

特例承認に係る報告書の修正表

[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 5 月 25 日

令和 5 年 10 月 5 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
13	3～4	1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群で認められた蕁麻疹は <u>いずれも</u> 治験薬との因果関係が否定されなかったが、軽度であり、転帰は回復であった。	1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群で認められた蕁麻疹は治験薬との因果関係が否定されなかったが、軽度であり、転帰は回復であった。
20	表 12 注 a)	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、 <u>あるいは</u> 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、 <u>または</u> 、臨床的又は放射線検査による肺炎のエビデンス	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 <u>あるいは</u> 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。 <u>または</u> 、臨床的又は放射線検査による肺炎のエビデンス <u>がある</u> <u>COVID-19 症例と無症候性 SARS-CoV-2 感染例の合計であり、症状の有無に関わらず以下の被験者とされた。</u>
30	7	<u>7.R.2</u> 及び <u>7.R.3</u>	<u>2.R.2</u> 及び <u>2.R.3</u>
36	3～5	2. 特例承認に係る報告 (1) の訂正事項 <u>特例承認に係る報告 (1) について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も特例承認に係る報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。</u>	2. 審査報告 (1) の訂正事項 <u>審査報告 (1) について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。</u>

頁*	行	修正後	修正前
別記 i	-	PP <u>I</u> S-Neg	PP <u>S</u> I-Neg

*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10月5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、④アンデュソメラン)
- [申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和5年5月25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
④1 バイアル (2.5 mL) 中にアンデュソメラン 0.25 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6月13日付け薬生薬審発 0613 第1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 SARS-CoV-2 オミクロン株のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤について、生後6カ月～5歳の小児及び6歳以上の全年齢層における初回免疫において、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、安全性について重大な懸念は認められておらず、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

(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 を含む製剤又は SARS-CoV-2 (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〉
初回免疫として、1 回 1 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 0.5 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 0.5 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。
〈生後 6 ヶ月以上 6 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。

(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 8 月 29 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 (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 5 月 25 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
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。
- ・ 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〉
初回免疫として、1 回 1 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 0.5 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 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。
〈6 ヶ月以上 6 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。

(下線部変更)

[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	4
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	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	33

[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ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられてきたが、感染・伝播性、抗原性等が変化した SARS-CoV-2 の変異株が次々と出現することで、SARS-CoV-2 の感染拡大の波が繰り返されてきた。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¹⁾、COVID-19 への対策として、SARS-CoV-2 ワクチンの接種、疫学情報を含む様々なデータの収集と報告、新たなワクチンや治療法の開発等を引き続き推奨している²⁾。

本邦では、2023 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 ワクチン接種は引き続き予防接種法に基づき臨時接種として実施されている。2023 年 8 月時点で、本邦における SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫完了者は約 80%であり、追加免疫も進められているが、5～11 歳及び生後 6 カ月～4 歳の初回免疫完了者は 23%及び 3%と低い接種率を推移している³⁾。

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た。2023 年 8 月までに、1 価（起源）ワクチンは初回免疫及び追加免疫の用法が、オミクロン株 BA.1 系統又はオミクロン株 BA.4-5 系統に対応した 2 種類の 2 価ワクチンは追加免疫の用法が承認されている。一方で、現在、本邦において 1 価（起源）ワクチンは流通していないため、6 歳以上における追加免疫のみに使用可能である⁴⁾。また、2023 年 8 月時点で、本邦では、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンが複数承認されているが、乳幼児に使用可能なワクチンは「コミナティ筋注 6 カ月～4 歳用」のみであり、また、オミクロン株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンで初回免疫が可能な流通しているワクチンは各年齢層に対して 1 種類⁵⁾のみである。海外においては、生後 6 カ月～5 歳を対象に 2 価（起源／BA.1）ワクチンの初回免疫の免疫原性及び安全性を検討する海外第Ⅲ相試験（P306 試験）の成績を主な根拠とし、2023 年 4 月に米国で、生後 6 カ月以上の全年齢層に対して、オミクロン株対応の 2 価ワクチンの初回免疫の用法・用量に関する EUA がなされている。

今般、生後 6 カ月～5 歳の小児を対象とした 1 価（起源）ワクチンに係る海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204 試験）及び上述の海外第Ⅲ相試験（P306 試験）を主要な根拠とし、生後 6 カ月～5 歳の小児を含む接種対象におけるオミクロン株対応の 2 価ワクチンの初回免疫の用法・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。

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 6 月 13 日付け薬生薬審発 0613 第 1 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

本申請に際し、「品質に関する資料」として原薬及び製剤に関する新たな試験成績は提出されていないが、新添加剤に関する資料が提出されている。

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 8 月 25 日）

²⁾ https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/ihr/covid-19_standing-recommendations_9-august-2023.pdf（最終確認日：2023 年 8 月 25 日）

³⁾ <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>（最終確認日：2023 年 8 月 25 日）

⁴⁾ 2023 年 8 月 2 日に 6～11 歳の小児における用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が承認された。

⁵⁾ 12 歳以上に対して「コミナティ RTU 筋注」、5～11 歳に対して「コミナティ筋注 5～11 歳用」、生後 6 カ月～4 歳に対して「コミナティ筋注 6 カ月～4 歳用」。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 新添加剤について

本申請における、有効成分濃度が 0.1 mg/mL の製剤を 1 mL 接種する用法・用量では、トロメタモール塩酸塩、SM-102、DSPC 及び PEG2000-DMG は筋肉内接種における使用前例量を超えることから新添加剤に該当する。

機構は、提出された資料及びスパイクバックス筋注の製造販売承認申請時に提出された資料等から、これらの添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、また、本申請における用法・用量でのこれらの添加剤の安全性について、特段の問題はないと判断した。ただし、SM-102、DSPC 及び PEG2000-DMG については、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において特定の製剤のみで使用が認められている添加剤であり、一般的な使用前例としては取り扱わないことが妥当であると判断した。

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。

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（生後 6 カ月～1 歳、2～5 歳、6～11 歳）における評価が行われているが、本申請では生後 6 カ月～5 歳の年齢層に係る成績が提出された。また、P306 試験は、生後 6 カ月～5 歳の小児を対象に、初回免疫の検討を行うパート 1 及び追加免疫の検討を行うパート 2 から構成されているが、本申請では、初回免疫に係るパート 1 の成績のみが提出された。

表 1 臨床試験の概要 (評価資料)

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
海外	mRNA-1273-P204	II/III	生後 6 カ月～5 歳の健康小児 ^{a)}	パート 1 : 生後 6 カ月～1 歳 : 150 例 2～5 歳 : 224 例	初回免疫として、1 価 (起源) ワクチン 25 µg 又は 50 µg ^{b)} を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
			生後 6 カ月～5 歳の健康小児 ^{a)}	パート 2 : 生後 6 カ月～1 歳 : 2,355 例 2～5 歳 : 4,048 例	初回免疫として、1 価 (起源) ワクチン 25 µg ^{b)} 又はプラセボ ^{c)} を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	
海外	mRNA-1273-P306	III	生後 6 カ月～5 歳の健康小児 ^{a)}	パート 1 : 179 例	初回免疫として、2 価 (起源/BA.1) ワクチン 25 µg を 28 日間隔で 2 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 あたり各用量含有するように希釈して接種

c) 生理食塩液

7.1 海外第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : mRNA-1273-P204 試験、実施期間 : 2021 年 3 月～継続中 (データカットオフ : 2022 年 2 月 21 日))

生後 6 カ月～5 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 : 2～5 歳 約 225 例、生後 6 カ月～1 歳 150 例、パート 2 : 2～5 歳及び生後 6 カ月～1 歳の各年齢層最大 4,000 例 (1 価 (起源) ワクチン群 : 最大 3,000 例⁶⁾、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 40 施設及び 84 施設で実施された。

7.1.1 パート 1

用法・用量は、1 価 (起源) ワクチン 25 µg 又は 50 µg⁷⁾ を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種することとされた。なお、先行して得られた 2～5 歳の小児における安全性のデータに基づく評価の結果、生後 6 カ月～1 歳の小児では 1 価 (起源) ワクチン 25 µg のみが用いられた。

2～5 歳の年齢層では、224 例 (1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群 75 例、1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群 149 例、以下同順) に治験薬が 1 回以上接種され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。実際に接種された用量に基づき、安全性解析対象集団は 1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群 69 例、1 価 (起源) ワクチン 50 µg 群 155 例であった。安全性解析対象集団のうち、治験薬接種後に 1 回以上特定有害事象のデータが収集された 223 例 (69 例及び 154 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 1 回目接種前の SARS-CoV-2 の感染の有無の情報が得られており、治験薬 1 回目接種前及び 1 つ以上の治験薬接種後の免疫原性データが利用可能な 123 例 (53 例及び 70 例)⁸⁾ が免疫原性解析対象集団とされ、免疫原性解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱等がなく、2 回目接種 28 日後の免疫原性データが利用可能であり、治験薬接種前の SARS-CoV-2 検査陰性である 119 例 (50 例及び 69 例) が PPIS とされ、PPIS が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

生後 6 カ月～1 歳の年齢層では、1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群 150 例に治験薬が 1 回以上接種され、FAS、安全性解析対象集団及び特定有害事象解析対象集団とされた。このうち、免疫原性解析対象集団は 102 例、PPIS は治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査陰性の 98 例とされた。

⁶⁾ 0.1%の発現割合の有害事象を少なくとも 1 例検出可能な規模として設定された。

⁷⁾ 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 又は 50 µg を含有するように希釈して接種された。

⁸⁾ パート 1 においては、組み入れられた最初の約 75 例で免疫原性評価を行うこととされた。

なお、SARS-CoV-2 検査では、RT-PCR 検査及び抗 SARS-CoV-2 スクロ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。

- 特定有害事象⁹⁾（局所性（疼痛、紅斑／発赤、腫脹／硬結、リンパ節症¹⁰⁾）及び全身性（生後 6 カ月～1 歳及び 2 歳～生後 36 カ月：発熱、易刺激性／泣き、眠気、食欲不振、生後 37 カ月～5 歳：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（保護者が被験者日誌に入力することにより収集）
- 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¹¹⁾、AESI¹²⁾、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 及び表 3 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（2～5 歳）（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 25 µg 群		1 価（起源）ワクチン 50 µg 群		1 価（起源）ワクチン 25 µg 群		1 価（起源）ワクチン 50 µg 群	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
2～5 歳	N=69		N=152		N=69		N=154	
全体	40 (58.0)	0	109 (71.7)	2 (1.3)	55 (79.7)	0	137 (89.0)	2 (1.3)
疼痛	39 (56.5)	0	104 (68.4)	1 (0.7)	54 (78.3)	0	136 (88.3)	1 (0.6)
紅斑／発赤	4 (5.8)	0	23 (15.1)	0	6 (8.7)	0	22 (14.3)	1 (0.6)
腫脹／硬結	4 (5.8)	0	17 (11.2)	1 (0.7)	6 (8.7)	0	18 (11.7)	0
リンパ節症 ^{a)}	1 (1.4)	0	10 (6.6)	0	1 (1.4)	0	16 (10.4)	0
2 歳～生後 36 カ月	N=9		N=24		N=9		N=26	
全体	5 (55.6)	0	8 (33.3)	1 (4.2)	8 (88.9)	0	20 (76.9)	3 (11.5)
発熱 ^{b)}	1 (11.1)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	9 (34.6)	3 (11.5)
易刺激性／泣き	5 (55.6)	0	6 (26.1) ^{c)}	0	6 (66.7)	0	18 (69.2)	0
眠気	2 (22.2)	0	3 (13.0) ^{c)}	0	2 (22.2)	0	10 (38.5)	0
食欲不振	1 (11.1)	0	0	0	2 (22.2)	0	7 (26.9)	2 (7.7)
生後 37 カ月～5 歳	N=60		N=128		N=60		N=128	
全体	16 (26.7)	0	54 (42.2)	2 (1.6)	29 (48.3)	1 (1.7)	85 (66.4) ^{d)}	11 (8.6) ^{d)}
発熱 ^{b)}	1 (1.7)	0	8 (6.3)	0	6 (10.0)	1 (1.7)	32 (25.0)	8 (6.3)
頭痛	5 (8.3)	0	13 (10.3) ^{d)}	0 ^{d)}	11 (18.3)	0	33 (26.0) ^{e)}	1 (0.8) ^{e)}
疲労	8 (13.3)	0	43 (34.1) ^{d)}	2 (1.6) ^{d)}	21 (35.0)	0	70 (55.1) ^{e)}	5 (3.9) ^{e)}
筋肉痛	4 (6.7)	0	12 (9.5) ^{d)}	1 (0.8) ^{d)}	9 (15.0)	0	24 (18.9) ^{e)}	1 (0.8) ^{e)}
関節痛	2 (3.3)	0	5 (4.0) ^{d)}	1 (0.8) ^{d)}	3 (5.0)	0	11 (8.7) ^{e)}	0 ^{e)}
悪心／嘔吐	2 (3.3)	0	7 (5.6) ^{d)}	0 ^{d)}	5 (8.3)	0	16 (12.6) ^{e)}	0 ^{e)}
悪寒	0	0	4 (3.2) ^{d)}	0 ^{d)}	3 (5.0)	0	20 (15.7) ^{e)}	0 ^{e)}

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 注射部位側の腋窩（又は単径部）の腫脹又は圧痛

b) 生後 37 カ月～5 歳では Grade 1：38.0～38.4℃、Grade 2：38.5～38.9℃、Grade 3：39.0～40.0℃、Grade 4：40.0℃超、2 歳～生後 36 カ月では Grade 1：38.0～38.4℃、Grade 2：38.5～39.5℃、Grade 3：39.6～40.0℃、Grade 4：40.0℃超（4 歳超は口腔内体温、4 歳以下は鼓膜体温）

c) N=23、d) N=126、e) N=127

⁹⁾ 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, 2007 年 9 月）を参考に設定、評価された。

¹⁰⁾ 被験者日誌では、注射部位側の腋窩（単径部）の腫脹又は圧痛として収集された。

¹¹⁾ 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）に基づいて、パート 2 の開始前に治験実施計画書が改訂され（改訂第 3 版、2021 年 7 月 ■ 日付け）、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。

¹²⁾ 無嗅覚、味覚消失、亜急性甲状腺炎、急性膵炎、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（MIS-C を含む）、血小板減少症、急性無菌性関節炎、神経疾患の新規発症又は悪化、アナフィラキシー等が含まれる。

表 3 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（生後 6 カ月～1 歳）
（P204 試験パート 1：特定有害事象解析対象集団）

事象	1 回目		2 回目	
	1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 N=149		1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 N=150	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	60 (40.3)	0	71 (47.3)	3 (2.0)
疼痛	48 (32.2)	0	58 (38.7)	0
紅斑／発赤	11 (7.4)	0	20 (13.3)	1 (0.7)
腫脹／硬結	14 (9.4)	0	18 (12.0)	2 (1.3)
リンパ節症 ^{a)}	15 (10.1)	0	11 (7.3)	0
全体	107 (71.8)	1 (0.7)	104 (69.3)	3 (2.0)
発熱 ^{b)}	11 (7.4)	0	17 (11.3)	1 (0.7)
易刺激性／泣き	94 (63.1)	0	94 (62.7)	0
眠気	39 (26.2)	1 (0.7)	42 (28.0)	0
食欲不振	28 (18.8)	0	38 (25.3)	2 (1.3)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 注射部位側の腋窩（鼠径部）の腫脹又は圧痛

b) Grade 1：38.0～38.4℃、Grade 2：38.5～39.5℃、Grade 3：39.6～40.0℃、Grade 4：40.0℃超（鼓膜体温）

1 回目又は 2 回目のいずれかの治験薬接種後 28 日までに認められた非特定有害事象及びそのうちの副反応の発現割合は、2～5 歳において、1 価（起源）ワクチン 25 µg 群で 23.2%（16/69 例）及び 7.2%（5/69 例）、1 価（起源）ワクチン 50 µg 群で 36.1%（56/155 例）及び 11.0%（17/155 例）、生後 6 カ月～1 歳において、1 価（起源）ワクチン 25 µg 群で 53.3%（80/150 例）及び 15.3%（23/150 例）であった。2%超に認められた非特定有害事象は、2～5 歳の 1 価（起源）ワクチン 25 µg 群において咳嗽及び鼻閉各 5.8%（4/69 例）、注射部位紅斑 4.3%（3/69 例）、腹痛及び発熱各 2.9%（2/69 例）であり、そのうち注射部位紅斑 3 例は因果関係が否定されなかった。1 価（起源）ワクチン 50 µg 群では、上気道感染及び発熱各 7.7%（12/155 例）、注射部位紅斑 4.5%（7/155 例）、咳嗽及び鼻漏各 3.9%（6/155 例）であり、そのうち注射部位紅斑 7 例及び発熱 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。生後 6 カ月～1 歳の 1 価（起源）ワクチン 25 µg 群では、発熱 9.3%（14/150 例）、上気道感染 8.7%（13/150 例）、易刺激性 8.0%（12/150 例）、生歯 7.3%（11/150 例）、中耳炎、食欲減退及び鼻漏各 6.0%（9/150 例）、急性中耳炎 4.7%（7/150 例）、手足口病 4.0%（6/150 例）、咳嗽 3.3%（5/150 例）、傾眠、喘鳴、下痢及び注射部位リンパ節腫脹 2.7%（4/150 例）であり、そのうち易刺激性 11 例、食欲減退 7 例、傾眠及び注射部位リンパ節腫脹各 4 例、発熱及び下痢各 2 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 2 月 21 日）までに、死亡例及び治験中止に至った有害事象はいずれの年齢層でも認められなかった。

データカットオフ日（2022 年 2 月 21 日）までに、重篤な有害事象は 2～5 歳では認められず、生後 6 カ月～1 歳の 1 価（起源）ワクチン 25 µg 群では 3 例（咳嗽／喘鳴／蕁麻疹、熱性痙攣、ライノウイルス感染各 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、転帰は回復であった。

免疫原性について、各群の治験薬 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））及び P301 試験（18～25 歳）の免疫原性データと比較した結果は表 4 のとおりであった。

表 4 起源株に対する血清中和抗体（50%阻害希釈倍率）の GMT 及び抗体応答率の比較
（P204 試験パート 1 及び P301 試験（18～25 歳集団）：PPIS）

		P204 試験 (2～5 歳)		P204 試験 (生後 6 カ月～1 歳)	P301 試験 (18～25 歳)
		1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 (N=50)	1 価（起源）ワクチン 50 µg 群 (N=69)	1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 (N=98)	1 価（起源）ワクチン 100 µg 群 (N=295)
GMT					
1 回目 接種前	n	50	69	96	295
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	9.250 [NE, NE]	9.250 [NE, NE]	9.565 [9.255, 9.886]	9.285 [9.216, 9.355]
2 回目 接種 28 日後	n	50	69	97	295
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1013.766 [846.185, 1214.535]	1844.127 [1602.336, 2122.404]	1782.603 [1542.045, 2060.688]	1299.855 [1170.622, 1443.354]
	GMFR [両側 95%CI] ^{a) *}	109.596 [91.479, 131.301]	199.365 [173.226, 229.449]	188.484 [161.932, 219.389]	139.990 [126.103, 155.405]
	GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	生後 6 カ月 ～1 歳		1782.603 [1498.398, 2120.713]	1299.855 [1176.638, 1435.974]
		2～5 歳	1013.766 [803.087, 1279.714]	1844.127 [1512.393, 2248.625]	1299.855 [1180.977, 1430.698]
	GMR (P204/P301) [両側 95%CI] ^{b)}	0.780 [0.606, 1.003]	1.419 [1.138, 1.768]	1.371 [1.123, 1.675]	—
抗体応答率					
n ^{c)} / N1		50/50	69/69	96/96	292/295
抗体応答率 [両側 95%CI] (%) ^{d)}		100 [92.9, 100.0]	100 [94.8, 100.0]	100 [96.2, 100.0]	99.0 [97.1, 99.8]
抗体応答率の差 (P204-P301) [両側 95%CI] ^{e)}		1.0 [-6.1, 3.0]	1.0 [-4.3, 3.0]	1.0 [-2.8, 3.0]	—

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 回目追加接種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

*：解析例数は N1

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 試験では生後 6 カ月～1 歳又は 2～5 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 は年齢層で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

7.1.2 パート 2

用法・用量は、生後 6 カ月～1 歳及び 2～5 歳の年齢層のいずれも 1 価（起源）ワクチン 25 µg 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。

6 カ月～1 歳の年齢層では、無作為化された被験者 2,355 例（1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 1,762 例、プラセボ群 593 例、以下同順）のうち治験薬を 1 回以上接種された 2,350 例（1,760 例、590 例）が FAS とされた。実際に接種された治験薬に基づき、安全解析対象集団は、1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 1,761 例、プラセボ群 589 例であり、そのうち特定有害事象解析対象集団は 1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 1,758 例、プラセボ群 585 例であった。FAS のうち、1 価（起源）ワクチン 25 µg 群の最初の 274 例が免疫原性解析対象集団とされ、そのうち治験実施計画書からの重大な逸脱等がなく、2 回目接種 28 日後の免疫原性データが利用可能であり、治験薬接種前の SARS-CoV-2 検査陰性である 230 例が PPIS とされた。また、FAS のうち、治験薬接種前の SARS-CoV-2 検査が陰性で、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、計画どおりに 2 回の治験薬接種をうけた 2,024 例（1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 1,511 例、プラセボ群 513 例）が PPES とされた。

2～5 歳の年齢層では、無作為化された被験者 4,048 例（1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 3,040 例、プラセボ群 1,008 例、以下同順）のうち、治験薬を 1 回以上接種された 4,038 例（3,031 例、1,007 例）が FAS 及び安全解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬接種後に 1 回以上特定有害事象のデータが収集された 4,013 例（3,016 例、997 例）が特定有害事象解析対象集団とされた。FAS のうち、1 価（起源）ワクチン 25 µg 群の最初の 302 例が免疫原性解析対象集団とされ、そのうち治験実施計画

書からの重大な逸脱等がなく、2回目接種28日後の免疫原性データが利用可能であり、治験薬接種前の SARS-CoV-2 検査陰性である 264 例が PPIS とされ¹³⁾、PPIS が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。また、FAS のうち、治験薬接種前の SARS-CoV-2 検査が陰性で、治験実施計画書からの重大の逸脱がなく、計画どおりに2回の治験薬接種をうけた 3,452 例 (2,594 例、858 例) が PPES とされた。

なお、SARS-CoV-2 検査では、RT-PCR 検査及び抗 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。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬2回目接種28日後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体 (PsVNA (50% 阻害希釈倍率)) の GMT 及び抗体応答率とされ、GMR 及び抗体応答率の差を求めた上で、生後6カ月～1歳及び2～5歳の各年齢層において P301 試験の 18～25 歳の結果に対する非劣性が評価され、免疫ブリッジングの成否が評価された。抗体応答の定義は治験薬1回目接種前の中和抗体価 (治験薬1回目接種前の中和抗体価が 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主要評価項目について以下の2点を両方満たす場合とされた。なお、検定の多重性を制御するため、固定順序法 (P204 試験の高年齢層から低年齢層の順) により非劣性の評価を実施することとされた。

- GMR : SARS-CoV-2 に対する中和抗体の GM 値に基づく GMR (P204 試験 (対象の年齢層) / P301 試験 (18～25 歳)) 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。
- 抗体応答率の差 : 抗体応答率の差 (P204 試験 (対象の年齢層) - P301 試験 (18～25 歳、PPIS)) 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5のとおりであった。2～5歳及び6カ月～1歳の各年齢層の免疫原性について、P301 試験 (18～25 歳) の結果と比較したところ、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、各年齢層にて事前に規定された非劣性の成功基準が達成された。

¹³⁾ パート2の免疫原性の評価における必要被験者数は以下のような想定に基づき設定された。P204 試験の各年齢の PPIS と P301 試験の 18～25 歳の PPIS の比較において、GMR 値を 1、非劣性マージンを 0.67、GMR の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 と仮定した場合、1 価 (起源) ワクチンを接種された被験者を各 PPIS で約 289 例確保すれば、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 試験の各年齢の PPIS 及び P301 試験の 18～25 歳の PPIS のいずれにおいても SRR を 95% 以上 (P204 試験と P301 試験の SRR の差は 4% 以内)、非劣性マージンを 10%、SRR の差の点推定値の最小閾値を -5% と仮定した場合、1 価 (起源) ワクチンを接種された被験者を各 PPIS で約 289 例確保すれば、mRNA-1273 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 SRR の非劣性を示す検出力は 90% 以上となる。PPIS 除外割合を 25% と想定し、1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群最大 396 例を免疫原性解析対象集団として確保することとされた。

表 5 起源株に対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) の比較 (P204 試験パート 2 : PPIS)

		P204 試験		P301 試験 (18~25 歳)
		生後 6 カ月~1 歳 1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=230	2~5 歳 1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=264	1 価 (起源) ワクチン 100 µg N=295
GMT				
1 回目 接種前	n	230	264	294
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	7.9 [7.38, 8.47]	7.7 [7.24, 8.17]	11.1 [10.55, 11.68]
2 回目 接種 28 日後	n	230	264	291
	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	1780.7 [1616.18, 1961.88]	1410.0 [1272.02, 1562.98]	1390.8 [1263.49, 1530.89]
	GMFR [両側 95%CI] ^{a) *}	225.3 [200.40, 253.27]	183.3 [164.03, 204.91]	125.8 [112.99, 139.96]
	GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	生後 6 カ月~1 歳 1780.658 [1606.375, 1973.849]	2~5 歳 1410.015 [1273.782, 1560.820]	1390.781 [1269.081, 1524.152]
	GMR (P204/P301) [両側 95%CI] ^{b)}	1.280 [1.115, 1.470]	1.014 [0.881, 1.167]	—
抗体応答率				
n ^{c)} / N1		230/230	261/264	289/291
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%)		100 [98.4, 100.0]	98.9 [96.7, 99.8]	99.3 [97.5, 99.9]
抗体応答率の差 (P204-P301) [両側 95%CI] ^{e)}		0.7 [-1.0, 2.5]	-0.4 [-2.7, 1.5]	—

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられ、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) : 10~281600)

N : 解析対象例数、N1 : 初回免疫前及び 2 回目追加接種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

* : 解析例数は N1

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、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 カ月~1 歳又は 2~5 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、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。

生後 6 カ月~1 歳及び 2~5 歳の各年齢層において治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象をそれぞれ表 6 及び表 7 に示す。

表 6 治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象（生後 6 カ月～1 歳）
（P204 試験パート 2：特定有害事象解析対象集団）

1 回目							
事象名		1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 N=1746			プラセボ群 N=582		
		N1	全 Grade	Grade 3 以上	N1	全 Grade	Grade 3 以上
			n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
局所性	全体	1745	775 (44.4)	9 (0.5)	582	193 (33.2)	2 (0.3)
	疼痛	1744	652 (37.4)	0	582	175 (30.1)	0
	紅斑／発赤	1744	150 (8.6)	5 (0.3)	582	24 (4.1)	2 (0.3)
	腫脹／硬結	1744	146 (8.4)	5 (0.3)	582	15 (2.6)	0
	リンパ節症 ^{a)}	1743	102 (5.9)	0	582	26 (4.5)	0
全身性	全体	1745	1334 (76.4)	46 (2.6)	582	421 (72.3)	11 (1.9)
	発熱 ^{b)}	1743	191 (11.0)	12 (0.7)	582	49 (8.4)	4 (0.7)
	易刺激性／泣き	1737	1175 (67.6)	24 (1.4)	581	361 (62.1)	6 (1.0)
	眠気	1739	645 (37.1)	4 (0.2)	581	217 (37.3)	1 (0.2)
	食欲不振	1737	524 (30.2)	10 (0.6)	581	152 (26.2)	1 (0.2)
2 回目							
事象名		1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 N=1596			プラセボ群 N=526		
		N1	全 Grade	Grade 3 以上	N1	全 Grade	Grade 3 以上
			n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
局所性	全体	1596	868 (54.4)	22 (1.4)	526	159 (30.2)	0
	疼痛	1596	738 (46.2)	0	526	135 (25.7)	0
	紅斑／発赤	1596	215 (13.5)	13 (0.8)	526	20 (3.8)	0
	腫脹／硬結	1596	243 (15.2)	14 (0.9)	526	11 (2.1)	0
	リンパ節症 ^{a)}	1596	148 (9.3)	0	526	28 (5.3)	0
全身性	全体	1596	1174 (73.6)	47 (2.9)	526	350 (66.5)	12 (2.3)
	発熱 ^{b)}	1594	232 (14.6)	10 (0.6)	526	44 (8.4)	6 (1.1)
	易刺激性／泣き	1589	1021 (64.3)	25 (1.6)	525	307 (58.5)	5 (1.0)
	眠気	1589	558 (35.1)	1 (<0.1)	525	175 (33.3)	1 (0.2)
	食欲不振	1589	510 (32.1)	16 (1.0)	525	132 (25.1)	2 (0.4)

N：解析対象例数、N1：各有害事象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（鼠径部）の腫脹又は圧痛

b) Grade 1：38.0～38.4℃、Grade 2：38.5～39.5℃、Grade 3：39.6～40.0℃、Grade 4：40.0℃超（鼓膜体温）

表 7 治験薬各回接種後 7 日間に認められた特定有害事象 (2~5 歳)
(P204 試験パート 2 : 特定有害事象解析対象集団)

1 回目							
事象名		1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群 N=2957			プラセボ群 N=970		
		N1	全 Grade	Grade 3 以上	N1	全 Grade	Grade 3 以上
			n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
局所性	全体	2956	1874 (63.4)	23 (0.8)	970	407 (42.0)	4 (0.4)
	疼痛	2954	1813 (61.4)	4 (0.1)	970	382 (39.4)	0
	紅斑／発赤	2955	164 (5.5)	12 (0.4)	970	14 (1.4)	3 (0.3)
	腫脹／硬結	2955	134 (4.5)	10 (0.3)	970	17 (1.8)	2 (0.2)
	リンパ節症 ^{a)}	2954	205 (6.9)	0	970	56 (5.8)	0
全身性	2 歳～生後 36 カ月	N=944			N=320		
	全体	944	612 (65.0)	21 (2.2)	320	198 (61.9)	10 (3.1)
	発熱 ^{b)}	942	106 (11.3)	6 (0.6)	320	25 (7.8)	4 (1.3)
	易刺激性／泣き	941	513 (54.5)	12 (1.3)	319	163 (51.1)	6 (1.9)
	眠気	941	285 (30.3)	2 (0.2)	319	92 (28.8)	0
	食欲不振	941	225 (23.9)	7 (0.7)	319	71 (22.3)	1 (0.3)
	生後 37 カ月～5 歳	N=2013			N=650		
	全体	2013	983 (48.8)	48 (2.4)	650	290 (44.6)	15 (2.3)
	発熱 ^{b)}	2013	155 (7.7)	24 (1.2)	650	33 (5.1)	5 (0.8)
	頭痛	2013	232 (11.5)	5 (0.2)	650	78 (12.0)	2 (0.3)
	疲労	2013	807 (40.1)	21 (1.0)	650	236 (36.3)	11 (1.7)
	筋肉痛	2013	200 (9.9)	5 (0.2)	650	60 (9.2)	2 (0.3)
	関節痛	2013	124 (6.2)	2 (<0.1)	650	32 (4.9)	1 (0.2)
	悪心／嘔吐	2013	137 (6.8)	7 (0.3)	650	50 (7.7)	2 (0.3)
	悪寒	2013	129 (6.4)	1 (<0.1)	650	40 (6.2)	0
2 回目							
事象名		1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群 N=2938			プラセボ群 N=959		
		N1	全 Grade	Grade 3 以上	N1	全 Grade	Grade 3 以上
			n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
局所性	全体	2938	2157 (73.4)	34 (1.2)	959	404 (42.1)	0
	疼痛	2938	2099 (71.4)	11 (0.4)	959	395 (41.2)	0
	紅斑／発赤	2938	259 (8.8)	12 (0.4)	959	15 (1.6)	0
	腫脹／硬結	2938	240 (8.2)	13 (0.4)	959	11 (1.1)	0
	リンパ節症 ^{a)}	2938	267 (9.1)	1 (<0.1)	959	31 (3.2)	0
全身性	2 歳～生後 36 カ月	N=963			N=330		
	全体	963	651 (67.6)	31 (3.2)	330	194 (58.8)	2 (0.6)
	発熱 ^{b)}	962	182 (18.9)	15 (1.6)	330	35 (10.6)	0
	易刺激性／泣き	963	523 (54.3)	10 (1.0)	330	148 (44.8)	2 (0.6)
	眠気	963	347 (36.0)	1 (0.1)	330	89 (27.0)	0
	食欲不振	963	294 (30.5)	8 (0.8)	330	69 (20.9)	0
	生後 37 カ月～5 歳	N=1975			N=629		
	全体	1975	1163 (58.9)	104 (5.3)	629	234 (37.2)	11 (1.7)
	発熱 ^{b)}	1974	316 (16.0)	62 (3.1)	627	28 (4.5)	2 (0.3)
	頭痛	1975	310 (15.7)	8 (0.4)	629	51 (8.1)	1 (0.2)
	疲労	1975	956 (48.4)	45 (2.3)	629	185 (29.4)	8 (1.3)
	筋肉痛	1975	310 (15.7)	9 (0.5)	629	47 (7.5)	3 (0.5)
	関節痛	1975	168 (8.5)	3 (0.2)	629	28 (4.5)	0
	悪心／嘔吐	1975	194 (9.8)	6 (0.3)	629	30 (4.8)	0
	悪寒	1975	245 (12.4)	10 (1.0)	629	31 (4.9)	2 (0.3)

N : 解析対象例数、N1 : 各有害事象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 (臍径部) の腫脹又は圧痛

b) 2 歳～生後 36 カ月では Grade 1 : 38.0～38.4℃、Grade 2 : 38.5～39.5℃、Grade 3 : 39.6～40℃、Grade 4 : 40.0℃超、生後 37 カ月～5 歳では Grade 1 : 38.0～38.4℃、Grade 2 : 38.5～38.9℃、Grade 3 : 39.0～40.0℃、Grade 4 : 40.0℃超 (4 歳超は口腔内体温、4 歳以下は鼓膜体温)

1 回目又は 2 回目のいずれかの治験薬接種後 28 日までに認められた非特定有害事象及びそのうち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 8 のとおりであった。

表 8 治験薬最終接種後 28 日後までにいずれかの群で 2%以上認められた有害事象及び副反応
(P204 試験パート 2 : 安全性解析対象集団)

生後 6 カ月～1 歳	1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群		プラセボ群	
	N=1761		N=589	
	非特定有害事象 n (%)	副反応 n (%)	非特定有害事象 n (%)	副反応 n (%)
全体	869 (49.3)	292 (16.6)	284 (48.2)	71 (12.1)
上気道感染	182 (10.3)	1 (<0.1)	72 (12.2)	0
易刺激性	151 (8.6)	146 (8.3)	47 (8.0)	46 (7.8)
発熱	90 (5.1)	27 (1.5)	31 (5.3)	4 (0.7)
生歯	83 (4.7)	0	31 (5.3)	0
鼻漏	76 (4.3)	3 (0.2)	27 (4.6)	0
咳嗽	74 (4.2)	1 (<0.1)	21 (3.6)	1 (0.2)
食欲減退	68 (3.9)	65 (3.7)	26 (4.4)	25 (4.2)
耳感染	66 (3.7)	0	18 (3.1)	0
COVID-19	62 (3.5)	0	29 (4.9)	0
下痢	57 (3.2)	12 (0.7)	13 (2.2)	0
中耳炎	46 (2.6)	0	22 (3.7)	0
鼻閉	37 (2.1)	1 (<0.1)	14 (2.4)	0
傾眠	33 (1.9)	32 (1.8)	15 (2.5)	14 (2.4)
嘔吐	33 (1.9)	6 (0.3)	13 (2.2)	4 (0.7)
2～5 歳	N=3031		N=1007	
	非特定有害事象 n (%)	副反応 n (%)	非特定有害事象 n (%)	副反応 n (%)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	1212 (40.0)	286 (9.4)	378 (37.5)	80 (7.9)
上気道感染	244 (8.1)	1 (<0.1)	93 (9.2)	0
鼻漏	119 (3.9)	3 (<0.1)	42 (4.2)	0
咳嗽	110 (3.6)	1 (<0.1)	44 (4.4)	0
COVID-19	93 (3.1)	0	55 (5.5)	0
発熱	95 (3.1)	35 (1.2)	36 (3.6)	15 (1.5)
鼻閉	60 (2.0)	3 (<0.1)	23 (2.3)	0
疲労	58 (1.9)	46 (1.5)	23 (2.3)	21 (2.1)
耳感染	45 (1.5)	0	20 (2.0)	0

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MedDRA/J ver.23.0

データカットオフ日 (2022 年 2 月 21 日) までに治験中止に至った有害事象は、生後 6 カ月～1 歳の 1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群で 1 例 (蕁麻疹) 及びプラセボ群で 1 例 (COVID-19)、2～5 歳の 1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群で 1 例 (蕁麻疹) に認められた。1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群で認められた蕁麻疹はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、軽度であり、転帰は回復であった。

データカットオフ日 (2022 年 2 月 21 日) までに重篤な有害事象は、生後 6 カ月～1 歳において、1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群で 15 例 (熱性痙攣 2 例、細気管支炎、乳様突起炎、メタニューモウイルス感染、ライノウイルス感染、電解質失調、発熱/熱性痙攣、気道内異物、喘息、アデノウイルス感染、多形紅斑、感染性クループ、ウイルス性胃腸炎、糖尿病性ケトアシドーシス/1 型糖尿病各 1 例)、プラセボ群で 1 例 (細気管支炎/ライノウイルス感染/急性呼吸不全) に認められた。発熱及び熱性痙攣が認められた 1 例¹⁴⁾ 並びに糖尿病性ケトアシドーシス及び 1 型糖尿病が認められた 1 例¹⁵⁾ は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。2～5 歳では、1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群で 9 例 (メタニューモウイルス感染、ウイルス性肺炎/気管支反応性亢進/呼吸窮迫、アデノウイルス感染、痙攣発作、ライノウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染、尿路感染、上腕骨骨折、気管支反応性亢進各 1 例)、プラセボ群で 2 例 (腹壁膿瘍、ライノウイルス感染/喘息各 1 例) に認め

¹⁴⁾ 1 歳の女児、1 回目ワクチン接種後当日に重度の発熱を認め、翌日 (2 日目) に熱性痙攣を認めた。3 日目に回復し、データカットオフ時点で、治験は継続中とされた。

¹⁵⁾ 1 歳の女児、2 回目のワクチン接種後 13 日目 (Day 66) に糖尿病性ケトアシドーシス及び 1 型糖尿病が認められ、入院となったが、1 週間後に改善し、退院。転帰は回復であった。治験担当医師は、治験薬との因果関係は否定されないとしたが、家族歴に 1 型糖尿病があることから、遺伝的素因として境界型糖尿病があり、ウイルス上気道感染を契機に事象が起こった可能性がより高いと報告した。

られた。いずれも転帰は回復であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

7.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：mRNA-1273-P306 試験、実施期間：2022 年 6 月～継続中（中間解析のデータカットオフ：2022 年 12 月 5 日（パート 1）））

P306 試験は、生後 6 カ月～5 歳の小児に対する 2 価（起源／BA.1）ワクチンの安全性及び免疫原性の検討を目的とした非対照試験であり、初回免疫に係る検討を行うパート 1 及び追加免疫に係る検討を行うパート 2¹⁶⁾ から構成されるが、本申請では、パート 1 のみの成績が提出された。

パート 1 においては、COVID-19 ワクチン接種歴のない生後 6 カ月～5 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：約 480 例¹⁷⁾）を対象に、2 価（起源／BA.1）ワクチンの安全性及び免疫原性が米国 24 施設で検討された。パート 1 における中間解析の実施時点は事前に設定されていなかったが、2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫に係るデータをより早期に取得するため、約 80 例の免疫原性データが取得可能な時点として、2022 年 12 月 5 日をデータカットオフ日とする中間解析が実施された¹⁸⁾。

用法・用量は、2 価（起源／BA.1）ワクチン 25 µg を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種とされた。

179 例（生後 6 カ月～1 歳：48 例、2～5 歳：131 例、以下同順）全例に治験薬が 1 回以上接種され、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、特定有害事象のデータが収集された全例が特定有害事象解析対象集団とされた。FAS のうち、治験実施計画書に適合し、治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 の感染の有無の情報が得られており、2 回目接種 28 日後の免疫原性データが利用可能な 71 例（17 例、54 例）が PPIS とされ、治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査陽性の 45 例（9 例、36 例）を除いた 26 例（8 例、18 例）が PPIS-Neg とされた。免疫原性の主要な解析対象集団は PPIS とされた。

なお、SARS-CoV-2 検査では RT-PCR 検査及び抗 SARS-CoV-2 スクロ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 検査陰性と判定された。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬 2 回目接種 28 日後におけるオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体（PsVNA（50%阻害希釈倍率））の GM 値及び起源株に対する中和抗体（PsVNA（50%阻害希釈倍率））の GM 値とされた。主要評価項目について、P204 試験の同じ年齢層（生後 6 カ月～5 歳）における 1 価（起源）ワクチン 25 µg による初回免疫後（2 回目接種 28 日後）の GM 値¹⁹⁾ に対して、オミクロン株 BA.1 系統に対する抗体応答の優越性及び起源株に対する抗体応答の非劣性を評価することとされた。優越性及び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有効性の検証は成功したものと判断することとされた。

¹⁶⁾ 1 価（起源）ワクチンを 2 回接種した被験者を対象として、追加免疫として 2 価（起源／BA.1）ワクチンを接種した際の安全性及び免疫原性が検討された。

¹⁷⁾ オミクロン株 BA.1 系統に対する GMR（P306 試験の 2 価（起源／BA.1）ワクチン 25 µg による初回免疫後の GM 値／P204 試験の同じ年齢層（生後 6 カ月～5 歳）における 1 価（起源）ワクチン 25 µg による初回免疫後の GM 値）を 1.5、自然対数変換レベルの標準偏差を 1.8 と仮定した場合、416 例の PPIS を確保すれば、有意水準 0.025（片側）で、2 価（起源／BA.1）ワクチンの 1 価（起源）ワクチンに対する GM 値の優越性を示す検出力は 90%となる。PPIS 除外例を考慮し、約 480 例を組み入れることとされた。

¹⁸⁾ 2022 年 11 月 日、FDA は VRBPAC（2023 年 1 月 26 日開催）会議用に 2 価ワクチンによる初回免疫のデータの提示を Moderna 社に求め、FDA は実施中の P306 試験における 75～85 例の免疫原性データ及び約 130 例（2 回目接種後 7 日間）の安全性データを VRBPAC 会議用及び生後 6 カ月～5 歳の小児に対する 2 価ワクチンによる初回免疫の EUA の根拠とすることに同意した。これを受け、事前に設定されていなかったものの、2022 年 12 月 5 日をデータカットオフ日として仮説検定を伴う中間解析が実施された。中間解析後に得られる免疫原性の主要評価項目について優越性及び非劣性の仮説検定は予定されていないことから、第一種の過誤確率の調整は行われなかった。

¹⁹⁾ SARS-CoV-2 感染歴の有無を問わない PPIS が対象とされた。

- オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体 GM 値について、GMR (P306 試験 (生後 6 カ月～5 歳) / P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳)) の両側 95%CI の下限が 1 を上回る。
- 起源株に対する中和抗体 GM 値について、非劣性マージン 1.5 に基づき、GMR (P306 試験 (生後 6 カ月～5 歳) / P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳)) の両側 95%CI の下限が 0.667 を上回る。

免疫原性の主要評価項目の結果は表 9 のとおりであった。オミクロン株 BA.1 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優越性及び非劣性の限界値を上回り、事前に規定された成功基準が達成された。

表 9 オミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する血清中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) の比較 (P306 試験 : PPIS)

	オミクロン株 BA.1 系統		起源株	
	P306 試験	P204 試験	P306 試験	P204 試験
	2 価 (起源/BA.1) ワクチン 25 µg N=71	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=632	2 価 (起源/BA.1) ワクチン 25 µg N=71	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=632
1 回目接種前				
n	69	369	68	617
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	49.2 [30.4, 79.6]	5.9 [5.5, 6.2]	35.6 [24.0, 52.7]	9.6 [8.9, 10.4]
2 回目接種 28 日後				
n	58	402	66	594
N1	56	257	66	585
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	1889.7 [1430.0, 2497.2]	74.3 [67.7, 81.7]	1432.9 [1054.5, 1947.0]	1732.5 [1611.5, 1862.5]
GMFR [両側 95%CI] ^{a) *}	48.2 [28.6, 81.2]	13.0 [11.6, 14.5]	41.8 [30.1, 58.0]	183.8 [170.1, 198.7]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	1889.7 [1520.4, 2348.7]	74.3 [68.5, 80.8]	1432.9 [1173.4, 1749.7]	1732.5 [1620.9, 1851.8]
GMR [両側 95%CI] ^{b)} (P306/P204)	25.4 [20.1, 32.1]		0.83 [0.67, 1.02]	

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) : 8～41984 (オミクロン株 BA.1 系統)、10～4505600 (起源株))

N : 解析対象例数、N1 : 初回免疫前及び 2 回目追加接種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

* : 解析例数は N1

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) P306 試験と P204 試験の 2 回目接種 28 日後時点の抗体価を従属変数、群変数 (2 価ワクチン、1 価ワクチン) を固定効果とし、年齢層と 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査結果で調整した共分散分析

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⁹⁾ (局所性 (疼痛、紅斑/発赤、腫脹/硬結、リンパ節症¹⁰⁾) 及び全身性 (生後 6～36 カ月 : 発熱、易刺激性/泣き、眠気、食欲不振、生後 37 カ月～5 歳 : 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 (保護者による被験者日誌に入力することにより収集)
- 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) : 治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象、急性心筋炎又は心膜炎、AESI¹²⁾、診療を要した有害事象 : 初回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を表 10 に示す。

表 10 治験薬各回接種後 7 日までににおける特定有害事象 (P306 試験：特定有害事象解析対象集団)

事象名		2 価 (起源/BA.1) ワクチン 25 µg (N=179)					
		1 回目			2 回目		
		N1	全 Grade	Grade 3 以上	N1	全 Grade	Grade 3 以上
			n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
局所性	全体	179	67 (37.4)	1 (0.6)	141	64 (45.4)	0
	疼痛	179	61 (34.1)	0	141	62 (44.0)	0
	紅斑/発赤	179	3 (1.7)	1 (0.6)	141	5 (3.5)	0
	腫脹/硬結	179	2 (1.1)	0	141	3 (2.1)	0
	リンパ節症 ^{a)}	179	11 (6.1)	0	141	5 (3.5)	0
全身性	全体	179	80 (44.7)	2 (1.1)	141	69 (48.9)	4 (2.8)
	発熱 ^{b)}	179	16 (8.9)	2 (1.1)	141	19 (13.5)	2 (1.4)
	頭痛	90	10 (11.1)	0	71	8 (11.3)	0
	疲労	90	23 (25.6)	1 (1.1)	71	24 (33.8)	0
	筋肉痛	90	11 (12.2)	0	71	11 (15.5)	0
	関節痛	90	7 (7.8)	0	71	9 (12.7)	0
	悪心/嘔吐	90	5 (5.6)	0	71	5 (7.0)	0
	悪寒	90	4 (4.4)	0	71	6 (8.5)	0
	易刺激性/泣き	79	35 (44.3)	0	70	29 (41.4)	1 (1.4)
	眠気	79	24 (30.4)	0	70	22 (31.4)	0
	食欲不振	79	20 (25.3)	0	70	19 (27.1)	1 (1.4)

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（単径部）の腫脹又は圧痛

b) 生後 6～36 カ月では Grade 1：38.0～38.4℃、Grade 2：38.5～39.5℃、Grade 3：39.6～40.0℃、Grade 4：40.0℃超（鼓膜体温）、生後 37 カ月～5 歳では Grade 1：38.0～38.4℃、Grade 2：38.5～38.9℃、Grade 3：39.0～40.0℃、Grade 4：40.0℃超

1 回目又は 2 回目のいずれかの治験薬接種後 28 日までに認められた非特定有害事象及びそのうちの副反応の発現割合は、30.7% (55/179 例) 及び 1.1% (2/179 例) であった。2%以上に認められた非特定有害事象は、上気道感染 8.9% (16 例)、鼻漏 2.8% (5 例)、耳感染 2.2% (4 例) であり、認められた副反応は下痢及びクループ各 1 例であった。

死亡例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（喘息増悪）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.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、生後 6 カ月～5 歳の小児を含む接種対象におけるオミクロン株に対応した 2 価ワクチンの初回免疫に関する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。

本剤の開発については、COVID-19 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。小児開発においては、COVID-19 ワクチン開発に関する FDA のガイダンス^{20) 21)}を参考に、免疫ブリッジングの手法を用い、臨床試験で有効性 (COVID-19 の発症予防効果) が確認されている集団と開発対象の集団との免疫原性が同程度であることに基づき、有効性を評価することとした。これは、「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 医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部)」(以下、「補遺 3」) においても示唆されており、6～11 歳及び 12～17 歳の者に対する 1 価 (起源) ワクチンによる初回免疫については、同様の手法で有効性を評価した結果に基づき承認されている (スパイクバックス筋注 令和 5 年 7 月 12 日付け特例承認に係る報告書及び令和 3 年 7 月 26 日添付文書改訂)。

²⁰⁾ Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 : <https://www.fda.gov/media/139638/download> (最終確認日：2023 年 8 月 25 日)

²¹⁾ Guidance for Industry: Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19 : <https://www.fda.gov/media/142749/download> (最終確認日：2023 年 8 月 25 日)

生後 6 カ月～5 歳の小児に対する本剤の開発においては、生後 6 カ月～11 歳の小児を対象とした 1 価（起源）ワクチンを用いた海外第 II/III 相試験（P204 試験）において生後 6 カ月～5 歳の小児に対する 1 価（起源）ワクチンの免疫原性及び安全性を検討した。P204 試験パート 1 で用量検討を行い、本剤の 2 回目接種後の安全性及び免疫原性の結果（7.1.1 参照）から、生後 6 カ月～1 歳及び 2～5 歳のいずれの年齢層においても 25 µg を選択した。その後、P204 試験パート 2 において生後 6 カ月～1 歳及び 2～5 歳と P301 試験の 18～25 歳の集団で得られた免疫原性データをそれぞれ比較評価した。P204 試験パート 2 において、いずれの年齢層においても免疫ブリッジングの成功基準が達成されたことから、生後 6 カ月～5 歳の小児における 1 価（起源）ワクチンの初回免疫による有効性は期待できると考えた（7.1、7.R.2 参照）。また、いずれの年齢層においても安全性上の重大な懸念は認められず、忍容性が確認された（7.R.3 参照）。

オミクロン株が主な流行株となって以降、1 価（起源）ワクチンの有効性の低下が認められており（N Engl J Med: 2022; 386: 1532-46）、また、オミクロン株流行期に実施された P204 試験では、生後 6 カ月～5 歳の小児における COVID-19 に対する 1 価（起源株）ワクチンの予防効果（VE）は低値であった（7.R.2 参照）。このような状況から、1 価（起源）ワクチンに比べてオミクロン株に対してより高い免疫応答を誘導することが確認されているオミクロン株対応の 2 価ワクチンによる初回免疫時の安全性及び有効性（免疫原性）を評価することを目的に、2 価（起源／BA.1）ワクチンを用い、生後 6 カ月～5 歳の小児を対象とした P306 試験を実施した。P306 試験では、18 歳以上の者における 2 価ワクチンの有効性を評価した P205 試験（パート G 及びパート H）での評価と同様の考え方にに基づき（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及び令和 5 年 7 月 12 日付け特例承認に係る報告書）、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体を評価指標とし、同一の年齢層における 1 価（起源）ワクチンのデータとの比較により 2 価（起源／BA.1）ワクチンの有効性を評価した。

生後 6 カ月～5 歳を対象とした 2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫（P306 試験）と 1 価（起源）ワクチンによる初回免疫（P204 試験）の免疫原性の結果から（7.2 参照）、2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫によりオミクロン株 BA.1 系統に対する高い免疫応答が誘導され、オミクロン株に対する有効性が期待できると考える。

また、2 価ワクチンの初回免疫に関する臨床試験成績は生後 6 カ月～5 歳を対象とした P306 試験の試験成績のみであるが、①P306 試験の結果から、2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫は 1 価（起源）ワクチンによる初回免疫よりもオミクロン株に対する臨床的有用性が期待できると考えられること、②P204 試験において、検討したいずれの年齢層（生後 6 カ月～5 歳及び 6～11 歳）においても、有効性を評価した P301 試験（18 歳以上の者対象）との比較により免疫ブリッジングが成立し、生後 6 カ月以上の者で本剤の初回免疫の有効性が期待できること（7.2、スパイクバックス筋注 令和 5 年 7 月 12 日付け特例承認に係る報告書）、③6 歳以上の者において、2 価ワクチンによる追加免疫では、1 価（起源）ワクチンを用いる場合よりオミクロン株に対して高い有効性が期待できることを踏まえると（スパイクバックス筋注 令和 5 年 7 月 12 日付け特例承認に係る報告書）、初回免疫に用いるワクチンの標的抗原を流行する主な変異株に対応させることにより、より高い有効性が期待できること等から、生後 6 カ月～5 歳の小児だけでなく、6 歳以上の者においても 2 価ワクチンを初回免疫に用いることの有用性は高いと考える。なお、2 価ワクチンによる初回免疫については、VRBPAC²²⁾ 及び EMA Emergency Task Force²³⁾

²²⁾ <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-january-26-2023-meeting-announcement>（最終確認日：2023 年 8 月 25 日）

²³⁾ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/etf-statement-use-ema-approved-bivalent-original/omicron-ba4-5-mrna-vaccines-primary-series_en.pdf（最終確認日：2023 年 8 月 25 日）

により推奨されている。

以上より、生後 6 カ月以上の者における 2 価ワクチンによる初回免疫の用法・用量の承認を取得するため、P204 試験及び P306 試験パート 1 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」²⁴⁾において、一般的に 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。本邦においても、補遺 3 の中で、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たこと (Vaccine 2021; 39: 4423-8, Nat Med 2021; 27: 1205-11) を背景とし、新規の SARS-CoV-2 ワクチンの開発において、発症予防効果が確認された既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを対照として、免疫原性を指標に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、機構は、申請者の説明のとおり、生後 6 カ月～5 歳の小児に対する本剤の開発において、1 価（起源）ワクチンの評価として、臨床試験で生後 6 カ月～5 歳の小児の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生後 6 カ月～5 歳の小児における初回免疫の有効性を評価する方針とすること、及び 2 価（起源／BA.1）ワクチンの評価として、事前に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の有効性を評価することは可能と判断した。

本申請は、生後 6 カ月以上の小児及び成人に対して 2 価ワクチンによる初回免疫を可能とすることを目的とした申請であるが、提出された P306 試験成績は生後 6 カ月～5 歳の小児に対する 2 価ワクチン（起源／BA.1）の安全性及び免疫原性を検討した結果であり、6 歳以上の者を対象とした 2 価ワクチンの初回免疫の成績は示されていない。しかしながら、申請者が説明するとおり、これまで各年齢層で実施された 1 価（起源）ワクチンの初回免疫に係る臨床試験成績から、いずれの年齢層においても本剤の初回免疫による有効性が期待できること、追加免疫の検討ではあるものの 18 歳以上の者を対象に 2 価ワクチンの安全性及び有効性を検討した P205 試験（パート G 及びパート H）においてオミクロン株に対する免疫応答が確認されていること等を踏まえると、P306 試験において 2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫後に確認された免疫応答は 6 歳以上の者においても期待できると考えることは可能である。また、広く SARS-CoV-2 ワクチンの接種が実施されていること、度重なる COVID-19 の流行により既感染者が大幅に増えていることにより、SARS-CoV-2 ワクチン未接種の者や SARS-CoV-2 未感染の者が限定的となった今般、全ての年齢層において SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫に関する検討は困難である。以上を踏まえ、提出された試験成績に基づき、生後 6 カ月～5 歳の小児における本剤の安全性及び有効性、並びに生後 6 カ月～5 歳の小児を含む全年齢層における 2 価ワクチンによる初回免疫の安全性及び有効性を検討することとした。

²⁴⁾ <https://www.fda.gov/media/149935/download>（最終確認日：2023 年 8 月 25 日）

なお、本申請の審査中に、2023年の秋以降の COVID-19 の流行に備え、本邦を含む各国の規制当局よりワクチンの抗原としてオミクロン株 XBB.1 系統が推奨され、本邦において、令和 5 年秋開始接種に使用される主要な SARS-CoV-2 ワクチンはオミクロン株 XBB.1.5 系統に対応した 1 価ワクチンとする方針が示された²⁵⁾。申請者からは、現時点で WHO により VOI に指定されているオミクロン株 XBB.1.5 系統のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む 1 価 (XBB.1.5) ワクチンの申請がなされたが、現在の申請内容では 2 価ワクチンで承認済みの追加免疫に係る用法・用量のみが対象となっている。本申請においては、申請時の申請内容である 2 価 (起源/BA.1) ワクチン及び 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンによる初回免疫に加え、オミクロン株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンとして 1 価 (XBB.1.5) ワクチンを初回免疫に用いることが可能であるかについても審査することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 生後 6 カ月～5 歳の小児における本剤の有効性について

申請者は、生後 6 カ月～5 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。

生後 6 カ月～1 歳及び 2～5 歳の小児における本剤の初回免疫における有効性 (免疫原性) を評価する試験として、1 価 (起源) ワクチンを用いた P204 試験及び 2 価 (起源/BA.1) ワクチンを用いた P306 試験を実施した。

P204 試験パート 2 では、主要評価項目として 1 価 (起源) ワクチン (25 µg) 2 回目接種 28 日後における起源株に対する中和抗体価の GMT 及び抗体応答率を評価し、18 歳以上の者を対象に 1 価 (起源) ワクチン (100 µg) の初回免疫における COVID-19 発症予防効果を検証した P301 試験の免疫原性の結果 (18～25 歳の被験者から無作為に抽出した集団の結果) と比較する計画とした。その結果、2～5 歳及び生後 6 カ月～1 歳の各年齢層において、起源株に対する中和抗体の GMR 及び中和抗体の抗体応答率の差は、事前に規定された非劣性の基準を満たした (7.1.2 参照)。

P204 試験パート 2 及び対照とした P301 試験の被験者背景 (PPIS) は表 11 のとおりであり、P204 試験の各年齢層と P301 試験の集団の被験者背景は、体重を除き同様であった。

表 11 被験者背景の比較 (P204 試験パート 2 : PPIS)

		P204 試験		P301 試験 (18～25 歳)
		生後 6 カ月～1 歳	2～5 歳	
		1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=230 n (%)	1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=264 n (%)	1 価 (起源) ワクチン 100 µg N=295 n (%)
性別	男	110 (47.8)	141 (53.4)	142 (48.1)
	女	120 (52.2)	123 (46.6)	153 (51.9)
人種	白人	173 (75.2)	188 (71.2)	206 (69.8)
	黒人	12 (5.2)	20 (7.6)	29 (9.8)
	アジア人	12 (5.2)	16 (6.1)	30 (10.2)
	多民族	24 (10.4)	34 (12.9)	14 (4.7)
	その他 ^{a)} ・不明	9 (3.9)	6 (2.2)	16 (5.4)
民族	ヒスパニック系/ラテン系	39 (17.0)	47 (17.8)	78 (26.4)
	ヒスパニック系/ラテン系以外	189 (82.2)	217 (82.2)	215 (72.9)
	不明	2 (0.9)	0	2 (0.7)
体重 (kg)	中央値 (最小値、最大値)	11.00 (7.0, 29.3)	16.09 (10.7, 34.8)	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

²⁵⁾ 第 47 回及び第 49 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料等 : https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_127713.html (最終確認日 : 2023 年 8 月 25 日)

P204 試験パート 2 の副次評価項目として、COVID-19 発症率及び SARS-CoV-2 感染率を評価した。治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症及び SARS-CoV-2 感染の予防効果に関する検討結果は表 12 のとおりであった。P204 試験パート 2 はオミクロン株の流行が急速に拡大した時期の実施であったため、来院制限が生じた事例、ウイルス曝露後又は COVID-19 の症状発現後の検査を自宅のみで実施する事例 (RT-PCR 検査未実施例) が多く生じた。このような状況から、感度解析として、RT-PCR 検査の結果だけでなく全ての方法での検査結果も含めた COVID-19 確定例 (RT-PCR 検査に基づく症例、自宅検査のみで定義された症例及び検査法が特定されていない症例) に基づく VE [95%CI] を評価した。その結果、2～5 歳及び生後 6 カ月～1 歳で、P301 試験の症例定義を用いた場合は 37.5 [11.8, 55.3] % 及び 43.7 [8.5, 64.8] % (以下同順)、CDC の定義を用いた場合は 28.5 [5.9, 45.3] % 及び 53.5 [32.4, 67.8] % であり、RT-PCR 検査結果に基づく COVID-19 確定例より算出した VE と大きな差はなく、治験実施計画書に規定した症例定義を用いて実施された VE の評価が裏付けられた。また、P204 試験パート 2 で示された VE は 18 歳以上を対象とした P301 試験の成績と比較すると低い値ではあったものの、オミクロン株による COVID-19 が急増した期間中の、成人におけるワクチンの有効性の推定値と同様であった (Nat Med 2022; 28: 1063-71、N Engl J Med 2022; 386: 1532-46)。

表 12 治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 の発症及び SARS-CoV-2 感染
(P204 試験パート 2 : PPES、2～5 歳及び生後 6 カ月～1 歳)

	2～5 歳		生後 6 カ月～1 歳	
	1 価（起源）ワクチン群 N=2594	プラセボ群 N=858	1 価（起源）ワクチン群 N=1511	プラセボ群 N=513
P301 試験の症例定義 ^{a)} に基づく COVID-19				
COVID-19 確定例	71	43	37	18
発症率 [両側 95%CI] ^{b)} (/1000 人年)	103.761 [81.038, 130.880]	193.528 [140.057, 260.681]	99.981 [70.396, 137.811]	146.042 [86.553, 230.809]
VE [両側 95%CI] ^{c)} (%)	46.4 [19.8, 63.8]		31.5 [−27.7, 62.0]	
CDC の症例定義 ^{d)} に基づく COVID-19				
COVID-19 確定例	119	61	51	34
発症率 [両側 95%CI] ^{b)} (/1000 人年)	175.023 [144.992, 209.441]	276.980 [211.868, 355.792]	138.239 [102.928, 181.759]	279.822 [193.785, 391.023]
VE [両側 95%CI] ^{c)} (%)	36.8 [12.5, 54.0]		50.6 [21.4, 68.6]	
SARS-CoV-2 感染（症状の有無を問わない） ^{e)}				
SARS-CoV-2 感染確定例	198	93	81	45
感染率 [両側 95%CI] ^{b)} (/1000 人年)	296.924 [257.004, 341.288]	433.362 [349.779, 530.898]	222.821 [176.952, 276.946]	374.376 [273.073, 500.945]
VE [両側 95%CI] ^{c)} (%)	31.5 [11.4, 46.7]		40.5 [12.3, 59.2]	

N : 解析対象例数、VE=1-発症率又は感染率の比 (1 価 (起源) ワクチン群/プラセボ群)

a) 治験薬 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℃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) 各群の発症率は各イベント確定例数を 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。両側 95%CI は正確法 (ポワソン分布) を用いて算出された。

c) 両側 95%CI は正確法を用いて算出された。

d) 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症状が 1 つ以上あること。

全身症状：発熱 (体温 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)

e) 治験薬 1 回目接種前に抗 SARS-CoV-2 スクロ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。

P306 試験においては、主要評価項目として 2 価 (起源/BA.1) ワクチン (25 µg) 2 回目接種後のオミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する中和抗体の GMC を評価し、P204 試験の免疫原性の結果との比較を行う計画とした。その結果、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体及び起源株に対する中和抗

体の GMC からそれぞれ算出した GMR について、いずれも事前に規定された優越性及び非劣性の基準を満たした (7.2 参照)。

P306 試験及び対照とした P204 試験の被験者背景 (PPIS) は表 13 のとおりであり、治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査結果が異なるが、その他は同様であった。

表 13 被験者背景の比較 (P306 試験: PPIS、生後 6 カ月～5 歳)

		P306 試験パート 1 2 価 (起源/BA.1) ワクチン 25 µg N=71	P204 試験 1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=632
		n (%)	n (%)
性別	男	43 (60.6)	325 (51.4)
	女	28 (39.4)	307 (48.6)
人種	白人	49 (69.0)	462 (73.1)
	黒人	12 (16.9)	43 (6.8)
	アジア人	4 (5.6)	34 (5.4)
	多民族	4 (5.6)	72 (11.4)
	その他 ^{a)} ・不明	2 (2.8)	21 (3.3)
民族	ヒスパニック系/ラテン系	6 (8.5)	115 (18.2)
	ヒスパニック系/ラテン系以外	65 (91.5)	513 (81.2)
	不明	0	4 (0.6)
体重 (kg)	中央値 (最小値、最大値)	15.18 (7.0, 28.9)	13.30 (7.0, 34.8)
年齢 (歳)	中央値 (最小値、最大値)	3.00 (0.5, 5.0)	2.00 (0.5, 5.0)
治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査結果	陰性	26 (36.6)	590 (93.4)
	陽性	45 (63.4)	42 (6.6)

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

治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査結果が陽性の被験者の割合は、P204 試験の集団に比べて P306 試験の集団で高かった。これは、両試験の被験者登録が同時期でなく、P306 試験における被験者登録が、治験実施国である米国でのオミクロン株 BA.1 系統の感染者急増後であったためと考えられる。

P306 試験パート 1 の主要評価の仮説検定では、解析対象とした PPIS の免疫学的状態を反映するために治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査結果によらず解析を行ったが、SARS-CoV-2 検査結果別の検討を行った結果を表 14 に示す。SARS-CoV-2 検査陰性集団において、2 価 (起源/BA.1) ワクチンによる初回免疫時のオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMC は、1 価 (起源) ワクチンによる初回免疫時 (P204 試験) よりも高く、SARS-CoV-2 検査陽性集団においても同様であった。これらの結果より、両試験間の SARS-CoV-2 検査結果が陽性の被験者の割合に違いがあったとしても、SARS-CoV-2 検査結果別の検討から、初回免疫として 1 価 (起源) ワクチンを用いるよりも 2 価 (起源/BA.1) ワクチンを用いることにより、オミクロン株 BA.1 系統に対してより高い免疫応答が期待できると考えることは可能である。

一方、2 価 (起源/BA.1) ワクチン 2 回目接種後における起源株に対する中和抗体価は、治験薬 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査の結果が陰性又は陽性のいずれの集団においても、比較対照である P204 試験の結果より低値であった (表 14)。当該結果は、2 価 (起源/BA.1) ワクチンに含まれる起源株に対応する有効成分が 1 価 (起源) ワクチンの半量であることによるものであると考える。しかしながら、それぞれの集団における中和抗体価は、1 価 (起源) ワクチンの免疫原性と COVID-19 の発症予防効果との関連性に関する検討 (Science 2022; 375: 43-50) を踏まえると、発症予防効果が期待できる値であると考えている。これらの結果より、2 価ワクチンの初回免疫により、変異株に対する免疫応答の誘導に加え、起源株に対する抗体応答も誘導することが示された。

表 14 オミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する SARS-CoV-2 検査結果別の中和抗体価 (50%阻害希釈倍率)
(P306 試験: PPIS、生後 6 カ月～5 歳)

	オミクロン株 BA.1 系統		起源株	
	P306 試験	P204 試験	P306 試験	P204 試験
	2 価（起源／BA.1） ワクチン 25 µg	1 価（起源） ワクチン 25 µg	2 価（起源／BA.1） ワクチン 25 µg	1 価（起源） ワクチン 25 µg
全体				
	N=71	N=632	N=71	N=632
1 回目接種前	n=69	n=369	n=68	n=617
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	49.2 [30.4, 79.6]	5.9 [5.5, 6.2]	35.6 [24.0, 52.7]	9.6 [8.9, 10.4]
2 回目接種 28 日後	n=58	n=402	n=66	n=594
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	1889.7 [1430.0, 2497.2]	74.3 [67.7, 81.7]	1432.9 [1054.5, 1947.0]	1732.5 [1611.5, 1862.5]
GMFR [両側 95%CI] ^{a) *}	48.2 [28.6, 81.2]	13.0 [11.6, 14.5]	41.8 [30.1, 58.0]	183.8 [170.1, 198.7]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	1889.7 [1520.4, 2348.7]	74.3 [68.5, 80.8]	1432.9 [1173.4, 1749.7]	1732.5 [1620.9, 1851.8]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	25.4 [20.1, 32.1]		0.83 [0.67, 1.02]	
抗体応答率				
抗体応答率 (n1/N1) [両側 95%CI] ^{c)} (%)	83.9 (47/56) [71.7, 92.4]	86.8 (223/257) [82.0, 90.7]	92.4 (61/66) [83.2, 97.5]	99.5 (582/585) [98.5, 99.9]
差 [両側 95%CI] ^{d)}	-2.8 [-15.2, 6.0]		-7.1 [-16.0, -2.7]	
SARS-CoV-2 検査陰性				
	N=26	N=590	N=26	N=590
1 回目接種前	n=25	n=347	n=25	n=575
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	8.1 [4.8, 13.8]	5.4 [5.1, 5.7]	12.5 [8.4, 18.6]	7.7 [7.4, 8.0]
2 回目接種 28 日後	n=24	n=380	n=25	n=557
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	1037.9 [786.5, 1369.7]	65.7 [60.6, 71.3]	612.5 [448.2, 836.9]	1559.4 [1459.2, 1666.6]
GMFR [両側 95%CI] ^{a) *}	155.2 [89.6, 268.9]	12.2 [11.0, 13.7]	49.0 [28.7, 83.6]	202.8 [188.3, 218.4]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	1037.9 [754.4, 1427.9]	65.7 [60.7, 71.2]	612.5 [448.8, 835.8]	1559.4 [1460.0, 1665.6]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	15.8 [11.4, 21.9]		0.39 [0.29, 0.54]	
抗体応答率				
抗体応答率 (n1/N1) [両側 95%CI] ^{c)} (%)	95.7 (22/23) [78.1, 99.9]	86.1 (210/244) [81.1, 90.2]	92.0 (23/25) [74.0, 99.0]	99.5 (545/548) [98.4, 99.9]
差 [両側 95%CI] ^{d)}	9.6 [-7.4, 16.2]		-7.5 [-24.4, -1.6]	
SARS-CoV-2 検査陽性				
	N=45	N=42	N=45	N=42
1 回目接種前	n=44	n=22	n=43	n=42
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	137.2 [85.4, 220.5]	21.6 [15.4, 30.3]	65.4 [39.7, 107.8]	185.8 [135.5, 254.8]
2 回目接種 28 日後	n=34	n=22	n=41	n=37
GMC [両側 95%CI] ^{a)}	2884.6 [1969.9, 4224.1]	625.3 [421.3, 928.2]	2405.9 [1643.4, 3522.2]	8445.1 [6397.6, 11147.8]
GMFR [両側 95%CI] ^{a) *}	21.3 [10.7, 42.4]	38.8 [29.7, 50.6]	37.9 [24.6, 58.3]	42.9 [33.1, 55.6]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	2884.6 [2028.8, 4101.4]	625.3 [403.7, 968.6]	2405.9 [1734.1, 3338.0]	8445.1 [5982.7, 11920.9]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	4.6 [2.6, 8.1]		0.29 [0.18, 0.46]	
抗体応答率				
抗体応答率 (n1/N1) [両側 95%CI] ^{c)} (%)	75.8 (25/33) [57.7, 88.9]	100 (13/13) [75.3, 100.0]	92.7 (38/41) [80.1, 98.5]	100 (37/37) [90.5, 100.0]
差 [両側 95%CI] ^{d)}	-24.2 [-41.2, 0.6]		-7.3 [-19.5, 2.5]	

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられ、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) : 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 2 回目追加接種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、n1 : 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

* : 解析例数は N1

GMR : P306/P204、抗体応答率の差 : P306-P204

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

b) 2 回目接種後時点の抗体価を従属変数、群変数 (2 価ワクチン、1 価ワクチン) を固定効果とし、年齢層と 1 回目接種前の SARS-CoV-2 検査結果で調整した共分散分析

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

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

以上の、P204 試験における 1 価 (起源) ワクチンによる初回免疫時の免疫原性データと P306 試験の 18～25 歳での結果との比較、及び P306 試験における 2 価 (起源/BA.1) による初回免疫時の免疫原性データと 1 価 (起源) ワクチンの初回免疫時の結果との比較において免疫ブリッジングが達成されたことから、生後 6 カ月～5 歳の小児における 2 価 (起源/BA.1) ワクチンによる初回免疫の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

P204 試験パート 2 における生後 6 カ月～5 歳の集団と P301 試験の 18～25 歳の集団とでは、年齢層の違いにより異なる体重以外の被験者背景は同様であったこと（表 11）及び P301 試験において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）、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から（7.1.2 参照）、生後 6 カ月～5 歳の小児においても 1 価（起源）ワクチンの有効性は期待できると判断した。P204 試験の副次評価項目とされた COVID-19 発症予防効果に関する結果については、P301 試験で確認された発症予防効果と比べて低い値ではあるものの、各試験の評価時期における SARS-CoV-2 の流行株が異なることによる影響が考えられ、P204 試験の実施時期と同時期に検討された成人におけるワクチンの有効性の推定値と矛盾しないとの申請者の考察は妥当と考える。

2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫について、P306 試験及び比較対照とされた P204 試験の各解析対象集団の治験薬 1 回目接種前における SARS-CoV-2 検査陽性の被験者の割合は大きく異なっており、SARS-CoV-2 検査結果陽性／陰性別の GMC も大きく異なっていたことから、免疫原性の主要な解析対象集団である、SARS-CoV-2 検査結果を問わない PPIS における免疫原性の結果のみから有効性を評価することは難しいと考えられる。しかしながら、起源株に対する中和抗体価について、SARS-CoV-2 検査結果陽性／陰性のいずれの集団においても治験薬 2 回目接種 28 日後の GMC は 1 価（起源）ワクチン接種後（P204 試験）の結果に比べて 2 価（起源／BA.1）ワクチン接種後（P306 試験）で低かったが、治験薬接種前の中和抗体価と比較すると一定程度の中和活性の上昇が認められている。また、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体価については、SARS-CoV-2 検査結果陽性／陰性のいずれの集団においても治験薬 2 回目接種 28 日後の GMC は、1 価（起源）ワクチン接種後（P204 試験）の結果に比べて 2 価（起源／BA.1）ワクチン接種後（P306 試験）で高値を示した。以上を踏まえると、生後 6 カ月～5 歳の小児において 2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫の有効性は期待でき、1 価（起源）ワクチンに比べ 2 価（起源／BA.1）ワクチンにおいて、オミクロン株 BA.1 系統に対する有効性が期待できると判断した。

7.R.2.2 オミクロン株対応ワクチンによる初回免疫の有効性について

申請者は、6 歳以上の者も含めた接種対象における本剤のオミクロン株対応ワクチンによる初回免疫の有効性について、以下のように説明している。

生後 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に関する検討を行った P306 試験の結果、2 価（起源／BA.1）ワクチンの初回免疫後のオミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答は 1 価（起源）ワクチンの初回免疫後よりも優れていることが確認された（7.2、7.R.2.1 参照）。

6 歳以上の者において、2 価ワクチンによる初回免疫を検討した臨床試験は実施していないが、「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、単一の年齢層で実施した臨床試験結果は一般的に、親ワクチンで承認されている他の年齢層に外挿可能できるとされていること、1 価（起源）ワクチンによる初回免疫については、免疫ブリッジングにより、18 歳以上を対象とした P301 試験で確認された COVID-19 の予防効果は 6～11 歳、12～17 歳それぞれの

年齢層においても期待できると判断され、それぞれの用法・用量が承認されていることを踏まえると、生後 6 カ月～5 歳の小児を対象に実施した P306 試験の結果を、1 価（起源）ワクチンの初回免疫の用法用量が承認されている 6 歳以上の年齢層に外挿可能であり、6 カ月～5 歳の小児で認められたオミクロン株 BA.1 系統に対する高い免疫応答は 6 歳以上でも期待できると考える。

2 価（起源／BA.4-5）ワクチンについては、追加免疫に関する検討ではあるが、18 歳以上を対象とした P205 試験で 1 価（起源）ワクチンとの免疫ブリッジングを達成した（スパイクバックス筋注 令和 5 年 7 月 12 日付け特例承認に係る報告書）。2 価（起源／BA.1）ワクチンについても P205 試験において 1 価（起源）ワクチンとの免疫ブリッジングを達成していること（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）、承認された追加免疫における mRNA としての 1 回接種量は 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）ワクチンで同一であることから、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの初回免疫により、2 価（起源／BA.1）ワクチンと同様に有効性が期待できると考える。

また、1 価（XBB.1.5）ワクチンについて、初回免疫及び 2 回の追加免疫を受け、前回の接種から 3 カ月以上が経過した 18 歳以上の者（目標被験者数：50 例）²⁶⁾ を対象に 3 回目の追加免疫として 1 価（XBB.1.5）ワクチンを接種したときの安全性及び免疫原性の検討を目的とした P205 試験パート J の結果が得られた（データカットオフ日：2023 年 5 月 16 日）。オミクロン株 XBB.1.5 系統に対する中和抗体の GMT [95%CI] は、治験薬接種前 154.7 [106.8, 224.1]、1 価（XBB.1.5）ワクチンの追加免疫 14 日後 2579.0 [1809.1, 3676.7] であり、強い中和抗体応答を示した。また、オミクロン株 XBB.1.5 系統以外の XBB.1.16 系統、BA.4-5 系統、BQ.1.1 系統及び起源株に対する強い中和抗体応答も認められており、現在懸念されている変異株に対する免疫応答が期待できる。これまで、本剤は 1 価、2 価に関わらず、また、対応する変異株に関わらず、年齢に応じた用量で、追加免疫又は初回免疫として接種した場合に、起源株及び種々の変異株に対して強力な中和抗体応答を示した。したがって、P205 試験パート J の結果より、1 価（XBB.1.5）ワクチンについても、現在流行中及び世界的にも注目されている変異株に対する免疫応答が期待でき、初回免疫として接種した場合に有効性が期待できると考える。

以上より、生後 6 カ月以上の年齢層において、オミクロン株に対応したワクチン、すなわち 2 価（起源／BA.1）ワクチン、2 価（起源／BA.4-5）ワクチン及び 1 価（XBB.1.5）ワクチンによる初回免疫の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

2 価（起源／BA.1）ワクチンの有効性については、各年齢層に対する 1 価（起源）ワクチンの初回免疫に係る臨床試験の結果に基づき、18 歳以上を対象に 1 価（起源）ワクチンによる発症予防効果を検証した臨床試験成績に劣らない高い免疫応答が確認されたことにより有効性が期待できるとの判断をいずれの年齢層においてもしていることを考慮すると（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、スパイクバックス筋注 令和 5 年 7 月 12 日付け特例承認に係る報告書等）、生後 6 カ月～5 歳を対象に 2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫について検討した P306 試験の結果と同様の結果が 6 歳以上の年齢層でも期待できるとする申請者の考えは受入れ可能である。また、これまでに得られた 2 価（起源／BA.1）ワクチン及び 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの臨床試験結果等より（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及び令和 5 年 7 月 12 日

²⁶⁾ 1 価（起源）ワクチンによる初回免疫完了後、1 価（起源）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を受けた者

付け特例承認に係る報告書)、2価(起源/BA.1) ワクチンと同様の有効性が2価(起源/BA.4-5) ワクチンでも期待できると考えることは可能である。また、1価(XBB.1.5) ワクチンを初回免疫として接種した臨床試験成績は得られていないが、1価(XBB.1.5) ワクチンを追加免疫として接種された被験者においてオミクロン株のXBB.1.5 系統及びその他の亜系統に対する中和抗体が誘導されることが示されており、初回免疫として接種した際にも同様に免疫応答を誘導すると考えることは可能である。

以上より、2価(起源/BA.1) ワクチン及び2価(起源/BA.4-5) ワクチンに加え申請者が新たに開発した1価(XBB.1.5) ワクチンを含む、オミクロン株に対応したワクチンによる初回免疫の有効性は期待できると考える。

ワクチン接種後の有効性は時間と共に減弱し、起源株に対する1価ワクチンではオミクロン株に対しては十分な予防効果が得られないことが報告されていること(MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63 等)、SARS-CoV-2 の流行株は引き続き変化しており、オミクロン株の別の亜系統や新たな変異株の出現が推測されることから、今後も、変異株の発現状況及び流行状況やワクチンの有効性に関する疫学的な情報について、国内外で蓄積される情報や研究報告等を情報収集し、得られた情報に基づき対応を検討する必要がある。

7.R.3 安全性について

申請者は、生後6カ月以上の全年齢層におけるオミクロン株対応ワクチンによる初回免疫の安全性について、以下のように説明している。

(1) 臨床試験における有害事象の発現状況について

P204 試験パート2において、局所性及び全身性の特定有害事象の発現割合は、生後6カ月～1歳及び2～5歳のいずれの年齢層においても、1価(起源) ワクチン25 µg 群でプラセボ群より高く、1回目接種後よりも2回目接種後で高かった(表6及び表7)。また、認められた局所性及び全身性の特定有害事象のほとんどはGrade 1 又はGrade 2 であり(表6及び表7)、症状発現後短時間で消失し、持続期間の中央値は1.0～3.0 日であった。

また、特定有害事象以外の有害事象の発現割合は低く、ほとんどはGrade 1 又はGrade 2 であり、1価(起源) ワクチンとの因果関係が否定されない重篤な有害事象はいずれも回復が認められていること等から(7.1 参照)、現時点で生後6カ月～5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なかった。

P306 試験パート1において、初回免疫として2価(起源/BA.1) ワクチン25 µg を接種した際の特定有害事象の発現割合は表10のとおりであり、初回免疫として1価(起源) ワクチン25 µg を接種したP204 試験の同年齢層の結果と同様であった。Grade 3 以上の事象についても、発現割合が高くなる事象はなかった(表15)。また、症状発現後短時間で消失し、持続期間の中央値は1.0～2.0 日であった。また、特定有害事象以外の有害事象の発現割合は低く、そのほとんどはGrade 1 又はGrade 2 であり、2価(起源/BA.1) ワクチン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(7.2 参照)。

表 15 2 価（起源／BA.1）ワクチン（P306 試験）又は 1 価（起源）ワクチン（P204 試験）接種後 7 日間に
発現した特定有害事象（特定有害事象解析対象集団、生後 6 カ月～5 歳）

事象名	P306（生後 6 カ月～5 歳） 2 価（起源／BA.1）ワクチン 25 µg N=179			P204（生後 6 カ月～5 歳） 1 価（起源）ワクチン 25 µg N=4774		
	N1	全 Grade	Grade 3 以上	N1	全 Grade	Grade 3 以上
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
全体	179	97 (54.2)	1 (0.6)	4773	3666 (76.8)	84 (1.8)
疼痛	179	92 (51.4)	0	4772	3445 (72.2)	15 (0.3)
紅斑（発赤）	179	8 (4.5)	1 (0.6)	4772	683 (14.3)	39 (0.8)
腫脹／硬結	179	5 (2.8)	1 (0.6)	4773	646 (13.5)	41 (0.9)
リンパ節症 ^{a)}	179	15 (8.4)	0	4772	618 (13.0)	1 (<0.1)
全体	179	113 (63.1)	6 (3.4)	4773	3855 (80.8)	288 (6.0)
発熱 ^{b)}	179	34 (19.0)	4 (2.2)	4773	1065 (22.3)	125 (2.6)
頭痛	91	16 (17.6)	0	2037	466 (22.9)	13 (0.6)
疲労	91	38 (41.8)	1 (1.1)	2037	1261 (61.9)	64 (3.1)
筋肉痛	91	20 (22.0)	0	2037	451 (22.1)	14 (0.7)
関節痛	91	15 (16.5)	0	2037	260 (12.8)	5 (0.2)
悪心・嘔吐	91	9 (9.9)	0	2037	309 (15.2)	13 (0.6)
悪寒	91	10 (11.0)	0	2037	342 (16.8)	5 (0.2)
易刺激性／泣き	87	48 (55.2)	1 (1.1)	2735	2126 (77.7)	70 (2.6)
眠気	87	38 (43.7)	0	2735	1383 (50.6)	8 (0.3)
食欲不振	87	32 (36.8)	1 (1.1)	2735	1218 (44.5)	40 (1.5)

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) 生後 6～36 カ月では Grade 1：38.0～38.4℃、Grade 2：38.5～39.5℃、Grade 3：39.6～40℃、Grade 4：40.0℃超、生後 37 カ月～5 歳では Grade 1：38.0～38.4℃、Grade 2：38.5～38.9℃、Grade 3：39.0～40.0℃、Grade 4：40.0℃超（P306 試験は鼓膜体温、P204 試験では 4 歳超は口腔内体温、4 歳以下は鼓膜体温）

いずれの試験においても、特に注目すべき有害事象として心筋炎・心膜炎及び MIS-C の発現リスクについても評価したが、心筋炎・心膜炎及び MIS-C に該当する事象の発現は認められなかった。

P204 試験及び P306 試験には、状態が安定している基礎疾患を有する小児が組み入れられていたことから、COVID-19 の重症化リスクとして基礎疾患の有無別²⁷⁾の安全性の検討を行った。その結果、各部分集団の例数の不均衡から比較には限界があるものの、生後 6 カ月～5 歳の小児において、基礎疾患の有無による安全性プロファイルの違いは認められなかった。

(2) 製造販売後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として、最新の Monthly Summary Safety Report（調査単位期間：2023 年 5 月 〇日～同年 6 月 〇日）に基づき確認したところ、2023 年 6 月 〇日時点で 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）ワクチンの推定接種回数はそれぞれ 7 億 8,000 万回以上、7,000 万回以上及び 1 億 1,900 万回以上であり、全年齢層における 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）ワクチンに関する製造販売後の有害事象報告は、それぞれ 683,169 例 2,647,509 件（うち重篤 139,445 例 431,787 件）、11,604 例 39,702 件（うち重篤 4,290 例 12,155 件）及び 6,336 例 16,476 件（うち重篤 457 例 760 件）であった。報告された主な事象（接種過誤等の適正使用に係る報告事象を除く）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）ワクチンのいずれにおいても、頭痛、疲労、発熱等であった。生後 6 カ月～5 歳の小児に関する報告²⁸⁾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）ワクチンでそれぞれ 1,056 例 2,739 件（うち重篤 86 例 204 件）、8 例 21 件（うち重篤 4 例 9 件）及び

²⁷⁾ 各被験者で報告されている既往歴の情報に基づく。P204 試験で 17.4%（870/5,011 例）、P306 試験パート 1 で 20.7%（37/179 例）の被験者が COVID-19 の重症化リスク因子（肥満、喘息、慢性肺疾患、心疾患等）を有していた。

²⁸⁾ 妊娠時に本剤を接種された者から出生した児（生後 6 カ月～5 歳）に認められた有害事象報告を含む。

154 例 356 件（うち重篤 2 例 2 件）であり、多くが非重篤な事象であった。1 価（起源）ワクチン接種後の主な重篤有害事象報告は発熱及び熱性痙攣であり、2 価ワクチンの生後 6 カ月～5 歳の小児に対する接種に関する情報は限られているが、重篤有害事象報告のうち生後 6 カ月～5 歳に対する 2 価ワクチン接種後に認められた事象は、2 価（起源／BA.1）ワクチンで高血圧、動悸、腫脹及び疼痛各 1 件、2 価（起源／BA.4-5）ワクチンで突然死及び死亡各 1 件²⁹⁾であった。これらの重篤有害事象も含めて定期的に評価を行っているが、現時点で、生後 6 カ月～5 歳を含む小児に関して新たに注意喚起を要するリスクは認められていないと考える。また、各調査単位期間における副反応等の発現状況に関する評価及び蓄積した本剤の安全性情報に基づく包括的な評価において、いずれの年齢層においても、オミクロン株対応の 2 価ワクチンを含めた本剤の安全性は 1 価（起源）ワクチンの安全性プロファイルと同様であることが確認され、いずれの製剤についても現時点で新たな懸念は確認されていない。心筋炎・心膜炎等の本剤の特定されたリスクも含め、引き続き安全性監視を行う。

以上より、生後 6 カ月～5 歳の小児における初回免疫における安全性について、1 価（起源）ワクチン及びオミクロン株対応の 2 価ワクチンのいずれにおいても重大な安全性上の懸念は認められていない。また、P204 試験及び P306 試験で生後 6 カ月～5 歳の小児で確認されたように、6 歳以上の年齢層においても製剤によらず初回免疫時の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、生後 6 カ月以上の全年齢層において、2 価ワクチンによる初回免疫における安全性については忍容可能と考える。

P205 試験パート J（データカットオフ日：2023 年 5 月 16 日、安全性解析対象例数：50 例）において、1 価（XBB.1.5）ワクチン接種後 7 日間に認められた局所性及び全身性の特定有害事象の発現割合は、68.0%（34/50 例）及び 58.0%（29/50 例）であり、局所性の特定有害事象は主に疼痛、リンパ節症、全身性の特定有害事象は主に疲労、筋肉痛、頭痛であった。また、非特定有害事象（データカットオフ 2023 年 5 月 16 日、観察期間の中央値（範囲）：20 日（20～22 日））は、1 価（XBB.1.5）ワクチンで 10.0%（5/50 例：ウイルス性気道感染、ウイルス感染、季節性アレルギー、そう痒性皮疹、四肢痛及び歯牙破折）で認められ、そう痒性皮疹及び四肢痛は治験薬接種との因果関係が否定されなかった。死亡例を含む重篤な有害事象は認められていない。当該試験で得られた結果より、1 価（起源）ワクチン及びオミクロン株対応の 2 価ワクチンの臨床試験で認められた安全性プロファイルと同様であることが確認された。P205 試験パート J は追加免疫に関する検討であるものの、製剤の標的抗原に関わらず、同様の安全性プロファイルを示すことが確認されていることを踏まえると、1 価（XBB.1.5）ワクチンによる初回免疫においても、接種経験が豊富な 1 価（起源）ワクチンと同様の安全性プロファイルを示すことが想定される。したがって、1 価（起源）ワクチン及び 2 価ワクチンと同様に、生後 6 カ月以上の全年齢層において 1 価（XBB.1.5）ワクチンの初回免疫としての接種は忍容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

生後 6 カ月～5 歳の小児を対象とした P204 試験において、1 価（起源）ワクチン群の被験者の多くに局所性及び全身性の特定有害事象が認められたものの、ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であり回復性が認められた。また、P204 試験で認められた非特定有害事象の多くは、これまでに 6 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、Grade 1 又は Grade 2 であった。P306 試験の結果、生後 6 カ月～5 歳の小児における 2 価（起源／BA.1）ワクチンによる初回免疫時の安全性プロファイルは P204

²⁹⁾ 報告されたいずれの有害事象も、本剤の接種状況、児の背景情報、接種から死亡に至るまでの経過を含めて情報が不足している。

試験における 1 価（起源）ワクチンの初回免疫時の安全性プロファイルと同様であった。以上の結果に加え、本申請の審査中に提出された 1 価（XBB.1.5）ワクチンを用いた P205 試験パート J を含むこれまでに得られている本剤の臨床試験成績からは、製剤の違いによる安全性の明確な差は認められていないこと、海外における製造販売後の情報は限られているものの生後 6 カ月～5 歳の小児における安全性の懸念は報告されていないこと等から、生後 6 カ月～5 歳の小児におけるオミクロン株対応ワクチンの初回免疫時の安全性は許容可能と考える。

6 歳以上の者を対象としたオミクロン株対応ワクチンによる初回免疫に関する臨床試験は実施されていないが、他社製剤を含む 1 価（起源）ワクチンによる初回免疫が進められている中であったことを踏まえると、SARS-CoV-2 ワクチンを未接種の者を組み入れやすく、また、初回免疫の必要性が高い年齢層として、生後 6 カ月～5 歳を対象にオミクロン株対応ワクチンの初回免疫の検討を行うこととしたことはやむを得ないものとする。P306 試験の試験成績、P205 試験パート J の結果及びこれまでの本剤の接種経験を踏まえると、6 歳以上の者におけるオミクロン株対応ワクチンによる初回免疫時の安全性に現時点で特段の懸念はないとの申請者の説明は理解可能であり、6 歳以上の者に対しても、オミクロン株対応ワクチンの安全性は許容可能と考える。

ただし、本邦においては 1 価（起源）ワクチンを用いた生後 6 カ月～11 歳の小児における初回免疫は実施されていないこと、海外においてもオミクロン株対応ワクチンによる初回免疫の安全性情報は限られていること等から、引き続き情報収集し、得られた情報に基づく速やかな評価及び医療現場への情報提供等、適切な対応が必要である。また、特定有害事象（局所性及び全身性）が多くの被験者に認められ、特に 1 回目接種に比べて 2 回目接種後の発現割合が高いこと、いずれの年齢層においても心筋炎・心膜炎の発現のおそれはあると考えられること等から、発現し得る事象の発現時期や持続期間、副反応の早期発見の重要性等については、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。特に、心筋炎・心膜炎については、症状発現後の速やかな医療機関への受診すること等が引き続き注意喚起されている状況であり（「新型コロナワクチンの接種に伴い副反応を疑う症状が生じた者への対応について（再周知）」（令和 5 年 7 月 28 日付け厚生労働省健康局予防接種担当参事官室、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡））、添付文書等により適切に情報提供すると共に、臨床での使用経験が現時点では限られている 1 価（XBB.1.5）ワクチンに関する情報収集を含め、引き続き安全性監視を行うことが重要と考える。

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¹⁾。本邦においても、2023 年 5 月 8 日に COVID-19 の感染症法上の位置づ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特例臨時接種として実施されている。2022 年以降、世界的に主な流行株となっているオミクロン株に対して、起源株に対する 1 価ワクチンの追加免疫により一定の有効性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）。これらの状況を踏まえ、起源株に対する 1 価ワクチンを改変したオミクロン株対応ワクチンを追加免疫に用いるための開発が進められた。2023 年 3 月の WHO の Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) から初回免疫に BA.5 を含む 2 価の mRNA ワクチンを使用することを検討するよう勧告が発

出され (WHO.SAGE updates COVID-19 vaccination guidance.³⁰⁾)、米国では生後 6 カ月以上の全年齢層に対して 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンによる初回免疫が可能とされ、欧州においても 2 価 (起源/BA.4-5) ワクチンを初回免疫に使用可能とする声明が発出されている²³⁾。2023 年 8 月時点で、本邦で製造販売されているオミクロン株対応ワクチンについては、生後 6 カ月以上の者に対する初回免疫及び追加免疫が可能となっており、本剤については 6 歳以上に対する追加免疫のみが可能である。

本申請において提出された P204 試験及び P306 試験の結果並びにこれまで得られている本剤の初回免疫及び追加免疫に関する知見等から、生後 6 カ月以上の者におけるオミクロン株対応ワクチンの初回免疫の有効性が期待でき (7.R.2 参照)、安全性についても許容可能と判断した (7.R.3 参照)。前述のとおり、SARS-CoV-2 ワクチンに係る国際的なコンセンサスや各規制当局の動向も踏まえると、本邦においてもオミクロン株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫を全年齢層において可能とすることは合理的である。

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³¹⁾。また、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 States³²⁾) や、SARS-CoV-2 感染後、長期に亘り疲労、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 doi: 10.3389/fnins.2023.1085082)。2023 年 8 月時点で、生後 6 カ月～11 歳の小児における SARS-CoV-2 ワクチンの接種率は依然として低く推移している状況であるが (1 項参照)、今後の SARS-CoV-2 の流行による SARS-CoV-2 感染者数の増加に伴い、小児の重症者等の絶対数も増えることが予想されることから、小児における COVID-19 の予防対策の一つとしてワクチン接種は重要である。また、日本小児科学会は、国内の小児に対する COVID-19 の脅威は依然として存在することから、引き続き生後 6 カ月～17 歳に対する SARS-CoV-2 ワクチン接種を推奨している (「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)³³⁾)。令和 5 年秋開始接種における SARS-CoV-2 ワクチンの接種対象は、主に高齢者及び COVID-19 の重症化リスクの高い者とされる一方で、生後 6 カ月以上の者に対する接種機会は提供される予定であることが示されており²⁵⁾、個々のリスク・ベネフィットを考慮し、乳幼児から高齢者まで広く接種されることが想定される。本邦において初回免疫に使用可能なオミクロン株対応の SARS-CoV-2 ワクチンは 1 種類⁵⁾ のみである現状を踏まえると、オミクロン株に対応した本剤を乳幼児、小児等も含めて幅広い年齢層に使用可能な初回免疫用のワクチンとして選択肢を増やすことの臨床的意義はあると考える。

2023 年 5 月には、WHO の Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC) から、2023 年秋以降に用いる SARS-CoV-2 ワクチンはオミクロン株 XBB.1 系統 (XBB.1.5 系統を含む) の株に対応した 1 価ワクチンの使用を推奨するとのステートメントが出され³⁴⁾、本邦においても令和 5 年秋開始接種ではオミクロン株 XBB.1.5 に対応した 1 価ワクチンの使用が見込まれている²⁵⁾。本申請の審査中に示された P205 試験パート J を含め、1 価 (起源) ワクチン以外の複数のオミクロン株対応ワクチンの臨床試験成績から、標的とするウイルス株に対する高い免疫応答が確認され、各製剤の安全性プロファイルが同様であることが確認されていることから、1 価 (XBB.1.5) ワクチンについても生後 6

³⁰⁾ <https://www.who.int/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance> (最終確認日: 2023 年 8 月 25 日)

³¹⁾ <https://covid19.mhlw.go.jp/> (最終確認日: 2023 年 8 月 25 日)

³²⁾ <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> (最終確認日: 2023 年 8 月 25 日)

³³⁾ http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20230609_vaccine_hoi.pdf (最終確認日: 2023 年 8 月 25 日)

³⁴⁾ <https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines> (最終確認日: 2023 年 8 月 25 日)

カ月以上の者に対する初回免疫に用いることは可能であり、引き続き流行が続く COVID-19 対策に資するものとなることが期待される。

7.R.5 用法・用量について

本剤の用法・用量について、6～11 歳の小児に対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更申請が令和 5 年 8 月 2 日に承認されている。また、申請者は、本申請後に 1 価 (XBB.1.5) ワクチンの製造方法の追加等に係る製造販売承認事項一部変更申請を行い、7.R.2 及び 7.R.3 で示した 1 価 (XBB.1.5) ワクチンの有効性及び安全性に関する考察を踏まえ、1 価 (XBB.1.5) ワクチンの初回免疫に係る用法・用量も本申請における変更内容に含め、オミクロン株に対応した 1 価ワクチンについても初回免疫に使用可能とする用法・用量とする旨を説明している。審査中に提示された申請用法・用量は以下のとおりである（下線部：申請時に示された変更内容、二重線部：承認事項一部変更承認に伴う変更内容）。

- ・ 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 を含む製剤又は SARS-CoV-2 (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〉

初回免疫として、1 回 1 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 0.5 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 0.5 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 カ月以上 6 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。

申請者は、用量設定根拠について、以下のように説明している。

P204 試験のパート 1 において、生後 6 カ月～1 歳の年齢層での検討に先立ち、2～5 歳の年齢層で用量検討を行った。2～5 歳の小児においては 1 価 (起源) ワクチン 50 µg の用量から検討を開始し、発熱の発現割合が 6～11 歳の小児に対する 100 µg 接種後の発熱の発現割合と類似していること、及び 2～5 歳の小児に対する 50 µg 接種と 6～11 歳の小児に対する 100 µg 接種の特定有害事象／特定副反応の発現状況を踏まえ、2～5 歳の小児に対する 100 µg の接種は行わず、より低用量の 25 µg を評価することとした。また、2～5 歳の小児に対する 50 µg 接種時の安全性プロファイルを踏まえ、生後 6 カ月～1 歳の小児においては 25 µg のみの検討を行うこととした。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 GMR 及び抗体応答率について、2～5 歳及び生後 6 カ月～1 歳の各年齢層の各接種群の結果と P301 試験の 18～25 歳の集団の結果とをそれぞれ比較した結果、いずれの年齢層での比較においても大きな差は認められなかった (7.1.1 参照)。安全性に関して、2～5 歳の年齢層における局所性及び全身性

の特定有害事象の発現割合及び重症度は 25 µg 群よりも 50 µg 群で高かった。生後 6 カ月～1 歳の年齢層における 25 µg 接種時の忍容性は許容可能と考えられた。以上の結果から、いずれの年齢層においても P204 試験パート 2 の用量を 25 µg と設定することとした。P204 試験パート 2 の結果、生後 6 カ月～5 歳の年齢層において 1 価（起源）ワクチンの有効性が期待できる免疫応答が確認され（7.R.2 参照）、また、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

P306 試験では、他の年齢層と同様に、2 価（起源／BA.1）ワクチンの用量を 1 価（起源）ワクチンの用量と同量に設定することとし、P204 試験パート 2 で設定した 25 µg の用量で 2 価（起源／BA.1）ワクチンの初回免疫に係る評価を行った。その結果、免疫原性については事前に設定した成功基準を満たし（7.2 参照）、安全性について特段の懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。

P306 試験の試験成績及びオミクロン株に対応した 2 価ワクチンの用法・用量は有効成分によらず同一であることを踏まえ、生後 6 カ月～5 歳の小児における 2 価ワクチンの初回免疫の用法・用量は、25 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。

6 歳以上の者を対象とした 2 価ワクチンの初回免疫に係る臨床試験成績は得られていないが、生後 6 カ月～5 歳の小児における用法・用量の設定やこれまでの本剤の使用経験を踏まえると、2 価ワクチンの初回免疫における mRNA 量としての 1 回接種量は 1 価（起源）ワクチンの 1 回接種量と同量とすることで有効性が期待でき、安全性プロファイルはこれまでに得られているものと同様と考えられる。

なお、1 価（起源）ワクチンの製剤中の有効成分（mRNA）濃度は、2 価ワクチンの 2 倍の濃度（0.2 mg/mL）であり、2 価ワクチンによる初回免疫の用量（接種液量）は 1 価（起源）ワクチンによる初回免疫の用量（12 歳以上 0.5 mL、6 歳以上 12 歳未満 0.25 mL）の 2 倍量（12 歳以上 1.0 mL、6 歳以上 12 歳未満 0.5 mL）となる。18 歳以上の者を対象に米国 NIH が実施中の CoVPN3008 試験³⁵⁾において 2 価（起源／BA.4-5）ワクチンの 1 mL（100 µg）接種に関する検討を行っているが、既知の安全性プロファイルと同様の結果が示されており、新たな安全性の懸念は認められていない。以上を踏まえ、2 価ワクチンによる 12 歳以上の者及び 6～11 歳の小児への初回免疫時の用法・用量は、それぞれ有効成分を 100 µg 及び 50 µg 含む 1 mL 及び 0.5 mL を 1 回接種量と設定した。

1 価（XBB.1.5）ワクチン（有効成分（mRNA）濃度：0.1 mg/mL）の初回免疫の用量についても、本剤の各種製剤について得られている臨床試験成績等の蓄積したデータを踏まえると、いずれの年齢層においても mRNA 量として他の製剤の 1 回接種量と同量と設定することで、これまで示されてきた本剤の有効性及び安全性を担保できるものと考えられる。

本剤の用法・用量に関する機構の判断は以下のとおりである。

申請者の説明及び提出された臨床試験の結果から、生後 6 カ月以上 5 歳の小児におけるオミクロン株対応ワクチンによる初回免疫の用法・用量を、P204 試験パート 2 及び P306 試験で検討された用法・用量とすることは可能である。また、申請者の説明を踏まえると、6 歳以上の小児及び成人におけるオミクロン株対応ワクチンによる初回免疫について、mRNA 量としての 1 回接種量を製剤によらず同量（12 歳以上の者：100 µg、6～11 歳の小児：50 µg）とし、1 価（起源）ワクチンと同じ接種間隔で 2 回接種するとの用法・用量を設定することは可能と考える。また、オミクロン株対応ワクチンによる初回免疫に

³⁵⁾ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05168813>（最終確認日：2023 年 8 月 25 日）

において、接種する液量が1価（起源）ワクチンの初回免疫時の2倍量になることについて、申請者の示す情報からは特段の安全性の懸念はないと考える。

以上より、現時点では1価（XBB.1.5）ワクチンの製造方法の追加等に係る製造販売承認事項一部変更申請は承認されていないものの、当該申請が承認された場合には、2価ワクチンに加え、1価（XBB.1.5）ワクチンも含めた、オミクロン株対応ワクチンの初回免疫の用法・用量を、申請者の設定どおりとすることは可能と判断した。ただし、12歳以上の者では特例臨時接種で実施されていた1価（起源）ワクチンの初回免疫と接種液量が異なること等、追加される各年齢層の用法・用量に関する情報も含め、本剤の適正使用に係る情報提供は重要と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

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 試験及び P306 試験において、生後6カ月～5歳の小児における1価（起源）ワクチン及び2価（起源／BA.1）ワクチンを接種した際の安全性に重大な懸念は認められていないが、生後6カ月～5歳の日本人小児における本剤の安全性情報は得られておらず、積極的な安全性の情報収集を行い、使用実態下における本剤の安全性を評価することは必要と考える。したがって、本剤の製造販売後には、生後6カ月～5歳の小児に対する本剤の初回免疫後に認められる有害事象の発現状況等の安全性情報、接種過誤等の適正使用に係る情報を収集することを目的とした特定使用成績調査（目標例数：30例）を実施する予定である。実施可能性の観点から調査例数は限られるが、本調査では、COVID-19の発現状況についても確認する予定である。なお、使用実態下における本剤の接種に係る調査であることから、調査対象は、調査期間に流通する本剤のいずれかの製剤を接種された者とする。

機構は、以下のように考える。

7.R.3における検討を踏まえると、生後6カ月～5歳の小児における本剤の臨床試験成績及び海外製造販売後の情報からは、生後6カ月～5歳の小児における本剤の初回免疫時の安全性は許容可能である。また、これまでに得られている6歳以上の者における国内外での本剤の臨床試験成績や接種経験を踏まえると、オミクロン株に対応したワクチンの初回免疫での使用については1価（起源）ワクチンと同様の安全性プロファイルであることが推測され、適切なリスク管理が実施されることで、生後6カ月以上の全年齢層における安全性の忍容性に問題はないと考えられる。一方、2023年8月時点で日本人において、本剤の初回免疫における安全性に係る情報は、12歳以上の者に対する1価（起源）ワクチンの接種に関する情報に限られている。本邦における初回免疫の接種率（1項参照）を踏まえると、今後、SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫の対象者の多くは12歳未満の小児である可能性が高く、本剤の使用経験のない生後6カ月～11歳の日本人小児における本剤の初回免疫時の安全性情報は重要であり、使用実態下における本剤の安全性情報の収集及び評価を積極的に行うことが必要である。したがって、申請者が計画する特定使用成績調査については、SARS-CoV-2 ワクチンの接種に係る国の方針、調査の実施時期に流通する製剤等も考慮しながら、調査対象者の年齢範囲等を再検討した上で、具体的な調査計画を立案する必要がある。また、発現頻度の低いショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎等の発現についても、国内外の自発報告等の情報収集も含めて引き続き安全性監視することが重要と考える。

製造販売後の検討事項への対応の適切性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

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（CTD 5.3.5.1.2）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、本品目における SARS-CoV-2 オミクロン株のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤について、提出された資料及びこれまでに得られている知見を踏まえると、生後 6 カ月以上の全年齢層に対する初回免疫において、SARS-CoV-2 による感染症の予防に関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、1 価（起源）ワクチン以外の製剤による初回免疫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 10 月 5 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 5 月 25 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.2 有効性について」、「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。

なお、SARS-CoV-2 オミクロン株 XBB.1.5 系統に対応した 1 価 (XBB.1.5) ワクチンの製造方法の追加等に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が 2023 年 9 月 12 日付けで承認され、1 価 (XBB.1.5) ワクチンが 6 歳以上の者に対する追加免疫に使用可能となり、当該申請の承認時に、効能・効果の記載が整備された³⁶⁾。

1.1 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、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を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の小児に対する使用経験が限られており、日本人小児における情報が得られていないこと、オミクロン株に対応した製剤の安全性情報は限られていること等から、若年層で認められ得る心筋炎・心膜炎のリスクも含め、継続的に安全性監視が重要である。
- 製造販売後調査の計画においては、調査例数 (生後 6 カ月～5 歳における初回免疫に係る調査例数として 30 例) の適切性も含めて今後の検討が必要である。

³⁶⁾ 2023 年 9 月 12 日付けの製造販売承認事項一部変更承認で承認された効能・効果は以下のとおり (取消線部削除)。

[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

- SARS-CoV-2 の流行株は変化しており、ワクチンの有効性については継続的に検討する必要がある。

機構は、特定使用成績調査の計画について、調査対象を再度検討すると共に、目標例数についても最新情報に基づき再検討するよう申請者に求め、申請者は、SARS-CoV-2 ワクチンの生後 6 カ月以上の小児における接種状況及び本剤の 6～11 歳の小児における接種実績、並びに令和 5 年秋開始接種の実施期間（2024 年 3 月 31 日まで）から、今後の生後 6 カ月～11 歳の小児に対する本剤の使用が極めて限定的であることを想定した上で、実施可能性等を踏まえた最大限の例数を設定し、調査する方針を回答した。

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 16 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、並びに表 17 及び表 18 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。特定使用成績調査の計画について、現在、生後 6 カ月以上の者に対して SARS-CoV-2 ワクチンの接種が可能であるものの、予防接種法上の接種勧奨・努力義務の規定の対象は高齢者及び COVID-19 の重症化リスクの高い者であることを踏まえると、申請者の提示する目標例数（6～11 歳の小児に対する追加免疫の例数の変更を含む）はやむを得ないものとする。調査例数及び調査期間等から、本調査により得られる情報は限られると想定されるが、調査以外で得られる情報と併せて本剤の安全性について評価を行い、必要に応じた安全対策を遅滞なく講じることが重要と考える。

表 16 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 17 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（6～11 歳の小児における追加免疫） ・ 市販直後調査（生後 6 カ月以上の者における初回免疫）〔スパイクボックス筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）〕 ・ 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）〔スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕 ・ 特定使用成績調査（生後 6 カ月～11 歳の小児の被接種者）〔スパイクボックス筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）〕 ・ 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）〔スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕 ・ 製造販売後データベース調査：急性期の特定有害事象（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者）（初回免疫）〔スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕 ・ 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）〔スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕 ・ 海外第 3 相臨床試験〔mRNA-1273-P301 試験（初回免疫）〕〔スパイクボックス筋注（1 価：起源株）〕	・ 市販直後調査による情報提供（6～11 歳の小児における追加免疫） ・ 市販直後調査による情報提供（生後 6 カ月以上の者における初回免疫）〔スパイクボックス筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）〕 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 被接種者向け資材（スパイクボックス筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供 ・ 被接種者向け資材（スパイクボ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（6～11 歳の小児における追加免疫） ・ 副反応発現状況の定期的な公表（生後 6 カ月以上の者における初回免疫）〔スパイクボックス筋注（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）〕

（下線部：今回の申請に伴う変更）

表 18 特定使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	使用実態下における生後 6 カ月～11 歳の小児における本剤の安全性、接種過誤、COVID-19 に関する確認
調査方法	中央登録方式
対象者	① 本剤を追加免疫として接種された 6～11 歳の小児 ② 本剤を初回免疫として接種された生後 6 カ月～5 歳の乳幼児 ③ 本剤を初回免疫として接種された 6～11 歳の小児
観察期間	① 本剤接種 28 日後まで ②及び③ 本剤 1 回目接種日から 2 回目接種後 28 日後まで
予定例数	①120 例②120 例③20 例
主な調査項目	被接種者の背景、本剤の接種状況、併用薬剤、有害事象の有無及び詳細情報、SARS-CoV-2 感染・COVID-19 発症の有無、健康観察日誌により収集される本剤接種後 7 日間の局所有害事象及び全身性有害事象の発現の有無

2. 特例承認に係る報告 (1) の訂正事項

特例承認に係る報告 (1) について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も特例承認に係る報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
13	3～5	データカットオフ日 (2022 年 2 月 21 日) までに治験中止に至った有害事象は、(中略) プラセボ群で 1 例 (COVID-19) に認められ、2～5 歳では認められなかった。	データカットオフ日 (2022 年 2 月 21 日) までに治験中止に至った有害事象は、(中略) プラセボ群で 1 例 (COVID-19)、2～5 歳の 1 価 (起源) ワクチン 25 µg 群で 1 例 (蕁麻疹) に認められた。
26	17	(うち重篤 139,445 例 431,785 件)	(うち重篤 139,445 例 431,787 件)

3. 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

(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 を含む製剤又は SARS-CoV-2 (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〉
 初回免疫として、1 回 1 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 0.5 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 0.5 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。

〈生後 6 ヶ月以上 6 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。

(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
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMR	Ratio of Geometric mean titers	幾何平均比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIS-C	Multisystem inflammatory syndrome in children	小児多系統炎症性症候群
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PEG2000-DMG	1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methylpolyoxyethylene	1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン
PPES	Per protocol set for efficacy	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-negative	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、治験薬1回目接種前の 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
SM-102	Heptadecan-9-yl 8- ((2-hydroxyethyl) (6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl)amino) octanoate	ヘプタデカン-9-イル 8- ((2-ヒドロキシエチル) (6-オキソ-6- (ウンデシルオキシ) ヘキシル) アミノ) オクタン酸エステル
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
VE	Vaccine efficacy	ワクチン効果
VOI	Variants of interest	注目すべき変異株
VRBPAC	Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee	ワクチン及び関連生物学的製剤諮問委員会
WHO	World Health Organization	世界保健機関
P204 試験	— (該当なし)	mRNA-1273-P204 試験
P205 試験	— (該当なし)	mRNA-1273-P205 試験

略語	英語	日本語
P301 試験	－ (該当なし)	mRNA-1273-P301 試験
P306 試験	－ (該当なし)	mRNA-1273-P306 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
1 価 (XBB.1.5) ワクチン	－ (該当なし)	アンデュソメランを含む 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
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 8 月 10 日法律第 145 号)
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
起源株	－ (該当なし)	SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 株 (D614G)
本剤	－ (該当なし)	スパイクバックス筋注