

No.	該当頁・箇所	変更内容（下線部：変更箇所）				変更・修正理由						
		前		後								
1	p1・作成又は改訂年月日	*2021年7月改訂（第2版） 2021年5月作成		**2021年7月改訂（第3版） *2021年7月改訂		添付文書を改訂するため						
2	p1・7. 用法及び用量に関連する注意	7.1 接種対象者 本剤の接種は18歳以上の者に行う。		**7.1 接種対象者 本剤の接種は12歳以上の者に行う。		対象年齢を変更するため						
3	p2・9. 特定の背景を有する者に関する注意	9.7 小児等 18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。		**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。		対象年齢を変更するため						
4	p2・11 副反応	11.2 その他の副反応				12歳以上18歳未満の者を対象とした海外第2/3相試験の中間解析の結果を踏まえて更新するため						
			1%以上	1%未満	頻度不明		**		1%以上	1%未満	頻度不明	
	局所症状（注射部位）	疼痛（92.0%） ^{a)} 、腫脹（14.8%） ^{a)} 、発赤・紅斑（10.1%） ^{a)} 、遅発性反応（疼痛、腫脹、紅斑等） ^{b)}	そう痒感、じん麻疹			**	局所症状（注射部位）	疼痛（92.7%） ^{a)} 、腫脹・硬結（16.6%） ^{a)} 、発赤・紅斑（12.3%） ^{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（64.6%） ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺		**	精神神経系	頭痛（66.5%） ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺		
	消化器	悪心・嘔吐（22.8%） ^{a)}				**	消化器	悪心・嘔吐（23.7%） ^{a)}				
	筋・骨格系	筋肉痛（61.5%） ^{a)} 、関節痛（46.3%） ^{a)}				**	筋・骨格系	筋肉痛（60.5%） ^{a)} 、関節痛（44.6%） ^{a)}				
	皮膚		発疹			**	皮膚		発疹			
	血液	リンパ節症（19.8%） ^{a,c)}				**	血液	リンパ節症（21.9%） ^{a,c)}				
	その他	疲労（70.0%） ^{a)} 、悪寒（45.5%） ^{a)} 、発熱（15.7%） ^{a)}	顔面腫脹			**	その他	疲労（70.7%） ^{a)} 、悪寒（46.0%） ^{a)} 、発熱（15.5%） ^{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						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				

No.	該当頁・箇所	変更内容（下線部：変更箇所）		変更・修正理由																																																																																													
		前	後																																																																																														
5	p2・17. 臨床成績	17.1.1 海外第Ⅲ相試験 …解析結果は表1のとおりであった ¹⁾ 。	<u>**17.1.1 海外第Ⅲ相試験</u> …解析結果は表1のとおりであった。 <u>なお、中間解析時及び主要解析時の2回目接種後の追跡期間（中央値）はそれぞれ49日と64日であった²⁾。</u>	有効性評価について、追跡期間の中央値の追記（令和3年6月28日付照会事項3）																																																																																													
6	p2・17. 臨床成績	17.1.1 海外第Ⅲ相試験 表2脚注 a) 重症度が「日常生活を妨げる」以上として報告された事象	<u>**17.1.1 海外第Ⅲ相試験</u> 表2脚注 a) 重症度が「 <u>重度（日常生活を妨げる）</u> 」以上として報告された事象	表2注釈a)の整備（令和3年6月28日付照会事項3）																																																																																													
7	p3・17. 臨床成績	17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 …、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）が検討された。	<u>**17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験</u> …、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 <u>野生型ウイルスに対する血清中和抗体価</u> の幾何平均値（GMT）、幾何平均増加倍率（GMFR）及び抗体陽転率（SCR）が検討された。	血清中和抗体価の測定法の追記（令和3年6月28日付照会事項3）																																																																																													
8	p3・17. 臨床成績	17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 表3 2回目接種28日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価 <table border="1" data-bbox="414 997 1075 1396"> <thead> <tr> <th>血清結合抗体価</th> <th>N</th> <th>GMT [95%CI]</th> <th>GMFR [95%CI]</th> <th>SCR n (%) [95%CI]^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">本剤群</td> <td>全年齢</td> <td>813.05 [759.31, 870.60]</td> <td>1009.25 [865.11, 1177.40]</td> <td>147 (100) [97.5, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>20～<65歳</td> <td>810.61 [750.45, 875.60]</td> <td>1037.79 [867.37, 1241.69]</td> <td>98 (100) [96.3, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>65歳≤</td> <td>817.95 [711.35, 940.52]</td> <td>954.51 [706.61, 1289.37]</td> <td>49 (100) [92.7, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>全年齢</td> <td>0.60 [0.53, 0.68]</td> <td>0.90 [0.83, 0.98]</td> <td>1 (2.0) [0.1, 10.9]</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">血清中和抗体価</td> <td>N</td> <td>GMT [95%CI]</td> <td>GMFR [95%CI]</td> <td>SCR n (%) [95%CI]^{a)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤群</td> <td>全年齢</td> <td>1731.1 [1579.0, 1897.8]</td> <td>21.7 [19.8, 23.8]</td> <td>146 (100) [97.5, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>20～<65歳</td> <td>1727.4 [1549.0, 1926.5]</td> <td>21.6 [19.4, 24.1]</td> <td>97 (100) [96.3, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>65歳≤</td> <td>1738.3 [1459.9, 2069.8]</td> <td>21.8 [18.3, 25.9]</td> <td>49 (100) [92.7, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>全年齢</td> <td>79.9 [79.9, 79.9]</td> <td>1.0 [1.0, 1.0]</td> <td>0 [0.0, 7.3]</td> </tr> </tbody> </table>	血清結合抗体価	N	GMT [95%CI]	GMFR [95%CI]	SCR n (%) [95%CI] ^{a)}	本剤群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147 (100) [97.5, 100.0]	20～<65歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98 (100) [96.3, 100.0]	65歳≤	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49 (100) [92.7, 100.0]	プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1 (2.0) [0.1, 10.9]	血清中和抗体価	N	GMT [95%CI]	GMFR [95%CI]	SCR n (%) [95%CI] ^{a)}	本剤群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146 (100) [97.5, 100.0]	20～<65歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97 (100) [96.3, 100.0]	65歳≤	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49 (100) [92.7, 100.0]	プラセボ群	全年齢	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0 [0.0, 7.3]	<u>**17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験</u> 表3 2回目接種28日後のSARS-CoV-2血清結合抗体価及び血清中和抗体価 <table border="1" data-bbox="1120 997 1803 1396"> <thead> <tr> <th rowspan="2">血清結合抗体価</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">GMT [両側95%CI]</th> <th rowspan="2">GMFR [両側95%CI]</th> <th colspan="2">SCR</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>% [両側95%CI]^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">本剤群</td> <td>全年齢</td> <td>813.05 [759.31, 870.60]</td> <td>1009.25 [865.11, 1177.40]</td> <td>147</td> <td>100 [97.5, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>20～<64歳</td> <td>810.61 [750.45, 875.60]</td> <td>1037.79 [867.37, 1241.69]</td> <td>98</td> <td>100 [96.3, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>65歳以上</td> <td>817.95 [711.35, 940.52]</td> <td>954.51 [706.61, 1289.37]</td> <td>49</td> <td>100 [92.7, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>全年齢</td> <td>0.60 [0.53, 0.68]</td> <td>0.90 [0.83, 0.98]</td> <td>1</td> <td>2.0 [0.1, 10.9]</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">血清中和抗体価</td> <td>N</td> <td>GMT [両側95%CI]</td> <td>GMFR [両側95%CI]</td> <td>n</td> <td>% [両側95%CI]^{a)}</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本剤群</td> <td>全年齢</td> <td>1731.1 [1579.0, 1897.8]</td> <td>21.7 [19.8, 23.8]</td> <td>146</td> <td>100 [97.5, 100.0]</td> </tr> <tr> <td>20～<64歳</td> <td>1727.4 [1549.0, 1926.5]</td> <td>21.6 [19.4, 24.1]</td> <td>97</td> <td>100 [96.3, 100.0]</td> </tr> </tbody> </table>	血清結合抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR		n	% [両側95%CI] ^{a)}	本剤群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]	20～<64歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]	65歳以上	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]	プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]	血清中和抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	n	% [両側95%CI] ^{a)}	本剤群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]	20～<64歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]	SCR（抗体陽転率）の欄の整備（令和3年6月28日付照会事項3） 記載整備
血清結合抗体価	N	GMT [95%CI]	GMFR [95%CI]	SCR n (%) [95%CI] ^{a)}																																																																																													
本剤群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147 (100) [97.5, 100.0]																																																																																													
	20～<65歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98 (100) [96.3, 100.0]																																																																																													
	65歳≤	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49 (100) [92.7, 100.0]																																																																																													
プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1 (2.0) [0.1, 10.9]																																																																																													
血清中和抗体価	N	GMT [95%CI]	GMFR [95%CI]	SCR n (%) [95%CI] ^{a)}																																																																																													
	本剤群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146 (100) [97.5, 100.0]																																																																																												
		20～<65歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97 (100) [96.3, 100.0]																																																																																												
65歳≤	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]	49 (100) [92.7, 100.0]																																																																																														
プラセボ群	全年齢	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]	0 [0.0, 7.3]																																																																																													
血清結合抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	SCR																																																																																													
				n	% [両側95%CI] ^{a)}																																																																																												
本剤群	全年齢	813.05 [759.31, 870.60]	1009.25 [865.11, 1177.40]	147	100 [97.5, 100.0]																																																																																												
	20～<64歳	810.61 [750.45, 875.60]	1037.79 [867.37, 1241.69]	98	100 [96.3, 100.0]																																																																																												
	65歳以上	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1289.37]	49	100 [92.7, 100.0]																																																																																												
プラセボ群	全年齢	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	1	2.0 [0.1, 10.9]																																																																																												
血清中和抗体価	N	GMT [両側95%CI]	GMFR [両側95%CI]	n	% [両側95%CI] ^{a)}																																																																																												
	本剤群	全年齢	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]	146	100 [97.5, 100.0]																																																																																											
		20～<64歳	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]	97	100 [96.3, 100.0]																																																																																											

No.	該当頁・箇所	変更内容（下線部：変更箇所）		変更・修正理由																																														
		前	後																																															
			<p>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。</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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 VE は表 6 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⁴⁾。</p> <p>表 6 SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">本剤群</th> <th colspan="2">プラセボ群</th> <th rowspan="2">VE (%) [両側95%CI]</th> </tr> <tr> <th>解析対象 (例)</th> <th>COVID-19 確定例 (例)</th> <th>解析対象 (例)</th> <th>COVID-19 確定例 (例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2139</td> <td>0</td> <td>1042</td> <td>4</td> <td>100 [28.9, NE]</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE：評価不能、CI：信頼区間</p> <p>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</p> <p>安全性は、治験薬を少なくとも 1 回接種した 3726 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 7 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⁴⁾。</p> <p>表 7 主な副反応の発現状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">1 回目</th> <th colspan="4">2 回目</th> </tr> <tr> <th colspan="2">本剤群</th> <th colspan="2">プラセボ群</th> <th colspan="2">本剤群</th> <th colspan="2">プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>評価</th> <th>n (%)</th> <th>評価</th> <th>n (%)</th> <th>評価</th> <th>n (%)</th> <th>評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>全体</td> <td></td> <td>全体</td> <td></td> <td>全</td> <td></td> <td>全</td> </tr> </tbody> </table>	本剤群		プラセボ群		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)	2139	0	1042	4	100 [28.9, NE]	1 回目				2 回目				本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群		n (%)	評価	n (%)	評価	n (%)	評価	n (%)	評価		全体		全体		全		全	
本剤群		プラセボ群		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)																																															
2139	0	1042	4	100 [28.9, NE]																																														
1 回目				2 回目																																														
本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群																																												
n (%)	評価	n (%)	評価	n (%)	評価	n (%)	評価																																											
	全体		全体		全		全																																											

No.	該当頁・箇所	変更内容（下線部：変更箇所）												変更・修正理由	
		前						後							
			例数		3以上 ^{a)}	例数		ト3以上 ^{a)}	例数	体	ト3以上 ^{a)}	例数	体	ト3以上 ^{a)}	
			2482	2310 93.1	133 (5.4)	1238	431 34.8	1 <0.1	2478	2290 92.4	126 (5.1)	1220	370 30.3	3 (0.2)	
			2482	403 16.2	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 20.5	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0	
			2481	578 23.3	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 21.0	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0	
			2480	1106 44.6	56 (2.3)	1238	477 38.5	17 (1.4)	2478	1739 70.2	113 (4.6)	1220	370 30.3	14 (1.1)	
			2481	1188 47.9	33 (1.3)	1238	453 36.6	18 (1.5)	2478	1679 67.8	188 (7.6)	1220	353 28.9	10 (0.8)	
			2480	668 26.9	24 (1.0)	1238	205 16.6	10 (0.8)	2477	1154 46.6	129 (5.2)	1220	153 12.5	3 (0.2)	
			2480	371 15.0	15 (0.6)	1238	143 11.6	5 (0.4)	2477	716 28.9	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)	
			2480	281 11.3	2 (<0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 23.9	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0	
			2480	456 18.4	4 (0.2)	1238	138 11.1	1 <0.1	2477	1066 43.0	11 (0.4)	1220	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												
10	p4・主要文献	23. 主要文献 (記載なし)	23. 主要文献 **4) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（社内資料）												主要文献を追加 するため

下線部：変更箇所

以上