

審査報告書の修正表

[販 売 名] スパイクバックス筋注
[一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 2 月 9 日

令和 5 年 7 月 12 日付の上記品目の特例承認に係る報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁*	行	修正後	修正前
7	3 4～5	注射部位リンパ節腫脹及び	注射部位リンパ節腫及び
22	15	(3) 追加免疫 (2 価ワクチン)	3) 追加免疫 (2 価ワクチン)
30	9	(2) 1 価 (起源) ワクチンによる追加免疫について	1) 1 価 (起源) ワクチンによる追加免疫について
31	10	(3) 2 価ワクチンによる追加免疫について	2) 2 価ワクチンによる追加免疫について
32	8	表 21 治験薬接種後 7 日間における年齢別の特定有害事象の発現割合	表 21 各回接種後 7 日間における特定有害事象の発現割合

*特例承認に係る報告書 別紙

(下線部変更)

以上

特例承認に係る報告書

令和5年7月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] スパイクバックス筋注
- [一 般 名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
(有効成分名: ①エラソメラン、②エラソメラン/イムエラソメラン、③エラソメラン/ダベソメラン)
- [申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和5年2月9日
- [剤形・含量] ①1バイアル (5 mL) 中にエラソメラン 1.0 mg を含有する注射剤
②1バイアル (2.5 mL) 中にエラソメラン 0.125 mg 及びイムエラソメラン 0.125 mg を含有する注射剤
③1バイアル (2.5 mL) 中にエラソメラン 0.125 mg 及びダベソメラン 0.125 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた [「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて (依頼)」 (令和5年5月2日付け薬生薬審発 0502 第5号)]
- [審査担当部] ワクチン等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の6～11歳の小児における SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する。

- ・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2 (起源株及びオミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
(変更なし)

[用法及び用量]

・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

<12 歳以上の者>

初回免疫として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。

追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

<6 歳以上 12 歳未満の者>

初回免疫として、1 回 0.25 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。

・ SARS-CoV-2 (起源株及びオミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

<12 歳以上の者>

追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

<6 歳以上 12 歳未満の者>

追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

(下線部変更)

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 3 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (2) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (3) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (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、副作用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。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

特例承認に係る報告 (1)

令和 5 年 6 月 15 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] スパイクバックス筋注
- [一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) (申請時)
(有効成分名: ①エラソメラン、②エラソメラン/イムエラソメラン、③エラソメラン/ダベソメラン)
- [申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 2 月 9 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル (5 mL) 中にエラソメラン 1.0 mg を含有する注射剤
②1 バイアル (2.5 mL) 中にエラソメラン 0.125 mg 及びイムエラソメラン 0.125 mg を含有する注射剤
③1 バイアル (2.5 mL) 中にエラソメラン 0.125 mg 及びダベソメラン 0.125 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する。

- ・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2 (起源株及びオミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
(変更なし)

[申請時の用法・用量]

- ・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

＜成人＞

成人には、初回免疫として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。

成人には、追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

＜小児＞

12 歳以上の小児には、初回免疫として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。

12 歳以上の小児には、追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

6 歳以上 12 歳未満の小児には、初回免疫として、1 回 0.25 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。

・ SARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
<成人>

成人には、追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

<小児>

12 歳以上の小児には、追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

6 歳以上 12 歳未満の小児には、追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	41
9. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価	42

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

2020 年 1 月以降の COVID-19 の世界的な流行に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられてきた。WHO は 2023 年 5 月 5 日、COVID-19 に係る国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern）の宣言を終了したが、COVID-19 は確立された継続的な健康問題であり、今後も引き続き、SARS-CoV-2 ワクチン接種率の向上、疫学的なモニタリング、新たなワクチンや治療薬の開発等が必要である旨を表明している¹⁾。

本邦では、令和 5 年 5 月 8 日に感染症法上の位置付けが新型インフルエンザ等感染症から 5 類感染症へ変更されたが、SARS-CoV-2 ワクチン接種については引き続き予防接種法に基づき特例臨時接種として実施されている（「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」（令和 5 年 5 月 8 日版）²⁾）。令和 5 年 5 月末時点で、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫完了者は 80.1%、追加免疫（1 回目）完了者は 68.7%であり³⁾、このうち 5～11 歳の小児においてはそれぞれ 23.4%、9.7%である。

本剤は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA を有効成分とするワクチンであり、本邦では、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能・効果で 2021 年 5 月に製造販売承認され、現在の接種対象は 12 歳以上である。2023 年 5 月時点で、本邦では、12 歳未満の小児を接種対象とした「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンとして、「コミナティ筋注 5～11 歳用」及び「コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用」が承認されている。

今般、6～11 歳の小児を対象とした 1 価（起源）ワクチンに係る海外第 I / II 相試験（P204 試験）等を根拠とし、6～11 歳の小児における用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2023 年 5 月時点で、本剤は 90 以上の国又は地域で承認されており、6～11 歳の小児における接種については、欧州において 1 価（起源）ワクチンの初回免疫に係る適応が 2022 年 3 月に、2 価（起源／BA.1）ワクチン及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの追加免疫に係る適応が 2022 年 12 月及び 2023 年 5 月に承認され、米国において 1 価（起源）ワクチンの初回免疫に係る適応が 2022 年 6 月に、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの追加免疫に係る適応が 2022 年 10 月に EUA されている。

本審査は、「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 5 年 5 月 2 日付け薬生薬審発 0502 第 5 号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)（最終確認日 2023 年 6 月 6 日）

²⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/000971377.pdf>（最終確認日 2023 年 6 月 6 日）

³⁾ <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>（最終確認日：2023 年 5 月 31 日）

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 2 試験の成績が提出された。P204 試験では、健康小児を対象として複数の年齢層（6 カ月～1 歳、2～5 歳、6～11 歳）での評価が行われているが、本申請では 6～11 歳の年齢層に係る成績が提出された。P205 試験パート H の免疫原性評価の対照とされた P205 試験パート F⁴⁾ コホート 2 の 1 価（起源）ワクチン接種群の試験成績は、本剤の 2 価（起源／BA.1）ワクチン追加に係る申請時に提出済みである（スパイクバックス筋注 令和 4 年 9 月 7 日付け特例承認に係る報告書）。

表 1 臨床試験の概略

資料区分	実施国	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
評価	米国及びカナダ	mRNA-1273-P204	II/III	6～11 歳の健康小児 ^{a)}	パート 1 : 1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 380 例 1 価（起源）ワクチン 100 µg 群 371 例 パート 2 : 1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 3012 例 プラセボ群 1004 例	パート 1 : 1 価（起源）ワクチン 50 µg ^{b)} 又は 100 µg を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種 パート 2 : 1 価（起源）ワクチン 50 µg ^{b)} 又はプラセボ ^{c)} を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
				パート 1 又はパート 2 で初回免疫を完了した 6～11 歳の健康小児 ^{a)}	1294 例	1 価（起源）ワクチン 25 µg ^{d)} を 1 回筋肉内接種	
評価	米国	mRNA-1273-P205 パート H	II/III	初回免疫として 1 価（起源）ワクチン 100 µg を 2 回接種し、追加免疫の 1 回目として 1 価（起源）ワクチン 50 µg を接種した 18 歳以上の者	511 例	2 価（起源／BA.4-5）ワクチン ^{e)} 50 µg を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性

a) 状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む

b) 0.5 mL あたりエラソメラン 100 µg を含有する製剤を 0.5 mL あたりエラソメラン 50 µg を含有するよう希釈して接種された

c) 生理食塩液

d) 0.5 mL あたりエラソメラン 100 µg を含有する製剤を 0.5 mL あたりエラソメラン 25 µg を含有するよう希釈して接種された

e) 0.5 mL あたりエラソメラン 25 µg 及びダベソメラン 25 µg を含有する製剤

⁴⁾ パート F はオミクロン株 BA.1 系統に対応した 1 価ワクチンの有効性を評価するパートであり、コホート 1 では 1 回目の追加免疫、コホート 2 では 2 回目の追加免疫が検討された。

7.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1 : mRNA-1273-P204 試験、実施期間 : 2021 年 3 月～継続中 (中間解析のデータカットオフ日 初回免疫 : 2021 年 11 月 ■ 日、追加免疫 : 2022 年 5 月 ■ 日))

P204 試験は、生後 6 カ月～11 歳の健康小児を対象とした初回免疫に係る試験 (初回免疫パート 1 及びパート 2) として開始され、治験薬 2 回目接種後 12 カ月までの観察期間が設定されていたが、観察期間中に、本剤の初回免疫完了後 6 カ月以上経過後に追加免疫を開始できるとし、追加免疫後の安全性及び免疫原性を評価するよう試験計画が変更された (治験実施計画書第 7 版作成日 : 2022 年 2 月 ■ 日)。

7.1.1 P204 試験 (初回免疫)

6～11 歳の健康小児 (状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む) (目標被験者数 パート 1 : 約 750 例 (1 価 (起源) ワクチン 50 µg 又は 100 µg 群各約 375 例)、パート 2 : 最大 4,000 例 (1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群最大 3,000 例、プラセボ群最大 1,000 例)) における 1 価 (起源) ワクチンの安全性及び免疫原性の検討を目的とした非盲検非対照用量漸増試験 (パート 1) 及び無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (パート 2) がそれぞれ米国及びカナダの 45 施設及び 77 施設で実施された。

1) パート 1

用法・用量は、1 価 (起源) ワクチン 50 µg⁵⁾ 又は 100 µg を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種することとされた。

治験薬を 1 回以上接種された被験者 751 例 (1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群 : 380 例、1 価 (起源) ワクチン 100 µg 群 : 371 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。安全性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を提供した全例が特定有害事象解析対象集団とされた。パート 1 は、用量選択パートと拡大パートの 2 つのサブパートで構成され、用量選択パートでは各群 75 例に治験薬が接種され、拡大パートではさらに安全性及び免疫原性を評価するために各群に約 300 例追加登録された。用量選択パートにおいては、各群 75 例のうち、治験薬 2 回目接種 28 日後の免疫原性データが利用可能な 75 例及び 61 例 (1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群及び 100 µg 群、以下同順) が免疫原性解析対象集団とされ、治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 陽性 8 例及び 4 例を除いた 67 例及び 57 例が PPIS とされた。拡大パートの免疫原性解析対象は 1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群のみとされ⁶⁾、1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群の FAS のうち、拡大パートにおいて登録され、治験薬 2 回目接種 28 日後の免疫原性データが利用可能な最初の 145 例が免疫原性解析対象集団とされ、11 例 (治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査陽性 10 例、2 回目接種が許容期間外 1 例) を除いた 134 例が PPIS とされた。なお、SARS-CoV-2 検査では RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査が実施され、いずれも陰性の場合に SARS-CoV-2 検査陰性、いずれかが陽性の場合に SARS-CoV-2 検査陽性と判定された。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

⁵⁾ 0.5 mL あたりエラソメラン 100 µg を含有する製剤を 0.5 mL あたりエラソメラン 50 µg を含有するよう希釈して接種された。

⁶⁾ 用量選択パートにおいては、50 µg 接種を受けた最初の 75 例が 2 回目接種 28 日後に達した時点で免疫原性評価が実施され、その結果に基づき、6～11 歳の小児への用量を 50 µg とすることとされた。

- ・ 特定有害事象⁷⁾（局所性（疼痛、紅斑（発赤）、腫脹／硬結、リンパ節症⁸⁾）及び全身性（発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心／嘔吐、悪寒））：治験薬各回接種後 7 日間（保護者による被験者日誌により収集）
- ・ 非特定有害事象（治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く）：治験薬各回接種後 28 日間
- ・ 重篤な有害事象、急性心筋炎又は心膜炎⁹⁾、及び AESI¹⁰⁾、診療を要した有害事象：治験薬 1 回目接種から治験期間中

治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合を表 2 に示す。

表 2 治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合（P204 試験パート 1：特定有害事象解析対象集団）

事象名	1 回目				2 回目			
	1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 N=378		1 価（起源）ワクチン 100 µg 群 N=369		1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 N=379		1 価（起源）ワクチン 100 µg 群 N=371	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性（全体）	339 (89.7)	4 (1.1)	347 (94.0)	12 (3.3)	355 (93.7)	10 (2.6)	348 (93.8)	30 (8.1)
疼痛	336 (88.9)	2 (0.5)	341 (92.4)	10 (2.7)	350 (92.3)	8 (2.1)	346 (93.3)	14 (3.8)
紅斑（発赤）	39 (10.3)	2 (0.5)	63 (17.1)	0	81 (21.4)	2 (0.5)	108 (29.1)	16 (4.3)
腫脹／硬結	40 (10.6)	2 (0.5)	57 (15.4)	2 (0.5)	82 (21.6)	1 (0.3)	92 (24.8)	6 (1.6)
リンパ節症 ^{a)}	41 (10.8)	0	54 (14.6)	1 (0.3)	46 (12.1)	0	63 (17.0)	1 (0.3)
全身性（全体）	207 (54.8)	8 (2.1)	223 (60.4)	17 (4.6)	284 (74.9)	36 (9.5)	312 (84.1)	66 (17.8)
発熱 ^{b)}	11 (2.9)	1 (0.3)	24 (6.5)	2 (0.5)	78 (20.6)	10 (2.6)	110 (29.6)	22 (5.9)
頭痛	109 (28.8)	4 (1.1)	129 (35.0)	6 (1.6)	188 (49.6)	10 (2.6)	226 (60.9)	19 (5.1)
疲労	154 (40.7)	4 (1.1)	167 (45.3)	10 (2.7)	216 (57.0)	26 (6.9)	236 (63.6)	36 (9.7)
筋肉痛	40 (10.6)	0	58 (15.7)	6 (1.6)	89 (23.5)	7 (1.8)	112 (30.2)	13 (3.5)
関節痛	27 (7.1)	0	39 (10.6)	4 (1.1)	43 (11.3)	2 (0.5)	68 (18.3)	4 (1.1)
悪心／嘔吐	36 (9.5)	0	26 (7.0)	1 (0.3)	79 (20.8)	2 (0.5)	113 (30.5)	3 (0.8)
悪寒	33 (8.7)	0	40 (10.8)	1 (0.3)	77 (20.3)	1 (0.3)	135 (36.4)	2 (0.5)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

治験薬接種後 28 日間に認められた非特定有害事象及びその副反応の発現割合は、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 31.3%（119/380 例）及び 11.6%（44/380 例）、1 価（起源）ワクチン 100 µg 群 27.0%（100/371 例）及び 12.7%（47/371 例）であった。1%超に認められた非特定有害事象は、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群では注射部位紅斑 4.2%（16 例）、上気道感染 3.7%（14 例）、鼻閉及び口腔咽頭痛各 2.9%（11 例）、咳嗽 1.8%（7 例）、頭痛、疲労、及び注射部位リンパ節腫脹各 1.6%（6 例）、上咽頭炎、外耳炎、鼻漏及び嘔吐各 1.3%（5 例）、発熱及びリンパ節症各 1.1%（4 例）であり、うち、注射部位紅斑 16 例、注射部位リンパ節腫脹 6 例、頭痛、疲労及びリンパ節症各 3 例、嘔吐及び発熱各 2 例は治験薬との因果関係が否

⁷⁾ 有害事象の重症度は FDA のガイダンス（Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials、<https://www.fda.gov/media/73679/download>（最終確認日：2023 年 6 月 5 日））に基づき評価された。

⁸⁾ 被験者日誌では、注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛として収集された。

⁹⁾ COVID-19 ワクチン接種後にみられる心筋炎及び心膜炎に関して、CDC の定義（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 977-82）に基づき、パート 2 の開始前に治験実施計画書が改訂され（治験実施計画書第 3 版作成日、2021 年 7 月 ■ 日）、2021 年 7 月 ■ 日以降の安全性に関する電話連絡（各接種後 7 日間及びその後に行った安全性に関する電話連絡）の際に被験者の保護者から被験者に胸痛、胸部圧迫感又は胸部不快感、息切れ、安静時の頻呼吸又は呼吸時の痛みのほか、心拍数の増加、心粗動又は動悸について聴取した。

¹⁰⁾ 無嗅覚、味覚消失、亜急性甲状腺炎、急性脾炎、虫垂炎、横紋筋融解症、急性呼吸窮迫症候群、凝固障害、急性心血管障害、急性腎障害、急性肝損傷、皮膚所見、多発性炎症性障害、血小板減少症、急性無菌性関節炎、神経疾患の新規発症または悪化、アナフィラキシー等が含まれる。

定されなかった。1 価（起源）ワクチン 100 µg 群で 1%超に認められた非特定有害事象は、注射部位紅斑 3.8%（14 例）、上気道感染 3.5%（13 例）、鼻閉 2.7%（10 例）、発熱 2.4%（9 例）、咳嗽、鼻漏及び注射部位発疹各 1.9%（7 例）、頭痛 1.6%（6 例）、注射部位硬結 1.3%（5 例）、注射部位リンパ節腫脹及び疲労各 1.1%（4 例）であり、うち、注射部位紅斑 14 例、注射部位発疹 7 例、注射部位硬結 5 例、注射部位リンパ節腫脹及び頭痛各 4 例、疲労 2 例、鼻閉、発熱及び咳嗽各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験中止に至った有害事象は、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 1 例（丘疹状蕁麻疹）にのみ認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群で 4 例（虫垂炎 2 例、異物誤飲、視神経乳頭ドローゼン各 1 例）1 価（起源）ワクチン 100 µg 群で 2 例（便秘、急性膵炎各 1 例）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であったが、視神経乳頭ドローゼン及び急性膵炎は後遺症ありとされた。

免疫原性について、PPIS における、治験薬 2 回目接種 28 日後の起源株に対する中和抗体（PsVNA（50% 阻害希釈倍率））の GMT [両側 95%CI] は、用量選択パートの 1 価（起源）ワクチン 50 µg 群（67 例）及び 100 µg 群（57 例）でそれぞれ 1,204.647 [1,047.150, 1,385.831] 及び 1,887.744 [1,606.495, 2,218.231]、拡大パートの 1 価（起源）ワクチン 50 µg 群（134 例）で 1,964.601 [1,722.357, 2,240.915] であり、抗体応答率¹¹⁾ [両側 95%CI] は、用量選択パートの 1 価（起源）ワクチン 50 µg 群及び 100 µg 群でそれぞれ 100 [94.6, 100.0] %（67/67 例）及び 100 [93.7, 100.0] %（57/57 例）、拡大パートの 1 価（起源）ワクチン 50 µg 群で 99.3 [95.9, 100.0] %（133/134 例）であった。

2) パート 2

用法・用量は、1 価（起源）ワクチン 50 µg⁵⁾ 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種することとされた。

無作為化された被験者 4,016 例（1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 3,012 例、プラセボ群 1,004 例、以下同順）のうち、治験薬を 1 回以上接種された 4,002 例が FAS（3,005 例、997 例）及び安全性解析対象集団（3,007 例、995 例）とされ、割り付けられた群とは異なる治験薬が接種された被験者は、FAS では割り付けられた群に、安全性解析対象集団では実際に接種された治験薬の群に含めることとされた。安全性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を提供した全例が特定有害事象解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬接種後の免疫原性評価のための検体が得られた 1 価（起源）ワクチン 50 µg 群の 364 例が免疫原性解析対象集団とされ、44 例（治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査陽性 38 例、治験薬 2 回目接種後 28 日目の免疫原性データの欠失 4 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例、治験薬 2 回目接種が許容期間外 1 例）を除いた 320 例が PPIS とされた¹²⁾。なお、SARS-CoV-2 検査では RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 スクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査が実施され、いずれも陰性の場合に SARS-CoV-2 検査陰性、いずれかが陽性の場合に SARS-CoV-2 検査陽性と判

¹¹⁾ 1 回目接種前の中和抗体価（中和抗体価が LLOQ 未満の場合は LLOQ）から 4 倍以上上昇した被験者の割合とされた。

¹²⁾ P204 試験の初回免疫の免疫原性評価に必要な被験者数は以下の通り設定された。P204 試験及び P301 試験の 18～25 歳の PPIS において、1 価（起源）ワクチンを接種された被験者がそれぞれ約 289 例であれば、GMR 値を 1、非劣性マージンを 0.67、点推定値の最小閾値を 0.8、自然対数変換レベルの標準偏差は 1.5 とした場合、P301 試験の 18～25 歳と比較して、有意水準 0.05（両側）で、小児集団の抗体 GM 値で測定した免疫応答の非劣性を示す検出力は 90%となる。また、P204 試験及び P301 試験の 18～25 歳の PPIS において、1 価（起源）ワクチンを接種された被験者がそれぞれ約 289 例であれば、P301 試験の 18～25 歳における抗体応答率及び小児における真の抗体応答率をいずれも 95%以上、真の群間差を 4%以内と仮定し、抗体応答率の差の非劣性マージンを 10%、抗体応答率の差の点推定値の最小閾値を -5%とした場合、1 価（起源）ワクチンを接種された P301 試験の 18～25 歳と比較して、有意水準 0.05（両側）で小児集団の抗体応答率の非劣性を示す検出力は 90%以上となる。

定された。FAS のうち、治験薬 1 回目接種前に SARS-CoV-2 検査陰性の被験者（2,701 例、882 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団のうち、計画通りの接種を受けた被験者（2,687 例、880 例）が mITT1 集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬 2 回目接種 28 日後における、起源株に対する中和抗体（PsVNA（50%阻害希釈倍率））の GM 値及び抗体応答率とされ、中和抗体の GMR（P204 試験（6～11 歳）／P301 試験（18～25 歳））及び抗体応答率の差（P204 試験（6～11 歳）－P301 試験（18～25 歳））に基づき、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群の免疫原性データについて、P301 試験における 18～25 歳の被験者の免疫原性データ（初回免疫（1 価（起源）ワクチン 100 µg）2 回目接種 28 日後のデータ）に対する非劣性を評価することとされた。抗体応答の定義は、1 回目接種前の中和抗体価（中和抗体価が LLOQ 未満の場合は LLOQ）から 4 倍以上の上昇とされた。非劣性の成功基準は以下のとおりとされ、2 つの基準のいずれも満たす場合に非劣性が示されたと判断することとされた。

- 1) 中和抗体の GM 値について、非劣性マージン 1.5 に基づき GMR の両側 95%CI の下限が 0.67 を上回り、かつ GMR の点推定値が 0.8 以上である
- 2) 中和抗体の抗体応答率について、非劣性マージン 10%に基づき抗体応答率の差の両側 95%CI の下限が－10%を上回り、かつ抗体応答率の差の点推定値が－5%を上回る

治験薬接種 28 日後における免疫原性の主要評価項目の結果は表 3 のとおりであった。起源株に対する中和抗体の GMR の両側 95%CI の下限値及び抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値はいずれも非劣性限界値を上回り、また、GMR の点推定値は 0.8 以上であり、抗体応答率の差の点推定値は－5%を上回ったことから、事前に規定された非劣性の成功基準が達成された。

表 3 起源株に対する血清中和抗体価の比較（P204 試験パート 2：PPIS）

	P204 試験（6～11 歳） 1 価（起源）ワクチン 50 µg N=320	P301 試験（18～25 歳） 1 価（起源）ワクチン 100 µg N=295
1 回目接種前		
n	317	295
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	9.250 [NE, NE]	9.285 [9.216, 9.355]
2 回目接種 28 日後		
n	319	295
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1610.203 [1456.623, 1779.976]	1299.855 [1170.622, 1443.354]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	173.972 [157.238, 192.487]	139.990 [126.103, 155.405]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	1610.203 [1456.589, 1780.017]	1299.855 [1171.156, 1442.696]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	1.239 [1.072, 1.432]	
抗体応答率		
N1	316	295
n ^{c)}	313	292
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	99.1 [97.3, 99.8]	99.0 [97.1, 99.8]
抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{e)}	0.1 [－1.9, 2.1]	

PsVNA（50%阻害希釈倍率）

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入りできない場合、解析には ULOQ の値が用いられた（定量範囲（LLOQ～ULOQ）：18.5～45118）

N：解析対象例数、N1：初回免疫前及び 2 回目追加免疫後の両時点で欠測データがない例数、n：評価時点で欠測データがない例数

NE：推定不能

GMR：P204 試験／P301 試験、抗体応答率の差：P204 試験－P301 試験

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した

b) P204 試験と P301 試験の 2 回目接種 28 日後時点の抗体価を従属変数とし、群変数（P204 試験では 6～11 歳、P301 試験では 18～25 歳）を固定効果とした共分散分析

c) 抗体応答の定義（初回免疫前の抗体価（LLOQ 未満の場合は LLOQ）から 4 倍以上の上昇）を満たした例数

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

安全性について、有害事象の重症度評価に用いた評価尺度及び各観察期間は、パート1と同様とされた。

治験薬各回接種後7日間に認められた特定有害事象の発現割合を表4に示す。

表4 治験薬各回接種後7日間に認められた特定有害事象の発現割合 (P204 試験パート2：特定有害事象解析対象集団)

事象名	1回目							
	1価(起源) ワクチン 50 µg 群 N=3004				プラセボ群 N=993			
	全 Grade		Grade 3 以上		全 Grade		Grade 3 以上	
	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)
局所性 (全体)	3004	2814 (93.7)	3004	54 (1.8)	993	480 (48.3)	993	3 (0.3)
疼痛	3004	2796 (93.1)	3004	28 (0.9)	993	465 (46.8)	993	0
紅斑 (発赤)	3004	349 (11.6)	3004	16 (0.5)	993	13 (1.3)	993	1 (0.1)
腫脹/硬結	3004	354 (11.8)	3004	19 (0.6)	993	12 (1.2)	993	1 (0.1)
リンパ節症 ^{a)}	3004	465 (15.5)	3004	3 (<0.1)	993	84 (8.5)	993	1 (0.1)
全身性 (全体)	3004	1740 (57.9)	3004	53 (1.8)	993	518 (52.2)	993	13 (1.3)
発熱 ^{b)}	3003	99 (3.3)	3003	17 (0.6)	993	15 (1.5)	993	3 (0.3)
頭痛	3002	938 (31.2)	3002	18 (0.6)	993	306 (30.8)	993	4 (0.4)
疲労	3002	1298 (43.2)	3002	31 (1.0)	993	334 (33.6)	993	8 (0.8)
筋肉痛	3002	438 (14.6)	3002	11 (0.4)	993	96 (9.7)	993	1 (0.1)
関節痛	3002	260 (8.7)	3002	3 (<0.1)	993	75 (7.6)	993	1 (0.1)
悪心/嘔吐	3002	325 (10.8)	3002	5 (0.2)	993	107 (10.8)	993	0
悪寒	3002	309 (10.3)	3002	3 (<0.1)	993	67 (6.7)	993	0
事象名	2回目							
	1価(起源) ワクチン 50 µg 群 N=2988				プラセボ群 N=969			
	全 Grade		Grade 3 以上		全 Grade		Grade 3 以上	
	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)
局所性 (全体)	2988	2849 (95.3)	2988	122 (4.1)	969	490 (50.6)	969	5 (0.5)
疼痛	2988	2832 (94.8)	2988	81 (2.7)	969	480 (49.5)	969	2 (0.2)
紅斑 (発赤)	2988	559 (18.7)	2988	33 (1.1)	969	10 (1.0)	969	1 (0.1)
腫脹/硬結	2988	507 (17.0)	2988	20 (0.7)	969	12 (1.2)	969	0
リンパ節症 ^{a)}	2988	537 (18.0)	2988	3 (0.1)	969	65 (6.7)	969	2 (0.2)
全身性 (全体)	2988	2335 (78.1)	2988	364 (12.2)	969	485 (50.1)	969	14 (1.4)
発熱 ^{b)}	2988	714 (23.9)	2988	113 (3.8)	969	19 (2.0)	969	2 (0.2)
頭痛	2986	1622 (54.3)	2986	119 (4.0)	969	275 (28.4)	969	8 (0.8)
疲労	2986	1925 (64.5)	2986	191 (6.4)	969	335 (34.6)	969	8 (0.8)
筋肉痛	2986	843 (28.2)	2986	71 (2.4)	969	105 (10.8)	969	1 (0.1)
関節痛	2986	482 (16.1)	2986	25 (0.8)	969	84 (8.7)	969	0
悪心/嘔吐	2986	716 (24.0)	2986	19 (0.6)	969	97 (10.0)	969	0
悪寒	2986	904 (30.3)	2986	19 (0.6)	969	74 (7.6)	969	0

N：解析対象例数、N1：イベントのデータを提出した例数、n：発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上 (口腔内体温)

治験薬接種後 28 日間に認められた非特定有害事象及びその副反応の発現割合 (各事象はいずれかの群で発現割合 2%以上) は、表5のとおりであった。

表5 治験薬接種後28日間にいずれかの群で2%以上に認められた非特定有害事象及びその副反応の発現割合
(P204試験パート2：安全性解析対象集団)

事象名	非特定有害事象		副反応	
	1価(起源) ワクチン 50 µg 群 (N=3007)	プラセボ群 (N=995)	1価(起源) ワクチン 50 µg 群 (N=3007)	プラセボ群 (N=995)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	891 (29.6)	250 (25.1)	319 (10.6)	50 (5.0)
上気道感染	116 (3.9)	25 (2.5)	4 (0.1)	2 (0.2)
注射部位紅斑	94 (3.1)	1 (0.1)	91 (3.0)	1 (0.1)
頭痛	77 (2.6)	29 (2.9)	39 (1.3)	16 (1.6)
口腔咽頭痛	68 (2.3)	30 (3.0)	2 (<0.1)	2 (0.2)
鼻閉	65 (2.2)	26 (2.6)	2 (<0.1)	1 (0.1)
咳嗽	64 (2.1)	22 (2.2)	3 (<0.1)	0
鼻漏	62 (2.1)	23 (2.3)	1 (<0.1)	0
COVID-19	11 (0.4)	22 (2.2)	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数、MedDRA ver.23.0

治験中止に至った有害事象は、1価(起源) ワクチン 50 µg 群 4 例(そう痒性皮疹、蕁麻疹/運動誘発喘息、発疹、炎症性腸疾患¹³⁾ 各 1 例)、プラセボ群 2 例(COVID-19 2 例)に認められた。1価(起源) ワクチン 50 µg 群の蕁麻疹(因果関係は報告されず)以外、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、1価(起源) ワクチン 50 µg 群 6 例(虫垂炎 2 例、蜂巣炎、眼窩蜂巣炎、1 型糖尿病、腎盂腎炎/尿路性敗血症各 1 例)、プラセボ群 2 例(感情障害、COVID-19 各 1 例)に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であったが、1価(起源) ワクチン 50 µg 群の 1 型糖尿病及びプラセボ群の感情障害は後遺症ありとされた。死亡例は認められなかった。

7.1.2 P204 試験(追加免疫)

パート1又はパート2において初回免疫として1価(起源) ワクチン 50 µg を2回接種された6～11歳の被験者¹⁴⁾のうち、追加免疫に同意した被験者を対象に、初回免疫の2回目接種から6カ月以上経過後に1価(起源) ワクチン接種した際の安全性及び免疫原性が非盲検下で検討された。本検討は米国及びカナダの69施設において実施された。

用法・用量は、1価(起源) ワクチン 25 µg¹⁵⁾を1回、筋肉内接種することとされた。

追加免疫に同意し、追加免疫として治験薬を1回以上接種された被験者 1,294 例(初回免疫時の割付群 パート1:1価(起源) ワクチン 50 µg 群 176 例、パート2:1価(起源) ワクチン 50 µg 群 1,115 例、プラセボ群 3 例¹⁶⁾) が FAS とされ、全例が安全性解析対象集団とされた。安全性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を提供した全例が特定有害事象解析対象集団とされた。FASのうち、初回免疫時に割り付けられた群が1価(起源) ワクチン 50 µg 群であり、追加免疫後の抗体評価

¹³⁾ 2 回目接種 21 日後に炎症性腸疾患のため、治験中止となったが、追加情報として、内視鏡検査で炎症性腸疾患は認められず肉芽腫が認められたことが示された。また、追加の免疫学的検査及び遺伝子検査により、これまでの一般ワクチン接種に対する免疫応答がないことが判明し、新たに「分類不能型免疫不全症」と暫定診断が下された。

¹⁴⁾ P204 試験のパート1及びパート2に組み入れられた6～11歳の全被験者に対し、初回免疫の2回目接種完了後6カ月以降に1価(起源) ワクチン 25 µg を接種する追加免疫を開始できることとされた。なお、米国では6～11歳に対する初回免疫の EUA が発出されたことから、P204 試験においてプラセボ群に割り付けられプラセボが接種された被験者に対し、1価(起源) ワクチンによる初回免疫が提供可能とされ、プラセボ群の被験者の試験が継続されたが、追加免疫に係る免疫原性の解析においてはプラセボ群からの移行例は除かれた。

¹⁵⁾ 0.5 mL あたりエラソメラン 100 µg を含有する製剤を 0.5 mL あたりエラソメラン 25 µg を含有するよう希釈して接種された。

¹⁶⁾ COVID-19 に対するワクチン接種が P204 試験の対象年齢集団に対して欧米で承認された後、本試験でプラセボ群に割り付けられた被験者に対し、1価(起源) ワクチンによる初回免疫が提供可能となるよう治験実施計画書が改訂されたことに伴い、プラセボ群の被験者のうち初回免疫として1価(起源) ワクチン 50 µg が接種された被験者

が1回以上行われた被験者のうち組み入れられた順に最初の154例（初回免疫 パート1：62例、パート2：92例）が免疫原性解析対象集団とされ、25例（初回免疫前のSARS-CoV-2検査陽性11例、接種28日後における中和抗体価の結果なし10例及び追加免疫時の用量が異なる4例）を除いた129例がPPIS、うち追加免疫前にSARS-CoV-2検査陰性であった95例がPPIS-Negとされ、PPIS-Negが免疫原性の主要な解析対象集団とされた¹⁷⁾。なお、SARS-CoV-2検査ではRT-PCR検査及びSARS-CoV-2ヌクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査が実施され、いずれも陰性の場合にSARS-CoV-2検査陰性、いずれかが陽性の場合にSARS-CoV-2検査陽性と判定された。

初回免疫の2回目接種から追加免疫までの間隔の中央値（範囲）は、安全性解析対象集団で225.0日（124～378日）、PPIS-Negで224.0日（202～367日）であった。

免疫原性の主要評価項目は、追加免疫28日後における、起源株に対する中和抗体（PsVNA（抗体濃度））のGM値及び抗体応答率とされ、中和抗体のGMR（P204試験（6～11歳）／P301試験（18～25歳））及び抗体応答率の差（P204試験（6～11歳）－P301試験（18～25歳））に基づき、追加免疫後の免疫原性データについて、P301試験における18～25歳の被験者の免疫原性データ（初回免疫（1価（起源）ワクチン100μg）2回目接種28日後のデータ）に対する非劣性を評価することとされた。抗体応答の定義は、初回免疫1回目接種前の中和抗体濃度（中和抗体濃度がLLOQ未満の場合はLLOQ）から4倍以上の上昇とされた。非劣性の成功基準は以下のとおりとされ、2つの基準のいずれも満たす場合に非劣性が示されたと判断することとされた。

- 1) 中和抗体のGM値について、非劣性マージン1.5に基づき、GMRの両側95%CIの下限が0.67を上回る
- 2) 中和抗体の抗体応答率について、非劣性マージン10%に基づき、抗体応答率の差の両側95%CIの下限が－10%を上回る

追加免疫28日後における免疫原性の主要評価項目の結果は表6のとおりであった。起源株に対する中和抗体のGMRの両側95%CIの下限值及び中和抗体の抗体応答率の差の両側95%CIの下限値はいずれも非劣性限界値を上回り、事前に規定された非劣性の成功基準が達成された。

¹⁷⁾ P204試験の追加免疫の免疫原性評価に必要な被験者数は以下の通り設定された。P204試験のPPIS-Neg及びP301試験の18～25歳のPPISがそれぞれ約289例であれば、GMR値を1、非劣性マージンを0.67、自然対数変換レベルの標準偏差は1.5とした場合、P301試験の18～25歳と比較して、有意水準0.05（両側）で、小児集団の抗体GM値で測定した免疫応答の非劣性を示す検出力は90%となる。また、P204試験のPPIS-Neg及びP301試験の18～25歳のPPISがそれぞれ約289例であれば、P301試験の18～25歳における抗体応答率及び小児における真の抗体応答率をいずれも95%以上、真の群間差を4%以内と仮定し、抗体応答率の差の非劣性マージンを10%とした場合、mRNA-1273の初回免疫を受けたP301試験の18～25歳と比較して、有意水準0.05（両側）で追加免疫を受けた小児集団の抗体応答率の非劣性を示す検出力は90%以上となる。

表 6 起源株に対する血清中和抗体濃度の比較 (P204 試験 (追加免疫) : PPIS-Neg)

	P204 試験（6～11 歳）	P301 試験（18～25 歳）
	1 価（起源）ワクチン 追加免疫 25 μg N=95	1 価（起源）ワクチン 初回免疫 100 μg N=295
追加免疫（P204 試験）又は初回免疫 2 回目接種（P301 試験）28 日後		
N1	95	294
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	5847.487 [5212.299, 6560.079]	1400.411 [1272.681, 1540.961]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	5847.487 [4999.636, 6839.118]	1400.411 [1281.102, 1530.832]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	4.176 [3.487, 5.000]	
抗体応答率		
N1	88	294
n ^{c)}	88	292
抗体応答率（%） [両側 95%CI] ^{d)}	100 [95.9, 100.0]	99.3 [97.6, 99.9]
抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{e)}	0.7 [－3.5, 2.4]	

PsVNA (抗体濃度)

抗体濃度が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体濃度が ULOQ より大きく実測値が入手できない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 10~281600)

N : 解析対象例数、N1 : 評価時点で欠測データがない例数

GMR : P204 試験 / P301 試験、抗体応答率の差 : P204 試験 - P301 試験

a) 両側 95%CI は抗体濃度幾何平均値の対数変換値について t 分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した

b) P204 試験では追加免疫 28 日後及び P301 試験では初回免疫 2 回目接種 28 日後の抗体濃度を従属変数とし、群変数 (P204 試験では 6~11 歳、P301 試験では 18~25 歳) を固定効果とした共分散分析

c) 抗体応答の定義 (初回免疫前の抗体濃度 (LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上の上昇) を満たした例数

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

安全性について、有害事象の重症度評価に用いた評価尺度及び各観察期間は、初回免疫における評価と同様とされた (7.1.1 参照)。

追加免疫後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合を表 7 に示す。

表 7 追加免疫後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合
(P204 試験 (追加免疫) : 特定有害事象解析対象集団)

事象名	P204 試験 (6~11 歳)		
	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=1280		
		全 Grade	Grade 3 以上
	N1	n (%)	n (%)
局所性 (全体)	1279	1165 (91.1)	33 (2.6)
疼痛	1279	1152 (90.1)	24 (1.9)
紅斑 (発赤)	1279	137 (10.7)	4 (0.3)
腫脹 / 硬結	1279	139 (10.9)	4 (0.3)
リンパ節症 ^{a)}	1279	355 (27.8)	4 (0.3)
全身性 (全体)	1280	823 (64.3)	78 (6.1)
発熱 ^{b)}	1276	108 (8.5)	17 (1.3)
頭痛	1280	489 (38.2)	22 (1.7)
疲労	1279	625 (48.9)	47 (3.7)
筋肉痛	1280	269 (21.0)	19 (1.5)
関節痛	1279	160 (12.5)	12 (0.9)
悪心 / 嘔吐	1279	168 (13.1)	6 (0.5)
悪寒	1279	179 (14.0)	4 (0.3)

N : 解析対象例数、N1 : イベントのデータを提出した例数、n : 発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上 (口腔内体温)

追加免疫後 28 日間に認められた非特定有害事象及びその副反応の発現割合は、13.1% (169/1,294 例) 及び 4.0% (52/1,294 例) であった。1%以上に認められた非特定有害事象は、COVID-19 1.9% (25 例)、上気道感染 1.3% (17 例)、頭痛 1.2% (15 例) 及び疲労 1.0% (13 例) であり、うち、疲労 13 例、頭痛 12 例及び COVID-19 4 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、1 例 (腹痛) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.2 : mRNA-1273-P205 試験、実施期間 : 2021 年 5 月～継続中 (中間解析のデータカットオフ日 2022 年 9 月 ■ 日 (パート H))

P205 試験は、18 歳以上の者を対象とし、SARS-CoV-2 変異株に対する mRNA ワクチン¹⁸⁾ の追加免疫による安全性及び免疫原性の検討を目的とした、パート A からパート H までの 8 パートからなる非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験である。本試験は 1 回目の追加免疫について検討する試験として開始され、試験実施中に、2 回目の追加免疫に関する計画が追加された (治験実施計画書改訂日 パート F コホート 2¹⁹⁾ の追加・計画変更 : 2022 年 1 月 ■ 日、同年 2 月 ■ 日、パート H の追加・計画変更 : 2022 年 8 月 ■ 日、同年 9 月 ■ 日)。

7.2.1 P205 試験パート H

P205 試験パート H において、初回免疫として 1 価 (起源) ワクチン 100 µg を 2 回、1 回目の追加免疫として 1 価 (起源) ワクチン 50 µg を接種した 18 歳以上の者 (目標被験者数 : 登録例として 500 例²⁰⁾) を対象に、1 回目の追加免疫から 3 カ月以上経過後に 2 回目の追加免疫として 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンを接種した際の安全性及び免疫原性が、米国 23 施設において検討された。免疫原性の評価の対照は、パート F コホート 2 の 1 価 (起源) ワクチン接種群 (初回免疫として 1 価 (起源) ワクチン 100 µg を 2 回、1 回目の追加免疫として 1 価 (起源) ワクチン 50 µg を接種した 18 歳以上の者に 2 回目の追加免疫として 1 価 (起源) ワクチンを接種した群、以下、「パート F」) とし、用法・用量は、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン 50 µg を 1 回、筋肉内接種することとされた。

登録された被験者²¹⁾ 511 例のうち、治験薬が接種された被験者 511 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、被験者日誌による特定有害事象のデータが得られた 508 例が特定有害事象解析対象集団とされた。FAS のうち、21 例 (治験薬接種前及び接種 28 日後におけるオミ

¹⁸⁾ 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンのほか、ベータ株 (B.1.351) に対応した 2 価ワクチン、デルタ株 (B.1.617.2) に対応した 1 価ワクチン及び 2 価ワクチン、オミクロン株 BA.1 系統に対応した 1 価ワクチン及び 2 価ワクチンが用いられている。

¹⁹⁾ パート F コホート 2 には、2 回目の追加免疫としてオミクロン株 BA.1 系統に対応した 1 価ワクチンを接種する検討も含まれているが、本申請の申請資料には当該ワクチンを接種した際の試験成績は含まれていない。

²⁰⁾ 治験薬接種 28 日後の評価時点において、主要目的とされた中和抗体の評価で下記のような結果を仮定し、有意水準 0.05 (両側) のもと、1 価 (起源) ワクチンに対する 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの非劣性及び優越性を示す場合、パート H に約 300 例、パート F コホート 2 に約 260 例確保すると試験全体の検出力が約 60% となる。パート H 及びパート F コホート 2 では 40% 及び 20% の PPIS-Neg 除外例を考慮し、登録例としてパート H に 500 例、パート F コホート 2 に 375 例を登録することを目指した。

- 主要評価項目である 2 回目の追加免疫後のオミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体の GMR (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン/1 価 (起源) ワクチン) を 1.5、対数変換値の標準偏差を 1.5 と仮定し、非劣性限界値 0.67 のもと非劣性を検証する。
- 主要評価項目である 2 回目の追加免疫後のオミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する抗体応答率を 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン接種後及び 1 価 (起源) ワクチン接種後でいずれも 95% と仮定し、その差 (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン-1 価 (起源) ワクチン) についてオミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株でそれぞれ非劣性限界値 -5% 及び -10% のもと非劣性を検証する。
- 主要評価項目である 2 回目の追加免疫後の起源株に対する中和抗体の GMR (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン/1 価 (起源) ワクチン) を 1、対数変換値の標準偏差を 1.5 と仮定し、非劣性限界値 0.67 のもと非劣性を検証する。

²¹⁾ 1 価 (起源) ワクチンの有効性を評価した P301 試験において初回免疫及び 1 回目の追加免疫を受けた者及び米国の EUA 下で初回免疫及び 1 回目の追加免疫を受けた者が含まれる。

クローン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体価の結果なし 19 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例、HIV 感染 1 例)を除いた 490 例が PPIS とされ、PPIS のうち治験薬接種前に SARS-CoV-2 検査陰性であった 209 例が PPIS-Neg とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。対照であるパート F の目標被験者数は 375 例²⁰⁾とされ、FAS は 376 例、FAS のうち 10 例(治験薬接種前及び接種 28 日後におけるオミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体価の結果なし 6 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例、HIV 感染 1 例、治験薬接種 28 日後の採血が許容期間外 2 例)を除いた 366 例が PPIS、PPIS のうち、治験薬接種前に SARS-CoV-2 検査陰性であった 259 例が PPIS-Neg である。なお、治験薬接種前の SARS-CoV-2 検査では RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 スクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査が実施され、いずれも陰性の場合に SARS-CoV-2 検査陰性、いずれかが陽性の場合に SARS-CoV-2 検査陽性と判定された。

1 回目の追加免疫から 2 回目の追加免疫までの間隔の中央値(範囲)は、安全性解析対象集団において、パート H で 289.0 (103~371) 日及びパート F で 134.0 (90~310) 日、PPIS-Neg において、パート H で 288 (138~334) 日及びパート F で 133 (90~310) 日であった。

免疫原性の主要評価項目は、オミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体 (PsVNA (50%阻害希釈倍率)) の GMR (2 価(起源/BA.4-5) ワクチン/1 価(起源) ワクチン) 及び抗体応答率の差 (2 価(起源/BA.4-5) ワクチン-1 価(起源) ワクチン) 並びに起原株に対する中和抗体の GMR (2 価(起源/BA.4-5) ワクチン/1 価(起源) ワクチン) 及び抗体応答率の差 (2 価(起源/BA.4-5) ワクチン-1 価(起源) ワクチン) とされた。抗体応答の定義は、初回免疫前の中和抗体価(中和抗体価が LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上の上昇とされた。なお、初回免疫前の抗体価の情報がない被験者については、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性であった場合、初回免疫前の抗体価を LLOQ 未満とみなすこととされ、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性であった場合、初回免疫前の抗体価欠損として取り扱われ、抗体応答評価の対象外とされた。初回免疫前の抗体価及び SARS-CoV-2 検査のいずれの情報もない場合には、2 回目の追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果を初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の結果とみなすこととされた。

主要評価項目に対して、以下の 5 つの主要な検証仮説(下記 1)~5)) が設定された。なお、それぞれの解析時点において、下記の 1)~4) の全ての非劣性が検証された場合にのみ、5) の優越性を評価することとされた。また、1)~4) の 4 つの非劣性の仮説が検証された場合、本試験における有効性の検証は成功したものと判断することとされた。

- 1) オミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価(起源) ワクチンに対する 2 価(起源/BA.4-5) ワクチンの非劣性(非劣性限界値は 0.667)
- 2) オミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体の抗体応答率の差に基づく 1 価(起源) ワクチンに対する 2 価(起源/BA.4-5) ワクチンの非劣性(非劣性限界値は-5%)
- 3) 起原株に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価(起源) ワクチンに対する 2 価(起源/BA.4-5) ワクチンの非劣性(非劣性限界値は 0.667)
- 4) に対する中和抗体の抗体応答率の差に基づく 1 価(起源) ワクチンに対する 2 価(起源/BA.4-5) ワクチンの非劣性(非劣性限界値は-10%)
- 5) オミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価(起源) ワクチンに対する 2 価(起源/BA.4-5) ワクチンの優越性

治験薬接種 28 日後における免疫原性の主要評価項目の結果は、表 8 のとおりであった。オミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する中和抗体の GMR の両側 95%CI の下限値はいずれも非劣性の限界値とされた 0.667 を上回り、オミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する中和抗体の抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値はそれぞれ非劣性の限界値とされた -5%及び-10%を上回り、事前に規定された非劣性の成功基準が達成された。また、オミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体の GMR の両側 95%CI の下限値は優越性の限界値とされた 1 を上回り、事前に規定された優越性の成功基準が達成された。

表 8 オミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する血清中和抗体価の比較 (P205 試験 : PPIS-Neg)

	オミクロン株 BA.4-5 系統		起源株	
	パート H	パート F	パート H	パート F
	2 価（起源／BA.4-5） ワクチン 50 μg N=209	1 価（起源） ワクチン 50 μg N=259	2 価（起源／BA.4-5） ワクチン 50 μg N=209	1 価（起源） ワクチン 50 μg N=259
2 回目追加免疫前				
n	209	259	209	259
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	87.9 〔72.2, 107.1〕	136.1 〔116.3, 159.3〕	796.9 〔678.7, 935.8〕	1515.4 〔1347.5, 1704.2〕
2 回目追加免疫 28 日後				
n	209	259	209	259
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	2324.6 〔1921.2, 2812.7〕	488.5 〔427.4, 558.4〕	7322.4 〔6386.2, 8395.7〕	5651.4 〔5055.7, 6317.3〕
GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	26.4 〔22.0, 31.9〕	3.6 〔3.3, 4.0〕	9.2 〔7.9, 10.6〕	3.7 〔3.4, 4.1〕
GLSM 〔両側 95%CI〕 ^{b)}	2747.3 〔2399.2, 3145.9〕	436.7 〔389.1, 490.0〕	9555.8 〔8593.6, 10625.7〕	4882.2 〔4457.7, 5347.1〕
GMR 〔両側 95%CI〕 ^{b)}	6.29 〔5.27, 7.51〕		1.96 〔1.70, 2.25〕	
抗体応答率				
N1	209	257	209	259
n ^{c)}	205	222	209	259
抗体応答率（%） 〔両側 95%CI〕 ^{d)}	98.1 〔95.2, 99.5〕	86.4 〔81.6, 90.3〕	100 〔98.3, 100〕	100 〔98.6, 100〕
抗体応答率の差 〔両側 95%CI〕 ^{e)}	12.1 〔6.9, 17.3〕		0	

PsVNA (50%阻害希釈倍率)

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入りできない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ～ULOQ) : 36.7～13705 (オミクロン株 BA.4-5 系統)、18.5～45118 (起源株))

N : 解析対象例数、N1 : 初回免疫前及び 2 回目追加免疫後の両時点で欠測データがない例数、n : 評価時点で欠測データがない例数

GMR : 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン/1 価 (起源) ワクチン、抗体応答率の差 : 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン-1 価 (起源) ワクチン

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b) 年齢層 (65 歳未満/65 歳以上) 及び 2 回目追加免疫前の抗体価で調整し、2 回目追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群 (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン/1 価 (起源) ワクチン) を固定効果とした共分散分析

c) 抗体応答の定義 (初回免疫前の抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上の上昇) を満たした例数。ただし、初回免疫前の抗体価の情報がない被験者については、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性であった場合、初回免疫前の抗体価を LLOQ 未満とみなし、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性であった場合、初回免疫前の抗体価欠損として取り扱い、抗体応答評価の対象外とした。初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の情報がない場合には、2 回目追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果を初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の結果とみなした。

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 95%CI は年齢層で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象 ⁷⁾ (局所性 (疼痛、紅斑 (発赤)、腫脹/硬結、リンパ節症 ⁸⁾) 及び全身性 (発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心/嘔吐、悪寒)) : 治験薬接種後 7 日間

- ・ 非特定有害事象（治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く）：治験薬接種後 28 日間
- ・ 重篤な有害事象、急性心筋炎又は心膜炎⁹⁾、及び AESI¹⁰⁾、診療を要した有害事象：治験薬接種から治験期間中

治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合を表 9 に示す。

表 9 治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合（P205 試験：特定有害事象解析対象集団）

事象名	パート H		
	2 価（起源／BA.4-5）ワクチン 50 µg		
	N=508		
		全 Grade	Grade 3 以上
	N1	n (%)	n (%)
局所性（全体）	507	420 (82.8)	28 (5.5)
疼痛	507	418 (82.4)	20 (3.9)
紅斑（発赤）	507	23 (4.5)	5 (1.0)
腫脹／硬結	507	40 (7.9)	5 (1.0)
リンパ節症 ^{a)}	507	106 (20.9)	1 (0.2)
全身性（全体）	508	372 (73.2)	35 (6.9)
発熱 ^{b)}	507	20 (3.9)	1 (0.2)
頭痛	507	249 (49.1)	12 (2.4)
疲労	508	304 (59.8)	17 (3.3)
筋肉痛	507	235 (46.4)	20 (3.9)
関節痛	507	177 (34.9)	9 (1.8)
悪心／嘔吐	507	71 (14.0)	1 (0.2)
悪寒	507	112 (22.1)	4 (0.8)

N：解析対象例数、N1：イベントのデータを提出した例数、n：発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

治験薬接種後 28 日間に認められた非特定有害事象及びその副反応の発現割合は 22.7%（116/511 例）及び 7.8%（40/511 例）であった。1%超に認められた非特定有害事象は、疲労 4.3%（22 例）、頭痛 2.9%（15 例）、COVID-19 2.2%（11 例）、ライノウイルス感染及び上気道感染各 1.4%（7 例）であり、うち、疲労 22 例及び頭痛 12 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

データカットオフ日（2022 年 9 月 ■ 日）までに、重篤な有害事象は 3 例（狭心症相当症状/失神、くも膜下出血、貧血各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。そのうち 1 例（くも膜下出血）の転帰は死亡であった。治験中止に至った有害事象は認められなかった。

データカットオフ日（2022 年 9 月 ■ 日）以降に死亡に至った重篤な有害事象が 1 例に認められ、被験者は自宅で死亡し、剖検結果がまだ得られていない状態のため死因は不明であったが、被験者の病歴にうつ病、不安神経症、双極 2 型障害、薬物及びアルコール依存症があり、家族によると死因は薬剤の過剰摂取によるものの可能性があるとして、治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

申請者は、6～11 歳の小児を対象とした臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

小児に対する開発を含め、本剤の開発については、SARS-CoV-2 のパンデミックから生じた世界的な公衆衛生上の緊急事態に対処するために迅速化されてきた。

6～11 歳の小児での 1 価（起源）ワクチンの初回免疫に係る開発においては、6 カ月以上 12 歳未満の小児を対象に本剤の免疫原性及び安全性を検討する海外第 II/III 相試験（P204 試験）を実施し、6～11 歳の年齢層について検討を行った。P204 試験は、COVID-19 ワクチン開発に関する FDA のガイダンス（「Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19」²²⁾、「Guidance for Industry: Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19」²³⁾）を参考に、免疫原性の臨床成績に基づき臨床的な有効性を評価する免疫ブリッジングの手法を用いて臨床的有效性を評価する計画とし、各国の規制当局とも広く協議をした上で P204 試験の治験実施計画書を作成した。6～11 歳の年齢層について、パート 1 で用量検討を行い、安全性及び免疫原性の評価の結果（7.1.1 参照）から 50 µg を選択した。その後、パート 2 において 6～11 歳の小児における免疫原性データと P301 試験の 18～25 歳の集団で得られた免疫原性データを比較評価する計画とした。

オミクロン株の流行下において、18 歳以上の者での 1 価（起源）ワクチンの初回免疫による有効性は経時的に低下するが、1 価（起源）ワクチンの追加免疫によりオミクロン株に対する有効性が向上することが示された（Nature Medicine 2022; 28: 1063-71）。これを受けて、小児における追加免疫に係る開発として、P204 試験の治験実施計画書を改訂し（治験実施計画書第 7 版作成日：2022 年 2 月 ■ 日）、初回免疫を完了した 6～11 歳を対象として 1 価（起源）ワクチン 25 µg による追加免疫の安全性及び免疫原性を評価することとした。

免疫ブリッジングに係る成功基準（GMR の両側 95%CI の下限値が 0.67 を上回る、及び抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値が－10%を上回る）は、COVID-19 ワクチン開発に関する FDA のガイダンス²³⁾を参考に設定した。P204 試験の初回免疫（パート 2）及び追加免疫に係る P301 試験の 18～25 歳を対象とした検討の結果、免疫ブリッジングの成功基準が達成されたことから、6～11 歳の小児における 1 価（起源）ワクチンの有効性は期待できると考えた（7.1.1、7.1.2、7.R.2 参照）。また、安全性プロファイルに重大な懸念は認められず、忍容性は確認された（7.R.3 参照）。

SARS-CoV-2 の変異株の流行に伴い、成人を対象に変異株に対応した COVID-19 ワクチンの検討を開始し、オミクロン株に対応するワクチンとして、起源株のスライクタンパク質をコードする mRNA 及び変異株のスライクタンパク質をコードする mRNA を等量ずつ含む 2 価ワクチンを開発することとした。2 価（起源／BA.1）ワクチンは 18 歳以上の者において、追加免疫前の SARS-CoV-2 感染にかかわらず、オミクロン株 BA.1 及び起源株に対する抗体応答を誘発しただけでなく、オミクロン株 BA.4-5 系統に対する抗体応答が認められている（スライクボックス筋注 令和 4 年 9 月 7 日付け特例承認に係る報告書）。2 価（起源／BA.4-5）ワクチンについては、18 歳以上の者を対象とした P205 試験パート H において、2 価（起源／BA.1）ワクチンと同様、免疫原性の評価により追加免疫時の有効性を検討することとし、オミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する抗体応答の誘導だけでなく、オミクロン株 BQ.1.1 系統及び XBB.1 系統に対する抗体応答の誘導が認められた（7.R.2 参照）。6～11 歳の小児を対象に 2 価（起源／BA.1）ワクチン又は 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンに係る評価を目的とした臨床試験は実施／計画していないが²⁴⁾、FDA のガイダンス²³⁾を参考に、18 歳以上の者を対象とした P205 試験の 2 価ワクチンのデータを 6～11 歳の集団へ外挿できると考えること、及び P204 試験の 6～11 歳の小児に対す

²²⁾ <https://www.fda.gov/media/139638/download>（最終確認日：2023 年 6 月 6 日）

²³⁾ <https://www.fda.gov/media/142749/download>（最終確認日：2023 年 6 月 6 日）

²⁴⁾ P204 試験の治験実施計画書の改訂に伴い（治験実施計画書改訂日：2022 年 8 月 ■ 日）、6～11 歳の小児の約 130 例が追加免疫として 2 価（起源／BA.1）ワクチンを接種されたが、これらの被験者の安全性データは治験終了時に利用可能となる予定である。

る 1 価（起源）ワクチンによる追加免疫の結果より、6～11 歳の小児における 2 価ワクチンの有効性及び安全性は説明できると考える。

本邦における 6～11 歳の小児に対する開発に際しては、20 歳以上を対象とした国内第 I / II 相試験（TAK-919-1501 試験）で日本人における免疫原性及び安全性を確認済みであることから、6～11 歳の小児を対象とした国内臨床試験は計画しなかった。

以上より、6～11 歳の小児における、1 価（起源）ワクチンの初回免疫及び 2 価ワクチンの追加免疫の効能・効果及び用法・用量の承認を取得するために、P204 試験及び P205 試験パート H の免疫原性及び安全性の成績を根拠として、本申請を行った。

機構は、以下のように考える。

FDA の「Licensure and Emergency Use Authorization of Vaccines to Prevent COVID-19 for Use in Pediatric Populations」²⁵⁾において、一般的に小児は COVID-19 発症や重症化の頻度が低く、小児集団で SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を検証するための検出力を確保した臨床試験の実施が困難な可能性があること、中和抗体価が SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を推測するバイオマーカーとなり得る知見が得られていること（Nat Med 2021; 27: 1205-11）を踏まえて、成人等の別の集団でワクチンの有効性が検証されている場合、中和抗体価の GMT 及び抗体応答率による免疫ブリッジングの手法を用いて小児の有効性を推測可能であることが示されている。本邦においては、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺 3） 免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方」（令和 3 年 10 月 22 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）（以下、「補遺 3」）の中で、機構は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の中和抗体価が、COVID-19 発症予防効果と相関性を示すことが徐々に明らかになってきていること（Vaccine 2021; 39: 4423-8、Nat Med 2021; 27: 1205-11）を背景として、新規の SARS-CoV-2 ワクチンの開発において、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを比較対照として、免疫原性の指標に基づき有効性を評価する免疫ブリッジングの手法を活用できることを示しているほか、異なる年齢層に対して実施された有効性評価を行った試験との免疫ブリッジングに基づく評価の可能性を指摘している。以上を踏まえると、小児への適応拡大の評価において、18 歳以上の集団で既に有効性が確認されている 1 価（起源）ワクチンについて、免疫ブリッジングの手法を用いて小児における有効性を評価することは可能と考える。

以上を踏まえ、申請者の説明のとおり、6～11 歳の小児に対する 1 価（起源）ワクチンの開発において、臨床試験で中和抗体価を評価し、有効性が確認されている年齢集団との比較により 6～11 歳の小児における初回免疫の有効性を評価する方針は可能であり、また、上述のガイダンスの記載等を踏まえ、設定された免疫ブリッジングに係る成功基準に基づき初回免疫及び追加免疫の有効性を評価することは可能と判断した。

6～11 歳の小児に対する 2 価ワクチンの追加免疫に係る申請について、当該年齢層を対象とした追加免疫に係る臨床試験は 1 価（起源）ワクチンを用いて実施され、2 価（起源／BA.1）ワクチン又は 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンを用いた試験成績は得られていない²⁴⁾。しかしながら、本邦において本剤は 12 歳以上の者に対する追加免疫の適応を取得しており、オミクロン株流行期における 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの有効性が報告されていること（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1526-30）、海外においては、欧州で 2 価ワクチンが、米国で 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンが 6～11 歳の小児に対

²⁵⁾ <https://www.fda.gov/media/149935/download>（最終確認日：2023 年 6 月 6 日）

する追加免疫に使用可能であること等を踏まえると、本邦においても 6～11 歳の小児に対してオミクロン株に対応した 2 価ワクチンを使用可能な状況とすることは意義があると考ええる。1 価（起源）ワクチンの追加免疫に係る有効性の評価については、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺 1） 変異株に対するワクチンの評価について」（令和 3 年 4 月 5 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）において、変異株に対応するワクチンの追加免疫後の有効性を親ワクチンの初回免疫との免疫原性の比較に基づき評価する方法について示しており、補遺 3 の内容も踏まえると、P204 試験の追加免疫に係る検討において免疫原性の評価を行い、P301 試験における 18～25 歳の初回免疫後のデータとの比較により有効性を評価することは考慮し得る。また、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの追加免疫について検討した P205 試験パート H に関しては、機構は令和 4 年 7 月 15 日付けで「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺 4） 親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」を発出しており、オミクロン株 BA.4-5 系統に対する中和抗体価について、1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの優越性（GMR）及び非劣性（抗体応答率の差）を評価することにより 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの有効性を説明することは可能と考える。P205 試験パート H の対照を異なるパート（パート F）としたことについては、本来であれば、パート H において同一パート内の同時対照を設定することが適切であったと考えるものの、変異株ワクチンについては緊急的な開発が望まれる状況であったこと等を考慮すると、申請者の計画に基づき試験を実施したことはやむを得ないと考えられ、提出された試験成績を確認することとした。

以上より、6～11 歳の小児に対する追加免疫について、P204 試験における 6～11 歳の小児に対する 1 価（起源）ワクチンの有効性及び安全性を検討した試験成績、18 歳以上を対象とした 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの臨床試験（P205 試験パート H）の免疫原性及び安全性データ、これまでに得られているデータである 2 価（起源／BA.1）ワクチンの試験成績等から、6～11 歳の小児に対する 2 価ワクチンの有効性及び安全性を評価することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、6～11 歳の小児における本剤の有効性について、以下のように説明している。

(1) 初回免疫（1 価（起源）ワクチン）

P204 試験パート 2 の主要評価項目である治験薬 2 回目接種 28 日後における起源株に対する中和抗体の GM 値及び抗体応答率について、いずれも事前に設定した成功基準が達成された（7.1.1 参照）。P204 試験パート 2 と比較対照である P301 試験の 18～25 歳の集団の被験者背景は体重を除いて同様であった（表 10）。

表 10 被験者背景の比較 (P204 試験パート 2 : PPIS)

		P204 試験 6～11 歳 1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=320	P301 試験 18～25 歳 1 価 (起源) ワクチン 100 µg N=295
		n (%)	n (%)
性別	男	168 (52.5)	142 (48.1)
	女	152 (47.5)	153 (51.9)
人種	白人	220 (68.8)	206 (69.8)
	黒人	36 (11.3)	29 (9.8)
	アジア人	23 (7.2)	30 (10.2)
	多民族	29 (9.1)	14 (4.7)
	その他 ^{a)} ・不明	12 (3.8)	16 (5.4)
民族	ヒスパニック系／ラテン系	51 (15.9)	78 (26.4)
	ヒスパニック系／ラテン系以外	266 (83.1)	215 (72.9)
	不明	3 (0.9)	2 (0.7)
体重 (kg)	中央値 (範囲)	31.33 (16.8, 112.0)	73.62 (44.0, 158.2)

N : 解析対象例数、n : 該当する例数

a) アメリカ系インディアン、アラスカ原住民、ハワイ原住民、その他

初回免疫 P204 試験パート 2 の副次評価項目として、SARS-CoV-2 感染率及び COVID-19 発症率を評価した。P204 試験の治験実施計画書では、SARS-CoV-2 ワクチンが EUA された場合、被験者の盲検を解除し、プラセボ群の被験者は 1 価 (起源) ワクチン接種を受けることが可能とされていた。盲検化下での比較的短い追跡調査期間とした試験デザインであったことに加え、小児用 COVID-19 ワクチンが EUA されたことから被験者の盲検化を解除する義務により更に追跡調査期間が短縮した (治験薬 2 回目接種からの追跡調査期間の中央値は 51 日)。治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症例は 7 例 (1 価 (起源) ワクチン群 3 例 (発症率 : 5.043/1,000 人年) 及びプラセボ群 4 例 (発症率 : 21.716/1,000 人年)) のみとなり、意味のある解析には十分な数ではないことから、VE については治験薬 1 回目接種後 14 日以降を評価期間として検討を行った。治験薬 1 回目接種後 14 日以降の VE を検討した結果を表 11 に示す。

表 11 1 回目接種後 14 日以降の VE (P204 試験パート 2 : mITT1 集団)

	1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 N=2687	プラセボ群 N=880
P301 試験の症例定義		
P301 試験の症例定義 ^{a)} に基づく COVID-19 確定例 n/N1 (%)	4/2681 (0.1)	15/877 (1.7)
VE [両側 95%CI] ^{b)}	0.918 [0.742, 0.980]	
CDC の症例定義		
CDC の症例定義 ^{c)} に基づく COVID-19 確定例 n/N1 (%)	7/2680 (0.3)	18/875 (2.1)
VE [両側 95%CI] ^{b)}	0.880 [0.700, 0.958]	
SARS-CoV-2 感染（症状の有無に関わらない）		
SARS-CoV-2 感染確定例 ^{d)} n/N1 (%)	34/2678 (1.3)	40/875 (4.6)
VE [両側 95%CI] ^{b)}	0.740 [0.579, 0.841]	

N : 解析対象例数、N1 : 各評価項目の 1 回目接種後 14 日以降の at risk の被験者数、n : 各定義に基づく SARS-CoV-2 感染者数
VE=1-発症率の比 (1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群/プラセボ群)

a) 1 回目接種以降の RT-PCR 検査結果が陽性であること及び、以下の適格な症状を有すること。

2 つ以上の全身症状がある：発熱 (38°C 以上)、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽頭痛、新たな嗅覚又は味覚障害、あるいは 1 つ以上の呼吸器症状又は徴候がある：咳嗽、息切れ又は呼吸困難、または臨床的又は放射線検査による肺炎のエビデンス

b) 各群の発症率は確定例数を at risk の被験者数で除したものと定義し、各群の人・年 (at risk 期間の合計) で調整した。また、VE の両側 95%CI は人・年で調整し、総確定例数を条件とした正確法を用いて算出された。

c) SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査結果が 1 回以上陽性であること及び、CDC の症例定義に由来する COVID-19 症状のうち、事前に規定した以下の症状リストのうち少なくとも 48 時間続く症状が 1 つ以上あること。

全身症状：発熱 (38°C 以上) 又は悪寒 (48 時間以下を含め期間不問)、疲労、頭痛、筋肉痛、鼻閉又は鼻漏、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽頭痛、腹痛、下痢、悪心又は嘔吐、食欲不振又は栄養摂取不良、あるいは呼吸器症状又は徴候：咳嗽 (48 時間以下を含め期間不問)、息切れ又は呼吸困難 (48 時間以下を含め期間不問)

d) 1 回目接種前に SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド特異的結合抗体が陰性で、1 回目接種以降に陽性になる、又は 1 回目接種以降の RT-PCR 検査結果が陽性である。

P204 試験パート 2 の実施時に流行していたデルタ株に対する中和抗体価について、パート 1 の PPIS (50 µg 群 134 例) を対象として探索的に検討した。1 価 (起源) ワクチン 2 回目接種 28 日後のデルタ株に対する中和抗体の GMT [両側 95%CI] は 756.36 [650.99, 878.77]、GMFR [両側 95%CI] は 81.77 [70.38, 95.00]、抗体応答率 [両側 95%CI] は 99.3 [95.9, 100.0] % であり、デルタ株に対しても免疫誘導が認められた。

また、P204 試験のパート 1 の 6~11 歳 20 例の検体を用いて、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体価を評価した。1 価 (起源) ワクチン 2 回目接種 28 日後における、起源株に対する中和抗体の GMT (ID₅₀Log₁₀) は 2,102、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMT (ID₅₀Log₁₀) は 95 であった。同時に測定した P301 試験の成人 20 例の値は起源株に対する中和抗体の GMT (ID₅₀Log₁₀) が 1,039、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMT (ID₅₀Log₁₀) が 36 であり、オミクロン株 BA.1 系統に対する GMT (ID₅₀Log₁₀) の値は、6~11 歳の集団で成人より 2.5 倍高かった (medRxiv 2022; <https://doi.org/10.1101/2022.01.24.22269666>)。

以上より、P204 試験における 6~11 歳小児集団の免疫原性データについて、P301 試験の 18~25 歳集団に対して非劣性が検証されたこと、副次評価項目であり評価期間が異なるものの、治験薬 1 回目接種 14 日以降の COVID-19 発症例について、P301 試験の 18 歳以上における VE [両側 99.1%CI] (治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症に対する VE) 94.5 [81.8, 98.3] % (COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 令和 3 年 5 月 17 日付け特例承認に係る報告書) と同程度の VE が認められていること、変異株に対する中和抗体価の上昇も確認されていることを踏まえると、6~11 歳における 1 価 (起源) ワクチンの初回免疫について、有効性は期待できると考える。

(2) 追加免疫 (1 価 (起源) ワクチン)

P204 試験における追加免疫に係る検討の結果、免疫原性の主要評価項目である、追加免疫 28 日後における起原株に対する中和抗体濃度の GM 値及び抗体応答率について、事前に規定された非劣性の成功基準が達成された (7.1.2 参照)。SARS-CoV-2 検査結果別の、起原株に対する中和抗体濃度及びオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体濃度を表 12 に示す。1 価 (起源) ワクチンの追加免疫により、起原株に対する中和抗体濃度に加え、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体濃度の上昇が確認された。

表 12 追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の中和抗体濃度 (P204 試験 (追加免疫) : PPIS)

	起原株			オミクロン株 BA.1 系統		
	SARS-CoV-2 陰性	SARS-CoV-2 陽性	PPIS 全体	SARS-CoV-2 陰性	SARS-CoV-2 陽性	PPIS 全体
	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=95	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=27	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=129	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=95	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=27	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=129
追加免疫前						
n	95	27	129	92	27	124
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	485.6 [423.1, 557.3]	4513.3 [2979.3, 6837.1]	780.3 [635.5, 958.2]	53.0 [45.3, 61.9]	1360.6 [939.5, 1970.4]	108.5 [82.4, 143.0]
追加免疫 28 日後						
n	95	27	129	95	27	129
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	5847.5 [5212.3, 6560.1]	8903.7 [6736.9, 11767.6]	6586.1 [5906.6, 7343.8]	632.6 [546.7, 731.9]	2362.9 [1778.0, 3140.4]	860.6 [737.0, 1004.9]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	12.0 [10.3, 14.1]	2.0 [1.4, 2.8]	8.4 [7.0, 10.2]	12.1 [9.7, 15.0]	1.7 [1.3, 2.3]	8.1 [6.5, 10.1]
抗体応答率						
N1	88	25	120	50	19	70
n ^{b)}	88	25	120	50	19	70
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	100 [95.9, 100.0]	100 [86.3, 100.0]	100 [97.0, 100.0]	100 [92.9, 100.0]	100 [82.4, 100.0]	100 [94.9, 100.0]

PsVNA (抗体濃度)

抗体濃度が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体濃度が ULOQ より大きく実測値が入手できない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 10~281600 (起原株)、8~41984 (オミクロン株 BA.1 系統))

N : 解析対象例数、N1 : 初回免疫前及び追加免疫後の両時点で欠測データがない例数、n : 評価時点で欠測データがない例数

a) 両側 95%CI は抗体濃度又は抗体濃度増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b) 抗体応答の定義 (初回免疫前の抗体濃度 (LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上の上昇) を満たした例数

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

成人に対し 1 価 (起源) ワクチンの追加免疫を実施することにより、低下していた血清中和抗体価が回復し、COVID-19、入院及び COVID-19 に関連する死亡に対する臨床効果が増大したことが報告されており (Nat Med 2022; 28: 1042-9、Nat Med 2022; 28: 1063-71)、P204 試験の結果より、6~11 歳の小児において、1 価 (起源) ワクチンの追加免疫による有効性は期待できると考える。

(3) 追加免疫 (2 価 ワクチン)

P205 試験パート H における 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンによる追加免疫に係る検討の結果、免疫原性の主要評価項目について、事前に規定した 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの 1 価 (起源) ワクチンに対する非劣性の成功基準 4 つが全て達成され、また、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの 1 価 (起源) ワクチンに対する GMR の優越性も示されたことから (7.2.1 参照)、オミクロン株 BA.4-5 系統に対して、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンが 1 価 (起源) ワクチンよりも優れた抗体応答を誘発することが確認されたものと判断する。

2 回目の追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果を問わない集団における中和抗体価の結果は表 13 のとおりであり、主要な解析対象集団（PPIS-Neg）での結果（表 8）と同様であった。

表 13 オミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する血清中和抗体価の比較（P205 試験：PPIS）

	オミクロン株 BA.4-5 系統		起源株	
	パート H	パート F	パート H	パート F
	2 価（起源／BA.4-5） ワクチン 50 μg N=490	1 価（起源）ワクチン 50 μg N=366	2 価（起源／BA.4-5） ワクチン 50 μg N=490	1 価（起源）ワクチン 50 μg N=366
2 回目追加免疫前				
n	490	366	490	366
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	284.2 [243.9, 331.3]	205.3 [175.8, 239.8]	1619.7 [1439.3, 1822.8]	1941.0 [1721.5, 2188.4]
2 回目追加免疫 28 日後				
n	490	366	490	366
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	4289.4 [3789.0, 4855.9]	642.5 [567.1, 727.9]	9318.9 [8541.0, 10167.7]	6050.2 [5466.3, 6696.4]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	15.1 [13.3, 17.1]	3.1 [2.9, 3.4]	5.8 [5.2, 6.3]	3.1 [2.9, 3.4]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	4198.3 [3819.2, 4615.2]	725.7 [653.2, 806.4]	10658.0 [9909.2, 11463.3]	5609.4 [5165.8, 6091.2]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	5.79 [5.05, 6.63]		1.90 [1.71, 2.11]	
抗体応答率				
N1	375	341	387	346
n ^{c)}	370	304	387	346
抗体応答率（%） [両側 95%CI] ^{d)}	98.7 [96.9, 99.6]	89.1 [85.4, 92.2]	100 [99.1, 100]	100 [98.9, 100.0]
抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{e)}	8.7 [5.1, 12.3]		0	

PsVNA（50%阻害希釈倍率）

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入手できない場合、解析には ULOQ の値が用いられた（定量範囲（LLOQ～ULOQ）：36.7～13705（オミクロン株 BA.4-5 系統）、18.5～45118（起源株））

N：解析対象例数、N1：初回免疫前及び 2 回目追加免疫後の両時点で欠測データがない例数、n：評価時点で欠測データがない例数

GMR：2 価（起源／BA.4-5）ワクチン／1 価（起源）ワクチン、抗体応答率の差：2 価（起源／BA.4-5）ワクチン－1 価（起源）ワクチン

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b) 年齢層（65 歳未満／65 歳以上）及び 2 回目追加免疫前の抗体価で調整し、2 回目追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群（2 価（起源／BA.4-5）ワクチン／1 価（起源）ワクチン）を固定効果とした共分散分析

c) 抗体応答の定義（初回免疫前の抗体価（LLOQ 未満の場合は LLOQ）から 4 倍以上の上昇）を満たした例数。ただし、初回免疫前の抗体価の情報がない被験者については、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性であった場合、初回免疫前の抗体価を LLOQ 未満とみなし、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性であった場合、初回免疫前の抗体価欠損として取り扱い、抗体応答評価の対象外とした。初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の情報がない場合には、2 回目追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果を初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の結果とみなした。

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 95%CI は年齢層で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

2 回目の追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の中和抗体価の結果を表 14 に示す。2 回目の追加免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性の集団において全般的に GMT が高い傾向が認められたものの、GMR 及び抗体応答率は SARS-CoV-2 検査陰性の集団（PPIS-Neg）の結果と同様であり、1 価（起源）ワクチン接種と比較して 2 価（起源／BA.4-5）ワクチン接種により高い中和抗体価の上昇が認められた。

表 14 2 回目追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の中和抗体価 (P205 試験、PPIS)

	オミクロン株 BA.4-5 系統				起源株			
	SARS-CoV-2 陰性		SARS-CoV-2 陽性		SARS-CoV-2 陰性		SARS-CoV-2 陽性	
	パート H	パート F	パート H	パート F	パート H	パート F	パート H	パート F
	2 価（起源 ／BA.4-5） ワクチン 50 µg N=209	1 価（起 源）ワクチ ン 50 µg N=259	2 価（起源 ／BA.4-5） ワクチン 50 µg N=274	1 価（起 源）ワクチ ン 50 µg N=99	2 価（起源 ／BA.4-5） ワクチン 50 µg N=209	1 価（起 源）ワクチ ン 50 µg N=259	2 価（起源 ／BA.4-5） ワクチン 50 µg N=274	1 価（起 源）ワクチ ン 50 µg N=99
2 回目追加免疫前								
N	209	259	274	99	209	259	274	99
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	87.9 〔72.2, 107.1〕	136.1 〔116.3, 159.3〕	710.2 〔606.9, 831.1〕	616.8 〔453.1, 839.8〕	796.9 〔678.7, 935.8〕	1515.4 〔1347.5, 1704.2〕	2841.1 〔2475.0, 3261.4〕	3649.5 〔2758.5, 4828.2〕
2 回目追加免疫 28 日後								
N	209	259	274	99	209	259	274	99
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	2324.6 〔1921.2, 2812.7〕	488.5 〔427.4, 558.4〕	6964.5 〔6043.7, 8025.4〕	1280.2 〔996.7, 1644.3〕	7322.4 〔6386.2, 8395.7〕	5651.4 〔5055.7, 6317.3〕	11197.9 〔10035.1, 12495.5〕	6979.3 〔5585.6, 8720.9〕
GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	26.4 〔22.0, 31.9〕	3.6 〔3.3, 4.0〕	9.8 〔8.4, 11.4〕	2.1 〔1.8, 2.4〕	9.2 〔7.9, 10.6〕	3.7 〔3.4, 4.1〕	3.9 〔3.5, 4.4〕	1.9 〔1.6, 2.2〕
GLSM 〔両側 95%CI〕 ^{b)}	2747.3 〔2399.2, 3145.9〕	436.7 〔389.1, 490.0〕	7607.7 〔6607.4, 8759.5〕	1490.2 〔1217.3, 1824.4〕	9555.8 〔8593.6, 10625.7〕	4882.2 〔4457.7, 5347.1〕	12659.4 〔11361.6, 14105.4〕	6872.8 〔5877.7, 8036.2〕
GMR 〔両側 95%CI〕 ^{b)}	6.29 〔5.27, 7.51〕		5.11 〔4.10, 6.36〕		1.96 〔1.70, 2.25〕		1.84 〔1.56, 2.18〕	
抗体応答率								
N1	209	257	162	76	209	259	174	79
n ^{c)}	205	222	162	74	209	259	174	79
抗体応答率（%） 〔両側 95%CI〕 ^{d)}	98.1 〔95.2, 99.5〕	86.4 〔81.6, 90.3〕	100 〔97.7, 100〕	97.4 〔90.8, 99.7〕	100 〔98.3, 100〕	100 〔98.6, 100〕	100 〔97.9, 100〕	100 〔95.4, 100〕
抗体応答率の差 〔両側 95%CI〕 ^{e)}	12.1 〔6.9, 17.3〕		5.5 〔0.5, 10.5〕		0		0	

PsVNA (50%阻害希釈倍率)

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入手できない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ～ULOQ) : 36.7～13705 (オミクロン株 BA.4-5 系統)、18.5～45118 (起源株))

N : 解析対象例数、N1 : 初回免疫前及び 2 回目追加免疫後の両時点で欠測データがない例数、n : 評価時点で欠測データがない例数

GMR : 2 価 (起源／BA.4-5) ワクチン／1 価 (起源) ワクチン、抗体応答率の差 : 2 価 (起源／BA.4-5) ワクチン－1 価 (起源) ワクチン

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b) 年齢層 (65 歳未満／65 歳以上) 及び 2 回目追加免疫前の抗体価で調整し、2 回目追加免疫後の抗体価を従属変数とし、接種群 (2 価 (起源／BA.4-5) ワクチン／1 価 (起源) ワクチン) を固定効果とした共分散分析

c) 抗体応答の定義 (初回免疫前の抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上の上昇) を満たした例数。ただし、初回免疫前の抗体価の情報がない被験者については、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性であった場合、初回免疫前の抗体価を LLOQ 未満とみなし、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性であった場合、初回免疫前の抗体価欠損として取り扱い、抗体応答評価の対象外とした。初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の情報がない場合には、2 回目追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果を初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の結果とみなした。

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 95%CI は年齢層で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

2 回目の追加免疫 28 日後の中和抗体価の年齢層別の結果を表 15 に示す。18～25 歳の被験者数は限られており、比較には限界があるものの、18～25 歳での免疫反応が高い傾向が認められた。

表 15 年齢層別の血清中和抗体価の比較 (P205 試験、PPIS-Neg)

	パート H					
	2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン 50 µg					
	オミクロン株 BA.4-5 系統			起源株		
	18～25 歳 N=6	26～64 歳 N=150	65 歳以上 N=53	18～25 歳 N=6	26～64 歳 N=150	65 歳以上 N=53
2 回目追加免疫前						
N	6	150	53	6	150	53
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	90.2 [20.3, 402.0]	83.9 [67.0, 105.2]	99.9 [64.1, 155.6]	515.5 [212.6, 1250.4]	741.3 [620.4, 885.6]	1027.7 [703.1, 1502.0]
2 回目追加免疫 28 日後						
n	6	150	53	6	150	53
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	5148.6 [2428.1, 10917.2]	2219.7 [1791.6, 2750.2]	2421.0 [1548.4, 3785.2]	10950.2 [3330.5, 36002.8]	6406.3 [5510.6, 7447.5]	10212.9 [7531.1, 13849.6]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	57.1 [9.6, 340.2]	26.4 [21.4, 32.7]	24.2 [16.2, 36.4]	21.2 [5.8, 77.9]	8.6 [7.4, 10.1]	9.9 [7.1, 14.0]
抗体応答率						
N1	6	150	53	6	150	53
n ^{b)}	6	137	47	5	124	39
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{c)}	100 [54.1, 100.0]	91.3 [85.6, 95.3]	88.7 [77.0, 95.7]	83.3 [35.9, 99.6]	82.7 [75.6, 88.4]	73.6 [59.7, 84.7]

PsVNA (50%阻害希釈倍率)

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入手できない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ～ULOQ) : 36.7～13705 (オミクロン株 BA.4-5 系統)、18.5～45118 (起源株))

N : 解析対象例数、N1 : 初回免疫前及び 2 回目追加免疫後の両時点で欠測データがない例数、n : 評価時点で欠測データがない例数

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

b) 抗体応答の定義 (初回免疫前の抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ) から 4 倍以上の上昇) を満たした例数。ただし、初回免疫前の抗体価の情報がない被験者については、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性であった場合、初回免疫前の抗体価を LLOQ 未満とみなし、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性であった場合、初回免疫前の抗体価欠損として取り扱い、抗体応答評価の対象外とした。初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の情報がない場合には、2 回目追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果を初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の結果とみなした。

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

オミクロン株の新興系統である BQ.1.1 系統及び XBB.1 系統に対する 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの交差中和能を探索的に評価した。2 回目の追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の無作為抽出例 (SARS-CoV-2 陰性 40 例及び SARS-CoV-2 陽性 20 例) におけるオミクロン株 BQ.1.1 系統及び XBB.1 系統に対する中和抗体価は表 16 のとおりであった。2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンによる追加免疫により、オミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する抗体応答だけでなく、オミクロン株 BQ.1.1 系統及び XBB.1 系統に対する抗体応答が認められた。

表 16 オミクロン株 BA.4-5 系統、BQ.1.1 及び XBB.1 系統に対する血清中和抗体価 (P205 試験: PPIS)

	パート H					
	2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン 50 µg					
	SARS-CoV-2 陰性 N=40			SARS-CoV-2 陽性 N=20		
	BA.4-5 系統	BQ.1.1 系統	XBB.1 系統	BA.4-5 系統	BQ.1.1 系統	XBB.1 系統
2 回目追加免疫前						
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	122.8 [74.3, 203.1]	31.7 [19.6, 51.3]	18.1 [12.0, 27.1]	833.7 [422.5, 1645.1]	124.7 [61.4, 253.2]	55.4 [28.4, 108.0]
2 回目追加免疫 28 日後						
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	3355.4 [2109.9, 5336.2]	621.9 [422.2, 916.2]	222.3 [147.4, 335.2]	8871.8 [4809.7, 16364.8]	1093.5 [536.8, 2227.9]	381.4 [198.1, 734.4]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	27.3 [15.9, 47.0]	19.6 [11.7, 32.8]	12.3 [7.4, 20.5]	10.6 [6.4, 17.6]	8.8 [5.0, 15.5]	6.9 [4.0, 11.7]
BA.4-5 に対する GMT 率 (%)	—	18.5	6.6	—	12.3	4.3

PsVNA (50%阻害希釈倍率)

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入りできない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 36.7~13705 (BA.4-5 系統)、検出下限: 10 (BQ.1.1 系統及び XBB.1 系統))

N: 解析対象例数

—: 該当なし

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出し、逆変換した値を示した。

P205 試験においては、追加免疫によるワクチンの有効性の評価は計画していなかったが、パート H における 2 回目接種後 14 日以降の SARS-CoV-2 感染状況は表 17 のとおりであった。COVID-19 を発症した被験者のうち COVID-19 により救急外来を受診又は入院した被験者は認められなかった。

表 17 2 回目追加免疫後 14 日以降の SARS-CoV-2 感染状況 (P205 試験)

解析対象集団	パート H	
	PPES ^{a)} N=216	FAS N=511
P301 試験の症例定義 ^{b)} に基づく COVID-19 確定例 n (%)	5 (2.3)	6 (1.2)
CDC の症例定義 ^{c)} に基づく COVID-19 確定例 n (%)	7 (3.2)	8 (1.6)
SARS-CoV-2 感染 ^{d)} 確定例 n (%)	12 (5.6)	17 (3.3)

N: 解析対象例数、n: 定義に基づく罹患患者数

a) FAS のうち、治験薬を計画通りに投与され、2 回目の追加免疫前に SARS-CoV-2 陰性の治験実施計画書に適合した有効性解析集団

b) 2 回目追加免疫後の RT-PCR 検査結果が陽性であること及び、以下の適格な症状を有すること。2 つ以上の全身症状がある: 発熱 (38℃以上)、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽頭痛、新たな嗅覚又は味覚障害、あるいは 1 つ以上の呼吸器症状又は徴候がある: 咳嗽、息切れ又は呼吸困難、または臨床的又は放射線検査による肺炎のエビデンス

c) SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査結果が 1 回以上陽性であること及び、CDC の症例定義に由来する COVID-19 症状のうち、事前に規定した以下の症状リストのうち少なくとも 48 時間続く症状が 1 つ以上あること。

全身症状: 発熱 (38℃以上) 又は悪寒 (48 時間以下を含め期間不問)、疲労、頭痛、筋肉痛、鼻閉又は鼻漏、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽頭痛、腹痛、下痢、悪心又は嘔吐、食欲不振又は栄養摂取不良、あるいは呼吸器症状又は徴候: 咳嗽 (48 時間以下を含め期間不問)、息切れ又は呼吸困難 (48 時間以下を含め期間不問)

d) SARS-CoV-2 スクレオカプシド特異的結合抗体価が陰性で、2 回目追加免疫後に陽性になる、又は 2 回目追加免疫後の RT-PCR 検査結果が陽性である。

2 価ワクチンについて、6~11 歳の小児における有効性 (免疫原性) を検討した試験成績は得られていないが、①18 歳以上の者を対象とした P205 試験のパート G (2 価 (起源/BA.1) ワクチン) 及びパート H (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン) での 2 価 (起源/BA.1) ワクチン及び 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの追加免疫に係る検討において、1 価 (起源) ワクチンに対し、オミクロン株 (BA.1 系統又は BA.4-5 系統) に対する中和抗体価の優越性、並びに起源株に対する中和抗体価の非劣性が示されたこと、②P204 試験での 1 価 (起源) ワクチンの追加免疫に係る検討において、6~11 歳の年齢層では 18~

25歳の年齢層に対し、起源株に対する中和抗体価の非劣性が示されたことから、6～11歳の小児においても、18歳以上と同様に2価ワクチンの追加免疫による免疫原性が期待できると考える。

小児及び青年においては、COVID-19感染後の合併症である MIS-C がみられることがある（Vaccine 2021; 39: 3037-49）。CDCによる発表では、2021年7～12月の間に米国の12～17歳を対象に他のCOVID-19 mRNA ワクチンを接種したところ、MIS-C に対して91%の有効性を示し、同試験で救命処置を要した重篤な MIS-C 患者にワクチン接種を受けていた患者は認められなかったこと等が報告されており（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 52-8）、6～11歳の小児における COVID-19 及びそれによる後遺症の予防も期待されると考える。

以上より、6～11歳の小児において、1価（起源）ワクチンによる初回免疫、及び2価ワクチンの追加免疫による有効性は期待できると考えられる。

機構は、以下のように考える。

初回免疫について、P204試験パート2の6～11歳の集団とP301試験の18～25歳の集団とでは、体重以外の、性別、人種等の被験者背景の分布は概ね同様であったこと（表10）、及びP301試験における部分集団解析でも被験者背景を問わず高いCOVID-19発症予防効果が確認されていることを踏まえると（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 令和3年5月17日付け特例承認に係る報告書、N Engl J Med 2021; 384: 1576-7）、被験者背景の違いにより臨床的に意味のある免疫応答の違いが生じる可能性は低く、両集団の免疫原性データの比較は可能である。

P204試験パート2において、P301試験の18～25歳の年齢層の免疫原性データを対照とした1価（起源）ワクチン2回目接種28日後の中和抗体価のGMR及び抗体応答率の差について、免疫ブリッジングに係る成功基準が達成されたこと（7.1.1参照）、及び事前に設定されておらず、評価期間が異なるものの、副次評価項目とされたCOVID-19発症予防効果についてP301試験におけるVEと同程度のVEが認められていること、対照としたP301試験では、18歳以上の者において1価（起源）ワクチンのCOVID-19発症予防効果が検証されていることを踏まえると、6～11歳の小児においても1価（起源）ワクチンによる初回免疫の一定の有効性は期待できると判断する。

追加免疫について、本申請では、6～11歳の小児を対象とした1価（起源）ワクチンの試験成績及び18歳以上の者を対象とした2価（起源／BA.4-5）ワクチンの試験成績が提出され、6～11歳の小児を対象とした2価ワクチンの追加免疫に関する用法・用量の追加が申請されている。

P204試験での6～11歳の小児を対象とした1価（起源）ワクチンによる追加免疫に係る検討において、P301試験の18～25歳の年齢層における初回免疫後の免疫原性データを対照とした免疫ブリッジングに係る成功基準が達成され（7.1.2参照）、追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果に関わらず、1価（起源）ワクチンの追加免疫により中和抗体価の上昇が認められていること（表12）等を踏まえると、6～11歳の小児においても1価（起源）ワクチンによる追加免疫の有効性は期待できると判断する。

2価（起源／BA.1）ワクチンによる追加免疫については、18歳以上の者を対象とし1価（起源）ワクチンを対照とした臨床試験において、事前に設定した成功基準を達成したこと等から、機構は、2価（起源／BA.1）ワクチンの追加免疫により一定の有効性が期待できると判断している（スパイクバックス筋注 令和4年9月7日付け特例承認に係る報告書）。2価（起源／BA.4-5）ワクチンの追加免疫については、18歳以上の者を対象としたP205試験パートHでの2価（起源／BA.4-5）ワクチンの検討において、1価（起源）ワクチンに対し、起源株に対する免疫応答の非劣性及びオミクロン株（BA.4-5系統）に対する免疫応答の優越性が示された（7.2.1参照）。なお、P205試験パートHにおける成功要件は4つ

の非劣性仮説の検証までとされていたが、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの臨床的意義を説明するためには、オミクロン株 BA.4-5 系統に対する免疫原性について 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの 1 価（起源）ワクチンに対する優越性が検証されることが必要であり、試験計画において、当該優越性の検証を P205 試験パート H の成功要件に含めるべきであったと考える。一方で、変異株ワクチンについては緊急的な開発が望まれる状況であったこと、COVID-19 の流行状況や変異株ワクチン開発に関する対応方針については世界各地で流動的に変化していたこと、実際に得られた主要評価項目の結果を総合的に勘案すると、P205 試験パート H の主要評価項目について、事前に規定された全ての非劣性の要件に加え、オミクロン株 BA.4-5 系統に対する GMR の優越性の要件を満たしたことを踏まえて、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンについても、18 歳以上の者において一定の有効性が認められると判断する。

6～11 歳の小児における 2 価ワクチンの免疫原性を評価した臨床試験の試験成績は提出されていないが、P204 試験における 1 価（起源）ワクチンの追加免疫に係る試験成績（7.1.2 参照）、P205 試験の結果より 18 歳以上の者において 2 価（起源／BA.1）ワクチンによる追加免疫及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンによる追加免疫はいずれも有効性が期待されること（スパイクバックス筋注 令和 4 年 9 月 7 日付け特例承認に係る報告書、7.2.1 参照）に加え、オミクロン株流行期において 1 価（起源）ワクチンの有効性は 5～11 歳、12～15 歳及び 18 歳以上で同程度であったとの報告があることを踏まえると（ACIP (Sep/1/2022) Updates on COVID-19 Vaccine Effectiveness During Omicron²⁶⁾、JAMA 2022; 327: 2210-9）、6～11 歳の小児においても 2 価ワクチンの有効性は期待できるとする申請者の見解は受入れ可能と考える。

日本人小児に対する本剤の接種に係るデータは得られていないが、成人に対する初回免疫の開発において、国内臨床試験で海外臨床試験と同様の免疫応答が確認されたこと（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 令和 3 年 5 月 17 日付け特例承認に係る報告書）、P204 試験の成績、P205 試験パート H の年齢別の成績等を踏まえると、6～11 歳の日本人小児においても本剤接種により高い免疫応答が期待でき、有効性が期待できると考える。

なお、本剤は、12 歳以上の者においては 1 価（起源）ワクチン、2 価（起源／BA.1）ワクチン及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンのいずれの製剤も追加免疫の用法・用量が承認されているが、現時点での本邦における流行株の状況（感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異株について（第 27 報）、2023 年 4 月 21 日、国立感染症研究所）、現在、起源株に由来する mRNA の SARS-CoV-2 ワクチンは特例臨時接種に用いられていない状況²⁷⁾等を考慮すると、6～11 歳の小児における追加免疫として、2 価ワクチンのみを使用可能とする申請者の方針は理解可能である。

SARS-CoV-2 の流行株は変化しており、今後も別の系統や新たな変異株の出現が推測されること、他の年齢層で追加免疫後の有効性は時間と共に減弱するとの報告（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63 等）があることを踏まえると、6～11 歳の小児に対する本剤の追加免疫に係る有効性については今後も変異株の発現状況及び流行状況を注視し、各国で蓄積される情報や研究報告等から随時情報収集し、得られた情報に基づき適宜状況に応じた対応を検討する必要がある。

²⁶⁾ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/04-covid-link-gelles-508.pdf>（最終確認日 2023 年 6 月 6 日）

²⁷⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_supply.html（最終確認日 2023 年 6 月 6 日）

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、6～11 歳の小児における本剤の安全性について、以下のように説明している。

(1) 1 価（起源）ワクチンによる初回免疫について

P204 試験パート 1 では、50 µg 群及び 100 µg 群のいずれにおいても、局所性の特定有害事象の発現頻度は 1 回目接種後及び 2 回目接種後で同程度であり、全身性の特定有害事象の発現頻度は 1 回目接種後よりも 2 回目接種後に多く発現した（表 2）。1 回目及び 2 回目接種後（以下同順）の局所性の特定有害事象の発現時期（中央値（範囲）、以下同様）は 50 µg 群で 1.0（1～3）日及び 1.0（1～7）日、100 µg 群で 1.0（1～5）日及び 1.0（1～3）日、全身性の特定有害事象の発現時期は 50 µg 群で 1.0（1～7）日及び 1.0（1～6）日、100 µg 群で 1.0（1～7）日及び 1.0（1～7）日であった。1 回目及び 2 回目接種後（以下同順）の局所性の特定有害事象の持続期間（中央値（範囲）、以下同様）は 50 µg 群で 2.0（1～24）日及び 2.0（1～28）日、100 µg 群で 3.0（1～15）日及び 3.0（1～17）日、全身性の特定有害事象の持続期間は 50 µg 群で 2.0（1～10）日及び 2.0（1～10）日、100 µg 群で 2.0（1～9）日及び 2.0（1～10）日であった。局所性及び全身性の Grade 3 以上の特定有害事象は、1 回目及び 2 回目接種後ともに 50 µg 群よりも 100 µg 群で高頻度に発現した。

P204 試験パート 2 では、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群の 1 回目及び 2 回目接種後（以下同順）の局所性の特定有害事象の発現時期（中央値（範囲）、以下同様）は 1.0（1～7）日及び 1.0（1～6）日、全身性の特定有害事象の発現時期は 1.0（1～7）日及び 1.0（1～7）日であり、1 回目及び 2 回目接種後の局所性の特定有害事象の持続期間は 2.0（1～34）日及び 3.0（1～28）日、全身性の特定有害事象の持続期間は 2.0（1～18）日及び 2.0（1～18）日であった。パート 1 と同様、局所性の特定有害事象の発現頻度は 1 回目接種後及び 2 回目接種後で同程度であり、全身性の特定有害事象の発現頻度は 1 回目接種後よりも 2 回目接種後に多く発現した（表 4）。いずれかの接種回に最も多く発現した局所性の特定有害事象は注射部位疼痛、全身性の特定有害事象は頭痛及び疲労であった。

P204 試験パート 2 及び免疫ブリッジングの対照とされた P301 試験の 18～25 歳の年齢層における特定有害事象の発現割合は同程度であり（表 18）、また、P204 試験パート 2 で認められた特定有害事象のほとんどは Grade 1 又は Grade 2、症状発現後短時間で消失しており、これまでに 18 歳以上の年齢層で確認されている安全性プロファイルと同様であった。

表 18 初回免疫のいずれかの接種後 7 日以内に発現した特定有害事象の発現割合 (特定有害事象解析対象集団)

事象名	P204 試験パート 2 (6~11 歳) 1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=3006			P301 試験 (18~25 歳) 1 価 (起源) ワクチン 100 µg N=878		
		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
	N1	n (%)	n (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性 (全体)	3006	2963 (98.6)	167 (5.6)	878	826 (94.1)	100 (11.4)
疼痛	3006	2957 (98.4)	101 (3.4)	878	821 (93.5)	87 (9.9)
紅斑 (発赤)	3006	722 (24.0)	49 (1.6)	878	83 (9.5)	9 (1.0)
腫脹/硬結	3006	671 (22.3)	39 (1.3)	878	123 (14.0)	12 (1.4)
リンパ節症 ^{a)}	3006	811 (27.0)	6 (0.2)	878	245 (27.9)	5 (0.6)
全身性 (全体)	3006	2603 (86.6)	404 (13.4)	878	782 (89.1)	206 (23.5)
発熱 ^{b)}	3006	772 (25.7)	128 (4.3)	878	159 (18.1)	10 (1.1)
頭痛	3004	1866 (62.1)	134 (4.5)	878	648 (73.8)	73 (8.3)
疲労	3004	2196 (73.1)	216 (7.2)	878	641 (73.0)	103 (11.7)
筋肉痛	3004	1059 (35.3)	82 (2.7)	878	555 (63.2)	100 (11.4)
関節痛	3004	639 (21.3)	28 (0.9)	878	392 (44.6)	50 (5.7)
悪心/嘔吐	3004	879 (29.3)	24 (0.8)	878	290 (33.0)	0
悪寒	3004	1038 (34.6)	22 (0.7)	878	471 (53.6)	11 (1.3)

N : 解析対象例数、N1 : イベントのデータを提出した例数、n : 発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38°C以上 (口腔内体温)

また、P204 試験パート 1 及びパート 2 の 1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群において認められた非特定有害事象の発現割合はパート 2 のプラセボ群と概ね同様であり、そのほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められていないこと等から (7.1.1 参照)、現時点で 6~11 歳の小児における 1 価 (起源) ワクチンの安全性に重大な懸念は認められておらず、初回免疫の忍容性は確認されたと考える。

(2) 1 価 (起源) ワクチンによる追加免疫について

P204 試験の追加免疫に係る検討において認められた特定有害事象の発現割合は表 7 のとおりであり、最もよくみられた局所性の特定有害事象は注射部位疼痛、全身性の特定有害事象は頭痛及び疲労であった。追加免疫後に認められた特定有害事象のほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であり、接種後の局所性及び全身性の特定有害事象の発現時期 (中央値 (範囲)、以下同様) は、それぞれ 1.0 (1~6) 日及び 1.0 (1~7) 日であり、局所性及び全身性の特定有害事象の持続期間は、それぞれ 3.0 (1~27) 日及び 2.0 (1~14) 日であった。

P204 試験における初回免疫と追加免疫時の特定有害事象の発現割合を表 19 に示す。追加免疫として 1 価 (起源) ワクチンを接種された被験者の多くで特定有害事象が認められたが、初回免疫時と比較して増加する傾向は認められず、初回免疫 2 回目が最も特定有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。

表 19 各回接種後 7 日間における特定有害事象の発現割合 (P204 試験：特定有害事象解析対象集団)

	初回免疫 (パート 2)						追加免疫		
	1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=3004			1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=2988			1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=1280		
接種回	1 回目			2 回目			3 回目		
事象名		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
	N1	n (%)	n (%)	N1	n (%)	n (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性 (全体)	3004	2814 (93.7)	54 (1.8)	2988	2849 (95.3)	122 (4.1)	1279	1165 (91.1)	33 (2.6)
疼痛	3004	2796 (93.1)	28 (0.9)	2988	2832 (94.8)	81 (2.7)	1279	1152 (90.1)	24 (1.9)
紅斑 (発赤)	3004	349 (11.6)	16 (0.5)	2988	559 (18.7)	33 (1.1)	1279	137 (10.7)	4 (0.3)
腫脹/硬結	3004	354 (11.8)	19 (0.6)	2988	507 (17.0)	20 (0.7)	1279	139 (10.9)	4 (0.3)
リンパ節症 ^{a)}	3004	465 (15.5)	3 (<0.1)	2988	537 (18.0)	3 (0.1)	1279	355 (27.8)	4 (0.3)
全身性 (全体)	3004	1740 (57.9)	53 (1.8)	2988	2335 (78.1)	364 (12.2)	1280	823 (64.3)	78 (6.1)
発熱 ^{b)}	3003	99 (3.3)	17 (0.6)	2988	714 (23.9)	113 (3.8)	1276	108 (8.5)	17 (1.3)
頭痛	3002	938 (31.2)	18 (0.6)	2986	1622 (54.3)	119 (4.0)	1280	489 (38.2)	22 (1.7)
疲労	3002	1298 (43.2)	31 (1.0)	2986	1925 (64.5)	191 (6.4)	1279	625 (48.9)	47 (3.7)
筋肉痛	3002	438 (14.6)	11 (0.4)	2986	843 (28.2)	71 (2.4)	1280	269 (21.0)	19 (1.5)
関節痛	3002	260 (8.7)	3 (<0.1)	2986	482 (16.1)	25 (0.8)	1279	160 (12.5)	12 (0.9)
悪心/嘔吐	3002	325 (10.8)	5 (0.2)	2986	716 (24.0)	19 (0.6)	1279	168 (13.1)	6 (0.5)
悪寒	3002	309 (10.3)	3 (<0.1)	2986	904 (30.3)	19 (0.6)	1279	179 (14.0)	4 (0.3)

N：解析対象例数、N1：イベントのデータを提出した例数、n：発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上 (口腔内体温)

また、P204 試験の追加免疫における非特定有害事象の発現割合は初回免疫 (いずれかの接種) 後における非特定有害事象の発現割合より低く、ほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められず (7.1.2 参照)、これまでに 12 歳以上で確認されている本剤の安全性プロファイルと同様であった。以上より、現時点で 6~11 歳の小児における安全性に重大な懸念は認められておらず、追加免疫としての 1 価 (起源) ワクチン 25 µg の忍容性は確認されたと考える。

(3) 2 価ワクチンによる追加免疫について

P205 試験パート H において、2 回目の追加免疫として 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン 50 µg を接種した際の特定有害事象の発現割合は、パート F (2 回目の追加免疫として 1 価 (起源) ワクチン 50 µg を接種) の特定有害事象の発現割合 (スパイクバックス筋注 令和 4 年 9 月 7 日付け特例承認に係る報告書) と同程度であり、Grade 3 以上の事象についても発現割合が高くなる傾向は認められなかった (表 9)。接種後の局所性及び全身性の特定有害事象の発現時期 (中央値 (範囲)、以下同様) は、それぞれ 1.0 (1~5) 日及び 2.0 (1~7) 日であり、局所性及び全身性の特定有害事象の持続期間は、それぞれ 3.0 (1~22) 日及び 3.0 (1~38) 日であった。

また、表 20 のとおり、P205 試験パート H における特定有害事象の発現割合は、1 回目の追加免疫として 1 価 (起源) ワクチン 50 µg を接種した P201 試験パート B における特定有害事象の発現割合及び 1 価 (起源) ワクチン 100 µg の初回免疫を検討した P301 試験における 2 回目接種時の特定有害事象の発現割合と比較して同程度又は低い傾向が認められた。

表 20 2 価（起源／BA.4-5）ワクチン又は 1 価（起源）ワクチン接種後 7 日間における接種回別の特定有害事象の発現割合
（特定有害事象解析対象集団、18 歳以上）

試験名	P205 試験パート H			P201 試験パート B			P301 試験		
接種回	2 価（起源／BA.4-5）ワクチン 2 回目追加免疫 50 µg N=508			1 価（起源）ワクチン 1 回目追加免疫 50 µg N=167			1 価（起源）ワクチン 初回免疫（2 回目）100 µg N=14691		
事象名		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
	N1	n (%)	n (%)	N1	n (%)	n (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性（全体）	507	420 (82.8)	28 (5.5)	167	143 (85.6)	8 (4.8)	14688	13029 (88.7)	1023 (7.0)
疼痛	507	418 (82.4)	20 (3.9)	167	140 (83.8)	6 (3.6)	14688	12964 (88.3)	606 (4.1)
紅斑（発赤）	507	23 (4.5)	5 (1.0)	167	8 (4.8)	1 (0.6)	14687	1274 (8.7)	287 (2.0)
腫脹／硬結	507	40 (7.9)	5 (1.0)	167	9 (5.4)	1 (0.6)	14687	1807 (12.3)	255 (1.7)
リンパ節症 ^{a)}	507	106 (20.9)	1 (0.2)	167	34 (20.4)	1 (0.6)	14687	2092 (14.2)	68 (0.5)
全身性（全体）	508	372 (73.2)	35 (6.9)	167	126 (75.4)	12 (7.2)	14690	11678 (79.5)	2350 (16.0)
発熱 ^{b)}	507	20 (3.9)	1 (0.2)	166	11 (6.6)	2 (1.2)	14682	2276 (15.5)	216 (1.5)
頭痛	507	249 (49.1)	12 (2.4)	167	92 (55.1)	2 (1.2)	14687	8637 (58.8)	666 (4.5)
疲労	508	304 (59.8)	17 (3.3)	167	98 (58.7)	7 (4.2)	14687	9607 (65.4)	1433 (9.8)
筋肉痛	507	235 (46.4)	20 (3.9)	167	82 (49.1)	5 (3.0)	14687	8529 (58.1)	1321 (9.0)
関節痛	507	177 (34.9)	9 (1.8)	167	69 (41.3)	5 (3.0)	14687	6303 (42.9)	775 (5.3)
悪心／嘔吐	507	71 (14.0)	1 (0.2)	167	19 (11.4)	0	14687	2794 (19.0)	22 (0.1)
悪寒	507	112 (22.1)	4 (0.8)	167	59 (35.3)	0	14687	6500 (44.3)	191 (1.3)

N：解析対象例数、N1：イベントのデータを提出した例数、n：発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

P205 試験パート H（2 価（起源／BA.4-5）ワクチン接種）における年齢別の特定有害事象の発現割合については、表 21 のとおりであり、18～25 歳の例数が限られており、評価は困難であるものの、年齢による明確な差異は認められなかった。

表 21 治験薬接種後 7 日間における年齢別の特定有害事象の発現割合（P205 試験パート H：特定有害事象解析対象集団）

事象名	2 価（起源／BA.4-5）ワクチン 50 µg								
	18～25 歳 N=17			26～64 歳 N=386			65 歳以上 N=105		
		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
	N1	n (%)	n (%)	N1	n (%)	n (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性（全体）	17	15 (88.2)	1 (5.9)	385	332 (86.2)	22 (5.7)	105	73 (69.5)	5 (4.8)
疼痛	17	15 (88.2)	1 (5.9)	385	332 (86.2)	18 (4.7)	105	71 (67.6)	1 (1.0)
紅斑（発赤）	17	1 (5.9)	0	385	16 (4.2)	3 (0.8)	105	6 (5.7)	2 (1.9)
腫脹／硬結	17	3 (17.6)	0	385	29 (7.5)	2 (0.5)	105	8 (7.6)	3 (2.9)
リンパ節症 ^{a)}	17	8 (47.1)	0	385	83 (21.6)	1 (0.3)	105	15 (14.3)	0
全身性（全体）	17	13 (76.5)	2 (11.8)	386	294 (76.2)	28 (7.3)	105	65 (61.9)	5 (4.8)
発熱 ^{b)}	17	0	0	385	16 (4.2)	1 (0.3)	105	4 (3.8)	0
頭痛	17	10 (58.8)	1 (5.9)	385	200 (51.9)	10 (2.6)	105	39 (37.1)	1 (1.0)
疲労	17	10 (58.8)	0	386	233 (60.4)	14 (3.6)	105	61 (58.1)	3 (2.9)
筋肉痛	17	10 (58.8)	1 (5.9)	385	187 (48.6)	16 (4.2)	105	38 (36.2)	3 (2.9)
関節痛	17	6 (35.3)	0	385	139 (36.1)	9 (2.3)	105	32 (30.5)	0
悪心／嘔吐	17	3 (17.6)	0	385	64 (16.6)	1 (0.3)	105	4 (3.8)	0
悪寒	17	5 (29.4)	0	385	91 (23.6)	3 (0.8)	105	16 (15.2)	1 (1.0)

N：解析対象例数、N1：イベントのデータを提出した例数、n：発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

また、P205 試験パート H の非特定有害事象の発現割合はパート F (2 回目の追加免疫接種として 1 価 (起源) ワクチン 50 µg を接種) の特定有害事象の発現割合 (スパイクバックス筋注 令和 4 年 9 月 7 日付け特例承認に係る報告書) と同程度であり、そのほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であり、治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められず (7.2.1 参照)、これまでに 12 歳以上の年齢層で確認されている本剤の安全性プロファイルと同様であった。

以上、18 歳以上の者における 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの追加免疫及び 2 価 (起源/BA.1) ワクチンの追加免疫のいずれも、1 価 (起源) ワクチンの初回免疫又は追加免疫との比較において安全性に明確な差異は認められていないこと (表 20、スパイクバックス筋注 令和 4 年 9 月 7 日付け特例承認に係る報告書)、P205 試験パート H の年齢別の検討において 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンの安全性について年齢層による差は認められないと考えられること (表 21)、6~11 歳の小児における 1 価 (起源) ワクチンの追加免疫時の安全性は、他の臨床試験でこれまでに確認された既知の安全性プロファイルと同様であったことを踏まえると、6~11 歳の小児における 2 価 ワクチンの安全性プロファイルについても、これまでに確認されている本剤の安全性プロファイルから予測可能であり、6~11 歳の小児においても 2 価 (起源/BA.1) ワクチン及び 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンは忍容可能と考える。

(4) 海外製造販売後等における安全性情報について

本剤の製造販売後安全性データ (Monthly Summary Safety Report 22、報告対象期間：2023 年 3 月 ■ 日 ~ 4 月 ■ 日) に基づくと、2023 年 4 月 ■ 日時点で 1 価 (起源) ワクチンは 7 億 7,400 万回以上、2 価 (起源/BA.1) ワクチンは 7,000 万回以上、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンは 1 億 1,700 万回以上接種されたと推定され、本剤の製造販売後安全性情報として、693,535 例 2,660,539 件 (うち重篤有害事象 142,480 例 439,895 件、死亡 6,777 例 18,237 件) が報告された。1 価 (起源) ワクチンでの有害事象報告は、1 回目又は 2 回目接種後の報告として全年齢で 373,114 例 1,388,781 件、うち 6~11 歳は 321 例 574 件、3 回目以降の接種後の報告は全年齢で 77,290 例 234,281 件、うち 6~11 歳は 50 例 88 件、接種回数不明が 298,807 例 985,738 件、うち 6~11 歳は 232 例 465 件であった。2 価 (起源/BA.1) ワクチンでの有害事象報告は全年齢で 11,230 例 38,511 件、うち 6~11 歳は 1 例 2 件、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンでの有害事象報告は全年齢で 5,015 例 13,228 件、うち 6~11 歳は 63 例 139 件であった。報告された主な事象は、有害事象なし、誤った製品の適用、不適切な年齢の患者への製品適用等、接種に関する事象が多く、反応原性に関する事象で多く認められた事象は発熱、胸痛、頭痛、発疹であった。

6~11 歳の小児において 1 価 (起源) ワクチン接種後に報告された重篤な有害事象は 107 例 195 件であり、転帰は死亡 2 例 (死亡、突然死各 1 例)²⁸⁾、未回復 11 例 (転倒/痙攣発作、状態悪化/医療機器接続不具合/季節性アレルギー/過少量投与/蕁麻疹、胸痛/緊張性頭痛、喘息/悪寒/動悸/発熱、免疫性血小板減少症、口腔扁平苔癬、湿疹、心筋炎、多形紅斑、顔面麻痺、免疫反応各 1 例)、回復又は軽快 93 例、不明 1 例であり、そのうち 4 件以上報告された事象は、発熱 34 件、胸痛 14 件、嘔吐 11 件、心筋炎 10 件、発疹及び悪心各 8 件、腹痛 6 件、動悸 5 件、ワクチン接種部位疼痛、ワクチン接種部位腫脹、頭痛、痙攣発作、呼吸困難及びそう痒症各 4 件であった。2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン接種後に報告された重篤な有害事象は 22 例 41 件であり、転帰は死亡 0 例、未回復 2 例 (川崎病、痙攣発作各 1 例)、回復又は軽快 20 例、不明 0 例であり、そのうち 4 件以上報告された事象は、発熱 7 件、発疹 4 件であった。

²⁸⁾ 死因は報告されていない (死亡) 及び心肺停止 (突然死) とされ、いずれの事象も得られた情報が非常に限られていることから、因果関係は評価不能 (unassessable) と判断されている。

機構は、以下のように考える。

1 価（起源）ワクチンを用いた P204 試験において、初回免疫時及び追加免疫時ともに被験者の多くに特定有害事象（局所性及び全身性）が認められたものの、ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であり回復性が認められ、また、非特定有害事象はこれまでに 12 歳以上の者において得られている安全性情報から想定される事象であり、そのほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった。初回免疫時の安全性については対照とされた P301 試験の 18～25 歳の年齢層における特定有害事象の発現割合との比較において、追加免疫における安全性は初回免疫時との比較において明確な差異は認められないこと等を確認し、現時点で得られている情報からは、6～11 歳の小児における 1 価（起源）ワクチンの安全性に重大な懸念は認められていないと判断した。

6～11 歳の小児における 2 価ワクチンの追加免疫について、18 歳以上において 2 価（起源／BA.1）ワクチン及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの追加免疫時の安全性は 1 価（起源）ワクチンの追加免疫時の安全性と明確な差が認められないこと、P204 試験での 6～11 歳の小児における 1 価（起源）ワクチンの初回免疫時及び追加免疫時の安全性の試験成績、また、製造販売後の情報は限られているものの、新たな安全性の懸念は報告されていないこと等から、6～11 歳の小児における 2 価（起源／BA.1）ワクチン及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの追加免疫時の安全性は許容可能と想定できる。

ただし、6～11 歳の小児における 1 価（起源）ワクチンの安全性情報は限られており、6～11 歳の小児を対象とした 2 価（起源／BA.1）ワクチンの臨床試験及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの臨床試験の試験成績は提出されていないことから、実施中／計画中の臨床試験及び調査、製造販売後の安全性情報等から、6～11 歳の小児における本剤の安全性について情報収集し、得られた情報に基づき適切に対応する必要がある。また、特定有害事象（局所性及び全身性）が多く、多くの被験者に認められること、1 回目接種後よりも 2 回目接種後で発現割合が高い事象が認められていること、発現割合の高い事象の発現時期や持続期間等については、医療従事者、被接種者やその保護者等に対して適切に情報提供する必要がある。

7.R.3.2 基礎疾患を有する小児における安全性について

申請者は、基礎疾患等を有する小児における本剤の接種について、以下のように説明している。

一部の基礎疾患や肥満を有する小児は COVID-19 の重症化リスクが高いとされている²⁹⁾。P204 試験では状態が安定している基礎疾患を有する小児も組入れ可能であり、COVID-19 の重症化リスク因子として、肥満³⁰⁾、慢性肺疾患、喘息、心臓障害、糖尿病及び HIV 感染を定義し、解析を行った。P204 試験の初回免疫に係る検討における安全性解析対象集団³¹⁾のうち、1 回目接種前に COVID-19 の重症化リスク因子を有していた被験者は、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群で 28.5%（965/3,387 例）、プラセボ群で 26.1%（260/995 例）であり、基礎疾患又は状態の内訳は、肥満（1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 20.6%（697/3,387 例）、プラセボ群 19.6%（195/995 例）、以下同順）、慢性肺疾患（9.7%（329/3,387 例）、9.0%（90/995 例））、喘息（8.7%（295/3,387 例）、8.3%（83/995 例））、心臓障害（0.6%（22/3,387 例）、0.7%（7/995 例））、糖尿病（0.3%（9/3,387 例）、0.5%（5/995 例））、HIV 感染（0.1%（4/3,387 例）、0%（0/995 例））であった。パート 2 の 1 価（起源）ワクチン 50 µg 群において COVID-19 の重症化リスク因子を 1 つ以上有する被験者は、27.9%（840/3007 例）であった。また、追加免疫に係る検討におけ

²⁹⁾ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>（最終確認日：2023 年 6 月 6 日）

³⁰⁾ CDC growth chart (<https://www.cdc.gov/growthcharts/extended-bmi.htm>（最終確認日：2023 年 6 月 6 日））における BMI パーセンタイル値が 95 パーセンタイル以上

³¹⁾ パート 1（1 価（起源）ワクチン 50 µg 群のみ）及びパート 2 の合計

る安全性解析対象集団のうち、1 回目接種前に COVID-19 の重症化リスク因子を有していた被験者は 30.6% (396/1294 例) であった。

COVID-19 の重症化リスク因子を有する集団における局所性の特定有害事象及び全身性の特定有害事象の発現割合はそれぞれ、パート 2 (初回免疫) の 1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群において 1 回目接種後で 94.6% (794/839 例) 及び 58.9% (494/839 例)、2 回目接種後で 94.0% (783/833 例) 及び 75.0% (625/833 例)、追加免疫に係る検討において 90.0% (350/389 例) 及び 63.8% (248/389 例) であり、多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、初回免疫及び追加免疫の各検討における全体集団での発現割合 (7.1 参照) と同様であった。重篤な有害事象は、パート 2 において 0.5% (4/840 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、追加免疫に係る検討では認められなかった。以上より、重症化リスク因子を有する小児における本剤の安全性プロファイルに特段の懸念は認められていないと考える。

なお、P204 試験では COVID-19 症例が少なく (7.R.2 参照)、基礎疾患の有無に基づく有効性の部分集団解析は実施できなかったが、18 歳以上の者を対象とした P301 試験の結果において、重症化リスク因子を有する被験者でのワクチンの有効性は全体集団と同様であった (COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 令和 3 年 5 月 17 日付け特例承認に係る報告書)。

機構は、以下のように考える。

P204 試験に組み入れられた COVID-19 の重症化リスク因子を有する被験者における安全性プロファイルは全体集団と同様であることを確認した。ただし、これらの評価例数は限られること、当該試験では状態が安定している基礎疾患を有する小児のみが組入れ可能であり、製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する小児に接種されると想定されることから、製造販売後には、基礎疾患を有する小児における本剤の安全性について情報収集し、得られた情報に基づき適切に対応する必要がある。

7.R.3.3 心筋炎・心膜炎について

本剤を含む SARS-CoV-2 ワクチンの製造販売後の情報から、SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎のリスクが懸念され、特に若年男性の 2 回目接種後に報告頻度が高い。

申請者は、6～11 歳の小児における心筋炎・心膜炎のリスクについて、以下のように説明している。

P204 試験に組み入れられた 6～11 歳の小児において、心筋炎・心膜炎の症例及び心筋炎・心膜炎を示唆する症例は認められなかった。

本剤の製造販売後安全性データ (Monthly Summary Safety Report 22、報告対象期間：2023 年 3 月 ■ 日～4 月 ■ 日) に基づくと、2023 年 4 月 ■ 日までに報告された 6～11 歳の小児における心筋炎又は心膜炎の症例は 11 例 (心筋炎 10 例、心膜炎 1 例) であり、全てが医学的に確認されていた。11 例のうち 10 例は台湾、1 例はオーストラリアからの報告であり、全て 2022 年 10 月まで (同年 7 月に 6 例、同年 8～10 月に 4 例) に報告され、それ以降の報告はない。症例の内訳は、2 回目接種後 10 例、接種回数不明 1 例、男児 7 例、女児 4 例、年齢の中央値 (範囲) は 10 (6～11) 歳であった。2 回目接種後の報告である 10 例はいずれも接種から 7 日以内に発現し (接種から発現までの中央値は 2 日)、接種回数不明の 1 例は接種 7～13 日後に発現した。転帰は全て回復又は回復中であった。

CDC の報告では、大規模コホート研究により COVID-19 と診断された全ての年齢層で心筋炎のリスクが上昇するとのエビデンスが示され、15 歳以下の COVID-19 感染者は、年齢及び性別をマッチさせた COVID-19 非感染の入院対照集団よりも心筋炎のリスクが 36 倍以上高いことが示されている (MMWR

Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 1228-32)。COVID-19 mRNA ワクチン接種者において、特に 12～29 歳の男性に心筋炎のリスク上昇がみられ、心筋炎、心膜炎及び心筋心膜炎は COVID-19 mRNA ワクチン 100 万回接種あたり 39～47 件と推定された (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 977-82)。イスラエルで実施された試験において、COVID-19 mRNA ワクチン接種は心筋炎のリスク上昇と関連すること (リスク比 [95%CI] : 3.24 [1.55, 12.44])、SARS-CoV-2 感染は心筋炎のより強力なリスク因子であること (リスク比 [95%CI] : 18.28 [3.95, 25.12]) が示されている (N Engl J Med 2021; 385: 1078-90)。2021 年 6 月 23 日に開催された予防接種の実施に関する諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices) では、COVID-19 ワクチン接種のベネフィットはワクチン接種による心筋炎のリスクを明らかに上回っていると結論づけられている。

本剤の製造販売後安全性データより、米国では、5～11 歳の小児 300 万人以上が本剤による初回免疫を完了したと推定され、これまでに心筋炎又は心膜炎は報告されていない。これまでに報告された心筋炎又は心膜炎の報告 11 例について、台湾からの報告は一部の時間枠に集中しており、時間経過とともに報告頻度は低下していると考えられる。全体の報告例が少なく、さらに市販後の曝露が増加する中で報告頻度が低下していること、5～11 歳の年齢層では、SARS-CoV-2 感染後又は COVID-19 mRNA ワクチン接種後の心筋炎の発現率は 12 歳以上の年齢層よりも低いことが示唆されていること (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 517-23) 等を考慮すると、5～11 歳の小児における心筋炎・心膜炎のリスクは低いと考えられ、本剤接種によるベネフィットはリスクを上回ると考える。

なお、心筋炎及び心膜炎のリスクを更に明らかにするため、米国及び欧州において製造販売後安全性試験を実施中／計画中であり、得られたデータから追加免疫後の心筋炎及び心膜炎のリスク、臨床的特徴等に関するさらなる知見が得られる可能性がある。

機構の判断は、以下のとおりである。

本邦では、心筋炎・心膜炎が副反応疑い報告基準に定められ、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の報告について、定期的に評価されている。第 81 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 4 年度第 6 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)³²⁾ において報告された、本剤 (1 価 (起源) ワクチン) の製造販売業者からの心筋炎疑い例及び心膜炎疑い例の 100 万接種回当たりの報告件数³³⁾ (報告期間 2021 年 5 月 22 日～2022 年 6 月 12 日) は、1 回目接種後で心筋炎が 2.6 件及び心膜炎が 0.6 件 (以下同順)、2 回目接種後で 12.9 件及び 2.6 件、3 回目接種後で 1.1 件及び 0.5 件であった。第 93 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 5 年度第 1 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)³⁴⁾ において報告された、本剤の製造販売業者からの心筋炎疑い例及び心膜炎疑い例の 100 万接種回当たりの報告件数³³⁾ (報告期間 2021 年 12 月 6 日～2023 年 3 月 12 日) は、本剤 4 回目接種後に心筋炎が 0.6 件及び心膜炎が 0.1 件 (以下同順)、5 回目接種後に 0 件及び 0 件であり、そのうち、2 価 (起源/BA.1) ワクチン (接種回を問わない) で 0.1 件及び 0.1 件、2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン (接種回を問わない) で 0 件及び 0 件であった。いずれの部会／調査会の開催時においても、その時点でワクチンの接種体制に影響を与える程の重大な懸念は認められないと判断されている。また、若年層におけるワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の発生頻度は、COVID-19 に合併する心筋炎関連事象の発生頻度

³²⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00044.html (最終確認日: 2023 年 6 月 6 日)

³³⁾ ブライトン分類 (Vaccine 2022; 40: 1499-1511) レベル 4 及びレベル 5 も含む全報告件数

³⁴⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00060.html (最終確認日: 2023 年 6 月 6 日)

よりも低いとされている（Circulation 2021; 144: 471-84、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 517-23 等）。以上の海外の製造販売後の安全性情報からの 6～11 歳の小児における心筋炎・心膜炎の発生状況、本邦において 6～11 歳の小児に接種されている既承認の mRNA ワクチンにおける心筋炎・心膜炎の発生状況、SARS-CoV-2 感染による心筋炎・心膜炎のリスク等を踏まえると、現時点で 6～11 歳の小児に対する本剤の接種について、許容できないリスクを示唆する情報は得られていないと判断した。

ただし、6～11 歳の小児における、心筋炎・心膜炎の発生状況を含む安全性情報については、引き続き情報収集や注意喚起が必要と考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、機構の判断は以下のとおりである。

WHO は 2023 年 5 月 5 日、COVID-19 に係る国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern）の宣言を終了したが、COVID-19 は確立された継続的な健康問題であり、今後も引き続き、SARS-CoV-2 ワクチン接種率の向上、疫学的なモニタリング、新たなワクチンや治療薬の開発等が必要である旨を表明している³⁵⁾。本邦においても、令和 5 年 5 月 8 日に COVID-19 の感染症法上の位置付けが新型インフルエンザ等感染症から 5 類感染症へ変更されたが、SARS-CoV-2 ワクチン接種は引き続き予防接種法に基づき特例臨時接種として実施されている（「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」（令和 5 年 5 月 8 日版）³⁵⁾）。オミクロン株流行期における SARS-CoV-2 感染者数の増加に伴い、本邦において小児の重症患者数や死亡者数も増加した³⁶⁾。また、小児において、COVID-19 発症時に発熱や多臓器障害を伴う MIS-C の合併（Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children（MIS-C）in the United States³⁷⁾）や、SARS-CoV-2 感染後に長期にわたり疲労、頭痛、息切れ等の症状の持続が認められる場合もあるとされ（Lancet Child Adolesc Health 2022; 6: 240-8）、急性脳症の発症が認められたとの報告もある（Front Neurosci 2023; 17: 1085082）。今後も SARS-CoV-2 の流行は想定され、小児の重症者及び死亡者について、それぞれ全体に占める割合は少ないとしても、SARS-CoV-2 感染者数の増加に伴い絶対数は増えることから、小児においてもワクチン接種による COVID-19 の予防対策は重要であると考え。なお、日本小児科学会は、国内の小児に対する COVID-19 の驚異は依然として存在することから、引き続き、生後 6 カ月～17 歳の全ての小児に SARS-CoV-2 ワクチン接種を推奨する旨の考えを示している（「小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方（2023.6 追補）」（2023 年 6 月 9 日 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会）³⁸⁾）。

2022 年に世界的に流行したオミクロン株に対して、起源株に対する 1 価の mRNA ワクチンの追加免疫により一定の有効性の回復は認められるものの、その有効性は過去に流行した変異株（デルタ株）に対する有効性よりも低く、持続期間も短いことが報告されている（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63）。特に、オミクロン株の BA.4-5 系統は、他の亜系統よりも感染性及び免疫逃避性が高いことが報告されている（Nature 2022; 608: 603-8）。それらの状況を踏まえ、起源株に対する 1 価の mRNA ワクチンを改変したオミクロン株対応ワクチンの開発が進められ、本邦では 2023 年 5 月時点で、コミナティ RTU 筋注他（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1 及び 2 価：起

³⁵⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/000971377.pdf>（最終確認日 2023 年 6 月 6 日）

³⁶⁾ <https://covid19.mhlw.go.jp/>（最終確認日：2023 年 6 月 6 日）

³⁷⁾ <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>（最終確認日：2023 年 6 月 6 日）

³⁸⁾ http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20230609_vaccine_hoi.pdf（最終確認日：2023 年 6 月 14 日）

源株／オミクロン株 BA.4-5) は 5 歳以上³⁹⁾、スパイクバックス筋注 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.1 及び 2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5) は 12 歳以上に対して使用可能となっている。現在広く接種に用いられている 2 価の mRNA ワクチン (起源株／オミクロン株 BA.4-5) の有効性について、オミクロン株流行期における症候性 SARS-CoV-2 感染に対する予防効果及び COVID-19 様疾患による救急部門受診又は入院に対する予防効果に関する米国の研究報告があり、起源株に対する 1 価の mRNA ワクチンを接種済みの成人に、追加免疫として 2 価の mRNA ワクチン (起源株／オミクロン株 BA.4-5) を接種した場合、当該ワクチンを接種しなかった場合と比較して、さらなる予防効果が認められたと報告されている (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1526-30、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1616-24 等)。

本申請において、P204 試験の結果から、6～11 歳の小児における 1 価 (起源) ワクチンの初回免疫及び追加免疫の有効性が期待でき (7.R.2 参照)、安全性は許容可能と判断した。2 価ワクチンについては、P205 試験の試験成績やこれまでの知見等を踏まえると、6～11 歳の小児に対して 2 価ワクチンの有効性は期待でき、安全性プロファイルは 1 価 (起源) ワクチンと概ね同様であると考えられる (7.R.3 参照)。本邦において、6～11 歳の小児に使用できる SARS-CoV-2 ワクチンは「コミナティ筋注 5～11 歳用」のみであり、供給等を考慮すると、選択肢の 1 つとして、6～11 歳の小児において本剤を使用できるようにすることは臨床的意義があると考ええる。

なお、流行する変異株は変化しており、今後も新たな変異株が出現する可能性があること、変異株によってワクチンの有用性が異なる可能性があることから、今後もその時々状況に応じて対応を検討する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

本剤の用法・用量について、申請者より、申請時の用法・用量から記載を変更し、以下のように設定すると審査中に説明された。

・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

<12 歳以上の者>

初回免疫として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。

追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

<6 歳以上 12 歳未満の者>

初回免疫として、1 回 0.25 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。

・ SARS-CoV-2 (起源株及びオミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

<12 歳以上の者>

追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

<6 歳以上 12 歳未満の者>

追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

(下線部変更)

³⁹⁾ 5～11 歳を対象としたオミクロン株対応ワクチンとしては「コミナティ筋注 5～11 歳用」 (2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5) のみが承認されている。

7.R.5.1 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定について、以下のとおり説明している。

・初回免疫について

P204 試験パート 1 の用量選択パートにおいて、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群の 75 例が治験薬 2 回目接種 28 日後に達した後、用量選択のために事前に計画した免疫原性の評価を実施した⁴⁰⁾。PPIS として 67 例の結果が得られ、P301 試験の 18～25 歳の被験者の PPIS 295 例の結果と比較した。治験薬 2 回目接種 28 日後の、起源株に対する中和抗体価について、P301 試験の 18～25 歳に対する P204 試験の 50 µg 群の GMR [両側 95%CI] は 0.93 [0.74, 1.16]、抗体応答率の群間差 [両側 95%CI] は 1.0 [－4.4, 3.0] % であった。これらの結果は、P204 試験パート 2 において設定した非劣性基準を満たしたが、得られた結果から 50 µg 未満の接種量ではパート 2 において設定した非劣性基準を満たす可能性は低いことが示唆されたこと、1 価（起源）ワクチン 50 µg は忍容可能であったことから、P204 試験パート 2 での 1 回あたりの接種量を 50 µg と設定した。

P204 試験パート 2 において、6～11 歳の小児に 1 価（起源）ワクチン 50 µg を 28 日間隔で 2 回接種したときの免疫原性及び安全性について検討した結果、免疫原性の評価については事前に設定した非劣性基準を満たし、安全性について特段の懸念は認められなかった。したがって、1 価（起源）ワクチンの 6～11 歳への初回免疫時の用法・用量は、50 µg に相当する 0.25 mL を 1 回接種量とし、「1 回 0.25 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。」と設定した。

・追加免疫について

成人において、追加免疫によりワクチンの有効性が向上したエビデンスを受け、P204 試験の治験実施計画書を改訂し、P204 試験に組み入れられた 6～11 歳の全被験者に対し、初回免疫の 2 回目接種完了後 6 カ月以降に 1 価（起源）ワクチン 25 µg による追加免疫を開始できることとした。6～11 歳の小児への追加免疫の接種量については、成人の追加免疫において初回免疫よりも低用量の接種で反応原性は減少し、かつ誘導される中和抗体価は高いことが示され、初回免疫の接種量 100 µg に対し、追加免疫の接種量は 50 µg と設定したことから（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 令和 3 年 12 月 9 日付け特例承認に係る報告書）、6～11 歳の小児における追加免疫の接種量は初回免疫の接種量 50 µg の半量となる 25 µg と設定した。P204 試験における、6～11 歳の小児に追加免疫として 1 価（起源）ワクチン 25 µg を接種したときの免疫原性及び安全性の検討の結果、免疫原性の評価については事前に設定した非劣性基準を満たし（7.1.2 参照）、安全性プロファイルは 6～11 歳における 1 価（起源）ワクチンの初回免疫での既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな懸念は認められなかった。

P204 試験における 1 価（起源）ワクチンの追加免疫の成績に基づき、欧州では 2 価ワクチンが、米国では 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンが、6～11 歳の小児への追加免疫の用量として 1 回接種量 25 µg で承認又は EUA されており、本邦においても同様に、1 回接種量を 25 µg（用量として 0.25 mL）と設定した。

なお、6 カ月～5 歳の小児を対象に 2 価（起源／BA.1）ワクチンの初回免疫及び追加免疫の安全性及び有効性を評価する mRNA-1273-P306 試験を実施中であり、当該試験成績に基づき、今後、6 カ月～5 歳の小児を本剤の接種対象とすることを計画中である。

⁴⁰⁾ 1 価（起源）ワクチン 100 µg 群の中和抗体価の結果は、P204 試験パート 2 の用量として 50 µg が選択された後に得られた。

機構は、申請者の説明及び提出された臨床試験の結果から、6～11 歳の小児における本剤の用法・用量を、申請者の説明どおりに設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 追加免疫の時期（前回の接種からの間隔）について

令和 4 年 10 月 19 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、12 歳以上の者に対する追加免疫の時期について検討され、海外の状況等を踏まえ、前回の接種からの間隔を少なくとも 5 カ月とされていたところ、少なくとも 3 カ月に変更された。また、「コミナティ筋注 5～11 歳用」での追加免疫の接種時期は、12 歳以上が接種対象の「コミナティ RTU 筋注」と同様、「前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月経過した後」とされている。

機構は、6～11 歳の小児において、追加免疫の接種時期を前回の接種から 3 カ月とした場合の有効性及び安全性への影響について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

P204 試験の 6～11 歳の被験者では、初回免疫完了から追加免疫までの間隔を 3 カ月としたときの評価を実施していない。初回免疫後に加え追加免疫を受けた後にワクチンの有効性が低下することが示唆され、有効性の低下は特にデルタ株及びオミクロン株において顕著であることが報告されており（Nat Med 2022; 28: 1063-71）、追加免疫としての接種を可能な限り早期に行うことが期待されていたことから、P205 試験のパート F、パート G 及びパート H では、前回（追加免疫 1 回目）の接種からの間隔を 3 カ月以上と設定した。接種間隔が 3 カ月の被験者においても中和抗体価の上昇が認められ、追加免疫後の中和抗体価は接種間隔によらず同様であり、前回の接種からの間隔は追加免疫後の抗体応答に影響を及ぼさないと考えられた。また、これらの試験において新たな安全性の懸念は認められていない。初回免疫完了から追加免疫までの間隔を 3 カ月とした際の SARS-CoV-2 ワクチンの追加免疫の有効性及び安全性の検討においても、免疫応答の増加が得られ、安全性において新たな懸念がないことが報告されている（medRxiv 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>）。海外における 6～11 歳の小児で推奨されている初回免疫完了から追加免疫までの間隔は 3～6 カ月と各国で異なっており、製造販売後のデータベースでは、前回の接種からの間隔を区別せず安全性データが収集されているが、新たな安全性の懸念は認められていない。確立された免疫原性の閾値はないものの、本剤に対する中和抗体応答は発症予防効果と相関することが示されており（Science 2022; 375: 43-50）、追加免疫により、SARS-CoV-2 感染リスクや重症化を軽減することが期待でき、SARS-CoV-2 の伝播を抑える可能性があり、早期に追加免疫を行える状況とすることは有用と考える。以上より、12 歳以上の者と同様、6～11 歳の小児においても、前回の接種からの間隔を 3 カ月以上と設定することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、6～11 歳の小児における追加免疫の接種時期を、12 歳以上の者と同様に、前回の接種から 3 カ月以上経過後と設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

7.R.6.1 製造販売後の調査について

申請者は、本剤の製造販売後の調査について、以下のように説明している。

P204 試験において、6～11 歳の小児における 1 価（起源）ワクチンの安全性に重大な懸念は認められていないが、6～11 歳の小児を対象とし、2 価ワクチンの安全性及び有効性（免疫原性）の検討を目的とした臨床試験は実施しておらず、6～11 歳の日本人小児における本剤の安全性情報は得られていない。したがって、本剤の製造販売後には、6～11 歳に対する本剤の接種後に認められる有害事象、接種過誤

等に関する安全性情報及び COVID-19 発現状況を使用実態下において収集・評価することを目的とする特定使用成績調査（目標例数：100 例、調査期間：8 カ月間）を実施する予定である。なお、現在 1 価（起源）ワクチンは本邦で流通しておらず、2 価（起源／BA.1）ワクチン及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの今後の流通量は確定していないことから、特定使用成績調査の実施時期に流通している製剤を用いて実施する。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、現時点で得られている試験成績からは本剤の 6～11 歳の小児での安全性は許容可能と判断する。しかしながら、日本人小児での本剤の安全性情報は得られていないことを踏まえると、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性の把握、得られた情報に基づく安全性評価等を行うことは重要であると考え。したがって、追加の医薬品安全性監視活動として、提示された特定使用成績調査を実施するとの申請者の対応は受入れ可能である。今後、本邦における 6～11 歳の小児に対する SARS-CoV-2 ワクチンの接種に係る国の方針及び想定される被接種者数、調査の実施時期に流通が想定される製剤等に応じて、調査例数の設定も含めて具体的な調査計画を検討する必要があると考える。

製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 接種過誤防止策について

6～11 歳の小児と 12 歳以上の者とでは用量が異なること、現在流通する製剤では追加免疫にのみ使用可能であることから、申請者は、小児への適応追加にあたっての接種過誤防止策について、以下のよう

に説明している。

年齢層毎に用量の違いがあり、接種前の採取量の確認によって適切な量が接種されるものと考えられるが、薬液採取後のシリンジが誤った対象に使用されることのないよう、薬液採取後のシリンジの識別性を高めるための小児用シールを準備する。また、現行の適正使用ガイドに、6～11 歳の小児に対する適正使用に係る情報を含める予定である。さらに、接種過誤防止のためのリーフレットを準備する。

機構は、以下のように考える。

本剤の接種対象が 6～11 歳の小児にも拡大するにあたり、年齢層毎に用量が異なることを適切に情報提供し、適正使用を徹底するため、医療現場における接種過誤防止策のための工夫を新たに導入すると

の申請者の方針は適切と考える。本剤は、本邦において 6～11 歳の小児に対して使用可能な SARS-CoV-2 ワクチンとしては 2 剤目となり、接種対象の年齢区分が既承認のワクチンとは異なることについても注意が必要であり、今後、本剤の適正使用に関する情報を継続的に収集するとともに、必要に応じて更なる安全対策を検討することが重要である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.1.1) に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 特例承認に係る報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目について、6～11 歳の小児における SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性に重大な懸念は認められておらず、許容可能と考える。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえたベネフィット・リスクバランスの判断の下で、6～11 歳の小児に対して本品目の接種を可能とすることの臨床的意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

特例承認に係る報告 (2)

令和5年7月11日

申請品目

[販 売 名]	スパイクバックス筋注
[一 般 名]	コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申 請 者]	モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日]	令和5年2月9日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議において、特例承認に係る報告(1)の「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

1.1 有効性について

専門協議において、専門委員より、特例承認に係る報告(1)の「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、SARS-CoV-2の新たな流行株に対する本剤の有効性については今後も評価が必要である旨の意見が出された。

機構は、SARS-CoV-2の新たな流行株が出現した際には、流行株に対する本剤の有効性について、臨床試験、製造販売後の調査、安全性情報、文献情報等から評価、情報収集、分析等を行い、得られた知見に関して情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出され、特例承認に係る報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- 6～11歳の日本人においては本剤の接種経験がなく、情報が十分にあるとは言えないため、製造販売後調査を実施し情報収集することは重要である。
- 6～11歳の日本人における本剤の安全性情報が得られていないことから、特定使用成績調査での例数は多い方がよい。

機構は、特定使用成績調査の目標例数(100例)について、既承認ワクチンにおける調査例数や実施可能性を踏まえて再検討するよう申請者に求め、申請者は再検討の結果、小児へのSARS-CoV-2ワクチン

ンの接種を引き続き推奨する旨の考えが日本小児科学会より示されており（「小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方（2023.6 追補）」（2023 年 6 月 9 日 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会）³⁸⁾）、令和 5 年秋開始接種における接種率向上が期待されること及び実施可能性等を踏まえ、特定使用成績調査の目標例数を 200 例に変更する旨回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。特定使用成績調査については、申請者の提示する目標例数での計画については受入れ可能である。ただし、調査の実施時期に流通する製剤及び流通量が明確になった時点で、6～11 歳の小児に対する本剤の接種に係る国主導のコホート調査の実施の有無や今後のワクチン接種に関する国の方針を踏まえ、実施の有無及び計画の詳細について議論する必要があると考える。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・心筋炎、心膜炎	・ワクチン関連呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease : VAERD）を含むワクチン関連疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease : VAED） ・ギラン・バレー症候群	・妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今回の申請において変更なし

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（2 価（起源／オミクロン）ワクチン） ・市販直後調査（6～11 歳の小児の被接種者） ・一般使用成績調査（新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査参加者の追跡調査）（1 価（起源）ワクチン） ・特定使用成績調査（6～11 歳の小児の被接種者） ・製造販売後データベース調査：ショック、アナフィラキシー（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）（1 価（起源）ワクチン） ・製造販売後データベース調査：急性期の特定有害事象（初回免疫）（1 価（起源）ワクチン） ・製造販売後データベース調査：非急性期の入院事象（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）（1 価（起源）ワクチン） ・製造販売後臨床試験（TAK-919-1501 試験）（初回免疫）（1 価（起源）ワクチン） ・海外第Ⅲ相試験（P301 試験）（初回免疫）（1 価（起源）ワクチン）	・市販直後調査による情報提供（2 価（起源／オミクロン）ワクチン） ・市販直後調査による情報提供（6～11 歳の小児の被接種者） ・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・被接種者向け資材の作成及び提供 ・被接種者向け資材（新型コロナワクチン スパイクバックス筋注を接種されるお子さまと保護者の方へ）の作成及び提供 ・副反応発現状況の定期的な公表（2 価（起源／オミクロン）ワクチン） ・副反応発現状況の定期的な公表（6～11 歳の小児の被接種者）（スパイクバックス筋注）

下線部：今回の申請に伴う変更

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 11 年 5 月 20 日まで）と設定する。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する。

- ・ SARS-CoV-2（起源株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
- ・ SARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤
(変更なし)

[用法及び用量]

- ・ SARS-CoV-2（起源株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

<12 歳以上の者>

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

追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

<6 歳以上 12 歳未満の者>

初回免疫として、1 回 0.25 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

- ・ SARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

<12 歳以上の者>

追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

<6 歳以上 12 歳未満の者>

追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

(下線部変更)

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 3 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。

(1) 第 2 号関係

本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。

(2) 第 3 号関係

本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。

(3) 第 4 号関係

本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。

(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、副作用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。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AESI	Adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
EUA	Emergency Use Authorization	緊急使用許可
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLSM	Geometric least squares mean	幾何最小二乗平均値
GM	Geometric mean	幾何平均値
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMR	Ratio of Geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIS-C	Multisystem inflammatory syndrome in children	小児多系統炎症性症候群
mITT	Modified intention-to-treat	－（該当なし）
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PPES	Per-protocol efficacy set	治験実施計画書に適合した有効性解析集団
PPIS	Per-protocol immunogenicity subset	治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団
PPIS-Neg	Per-protocol immunogenicity subset - SARS-CoV-2 negative at baseline	治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団のうち、ベースライン時点の SARS-CoV-2 検査陰性の集団
PsVNA	Pseudovirus neutralization assay	シュードウイルス中和アッセイ
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
VE	Vaccine efficacy	ワクチンの発症予防効果
WHO	World Health Organization	世界保健機関
P201 試験	－（該当なし）	mRNA-1273-P201 試験
P204 試験	－（該当なし）	mRNA-1273-P204 試験
P205 試験	－（該当なし）	mRNA-1273-P205 試験
P301 試験	－（該当なし）	mRNA-1273-P301 試験
1 価（起源）ワクチン	－（該当なし）	エラソメランを含む 1 価ワクチン
2 価（起源／BA.1）ワクチン	－（該当なし）	エラソメラン及びイムエラソメラン（質量比として 1：1）を含む 2 価ワクチン
2 価（起源／BA.4-5）ワクチン	－（該当なし）	エラソメラン及びダベソメラン（質量比として 1：1）を含む 2 価ワクチン
2 価ワクチン	－（該当なし）	2 価（起源／BA.1）ワクチン及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチン

医薬品医療機器等法	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）
医薬品医療機器等法施行令	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年政令第 11 号）
感染症法	－（該当なし）	感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
起原株	－（該当なし）	Wuhan-Hu-1 株（D614G）
副反応	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定されない有害事象
本剤	－（該当なし）	スパイクバックス筋注