

適正使用ガイド

医薬品の適正使用に欠かせない情報ですので、ご使用前に必ずお読みください。

ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

スパイクバックス™筋注

(旧販売名:COVID-19ワクチンモデルナ筋注)

Spikevax™ Intramuscular Injection (previously COVID-19 Vaccine Moderna Intramuscular Injection)

コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン(SARS-CoV-2)

劇薬 処方箋医薬品^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準:適用外

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。

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
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

スパイクバックス™筋注(旧販売名:COVID-19ワクチンモデルナ筋注)(以下、本剤)は、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症に係るワクチンの接種事業として接種されます。

本剤の接種にあたっては、最新の添付文書および本冊子、ならびに最新の情報をご確認のうえ、適正使用をお願いいたします。

本冊子では、本剤の有効性及び安全性に係る情報、本剤接種にあたって特に注意すべきショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎およびワクチン関連疾患増強等について紹介していますので、本剤の適正使用にお役立てください。

【本剤の最新情報の入手について】

最新の添付文書および本冊子を含む本剤の最新情報については、『武田薬品COVID-19ワクチン関連特設サイト(日本)』(<https://take-care-COVID-19.jp/>)に掲載しておりますのでご確認をお願いいたします。

【被接種者に対する情報提供について】

本剤の接種を受けた方、または接種を受ける予定のある方とその家族の方々に知っておいていただきたい情報をまとめた被接種者向け資料「スパイクバックス筋注の接種を受ける方へ」を『武田薬品COVID-19ワクチン関連特設サイト(日本)』(<https://take-care-COVID-19.jp/>)に掲載しておりますので、本剤の安全性に関する情報、接種に関する注意事項、副反応が発生した場合の対応などについて被接種者等に説明する際にご活用ください。



武田薬品工業株式会社

目次

1. はじめに	3
1.1 特例承認および承認条件	3
1.2 適正使用のお願い	4
2. 本剤について	6
2.1 本剤の構成物質	6
2.2 本剤の作用機序	6
2.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項	7
3. 効能または効果、用法および用量について	11
4. 安全性情報について	13
5. 各臨床試験について	14
5.1 国内第1/2相臨床試験 (NCT04677660)	14
5.2 海外第3相臨床試験 (COVE試験; NCT04470427)	20
5.3 海外第2/3相臨床試験 (TeenCOVE試験; NCT04649151)	26
5.4 海外第2a臨床試験 (201試験)パートB	30
6. 重大な副反応について	36
6.1 ショック、アナフィラキシーについて	36
6.2 心筋炎、心膜炎について	38
7. その他の注意について	39
8. 新型コロナウイルス感染症に係る ワクチン接種事業について	39
9. 有害事象が認められた場合のお願い	40
10. よくあるご質問について	41
11. 本剤の最新情報	44
12. 本剤に関する問い合わせ先	44

1. はじめに

1.1 特例承認および承認条件

○ 特例承認

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。

○ 承認条件

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

〈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。

1.2 適正使用のお願い

被接種者への接種を行う前に下記の確認と案内を行い、予防接種の可否を判断したうえで接種してください。

「予診票」の記入を確認してください。

被接種者またはご家族の方に予診票を記入していただいでください。

問診、検温および診察により、被接種者の健康状態を確認してください。

接種前の体温を確認してください。

⇒ 体温が**37.5℃以上**であった場合、**接種は延期**してください。

接種年齢を確認してください。

・初回免疫(1,2回目接種)⇒**12歳以上** ・追加免疫(3,4回目接種)⇒**18歳以上**

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチンの接種状況を確認してください。

ワクチンの接種状況	確認事項
他の新型コロナウイルスワクチンの接種を受けたことがない場合	⇒ 本剤の接種対象となります。
2回目の接種の場合	⇒ 「接種済証」等にて1回目の接種が本剤であることを確認してください(2回接種により効果が確認されていますので、原則として、他の新型コロナウイルスに対するワクチンと混同することなく接種してください)。 ⇒ 1回目接種から4週間経っていることを確認してください。
3回目の接種の場合	⇒ 2回目の接種から少なくとも5カ月経っていることを確認してください。
4回目の接種の場合	⇒ ベネフィットとリスクを考慮したうえで、高齢者等において、3回目の接種から少なくとも5カ月経っていることを確認してください。
他の新型コロナウイルスワクチンの接種を受けたことがある場合	⇒ 本剤接種の必要性を検討してください。なお、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ません。

接種不適当者および接種要注意者等に該当しないか確認してください。

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

- ① 明らかな発熱を呈している者
- ② 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- ③ 本剤の成分*1に対し、重度の過敏症*2の既往歴のある者

*1 「2.1 本剤の構成物質」参照(6ページ)

*2 アナフィラキシーまたは全身性の皮膚・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

- ④ 予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)】

- ① 血小板減少症または凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者
- ② 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

- 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
- ④ 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者およ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
- ⑤ 過去にけいれんの既往のある者
- 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^{※3}

※3 「10. よくあるご質問について」参照(41ページ)

【腎機能障害を有する者】

接種要注意者に該当

【肝機能障害を有する者】

接種要注意者に該当

【妊娠の可能性について確認してください】

妊婦また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してください。

【授乳中であるか確認してください】

予防接種上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討してください。本剤および本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明です。

【高齢者】

高齢者は一般に生理機能が低下しているため、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してください。

□ 本剤の有効性、接種上の注意および接種後に起こりうる副反応^{※4}などについて説明し、予診票による同意(署名)を確認したうえで、予防接種の可否を判断してください。

※4 「4. 安全性情報について」参照(13ページ)

□ 被接種者またはその保護者に、以下について事前に知らせてください。

- 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^{※5}の診察を受けること。
- 接種後の入浴は可能ですが、体調が悪いときは無理せず、様子を見ること。
- 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^{※5}に診察を受けるまた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あらわ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。
- 接種後の待機時間について、アナフィラキシーを含む重いアレルギー症状や血管迷走神経反射^{※6}を起こしたことがある方は、接種会場・医療機関にて30分程度待機すること^{※7}。その他の方は、接種後少なくとも15分間待機すること。
- 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、頻呼吸など)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^{※8}。

※5 接種医療機関の医師またはかかりつけ医

※6 主な症状:顔面蒼白、全身の冷感、血圧低下と徐脈、失禁、失神または意識消失

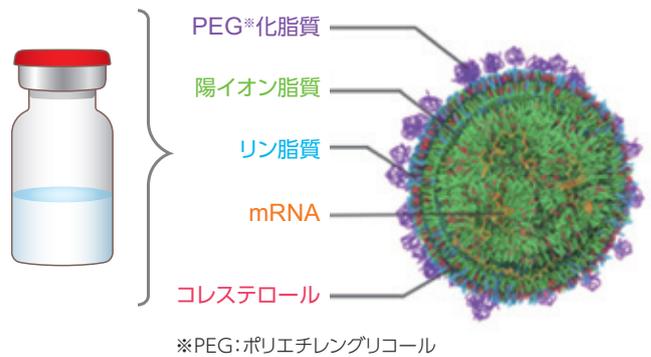
※7 「6.1 ショック、アナフィラキシーについて」参照(36～37ページ)

※8 「2.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項」参照(9ページ)、「6.2 心筋炎、心膜炎について」参照(38ページ)および「10. よくあるご質問について」Q&A 7(42ページ)

2. 本剤について

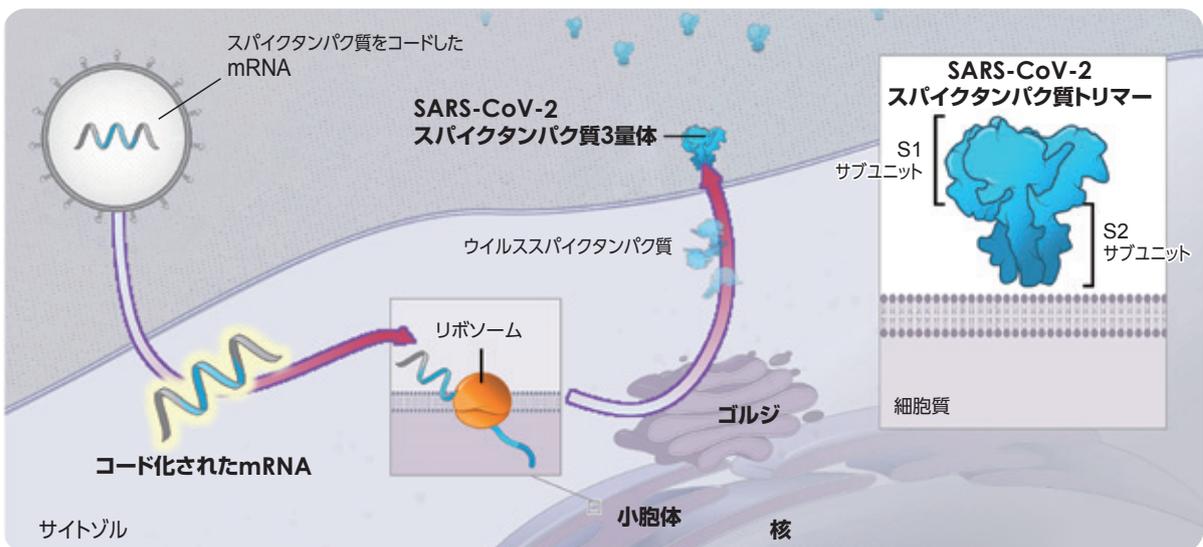
2.1 本剤の構成物質

本剤は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のスパイクタンパク質を発現するためのmRNAとそのmRNAの分解を防ぎ細胞に届けるための脂質ナノ粒子 (LNP) から構成されています。LNPIは4つの脂質成分 [陽イオン脂質;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)、コレステロール、リン脂質;1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、PEG化脂質;1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン (PEG2000-DMG)] から構成されています。また、本剤には、その他にトロマモール、トロマモール塩酸塩、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、精製白糖が含まれています。



2.2 本剤の作用機序

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



※本剤のデータではありませんが、同じ製造方法および組成のLNPにmRNAを封入した製剤をラットに筋肉内接種し、mRNAの持続時間を測定したところ、mRNA濃度は筋肉 (投与部位)、膝窩リンパ節、腋窩リンパ節、脾臓の順に高く、これらの組織では120時間後でも検出可能であり、消失半減期はそれぞれ14.9、34.8、31.1および63.0時間でした。それら以外の組織では24~72時間後には検出下限未満となりました (社内資料:承認時評価資料)。

2.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項

本剤の医薬品リスク管理計画※¹における重要な**特定されたリスク**※²として「**ショック、アナフィラキシー**」を設定しています。

本剤の海外第3相臨床試験[mRNA-1273-P301試験(初回免疫)、カットオフ日:2020年11月25日]および海外第2a相臨床試験[mRNA-1273-P201試験 パートB(追加免疫)、安全性データの抽出日:2021年8月16日]において、本剤接種との因果関係が否定できないショック、アナフィラキシーの症例の報告はありませんでした。海外における緊急使用許可(2020年12月18日)以降、2021年3月31日までに、アナフィラキシー関連事象(MedDRA標準検索式 アナフィラキシー反応)が530例報告されました(推定接種回数:2020年12月18日~2021年3月31日:78,494,588回)¹⁾。そのうち244例は、ブライトン分類²⁾(次頁参照)においてアナフィラキシーの症例定義(レベル1~3)を満たし、残りの286例は、症例定義を満たしていませんでした(レベル4または5)。また、定義を満たした症例において女性の割合は79.5%でした。ワクチン接種後3日間のリスクウィンドウに基づき、アナフィラキシーの報告率を検討したところ、本剤での報告率は37.85例/10万人・年と算出され、この報告率はACCESS(vACCine Covid-19 monitoring readinESS)によって提供されている、欧州各国におけるアナフィラキシーの報告率(最大値24.43例/10万人・年)³⁾よりも高くなりました。重篤なアナフィラキシー、アナフィラキシーショックが複数例報告されていること、およびショック、アナフィラキシーは生命を脅かす可能性があり医学的介入が必要となることから、重要な特定されたリスクとしました※³。

※¹ 医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から市販後に至るまで常にリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。医薬品リスク管理計画(以下、RMP)は、医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理をひとつの文書に分かり易くまとめ、調査・試験やリスクを低減するための取り組みの進捗に合わせて、または、定期的に確実に評価が行われるようにするものです。また、RMPを公表して、医療関係者のみなさまと市販後のリスク管理の内容を広く共有することで、市販後の安全対策の一層の充実強化が図られることが期待されます。

⇒ RMPは「武田薬品COVID-19ワクチン関連特設サイト(日本)」(<https://take-care-COVID-19.jp/>)またはPMDAホームページ(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>)で確認できます。

※² 医薬品との関連性がわかっているリスク

※³ 「6.1 ショック、アナフィラキシーについて」参照(36~37ページ)

1) 社内資料: Monthly Safety Report 03, date of this report: 15 Apr 2021

2) Rüggeberg JU et al. Vaccine. 2007; 25(31): 5675-84.

3) <http://www.encepp.eu/documents/DraftReport.pdf>

ブライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義

ワクチン接種後のアナフィラキシーに関する副反応評価の世界的基準である「ブライトン分類」を以下に示します。

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 徴候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル1	1つ以上のMajor皮膚症状および1つ以上のMajor循環器症状(または/および1つ以上のMajor呼吸器症状)
レベル2	2-1 1つ以上のMajor循環器症状および1つ以上のMajor呼吸器症状
	2-2 1つ以上のMajor循環器症状(または1つ以上のMajor呼吸器症状) および1つ以上の異なる器官(循環器および呼吸器は除く)で1つ以上のMinor症状
	2-3 1つ以上のMajor皮膚症状および1つ以上のMinor循環器症状(または/および1つ以上のMinor呼吸器症状)
レベル3	1つ以上のMinor循環器症状(または呼吸器症状) および2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上のMinor症状
レベル4	十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
レベル5	アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

臓器	Major症状	Minor症状
皮膚/粘膜症状	<input type="checkbox"/> 全身性じん麻疹もしくは全身性紅斑 <input type="checkbox"/> 血管浮腫(遺伝性ものを除く)、局所もしくは全身性 <input type="checkbox"/> 発疹を伴う全身性そう痒感	<input type="checkbox"/> 発疹を伴わない全身性そう痒感 <input type="checkbox"/> 全身がちくちくと痛む感覚 <input type="checkbox"/> 有痛性眼充血 <input type="checkbox"/> 接種局所のじん麻疹
循環器症状	<input type="checkbox"/> 測定された血圧低下 <input type="checkbox"/> 非代償性ショックの臨床的な診断(以下の3つ以上) ・ 頻脈 ・ 毛細血管再充満時間(3秒より長い) ・ 中枢性脈拍微弱 ・ 意識レベル低下もしくは意識消失	<input type="checkbox"/> 末梢性循環の減少(以下の2つ以上) ・ 頻脈 ・ 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い) ・ 意識レベルの低下
呼吸器症状	<input type="checkbox"/> 両側性喘鳴(気管支けいれん) <input type="checkbox"/> 上気道喘鳴 <input type="checkbox"/> 上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭) <input type="checkbox"/> 呼吸窮迫(以下の2つ以上) ・ 頻呼吸 ・ 補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋等) ・ 陥没呼吸 ・ チアノーゼ ・ 喉音発生	<input type="checkbox"/> 持続性乾性咳嗽 <input type="checkbox"/> 嘔声 <input type="checkbox"/> 咽喉閉塞感 <input type="checkbox"/> くしゃみ、鼻水 <input type="checkbox"/> 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器症状		<input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐
臨床検査		<input type="checkbox"/> 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

薬剤疫学 2015; 20(2): 55-62.より作成

- ⇒ 本剤の被接種者において有害事象が発現した場合には、速やかに、『武田薬品COVID-19ワクチン関連特設サイト(日本)』(<https://take-care-COVID-19.jp/>)にある“副反応報告窓口”等から弊社へご報告ください(40ページ参照)。
- ⇒ 新型コロナウイルスワクチンのアナフィラキシーを含む副反応疑いの報告等につきましては、「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」の一部改正について(<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0001.html>) および「新型コロナウイルス感染症に係るワクチンに関する予防接種後副反応疑い報告書の記載方法について」も参考にしてください(<https://www.pmda.go.jp/files/000240174.pdf>)。

本剤の医薬品リスク管理計画における**重要な特定されたリスク**として「**心筋炎、心膜炎**」を設定しています。

本剤の海外第3相臨床試験〔mRNA-1273-P301試験(初回免疫)、カットオフ日:2020年11月25日〕では、安全性解析対象集団(本剤群15,184例、プラセボ群15,166例)において、心筋炎の有害事象の報告はありませんでした。一方、心膜炎の有害事象は本剤群およびプラセボ群でそれぞれ2例(いずれも重篤)が報告されました。また、海外第2a相臨床試験〔mRNA-1273-P201試験パートB(追加免疫)、安全性データの抽出日:2021年8月16日〕では、心筋炎の有害事象の報告はありませんでしたが、追加免疫の接種後に心膜炎が1例報告されました。

海外における緊急使用許可(2020年12月18日)以降、2021年9月30日までに、日本を含む全世界から収集した心筋炎、心膜炎に関する自発報告等は2,113例^{*1}(うち、重篤は2,107例)でした^{*2}。国内における特例承認以降、2021年5月22日から2021年11月14日までに報告された心筋炎、心膜炎に関する国内副反応疑い報告^{*3}は195例^{*4}でした^{*5}。これらはいずれも重篤でした。また、本剤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(レセプト情報・特定健診等情報データベース)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ました¹⁾。

国内外において、本剤接種後に重篤な心筋炎、心膜炎(特に、若年男性)が複数例報告されており、さらに、心筋炎の多くは処置なく自然に回復するものの、軽度の呼吸困難または胸痛から心原性ショックおよび突然死に至る重篤な症状を呈することがあること、ならびに、心膜炎は重篤な合併症である心タンポナーデまたは慢性収縮性心膜炎を引き起こすことがあり、特に心タンポナーデは医学的介入を要し、処置しない場合は急速に致命的となり得ることから、重要な特定されたリスクとしました。

⇒ 被接種者またはその保護者に、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、頻呼吸など)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に事前に知らせてください^{*6}。

*1 MedDRAの日本語名称に、心筋炎または心膜炎を含む基本語(以下、PT)またはPTが心筋症である症例

*2 全世界の累積推定接種回数(2020年12月18日~2021年9月30日):275,252,007回

*3 医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律第68条の10第1項に基づき、「重篤」と判断された症例について報告されたもの。

*4 MedDRA PT(ver. 24.1)が心筋炎または心膜炎である症例

*5 国内の累積推定接種回数(2021年5月22日~2021年11月14日):31,768,352回(首相官邸Webサイト:2021年11月17日掲載データ参照)

*6 「1.2 適正使用のお願い」参照(5ページ)、「6.2 心筋炎、心膜炎について」参照(38ページ)および「10. よくあるご質問について」Q&A 7(42ページ)

1) 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(2021年12月3日開催)

本剤の医薬品リスク管理計画における**重要な潜在的リスク**^{※1}として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)^{※2}を設定しています。

本剤の海外第3相臨床試験 (mRNA-1273-P301試験 (追加免疫)、カットオフ日:2020年11月25日) および海外第2a相臨床試験 (mRNA-1273-P201試験 パートB (追加免疫)、安全性データの抽出日:2021年8月16日)において、ワクチン関連疾患増強を示唆する報告はありません。一方、海外における緊急使用許可 (2020年12月18日)以降、2021年3月31日までに、新型コロナウイルス感染症が1,659例報告されました (推定接種回数:2020年12月18日~2021年3月31日:78,494,588回)¹⁾。ブライトンコラボレーションによるワクチン関連疾患増強を定義するためのガイドライン²⁾を踏まえ、ワクチン接種日から新型コロナウイルス感染症の発症日までの期間に関する情報のある1,018例について、新型コロナウイルス感染症の発症日およびガイドラインにおける注目すべき臨床症状と一致する有害事象について評価したところ、疾患増強と特定される症例はありませんでした。したがって、緊急使用許可後に重篤例を含む新型コロナウイルス感染症が報告されていますが、現時点で、本剤によるワクチン関連疾患増強を示唆する十分な根拠はありません。

ワクチン関連疾患増強の主な機序として、Th2タイプの免疫応答に起因する好酸球浸潤を特徴とする気道炎症の誘発、および中和活性をほとんど示さない抗体がFc受容体を介してウイルスをマクロファージ内へ取り込み、その結果として感染増強や病態の重症化等が想定されています³⁾。

マウスを用いたSARS-CoVおよびMERS-CoVワクチンの非臨床研究^{4) 5)}、ならびにコットンラットを用いたRSウイルスワクチンの非臨床研究⁶⁾において、ワクチン接種に伴う疾患の増強が示唆されていることから、理論的に、新型コロナウイルスワクチン接種後、野生型新型コロナウイルスに曝露された被接種者において、疾患の増強、特に呼吸器疾患の増強を誘発し、重症化する可能性があると考えられています。

⇒ 現時点において、本剤接種によるワクチン関連疾患増強の発現リスクについては明確ではないため、添付文書での注意喚起は行っていませんが、製造販売後のワクチン関連疾患増強の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討します。

※1 関連性が疑われるが十分確認されていないリスク

※2 疾患増強は、感染症予防ワクチン接種により得られた抗体等により、以降の感染または感染後に生じる炎症が増強される現象と考えられていますが、現時点では発現機序の解明には至っていません。

1) 社内資料: Monthly Safety Report 03, date of this report: 15 Apr 2021

2) Munoz FM et al. Vaccine. 2021; 39(22): 3053-66.

3) Graham BS. Science. 2020; 368(6494): 945-6.

4) Bolles M et al. J Virol. 2011; 85(23): 12201-15.

5) Agrawal AS et al. Hum Vaccin Immunother. 2016; 12 (9): 2351-6.

6) Openshaw PJM et al. Vaccine. 2001(Suppl 1); 20: S27-S31.

3. 効能または効果、用法および用量について

【効能または効果】

SARS-CoV-2による感染症の予防

【効能または効果に関連する注意】

本剤の予防効果の持続期間は確立していない*。

* 海外第3相臨床試験において、SARS-CoV-2(新型コロナウイルス)による感染症に対する有効性は中間解析時および主要解析時で、それぞれ94.5%および94.1%でした。なお、中間解析時および主要解析時の2回目接種後の追跡期間(中央値)は、それぞれ49日および64日でした。本剤の予防効果の持続期間はわかっていませんが、海外第3相臨床試験は現在も継続中であり、引き続き有効性および安全性の検討が行われています。

【用法および用量】

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。

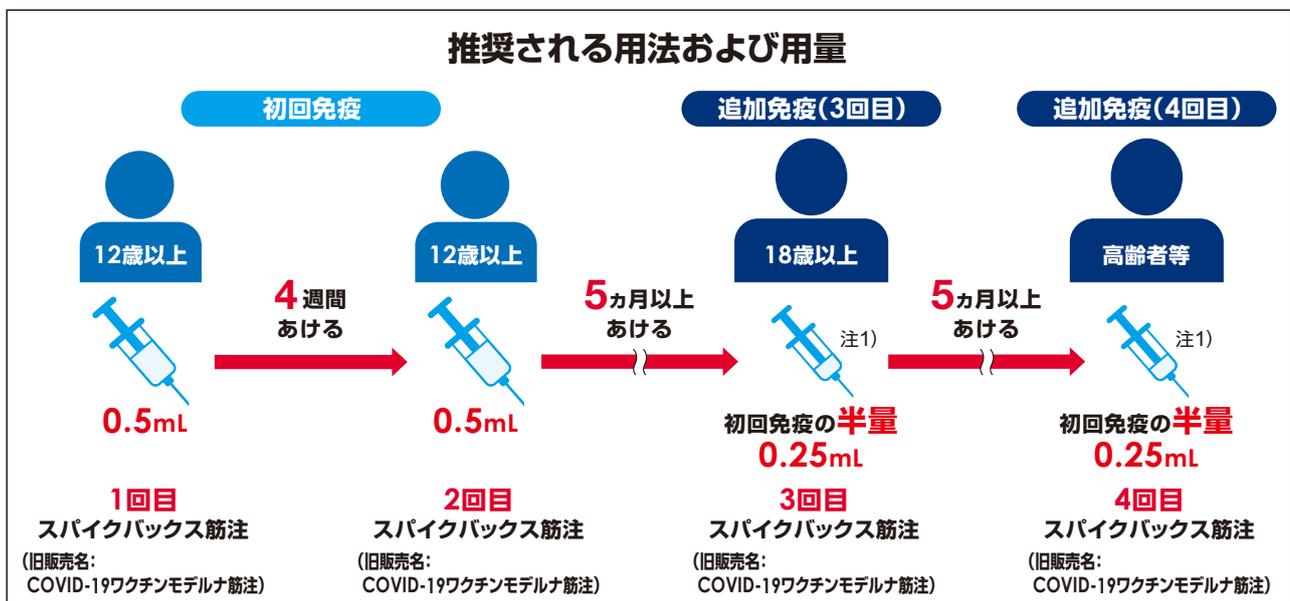
追加免疫: 1回**0.25mL**を筋肉内に接種する。

⇒ 追加免疫の1回用量は、初回免疫の**半量0.25mL**ですので、ご注意ください。

【用法および用量に関連する注意】

	初回免疫(1,2回目接種)	追加免疫(3,4回目接種)
接種対象者	12歳以上	18歳以上 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。
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。	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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うえで、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。
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。	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。

○ 効能または効果、用法および用量について



注1) パイアルの栓への20回を超える穿刺は行わないでください。

お願い

2～4回目の接種時には、接種済証等の記録を用いて、 これまで受けたワクチンの接種日や種類をご確認ください

- 初回免疫について、本剤は2回接種（1回用量：0.5mL）により効果が確認されていることから、原則として、他の新型コロナウイルスワクチンと混同することなく2回接種を行ってください。
ただし、新型コロナウイルス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ウイルスワクチンと異なる新型コロナウイルスワクチンを2回目に接種すること（交接種）**ができます。
- 追加免疫について、通常、本剤2回目の接種から少なくとも5カ月経過した後に3回目の接種（1回用量：0.25mL）を行うことができます。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うえで、高齢者等において、本剤3回目の接種から少なくとも5カ月経過した後に接種を判断することができます。他の新型コロナウイルスワクチンを接種した方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ません。
- 本剤と他の新型コロナウイルスワクチンの互換性に関するデータはありません。

※「必要がある場合」

- ・ 接種対象者が1回目に接種を受けた新型コロナウイルス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ウイルス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ウイルスワクチンと同一の新型コロナウイルスワクチンを2回目に接種することが困難であると判断した場合

※※「交接種の間隔」

- ・ 1回目の接種から27日以上の間隔をおいて2回目の接種を実施してください。
- ・ 前後に他の予防接種を行う場合は、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でください。

（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（7.0版）

<https://www.mhlw.go.jp/content/000869342.pdf>）

接種後も引き続き感染予防対策をとるよう、被接種者への指導をお願いします

不顕性感染を含めた新型コロナウイルス感染予防効果は臨床試験では評価されていません。また、本剤接種によってすべての被接種者に新型コロナウイルスによる感染症の予防が期待できるわけではありません。引き続き、基本的な感染予防対策（マスクの着用、密集・密接・密閉の回避、手洗いや咳エチケットなど）の実施の指導を合わせてお願いいたします。

4. 安全性情報について

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)注1)}		
その他	疲労(70.6%) ^{a)} 、悪寒(45.9%) ^{a)} 、発熱(15.4%) ^{a)}	顔面腫脹 ^{注2)}	

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(発現頻度10%以上の副反応のみ頻度を記載)

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または圧痛

注1) 臨床試験において、初回免疫時よりも発現割合が高い傾向がみられました〔5.4 海外第2a臨床試験(201試験)パートB(追加免疫)参照(30~31ページ)〕

注2) 「7. その他の注意について」参照(39ページ)

国内外の臨床試験において認められた副反応の中には、1回目接種後より2回目接種後の発現頻度が高いもの、非高齢者の方が高齢者より発現頻度が高いもの、また女性の方が男性より発現頻度が高いものが見られました¹⁾。

(本剤を用いた臨床試験における安全性情報の詳細は、国内第1/2相試験は14~19ページ、海外第3相臨床試験は20~25ページ、海外第2/3相試験は26~29ページおよび海外第2 a臨床試験パートBは30~35ページをご参照ください)。

【遅発性局所反応について】

局所反応の症状は、多くの場合、本剤接種1~2日後にあらわれますが、まれに接種1週間以降にあらわれる遅発性の局所反応(疼痛、腫脹、紅斑など)が報告されています。本剤接種後にこのような遅発性の局所反応があらわれた場合であっても、以降の接種は基本的には回避する必要はなく、「1.2 適正使用のお願い」に記載のとおり、本剤接種の可否を判断してください²⁾³⁾。

したがって、被接種者には接種後にこのような症状を含む副反応があらわれた場合は、次回の接種前に医師等に伝えるようお伝えください。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ますので、被接種者への説明の際にご活用ください。

1) 社内資料：承認時評価資料

2) <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/sicherheit-covid-19-impfstoffe-verzoegert-lokalreaktionen.html> (2021年7月1日アクセス時)

3) Blumenthal KG et al. N Engl J Med. 2021; 384(13): 1273-7.

5. 各臨床試験について

5.1 国内第1/2相臨床試験 (NCT04677660)(初回免疫)

承認時評価資料(CTD 2.7.6.4):国内第1/2相安全性および免疫原性試験(TAK-919-1501試験)

<試験概要>

目的	本剤の安全性、免疫原性をプラセボと比較して評価する
対象	20歳以上の日本人健康成人男女(200例)
方法	対象を本剤群(150例)またはプラセボ群(50例)に無作為に割り付け、それぞれ2回、28日間の間隔をあけて筋肉内に接種した。
主要評価項目	免疫原性: ・ Day57のスパイクタンパク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)および抗体陽転率(SCR) 安全性: ・ 各接種後7日間の局所性およ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

各臨床試験について

<免疫原性>

本剤の免疫原性として評価したDay57のスパイクタンパク特異的結合抗体価(主要評価項目)および中和抗体価(副次評価項目)

1) 結合抗体価

本治験では結合抗体価として、SARS-CoV-2スパイクタンパク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。本剤群では、Day 57のGMTは813.05、GMFRは1009.25倍であり、ベースラインから顕著に上昇した。SCRは100%であった。以上により、本剤2回接種により血清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Day 57のGMT、GMFRおよびSCRは、高齢者(65歳以上)および非高齢者(20~64歳)のいずれにおいても、本剤群でベースラインから顕著に上昇し、高齢者と非高齢者で同程度であった。

Day 57の結合抗体価の要約

		プラセボ群			本剤群		
		総数 N=49	20~64歳 N=39	65歳以上 N=10	総数 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)
	Day 57						
	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)
	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 n(%) (両側95% CI) ^{a)}	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)

N=評価例数、n=抗体陽転例数

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

2) 中和抗体価

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。本剤群では、Day 57のGMTは1731.1、GMFRは21.7倍であり、ベースラインから顕著に上昇した。SCRは100%であった。SARS-CoV-2ウイルスに対する中和抗体価のDay 57のGMT、GMFRおよびSCRは、高齢者およ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顕著に上昇し、高齢者と非高齢者で同程度であった。

Day 57の中和抗体価の要約

		プラセボ群			本剤群		
		総数 N=49	20～64歳 N=39	65歳以上 N=10	総数 N=146	20～64歳 N=97	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)
Day 57	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 (1579.0, 1897.8)	1727.4 (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 (19.8, 23.8)	21.6 (19.4, 24.1)	21.8 (18.3, 25.9)
	SCR n(%) (両側95% CI) ^{a)}	0 (0.0, 7.3)	0 (0.0, 9.0)	0 (0.0, 30.8)	146 (100) (97.5, 100.0)	97 (100) (96.3, 100.0)	49 (100) (92.7, 100.0)

N=評価例数、n=抗体陽転例数

a) 抗体価が検出限界 (LOD) または定量下限 (LLOQ) 未満からLODまたはLLOQ以上へ変化した被験者の割合、または、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>

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。

各接種後7日間の局所性およ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回目または2回目接種後の注射部位(局所性)の特定有害事象は、本剤群の被験者の大部分〔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。

本剤を接種した被験者において、局所性の特定有害事象の大部分は、接種後1~2日以内に発現し、持続期間中央値は概して1.0~3.0日であった。

1回目接種後、2回目接種後7日以内に発現した局所性の特定有害事象

		1回目接種後		2回目接種後	
		プラセボ群 N=50	本剤群 N=150	プラセボ群 N=50	本剤群 N=147
疼痛	事象全体	3(6.0)	124(82.7)	1(2.0)	125(85.0)
	Grade3以上*	0	2(1.3)	0	6(4.1)
リンパ節症	事象全体	2(4.0)	17(11.3)	3(6.0)	15(10.2)
	Grade3以上*	0	0	0	0
紅斑/発赤	事象全体	0	3(2.0)	0	26(17.7)
	Grade3以上*	0	0	0	5(3.4)
硬結	事象全体	0	9(6.0)	0	19(12.9)
	Grade3以上*	0	0	0	0
腫脹	事象全体	0	16(10.7)	0	24(16.3)
	Grade3以上*	0	2(1.3)	0	4(2.7)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

n(%)

* 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上と報告された有害事象

1回目接種後、2回目接種後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は下記のとおり。

	1回目接種後		2回目接種後	
	20~64歳 N=100	65歳以上 N=50	20~64歳 N=98	65歳以上 N=49
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

n(%)

1回目接種後、2回目接種後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は下記のとおり。

1回目接種後、男性の84.7%および女性の87.7%に、2回目接種後、男性の82.1%および女性の88.9%に局所性の特定有害事象がみられた。

	1回目接種後		2回目接種後	
	男性 N=85	女性 N=65	男性 N=84	女性 N=63
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

n(%)

2) 全身性特定有害事象

1回目または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。

本剤を接種した被験者において、全身性の特定有害事象の大部分は、接種後1～2日以内に発現し、持続期間中央値は概して1.0～2.0日であった。

1回目接種後、2回目接種後7日以内に発現した全身性の特定有害事象

		1回目接種後		2回目接種後	
		プラセボ群 N=50	本剤群 N=150	プラセボ群 N=50	本剤群 N=147
発熱 ^{*1}	事象全体	1 (2.0)	3 (2.0)	0	59 (40.1)
	Grade3以上 ^{*2}	1 (2.0)	1 (0.7)	0	8 (5.4)
疲労	事象全体	5 (10.0)	28 (18.7)	4 (8.0)	93 (63.3)
	Grade3以上 ^{*3}	0	0	0	26 (17.7)
筋肉痛	事象全体	2 (4.0)	56 (37.3)	5 (10.0)	73 (49.7)
	Grade3以上 ^{*3}	0	1 (0.7)	0	10 (6.8)
関節痛	事象全体	0	12 (8.0)	0	47 (32.0)
	Grade3以上 ^{*3}	0	0	0	11 (7.5)
悪心/嘔吐	事象全体	0	1 (0.7)	0	6 (4.1)
	Grade3以上 ^{*3}	0	0	0	0
悪寒	事象全体	1 (2.0)	8 (5.3)	0	74 (50.3)
	Grade3以上 ^{*3}	0	0	0	7 (4.8)
頭痛	事象全体	0	20 (13.3)	5 (10.0)	70 (47.6)
	Grade3以上 ^{*3}	0	0	0	10 (6.8)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

n(%)

*1: 38.0℃以上

*2: 39.0℃以上の発熱

*3: 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上と報告された有害事象

1回目接種後、2回目接種後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は下記のとおり。

	1回目接種後		2回目接種後	
	20～64歳 N=100	65歳以上 N=50	20～64歳 N=98	65歳以上 N=49
発熱*	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

n (%)

* 38.0℃以上

1回目接種後、2回目接種後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は下記のとおり。

1回目接種後、男性の38.8%および女性の58.5%に、2回目接種後、男性の75.0%および女性の92.1%に全身性の特定有害事象がみられた。

	1回目接種後		2回目接種後	
	男性 N=85	女性 N=65	男性 N=84	女性 N=63
発熱*	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

n (%)

* 38.0℃以上

各接種後28日間のその他の有害事象(主要評価項目)

各接種後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、頻尿および口腔咽頭痛各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、浮動性めまいおよび感覚鈍麻各1例)、プラセボ群で1例(2.0%) (事象名:関節痛および頸部痛各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なく、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(血液学的検査および生化学検査)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上昇および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、Day 57 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Day 57 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。

5.2 海外第3相臨床試験 (COVE試験; NCT04470427) (初回免疫)

承認時評価資料 (CTD 2.7.6.3) : 海外第3相安全性および免疫原性ピボタル試験 (mRNA-1273-P301試験)
Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, Baden LR et al. N Engl J Med. 2021; 384(5): 403-16.

本剤は、米国において約30,000例を対象に、第3相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験 (COVE試験) が実施され、中間報告が論文公表されている。

<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
対象	18歳以上で、確認されたSARS-CoV-2感染既往歴がなく、SARS-CoV-2感染リスクがある被験者 (COVID-19重症化リスクの高い被験者を含む) (約30000例)
方法	対象を1:1の比率で本剤群またはプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれ2回、28日間の間隔をあけて筋肉内に接種した。
主要評価項目	<p>有効性:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2回目の接種後14日以降に発症するCOVID-19に対する予防効果 (SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの有効性 (VE)) <p>安全性:</p> <ul style="list-style-type: none"> 各接種後7日間の局所性および全身性の特定有害事象 各接種後28日間の非特定有害事象 投与中止、治験参加中止、またはその両方に至った有害事象 重篤な有害事象
主な統計手法	約3万例の被験者を1:1の割合で本剤100 μ gを接種する群とプラセボを接種する群に盲検下で無作為に割り付けた。無作為化は、年齢およびCOVID-19重症化リスク因子の有無に基づき層別化した。65歳以上であること、および以下のうち1つ以上を満たすことを重症化リスクとした: 1) 慢性肺疾患または中等症から重症の喘息、2) 重大な心疾患、3) 重度の肥満、4) 糖尿病、5) 肝疾患、6) HIV感染症。なお、重症化リスクのある被験者を25~50%組み入れるものとした。ワクチンの有効性 (VE) は、2回目接種後14日以降に発生するCOVID-19発症のハザード比の低下率で定義され、層化Cox比例ハザードモデルを用いて、プラセボと比較した本剤のVEを評価した。

<有効性>

2回目の接種後14日以降に発症するCOVID-19に対する予防効果(主要評価項目)

主要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。中間解析はCOVID-19確定例が95例、主要解析は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VEを評価した。解析結果は下表のとおり。

SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	本剤群		プラセボ群		VE(%) [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つ以上の全身症状または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

VE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。

重症COVID-19の予防効果(副次評価項目)

主要解析の時点で、重症のCOVID-19が30例報告され、すべてプラセボ群での発症であった(プラセボ群30例、本剤群0例)。本剤の2回目接種後の重症のCOVID-19発症予防のVEの点推定値は100%であった。

<安全性>

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について、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(1.3%)は本剤群の発現頻度(1.5%)と同程度であり、診察を要した非特定有害事象および重篤な非特定有害事象の発現頻度も同様であった。

各接種後28日間に認められた非特定有害事象(主要評価項目)

	全年齢層		18~64歳		65歳以上	
	プラセボ群 N=15,166	本剤群 N=15,185	プラセボ群 N=11,416	本剤群 N=11,415	プラセボ群 N=3,750	本剤群 N=3,770
全ての非特定有害事象	3,277(21.6)	3,632(23.9)	2,463(21.6)	2,674(23.4)	814(21.7)	958(25.4)
重篤な非特定有害事象	89(0.6)	93(0.6)	46(0.4)	54(0.5)	43(1.1)	39(1.0)
死亡に至った非特定有害事象	3(<0.1)	2(<0.1)	1(<0.1)	1(<0.1)	2(<0.1)	1(<0.1)
診察を要した非特定有害事象	1,465(9.7)	1,372(9.0)	1,051(9.2)	991(8.7)	414(11.0)	381(10.1)
2回目接種の中止に至った非特定有害事象	80(0.5)	50(0.3)	62(0.5)	37(0.3)	18(0.5)	13(0.3)
試験への参加中止に至った非特定有害事象	2(<0.1)	2(<0.1)	0	1(<0.1)	2(<0.1)	1(<0.1)
重度な非特定有害事象	202(1.3)	234(1.5)	132(1.2)	156(1.4)	70(1.9)	78(2.1)

N=評価例数、n=発現例数

n(%)

各接種後28日間で発現頻度がいずれかの群で1%以上であった非特定有害事象(重篤、非重篤含む)

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

N=評価例数、n=発現例数

n(%)

各接種後7日間の局所性および全身性の特定有害事象(主要評価項目)

1) 特定有害事象全般

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。

接種後7日間に認められた特定有害事象(AEs)

	接種	1回目接種時 発現例数(%)					接種	2回目接種時 発現例数(%)				
		合計	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4		合計	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全ての特定AEs	VA N=15,168	13,319 (87.8)	9,342 (61.6)	3,124 (20.6)	848 (5.6)	5 (<0.1)	VA N=14,677	13,534 (92.2)	4,855 (33.1)	5,781 (39.4)	2,884 (19.6)	14 (<0.1)
	PL N=15,155	7,284 (48.1)	5,147 (34.0)	1,770 (11.7)	361 (2.4)	6 (<0.1)	PL N=14,566	6,232 (42.8)	4,354 (29.9)	1,534 (10.5)	341 (2.3)	3 (<0.1)
局所性特定AEs	VA N=15,164	12,765 (84.2)	10,731 (70.8)	1,505 (9.9)	529 (3.5)	0	VA N=14,673	13,006 (88.6)	8,778 (59.8)	3,208 (21.9)	1,020 (7.0)	0
	PL N=15,151	2,997 (19.8)	2,837 (18.7)	82 (0.5)	78 (0.5)	0	PL N=14,562	2,735 (18.8)	2,581 (17.7)	82 (0.6)	72 (0.5)	0
全身性特定AEs	VA N=15,167	8,320 (54.9)	5,372 (35.4)	2,946 (16.5)	447 (2.9)	5 (<0.1)	VA N=14,677	11,652 (79.4)	3,723 (25.4)	5,590 (38.1)	2,325 (15.8)	14 (<0.1)
	PL N=15,155	6,399 (42.2)	4,346 (28.7)	1,739 (11.5)	308 (2.0)	6 (<0.1)	PL N=14,565	5,323 (36.5)	3,526 (24.2)	1,512 (10.4)	282 (1.9)	3 (<0.1)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)

特定AEs: (以下局所性) 疼痛、紅斑(発赤)、腫脹(硬結)、注射部位と同じ腋窩の腫脹または圧痛(リンパ節症)、(以下全身性) 38℃以上の発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心/嘔吐、悪寒を貸与した電子日記や電話によりその有無を評価した有害事象。

VA: 本剤群 PL: プラセボ群

2) 局所性特定有害事象

本剤群では、局所性特定有害事象の重症度は主にグレード1または2であり、1回目および2回目接種後それぞれ中央値で2.0日および3.0日持続した。主な事象は疼痛であった。

接種後7日間以内の局所性特定有害事象

	接種	1回目接種時 発現例数(%)					接種	2回目接種時 発現例数(%)				
		合計	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4		合計	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
疼痛	VA N=15,164	12,690 (83.7)	10,990 (72.5)	1,284 (8.5)	416 (2.7)	0	VA N=14,673	12,943 (88.2)	9,498 (64.7)	2,841 (19.4)	604 (4.1)	0
	PL N=15,151	2,658 (17.5)	2,549 (16.8)	54 (0.4)	55 (0.4)	0	PL N=14,562	2,477 (17.0)	2,378 (16.3)	59 (0.4)	40 (0.3)	0
リンパ節症	VA N=15,163	1,553 (10.2)	1,395 (9.2)	109 (0.7)	49 (0.3)	0	VA N=14,673	2,090 (14.2)	1,737 (11.8)	286 (1.9)	67 (0.5)	0
	PL N=15,151	722 (4.8)	668 (4.4)	27 (0.2)	27 (0.2)	0	PL N=14,562	567 (3.9)	521 (3.6)	27 (0.2)	19 (0.1)	0
紅斑(発赤)	VA N=15,163	430 (2.8)	267 (1.8)	121 (0.8)	42 (0.3)	0	VA N=14,673	1,257 (8.6)	442 (3.0)	528 (3.6)	287 (2.0)	0
	PL N=15,151	67 (0.4)	47 (0.3)	7 (<0.1)	13 (<0.1)	0	PL N=14,562	56 (0.4)	38 (0.3)	3 (<0.1)	15 (0.1)	0
腫脹(硬結)	VA N=15,163	932 (6.1)	605 (4.0)	245 (1.6)	82 (0.5)	0	VA N=14,673	1,789 (12.2)	890 (6.1)	645 (4.4)	254 (1.7)	0
	PL N=15,151	52 (0.3)	39 (0.3)	7 (<0.1)	6 (<0.1)	0	PL N=14,562	49 (0.3)	29 (0.2)	9 (<0.1)	11 (<0.1)	0

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)

特定AEs: 貸与した電子日記や電話によりその有無を評価した有害事象。

VA:本剤群 PL:プラセボ群

1回目接種後、2回目接種後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は下記のとおり。

	1回目接種後		2回目接種後	
	18~64歳 N=11,406	65歳以上 N=3,762	18~64歳 N=10,985	65歳以上 N=3,692
疼痛	9,908(86.9) ^{a)}	2,782(74.0) ^{b)}	9,873(89.9) ^{d)}	3,070(83.2) ^{e)}
リンパ節症	1,322(11.6) ^{a)}	231(6.1) ^{c)}	1,775(16.2) ^{d)}	315(8.5) ^{e)}
紅斑(発赤)	344(3.0) ^{a)}	86(2.3) ^{c)}	982(8.9) ^{d)}	275(7.5) ^{e)}
腫脹(硬結)	767(6.7) ^{a)}	165(4.4) ^{c)}	1,389(12.6) ^{d)}	400(10.8) ^{e)}

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数

a) N=11,402、b) N=3,762、c) N=3,761、d) N=10,984、e) N=3,689

n(%)

1回目接種後、2回目接種後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は下記のとおり。

	1回目接種後		2回目接種後	
	男性 N=7,913	女性 N=7,255	男性 N=7,644	女性 N=7,033
疼痛	6,413(81.1) ^{a)}	6,277(86.6) ^{c)}	6,564(85.9) ^{d)}	6,379(90.7) ^{e)}
リンパ節症	726(9.2) ^{b)}	827(11.4) ^{c)}	890(11.6) ^{d)}	1,200(17.1) ^{e)}
紅斑(発赤)	162(2.0) ^{b)}	268(3.7) ^{c)}	430(5.6) ^{d)}	827(11.8) ^{e)}
腫脹(硬結)	422(5.3) ^{b)}	510(7.0) ^{c)}	726(9.5) ^{d)}	1,063(15.1) ^{e)}

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数 n(%)
a) N=7,912、b) N=7,911、c) N=7,252、d) N=7,643、e) N=7,030

3) 全身性特定有害事象

本剤群では、全身特定有害事象の重症度は主にグレード1または2であった。1回目接種後に比較的良好にみられた全身性特定有害事象は疲労および頭痛であり、2回目接種後に比較的良好にみられた全身性特定有害事象は、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛および悪寒であった。本剤群における全身性の特定有害事象の持続期間は、1回目接種後および2回目接種後ともに中央値で2.0日であった。

接種後7日間以内の全身性特定有害事象

	接種	1回目接種時 発現例数(%)					接種	2回目接種時 発現例数(%)				
		合計	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4		合計	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
発熱	VA N=15,164	115 (0.8)	74 (0.5)	26 (0.2)	11 (<0.1)	4 (<0.1)	VA N=14,669	2,278 (15.5)	1,364 (9.3)	699 (4.8)	202 (1.4)	13 (<0.1)
	PL N=15,153	44 (0.3)	29 (0.2)	7 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (<0.1)	PL N=14,559	43 (0.3)	33 (0.2)	5 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
疲労	VA N=15,163	5,635 (37.2)	3,599 (23.7)	1,885 (12.4)	150 (1.0)	1 (<0.1)	VA N=14,673	9,582 (65.3)	3,432 (23.4)	4,722 (32.2)	1,428 (9.7)	0
	PL N=15,150	4,133 (27.3)	2,709 (17.9)	1,319 (8.7)	105 (0.7)	0	PL N=14,560	3,403 (23.4)	2,182 (15.0)	1,115 (7.7)	106 (0.7)	0
筋肉痛	VA N=15,163	3,441 (22.7)	2,445 (16.1)	906 (6.0)	90 (0.6)	0	VA N=14,673	8,508 (58.0)	3,239 (22.1)	3,951 (26.9)	1,318 (9.0)	0
	PL N=15,150	2,071 (13.7)	1,567 (10.3)	457 (3.0)	47 (0.3)	0	PL N=14,560	1,809 (12.4)	1,300 (8.9)	457 (3.1)	52 (0.4)	0
関節痛	VA N=15,163	2,511 (16.6)	1,846 (12.2)	604 (4.0)	60 (0.4)	1 (<0.1)	VA N=14,673	6,284 (42.8)	2,802 (19.1)	2,712 (18.5)	770 (5.2)	0
	PL N=15,150	1,783 (11.8)	1,341 (8.9)	405 (2.7)	37 (0.2)	0	PL N=14,560	1,569 (10.8)	1,142 (7.8)	383 (2.6)	44 (0.3)	0
悪心/ 嘔吐	VA N=15,163	1,262 (8.3)	1,048 (6.9)	204 (1.3)	10 (<0.1)	0	VA N=14,673	2,785 (19.0)	2,090 (14.2)	674 (4.6)	20 (0.1)	1 (<0.1)
	PL N=15,150	1,074 (7.1)	890 (5.9)	172 (1.1)	12 (<0.1)	0	PL N=14,560	934 (6.4)	756 (5.2)	167 (1.1)	11 (<0.1)	0
悪寒	VA N=15,163	1,253 (8.3)	940 (6.2)	289 (1.9)	24 (0.2)	0	VA N=14,673	6,482 (44.2)	2,899 (19.8)	3,392 (23.1)	191 (1.3)	0
	PL N=15,150	878 (5.8)	706 (4.7)	158 (1.0)	14 (<0.1)	0	PL N=14,560	809 (5.6)	626 (4.3)	166 (1.1)	17 (0.1)	0
頭痛	VA N=15,163	4,951 (32.7)	3,953 (26.1)	727 (4.8)	271 (1.8)	0	VA N=14,673	8,602 (58.6)	4,084 (27.7)	3,139 (21.4)	659 (4.5)	0
	PL N=15,150	4,027 (26.6)	3,306 (21.8)	525 (3.5)	196 (1.3)	0	PL N=14,562	3,410 (23.4)	2,739 (18.8)	509 (3.5)	162 (1.1)	0

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)
特定AEs: 貸与した電子日誌や電話によりその有無を評価した有害事象。
VA: 本剤群 PL: プラセボ群

1回目接種後、2回目接種後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は下記のとおり。

	1回目接種後		2回目接種後	
	18~64歳 N=11,406 ^{a)}	65歳以上 N=3,762 ^{b)}	18~64歳 N=10,985 ^{c)}	65歳以上 N=3,692 ^{d)}
発熱	105(0.9)	10(0.3)	1,908(17.4)	370(10.0)
疲労	4,384(38.4)	1,251(33.3)	7,430(67.6)	2,152(58.3)
筋肉痛	2,699(23.7)	742(19.7)	6,769(61.6)	1,739(47.1)
関節痛	1,893(16.6)	618(16.4)	4,993(45.5)	1,291(35.0)
悪心/嘔吐	1,068(9.4)	194(5.2)	2,348(21.4)	437(11.8)
悪寒	1,051(9.2)	202(5.4)	5,341(48.6)	1,141(30.9)
頭痛	4,030(35.3)	921(24.5)	6,898(62.8)	1,704(46.2)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数 n(%)

a) 発熱はN=11,404、それ以外はN=11,402、b) 発熱はN=3,760、それ以外はN=3,761

c) 発熱はN=10,979、それ以外はN=10,984、d) 発熱はN=3,690、それ以外はN=3,689

また、1回目接種後、2回目接種後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は下記のとおり。

	1回目接種後		2回目接種後	
	男性 N=7,913 ^{a)}	女性 N=7,255 ^{b)}	男性 N=7,644 ^{c)}	女性 N=7,033 ^{d)}
発熱	50(0.6)	65(0.9)	1,002(13.1)	1,276(18.1)
疲労	2,667(33.7)	2,968(40.9)	4,692(61.4)	4,890(69.6)
筋肉痛	1,761(22.3)	1,680(23.2)	4,221(55.2)	4,287(61.0)
関節痛	1,306(16.5)	1,205(16.6)	3,119(40.8)	3,165(45.0)
悪心/嘔吐	505(6.4)	757(10.4)	1,029(13.5)	1,756(25.0)
悪寒	627(7.9)	626(8.6)	3,170(41.5)	3,312(47.1)
頭痛	2,217(28.0)	2,734(37.7)	4,028(52.7)	4,574(65.1)

N=評価例数(電子日誌により評価した例数)、n=発現例数 n(%)

a) 発熱はN=7,910、それ以外はN=7,911、b) 発熱はN=7,254、それ以外はN=7,252

c) 発熱はN=7,638、それ以外はN=7,643、d) 発熱はN=7,031、それ以外はN=7,030

5.3 海外第2/3相臨床試験 (TeenCOVE試験; NCT04649151) (初回免疫)

本剤は、米国において約3,700例を対象に、第2/3相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験 (TeenCOVE試験) が実施され、12歳以上17歳以下に対する免疫原性、有効性および安全性データが評価された。

<試験概要>

目的	本剤の免疫原性、有効性および安全性をプラセボと比較して評価する
対象	健康な12~17歳の3,732名の被験者(12~15歳 2,773名、16~17歳 959名)
方法	対象を2:1の比率で本剤群またはプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれ2回、28日間の間隔をあけて筋肉内に接種した。
評価項目	<p>免疫原性(主要評価項目):</p> <ul style="list-style-type: none"> 海外第3相試験 (COVE試験) の18~25歳における、Day 57 (2回目の接種後28日) の本剤接種群における血清中和抗体価の幾何平均および中和抗体応答率に対する非劣性 <p>有効性(副次評価項目):</p> <ul style="list-style-type: none"> 2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19確定例 <p>安全性(主要評価項目):</p> <ul style="list-style-type: none"> 各接種後7日間の局所性および全身性の特定有害事象 各接種後28日間の非特定有害事象 医療機関の受診を要する有害事象 重篤な有害事象、医療機関の受診を要する有害事象および特に注目すべき有害事象として小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) *
主な統計手法	(i) 血清中和抗体価がCOVID-19の防御閾値以上となった被験者の割合、または、そのような防御閾値が認められない場合は、(ii) 本剤接種群の (a) 血清中和抗体価の幾何平均 (GM値) および (b) 中和抗体応答率の両方が、海外第3相臨床試験 (COVE試験) に登録された若年成人 (18~25歳) の本剤接種群から得られたものと比較して非劣性であることを示すことにより、ワクチンの有効性を推測した。ワクチンの有効性 (VE) は、本剤群対プラセボ群の「1-罹患率 (人年)」の比として定義された。

* 小児多系統炎症性症候群¹⁾ (MIS-C): 心臓、肺、腎臓、脳、皮膚、目、胃腸など、様々な部位が炎症を起こす疾患で、罹患した小児は、発熱、腹痛、嘔吐、下痢、首の痛み、発疹、目の充血や疲れやすさなどの様々な症状を呈する。原因は不明であるが、MIS-Cの患者はSARS-CoV-2感染者もしくはCOVID-19患者が周囲にいた子供たちが多い。

1) <https://www.cdc.gov/mis-c/index.html>

<免疫原性>

本剤の免疫原性として評価したDay57の血清中和抗体価に関する非劣性(主要評価項目)

12~17歳の年齢群における本剤の有効性を推論するため、本試験における血清中和抗体価の幾何平均 (GM値) および中和抗体応答率両方の、海外第3相臨床試験 (COVE試験) における若年成人被験者 (18~25歳) に対する非劣性を示すことにより、COVID-19の予防効果を推測した。

本試験では中和抗体としてシュードウイルス中和アッセイにより測定された血清中和抗体価 (ID₅₀*) を測定した。試験の成功基準である幾何平均比に基づく非劣性は、非劣性マージンが1.5で、かつ幾何平均の点推定値が0.8以上、中和抗体応答率の差に基づく非劣性は非劣性マージンが10%で、かつ中和抗体応答率の差の点推定値が-5.0以上とした。

本試験の解析の対象となったPer-Protocol免疫原性サブセットは、2回の本剤接種を完了し、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査および血清検査が陰性であり、ベースライン(1日目)および57日目の抗体測定を行い、プロトコールからの重大な逸脱がなかった被験者で構成されている。

一方、COVE試験からの免疫原性は本剤を接種された若年成人（18～25歳）の305例を解析対象とした。本試験における本剤接種群と、COVE試験群の血清中和抗体価の幾何平均比は1.077（95% CI:0.939, 1.236）で、1.5倍の非劣性基準を満たしていた（すなわち、幾何平均比の95% CIの下限>0.67）。57日目の本試験における本剤接種群とCOVE試験群の中和抗体応答率の差は0.2（95% CI:-1.8, 2.4）であり、10%の非劣性基準を満たした（抗体応答率の差の95% CIの下限値は>-10%）。2つの主要評価項目はいずれも事前に設定した非劣性の基準に合致したため、免疫原性のエンドポイントは達成された。

* ID₅₀: 50%阻害希釈倍率

シュドウイルス中和アッセイ(ID₅₀)に対する血清中和抗体価と中和抗体応答率の57日目の解析

	COVE試験群(18～25歳)		本試験群(12～17歳)		GMR [両側95% CI] ^{b,e)}
	N	GLSM ^{a,e)} [両側95% CI]	N	GLSM ^{a,e)} [両側95% CI]	
血清中和抗体価 (ID ₅₀)	296	1301.312 [1176.979, 1438.780]	340	1401.670 [1276.300, 1539.355]	1.077 [0.939, 1.236]
中和抗体価 (ID ₅₀)からみた 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] ^{d)}
	292/296	98.6 [96.6, 99.6]	336/340	98.8 [97.0, 99.7]	0.2 [-1.8, 2.4]

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

b) 非劣性の成功基準:GMR(12～17歳/18～25歳)の両側95%CI下限>0.67、かつ、GMRの点推定値が>0.8

c) 抗体価が定量下限(LLOQ)未満からLLOQ以上へ変化した被験者の割合、またはベースラインから3.3倍以上上昇した被験者の割合

d) 非劣性の成功基準:抗体応答率の差(12～17歳-18歳～25歳)の両側95%CI下限>-10%、かつ、抗体応答率の差の点推定値が>-5%

e) 臨床試験(海外第2/3試験、海外第3相試験(18～25歳))を固定効果としたANCOVA

<有効性>

2回目接種後14日以降に発症したCOVID-19に対する予防効果(副次評価項目)

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

プラセボ群		本剤群		VE(%) [両側95% CI]
解析対象 (例)	COVID-19 確定例(例)	解析対象 (例)	COVID-19 確定例(例)	
1,042	4	2,139	0	100 [28.9, NE]

NE:評価不能

COVID-19確定例:RT-PCR検査陽性かつ2つ以上の全身症状または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>

本解析には、本試験に参加したすべての被験者の安全性データが含まれている。本安全性データには、2回目接種後、2カ月の観察が完了した被験者1,561例(41.9%、本剤群:1,087例、プラセボ群:474例)が含まれ、2回目接種後1カ月の観察が完了した被験者は3,625例(97.3%、本剤群:2,452例、プラセボ群:1,173例)であった。

各接種後7日間の局所性および全身性の特定有害事象(主要評価項目)

特定有害事象は、少なくとも1回以上治験薬の接種を受け、特定有害事象のデータを提供したすべての被験者を対象に解析した。

1) 局所性特定有害事象

局所性特定有害事象の1回目接種後の発現頻度は本剤群94.2%、プラセボ群36.8%であった。

2回目接種後では、本剤群93.4%、プラセボ群32.6%であった。

発現頻度の高かった局所性特定有害事象は注射部位疼痛で、1回目接種後の発現頻度は本剤群93.1%、プラセボ群34.8%であった。2回目接種後の発現頻度は、本剤群92.4%、プラセボ群30.3%であった。

本剤群では、局所性特定有害事象の重症度は主にグレード1または2であった。

なお、1回目および2回目接種後1~2日で出現し、それぞれ中央値で3日持続した。

接種後7日間に認められた局所性特定有害事象

	1回目接種後		2回目接種後	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
疼痛				
Grade3	N=1,238 431 (34.8)	N=2,482 2,310 (93.1)	N=1,220 370 (30.3)	N=2,478 2,290 (92.4)
Grade4	1 (<0.1) 0	133 (5.4) 0	3 (0.2) 0	126 (5.1) 0
紅斑(発赤)				
Grade3	N=1,238 8 (0.6)	N=2,482 334 (13.5)	N=1,220 11 (0.9)	N=2,478 484 (19.5)
Grade4	0 0	21 (0.8) 0	0 0	72 (2.9) 0
腫脹(硬結)				
Grade3	N=1,238 12 (1.0)	N=2,482 403 (16.2)	N=1,220 12 (1.0)	N=2,478 509 (20.5)
Grade4	0 0	27 (1.1) 0	0 0	56 (2.3) 0
リンパ節症				
Grade3	N=1,238 101 (8.2)	N=2,481 578 (23.3)	N=1,220 61 (5.0)	N=2,477 519 (21.0)
Grade4	0 0	10 (0.4) 0	0 0	7 (0.3) 0

N:評価例数(電子日誌により評価した例数)
n(%)

2) 全身性特定有害事象

全身性特定有害事象の1回目接種後発現頻度は、本剤群68.5%、プラセボ群55.5%であった。2回目接種後では本剤群86.1%、プラセボ群46.0%であった。

本剤群では、全身性特定有害事象の重症度は主にグレード1または2であった。

本剤群の全身性特定有害事象は、各接種の1～2日後に発現し、持続期間は中央値で2.0日であった。

接種後7日間に認められた全身性特定有害事象

	1回目接種後		2回目接種後	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
発熱	N=1,238	N=2,480	N=1,219	N=2,477
≥ 38.0°C	12 (1.0)	63 (2.5)	12 (1.0)	302 (12.2)
38.0 to 38.4°C	9 (0.7)	36 (1.5)	6 (0.5)	162 (6.5)
38.5 to 38.9°C	2 (0.2)	18 (0.7)	4 (0.3)	93 (3.8)
39 to 40.0°C	1 (<0.1)	9 (0.4)	1 (<0.1)	46 (1.9)
>40.0°C	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頭痛	N=1,238	N=2,480	N=1,220	N=2,478
Grade3	477 (38.5)	1,106 (44.6)	370 (30.3)	1,739 (70.2)
Grade4	17 (1.4)	56 (2.3)	14 (1.1)	112 (4.5)
	0	0	0	1 (<0.1)
疲労	N=1,238	N=2,481	N=1,220	N=2,478
Grade3	453 (36.6)	1,188 (47.9)	353 (28.9)	1,679 (67.8)
Grade4	18 (1.5)	33 (1.3)	10 (0.8)	188 (7.6)
	0	0	0	0
筋肉痛	N=1,238	N=2,480	N=1,220	N=2,477
Grade3	205 (16.6)	668 (26.9)	153 (12.5)	1,154 (46.6)
Grade4	10 (0.8)	24 (1.0)	3 (0.2)	129 (5.2)
	0	0	0	0
関節痛	N=1,238	N=2,480	N=1,220	N=2,477
Grade3	143 (11.6)	371 (15.0)	113 (9.3)	716 (28.9)
Grade4	5 (0.4)	15 (0.6)	2 (0.2)	57 (2.3)
	0	0	0	0
悪心/嘔吐	N=1,238	N=2,480	N=1,220	N=2,477
Grade3	110 (8.9)	281 (11.3)	106 (8.7)	591 (23.9)
Grade4	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
	0	0	0	1 (<0.1)
悪寒	N=1,238	N=2,480	N=1,220	N=2,477
Grade3	138 (11.1)	456 (18.4)	97 (8.0)	1,066 (43.0)
Grade4	1 (<0.1)	4 (0.2)	0	11 (0.4)
	0	0	0	0

N: 評価例数 (電子日誌により評価した例数)
n (%)

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、非特定有害事象は本剤群20.5%、プラセボ群15.9%で同程度であり、診察を要した非特定有害事象(本剤群:6.3%、プラセボ群6.5%)、重篤な有害事象(本剤群、プラセボ群ともに0.1%未満)の発現頻度も同様であった。治験期間を通して、死亡および小児多系統炎症性症候群は認められなかった。

5.4 海外第2a相臨床試験（201試験）パートB（追加免疫）

<試験概要>

目的	本剤を初回免疫として2回接種した（パートA）被験者に対して、本剤を追加免疫として1回接種したときの安全性および免疫原性を評価した
対象	18歳以上の健康成人男女
方法	初回免疫として本剤0.25mL*または0.5mLを2回接種した被験者に、2回目接種の6～8ヵ月後に本剤0.25mLを追加免疫として1回筋肉内接種し、非盲検下で評価した。
主要評価項目	<p>安全性(主要評価項目):</p> <ul style="list-style-type: none"> 接種後7日間の局所性および全身性の特定有害事象 接種後28日間の非特定有害事象 全治験期間の診療を要した有害事象 (MAAE) 全治験期間の重篤な有害事象 バイタルサインおよび身体所見 <p>免疫原性(主要評価項目):</p> <p>海外第2a相臨床試験（201試験）で追加免疫後（Day29）および海外第3相臨床試験（COVE試験）の初回免疫後のピーク時（Day57）におけるSARS-CoV-2特異的中和抗体の幾何平均抗体価（GMT）の比（GMR）および抗体応答率（SRR）</p>
主な統計手法	<p>追加免疫後のSARS-CoV-2特異的中和抗体の幾何平均抗体価（GMT）および抗体応答率（SRR）について、初回免疫後の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およびSRRを主要評価項目とし、海外第3相臨床試験（COVE試験）に対する非劣性を検証する免疫ブリッジング解析を実施した。</p> <p>海外第2a相試験（201試験パートB）の本剤接種Day 29の免疫応答と、海外第3相臨床試験（COVE試験）のDay 57の免疫応答の差を評価するため、共分散分析（ANCOVA）モデルを使用した。モデルには、201試験パートBのDay 29および301試験パートAのDay 57における抗体価の対数変換値を従属変数、接種群を説明変数とし、年齢（65歳未満、65歳以上）で調整した。各接種群の中和抗体価の幾何最小二乗平均値（GLSM）およびその両側95% CIを算出した。モデルによるGLSMおよび対応する95% CIの推定値（対数スケール）を逆変換し、元のスケールにおけるこれらの推定値を得た。接種群間差を評価するために、GLSM比から推定したGMRおよびその両側95% CIを示した。</p>

* 初回免疫の承認用量は0.5mLである

<安全性>

初回免疫0.25mL+追加免疫0.25mL、初回免疫0.5mL+追加免疫0.25mLおよびこれらの併合データを示す。

各接種後7日間の局所性およ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

安全性データの解析対象集団のうち、被験者日誌により特定有害事象のデータが得られた被験者において、追加免疫として1回接種後7日以内にみられた局所性の特定有害事象を示す。あわせて201試験パートA及びCOVE試験で初回免疫として本剤2回目接種後の発現状況を示す。

追加免疫後、最も発現頻度が高かった局所性の特定有害事象は疼痛（86.3%）であった。局所性の特定有害事象の重症度は大部分がグレード1またはグレード2であり、グレード3で最も発現頻度が高かった事象は疼痛（4.0%）であった。グレード4の事象は報告されなかった。

局所性の特定有害事象の大部分は、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。リンパ節症は、初回免疫後と比較して、発現頻度が高い傾向がみられた。接種後1日目以降に発現し、持続期間の中央値は2日であった。

追加免疫後7日以内に認められた局所性特定有害事象

	201試験				COVE試験
	パートA	パートB			
	初回免疫2回目 接種後 N=198	初回免疫0.25mL + 追加免疫0.25mL N=163	初回免疫0.5mL + 追加免疫0.25mL N=167	併合解析(初回免疫 0.25mL/0.5mL) + 追加免疫0.25mL N=330	初回免疫 2回目接種後 N=14,691
疼痛 グレード3以上	N1=198 169 (85.4) 1 (0.5)	N1=162 144 (88.9) 7 (4.3)	N1=167 140 (83.8) 6 (3.6)	N1=329 284 (86.3) 13 (4.0)	N1=14,688 12,964 (88.3) 606 (4.1)
紅斑(発赤) グレード3以上	N1=198 15 (7.6) 5 (2.5)	N1=162 10 (6.2) 2 (1.2)	N1=167 8 (4.8) 1 (0.6)	N1=329 18 (5.5) 3 (0.9)	N1=14,687 1,274 (8.7) 287 (2.0)
腫脹(硬結) グレード3以上	N=198 21 (10.6) 1 (0.5)	N1=162 12 (7.4) 1 (0.6)	N1=167 9 (5.4) 1 (0.6)	N1=329 21 (6.4) 2 (0.6)	N1=14,687 1,807 (12.3) 255 (1.7)
リンパ節症 グレード3以上	N1=198 20 (10.1) 0	N1=162 35 (21.6) 0	N1=167 34 (20.4) 1 (0.6)	N1=329 69 (21.0) 1 (0.3)	N1=14,687 2,092 (14.2) 68 (0.5)

N=評価例数、N1=治験薬が接種され、電子日誌により該当する有害事象のデータが得られた被験者、n=発現例数 n(%)

追加免疫後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は下記の通り。

	18歳以上55歳未満			55歳以上		
	初回免疫0.25mL + 追加免疫0.25mL N=73	初回免疫0.5mL + 追加免疫0.25mL N=79	併合解析(初回免疫 0.25mL/0.5mL) + 追加免疫0.25mL N=152	初回免疫0.25mL + 追加免疫0.25mL N=90	初回免疫0.5mL + 追加免疫0.25mL N=88	併合解析(初回免疫 0.25mL/0.5mL) + 追加免疫0.25mL N=178
疼痛 グレード3以上	N1=72 66 (91.7) 4 (5.6)	N1=79 68 (86.1) 3 (3.8)	N1=151 134 (88.7) 7 (4.6)	N1=90 78 (86.7) 3 (3.3)	N1=88 72 (81.8) 3 (3.4)	N1=178 150 (84.3) 6 (3.4)
紅斑(発赤) グレード3以上	N1=72 4 (5.6) 0	N1=79 5 (6.3) 1 (1.3)	N1=151 9 (6.0) 1 (0.7)	N1=90 6 (6.7) 2 (2.2)	N1=88 3 (3.4) 0	N1=178 9 (5.1) 2 (1.1)
腫脹(硬結) グレード3以上	N1=72 5 (6.9) 0	N1=79 5 (6.3) 0	N1=151 10 (6.6) 0	N1=90 7 (7.8) 1 (1.1)	N1=88 4 (4.5) 1 (1.1)	N1=178 11 (6.2) 2 (1.1)
リンパ節症 グレード3以上	N1=72 17 (23.6) 0	N1=79 22 (27.8) 1 (1.3)	N1=151 39 (25.8) 1 (0.7)	N1=90 18 (20.0) 0	N1=88 12 (13.6) 0	N1=178 30 (16.9) 0

N=評価例数、N1=治験薬が接種され、電子日誌により該当する有害事象のデータが得られた被験者、n=発現例数 n(%)

2) 全身性特定有害事象

安全性データの解析対象集団において、接種後7日以内にみられた全身性の特定有害事象を示す。あわせて201試験パートAおよびCOVE試験で初回免疫として本剤2回目接種後の発現状況を示す。接種後にみられた主な全身性の特定有害事象は疲労(61.1%)、頭痛(57.4%)、筋肉痛(51.1%)および関節痛(41.0%)であった。全身性の特定有害事象は大部分がグレード1またはグレード2であった。全身性の特定有害事象の大部分は、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。

追加免疫後7日以内に認められた全身性特定有害事象

	201試験				COVE試験
	パートA	パートB			
	初回免疫2回目 接種後 N=198	初回免疫0.25mL + 追加免疫0.25mL N=163	初回免疫0.5mL + 追加免疫0.25mL N=167	併合解析(初回免疫 0.25mL/0.5mL) + 追加免疫0.25mL N=330	初回免疫 2回目接種後 N=14,691
発熱 グレード3以上	N1=198 26(13.1) 4(2.0)	N1=162 13(8.0) 0	N1=166 11(6.6) 2(1.2)	N1=328 24(7.3) 2(0.6)	N1=14,682 2,276(15.5) 216(1.5)
頭痛 グレード3以上	N1=198 104(52.5) 9(4.5)	N1=162 97(59.9) 6(3.7)	N1=167 92(55.1) 2(1.2)	N1=329 189(57.4) 8(2.4)	N1=14,687 8,637(58.8) 666(4.5)
疲労 グレード3以上	N1=198 128(64.6) 18(9.1)	N1=162 103(63.6) 13(8.0)	N1=167 98(58.7) 7(4.2)	N1=329 201(61.1) 20(6.1)	N1=14,687 9,607(65.4) 1,433(9.8)
筋肉痛 グレード3以上	N1=198 104(52.5) 15(7.6)	N1=162 86(53.1) 9(5.6)	N1=167 82(49.1) 5(3.0)	N1=329 168(51.1) 14(4.3)	N1=14,687 8,529(58.1) 1,321(9.0)
関節痛 グレード3以上	N1=198 77(38.9) 8(4.0)	N1=162 66(40.7) 8(4.9)	N1=167 69(41.3) 5(3.0)	N1=329 135(41.0) 13(4.0)	N1=14,687 6,303(42.9) 775(5.3)
悪心/嘔吐 グレード3以上	N1=198 41(20.7) 0	N1=162 29(17.9) 0	N1=167 19(11.4) 0	N1=329 48(14.6) 0	N1=14,687 2,794(19.0) 22(0.1)
悪寒 グレード3以上	N1=198 78(39.4) 1(0.5)	N1=162 62(38.3) 2(1.2)	N1=167 59(35.3) 0	N1=329 121(36.8) 2(0.6)	N1=14,687 6,500(44.3) 191(1.3)
発疹*	N1=198 6(3.0)	N1=162 6(3.7)	N1=167 3(1.8)	N1=329 9(2.7)	—

N=評価例数、N1=被験者日誌により該当する有害事象のデータが得られた被験者、n=発現例数

n(%)

*被験者日誌での情報収集にあたりグレード情報を収集していない

追加免疫後7日以内に発現した、全身性の特定有害事象の本剤群における年齢別の有害事象は下記の通り。

	18歳以上55歳未満			55歳以上		
	初回免疫0.25mL + 追加免疫0.25mL N=73	初回免疫0.5mL + 追加免疫0.25mL N=79	併合解析(初回免疫 0.25mL/0.5mL) + 追加免疫0.25mL N=152	初回免疫0.25mL + 追加免疫0.25mL N=90	初回免疫0.5mL + 追加免疫0.25mL N=88	併合解析(初回免疫 0.25mL/0.5mL) + 追加免疫0.25mL N=178
発熱 グレード3以上	N1=72 4(5.6) 0	N1=79 6(7.6) 1(1.3)	N1=151 10(6.6) 1(0.7)	N1=90 9(10.0) 0	N1=87 5(5.7) 1(1.1)	N1=177 14(7.9) 1(0.6)
頭痛 グレード3以上	N1=72 41(56.9) 2(2.8)	N1=79 45(57.0) 1(1.3)	N1=151 86(57.0) 3(2.0)	N1=90 56(62.2) 4(4.4)	N1=88 47(53.4) 1(1.1)	N1=178 103(57.9) 5(2.8)
疲労 グレード3以上	N1=72 44(61.1) 4(5.6)	N1=79 46(58.2) 3(3.8)	N1=151 90(59.6) 7(4.6)	N1=90 59(65.6) 9(10.0)	N1=88 52(59.1) 4(4.5)	N1=178 111(62.4) 13(7.3)
筋肉痛 グレード3以上	N1=72 37(51.4) 4(5.6)	N1=79 37(46.8) 3(3.8)	N1=151 74(49.0) 7(4.6)	N1=90 49(54.4) 5(5.6)	N1=88 45(51.1) 2(2.3)	N1=178 94(52.8) 7(3.9)
関節痛 グレード3以上	N1=72 24(33.3) 4(5.6)	N1=79 34(43.0) 2(2.5)	N1=151 58(38.4) 6(4.0)	N1=90 42(46.7) 4(4.4)	N1=88 35(39.8) 3(3.4)	N1=178 77(43.3) 7(3.9)
悪心/嘔吐 グレード3以上	N1=72 17(23.6) 0	N1=79 12(15.2) 0	N1=151 29(19.2) 0	N1=90 12(13.3) 0	N1=88 7(8.0) 0	N1=178 19(10.7) 0
悪寒 グレード3以上	N1=72 28(38.9) 1(1.4)	N1=79 30(38.0) 0	N1=151 58(38.4) 1(0.7)	N1=90 34(37.8) 1(1.1)	N1=88 29(33.0) 0	N1=178 63(35.4) 1(0.6)
発疹*	N1=72 4(5.6)	N1=79 1(1.3)	N1=151 5(3.3)	N1=90 2(2.2)	N1=88 2(2.3)	N1=178 4(2.2)

N=評価例数、N1=被験者日誌により該当する有害事象のデータが得られた被験者、n=発現例数

n(%)

*被験者日誌での情報収集にあたりグレード情報を収集していない

その他の有害事象

非特定有害事象は、接種後7日以内にみられた特定有害事象を除く、すべての有害事象と定義した。接種後7日以降も継続した特定有害事象、重篤の定義に該当した特定有害事象についても非特定有害事象の集計に含めた。

接種後28日以内の非特定有害事象の発現頻度は11.3%であり、初回免疫の用量(0.25mLおよび0.5mL)間で大きな違いはなかった(それぞれ9.8%および12.9%)。非特定有害事象の程度は、すべて軽度または中等度であり、重度の非特定有害事象はみられなかった。重篤な有害事象および治験参加の中止に至った有害事象はなかった。治験責任医師により因果関係ありと判断された非特定有害事象(基本語別)は、そう痒症(初回免疫で本剤0.25mLを接種された被験者1例)を除き、いずれも特定有害事象に含まれる事象であった。

安全性データの解析対象集団において、診療を要した有害事象の発現頻度は5.8%であり、初回免疫の用量(0.25mLおよび0.5mL)間で大きな違いはなかった(それぞれ4.6%および7.0%)。因果関係ありと判断された有害事象は、初回免疫で本剤0.5mLを接種された被験者2例(1.2%)のみでみられ、内訳は、グレード2の頭痛およびグレード1の発疹であった。

なお、2021年8月16日までに死亡例は報告されていない。

<免疫原性>

201試験で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0.25mL1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通り行われた149例を対象に解析した。中和抗体としてシュードウイルス中和アッセイにより測定された中和抗体価を測定した。201試験パートBの追加免疫後とCOVE試験の初回免疫後の中和抗体価の幾何最小二乗平均(GLSM)の比(GMR)の点推定値は1.755(95%CI[1.496, 2.060])であった。

また、201試験パートBの追加免疫後とCOVE試験の初回免疫後の中和抗体価に基づき、中和抗体応答率(SRR)の差を評価した。201試験パートBの追加免疫後の抗体応答率(追加免疫前の抗体価との比較)とCOVE試験の初回免疫後のSRRの差は-10.5%(95%CI[-16.7, -6.1])であった。

シュードウイルス中和アッセイ(ID₅₀)に対する中和抗体価と中和抗体応答率に対する解析
(201試験パートBの追加免疫後とCOVE試験の初回免疫後との比較)

	追加免疫後(本試験群)		初回免疫後(COVE試験群)		GMR [95%CI] ^{b)} 追加免疫 vs 初回免疫
	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]	1,053	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]	SRRの差 [95%CI]
	131/149	87.9 [81.6, 92.7]	1,033/1,050	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

GLSM:幾何最小二乗平均 CI:信頼区間 GMR:幾何平均比 LLOQ:定量下限値

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2a相試験、海外第3相試験)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またはベースラインから4倍以上上昇した被験者の割合

6. 重大な副反応について

6.1 ショック、アナフィラキシーについて

ショック、アナフィラキシー

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りますので、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ってください。

■ 接種前の注意事項

□ **本剤接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分行ってください。**

- 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある方には、本剤の接種は行わないでください。
- 本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現した方には、以降の接種は行わないでください。
- 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方およ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方は接種の判断を行うに際しご注意ください。

■ 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ります。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してください。**

- 過去にアナフィラキシーを含む重いアレルギー症状を引き起こしたことがある方については、接種後30分程度、状態の観察を行ってください。

※アナフィラキシーとは、「アレルギー等の侵入により、複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され、生命に危機を与えうる過敏反応」と定義されています。「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います¹⁾。

アナフィラキシーの診断と対応²⁾³⁾

1. 準備態勢

予防接種後に起こりうる重篤な副反応への対策として、ワクチン接種現場に医薬品と医療備品を備えておくことが必要です。

2. ワクチン接種後の観察時間

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してください。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(アナフィラキシーまたは全身性の皮膚・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方については、接種後30分程度、状態の観察を行ってください。

3. 被接種者、そのご家族、および医療従事者が早期に認識しうる症状

初発症状は、じん麻疹やそう痒感、皮膚の紅斑・発赤などのことが多いものの一部の症例では皮膚症状は先行せず、下記の症状から出現することがありますので注意が必要です。

- 胃痛、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状
- 視覚異常、視野狭窄などの眼症状
- 嗄声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状
- 頻脈、不整脈、血圧低下などの循環器症状
- 不安、恐怖感、意識の混濁などの神経症状

4. アナフィラキシーの診断

アナフィラキシーと診断した場合は、以下の初期対応を行ってください。

5. 初期対応

1. **バイタルサインの確認** (循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する)
2. **助けを呼ぶ** (可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域))
3. **アドレナリンの筋肉注射** (0.01mg/kg (最大量:成人0.5mg、小児0.3mg)、必要に応じて5~15分ごとに再投与する)
4. **患者を仰臥位にする** (仰向けにして30cm程度足を高くする、呼吸が苦しいときは少し状態を起こす、嘔吐している時は顔を横向きにする、突然立ち上がったたり、座ったりした場合、数秒で急変することがある)
5. **酸素投与** (必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで高流量(6~8L/分)の酸素投与を行う)
6. **静脈ルートの確保** (必要に応じて0.9%(等張/生理)食塩水を5~10分の間に成人なら5~10mL/kg、小児なら10mL/kg投与する)
7. **心肺蘇生** (必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う)
8. **バイタル測定** (頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する)

- 1) 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>)
- 2) アナフィラキシーガイドライン(日本アレルギー学会)
(https://anaphylaxis-guideline.jp/pdf/anaphylaxis_guideline.PDF)
- 3) 新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症(アナフィラキシー等)の管理・診断・治療(日本アレルギー学会)
(https://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?content_id=546)

6.2 心筋炎、心膜炎について

心筋炎、心膜炎

- 本剤接種後に、心筋炎、心膜炎があらわれることがあります。
- 被接種者またはその保護者の方に、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸など）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てください。

■ 接種後の心筋炎、心膜炎の報告について

海外情報¹⁾

- コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(SARS-CoV-2)接種後に心筋炎、心膜炎が報告されています。
- 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ます。
- 大多数の症例で、入院による安静臥床により改善しています。

国内情報²⁾

- 接種開始後の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ます。

■ 接種後の注意事項について

- 被接種者またはその保護者の方に、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、頻呼吸など）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てください（「1.2 適正使用のお願い」参照）。
- 被接種者向け資料「スパイクバックス筋注の接種を受ける方へ」にその旨を記載していますので、被接種者への説明の際にご活用ください。

⇒ あわせて、厚生労働省ホームページ「新型コロナワクチンQ&A」もご参照ください。
<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0079.html>

1) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults

2) 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（2021年12月3日開催）

7. その他の注意について

接種後の皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹の報告について

海外情報

- 皮膚充填剤（ダーマルフィラーまたはフィラー）との関連性は不明ですが、ヒアルロン酸などの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-CoV-2）接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されています※1。

※1 「4. 安全性情報について」参照（13ページ）

8. 新型コロナウイルス感染症に係るワクチン接種事業について

本剤は、新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種事業として接種されます。

以下のワクチン接種事業およびワクチンに関する最新情報が厚生労働省のホームページにて公開されています。重要な情報が含まれていますので、最新情報をご確認のうえ、本剤の適正使用をお願いいたします。

- 新型コロナウイルス感染症に係るワクチン接種に関するお知らせ、ワクチンに関する情報、Q&A、接種に関わる関係者へのお知らせ等の各種情報が掲載されています。
⇒ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html
- 新型コロナワクチンの接種を行う医療機関へのお知らせが公開されています。
⇒ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryokikanheno_oshirase.html
- 新型コロナワクチンの予診票、説明書、情報提供資材が公開されています。
⇒ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_yoshinhyouetc.html

9. 有害事象が認められた場合のお願い

● 有害事象報告

本剤接種後に有害事象が認められた場合は、『武田薬品COVID-19ワクチン関連特設サイト(日本)』(<https://www.take-care-COVID-19.jp/>)にある「副反応報告窓口」等にて弊社まで有害事象報告をお願いいたします。

● 副反応疑い報告制度

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

(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou-utagai-houkoku.html)

厚生労働省のホームページに新型コロナワクチンの副反応疑い報告の方法等が具体的に公表されていますのでご確認ください。

(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou_youshikietc.html)

新型コロナウイルス感染症に係るワクチン予防接種に関するものについては、専用FAX番号：0120-011-126)または電子報告システムにて報告することもできます。

(<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html>)

また、「予防接種後副反応疑い報告書」入力アプリからもご報告いただけます。

(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j/6366-vaers-app.html>)

10. よくあるご質問について

Q1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者とは具体的にどのような方を指しますか？

A1 ①本剤の成分(添付文書参照)に重度の過敏症の既往がある方、または②初回免疫(1回目または2回目)接種で重度の過敏症を呈した方です。重度の過敏症とは、例えば以下のような状態です。

- アナフィラキシー
- 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

Q2 “本剤の成分”とありますが、具体的にどのような成分に気を付ければよいですか？

A2 本剤の成分は添付文書をご確認ください。本剤は動物由来成分、防腐剤のチメロサル、容器にラテックスは使用しておりません。ただし、本剤はポリエチレングリコール(PEG)を含有しています。PEGは浸透圧性下剤(モビコール®)の主要な成分であり、結腸内視鏡検査の前処置、多くの医薬品の不活性成分や安定剤、そして薬剤(化学療法を含む)の治療効果を改善するためのペグ化と呼ばれるプロセスで用いられます。さらにPEGとポリソルベート(いくつかのワクチンや治療薬の安定剤に用いられている)には交差反応性が認められます。

Q3 ポリエチレングリコール(PEG)やポリソルベートはどのような医薬品、ワクチンに使われていますか？

A3 PEGやポリソルベートが医薬品に含まれているかは添付文書で確認ができます。また医薬品医療機器総合機構(PMDA)のウェブサイトでも検索ができます。PEGは化粧品、シャンプー、歯磨き粉などにも使用されていることがあります。日本で承認されているPEG含有ワクチンは、本剤の他、コミナティ筋注があります。PEGとの交差反応性が懸念されているポリソルベートを含んでいる既に承認されたワクチンは、複数存在します*。

*プレバナー13水性懸濁注、インフルエンザHAワクチン「第一三共」1mL、ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ、エンセバック皮下注用、ロタテック内用液、イモバックスポリオ皮下注など。また、PEGは大腸内視鏡検査時に下剤として使用する医薬品をはじめ、様々な医薬品に添加剤として含まれており、ポリソルベートも同様に複数の医薬品に含まれています。

Q4 もしPEGやポリソルベートに対してアレルギーがある場合、本剤を接種できますか？

A4 ポリソルベートは本剤には入っておりませんが、ポリソルベートに重度の過敏症がある場合、PEGにも重度の過敏症を示す可能性があります。PEGに重度の過敏症が認められた方は接種しないでください。ポリソルベートに対して重いアレルギー反応を起こしたことがある方への接種は、専門医による適切な評価とアナフィラキシーなどの重度の過敏症発症時の十分な対応ができる体制のもとで行うことが望ましいとされています。

Q5 本剤以外にアレルギーがある方に接種できますか？

A5 食物アレルギー、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎や花粉症、じん麻疹、アレルギー体質などがあるといった理由だけで、接種を受けられないわけではありません。また、接種するワクチンの成分に関係のないものに対するアレルギーを持つ方も接種は可能です。ただし、これまでに、薬や食品など何らかの物質で、アナフィラキシーなどを含む、重いアレルギー反応を起こしたことがある方は、通常より長く(接種後30分間程度)、接種会場で待機してもらってください。また、接種不適当者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。

Q6 本剤接種後に持続的な痛みや認知機能の異常およびその他の体調の変化等を訴えて被接種者が受診した場合にはどのような対応が必要ですか？

A6 被接種者が接種後数ヵ月にわたり訴える、倦怠感や身体各所の疼痛などの主観的な症状について、本剤との因果関係を断定することは極めて困難です。被接種者と家族が落ち着いて相談や診療を受けられるよう配慮していただき、相談への説明はできる限り丁寧に対応してください。ご自身が主治医として診療を継続することが難しい場合は、専門医療機関への紹介を検討してください。紹介される際にも、紹介先医療機関での主治医が決定するまでは責任を持ってご自身で診療を継続していただくようお願いします。

Q7 初回免疫において、若年男性では、本剤等の新型コロナウイルスワクチン接種による心筋炎や心膜炎のリスクが高いと聞いています。若年男性も本剤を接種出来ますか？

A7 はい。新型コロナウイルスに感染した場合にも心筋炎や心膜炎を発症するリスクがあり、感染症による心筋症・心膜炎の頻度に比較してワクチン接種後の心筋症・心膜炎の頻度が低い事は確認されています。新型コロナウイルスワクチンは発症予防効果などの接種のメリットが、副反応のデメリットよりも大きい事が確認されており、ご本人（または保護者）の意思に基づいて接種することが出来ます。なお初回免疫の1回目に本剤を接種した方も初回免疫の2回目にファイザー社のワクチン接種を選択することは可能です。

Q8 他のワクチンと同時に接種できますか？

A8 本剤は他のワクチンとの同時接種についての評価データがありませんので、単独で接種するようにしてください。

[参照:厚生労働省Q&A]

新型コロナワクチンとその他のワクチンは、互いに、片方のワクチンを受けてから2週間後に接種できます。

(例) 4月1日に新型コロナワクチンを接種した場合、他のワクチンを接種できるのは、4月15日(2週間後の同じ曜日の日)以降になります。

Q9 持病があり、薬を飲んでいる人はワクチンを受けることはできますか？

A9 薬を飲んでいるために、ワクチンが受けられないということはありませんが、基礎疾患のある方では、免疫不全のある方や病状が重い方など、接種を慎重に検討した方がよい場合があります。接種不適当者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。また、抗凝固薬(いわゆる「血をサラサラにする薬」の一部です)を飲んでいる方は、ワクチンを受けた後、2分以上しっかり押さえてください。

Q10 新型コロナウイルス感染症に罹患したことがある方に本剤を接種できますか？

A10 既に新型コロナウイルスに感染した人も、新型コロナウイルスワクチンを接種することができます。ただし、接種不適当者や接種要注意者に該当しないことは別途ご確認ください。

Q11 妊婦や妊娠している可能性がある方に、本剤を接種できますか？

A11 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してください。

Q12 被接種者が授乳中の場合、本剤を接種できますか？

A12 予防接種上の有益性および母乳栄養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してください。

Q13 小児、乳幼児に本剤を接種できますか？

A13 12歳未満についての有効性、安全性は確立されていません。

Q14 本剤接種の1回目と2回目の間隔が、4週間以上空ってしまった場合は、どのようにすればよいですか？

A14 できる限り速やかに2回目の接種を実施してください(添付文書の7.1.2項をご参照ください)。

Q15 本剤に感染予防効果はありますか？

A15 本剤接種によってすべての被接種者に新型コロナウイルスによる感染症の予防が期待できるわけではありません。また、海外臨床試験の主要評価項目は感染予防効果ではなく発症予防を検証したものですので、本剤接種後も基本的感染対策の徹底をお願いいたします。

Q16 本剤の接種前後にPCR検査、抗原検査、抗体検査は必要ですか？

A16 必要ありません。

11. 本剤の最新情報

最新の情報は、[武田薬品COVID-19ワクチン関連特設サイト\(日本\)](https://take-care-COVID-19.jp/)でご確認ください。

URL <https://take-care-COVID-19.jp/>



12. 本剤に関する問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室 スパイクボックス(COVID-19ワクチンモデルナ)専用ダイヤル

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-793-056 **受付時間** 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

(詳細は添付文書等をご参照ください。接種不適当者を含む接種上の注意等の改訂に十分ご注意ください。)

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。

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

販売名	和名	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)	洋名	Spikevax™ Intramuscular Injection (previously COVID-19 Vaccine Moderna Intramuscular Injection)
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)
日本標準商品分類番号	876313	薬効分類名	ウイルスワクチン類	
貯法	-20 ± 5℃	有効期間	9か月	

2. 接種不適当者 (予防接種を受けることが適当でない者)

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

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

3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	スパイクボックス筋注 (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 0.10mg	
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)	1.075mg
	コレステロール	0.47mg
	1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)	0.275mg
	1, 2-ジミリストイル-rao-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン (PEG2000-DMG)	0.115mg
	トコメタモール	0.305mg
	トコメタモール塩酸塩	1.175mg
	氷酢酸	0.0425mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.195mg
	精製白糖	43.5mg

*3.3 製剤の性状

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)

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

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。

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。

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 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。

8.6 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。

8.7 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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

9.1.1 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に血腫があらわれるおそれがある。

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

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

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

[9.2、9.3参照]

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

[8.3、9.1.6、11.1.1参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

[8.3、9.1.4、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）

[8.4、15.1.1、15.1.2参照]

11.2 その他の副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (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日目に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

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2) 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。[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。[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-CoV-2) 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。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 -50℃以下で保管しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

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

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

〈初回免疫〉

21.5 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、必要に対応を行うこと。

21.6 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。

22. 包装

バイアル 5mL：10本

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

スパイクバックス (COVID-19ワクチンモデルナ) 専用ダイヤル

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-793-056

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない (薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪府中央区道修町四丁目1番1号



武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号