

コミナティ筋注、スパイクバックス筋注の追加接種（3回目接種）の時期について

1. 経緯

本邦では、ファイザー株式会社の新型コロナウイルスワクチン（コミナティ筋注）（以下「コミナティ」という。）及び武田薬品工業株式会社が製造販売するモデルナ社の新型コロナウイルスワクチン（スパイクバックス筋注）（以下「スパイクバックス」という。）について、それぞれ2021年11月11日及び同年12月16日に追加接種の用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認がなされている。追加接種の時期に関しては、いずれのワクチンについても、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」において、「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。」とされている。

各国又は地域で初回免疫後の者に対する追加接種が実施されているところであるが、国又は地域により追加接種の時期に関する対応は異なっている。例えばイスラエルでは、2021年7月末より、追加接種の時期を2回目接種から少なくとも5ヵ月経過後の高齢者を対象に追加接種が開始され、その後接種対象が拡大され、同年12月に追加接種の時期は2回目接種から少なくとも3ヵ月経過後に変更されている。米国では、コミナティは同年9月、スパイクバックスは同年10月に、追加接種の時期を2回目接種から少なくとも6ヵ月経過後として、高齢者、基礎疾患を有する者等 COVID-19 の重症化リスクの高い18歳以上の者等に対して追加接種を可能とする緊急使用許可がそれぞれ承認された。その後、両剤とも接種対象が拡大されるとともに、2022年1月に追加接種の時期が2回目接種から少なくとも5ヵ月経過後へと変更されている。欧州では、コミナティ、スパイクバックスとも2021年10月に、追加接種の時期を2回目接種から少なくとも6ヵ月経過後として、18歳以上を対象とした追加接種について条件付き承認がなされた。その後、2021年12月にフランスやドイツ等で各国政府の方針により、2回目接種から3ヵ月以上の間隔で追加接種することが可能とされた後、2022年2月に欧州でのスパイクバックスの条件付き承認については追加接種の時期が2回目接種から少なくとも3ヵ月経過後へと変更されたが、コミナティの条件付き承認については、追加接種の時期（2回目接種から少なくとも6ヵ月経過後）は変更されていない。

2. 諸外国における3回目接種に係る有効性・安全性に係る研究結果等

2.1 COV-BOOST 試験（Lancet 2021; 398: 2258-76）（実施期間：2021年6月～継続中（データロック日：2021年8月19日））

コミナティ又はアストラゼネカ社の新型コロナウイルスワクチン（バキスゼブリア筋注）（以下「バキスゼブリア」という。）の初回免疫の2回目接種から12週以上経過¹⁾した30歳以上の健康人を対象に、コミナティ、スパイクバックス等²⁾を追加接種した際の安全性及び免疫原性を検討する評価者盲検比較試験が英国18施設で実施されている。本試験は6施設ごとに3つのグループに分けられ、各グループにおいて、初回免疫ワクチン（コミナティ及びバキスゼブリア）の

¹⁾ 初回免疫としてバキスゼブリアを接種した被験者については治験依頼者が同意した場合に限り、初回免疫接種から最低70日経過後の追加接種が許容された。

²⁾ コミナティ、スパイクバックスの他、5つの新型コロナウイルスワクチンが用いられた。

コホートごとに、追加接種として新型コロナウイルスワクチン又は対照として髄膜炎菌ワクチンを接種する群（以下「初回免疫ワクチン/追加接種ワクチン群」と表記する。）に無作為に割り付けられた。本試験には2,883例が組み入れられた。なお、本試験では、複数の新型コロナウイルスワクチンの追加免疫について評価されているが、以下、初回免疫としてコミナティが接種されたコホートにおける、コミナティ及びスパイクバックスの追加免疫に係る評価についてのみ記載する。

用法・用量は、コミナティは30 µg、スパイクバックスは100 µg³⁾を1回、筋肉内接種することとされた。本試験に組み入れられ、グループごとに無作為化され、治験薬が接種された全例が安全性の解析対象集団とされた。無作為化され、治験薬が接種され、ベースラインで血清中抗Nタンパク質IgG抗体が陰性であり、追加接種28日後に主要評価項目が評価可能なデータのあるmITT (modified intent-to-treat) 集団が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。2回目接種から治験薬接種（追加接種）までの期間の中央値〔四分位範囲〕はコミナティ/コミナティ群100.0〔91.0～135.0〕日、コミナティ/コミナティ群の対照群101.0〔89.0～147.0〕日、コミナティ/スパイクバックス群101.5〔89.0～152.2〕日、コミナティ/スパイクバックス群の対照群93.5〔87.0～116.0〕日であった。

免疫原性の主要評価項目は追加接種28日後のSARS-CoV-2スパイクタンパク質特異的IgG抗体濃度（以下「抗Sタンパク質IgG抗体濃度」という。）とされ、副次評価項目として、SARS-CoV-2（従来株）に対する中和抗体価等が設定された。追加接種28日後の各抗体の測定結果を表1に示す。

表1 追加接種28日後の免疫応答（mITT集団）（COV-BOOST試験）

グループ ^{a)}	B		C	
初回免疫	コミナティ ^{c)}			
追加接種	対照 ^{b)} N=97	コミナティ ^{c)} N=96	対照 ^{b)} N=100	スパイクバックス ^{d)} N=92
抗Sタンパク質IgG抗体濃度（ELU/mL）				
n	94	96	98	91
GMC ^{e)} [95%CI]	3,197 [2,714, 3,767]	27,242 [24,148, 30,731]	3,029 [2,556, 3,589]	33,768 [27,816, 40,993]
GMR [95%CI]		8.11 [6.59, 9.99]		11.49 [9.36, 14.12]
中和抗体価 ^{e), f)}				
N	93	95	98	91
GMT [95%CI]	205 [167, 253]	1,789 [1,520, 2,107]	175 [144, 212]	2,019 [1,621, 2,513]
GMR [95%CI]		8.35 [6.88, 10.14]		12.04 [9.95, 14.58]

N=解析対象例数、n=検体が得られた例数

GMC：幾何平均抗体濃度、GMT：幾何平均抗体価、GMR：幾何平均比（コミナティ又はスパイクバックス追加接種群/対照群）

a) グループ間は無作為化されていない、b) 髄膜炎菌ワクチンが接種された、c) 30 µg/0.3 mL、d) 100 µg/0.5 mL（本邦における追加接種の承認用量（50 µg/0.25 mL）の倍量）、e) 抗体価が定量下限未満の場合、解析には0.5×定量下限限界値の値が用いられた、f) SARS-CoV-2従来株のSタンパク質を発現したシュードウィルスを用いた測定（50%阻害希釈倍率）

接種後7日間に認められた特定有害事象（局所（注射部位）反応及び全身反応）のプロファイ

³⁾ 本邦における追加接種の承認用量である50 µg/0.25 mLの倍量。

ルは各群で類似しており、特定有害事象の中で発現割合の高かった事象は局所反応では疼痛、全身反応では疲労及び頭痛であった。

治験薬接種 28 日後までに認められた非特定有害事象は試験全体で 912 例 (1,306 件) であり、そのうちコミナティ/コミナティ群で 32 例 (53 件)、コミナティ/コミナティ群の対照群で 33 例 (41 件)、コミナティ/スパイクバックス群で 31 例 (50 件)、コミナティ/スパイクバックス群の対照群で 27 例 (36 件) であり、大部分が Grade 1 又は 2 であった。

重篤な有害事象⁴⁾ はデータロック日までに試験全体で 24 例認められ、そのうちコミナティ又はスパイクバックスの追加接種後⁵⁾に発現したものはコミナティ追加接種後の肝損傷 1 例 (Grade 4) 及びスパイクバックス追加接種後の心筋虚血 1 例 (Grade 4) であり、ワクチン接種との因果関係⁶⁾ はそれぞれ「多分関連なし」及び「関連なし」であった。特に注目すべき有害事象⁷⁾ は試験全体で 20 例認められ、そのうちコミナティ又はスパイクバックスの追加接種後⁵⁾に発現したものは、コミナティ接種後の血小板減少症 (Grade 3) 及びスパイクバックス接種後の急性腎障害 (Grade 1) であり、ワクチン接種との因果関係⁶⁾ はそれぞれ「関連なし」及び「多分関連なし」であった。

2.2 DMID21-0012 試験 (NEJM 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2116414.) (実施期間: 2021 年 5 月～継続中)

コミナティ、スパイクバックス又はヤンセンファーマ社の新型コロナウイルスワクチン (以下「ヤンセン社ワクチン」という。) の初回免疫⁸⁾ の最終接種から 12~20 週経過した 18 歳以上の健康人を対象に、各ワクチンを追加接種した際の安全性及び免疫原性を検討する非盲検試験 (第 I/II 相試験) が米国 10 施設で実施されている。本試験には、458 例 (追加接種のワクチンがコミナティ 154 例、スパイクバックス 154 例、ヤンセン社ワクチン 150 例) が組み入れられた。本資料においては、以下、追加接種としてコミナティ又はスパイクバックスを接種した群の結果のみ記載する。

用法・用量は、コミナティは 30 µg、スパイクバックスは 100 µg³⁾ を 1 回、筋肉内接種することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が接種された全例が安全性の解析対象集団とされた。被験薬が接種され、追加接種前及び追加接種後に少なくとも 1 つ評価可能な結果のある mITT 集団が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

初回免疫の最終接種から追加接種までの期間 (平均値±標準偏差 (範囲)) は、初回免疫にヤンセン社ワクチン、追加接種にコミナティを接種した群 (以下「ヤンセン社ワクチン/コミナティ群」という。以降、同様に各群を「初回免疫ワクチン/追加接種ワクチン群」と表記する。) で 20±2 週 (11~23 週)、スパイクバックス/コミナティ群で 23±5 週 (13~29 週)、コミナティ/コミナティ群で 24±5 週 (14~32 週)、ヤンセン社ワクチン/スパイクバックス群で 14±1 週 (12~16 週)、スパイクバックス/スパイクバックス群で 16±2 週 (12~20 週)、コミナティ/

⁴⁾ 観察期間は追加接種後 12 ヶ月間とされている。

⁵⁾ 初回免疫のワクチンを問わない。

⁶⁾ 因果関係は 5 段階 (「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」、「関連なし」) で評価された。

⁷⁾ 重篤な有害事象及び追加接種後 14 日以内の COVID-19 発症例を除く。

⁸⁾ 米国における緊急使用許可の用法・用量による。

スパイクバックス群で 17±2 週（12～21 週）であった。

免疫原性の主要評価項目は SARS-CoV-2 特異的結合抗体及び SARS-CoV-2 に対する中和抗体の抗体応答率及び抗体価とされた。追加接種 14 日後及び 28 日後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の結果を表 2 に示す。

表 2 中和抗体価^{a)}（DMID21-0012 試験）

初回免疫	ヤンセン社ワクチン	スパイクバックス	コミナティ	ヤンセン社ワクチン	スパイクバックス	コミナティ
追加接種	スパイクバックス			コミナティ		
追加接種前						
n	52	50	50	53	51	50
GMT [95%CI]	9 [6, 13]	89 [68, 116]	25 [18, 34]	9 [6, 14]	58 [45, 74]	21 [15, 30]
追加接種 14 日後						
n	52	50	50	52	51	49
GMT [95%CI]	676 [518, 883]	902 [728, 1,118]	786 [596, 1,035]	344 [244, 484]	694 [578, 832]	437 [334, 573]
追加接種 28 日後						
n	43	48	43	52	50	48
GMT [95%CI]	432 [323, 578]	700 [569, 862]	496 [370, 663]	242 [190, 309]	515 [436, 609]	306 [244, 384]

n=測定値が得られた例数、GMT：幾何平均抗体価

抗体価が定量下限未満の場合、解析には 0.5×定量下限の値が用いられ、抗体価が定量上限より大きく実測値が入手できない場合、解析には定量上限の値が用いられた

a) SARS-CoV-2 D614G 変異株に対する中和抗体価（D614G 変異の S タンパク質を発現するシュードウイルスを用いた測定、50% 阻害希釈倍率）

被験薬接種（追加接種）7 日後までの局所疼痛や圧痛等の局所（注射部位）の特定有害事象の発現割合は、コミナティ追加接種者で 72～92%及びスパイクバックス追加接種者で 75～86%であった。ほとんどの事象は軽度であった。重度の全身性の特定有害事象の発現割合は、コミナティ追加接種者及びスパイクバックス追加接種者でそれぞれ、倦怠感又は疲労感が 2.0%（3/153 例）及び 4.5%（7/154 例）、筋肉痛が 0%（0/153 例）及び 1.9%（3/154 例）、頭痛が 0.7%（1/153 例）及び 1.3%（2/154 例）、悪心が 0%（0/153 例）及び 0.6%（1/154 例）、悪寒が 0%（0/153 例）及び 3.2%（5/154 例）、関節痛が 0.7%（1/153 例）及び 0.6%（1/154 例）、発熱が 0.7%（1/153 例）及び 1.3%（2/154 例）であった。

特定有害事象は追加接種後概ね 3 日以内に発現した。ワクチン接種 28 日後までのワクチン接種との関連が否定できない非特定有害事象の発現割合は、コミナティ接種者で 14%（22/153 例）及びスパイクバックス接種者で 16%（24/154 例）であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。特定有害事象及び非特定有害事象について、初回免疫接種のワクチンの種類や年齢による明確な傾向は確認されなかった。

2.3 イスラエル保健省におけるコミナティの製造販売後安全性データ⁹⁾（2021 年 12 月 15 日時点）

イスラエルでは、イスラエル保健省によってワクチン接種後の症状が自発報告として収集されるとともに、イスラエル保健省が指定した心筋炎等の有害事象は全例登録することとされている。

コミナティ接種後の全身反応（頭痛、筋肉痛等）、局所反応（接種部位疼痛、発赤・腫脹等）、

⁹⁾ https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_vaccine-safety-15122021.pdf（最終確認日：2022 年 4 月 21 日）

神経学的事象（ベル麻痺、痙攣発作等）は、いずれも 2 回目接種後より 3 回目接種後の方が報告頻度が低くなる傾向が認められた。

イスラエル疾病管理センター（ICDC）が実施した、16～59 歳及び 60 歳以上における入院を要する重篤な有害事象について 2017～2019 年における入院データに基づく予測頻度とワクチン接種後の報告頻度を比較した結果を表 3 及び表 4 に示す。いずれの年齢層及び接種回においても、予測頻度を報告頻度が上回った事象は観察されなかった。

表3 16～59歳における入院を要する重篤な有害事象の予測頻度と報告頻度の比較

分類	診断名※1	1回目接種 (21日後まで)		2回目接種 (30日後まで)		3回目接種 (30日後まで)	
		ワクチン接種10万回あたりの入院件数	21日間の予測頻度※2(10万人あたりの件数)	ワクチン接種10万回あたりの入院件数	30日間の予測頻度※2(10万人あたりの件数)	ワクチン接種10万回あたりの入院件数	30日間の予測頻度※2(10万人あたりの件数)
一般	発熱	0.00	0.18	0.05	0.25	0.00	0.24
アレルギー	アナフィラキシー	0.02	0.10	0.02	0.15	0.00	0.15
	蕁麻疹	0.02	0.41	0.00	0.57	0.00	0.57
	その他のアレルギー反応	0.05	0.46	0.00	0.66	0.07	0.66
神経系	脳卒中	0.02	2.43	0.05	3.47	0.03	3.47
	脳卒中(スパイクバックス)	0.75	2.43	0.00	3.47	0.00	3.47
	一過性脳虚血発作(スパイクバックス)	0.75	0.90	0.00	1.29	0.00	1.29
	痙攣発作	0.05	1.76	0.02	2.52	0.07	2.52
	突発性難聴	0.00	0.33	0.05	0.47	0.00	0.47
	失神・意識消失	0.02	3.67	0.00	5.24	0.00	5.24
	ギラン・バレー症候群	0.02	0.20	0.02	0.29	0.10	0.29
	中枢神経系の脱髄疾患	0.00	0.24	0.02	0.35	0.03	0.35
	ベル麻痺	0.02	0.28	0.00	0.40	0.00	0.40
	回転性めまい	0.02	0.51	0.00	0.73	0.00	0.73
	脳動静脈奇形	0.00	0.16	0.00	0.23	0.03	0.23
	横断性脊髄炎	0.00	0.12	0.05	0.18	0.00	0.18
	多発性硬化症	0.02	0.70	0.00	1.00	0.00	1.00
	心血管系	心膜炎	0.12	0.61	0.32	0.87	0.21
深部静脈血栓症		0.00	0.47	0.05	0.68	0.03	0.68
肺塞栓症		0.02	0.52	0.02	0.74	0.03	0.74
くも膜下出血		0.02	0.17	0.00	0.24	0.00	0.24
胸痛		0.02	13.97	0.02	19.95	0.17	19.95
不整脈		0.02	3.65	0.02	5.22	0.00	5.22
急性心筋梗塞		0.02	4.74	0.02	6.77	0.00	6.77
うっ血性心不全の悪化		0.00	1.16	0.05	1.66	0.03	1.66
分娩	子宮内胎児死亡	0.09	13.44	0.05	19.20	0.00	19.20
	稽留流産	0.09	306.08	0.00	437.26	0.00	437.26
	早期子宮収縮及び臍出血	0.05	5.26	0.00	7.52	0.00	7.52
感染・炎症	虫垂炎	0.00	6.49	0.07	9.27	0.00	9.27
	肺炎	0.00	4.97	0.02	7.10	0.00	7.10
	唾液腺炎	0.00	0.24	0.02	0.34	0.00	0.34
	扁桃炎	0.02	2.55	0.02	3.65	0.00	3.65
血液系	血栓性血小板減少性紫斑病	0.02	0.03	0.07	0.05	0.00	0.05
	特発性血小板減少性紫斑病	0.02	0.18	0.00	0.26	0.03	0.26
	自己免疫性溶血性貧血	0.02	0.04	0.02	0.06	0.00	0.06
	紫斑	0.02	0.18	0.00	0.26	0.00	0.26
呼吸器系	COPD再燃	0.00	0.97	0.02	1.39	0.00	1.39
	呼吸困難	0.02	2.35	0.00	3.36	0.00	3.36
消化器系・胃腸系	胃腸炎	0.02	2.31	0.00	3.30	0.03	3.30
	肝不全	0.02	0.04	0.00	0.06	0.00	0.06
	急性腎障害	0.02	1.02	0.00	1.45	0.00	1.45
眼系	ぶどう膜炎	0.00	0.17	0.02	0.24	0.00	0.24
	複視	0.02	0.07	0.00	0.10	0.00	0.10
筋骨格系	筋炎	0.00	0.19	0.02	0.28	0.00	0.28
	横紋筋融解症	0.02	0.28	0.02	0.40	0.00	0.40

※1：特記のないものは、コミナティ接種後の事象

※2：2017～2019年の入院データに基づく予測頻度

注) 16～59歳の者に対して、コミナティは1回目接種分として4,335,628回、2回目接種分として4,044,285回、3回目接種分として2,899,990回、スパイクバックスは1回目接種分として133,800回、2回目接種分として41,902回、3回目接種分として664回接種されている。

表4 60歳以上における入院を要する重篤な有害事象の予測頻度と報告頻度の比較

分類	診断名 ^{※1}	1回目接種 (21日後まで)		2回目接種 (30日後まで)		3回目接種 (30日後まで)	
		ワクチン 接種10万 回あたり の入院件 数	21日間の 予測頻度 ^{※2} (10万人 あたりの 件数)	ワクチン接 種10万回 あたりの入 院件数	30日間の予 測頻度 ^{※2} (10万人あ たりの件 数)	ワクチン 接種10万 回あたり の入院件 数	30日間の予 測頻度 ^{※2} (10万人あ たりの件 数)
一般	発熱	0.14	0.45	0.22	0.65	0.08	0.65
アレルギー	アレルギー反応	0.14	0.83	0.00	1.18	0.00	1.18
神経系	脳卒中	0.22	37.95	0.15	54.21	0.16	54.21
	一過性脳虚血発作	0.36	11.99	0.00	17.13	0.00	17.13
	痙攣発作・痙攣発作疑い	0.58	4.26	0.00	6.09	0.00	6.09
	ベル麻痺	0.14	0.98	0.15	1.40	0.00	1.40
	突発性難聴	0.14	0.79	0.07	1.13	0.00	1.13
	ギラン・バレー症候群	0.14	0.60	0.07	0.86	0.00	0.86
	失神・意識消失	0.00	22.91	0.22	32.73	0.00	32.73
	複視	0.14	0.31	0.00	0.44	0.00	0.44
	重症筋無力症	0.00	0.48	0.07	0.69	0.00	0.69
多発性硬化症	0.07	0.49	0.00	0.69	0.00	0.69	
呼吸器系	急性呼吸不全	0.00	7.23	0.07	10.33	0.00	10.33
消化器系	嘔吐	0.07	15.19	0.00	21.69	0.00	21.69
眼系	硝子体出血	0.00	1.18	0.00	1.69	0.08	1.69
心血管系	心膜炎	0.14	1.13	0.52	1.61	0.41	1.61
	不整脈	0.14	51.54	0.07	73.63	0.16	73.63
	急性心筋梗塞	0.22	35.36	0.00	50.51	0.00	50.51
	うっ血性心不全の悪化	0.07	42.43	0.00	60.62	0.00	60.62
	深部静脈血栓症	0.00	2.95	0.15	4.22	0.00	4.22
	肺塞栓症	0.00	4.36	0.15	6.22	0.08	6.22
	心タンポナーデ	0.07	0.20	0.00	0.28	0.00	0.28
	心嚢液貯留	0.07	1.29	0.07	1.84	0.00	1.84
	胸痛	0.00	60.15	0.00	85.92	0.08	85.92
サルコイドーシス	0.00	0.17	0.07	0.24	0.00	0.24	
感染・炎症	尿路感染	0.00	44.33	0.00	63.33	0.24	63.33
	肺炎	0.00	59.28	0.07	84.69	0.24	84.69
	膵炎	0.00	0.30	0.00	0.43	0.08	0.43
	敗血症性ショック	0.00	4.28	0.07	6.11	0.00	6.11
	出血性膀胱炎	0.07	1.03	0.00	1.47	0.00	1.47
	侵襲性軟部組織感染症	0.07	0.32	0.00	0.46	0.00	0.46
血液系	血小板減少症	0.00	1.00	0.00	1.42	0.08	1.42
	特発性血小板減少性紫斑病	0.00	0.33	0.00	0.48	0.08	0.48
	貧血	0.07	0.37	0.00	0.52	0.00	0.52

※1：すべてコミナティ接種後の事象

※2：2017～2019年の入院データに基づく予測頻度

注) 60歳以上の者に対してコミナティは1回目接種分として1,383,916回、2回目接種分として1,350,089回、3回目接種分として1,227,379回、スパイクボックスは1回目接種分として13,560回、2回目接種分として5,930回、3回目接種分として300回接種されている。

2.4 スパイクボックスの製造販売後安全性データ (EMAの報告書¹⁰⁾)

2021年12月31日時点において、スパイクボックスは559,872,937回接種されていると推定され、3回目接種者は88,621,617人と推定されている。モデルナ社は2021年12月31日までの間に429,187例(1,648,231件、うち288,418件が重篤)の有害事象報告を受理しており、当該報告に基づき安全性の概要について説明している。なお、当該安全性データでは、免疫不全者への初回免疫としての3回目接種(100 µg)と健康な者への追加免疫としての3回目接種(50 µg)が区別されておらず、2回目接種から3回目接種の接種間隔が国や地域により異なる(3～6ヵ月)。

¹⁰⁾ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-42-epar-assessment-report-variation_en.pdf (最終確認日：2022年4月21日)

接種回数別接種後日数別の有害事象報告件数を表5に示す。

表5 接種回数別接種後日数別の有害事象報告件数 (2021年12月31日時点)

接種回数	接種後日数	件数 (件)	割合 (%)
1回目	合計	667,794	40.5
	0日	259,808	15.8
	1~2日	174,329	10.6
	3~4日	32,781	2.0
	5~6日	31,101	1.9
	7~13日	126,687	7.7
	14~29日	26,452	1.6
	30日以降	16,636	1.0
2回目	合計	479,310	29.1
	0日	197,614	12.0
	1~2日	180,509	11.0
	3~4日	17,344	1.1
	5~6日	8,021	0.5
	7~13日	16,657	1.0
	14~29日	16,368	1.0
	30日以降	42,797	2.6
3回目	合計	52,312	3.2
	0日	21,758	1.3
	1~2日	22,312	1.4
	3~4日	2,699	0.2
	5~6日	1,237	0.1
	7~13日	2,051	0.1
	14~29日	1,031	0.1
	30日以降	1,224	0.1
4回目	合計	42	0.0
	0日	30	0.0
	1~2日	12	0.0
不明	合計	448,773	27.2
	不明	448,773	27.2
総計		1,648,231	100.0

2021年12月31日までに報告された、スパイクバックスの3回目以降の接種を受けた者からの有害事象の自発報告17,511例(52,354件、うち29,181件が重篤)のうち、5,171例が医学的な診断を受けており、8,346例が重篤例(死亡142例を含む)であった。男性(28.0%、4,896例)より女性(66.7%、11,673例)の報告が多く、平均年齢は52.8歳(標準偏差16.6歳、中央値53.0歳)であった。

2021年12月1日から同月31日までの間に報告された、3回目以降の接種を受けた者からの有害事象の自発報告11,074例(31,467件、うち20,366件が重篤)について、2,190例が医学的な診断を受けており、5,995例が重篤例(死亡63例を含む)であった。男性(26.0%、2,876例)より女性(69.3%、7,673例)の報告が多く、平均年齢は47.9歳(標準偏差15.0歳、中央値48.0歳)であった。これら31,467件の報告について、全有害事象及び重篤な有害事象に関するMedDRA器官別大分類(SOC: System Organ Class)、基本語(PT: Preferred Term)別の報告件数及び割合を表6に示す。

表6 器官大分類別、基本語別有害事象報告数(2021年12月1日から12月31日まで)

分類	事象	有害事象		重篤な有害事象	
		報告数(件)	割合(%)	報告数(件)	割合(%)
SOC	一般・全身障害および投与部位の状態	9,078	28.8	6,093	29.9
	神経系障害	4,815	15.3	3,533	17.3
	筋骨格系および結合組織障害	3,743	11.9	2,572	12.6
PT	頭痛	2,113	6.7	1,562	7.7
	発熱	1,865	5.9	1,433	7.0
	疲労	1,427	4.5	1,097	5.4

2021年12月31日時点で、心筋炎及び／又は心膜炎が合計3,818例(4,075件)報告されており、2,836例(74.3%)が医学的な診断を受けていた。報告は女性(1,108例、29%)より男性(2,651例、69.4%)の方が多く、59例(1.5%)が性別不明であった。平均年齢は36.3歳(標準偏差16.8歳)、年齢の中央値(範囲)は31歳(12~94歳)であり、387例は年齢不明であった。心筋炎及び心膜炎の発症は、18~39歳の男性が最も多かった(1,652例、43.3%) (表7)。

表7 性別・年齢別の心筋炎又は心膜炎報告例数(2021年12月31日時点)

年齢	女性		男性		不明		合計	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
12~15歳	8	0.2	34	0.9	0	0	42	1.1
16~17歳	5	0.1	69	1.8	0	0	74	1.9
18~29歳	277	7.3	1,180	30.9	5	0.1	1,462	38.3
30~39歳	196	5.1	472	12.4	7	0.2	675	17.7
40~49歳	173	4.5	247	6.5	1	0	421	11
50~64歳	205	5.4	234	6.1	5	0.1	444	11.6
65~74歳	106	2.8	111	2.9	1	0	218	5.7
75歳以上	48	1.3	46	1.2	1	0	95	2.5
不明	90	2.4	258	6.8	39	1	387	10.1
総計	1,108	29	2,651	69.4	59	1.5	3,818	100

割合：合計3,818例に対する割合

心筋炎又は心膜炎は2回目の接種後(1,664件、40.8%)に最も多く発生しており、接種回数に関係なく、3回目接種後の113件を含むほぼ半数の事象が接種後7日以内に発症していた(1,821件、44.7%)。直近の接種から発症までの期間の中央値(範囲)は3日(0~290日)であった。発症までの時間に関する十分な情報がない報告は1,399件(34.3%)であった(表8)。

表8 接種回数別接種後日数別の心筋炎又は心膜炎報告件数（2021年12月31日時点）

接種回数	接種後日数	件数	割合 (%)
1回目	合計	871	21.4
	0日	67	1.6
	1～2日	191	4.7
	3～4日	167	4.1
	5～6日	74	1.8
	7～13日	135	3.3
	14～29日	144	3.5
	30日以降	93	2.3
2回目	合計	1,664	40.8
	0日	119	2.9
	1～2日	566	13.9
	3～4日	449	11.0
	5～6日	75	1.8
	7～13日	95	2.3
	14～29日	149	3.7
	30日以降	211	5.2
3回目	合計	141	3.5
	0日	23	0.6
	1～2日	50	1.2
	3～4日	27	0.7
	5～6日	13	0.3
	7～13日	16	0.4
	14～29日	9	0.2
	30日以降	3	0.1
不明	合計	1,399	34.3
	不明	1,399	34.3
総計		4,075	100

接種後7日以内に発症した心筋炎の症例について、接種回数と発症までの時間が判明している症例に基づき接種10万回あたりの心筋炎報告率を算出したところ、若年男性は2回目接種後にリスクが上昇したが、3回目接種後に同様の上昇は観察されなかった。（表9）

表9 接種後7日以内の心筋炎報告率（接種10万回あたり）（2021年12月31日時点）

年齢	男女			男性			女性		
	1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目
12歳未満	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12～17歳	0.15	0.71	0.00	0.26	1.39	0.00	0.05	0.09	0.00
18～24歳	0.44	2.10	0.07	0.79	4.03	0.15	0.12	0.35	0.00
25～39歳	0.24	0.69	0.13	0.38	1.25	0.14	0.12	0.18	0.11
40～49歳	0.08	0.27	0.06	0.11	0.41	0.05	0.05	0.14	0.06
50～64歳	0.05	0.07	0.04	0.04	0.10	0.02	0.05	0.04	0.06
65～74歳	0.01	0.04	0.06	0.02	0.05	0.04	0.00	0.02	0.07
75歳以上	0.03	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02	0.04	0.04	0.04

心筋炎に関して報告頻度／予測頻度（以下「O/E」という。）分析を行ったところ、18歳以上では概ね2回目接種より3回目接種の方がO/E比が低くなる傾向が観察された。（表10）

表 10 接種後 7 日以内の心筋炎報告率 O/E 比 (2021 年 12 月 31 日時点)

	O/E 比 [95%CI]		
	1 回目	2 回目	3 回目
合計	0.35 [0.31, 0.39]	2.52 [2.23, 2.85]	0.5 [0.38, 0.65]
年齢別			
12 歳未満	NA	NA	NA
12～17 歳	0.28 [0.14, 0.54]	2.86 [1.59, 5.14]	NA
18～24 歳	0.81 [0.63, 1.06]	8.41 [6.23, 11.36]	0.35 [0.15, 0.83]
25～39 歳	0.59 [0.48, 0.73]	3.59 [2.84, 4.54]	0.8 [0.5, 1.3]
40～49 歳	0.2 [0.14, 0.29]	1.41 [1.02, 1.96]	0.35 [0.17, 0.76]
50～64 歳	0.15 [0.1, 0.21]	0.44 [0.3, 0.64]	0.34 [0.18, 0.65]
65～74 歳	0.03 [0.01, 0.08]	0.25 [0.13, 0.46]	0.44 [0.2, 0.97]
75 歳以上	0.11 [0.05, 0.22]	0.18 [0.07, 0.45]	0.25 [0.07, 0.9]
男女別			
男性	0.4 [0.34, 0.46]	3.43 [2.96, 3.97]	0.36 [0.25, 0.53]
女性	0.27 [0.21, 0.34]	0.98 [0.77, 1.26]	0.75 [0.5, 1.13]
男女別年齢別			
男性			
12 歳未満	NA	NA	NA
12～17 歳	0.36 [0.17, 0.77]	4.2 [2.07, 8.5]	NA
18～24 歳	1.09 [0.81, 1.48]	12.12 [8.36, 17.58]	0.56 [0.22, 1.4]
25～39 歳	0.68 [0.53, 0.88]	4.91 [3.69, 6.53]	0.68 [0.36, 1.28]
40～49 歳	0.21 [0.13, 0.33]	1.61 [1.07, 2.4]	0.25 [0.08, 0.74]
50～64 歳	0.09 [0.05, 0.16]	0.49 [0.3, 0.78]	0.13 [0.04, 0.45]
65～74 歳	0.04 [0.01, 0.12]	0.26 [0.12, 0.56]	0.23 [0.07, 0.82]
75 歳以上	0.06 [0.02, 0.2]	0.06 [0.01, 0.42]	0.13 [0.02, 1.07]
女性			
12 歳未満	NA	NA	NA
12～17 歳	0.14 [0.03, 0.63]	0.57 [0.14, 2.35]	NA
18～24 歳	0.34 [0.19, 0.61]	2.1 [1.17, 3.77]	NA
25～39 歳	0.42 [0.29, 0.63]	1.37 [0.87, 2.18]	1.07 [0.5, 2.27]
40～49 歳	0.2 [0.1, 0.37]	1.12 [0.63, 2.02]	0.56 [0.19, 1.68]
50～64 歳	0.24 [0.15, 0.4]	0.37 [0.19, 0.74]	0.73 [0.31, 1.72]
65～74 歳	0.02 [0, 0.16]	0.23 [0.08, 0.7]	0.84 [0.28, 2.49]
75 歳以上	0.19 [0.07, 0.49]	0.4 [0.13, 1.28]	0.48 [0.09, 2.6]

(注 1) 対照となる発生率は Boehmer 2021. が用いられた。

(注 2) 年齢と性別の分布は、米国で観察された分布に基づき、1 年間に接種されるスパイクバックスの 3% が 18 歳未満に接種されると仮定して算出されたもの。本手法では、一部の国で早期の 3 回目接種の適応とされている免疫不全に繋がる自己免疫疾患と診断されることが多い女性及び高齢者の 3 回目接種数を過小評価する可能性がある。これにより、若年女性で観察値と期待値の比が一致し、若年男性では一致しないことを説明できる可能性がある。

EMA の報告書¹⁰⁾ においては、モデルナ社より提出された安全性データを踏まえ、地域の推奨により接種間隔が異なる (3～6 ヶ月) 3 回目接種により、新たな安全性上のシグナルは認められなかったとされている。

以上