審査報告書

令和7年4月10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] スパイクボックス筋注
[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6年6月28日
[剤形・含量] 1バイアル (2.5 mL) 中に SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA 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] なし
[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 (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」について、生後6カ月～4歳の小児への追加免疫において、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〉~~

~~1回0.5 mLを筋肉内に接種する。~~

~~〈5歳以上12歳未満11歳以下の者〉~~

~~1回0.25 mLを筋肉内に接種する。~~

~~〈生後6ヵ月以上5歳未満4歳以下の者〉~~

~~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。~~

追加免疫として、1回0.25 mLを筋肉内に接種する。

(取消線部削除、下線部追加・変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和7年3月6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
[申請者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和6年6月28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 SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA 0.25 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

(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
〈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〉
1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。
〈5歳以上12歳未満の者〉
1回 0.25 mL を筋肉内に接種する。
〈生後6ヵ月以上5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。
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	4
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	37
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	38

[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、COVID-19の世界的な流行が繰り返されてきたが、2023年5月5日、WHOにより、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）の終結が宣言された¹⁾。本邦では、2023年5月8日付けで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」（2類相当）から「5類感染症」へ変更され²⁾、2024年3月31日をもってSARS-CoV-2ワクチンの特例臨時接種は終了となった。しかしながら、現在も感染性、伝播性等が変化したSARS-CoV-2変異株が出現し、断続的に流行を繰り返している。

小児のCOVID-19は比較的軽症で、重症化はまれとされているが（COVID-19 disease in children and adolescents: Scientific brief, WHO; 29 September 2021³⁾）、入院治療等を要する症例も一定数報告されており（J Pediatric Infect Dis Soc 2021; 10: 1097-100）、本邦においても、小児のSARS-CoV-2感染者の一定数で、急性脳炎や心筋炎の発症が報告されている（Front Neurosci 2023; 17: 1085082等）。

スパイクバックス筋注（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。その後、2023年10月までに、1価（起源）ワクチン以外の製剤においては、6歳以上の者に対する初回免疫及び追加免疫の用法・用量、並びに生後6カ月以上6歳未満の者に対する初回免疫の用法・用量が承認された。その後、2024年4月に、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」（令和6年3月6日付け医薬審発0306第4号/医薬安発0306第1号）に基づき、小児の年齢区分が変更され、5歳以上の者における用法・用量は追加免疫を主たる用法・用量とした記載に、生後6カ月以上5歳未満の者における用法・用量は初回免疫のみの用法・用量に改められた。

2025年1月末時点で、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、生後6カ月～4歳の乳幼児において追加免疫に使用可能なワクチンはコミナティ筋注⁴⁾のみである。

2025年2月末時点で、スパイクバックス筋注（SARS-CoV-2オミクロン株JN.1系統対応ワクチン又はSARS-CoV-2オミクロン株KP.2系統対応ワクチン）は40以上の国又は地域で承認され、生後6カ月～4歳又は生後6カ月～5歳の小児における追加免疫は30以上の国又は地域で承認されている。米国においては、2022年12月に2価（起源/BA.4-5）ワクチンについて乳幼児（生後6カ月～5歳の者）における追加免疫（10 µg）の用法・用量に関するEUAがなされ、2023年4月にFDAの要請により乳幼児における追加免疫の用量が10 µgから25 µgに変更され、2023年9月にACIPの推奨に基づき乳幼児の年齢範囲が生後6カ月～4歳に変更された。欧州では、2023年8月に、25 µgの用量で、生後6カ月～4歳の者における追加免疫の用法・用量が承認されている。

今般、生後6カ月～5歳を対象とした1価（起源）ワクチンに係る海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（P204試験）及び生後6カ月～5歳を対象とした2価（起源/BA.1）ワクチンに係る海外第Ⅲ相試験（P306試験）を主要な根拠とし、生後6カ月～4歳の小児における追加免疫の用法・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。

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：2025年3月5日）

²⁾ 「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施行規則の一部を改正する省令」（令和5年4月28日付け厚生労働省令第74号）

³⁾ https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Children_and_adolescents-2021.1（最終確認日：2025年3月5日）

⁴⁾ 販売名「コミナティ筋注6カ月～4歳用3人用」

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。

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 に示す試験成績が提出された。

表 1 臨床試験の概要

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
米国及びカナダ	mRNA-1273-P204 試験 [パート 2、初回免疫]	II/III	生後 6 カ月～5 歳の健康小児 ^{a)}	生後 6 カ月～1 歳 : 2,665 例 2～5 歳 : 4,048 例	初回免疫として 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	安全性 免疫原性
米国及びカナダ	mRNA-1273-P204 試験 [パート 1、追加免疫]	II/III	パート 1 で 1 価 (起源) ワクチンによる初回免疫を完了した生後 6 カ月～5 歳の健康小児 ^{a)}	生後 6 カ月～1 歳 : 122 例 2～5 歳 : 137 例	初回免疫 2 回目接種から 6 カ月後以降に追加免疫として 1 価 (起源) ワクチン ^{b)} を以下の用量で 1 回筋肉内接種 生後 6 カ月～1 歳 : 10 µg 2～5 歳 : 10 µg 又は 25 µg	安全性 免疫原性
米国	mRNA-1273-P306 試験 [パート 2]	III	P204 試験において 1 価 (起源) ワクチンによる初回免疫を完了した生後 6 カ月～5 歳の健康小児 ^{a)}	539 例	初回免疫 ^{c)} 2 回目接種から 4 カ月後以降に追加免疫として 2 価 (起源/BA.1) ワクチン 10 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) 当初追加免疫は 1 価 (起源) ワクチンを用いることとされていたが、治験実施計画書の改訂 (第 9 版) において、追加免疫未接種の被験者に 1 価 (起源) ワクチンの代わりに同用量の 2 価 (起源/BA.1) ワクチンの接種機会を提供するものとされた

c) 1 価 (起源) ワクチン 25 µg を 4 週間隔で 2 回筋肉内に接種

7.1 海外第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : mRNA-1273-P204 試験 [パート 2、初回免疫]、実施期間 : 2021 年 3 月～継続中 (データカットオフ日 : 2022 年 9 月 7 日))

P204 試験パート 2 は、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 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、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

討を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験であり、米国及びカナダの 85 施設で実施された⁵⁾。

パート 2 における初回免疫の用法・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⁾。

生後 6 カ月～1 歳の年齢層では、無作為化された被験者 2,665 例（1 価（起源）ワクチン 25 µg 群 1,995 例及びプラセボ群 670 例、以下同順）のうち治験薬を 1 回以上接種された 2,660 例（1,993 例及び 667 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、そのうち治験薬接種後（接種回を問わない）に 1 回以上特定有害事象のデータが収集された 2,655 例（1,990 例及び 665 例）が特定有害事象解析対象集団とされ、1 回目接種後の特定有害事象解析対象集団は 2,642 例（1,980 例及び 662 例）、2 回目接種後の特定有害事象解析対象集団は 2,621 例（1,974 例及び 647 例）であった。

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 例及びプラセボ群 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 例及び 1,007 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、そのうち特定有害事象解析対象集団は 4,012 例（3,014 例及び 998 例）で、1 回目接種後の特定有害事象解析対象集団は 3,926 例（2,955 例及び 971 例）、2 回目接種後の特定有害事象解析対象集団は 3,949 例（2,975 例及び 974 例）であった。

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。

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（生後 6 カ月～1 歳及び 2 歳～生後 36 カ月：発熱（38℃以上）、易刺激性／泣き、眠気、食欲低下、生後 37 カ月～5 歳：発熱（38℃以上）、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）：治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象、急性心筋炎又は心膜炎⁹⁾、AESI¹⁰⁾、MAAE：治験薬接種後から治験期間中

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の発現割合を表 2 及び表 3 に示す。

⁵⁾ P204 試験の対象被験者の年齢は生後 6 カ月～11 歳であるが、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、パート 2 の成績のうち、主な資料として、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の安全性の成績が用いられた。

⁶⁾ 米国 EUA の下で認められた COVID-19 ワクチンが入手可能となった際に、盲検化の解除及びプラセボ接種者のクロスオーバーが許容され、プラセボ接種者に 1 価（起源）ワクチン接種の機会が提供された。生後 6 カ月～1 歳及び 2～5 歳の集団のいずれも、2022 年 6 月 30 日までに非盲検期に移行したとみなされた。プラセボ群に割り付けられ、非盲検期に 1 価（起源）ワクチンを接種された被験者は生後 6 カ月～1 歳の小児で 429 例、2～5 歳の小児で 603 例である。

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（2007 年 9 月））を参考に設定、評価された。

⁸⁾ 被験者日誌では、注射部位側の腋窩（肩胛部）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 1 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、急性睪炎、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2 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													
		1価（起源）ワクチン25µg群					プラセボ群						
初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		陰性 N=1755			陽性 N=132			陰性 N=590			陽性 N=46		
		全 Grade	Grade 3以上		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 (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性	全体	1754	770 (43.9)	10 (0.6)	132	53 (40.2)	1 (0.8)	590	193 (32.7)	2 (0.3)	46	20 (43.5)	0
	疼痛	1753	644 (36.7)	0	132	48 (36.4)	0	590	173 (29.3)	0	46	17 (37.0)	0
	紅斑／発赤	1754	149 (8.5)	5 (0.3)	131	12 (9.2)	1 (0.8)	590	23 (3.9)	2 (0.3)	46	2 (4.3)	0
	腫脹／硬結	1753	145 (8.3)	6 (0.3)	132	11 (8.3)	0	590	18 (3.1)	0	46	2 (4.3)	0
	リンパ節症 ^{a)}	1753	102 (5.8)	0	131	9 (6.9)	0	590	27 (4.6)	0	46	4 (8.7)	0
全身性	全体	1754	1331 (75.9)	46 (2.6)	132	99 (75.0)	3 (2.3)	590	423 (71.7)	10 (1.7)	46	39 (84.8)	1 (2.2)
	発熱 ^{b)}	1752	178 (10.2)	13 (0.7)	131	18 (13.7)	0	590	50 (8.5)	4 (0.7)	46	7 (15.2)	0
	易刺激性／泣き	1745	1175 (67.3)	23 (1.3)	131	93 (71.0)	2 (1.5)	588	361 (61.4)	6 (1.0)	46	34 (73.9)	1 (2.2)
	眠気	1746	635 (36.4)	3 (0.2)	132	48 (36.4)	1 (0.8)	588	219 (37.2)	1 (0.2)	46	17 (37.0)	0
	食欲低下	1745	517 (29.6)	13 (0.7)	131	38 (29.0)	0	588	158 (26.9)	1 (0.2)	46	15 (32.6)	0
2回目													
		1価（起源）ワクチン25µg群					プラセボ群						
初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		陰性 N=1751			陽性 N=131			陰性 N=579			陽性 N=43		
		全 Grade	Grade 3以上		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 (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性	全体	1751	928 (53.0)	27 (1.5)	131	75 (57.3)	0	579	179 (30.9)	0	43	13 (30.2)	0
	疼痛	1751	776 (44.3)	1 (<0.1)	131	67 (51.1)	0	579	152 (26.3)	0	43	11 (25.6)	0
	紅斑／発赤	1751	239 (13.6)	15 (0.9)	131	15 (11.5)	0	579	25 (4.3)	0	43	1 (2.3)	0
	腫脹／硬結	1751	263 (15.0)	17 (1.0)	131	16 (12.2)	0	579	14 (2.4)	0	43	2 (4.7)	0
	リンパ節症 ^{a)}	1751	157 (9.0)	0	131	12 (9.2)	0	579	26 (4.5)	0	43	4 (9.3)	0
全身性	全体	1751	1298 (74.1)	52 (3.0)	131	93 (71.0)	6 (4.6)	579	390 (67.4)	10 (1.7)	43	34 (79.1)	1 (2.3)
	発熱 ^{b)}	1749	245 (14.0)	12 (0.7)	131	22 (16.8)	1 (0.8)	579	44 (7.6)	5 (0.9)	43	5 (11.6)	0
	易刺激性／泣き	1744	1129 (64.7)	29 (1.7)	131	84 (64.1)	3 (2.3)	578	338 (58.5)	4 (0.7)	43	32 (74.4)	0
	眠気	1744	625 (35.8)	2 (0.1)	131	47 (35.9)	1 (0.8)	578	206 (35.6)	1 (0.2)	43	13 (30.2)	0
	食欲低下	1744	559 (32.1)	15 (0.9)	131	37 (28.2)	2 (1.5)	578	151 (26.1)	1 (0.2)	43	15 (34.9)	1 (2.3)

N：解析対象例数、N1：各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（又は鼠径部）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3 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													
		1価（起源）ワクチン 25 µg 群					プラセボ群						
初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		陰性 N=2633			陽性 N=259			陰性 N=868			陽性 N=77		
		全 Grade	Grade 3以上		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 (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性	全体	2632	1680 (63.8)	21 (0.8)	259	156 (60.2)	2 (0.8)	868	369 (42.5)	3 (0.3)	77	31 (40.3)	1 (1.3)
	疼痛	2630	1632 (62.1)	3 (0.1)	259	146 (56.4)	1 (0.4)	868	347 (40.0)	0	77	29 (37.7)	0
	紅斑／発赤	2631	147 (5.6)	11 (0.4)	259	10 (3.9)	1 (0.4)	868	12 (1.4)	2 (0.2)	77	2 (2.6)	1 (1.3)
	腫脹／硬結	2631	126 (4.8)	10 (0.4)	259	9 (3.5)	0	868	16 (1.8)	2 (0.2)	77	0	0
	リンパ節症 ^{a)}	2630	172 (6.5)	0	259	29 (11.2)	0	868	52 (6.0)	0	77	2 (2.6)	0
全身性	全体	2632	1407 (53.5)	63 (2.4)	259	155 (59.8)	5 (1.9)	868	441 (50.8)	23 (2.6)	77	35 (45.5)	2 (2.6)
	発熱 ^{b)}	2632	224 (8.5)	28 (1.1)	259	34 (13.1)	2 (0.8)	868	53 (6.1)	9 (1.0)	77	4 (5.2)	0
	頭痛	1803	207 (11.5)	5 (0.3)	170	22 (12.9)	0	581	67 (11.5)	2 (0.3)	50	9 (18.0)	0
	疲労	1803	728 (40.4)	19 (1.1)	170	67 (39.4)	2 (1.2)	581	214 (36.8)	9 (1.5)	50	18 (36.0)	2 (4.0)
	筋肉痛	1803	178 (9.9)	5 (0.3)	170	19 (11.2)	0	581	56 (9.6)	2 (0.3)	50	1 (2.0)	0
	関節痛	1803	111 (6.2)	2 (0.1)	170	11 (6.5)	0	581	32 (5.5)	1 (0.2)	50	0	0
	悪心／嘔吐	1803	118 (6.5)	5 (0.3)	170	16 (9.4)	2 (1.2)	581	46 (7.9)	1 (0.2)	50	3 (6.0)	1 (2.0)
	悪寒	1803	111 (6.2)	1 (<0.1)	170	15 (8.8)	0	581	34 (5.9)	0	50	5 (10.0)	0
	易刺激性／泣き	827	442 (53.4)	9 (1.1)	88	54 (61.4)	2 (2.3)	284	146 (51.4)	4 (1.4)	27	13 (48.1)	0
	眠気	827	249 (30.1)	2 (0.2)	88	31 (35.2)	0	284	85 (29.9)	0	27	4 (14.8)	0
	食欲低下	828	199 (24.0)	5 (0.6)	88	22 (25.0)	1 (1.1)	284	62 (21.8)	2 (0.7)	27	4 (14.8)	0
2回目													
		1価（起源）ワクチン 25 µg 群					プラセボ群						
初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		陰性 N=2650			陽性 N=262			陰性 N=870			陽性 N=77		
		全 Grade	Grade 3以上		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 (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性	全体	2650	1955 (73.8)	33 (1.2)	262	183 (69.8)	0	870	378 (43.4)	0	76	23 (30.3)	0
	疼痛	2650	1898 (71.6)	10 (0.4)	262	182 (69.5)	0	870	369 (42.4)	0	76	23 (30.3)	0
	紅斑／発赤	2650	241 (9.1)	13 (0.5)	262	13 (5.0)	0	870	16 (1.8)	0	76	1 (1.3)	0
	腫脹／硬結	2650	223 (8.4)	13 (0.5)	262	13 (5.0)	0	870	12 (1.4)	0	76	1 (1.3)	0
	リンパ節症 ^{a)}	2650	245 (9.2)	1 (<0.1)	262	19 (7.3)	0	870	32 (3.7)	0	76	1 (1.3)	0
全身性	全体	2650	1636 (61.7)	116 (4.4)	262	161 (61.5)	18 (6.9)	870	395 (45.4)	14 (1.6)	77	32 (41.6)	1 (1.3)
	発熱 ^{b)}	2649	441 (16.6)	63 (2.4)	262	53 (20.2)	14 (5.3)	869	53 (6.1)	2 (0.2)	77	9 (11.7)	0
	頭痛	1796	284 (15.8)	8 (0.4)	169	20 (11.8)	0	572	48 (8.4)	1 (0.2)	46	3 (6.5)	0
	疲労	1796	882 (49.1)	40 (2.2)	169	63 (37.3)	3 (1.8)	572	173 (30.2)	8 (1.4)	46	11 (23.9)	1 (2.2)
	筋肉痛	1796	285 (15.9)	8 (0.4)	169	22 (13.0)	1 (0.6)	572	47 (8.2)	3 (0.5)	46	1 (2.2)	0

関節痛	1796	154 (8.6)	3 (0.2)	169	13 (7.7)	0	572	27 (4.7)	0	46	1 (2.2)	0
悪心／嘔吐	1796	171 (9.5)	7 (0.4)	169	19 (11.2)	0	572	29 (5.1)	0	46	2 (4.3)	0
悪寒	1796	225 (12.5)	4 (0.2)	169	15 (8.9)	0	572	28 (4.9)	2 (0.3)	46	1 (2.2)	0
易刺激性／泣き	854	466 (54.6)	8 (0.9)	93	54 (58.1)	2 (2.2)	297	137 (46.1)	3 (1.0)	30	14 (46.7)	0
眠気	854	300 (35.1)	1 (0.1)	93	43 (46.2)	0	297	75 (25.3)	0	30	12 (40.0)	0
食欲低下	854	252 (29.5)	7 (0.8)	93	38 (40.9)	1 (1.1)	297	59 (19.9)	0	30	8 (26.7)	0

N：解析対象例数、N1：各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（又は兪径部）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）

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28日までにいずれかの群で2%以上に認められた非特定有害事象の発現割合を表4及び表5に示す。また、グレード3以上の非特定有害事象は、生後6カ月～1歳では初回免疫前のSARS-CoV-2検査陰性の集団で25/1,767例（1.4%）、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陽性の集団で1/133例（0.8%）（以下同順）、2～5歳では20/2,697例（0.7%）、2/267例（0.7%）に認められた。非特定副反応の発現割合は、生後6カ月～1歳では17.5%（310/1,767例）、15.0%（20/133例）、2～5歳では9.8%（264/2,697例）、6.7%（18/267例）であり、グレード3以上の非特定副反応は生後6カ月～1歳では13/1,767例（0.7%）、1/133例（0.8%）、2～5歳では17/2,697例（0.6%）、1/267例（0.4%）に認められた。

表4 治験薬（1回目又は2回目）接種後28日間に2%以上に認められた非特定有害事象（生後6カ月～1歳）
（P204試験パート2：安全性解析対象集団）

初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性			初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性		
	1価（起源）ワクチン 25 µg 群 N=1767	プラセボ群 N=594		1価（起源）ワクチン 25 µg 群 N=133	プラセボ群 N=47
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
全体	941 (53.3)	306 (51.5)	全体	69 (51.9)	22 (46.8)
上気道感染	208 (11.8)	79 (13.3)	上気道感染	17 (12.8)	9 (19.1)
易刺激性	161 (9.1)	55 (9.3)	易刺激性	13 (9.8)	3 (6.4)
生菌	94 (5.3)	33 (5.6)	咳嗽	9 (6.8)	1 (2.1)
発熱	88 (5.0)	36 (6.1)	鼻漏	8 (6.0)	1 (2.1)
鼻漏	81 (4.6)	31 (5.2)	発熱	7 (5.3)	4 (8.5)
食欲減退	77 (4.4)	33 (5.6)	耳感染	5 (3.8)	4 (8.5)
耳感染	67 (3.8)	18 (3.0)	鼻閉	5 (3.8)	0
咳嗽	67 (3.8)	21 (3.5)	嘔吐	5 (3.8)	0
COVID-19	66 (3.7)	33 (5.6)	下痢	4 (3.0)	1 (2.1)
下痢	56 (3.2)	13 (2.2)	中耳炎	4 (3.0)	0
中耳炎	52 (2.9)	21 (3.5)	食欲減退	3 (2.3)	2 (4.3)
嘔吐	37 (2.1)	17 (2.9)	胃腸炎	3 (2.3)	0
鼻閉	36 (2.0)	16 (2.7)	傾眠	3 (2.3)	0
傾眠	35 (2.0)	16 (2.7)	COVID-19	2 (1.5)	2 (4.3)
ウイルス性上気道感染	34 (1.9)	13 (2.2)	生菌	2 (1.5)	2 (4.3)
			急性中耳炎	1 (0.8)	1 (2.1)
			季節性アレルギー	1 (0.8)	1 (2.1)
			アデノウイルス感染	0	1 (2.1)
			細菌感染	0	1 (2.1)
			結膜炎	0	1 (2.1)
			鉄欠乏性贫血	0	1 (2.1)
			眼部腫脹	0	1 (2.1)
			湿疹	0	1 (2.1)
			斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.1)
			蕁麻疹	0	1 (2.1)
			顔面腫脹	0	1 (2.1)
			節足動物咬傷	0	1 (2.1)
			橈骨頭脱臼	0	1 (2.1)
			皮膚裂傷	0	1 (2.1)

N：解析対象例数、n：発現例数

表5 治験薬（1回目又は2回目）接種後28日間に2%以上に認められた非特定有害事象（2～5歳）
（P204試験パート2：安全性解析対象集団）

初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性			初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性		
	1価（起源）ワクチン 25 µg 群 N=2697	プラセボ群 N=897		1価（起源）ワクチン 25 µg 群 N=267	プラセボ群 N=82
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
全体	1121 (41.6)	358 (39.9)	全体	102 (38.2)	31 (37.8)
上気道感染	231 (8.6)	90 (10.0)	上気道感染	21 (7.9)	9 (11.0)
鼻漏	114 (4.2)	33 (3.7)	上咽頭炎	10 (3.7)	1 (1.2)
咳嗽	105 (3.9)	38 (4.2)	発熱	8 (3.0)	6 (7.3)
COVID-19	94 (3.5)	54 (6.0)	疲労	8 (3.0)	2 (2.4)
発熱	85 (3.2)	28 (3.1)	鼻漏	7 (2.6)	7 (8.5)
ウイルス性上気道感染	57 (2.1)	12 (1.3)	COVID-19	7 (2.6)	1 (1.2)
疲労	57 (2.1)	20 (2.2)	咳嗽	6 (2.2)	5 (6.1)
鼻閉	56 (2.1)	18 (2.0)	易刺激性	6 (2.2)	2 (2.4)
嘔吐	55 (2.0)	14 (1.6)	ウイルス性上気道感染	3 (1.1)	3 (3.7)
耳感染	43 (1.6)	22 (2.5)	耳感染	3 (1.1)	2 (2.4)
			食欲減退	3 (1.1)	2 (2.4)
			下痢	3 (1.1)	2 (2.4)
			鼻閉	2 (0.7)	2 (2.4)
			ウイルス性消化管感染	1 (0.4)	2 (2.4)
			発疹	0	2 (2.4)

N：解析対象例数、n：発現例数

治験薬（1回目又は2回目）接種後28日間及び盲検期¹¹⁾の全期間中（以下、「盲検期間中」）に、死亡例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9月7日）。治験薬接種後28日間に治験中止に至った有害事象は、生後6カ月～1歳では1価（起源）ワクチン25 μ g群に1例（蕁麻疹）及びプラセボ群に1例（COVID-19）認められ、2～5歳では1価（起源）ワクチン25 μ g群に1例（蕁麻疹）認められた。いずれの事象も治験薬1回目接種後に認められ2回目接種は実施されなかった。このうち、蕁麻疹はいずれも治験薬との因果関係は否定されず、軽度であり、転帰は回復であった。

重篤な有害事象について、生後6カ月～1歳では、治験薬（1回目又は2回目）接種後28日間に1価（起源）ワクチン25 μ g群で13/1,993例（0.7%）（細気管支炎、サルモネラ菌性胃腸炎、乳様突起炎、メタニューモウイルス感染、RSウイルス感染、ライノウイルス感染、骨髄機能不全、電解質失調、熱性痙攣、痙攣発作、発熱/熱性痙攣、気道内異物、脛骨骨折各1例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。このうち1例に認められた発熱及び熱性痙攣¹²⁾は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。盲検期間中では1価（起源）ワクチンで25 μ g群31/1,993例（1.6%）（細気管支炎4例、熱性痙攣3例、感染性クループ、ライノウイルス感染、アデノウイルス感染、肺炎、喘息各2例、サルモネラ菌性胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、乳様突起炎、メタニューモウイルス感染、RSウイルス感染、骨髄機能不全、リンパ節炎、糖尿病性ケトアシドーシス、電解質失調、1型糖尿病、痙攣発作、気管支痙攣、呼吸困難、多形紅斑、鰓性嚢胞、発熱、気道内異物、脛骨骨折各1例（重複含む））に、プラセボ群で6/667例（0.9%）（細気管支炎3例、急性呼吸不全2例、感染性クループ、ライノウイルス感染、低酸素症各1例）に重篤な有害事象が認められた（データカットオフ日：2022年9月7日）。このうち1価（起源）ワクチン25 μ g群の1例に認められた糖尿病性ケトアシドーシス及び1型糖尿病¹³⁾が治験薬との因果関係ありと判断され、糖尿病性ケトアシドーシスの転帰は回復、1型糖尿病は治療継続を要した。重篤な有害事象が認められた被験者のうち、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陽性であったのは1価（起源）ワクチン25 μ g群の1例（細気管支炎）であり、その他の被験者は初回免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性又は不明であった。

重篤な有害事象について、2～5歳では、治験薬（1回目又は2回目）接種後28日間に1価（起源）ワクチン25 μ g群で4/3,031例（0.1%）（アデノウイルス感染、メタニューモウイルス感染、ウイルス性肺炎、痙攣発作各1例）、プラセボ群で1/1,007例（<0.1%）（腹壁膿瘍）に認められた。盲検期間中では1価（起源）ワクチン25 μ g群で19/3,031例（0.6%）（メタニューモウイルス感染2例、ライノウイルス感染、アデノウイルス感染、感染性クループ、EBウイルス感染、胃腸炎、RSウイルス肺炎、ウイルス性肺炎、RSウイルス細気管支炎、RSウイルス感染、尿路感染、痙攣発作、川崎病、喘息、気管支反応性亢進、便秘、急性肝炎、皮膚筋炎、発熱、上腕骨骨折各1例（重複含む））、プラセボ群で3/1,007例（0.3%）（ライノウイルス感染、腹壁膿瘍、喘息、全身性炎症反応症候群各1例（重複含む））に重篤な有害事象が認められ、いずれも治験薬との関連なしと判断された（データカットオフ日：2022年9月7日）。重篤な有害事象が認められた被験者のうち、初回免疫前のSARS-CoV-2検査陽性であったの

¹¹⁾ P204試験パート2は観察者盲検試験として開始されたが、米国EUAの下で認められたCOVID-19ワクチンが入手可能となった際に、全被験者は盲検解除され、プラセボ接種者には1価（起源）ワクチンの接種へ切り替えて試験を継続するか、使用許可されたワクチンを接種するために試験を中止するかを選択できることとされた。いずれの被験者についても、2022年9月7日までに非盲検期に移行したとみなされた。

¹²⁾ 1歳の女児、1回目接種の当日に重度の発熱を認め、翌日（接種2日目）に熱性痙攣を認めた。接種3日目に回復した。

¹³⁾ 1歳の女児、2回目接種後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。

は1価（起源）ワクチン25 µg 群の2例（ウイルス性肺炎、便秘各1例）であり、その他の被験者は初回免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性又は不明であった。

7.2 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：mRNA-1273-P204試験 [パート1、追加免疫]、実施期間：2021年3月～継続中（データカットオフ日：2023年6月1日））

P204試験パート1において初回免疫として1価（起源）ワクチン（50 µg又は25 µg）を2回接種した生後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）を対象に、1価（起源）ワクチンによる追加免疫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試験が米国及びカナダの61施設で実施された¹⁴⁾。

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、初回免疫2回目接種後6カ月以上の間隔をあけて、1価（起源）ワクチン10 µgを単回筋肉内接種することとされた。なお、試験登録時（初回免疫時）に2～5歳であり追加免疫の接種時に6歳に達していた者には25 µgを単回筋肉内接種することとされた。本項においては、以下、本申請における主要な成績とされた、初回免疫として1価（起源）ワクチン25 µgを2回接種し、追加免疫として1価（起源）ワクチン10 µgを接種した群の結果についてのみ記載する。

初回免疫として1価（起源）ワクチン25 µgが接種され、追加免疫として1価（起源）ワクチン10 µgを接種された153例（生後6カ月～1歳122例及び2～5歳31例）¹⁵⁾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、追加免疫の接種後に1回以上特定有害事象のデータが収集された153例全例が特定有害事象解析対象集団とされた。FASのうち、追加免疫接種後の免疫原性データが利用可能であり、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、HAARTによる治療中であるHIV患者を除く103例（生後6カ月～1歳84例及び2～5歳19例）がPPISとされ、PPISのうち追加免疫前のSARS-CoV-2検査が陰性の76例（生後6カ月～1歳60例及び2～5歳16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。

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、治験薬接種（追加免疫）後28日目のSARS-CoV-2（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、それぞれについて、18歳以上の者を対象に発症予防効果を評価したP301試験の18～25歳の集団における初回免疫後57日目（初回免疫2回目接種後28日目）の結果に対する非劣性を評価することにより、免疫ブリッジングの成否が評価された。抗体応答の定義は初回免疫1回目接種前の中和抗体価（初回免疫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。

¹⁴⁾ P204試験の対象被験者の年齢は生後6カ月～11歳であるが、本申請では生後6カ月～5歳の臨床試験成績が提出された。

¹⁵⁾ P204試験及び対照とするP301試験のPPIS-Negをそれぞれ289例確保した場合、以下の検討での検出力はそれぞれ90%以上となる。

- ・起源株に対する中和抗体のGM値に基づくGMR（P204試験/P301試験）を1.0と仮定し、非劣性を評価する。
- ・起源株に対する中和抗体の抗体応答率について、P204試験で95%以上、P204試験とP301試験の間の差4%と仮定し、抗体応答率の差について非劣性を評価する。

なお、P204試験実施中に、追加免疫に用いるワクチンが1価（起源）ワクチンから2価（起源/BA.1）ワクチンに変更されたことから、P204試験パート1の追加免疫に係る評価において、初回免疫として1価（起源）ワクチン25 µgが接種され、追加免疫として1価（起源）ワクチン10 µgが接種された被験者は153例となった。

- GM 値：GM 値に基づく GMR (P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳、追加免疫後 28 日目) / P301 試験 (18～25 歳、初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目))) の両側 95%CI の下限が 0.67 を上回る。
- 抗体応答率：抗体応答率の差 (P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳、追加免疫後 28 日目) - P301 試験 (18～25 歳、初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目))) の両側 95%CI の下限が -10% を上回る。

治験薬接種 (追加免疫) 後 28 日目の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。追加免疫後 28 日目の免疫応答について、P301 試験 (18～25 歳、初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目)) 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。なお、初回免疫 2 回目接種から追加免疫までの期間の中央値 [範囲] は 301.0 [236, 376] 日であった。

表 6 起源株に対する血清中和抗体価及び抗体応答率の比較 (P204 試験パート 1: PPIS-Neg)

		P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳) 1 価 (起源) ワクチン 初回免疫 25 µg + 追加免疫 10 µg N=76	P301 試験 (18～25 歳) 1 価 (起源) ワクチン 初回免疫 100 µg N=296
GMC			
初回免疫前	n	72	295
	GMC [両側 95%CI] ^{a)}	9.8 [8.8, 10.9]	11.1 [10.5, 11.6]
P204 試験: 追加免疫後 28 日目	n	76	294
	GMC [両側 95%CI] ^{a)}	5457.2 [4525.7, 6580.3]	1400.4 [1272.7, 1541.0]
P301 試験: 初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目)	N1	72	294
	GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	555.7 [440.2, 701.5]	126.6 [113.8, 140.9]
	GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	5457.2 [4525.0, 6581.3]	1400.4 [1273.2, 1540.3]
	GMR (P204/P301) [両側 95%CI] ^{b)}	3.897 [3.158, 4.808]	
抗体応答率			
	n1/N1	72/72	292/294
	抗体応答率 [両側 95%CI] ^{c)} (%)	100 [95.0, 100.0]	99.3 [97.6, >99.9]
	抗体応答率の差 (P204-P301) [両側 95%CI] ^{d)} (%)	0.7 [-4.4, 2.4]	

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) : 10～111433)

N : 解析対象例数、N1 : 初回免疫前及び評価時点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

a) 両側 95%CI は抗体価の対数変換値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) P204 試験の追加免疫 28 日目時点又は P301 試験の初回免疫後 57 日目時点の抗体価を従属変数とし、群変数 (P204 試験の 6 カ月～5 歳、P301 試験の 18～25 歳) を固定効果とした共分散分析

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 (生後 6 カ月～1 歳及び 2 歳～生後 36 カ月 : 発熱 (38℃以上)、易刺激性/泣き、眠気、食欲低下、生後 37 カ月～5 歳 : 発熱 (38℃以上)、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) : 治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象、急性心筋炎又は心膜炎⁹⁾、AESI¹⁰⁾、MAAE : 治験薬接種後から治験期間中

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の発現割合を表 7 及び表 8 に示す。また、治験薬接種後 28 日までにいずれかの年齢層で 2 例以上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表 9 のとおりであり、グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表7 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（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）

事象名		生後6カ月～1歳 N=122	
		全 Grade	Grade 3 以上
		n (%)	n (%)
局所性	全体	56 (45.9)	2 (1.6)
	疼痛	48 (39.3)	0
	紅斑/発赤	14 (11.5)	2 (1.6)
	腫脹/硬結	15 (12.3)	1 (0.8)
	リンパ節症 ^{a)}	6 (4.9)	0
全身性	全体	81 (66.4)	4 (3.3)
	発熱 ^{b) c)}	13 (10.7)	3 (2.5)
	易刺激性/泣き	64 (52.5)	0
	眠気	34 (27.9)	1 (0.8)
	食欲低下	32 (26.2)	0

N：解析対象例数、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) 発現割合の解析対象（データを提出した例数）は121例

c) 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8 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（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		全 Grade	Grade 3 以上
		n (%)	n (%)
局所性	2～5歳	N=31	
	全体	19 (61.3)	0
	疼痛	18 (58.1)	0
	紅斑/発赤	1 (3.2)	0
	腫脹/硬結	3 (9.7)	0
	リンパ節症 ^{a)}	1 (3.2)	0
全身性	2歳～生後36カ月	N=6	
	全体	4 (66.7)	0
	発熱 ^{b)}	0	0
	易刺激性/泣き	4 (66.7)	0
	眠気	2 (33.3)	0
	食欲低下	1 (16.7)	0
	生後37カ月～5歳	N=25	
	全体	12 (48.0)	1 (4.0)
	発熱 ^{b)}	1 (4.0)	1 (4.0)
	頭痛	5 (20.0)	0
	疲労	8 (32.0)	0
	筋肉痛	3 (12.0)	0
	関節痛	2 (8.0)	0
	悪心/嘔吐	1 (4.0)	0
悪寒	2 (8.0)	0	

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）

表9 治験薬接種後28日までにいずれかの年齢層で2例以上に認められた非特定有害事象及び副反応の発現割合
(P204試験パート1:安全性解析対象集団)

	生後6カ月～1歳 N=122		2～5歳 N=31	
	有害事象	副反応	有害事象	副反応
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	31 (25.4)	3 (2.5)	8 (25.8)	2 (6.5)
上気道感染	8 (6.6)	0	2 (6.5)	0
無症候性 COVID-19	4 (3.3)	0	1 (3.2)	0
中耳炎	3 (2.5)	0	0	0
COVID-19	3 (2.5)	0	0	0
鼻漏	3 (2.5)	0	0	0
咳嗽	2 (1.6)	0	1 (3.2)	0
鼻閉	2 (1.6)	0	0	0
注射部位硬結	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
発熱	2 (1.6)	0	0	0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

データカットオフ日(2023年6月1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。

重篤な有害事象は追加免疫後28日間にはいずれの年齢層でも認められなかった。追加免疫後28日以降データカットオフ日(2023年6月1日)までに、重篤な有害事象は2～5歳の年齢層では認められず、生後6カ月～1歳の年齢層では1例(咽頭膿瘍/レンサ球菌感染)に認められ、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断され、転帰は回復であった。

7.3 海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: mRNA-1273-P306試験[パート2]、実施期間:2022年6月～継続中(データカットオフ日:2023年3月21日))

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盲検非対照試験であり、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2から構成されており、本申請では、追加免疫に係るパート2の成績が提出された。

パート2においては、P204試験で初回免疫として1価(起源)ワクチン25µgを2回接種した被験者(目標被験者数:480例)¹⁶⁾を対象に、追加免疫として2価(起源/BA.1)ワクチンを接種したときの安全性及び免疫原性が米国の16施設で検討された。

用法・用量は、初回免疫2回目接種から4カ月後以降に2価(起源/BA.1)ワクチン10µgを単回筋肉内に接種することとされた。

追加免疫として治験薬の接種を受けた539例(生後6カ月～1歳114例、2～5歳425例)がFAS及び安全性解析対象とされた。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539例全例が特定有害事象解析対象集団とされた。FASのうち、追加免疫後の免疫原性データが利用可能であり、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、HAARTによる治療中であるHIV患者を除く467例(生後6カ月～1歳99例及び2～5歳368例)がPPISとされ、PPISのうち治験薬接種前(追加免疫前)のSARS-CoV-2検査が陰性の319例(生後6カ月～1歳71例及び2～5歳248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。

¹⁶⁾ P306試験パート2及び対照とするP204試験のPPIS-Negをそれぞれ289例確保した場合、以下の検討での検出力はそれぞれ90%以上となる。PPIS-Negからの除外割合を40%と想定し、P306試験パート2の目標被験者数は480例とされた。

- ・オミクロン株BA.1系統に対する中和抗体のGM値に基づくGMR(P306試験/P204試験)を1.5と仮定し、優越性を評価する。
- ・オミクロン株BA.1系統に対する中和抗体の抗体応答率をP306試験で90%、P204試験で80%と仮定し、抗体応答率の差について非劣性を評価する。

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、追加免疫後 28 日目のオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体 (PsVNA (50%阻害希釈倍率)) の GM 値及び抗体応答率並びに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 57 日目 (2 回目接種後 28 日目) の結果¹⁷⁾に対する優越性又は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価 (初回免疫 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。優越性及び非劣性の基準は以下のとおりとされ、4 つの基準を全て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。

- オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GM 値に基づく GMR (P306 試験 (生後 6 カ月～5 歳、追加免疫後 28 日目) / P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳、初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目))) の両側 95%CI の下限が 1.0 を上回る (優越性)
- オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の抗体応答率の差 (P306 試験 (生後 6 カ月～5 歳、追加免疫後 28 日目) - P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳、初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目))) の両側 95%CI の下限が -5% を上回る (非劣性)
- 起源株に対する中和抗体の GM 値に基づく GMR (P306 試験 (生後 6 カ月～5 歳、追加免疫後 28 日目) / P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳、初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目))) の両側 95%CI の下限が 0.667 を上回る (非劣性)
- 起源株に対する中和抗体の抗体応答率の差 (P306 試験 (生後 6 カ月～5 歳、追加免疫後 28 日目) - P204 試験 (生後 6 カ月～5 歳、初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目))) の両側 95%CI の下限が -10% を上回る (非劣性)

免疫原性の主要評価項目の結果は表 10 のとおりであった。各中和抗体の GMR 及び抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値はいずれも優越性又は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。なお、初回免疫 2 回目接種から追加免疫までの期間の中央値 [範囲] は 7.85 [4.0, 12.1] カ月であった。

¹⁷⁾ PPIS のうち、初回免疫 1 回目接種前に SARS-CoV-2 検査陰性の集団 (PPIS-Neg) が対象とされた。

表 10 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及び抗体応答率の比較 (P306 試験パート 2 : PPIS-Neg)

		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
		1 価 (起源) ワクチン 初回免疫 25 µg + 2 価 (起源/ BA.1) ワクチン 追加免疫 10 µg N=319	1 価 (起源) ワクチン 初回免疫 25 µg N=590	1 価 (起源) ワクチン 初回免疫 25 µg + 2 価 (起源/ BA.1) ワクチン 追加免疫 10 µg N=319	1 価 (起源) ワクチン 初回免疫 25 µg N=590
GMC					
初回免疫 1 回目接種前	n	309	347	311	575
	GMC [両側 95%CI] ^{b)}	4.1 [4.1, 4.2]	5.4 [5.1, 5.7]	5.3 [5.2, 5.4]	7.7 [7.4, 8.0]
治験薬接種後 28 日目 ^{a)}	n	309	380	311	557
	GMC [両側 95%CI] ^{b)}	788.4 [704.0, 883.0]	65.7 [60.6, 71.3]	4729.1 [4299.6, 5201.6]	1559.4 [1459.2, 1666.6]
	N1	309	244	311	548
	初回免疫前からの GMFR [両側 95%CI] ^{b)}	191.0 [170.5, 213.9]	12.2 [11.0, 13.7]	891.7 [808.9, 983.0]	202.8 [188.3, 218.4]
追加免疫前	n	311		318	
	GMC [両側 95%CI] ^{b)}	36.3 [33.1, 39.8]		354.6 [328.4, 382.8]	
治験薬接種後 28 日目 ^{a)}	n	313	380	315	557
	GMC [両側 95%CI] ^{b)}	792.1 [708.1, 886.1]	65.7 [60.6, 71.3]	4734.1 [4308.9, 5201.2]	1559.4 [1459.2, 1666.6]
	N1	306		314	
	追加免疫前からの GMFR [両側 95%CI] ^{b)}	21.9 [19.8, 24.3]		13.2 [12.1, 14.5]	
	GLSM [両側 95%CI] ^{c)}	792.1 [716.5, 875.6]	65.7 [60.0, 72.0]	4734.1 [4328.0, 5178.4]	1559.4 [1457.7, 1668.3]
	GMR (P306/P204) [両側 95%CI] ^{c)}		12.052 [10.526, 13.799]		3.036 [2.714, 3.396]
抗体応答率					
n1/N1		306/309	210/244	311/311	545/548
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{d)} (%)		99.0 [97.2, 99.8]	86.1 [81.1, 90.2]	100 [98.8, 100.0]	99.5 [98.4, 99.9]
抗体応答率の差 (P306-P204) [両側 95%CI] ^{e)} (%)		13.0 [8.9, 18.0]		0.5 [-0.7, 1.6]	

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) : 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 : 初回免疫前及び評価時点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

a) P306 試験 : 追加免疫後 28 日目、P204 試験 : 初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目)

b) 両側 95%CI は抗体価の対数変換値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

c) P306 試験の追加免疫後 28 日目時点又は P204 試験の初回免疫後 57 日目時点の抗体価を従属変数とし、群変数 (2 価ワクチン、1 価ワクチン) を説明変数とし、年齢層 (生後 6 カ月~1 歳、2 歳~5 歳) で調整した共分散分析

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 (生後 6~36 カ月 : 発熱 (38°C 以上)、易刺激性/泣き、眠気、食欲低下、生後 37 カ月~5 歳 : 発熱 (38°C 以上)、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) : 治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象、急性心筋炎又は心膜炎 ⁹⁾、AESI ¹⁰⁾、MAAE : 治験薬接種後から治験期間中

治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 11 に示す。

表 11 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 (P306 試験パート 2 : 特定有害事象解析対象集団)

事象名		N=539		
		N1	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
局所性	全体	539	269 (49.9)	6 (1.1)
	疼痛	539	243 (45.1)	3 (0.6)
	紅斑/発赤	539	35 (6.5)	2 (0.4)
	腫脹/硬結	539	31 (5.8)	3 (0.6)
	リンパ節症 ^{a)}	539	34 (6.3)	0
全身性	全体	539	265 (49.2)	13 (2.4)
	発熱 ^{b)}	539	39 (7.2)	3 (0.6)
	頭痛	274	39 (14.2)	3 (1.1)
	疲労	274	88 (32.1)	5 (1.8)
	筋肉痛	274	34 (12.4)	1 (0.4)
	関節痛	274	25 (9.1)	1 (0.4)
	悪心/嘔吐	275	22 (8.0)	1 (0.4)
	悪寒	274	16 (5.8)	0
	易刺激性/泣き	228	121 (53.1)	3 (1.3)
	眠気	228	47 (20.6)	0
	食欲低下	228	52 (22.8)	1 (0.4)

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（鼠径部）の腫脹又は圧痛

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

治験薬接種後 28 日目までに認められた非特定有害事象及び副反応の発現割合は、22.4% (121/539 例) 及び 2.4% (13/539 例) であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。1%以上に認められた有害事象は上気道感染 5.8% (31 例)、中耳炎 1.9% (10 例)、発熱 1.7% (9 例)、鼻漏 1.5% (8 例) 及び COVID-19 1.1% (6 例) であり、1%以上に認められた副反応はなかった。

データカットオフ日 (2023 年 3 月 21 日) までに、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。

重篤な有害事象は治験薬後 28 日間には認められず、追加免疫後 28 日以降データカットオフ日 (2023 年 3 月 21 日) までに 9/539 例 (1.7%) (RS ウイルス細気管支炎 2 例、中耳炎・肺炎、パラインフルエンザウイルス感染、RS ウイルス感染、脱水、小脳性運動失調、熱性痙攣、アデノイド肥大各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との関連なしと判断され、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~4 歳の小児を対象とした本剤の追加免疫 (1 回 0.25 mL (mRNA 量として 25 µg)) 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。

日本において、本剤は、SARS-CoV-2 による感染症の予防を効能・効果として、1 価 (起源) ワクチン以外の製剤について、12 歳以上の者に対しては 1 回 0.5 mL の接種、5 歳以上 12 歳未満の者に対しては 1 回 0.25 mL の接種、生後 6 カ月以上 5 歳未満の者に対しては初回免疫として 1 回 0.25 mL の 2 回接種の用法・用量がそれぞれ承認されている。以前は 6 歳以上の者を対象に初回免疫及び追加免疫が承認されていたものの、2024 年 4 月に、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」(令和 6 年 3 月 6 日付け医薬薬審発 0306 第 4 号/医薬安発 0306 第 1 号) に基づき 5 歳以上の者における用法・用量を簡素化し、12 歳未満小児の年齢区分を「5 歳以上 12 歳未満」及び「生後 6 カ月以上 5 歳未満」とするよう用法・用量を改訂した。以上の経緯から、本申請は、生後 6 カ月以上 5 歳未満 (生後 6 カ月~4 歳) の者を対象とした追加免疫 (1 回 0.25 mL (mRNA 量として 25 µg)) を追加するための医

薬品承認事項一部変更承認申請であるが、臨床データパッケージに含めた臨床試験における被験者の年齢層の区分は生後6カ月以上6歳未満（生後6カ月～5歳）となっている。

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。小児を対象とした開発は、成人における安全性及び有効性のデータが得られた後、順次、接種対象を低年齢層に移行するよう進め、COVID-19ワクチン開発に関するFDAのガイダンス¹⁸⁾¹⁹⁾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応答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。

本申請の主たる臨床試験成績は1価（起源）ワクチン又は2価（起源/BA.1）ワクチンによる追加免疫を評価したP204試験パート1の追加免疫に係る成績及びP306試験パート2の成績である。成人において追加免疫により効果が増強するエビデンスが得られたことから、P204試験の実施計画書を改訂し（治験実施計画書改訂第7版、2022年2月18日改訂）、パート1の被験者全例及びパート2の6～11歳の被験者を対象に初回免疫の2回目接種から6カ月以上経過した後に1価（起源）ワクチンによる追加免疫を行い、評価を実施することとした。追加免疫の用法・用量は、6～11歳の小児では1価（起源）ワクチン25µg、生後6カ月～5歳の小児では1価（起源）ワクチン10µgを1回接種とし、追加免疫の用量は追加免疫時点の年齢によって決定することとし、2～5歳として試験に組み入れられ追加免疫時点で6歳の誕生日を過ぎていた者に対しては、1価（起源）ワクチン25µgを接種した。追加免疫による有効性は、非劣性基準に基づき、P204試験のパート1の生後6カ月～5歳の被験者で追加免疫として10µgの接種後28日目における免疫応答を、18歳以上の者を対象に発症予防効果を評価したP301試験の18～25歳の集団での初回免疫後57日目（2回目接種後28日目）における免疫応答と比較することにより評価した。なお、治験実施計画書の改訂（治験実施計画書第9版、20██年██月██日改訂）により、追加免疫未接種のパート1及びパート2の全年齢層の被験者に対して、1価（起源）ワクチンに代わり2価（起源/BA.1）ワクチンによる追加免疫の機会を提供することとしたが、2価（起源/BA.1）ワクチンによる追加免疫を受けた被験者を対象とした免疫原性の評価は行っていない。

P306試験パート2においては、2価（起源/BA.1）ワクチンによる追加免疫の評価を行うため、P204試験において1価（起源）ワクチンによる初回免疫を受けた生後6カ月～5歳の被験者を組み入れ、初回免疫の2回目接種から4カ月以上経過した後に、2価（起源/BA.1）ワクチン10µgを1回接種した。追加免疫による有効性は、非劣性基準に基づき、2価（起源/BA.1）ワクチンによる追加免疫後28日目における免疫応答を、P204試験における1価（起源）ワクチンによる初回免疫後57日目（2回目接種後28日目）の同年齢層における免疫応答と比較することにより評価した。

P204試験のパート1及びP306試験のパート2いずれの試験においても試験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10µg及び2価（起源/BA.1）ワクチン10µgの追加免疫による有効性は期待できると考えた（7.2、7.3及び7.R.2参照）。また、安全性についていずれの試験でも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）。

P204試験パート1の追加免疫及びP306試験パート2での生後6カ月～5歳の小児に対する追加免疫の用法・用量は、本申請における用法・用量（1回0.25mL（mRNA量として25µg））とは異なる。これは、米国及び欧州では初回免疫と追加免疫の整合性を図り接種スケジュールを簡素化するため、生後6カ月～4歳の小児に対する追加免疫としての本剤の用量が臨床試験における用量である10µgではな

¹⁸⁾ Guidance for Industry: Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19（2023年10月）

¹⁹⁾ Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19（2022年3月31日）

く 25 µg と設定されているためであり、現在までに生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として 25 µg を接種したときの臨床試験成績は得られていない。しかしながら、6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として 25 µg を接種したときの有効性は追加免疫として 10 µg を接種したときの有効性と同等以上であると考えられ（7.R.5 参照）、安全性についてはこれまでに得られている臨床試験成績から説明可能と考えることから（7.R.3 参照）、本申請において、追加免疫の用量を 0.25 mL（mRNA として 25 µg）とした。

なお、20 歳以上の者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り、「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 医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）（以下、「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）」）において、変異株対応ワクチンの免疫原性が親ワクチンの免疫原性と類似していることが海外臨床試験において評価されており、親ワクチンの製造販売承認の際に国内臨床試験で免疫原性及び安全性が確認されていれば追加の国内臨床試験を行う必要はないとされていること等から、本邦における生後 6 カ月～5 歳の小児を対象とした追加免疫の用法・用量の開発に際しては、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、P204 試験パート 2 の初回免疫、P204 試験パート 1 の追加免疫及び P306 試験パート 2 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」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。本邦では、「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）」において、追加免疫としての変異株ワクチン接種の有効性評価について、変異株ワクチンを追加免疫として接種した際の免疫応答と、親ワクチン（既承認の SARS-CoV-2 ワクチン）による初回免疫後の免疫応答の比較により評価する方法を示している。また、「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）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、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すとともに、異なる年齢層に対して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おり、「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」（令和 4 年 7 月 15 日 医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部）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」で示した免疫原性に基づく有効性評価の考え方を追加免疫用が開発される新たな有効成分を含むワクチンに対して適用する際の考え方を示している。

以上のガイダンス等を踏まえると、申請者の説明のとおり、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する追加免疫に係る本剤の開発において、COVID-19 発症予防効果が確認されている年齢集団における免疫応答との比較により生後 6 カ月～5 歳の小児における 1 価（起源）ワクチンによる追加免疫の有効性を評価した P204 試験パート 1 の結果、及び生後 6 カ月～5 歳の小児を対象とし、1 価（起源）ワクチンによる初回免疫後の免疫応答との比較により 2 価（起源/BA.1）ワクチンによる追加免疫の有効性を評価した P306 試験パート 2 の結果から、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する追加免疫の有効性を評価することは可能と判断した。ただし、申請用量である 25 µg を追加免疫として接種した場合の臨床試験成績は得られていないため、用法・用量の設定については 7.R.5 項において検討する。安全性については、追加免疫に係る主要な試験である P204 試験パート 1 及び P306 試験パート 2 における追加免疫として 10 µg 接種をしたときの結果に加え、25 µg を反復接種したときの安全性データとして提出された P204 試験パート 2 の初回免疫（初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性（SARS-CoV-2 感染歴あり）集団）の結果についても確認することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、生後 6 カ月～4 歳の小児における本剤の追加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 歳の小児における本剤の追加免疫の有効性（免疫原性）は、1 価（起源）ワクチンを用いた P204 試験のパート 1 及び 2 価（起源/BA.1）ワクチンを用いた P306 試験のパート 2 で評価した。

P204 試験パート 1 の追加免疫に係る評価における主要評価項目である追加免疫後 28 日目の免疫応答について、P301 試験における 18～25 歳の集団での初回免疫後 57 日目（2 回目接種後 28 日目）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ったことから、事前に規定された非劣性の成功基準を達成した（7.2 参照）。P204 試験パート 1 の集団と比較対象である P301 試験の集団の被験者背景は体重、人種及び民族を除いて同様であった（表 12）。P301 試験では、P204 試験パート 1 の集団と比較して、「ヒスパニック系又はラテン系民族」の被験者の割合及び人種のうち有色人種となる被験者の割合が高かった。しかしながら、P204 試験パート 1 の部分集団解析において、人種及び民族による免疫応答の実質的な差は認められなかったことから、これらの試験間での比較は可能と考える。

表 12 被験者背景の比較（P204 試験パート 1：PPIS-Neg）

		P204 試験パート 1 追加免疫 (生後 6 カ月～5 歳)	P301 試験初回免疫 (18～25 歳)
		1 価（起源）ワクチン 10 µg N=76	1 価（起源）ワクチン 100 µg N=296
		n (%)	n (%)
性別	男	40 (52.6)	143 (48.3)
	女	36 (47.4)	153 (51.7)
人種	白人	62 (81.6)	207 (69.9)
	黒人	1 (1.3)	29 (9.8)
	アジア人	4 (5.3)	30 (10.1)
	多民族	6 (7.9)	14 (4.7)
	その他 ^{a)} ・不明	3 (3.9)	16 (5.4)
民族	ヒスパニック系/ラテン系	7 (9.2)	78 (26.4)
	ヒスパニック系/ラテン系以外	69 (90.8)	216 (73.0)
	不明	0	2 (0.7)
体重 (kg)	中央値 (最小値、最大値)	11.36 (6.6, 19.5)	73.60 (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

P204 試験パート 1 の主要評価項目について、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の評価結果を表 13 に示す。追加免疫前の血清中和抗体の GMC は、SARS-CoV-2 検査結果が陰性の集団と比較して、陽性の集団で高かったが、陽性の被験者においても追加免疫により血清中和抗体価が上昇した。したがって、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果（SARS-CoV-2 感染歴）によらず、追加免疫により血清中和抗体価が上昇することが確認された。

表 13 追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の起源株に対する血清中和抗体価 (P204 試験パート 1 : PPIS)

追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		陰性 N=76	陽性 N=20
GMC			
初回免疫 (1 回目接種) 前	n	72	18
	GMC [両側 95%CI]	9.8 [8.8, 10.9]	8.7 [6.9, 11.0]
追加免疫前	n	72	18
	GMC [両側 95%CI]	340.6 [283.7, 408.8]	3474.3 [1857.8, 6497.2]
追加免疫後 28 日目	n	76	20
	GMC [両側 95%CI]	5457.2 [4525.7, 6580.3]	11327.7 [8578.2, 14958.4]
GMFR (追加免疫後 28 日目/ 追加免疫前)	N1	72	18
	GMFR [両側 95%CI]	15.8 [12.8, 19.4]	3.1 [1.9, 5.0]
抗体応答率			
n1/N1		72/72	18/18
抗体応答率 [両側 95%CI] (%)		100 [95.0, 100.0]	100 [81.5, 100.0]

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) : 10~111433)

N : 解析対象例数、N1 : 追加免疫前及び評価時点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)

P306 試験パート 2 の主要評価項目である追加免疫後 28 日目の免疫応答について、P204 試験の同じ年齢層 (生後 6 カ月~5 歳) の初回免疫後 57 日目 (2 回目接種後 28 日目) の結果と比較したところ、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 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、また、各中和抗体の抗体応答率の差はいずれも非劣性の限界値を上回り、事前に規定された成功基準を達成した (7.3 参照)。P306 試験のパート 2 の集団と比較対象である P204 試験の集団の被験者背景は年齢を除き概ね同様であった (表 14)。

表 14 被験者背景の比較 (P306 試験パート 2 : PPIS-Neg)

		P306 試験パート 2 2 価 (起源/BA.1) ワクチン 10 µg N=319	P204 試験 1 価 (起源) ワクチン 25 µg N=590
		n (%)	n (%)
性別	男	166 (52.0)	301 (51.0)
	女	153 (48.0)	289 (49.0)
人種	白人	259 (81.2)	434 (73.6)
	黒人	8 (2.5)	37 (6.3)
	アジア人	13 (4.1)	33 (5.6)
	多民族	35 (11.0)	65 (11.0)
	その他 ^{a)} ・不明	4 (1.3)	21 (3.6)
民族	ヒスパニック系/ラテン系	33 (10.3)	104 (17.6)
	ヒスパニック系/ラテン系以外	286 (89.7)	483 (81.9)
	不明	0	3 (0.5)
体重 (kg)	中央値 (最小値、最大値)	15.09 (8.4, 31.1)	13.23 (7.0, 34.8)
年齢 (歳)	中央値 (最小値、最大値)	3 (0.9, 5.0)	2 (0.5, 5.0)

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

また、P306 試験パート 2 の主要評価項目について、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の評価結果は表 15 のとおりであり、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果によらず、2 価 (起源/BA.1) ワクチンの追加免疫によって中和抗体価が上昇することが確認された。

表 15 追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別のオミクロン株 BA.1 及び起源株に対する血清中和抗体価
(P306 試験パート 2 : PPIS)

追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		オミクロン株 BA.1 系統		起源株	
		陰性 N=319	陽性 N=148	陰性 N=319	陽性 N=148
GMC					
初回免疫 (1 回目 接種) 前	n	309	103	311	110
	GMC [両側 95%CI] ^{a)}	4.1 [4.1, 4.2]	4.2 [4.0, 4.3]	5.3 [5.2, 5.4]	5.6 [5.3, 6.0]
追加免疫前	n	311	138	318	142
	GMC [両側 95%CI] ^{a)}	36.3 [33.1, 39.8]	423.5 [351.4, 510.3]	354.6 [328.4, 382.8]	1731.7 [1458.0, 2056.9]
追加免疫後 28 日 目	n	313	137	315	145
	GMC [両側 95%CI] ^{a)}	792.1 [708.1, 886.1]	2179.7 [1903.0, 2496.6]	4734.1 [4308.9, 5201.2]	6930.0 [6205.9, 7738.6]
GMFR (追加免疫 後 28 日目 / 追加 免疫前)	N1	306	128	314	139
	GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	21.9 [19.8, 24.3]	5.5 [4.6, 6.6]	13.2 [12.1, 14.5]	4.2 [3.6, 4.8]
抗体応答率					
n1/N1		306/309	103/103	311/311	108/108
抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)} (%)		99.0 [97.2, 99.8]	100 [96.5, 100.0]	100 [98.8, 100.0]	100 [96.6, 100.0]

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 : 追加免疫前及び評価時点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

a) 両側 95%CI は抗体価の対数変換値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) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

以上、P204 試験パート 1 において生後 6 カ月～5 歳における追加免疫後の免疫応答と P301 試験の 18～25 歳の集団における初回免疫後の免疫応答との免疫ブリッジングが成功したことから、成人において初回免疫により得られた COVID-19 の発症予防効果等が生後 6 カ月～5 歳の小児への追加免疫によっても得られると考える。また、P306 試験パート 2 における 2 価 (起源/BA.1) ワクチンによる追加免疫後の免疫応答と P204 試験の同年齢層への 1 価 (起源) ワクチン初回免疫後の免疫応答とを比較した結果及びこれまでに実施した種々の変異株対応ワクチンの臨床試験成績から、1 価 (起源) ワクチンで認められた有効性と同等の有効性が変異株対応ワクチンの追加免疫によっても期待できると考える。追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の結果から、今後さらに拡大すると考えられる追加免疫前に SARS-CoV-2 感染歴のある小児集団においても同様の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

生後 6 カ月～5 歳の小児への追加免疫の有効性に係る検討において、P204 試験パート 1 における 1 価 (起源) ワクチンによる追加免疫後の免疫応答について、P301 試験の 18～25 歳の集団における初回免疫後の免疫応答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たこと、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から、生後 6 カ月～5 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。また、P306 試験パート 2 における生後 6 カ月～5 歳の小児への 2 価 (起源/BA.1) ワクチンによる追加免疫後の免疫応答について、P204 試験の同年齢層への 1 価 (起源) ワクチン初回免疫後の免疫応答を対照とした評価における試験の成功基準が達成され、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果に関わらず 2 価 (起源/BA.1) 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から、生後 6 カ月～5 歳の小児において、初回免疫として 25 μg を 2 回接種した後 2 価 (起源/BA.1) ワクチン 10 μg による追加免疫を行った際の有効性は期待できると判断する。これらの結果を踏まえ、追加免疫の用量を 25 μg と設定することについては、7.R.5 項で検討する。

なお、生後 6 カ月～4 歳の日本人小児を対象とした本剤の追加免疫に係る臨床試験成績は得られていないが、成人に対する初回免疫に係る開発中に実施された国内臨床試験において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 試験パート 1 の結果及び P306 試験パート 2 の結果を踏まえると、生後 6 カ月～4 歳の日本人小児においても、1 価（起源）ワクチン 10 µg 又は 2 価（起源/BA.1）ワクチン 10 µg による追加免疫の有効性は期待できると考える。

また、本申請において提出された臨床試験成績は、1 価（起源）ワクチン又は 2 価（起源/BA.1）ワクチンの接種後の成績である。一方で、現在も SARS-CoV-2 は変異株が出現しており、断続的に流行を繰り返していることから、その時々で流行している変異株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンが継続的に提供されることが求められている。本剤については、品質特性に関する分析・評価、臨床試験成績等に基づきワクチンの抗原株の変更が承認され、さらに、抗原株の変更によりその品質及び安全性が変更の影響を受けない蓋然性が高く、免疫原性が非臨床試験によって予見できるワクチンとして、2023/2024 シーズンの 1 価（XBB.1.5）ワクチンや 2024/2025 シーズンの SARS-CoV-2 オミクロン株 JN.1 系統対応ワクチンが承認されており、今後も、「新型コロナウイルスワクチンの株の変更に関する取扱い等について（通知）」（令和 6 年 5 月 23 日付け医薬審発 0523 第 1 号、医薬監麻発 0523 第 3 号）に基づき、品質試験成績及び非臨床試験成績の取得により、ワクチンの抗原株の変更が行われることが想定される。上述のとおり、P306 試験パート 2 の結果から、変異株に対応した 2 価（起源/BA.1）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有効性が期待できること、これまでに得られている臨床試験成績から、年齢層によらず有効性は期待できることから、生後 6 カ月～4 歳の小児への追加免疫においても、既承認の接種対象と同様に変異株対応ワクチンの有効性は期待できると考える。

7.R.3 安全性について

本剤を生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として接種したときの安全性について、申請者は以下のように説明している。

現在、生後 6 カ月～4 歳の小児への初回免疫の用法・用量としては、1 回 0.25 mL（25 µg）の 2 回接種が承認されている。本申請における追加免疫の申請用量は 1 回 25 µg であるが、現在までに生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として 25 µg を接種したときの臨床試験成績は得られていない。しかしながら、生後 6 カ月～4 歳の小児に 25 µg を接種したときの安全性は、以下のことから説明できると考える。

(1) 臨床試験における有害事象の発現状況について

1) P204 試験パート 2（初回免疫）

生後 6 カ月～1 歳の小児における 1 価（起源）ワクチン 25 µg による初回免疫時の局所性の特定有害事象について、1 回目接種後及び 2 回目接種後の発現割合は、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果によらず同程度であった（表 2）。SARS-CoV-2 検査結果が陽性、陰性のいずれの被験者集団でも一貫して、局所性の特定有害事象の発現割合は 1 回目接種後よりも 2 回目接種後で増加した。グレード 3 の事象はわずかであり、グレード 4 の事象は認められなかった。また、全身性の特定有害事象について、発現割合は SARS-CoV-2 検査結果によらず同程度であり、発熱を除いて 1 回目接種後及び 2 回目接種後で同程度であった（表 2）。発熱の発現割合は SARS-CoV-2 検査結果が陽性、陰性のいずれの被験者集団でも 1 回目接種後に比べ 2 回目接種後に増加したものの、多くはグレード 3 未満であった。

2～5歳の小児における1価（起源）ワクチン25µgによる初回免疫時の局所性の特定有害事象について、1回目接種後及び2回目接種後の発現割合は、初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果によって臨床的に意味のある差は認められず、全身性の特定有害事象についても、1回目接種後及び2回目接種後の発現割合はSARS-CoV-2検査結果によらず同程度であった（表3）。発熱の発現割合は1回目接種後、2回目接種後のいずれにおいてもSARS-CoV-2検査陰性の集団と比較して陽性の集団で高かったが（SARS-CoV-2検査陽性、陰性の順に1回目接種後13.1%及び8.5%、2回目接種後20.2%及び16.6%）、大半の事象の重症度はグレード3未満であった。

治験薬各回接種後28日間の非特定有害事象の発現状況について、いずれの年齢層においても初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果によって臨床的に意味のある差は認められなかった（表16）。

表16 初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果別の治験薬各回接種後28日間に発現した非特定有害事象の概要
(P204試験パート2：安全性解析対象集団)

	1価（起源）ワクチン25µg群		プラセボ群	
	生後6カ月～1歳			
初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果	陰性 N=1767	陽性 N=133	陰性 N=594	陽性 N=47
非特定有害事象	941 (53.3)	69 (51.9)	306 (51.5)	22 (46.8)
重篤	12 (0.7)	0	0	0
MAAE	559 (31.6)	43 (32.3)	180 (30.3)	18 (38.3)
Grade 3以上	25 (1.4)	1 (0.8)	4 (0.7)	0
AESI	5 (0.3)	0	0	0
非特定副反応	310 (17.5)	20 (15.0)	89 (15.0)	5 (10.6)
重篤	1 (<0.1)	0	0	0
MAAE	28 (1.6)	1 (0.8)	7 (1.2)	0
Grade 3以上	13 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.5)	0
AESI	2 (0.1)	0	0	0
	2～5歳			
初回免疫前のSARS-CoV-2検査結果	陰性 N=2697	陽性 N=267	陰性 N=897	陽性 N=82
非特定有害事象	1121 (41.6)	102 (38.2)	358 (39.9)	31 (37.8)
重篤	2 (<0.1)	1 (0.4)	1 (0.1)	0
MAAE	636 (23.6)	58 (21.7)	223 (24.9)	18 (22.0)
Grade 3以上	20 (0.7)	2 (0.7)	9 (1.0)	0
AESI	4 (0.1)	0	1 (0.1)	0
非特定副反応	264 (9.8)	18 (6.7)	77 (8.6)	7 (8.5)
重篤	0	0	0	0
MAAE	34 (1.3)	1 (0.4)	7 (0.8)	2 (2.4)
Grade 3以上	17 (0.6)	1 (0.4)	8 (0.9)	0
AESI	2 (<0.1)	0	1 (0.1)	0

N：解析対象例数、n：発現例数

2) P204試験パート1（追加免疫）

初回免疫として1価（起源）ワクチン25µgを2回接種した生後6カ月～5歳の被験者に、追加免疫として1価（起源）ワクチン10µgを1回接種したときの局所性及び全身性の特定有害事象は、より高い年齢の集団に本剤を追加免疫として接種したときの既知の安全性プロファイルと概ね同様であった。多くの事象はグレード3未満であり、グレード3（3.9%）及びグレード4（0.7%（発熱1例））の事象はわずかであった。特定有害事象の発現時期は概ね接種後1～2日以内（中央値1.0日）であり、持続期間の中央値は2.0日であった。

追加免疫前のSARS-CoV-2検査結果別の局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は表17及び表18のとおりであり、SARS-CoV-2検査結果によらず追加免疫としての接種（3回目接種）の忍容性は良好であることが示された。

表 17 追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合 (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)

追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		陰性 N=75		陽性 N=29	
事象名		全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
局所性	全体	38 (50.7)	1 (1.3)	13 (44.8)	1 (3.4)
	疼痛	34 (45.3)	0	10 (34.5)	0
	紅斑/発赤	7 (9.3)	1 (1.3)	5 (17.2)	1 (3.4)
	腫脹/硬結	9 (12.0)	1 (1.3)	3 (10.3)	0
	リンパ節症 ^{a)}	4 (5.3)	0	1 (3.4)	0
全身性	全体	51 (68.0)	2 (2.6)	18 (62.1)	2 (6.9)
	発熱 ^{b)}	8 (10.8) *	1 (1.4)	3 (10.3)	2 (6.9)
	易刺激性/泣き	42 (56.0)	0	14 (48.3)	0
	眠気	23 (30.7)	1 (1.3)	7 (24.1)	0
	食欲低下	21 (28.0)	0	7 (24.1)	0

N: 解析対象例数、n: 発現例数、*: 解析対象例数は 74 例

a) 注射部位側の腋窩 (単径部) 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 18 追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象の発現割合 (2～5 歳)
(P204 試験パート 1: 特定有害事象解析対象集団)

追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		陰性		陽性	
事象名		全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
局所性	2～5 歳	N=23		N=6	
	全体	15 (65.2)	0	3 (50.0)	0
	疼痛	14 (60.9)	0	3 (50.0)	0
	紅斑/発赤	1 (4.3)	0	0	0
	腫脹/硬結	3 (13.0)	0	0	0
	リンパ節症 ^{a)}	1 (4.3)	0	0	0
全身性	2 歳～生後 36 カ月	N=5		N=1	
	全体	3 (60.0)	0	1 (100.0)	0
	発熱 ^{b)}	0	0	0	0
	易刺激性/泣き	3 (60.0)	0	1 (100.0)	0
	眠気	2 (40.0)	0	0	0
	食欲低下	1 (20.0)	0	0	0
	生後 37 カ月～5 歳	N=18		N=5	
	全体	11 (61.1)	1 (5.6)	0	0
	発熱 ^{b)}	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0
	頭痛	4 (22.2)	0	0	0
	疲労	7 (38.9)	0	0	0
	筋肉痛	3 (16.7)	0	0	0
	関節痛	2 (11.1)	0	0	0
悪心/嘔吐	0	0	0	0	
悪寒	2 (11.1)	0	0	0	

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)

追加免疫後 28 日までの非特定有害事象の発現割合は全体的に低く (表 9)、グレード 3 以上の事象は認められず、認められた事象の多くはこの年齢層に一般的に認められる呼吸器関連の感染症とその関連症状を反映していた。データカットオフ日までに、治験中止に至った有害事象、MIS-C、治験薬に関連した重篤な有害事象及び治験薬に関連した AESI は報告されなかった。また、心筋炎及び心膜炎は認められなかった。追加免疫後 28 日以降に AESI であるてんかん及び多形紅斑が各 1 件報告されたが、治験薬との関連なしと判断された。追加免疫後 28 日以降に 2 件の重篤な有害事象 (咽頭膿瘍及びレンサ球菌感染) が 1 例に認められ、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断され、転帰は回復であった。全体

的に認められた事象は本剤の既知の安全性プロファイルと齟齬がなかった。また、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果によって追加免疫後 28 日間の非特定有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 19）。

表 19 追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の追加免疫後 28 日間に発現した非特定有害事象の概要
(P204 試験パート 1: 安全性解析対象集団)

追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果	生後 6 カ月～1 歳		2～5 歳	
	陰性 N=75	陽性 N=29	陰性 N=23	陽性 N=6
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
非特定有害事象	24 (32.0)	2 (6.9)	5 (21.7)	3 (50.0)
重篤	0	0	0	0
MAAE	11 (14.7)	0	4 (17.4)	1 (16.7)
非特定副反応	3 (4.0)	0	1 (4.3)	1 (16.7)
重篤	0	0	0	0
MAAE	0	0	0	0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

3) P306 試験パート 2 (追加免疫)

初回免疫として 1 価 (起源) ワクチン 25 µg を 2 回接種した被験者を対象に、追加免疫として 2 価 (起源/BA.1) ワクチンを接種したときの局所性及び全身性の特定有害事象の大部分はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の事象はわずか (全体で 3.5%) で、グレード 4 の事象は認められなかった (表 11)。発現時期は概ね接種後 1～2 日以内であり、持続期間は大部分の事象で 1 日であった。

追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の局所性及び全身性の特定有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果によらず、追加免疫としての接種 (3 回目接種) の忍容性は良好であることが示された。

表 20 追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の特定有害事象の発現割合 (P306 試験パート 2: 特定有害事象解析対象集団)

追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果		陰性 N=353		陽性 N=170	
事象名		全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
局所性	生後 6 カ月～5 歳	N1=353		N1=170	
	全体	176 (49.9)	4 (1.1)	86 (50.6)	2 (1.2)
	疼痛	159 (45.0)	2 (0.6)	80 (47.1)	1 (0.6)
	紅斑/発赤	24 (6.8)	2 (0.6)	9 (5.3)	0
	腫脹/硬結	21 (5.9)	2 (0.6)	7 (4.1)	1 (0.6)
	リンパ節症 ^{a)}	25 (7.1)	0	8 (4.7)	0
全身性	全体	N1=353		N1=170	
	発熱 ^{b)}	175 (49.6)	6 (1.7)	83 (48.8)	7 (4.1)
	易刺激性/泣き	23 (6.5)	1 (0.3)	15 (8.8)	2 (1.2)
	易刺激性/泣き	N1=148		N1=72	
	眠気	83 (56.1)	2 (1.4)	33 (45.8)	1 (1.4)
	食欲低下	38 (25.7)	0	7 (9.7)	0
	食欲低下	38 (25.7)	1 (0.7)	14 (19.4)	0
	頭痛	N1=177		N1=91	
	疲労	23 (13.0)	1 (0.6)	15 (16.5)	2 (2.2)
	筋肉痛	55 (31.1)	1 (0.6)	31 (34.1)	4 (4.4)
	関節痛	20 (11.3)	1 (0.6)	13 (14.3)	0
	悪心/嘔吐	13 (7.3)	1 (0.6)	11 (12.1)	0
悪寒	13 (7.3)	0	9 (9.8) *	1 (1.1)	
悪寒	11 (6.2)	0	5 (5.5)	0	

N: 解析対象例数、N1: 各事象のデータを提出した例数、n: 発現例数

*: データを提出した例数 92 例

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)

追加免疫後 28 日目までの非特定有害事象の発現頻度は全体的に低く、グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。発現した事象の多くは、生後 6 カ月～5 歳に一般的に認められる呼吸器関連の感染症及びその関連事象を反映していた。データカットオフ日までに、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。重篤な有害事象は追加免疫後 28 日間には認められず、追加免疫後 28 日以降では 9/539 例 (1.7%) (RS ウイルス細気管支炎 2 例、中耳炎/肺炎、パラインフルエンザウイルス感染、RS ウイルス感染、脱水、小脳性運動失調、熱性痙攣、アデノイド肥大各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との関連なしと判断され、転帰は回復であった。AESI は追加免疫後 28 日間に 1 例 (多形紅斑²⁰⁾ に、追加免疫後 28 日目以降データカットオフ日までに 3 例 (熱性痙攣 2 例及び痙攣発作 1 例) に認められ、このうち多形紅斑が治験薬との関連ありと判断された。心筋炎、心膜炎、MIS-C、アナフィラキシー及び重度の過敏症は認められなかった。追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の追加免疫後 28 日間の非特定有害事象の発現割合は表 21 のとおりであり、SARS-CoV-2 検査結果により臨床的に意味のある差は認められなかった。

²⁰⁾ 歳の女兒、治験薬接種後 1 日目に発現し、発現から 7 日後に回復した。重症度は軽度であった。この女兒は直前に細菌性毛包炎に対して多形紅斑との関連が知られているスルファジアジン銀の投与を受けていた。

表 21 追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果別の追加免疫後 28 日間に発現した非特定有害事象の概要
(P306 試験パート 2 : 安全性解析対象集団)

追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果	陰性 N=353	陽性 N=170
	n (%)	n (%)
非特定有害事象	77 (21.8)	43 (25.3)
重篤	0	0
MAAE	53 (15.0)	28 (16.5)
AESI	0	1 (0.6)
非特定副反応	6 (1.7)	6 (3.5)
重篤	0	0
MAAE	1 (0.3)	2 (1.2)
AESI	0	1 (0.6)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

4) 追加免疫として本剤 25 µg を 1 回接種した際の臨床試験結果

P204 試験パート 1 では、追加免疫の用量は追加免疫時点の年齢によって決定し、初回免疫前に 2～5 歳として組み入れた被験者のうち追加免疫の対象となった時点で 6 歳の誕生日を過ぎていた被験者には追加免疫の用量を 6 歳以上の用量である 25 µg とした。9 例が初回免疫として 1 価（起源）ワクチン 25 µg を 2 回接種後、追加免疫として 1 価（起源）ワクチン 25 µg を 1 回接種された。

これらの被験者では、グレード 3 以上の局所性及び全身性有害事象は認められなかった。特定有害事象の発現日の中央値は 1.0 日、持続期間の中央値は 3.0 日であった。非特定有害事象について、追加免疫後 28 日以内では 1/9 例 (11.1%) に、データカットオフ日まででは、5/9 例 (55.6%) に認められ、いずれも非重篤で治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象、AESI、治験中止に至った有害事象は報告されなかった。被験者数が少ないものの、全体として、初回免疫として本剤 25 µg を 2 回接種後に追加免疫として 25 µg を接種した被験者において、安全性に関する懸念は認められなかった。

なお、初回免疫として 1 価（起源）ワクチン 25 µg を 2 回接種後に追加免疫として 1 価（起源）ワクチン 25 µg を接種された 9 例のうち 6 例が追加免疫前に SARS-CoV-2 検査結果陰性の免疫原性評価対象集団とされた。これら 6 例での、追加免疫後 28 日目における起源株に対する血清中和抗体の GMC [両側 95%CI] は 6,223.7 [2,801.3, 13,827.2] であった。これは、初回免疫として 1 価（起源）ワクチン 25 µg を 2 回接種後に追加免疫として 1 価（起源）ワクチン 10 µg を接種された被験者の結果 (5,457.2 [4,525.7, 6,580.3]) と同程度であった。

(2) 製造販売後における安全性情報について

2024 年 9 月 17 日（データベースロック日）までに集積された生後 6 カ月～5 歳の小児における製造販売後安全性情報は以下のとおりである。全体として、大半の事象が有害事象を伴わないワクチン接種上の事象であり、報告された反応原性事象はこれまでに本剤接種後に発現することが知られている事象を反映していた。その他の報告された事象には新たな傾向及び特異な傾向は認められなかった。

1) 1 価（起源ワクチン）に係る報告

累計で 1,830 例 3,945 件（うち重篤 94 例 214 件）が報告され、そのうち医学的に確認された症例は 1,629 例、死亡は 2 例であった。報告された症例の性別は女児 834 例 (45.6%)、男児 871 例 (47.6%)、不明／未報告 125 例 (6.8%) であり、年齢（平均値）は 2.4 歳（標準偏差 1.3）であった。報告地域はラテンアメリカ (47.7%)、米国 (36.9%)、欧州経済領域 (8.7%) の順であった。報告された事象 (PT) は件数の多い順に、有害事象なし (563 件)、発熱 (533 件)、ワクチン接種部位疼痛 (499 件) 等であった。報告された事象のうち 6 割程度は接種回数に関する情報が記載されておらず、接種回数の情報が

記載されている報告の内訳は、1回目接種後 824 件、2回目接種後 603 件、3回目接種後 73 件及び4回目接種後 2 件であった。

2) 2価（起源／BA.1）ワクチンに係る報告

累計で 8 例 21 件（うち重篤 4 例 9 件）が報告され、そのうち医学的に確認された症例は 3 例、死亡は 1 例であった。報告された症例の性別は女兒 5 例（62.5%）、男児 2 例（25.0%）、不明／未報告 1 例（12.5%）で、年齢（平均値）は 1.9 歳（標準偏差 1.4）であった。報告地域の大部分は英国（62.5%）及びカナダ（37.5%）であった。報告された事象（PT）は、妊娠時の胎児の曝露（2 件）、不適切な年齢の患者への製品適用（2 件）等であった。報告された事象の接種回数に関する情報の内訳は、2回目接種後 2 件、4回目接種後 3 件、不明 16 件であった。

3) 2価（起源／BA.4-5）ワクチンに係る報告

生後 6 カ月～1 歳の小児において、累計で 188 例 461 件（重篤なし）が報告され、そのうち医学的に確認された症例は 187 例であった。報告された症例の性別は女兒 86 例（45.7%）、男児 81 例（43.1%）、不明／未報告 21 例（11.2%）であり、年齢（平均値）は 0.8 歳（標準偏差 0.4）であった。報告地域の大部分は米国（96.8%）であった。報告された事象（PT）は件数の多い順に、有害事象なし（306 件）、誤った製品の適用（161 件）、期限切れの製品使用（97 件）等であり、報告された事象の大半は製品接種上の問題であった。報告された事象のうち 5 割程度は接種回数に関する情報が記載されておらず、接種回数の情報が記載されている報告の内訳は、1回目接種後 120 件、2回目接種後 72 件及び3回目接種後 16 件であった。

2～5 歳の小児において、累計で 155 例 378 件（うち重篤 2 例 2 件）が報告され、そのうち医学的に確認された症例は 152 例、死亡は 2 例であった。報告された症例の性別は女兒 61 例（39.4%）、男児 66 例（42.6%）、不明／未報告 28 例（18.1%）であり、年齢（平均値）は 3.4 歳（標準偏差 1.1）であった。報告地域の大部分は米国（91.0%）であった。報告された事象（PT）は、有害事象なし（136 件）、誤った製品の適用（51 件）、期限切れの製品使用（51 件）等であり、大半の事象はワクチン接種上の事象であった。報告された事象のうち 7 割程度は接種回数に関する情報が記載されておらず、接種回数の情報が記載されている報告の内訳は、1回目接種後 42 件、2回目接種後 43 件、3回目接種後 23 件及び4回目接種後 2 件であった。

4) 1価（XBB.1.5）ワクチンに係る報告

生後 6 カ月～1 歳の小児において、累計で 101 例 246 件（重篤なし）が報告され、そのうち医学的に確認された症例は 100 例で、死亡は報告されなかった。報告された症例の性別は女兒 40 例（39.6%）、男児 49 例（48.5%）、不明／未報告 12 例（11.9%）であり、年齢（平均値）は 1.0 歳（標準偏差 0.4）であった。報告地域は米国（91.1%）、カナダ（7.9%）及び日本（1.0%）であった。報告された事象（PT）は件数の多い順に、有害事象なし（91 件）、期限切れの製品使用（39 件）、過量投与（21 件）等であり、大半はワクチン接種上の事象であった。報告された事象のうち 6 割程度は接種回数に関する情報が記載されておらず、接種回数の情報が記載されている報告の内訳は、1回目接種後 52 件、2回目接種後 34 件、3回目接種後及び4回目接種後各 2 件であった。

2～5 歳の小児において、累計で 139 例 322 件（うち重篤 4 例 5 件）が報告され、全例が医学的に確認され、死亡は報告されなかった。報告された症例の性別は女兒 63 例（45.3%）、男児 51 例（36.7%）、

不明／未報告 25 例（18.0%）であり、年齢（平均値）は 3.5 歳（標準偏差 1.2）であった。報告地域の大部分は米国（83.5%）、カナダ（5.0%）及び台湾（5.0%）であった。報告された事象（PT）件数の多い順に、有害事象なし（107 件）、期限切れの製品使用（44 件）、偶発的過量投与（22 件）等であり、大半はワクチン接種上の事象であった。報告された事象のうち 6 割程度は接種回数に関する情報が記載されており、接種回数の情報が記載されている報告の内訳は、1 回目接種後 60 件、2 回目接種後 18 件、3 回目接種後 26 件、4 回目接種後 11 件及び 5 回目接種後 2 件であった。

5) 日本からの症例報告

生後 6 カ月～4 歳までの小児において、日本から 4 例（異常感・注射部位知覚低下・ワクチン接種部位疼痛、食欲減退・不活発、有害事象なし・過量投与・誤った製品の適用、発熱各 1 例）の報告があった。全例が非重篤で、3 例が女児、1 例が性別不明であった。4 例のうち、1 例（起源）ワクチン接種後の報告が 2 例、1 例（XBB.1.5）ワクチン接種後の報告が 2 例であった。

また、2024 年 9 月 18 日から同年 12 月 17 日までの期間中に報告された事象には、SARS-CoV-2 オミクロン株 JN.1 系統対応ワクチン及び SARS-CoV-2 オミクロン株 KP.2 系統対応ワクチンの接種後に報告された事象が含まれるが、新たな傾向及び特異な傾向は認められず、生後 6 カ月～5 歳の小児に対する本剤の接種に関し、新たな臨床的に重要な安全性情報は特定されなかった。

以上、本剤の安全性についてまとめると、以下の理由から生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として 25 µg を接種したときの安全性は説明可能であると考えられる。

- P204 試験パート 1 及び P306 試験パート 2 において、生後 6 カ月～5 歳の小児に対して初回免疫として 1 例（起源）ワクチン 25 µg を 2 回接種した後に追加免疫として 1 例（起源）ワクチン 10 µg 又は 2 例（起源／BA.1）ワクチン 10 µg を単回接種した際の安全性プロファイルは、初回免疫後の安全性プロファイルと類似しており、新たな安全性の懸念は認められなかったこと。
- 初回免疫前又は追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果（SARS-CoV-2 感染歴の有無）により本剤接種後の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず忍容性が良好であったこと。
- P204 試験パート 2 における初回免疫前に SARS-CoV-2 検査結果陽性の生後 6 カ月～5 歳の小児に初回免疫として 1 例（起源）ワクチン 25 µg を 2 回接種した際の安全性の成績、及び P306 試験パート 2 における初回免疫で 25 µg を接種し追加免疫前に SARS-CoV-2 検査結果陽性の生後 6 カ月～5 歳の小児に、追加免疫として 2 例（起源／BA.1）ワクチン 10 µg を接種した際の安全性の成績は、25 µg を反復接種した場合と同様と想定することは可能であり、これらの安全性の成績からは新たな安全性の懸念は認められていないこと。
- 小児を対象とした開発プログラム全体（P203 試験²¹⁾、P204 試験、P306 試験）で 10,000 例以上の 17 歳未満の小児が、100 µg、50 µg 又は 25 µg による初回免疫の接種を受け、このうち約 3,000 例が追加免疫として 50 µg、25 µg 又は 10 µg の接種を受けている。これらのデータの総合的な評価からも、生後 6 カ月～4 歳の小児を対象とした 25 µg の接種は支持されること。
- 生後 6 カ月～4 歳の小児を対象とした本剤 25 µg 用量の追加免疫は、米国、カナダ、欧州等において既に承認されており、新たな安全性の懸念は確認されていないこと。

²¹⁾ 12～17 歳の小児を対象に米国で実施された海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（無作為化観察者盲検プラセボ対照試験）。1 例（起源株）ワクチン 100 µg による初回免疫の安全性、免疫原性及び有効性を評価する試験として開始され、その後、試験実施計画書の改訂により、1 例（起源株）ワクチン 50 µg による追加免疫の安全性及び免疫原性を評価するパートが追加された。

機構は、以下のように考える。

生後 6 カ月～5 歳の小児に追加免疫として 1 価（起源）ワクチン 10 µg を接種した P204 試験パート 1 及び追加免疫として 2 価（起源／BA.1）ワクチン 10 µg を接種した P306 試験パート 2 において、死亡及び因果関係のある重篤な有害事象の発現はなかった。追加免疫後に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がグレード 1 又はグレード 2 であり、非特定有害事象は全てグレード 1 又はグレード 2 で多くの事象は治験薬との因果関係が否定されており、これらの安全性データにおいて追加免疫前の SARS-CoV-2 検査結果によって臨床的に意味のある差異はなかった。また、これらの試験結果は、より高い年齢層の小児集団及び成人に対する初回免疫及び追加免疫に係る既知の安全性情報並びに生後 6 カ月～5 歳の小児に対する初回免疫に係る既知の安全性情報と比較して大きく異なることを確認し、新たな懸念はないと判断した。

現在も SARS-CoV-2 は変異株が出現しており、断続的に流行を繰り返していることから、その時々で流行している変異株に対応した SARS-CoV-2 ワクチンが継続的に提供されることが求められている。生後 6 カ月～5 歳の小児に対する 1 価（起源）ワクチン又は 2 価（起源／BA.1）ワクチンによる追加免疫時の安全性成績、海外における製造販売後の安全性情報、これまでに本邦において流通した変異株対応ワクチンについて抗原株の違いによる安全性上の懸念は示されていないこと等を踏まえると、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する追加免疫時の安全性については、抗原株の違いに関わらず忍容可能と想定できる。以上より、生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として本剤 10 µg を接種したときの安全性は許容可能と考える。

生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として本剤 25 µg を接種したときの臨床試験成績は得られていないものの、P204 試験パート 1 の 9 例の被験者において初回免疫として 1 価（起源）ワクチン 25 µg を接種した後に追加免疫として 1 価（起源）ワクチン 25 µg を接種しており、これらの被験者において、追加免疫として 10 µg を接種したときの安全性情報と比較して大きな懸念となる有害事象の発現は認められていないことを確認した。また、P204 試験パート 2 の試験成績より、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査結果（陽性／陰性）により本剤 25 µg を 2 回接種したときの安全性の結果に臨床的に意味のある違いは認められていないこと、海外における製造販売後の安全性情報より、生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として 1 回 25 µg を接種したときの安全性に懸念を生じるような報告は認められていないことも踏まえると、生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として本剤 25 µg を接種したときの安全性は許容可能と考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

COVID-19 は 2019 年 12 月に確認されて以降、全世界に急速に拡大した。SARS-CoV-2 が出現した頃と比較して、COVID-19 の社会的緊急性は低くなっているものの、今なお公衆衛生上の重要な課題である。パンデミック初期には重度の COVID-19、入院及び死亡は小児では成人よりも少なかった（MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 60: 1081-8）ものの、オミクロン株流行期（2022 年 1 月～2023 年 1 月）には、乳幼児及び小児の重症化率（COVID-19 関連入院の年齢別累積率）は高かった（COVID-NET Interactive

Dashboard²²⁾。また、COVID-19 は、依然として 0～19 歳の感染症及び呼吸器疾患による死亡の主要な原因であり、インフルエンザや肺炎を上回っている (JAMA Netw Open 2023; 6: e2253590)。

SARS-CoV-2 オミクロン株に対する 1 価 (起源) ワクチンの有効性は、SARS-CoV-2 起源株やデルタ株に対する有効性よりも低く、COVID-19 に対する有効性を維持するためには、現在流行中の変異株に対応したワクチンによる追加免疫が必要であることが成人及び小児で明らかになっている (Nat Med 2022; 28: 1042-9, Nat Med 2022; 28: 1063-71)。現時点でも、5 歳未満の小児における COVID-19 の発症、COVID-19 関連入院、COVID-19 後遺症 (MIS-C や PASC 等) 及び死亡の予防にはアンメットニーズが存在することから、5 歳以上の年齢層と同様に、生後 6 カ月～4 歳の小児においても、本剤の追加免疫を可能とすることは意義がある。

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。

SARS-CoV-2 ワクチンの定期接種は、2024 年 10 月 1 日から自治体により 65 歳以上の高齢者等を対象に年 1 回実施されている。日本感染症学会は、SARS-CoV-2 は変異株が繰り返し出現し COVID-19 の流行は今後も続くこと、SARS-CoV-2 ワクチンの発症予防効果は数カ月で減衰することが知られており、免疫を維持するには追加免疫を繰り返すことが望まれること等の理由から定期接種の対象者以外の者においても SARS-CoV-2 ワクチン接種を推奨する見解を出している (「COVID-19 ワクチンに関する提言 (第 10 版) -JN.1 対応ワクチンの任意接種を中心に-」 (2024 年 12 月 16 日 一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会・COVID-19 ワクチンタスクフォース))。日本小児科学会は、国内小児に対する COVID-19 の疾病負荷は依然として存在することから、入院を含む重症化を予防する手段としてのワクチン接種は有効であり、今後も生後 6 カ月～17 歳の全ての小児への SARS-CoV-2 ワクチン接種 (初回免疫及び適切な時期の追加免疫) が望ましく、特に重症化リスクが高い基礎疾患のある小児への接種を推奨するとしている (「2024/25 シーズンの小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方」 (2024 年 10 月 27 日 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会))。

本申請の主要な根拠として提出された P204 試験パート 1 及び P306 試験パート 2 において、申請された用量である 25 µg を追加免疫として接種した際の評価を行った臨床試験成績はない。しかしながら、有効性 (7.R.2 項)、安全性 (7.R.3 項) 及び用法・用量 (7.R.5 項) について検討した結果、生後 6 カ月～4 歳の小児における本剤 25 µg の追加免疫による有効性は期待でき、安全性についても許容可能と判断した。

日本小児科学会による「2024/25 シーズンの小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方」において、小児への SARS-CoV-2 ワクチン接種が望ましい理由として、5 歳以上の小児は既感染又はワクチンによる SARS-CoV-2 に対する抗体保有割合が高いものの、4 歳以下、さらに月齢が下がるほど抗体を保有していない小児の割合が高くなると考えられること、2022 年 1 月 1 日から同年 9 月 30 日までの SARS-CoV-2 関連の 20 歳未満の死亡例 62 例のうち、現地調査等が可能かつ外的な要因を除いた 46 例について調査した結果、7 例が 1 歳未満、27 例が基礎疾患なし、調査時点でのワクチン接種対象者 (5 歳以上) 24 例のうち 21 例 (88%) がワクチン未接種であったと報告されていること (Emerg Infect Dis 2024; 30: 1589-98)、SARS-CoV-2 オミクロン株以降熱性痙攣を発症する割合が増加したと報告されていること (J Pediatric Infect Dis Soc 2022; 11: 514-517) 等を挙げており、これらを踏まえると、依然として小児においても COVID-19 の疾病負荷は存在し、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。

²²⁾ https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19_3.html (最終確認日: 2025 年 3 月 5 日)

また、流行する変異株は常に変化しており、今後も新たな変異株が出現することが想定されることから、追加免疫を実施することは重要である。本邦において生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として接種可能な SARS-CoV-2 ワクチンはコミナティ筋注²³⁾のみである現状を踏まえると、本剤においても生後 6 カ月～4 歳の小児に対する追加免疫を可能とし、生後 6 カ月～4 歳の小児における追加免疫用のワクチンの選択肢を増やすことの臨床的意義はあると考える。

7.R.5 用法・用量について

本申請の申請内容である「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」の生後 6 カ月以上 5 歳未満の小児における追加免疫について、申請時の用法・用量は以下のとおり設定されていた。

〈12 歳以上の者〉

1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

〈5 歳以上 12 歳未満の者〉

1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

〈生後 6 ヶ月以上 5 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。

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)

申請者は用法・用量について、以下のように説明している。

今回の申請において有効性及び安全性の主要な根拠となった P204 試験パート 1 及び P306 試験パート 2 における追加免疫の接種量は 1 回 10 µg である。しかし、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する追加免疫の接種量は、米国及び欧州において、用法及び用量の簡素化のために 25 µg に設定されていることから、本邦における申請用量は米国及び欧州と同様に 25 µg とした。米国及び欧州において、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する追加免疫の接種量が 25 µg となった経緯は以下のとおりである

〈米国〉

- 2023 年 1 月 26 日に開催された FDA の VRBPAC²⁴⁾において、SARS-CoV-2 ワクチンの用法・用量の簡素化が推奨された。当時 10 µg が設定されていた生後 6 カ月～5 歳の者への追加免疫を含め、小児の接種用量を 25 µg に標準化することを FDA から要請されたことを受け、Moderna TX, Inc. は 2023 年 4 月 7 日に用法及び用量の変更を FDA に申請し、2023 年 4 月 18 日に生後 6 カ月～5 歳の小児に対する追加免疫の接種量を 10 µg から 25 µg に変更することが EUA の下で認められた。
- 2023 年 4 月 19 日に行われた ACIP において、ワクチン製造業者間で SARS-CoV-2 ワクチンの用法及び用量の年齢区分が異なることによる医療現場での混乱が指摘されたことから、Moderna TX, Inc. は本剤の年齢区分を他社の SARS-CoV-2 ワクチンに合わせ、生後 6 カ月～4 歳の小児には SARS-CoV-2 ワクチン未接種の場合は 25 µg の 2 回接種、接種済みの場合は 25 µg の 1 回接種を FDA に提案し、FDA は 2023 年 11 月にこれらの変更へ合意した。

²³⁾ 販売名「コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用 3 人用」

²⁴⁾ VRBPAC January 26, 2023 FDA Briefing Document (<https://www.fda.gov/media/164699/download> (最終確認日: 2025 年 3 月 5 日))

- 2023年9月11日、FDAは2023/24シーズンの本剤（1価（XBB.1.5）ワクチン）について、簡素化された用法・用量を承認し、5歳以上の小児には50 µgの1回接種、生後6カ月～4歳の小児にはSARS-CoV-2ワクチン未接種の場合は25 µgの2回接種、接種済みの場合は25 µgの1回接種が行われることとなった。

<欧州>

- 2022年12月6日、EMAのETFは、追加免疫のみが承認されていたSARS-CoV-2ワクチン（2価（起源/BA.4-5）ワクチン）が初回免疫にも使用可能との見解を示した²⁵⁾ことを受け、Moderna TX, Inc.は本剤の製品情報（SmPC）をETFの見解に基づき更新するためにType II variationを提出した。
- 2023年7月20日CHMP（The Committee for Medicinal Products for Human Use）は、6歳以上に対する簡素化された用法・用量及び生後6カ月～5歳の小児における初回免疫25 µg 2回接種に関する肯定的な意見を採択した。その後、European Commissionによる承認の際に生後6カ月～4歳の小児における追加免疫25 µg 1回接種も追加された。
- 本剤における小児の年齢区分は当初6～11歳であったが、新たに出現したSARS-CoV-2変異株に対応するSARS-CoV-2ワクチンの組成について2023年6月7日にECDC（European Centre for Disease Prevention and Control）及びEMAが発表した声明²⁶⁾に基づき、5～11歳に変更された。

なお、小児の年齢区分については、日本においても以前は「生後6カ月以上6歳未満の者」「6歳以上12歳未満の者」「12歳以上の者」とし、本剤の用法・用量をそれぞれ設定していたが、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」（令和6年3月6日付け医薬審発0306第4号/医薬安発0306第1号）に基づき、2024年4月に、5歳以上の者における本剤の用法・用量を追加免疫としての記載を主たる用法・用量の記載に改めたことにより、年齢区分を「生後6カ月以上5歳未満の者」、「5歳以上12歳未満の者」、「12歳以上の者」に変更した。

以上の経緯を踏まえ、本申請における追加免疫の対象年齢は臨床試験の対象である生後6カ月～5歳ではなく生後6カ月～4歳とし、追加免疫の1回あたりの用量は、臨床試験での接種量である10 µgではなく、25 µgと設定した。

生後6カ月～4歳の小児に追加免疫として25 µgを接種したときの臨床試験成績はないが、以下のとおり、これまでに実施した用量設定試験において用量増加に伴い一貫して数値的に高い免疫応答がみられたことから、本剤25 µg接種による追加免疫は、本剤10 µg接種による追加免疫と同等以上の有効性が期待できると考える。

- 18歳以上の健康な男性及び非妊産女性を対象とした海外第I相非盲検用量設定試験（DMID Study 20-0003（NCT04283461））において、本剤25 µg、50 µg、100 µg及び250 µg接種を評価した結果、18～55歳、56～70歳及び71歳以上の各年齢層において2回目接種後に用量依存的な中和抗体価の上昇が認められ、GMTは2回目接種後7日目、14日目、28日目、90日目のいずれの評価時点においても、25 µg又は50 µg接種と比較して、100 µg接種が概して高かった。

²⁵⁾ ETF statement on the use of the EMA approved bivalent original/ Omicron BA.4-5 mRNA vaccines for primary series (EMA/922920/2022) (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：2025年3月5日））

²⁶⁾ ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants (<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants>（最終確認日：2025年3月5日））

- 18歳以上の者を対象とした海外第Ⅱ相試験（mRNA-1273-P201試験）のパートAにおいて、本剤50µg及び100µgともに、1回目接種後28日目に抗SARS-CoV-2スパイク結合抗体及び中和抗体が誘導され、GMFRは50µgと比較して、100µg接種が数値的に高かった（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）。
- P204試験パート1の初回免疫に係る評価での用量は、6～11歳では50µg及び100µg、2～5歳では25µg及び50µg、生後6カ月～1歳では25µgであった。初回免疫2回目接種後28日目のSARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体（PsVNA（50%阻害希釈倍率））のGMT [95%CI]（解析対象集団：PPIS）は、6～11歳の年齢層では50µg群1,669.1 [1,504.5, 1,851.6]及び100µg群1,890.2 [1,603.8, 2,227.7]、2～5歳の年齢層では25µg群1,012.5 [848.2, 1,208.6]及び50µg群1,844.1 [1,602.3, 2,122.4]であった。複数用量が評価された年齢層では、高用量群の免疫応答は低用量群と同等又はそれ以上であった。

安全性について、現在までに生後6カ月～4歳の小児に追加免疫として25µgを接種したときの臨床試験成績は得られていないが、これまでに得られた臨床試験成績等から、追加免疫として25µgを接種したときの安全性は説明可能であり、忍容可能と考える（7.R.3参照）

追加免疫の時期（前回の接種からの間隔）について、P204試験パート1及びP306試験パート2では、治験実施計画書において初回免疫2回目接種から追加免疫までの最短の接種間隔はそれぞれ4カ月及び6カ月と設定されていた。P204試験パート1及びP306試験パート2において実際に接種された接種間隔の中央値 [範囲] は、それぞれ10.2 [7.8, 13.8] カ月及び7.85 [4.0, 12.1] カ月であり、接種間隔は様々であったものの、以下のとおり、抗体反応は接種間隔に関わらず一貫していると考えられる。

- P204試験パート1では、追加免疫前のSARS-CoV-2検査陰性の被験者において、追加免疫後28日目のSARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体のGMT [95%CI] は、前回の接種から追加免疫接種までの期間が303日未満の被験者（5,124.1 [4,022.4, 6,527.5]）と303日以上（5,874.9 [4,339.9, 7,952.9]）との間で類似していた。
- P306試験パート2では、追加免疫前のSARS-CoV-2検査陰性の被験者において、2価（起源/BA.1）ワクチンによる追加免疫後28日目のSARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体及びSARS-CoV-2（オミクロン株BA.1系統）に対する中和抗体のGMT [95%CI] は、前回接種から追加免疫接種までの期間が7.85カ月未満（起源株4,200.2 [3,653.3, 4,828.9]）及びオミクロン株BA.1系統663.3 [558.2, 788.1]）及び7.85カ月以上（起源株5,357.6 [4,724.6, 6,075.5]）及びオミクロン株BA.1系統970.5 [837.8, 1,124.3]）のいずれにおいても、十分な上昇が確認できた。
- 12～17歳における追加免疫を評価したP203試験²¹⁾において、追加免疫後28日目のSARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体のGMT [95%CI] は、前回接種から追加免疫接種までの期間が295日未満（7,353.6 [6,600.2, 8,192.9]）と295日以上（6,866.2 [6,090.4, 7,740.9]）との間で類似していた。

また、米国国立衛生研究所（NIH）が助成するDMID21-0012試験において、3カ月（12週間）以上の接種間隔が評価され、初回免疫から少なくとも12週間後に追加免疫を接種した場合、良好な忍容性を示し、追加免疫前と比較して中和抗体価を上昇させることが示された。さらに、前回の接種から少なくとも3カ月後に追加免疫を行うことが、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ等の様々な国々で標準的な推奨事項となっている。

以上のことから、生後 6 カ月～4 歳の小児における追加免疫の接種時期を前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月経過した後と設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

今回の申請において、生後 6 カ月～4 歳の小児に追加免疫として本剤 25 μg を接種したときの臨床試験成績は得られていない。しかし、米国及び欧州において、用法・用量の簡素化のために乳幼児における追加免疫の用量が 25 μg と設定されていることを踏まえ、日本においても、生後 6 カ月～4 歳の小児における追加免疫の用量を米国及び欧州と同じ 25 μg と設定するとの申請者の説明は理解可能である。また、現在、5 歳以上の者に対する本剤の接種量は、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」（令和 6 年 3 月 6 日付け医薬審発 0306 第 4 号／医薬安発 0306 第 1 号）に基づく変更により、初回免疫（SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者に対する 2 回接種）と追加免疫とで同量であり、生後 6 カ月～4 歳の小児においても追加免疫と初回免疫の 1 回接種量を同量とすることは、医療現場での混乱を避け、接種用量間違いによる接種過誤を防ぐための安全管理対策として一定の意義がある。

P204 試験パート 1 及び P306 試験パート 2 の試験成績より、生後 6 カ月～4 歳の小児に対し追加免疫として 10 μg を接種したときの有効性は期待できる（7.R.2 参照）。追加免疫として 25 μg を接種したときの安全性については 7.R.3 項における検討のとおり許容可能であり、用量の増加に伴い数値的に高い免疫応答が見られるとの申請者の説明を踏まえると、追加免疫として 25 μg を接種したときの有効性は、10 μg を接種したときと同等又はそれ以上であることが期待できる。以上より、生後 6 カ月以上～4 歳の小児に対する追加免疫の接種量は、25 μg とすることは可能である。

追加免疫の時期については、申請者の説明及び 5 歳以上の者における本剤の接種時期が「通常、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月経過した後に接種することができる。」とされていることを考慮すると、生後 6 カ月以上～4 歳の小児に対する追加免疫の接種時期についても、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月経過した後と設定することは可能である。

なお、年齢区分の表記について、医療現場における混乱を避ける観点から、他の SARS-CoV-2 ワクチンにおける年齢区分の表記との統一のために現行の表記である「未満」を「以下」に変更し、「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」の用法・用量は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

〈12 歳以上の者〉

1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

〈5 歳以上 11 歳以下の者〉

1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

〈6 カ月以上 4 歳以下の者〉

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。

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・変更）

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検討事項について、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～4 歳の小児に追加免疫として 1 価（起源）ワクチン又は 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、同年齢の日本人小児における本剤の追加免疫に係る安全性情報は得られていない。一方で、本邦において、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する本剤の初回免疫が既に承認されており、現在、生後 6 カ月～4 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ための特定使用成績調査を実施中である。本剤の製造販売後の情報等から、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する重大な安全性の懸念は認められておらず、本剤の臨床試験成績及び国内外での接種経験から、初回免疫と追加免疫で同様の安全性プロファイルが確認されていることを踏まえると、本申請にあたり、本剤の安全性検討事項として新たに設定する事項はないと考える。生後 6 カ月～4 歳の日本人小児に対する本剤の安全性については、実施中の特定使用成績調査により、積極的な情報収集を行う。また、通常の医薬品安全性監視活動として、自発報告等により被接種者を限定しない安全性情報を収集し、新たな安全性検討事項の検討が必要となった場合には、追加の製造販売後調査等の実施の可否を改めて検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている臨床試験成績に基づく安全性評価及び本剤の製造販売後の情報等から、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する本剤の追加免疫に係る安全性は許容可能と判断する（7.R.3 参照）。生後 6 カ月～4 歳の日本人小児における本剤の追加免疫に係る安全性情報は得られていないが、これまでに得られている国内外での本剤の臨床試験成績や接種経験より、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する追加免疫としての本剤の使用についても、既に本邦において承認されている初回免疫と同様の安全性プロファイルであることが推測される。また、本剤の製造販売開始以降、国内外の接種経験から一定の安全性情報が集積され、生後 6 カ月～4 歳の小児に対する新たな安全性上の懸念は認められていないことを考慮すると、市販直後調査及び追加の製造販売後調査は実施せずに、現在実施中の特定使用成績調査及び通常の医薬品安全性監視活動により本剤のリスク管理を行うことは可能と考える。

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する。

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、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）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. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「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」について、生後 6 カ月～4 歳の小児への追加免疫において、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、生後 6 カ月～4 歳の小児に対して本品目による追加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

審査報告 (2)

令和7年4月10日

申請品目

[販売名]	スパイクボックス筋注
[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6年6月28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、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付けについて」に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

1.1 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「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。

また、申請時の用法・用量では、抗原株の異なる製剤毎に用法・用量が書き分けられていたが、申請者より、SARS-CoV-2(起源株)のスパイクタンパク質をコードするmRNAを含む製剤及び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を含む製剤を今後製造する予定がない旨が審査中に説明された。そのため、機構は、本剤の用法・用量について、以下のとおり、適用する製剤の記載を削除し、今後流通する製剤の用法・用量のみの記載に整備することが適切と判断した。

- ~~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0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。~~
~~追加免疫として、1回0.25mL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0.25mL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〉

1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

〈5歳以上12歳未満・11歳以下の者〉

1回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

〈生後6ヵ月以上5歳未満・4歳以下の者〉

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。

追加免疫として、1回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

(取消線部削除、下線部追加・変更)

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、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した、生後6ヵ月～4歳の日本人小児における本剤の追加免疫に係る追加の製造販売後調査等は実施せず、現在実施中の特定使用成績調査及び通常の医薬品安全性監視活動により本剤のリスク管理を行うことは可能とする機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、以上の内容を踏まえ、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を設定すること、及び表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。

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
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ 心筋炎、心膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査(生後6ヵ月以上12歳未満の小児の被接種者) [スパイクボックス筋注] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

(今回の申請において変更なし)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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〉
1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。
〈5 歳以上 ~~12 歳以上~~ 11 歳以下の者〉
1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。
〈生後 6 ヶ月以上 ~~5 歳以上~~ 4 歳以下の者〉
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。
追加免疫として、1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

(取消線部削除、下線部追加・変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practice	予防接種の実施に関する諮問委員会
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
EB ウイルス	Epstein-Barr virus	エプスタインバーウイルス
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ETF	Emergency Task Force	緊急タスクフォース
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
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
GMR	Ratio of geometric mean titers	幾何平均比
HAART	Highly active anti-retroviral therapy	多剤併用療法
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MAAE	Medically-attended adverse event	診療を要した有害事象
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
PASC	Post-acute sequelae of SARS-CoV-2	COVID-19 の罹患後にみられる遷延する神経症候
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
P _s VNA	Pseudovirus neutralization assay	シュードウイルス中和アッセイ
PT	Preferred term	基本語
RS ウイルス	Respiratory syncytial virus	呼吸器合胞体ウイルス
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
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
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 (XBB.1.5) ワクチン	－ (該当なし)	SARS-CoV-2 (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 (アンデュソメラン) を含む 1 価ワクチン
1 価 (起源) ワクチン	－ (該当なし)	SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA (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)	SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA (エラソメラン) 及び SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.1 系統) のスパイクタンパク質をコードする mRNA (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)	SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA (エラソメラン) 及び SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.4-5 系統) のスパイクタンパク質をコードする mRNA (ダベソメラン) (質量比として 1 : 1) を含む 2 価ワクチン
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