

審議結果報告書

令和 3 年 12 月 15 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] COVID-19ワクチンモデルナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 3 年11月10日

[審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 3 年 12 月 15 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 11 年 5 月 20 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

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、副反応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。

特例承認に係る報告書

令和3年12月9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] COVID-19 ワクチンモデルナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年11月10日
[剤形・含量] 1 バイアル中に CX-024414 1.0 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3年11月25日付け薬生薬審発1125第15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、本品目の追加接種について、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]

初回免疫 : 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 : 1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加)

[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2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、副反応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つたと認めるとき、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3年12月2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] COVID-19 ワクチンモデルナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年11月10日
[剤形・含量] 1 バイアル中に CX-024414 を 1.0 mg 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]

初回免疫 : 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 : 0.25 mL を 1 回、通常、初回免疫の 2 回目接種後、6 カ月以上の間隔において、筋肉内に接種する。

(下線部追加)

[目 次]

特例承認に係る報告 (1)	1
申請品目	1
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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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 ..	3
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	3
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	32
9. 特例承認に係る報告 (1) 作成時における総合評価	32

[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

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、本邦においては、「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、接種が開始された。なお、2021 年 11 月 26 日時点で、本剤を含む SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種を完了している者は国民の 75%を超えている (<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (最終確認日：2021 年 11 月 26 日))。

世界的に SARS-CoV-2 ワクチン接種が進められている一方で、2021 年夏頃から世界各地で SARS-CoV-2 の感染再拡大が認められた (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-october-2021> (最終確認日：2021 年 11 月 26 日))。感染再拡大の要因として、感染対策措置解除等の社会活動の制限緩和や、流行の主流が感染・伝播力が強いデルタ株となったこと (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10623-covid19-57.html> (最終確認日：2021 年 11 月 26 日)) が考えられたが、一部の SARS-CoV-2 ワクチン既接種者での感染事例も認められていること (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/breakthrough-cases.html> (最終確認日：2021 年 11 月 30 日)) 等から、SARS-CoV-2 ワクチンの予防効果の減弱も懸念された。

これらの状況を踏まえ、各国又は地域で感染再拡大を抑制するための保健衛生上の措置として、SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫後の者に対する追加接種が実施されている。例えば、イスラエルでは、他国に先行して 2021 年 7 月末から、SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回目接種から 5 カ月以上経過した高齢者を対象に SARS-CoV-2 ワクチンの追加接種が開始され、その後対象年齢は 12 歳以上に拡大されている。

申請者は、本剤初回免疫の免疫原性及び安全性について検討する試験として 2020 年 5 月から実施中であった mRNA-1273-P201 試験の計画を変更し、本剤 2 回目接種から 6 カ月以上経過した被験者に対する本剤の追加接種に係る検討を 2021 年 1 月から開始した。当該試験成績等に基づき、米国では高齢者、基礎疾患を有する者等 COVID-19 の重症化リスクの高い 18 歳以上の者、感染リスクの高い 18 歳以上の者等に対して追加接種を可能とする緊急使用許可が 2021 年 10 月に承認され、2021 年 11 月に 18 歳以上のすべての者へ対象が拡大された。欧州では、18 歳以上を対象とした追加接種に関する条件付き承認の一部変更が 2021 年 10 月に承認されている。本邦では、SARS-CoV-2 ワクチンとして本剤以外に、コミナティ筋注（ファイザー株式会社）及びバキスゼブリア筋注（アストラゼネカ株式会社）が製造販売承認されており、コミナティ筋注については、2021 年 11 月に追加接種に係る用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認がなされている。なお、本剤について、米国では 2021 年 8 月、欧州では同年 10 月に、免疫不全の者に対する初回免疫として 2 回目接種 28 日後以降の 3 回目接種が緊急使用許可又は承認されているが、これらの許可又は承認は公表文献（N Engl J Med 2021; 385: 1244-6、N Engl J Med 2021; 385: 661-2 等）に基づくものであり、本邦において当該用法・用量は申請されていない。

今般、Moderna TX, Inc.により実施された mRNA-1273-P201 試験成績を主要な根拠として、本邦において武田薬品工業株式会社により、本剤の追加接種に係る用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本報告書では、初回免疫にあたる SARS-CoV-2 ワクチン未接種の者に対する 2 回の接種をそれぞれ「1 回目接種」及び「2 回目接種」、2 回目接種から約 6 カ月後の 3 回目接種を「追加接種」とする。

本審査は、「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 3 年 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第 15 号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、追加接種の用量 0.25 mL について、製剤 1 バイアルからの採取回数に関する評価の結果が提出された。

2.R.1 1 バイアルからの採取回数について

本剤は、1 バイアルに、内容液量 5.0 mL あたり原薬 (CX-024414) 1.0 mg を含有する複数回接種用 (1 回 0.5 mL 接種 (初回免疫時) 又は 0.25 mL 接種 (追加接種時)) の懸濁性注射剤である。

申請者は、1 バイアルからの採取回数について以下のように説明している。

1 バイアルからの 0.25 mL の採取回数について、シリンジ及び注射針におけるデッドボリュームの違いによる採取回数をシミュレーション及び実証試験により検討し、デッドボリュームの少ないシリンジ及び注射針の組合せでは 20 回以上の採取が可能であることを確認した。また、20 回まで繰り返し穿刺した場合の容器・施栓系の密閉性及びゴム栓の断片化を評価し、20 回の穿刺は容器・施栓系の機能に影響しないことを確認した。

以上より、1 バイアルからの 0.25 mL の採取回数は最大 20 回とした。追加接種の用量 0.25 mL を採取する場合の 1 バイアルからの採取回数の上限については、医療現場に適切に情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本申請に際し、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

本申請に際し、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

本申請に際し、新たな試験成績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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中の SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、シュードウイルスを用いた中和法により測定され、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質特異的結合抗体は、ELISA 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、臨床薬理試験は実施されていない。

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資料として、評価資料 2 試験及び参考資料 1 試験が提出された (表 1)。評価資料は、初回免疫後の追加接種を検討した mRNA-1273-P201 試験パート B の試験成績、及び mRNA-

1273-P201 試験パート B の比較対象とされた mRNA-1273-P301 試験の初回免疫の試験成績であり、両試験の初回免疫に係る成績については、本剤の初回承認時に評価済みである（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 5 月 17 日付け））。

表 1 臨床試験の概略

資料区分	実施国	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
評価	米国	mRNA-1273-P201 パート B	II a	Part A において初回免疫として本剤を 2 回接種された 18 歳以上の健康人	344 例	本剤 50 µg を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
評価		mRNA-1273-P301 ^{a)}	III	SARS-CoV-2 感染の既往歴のない 18 歳以上の者 ^{b)}	15,184 例	本剤 100 µg を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	有効性 安全性 免疫原性
参考		DMID21-0012 ^{c)}	I / II	米国で緊急使用許可された SARS-CoV-2 ワクチンの接種を 12 週間以上前に完了した 18 歳以上の健康人	154 例	本剤 100 µg を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性

a) 本剤の初回免疫に係る有効性、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（目標例数：30,000 例（本剤群及びプラセボ群 15,000 例／群）として開始された試験。mRNA-1273-P201 パート B の参照データとして本剤群の試験成績のみが提出された。

b) SARS-CoV-2 ワクチン接種歴のある者は除外

c) 本剤以外の SARS-CoV-2 ワクチン接種群も設定されているが、本剤接種群の試験成績のみが提出された。

7.1 海外第 II a 相試験（CTD 5.3.5.1-1：mRNA-1273-P201 試験、実施期間：2020 年 5 月～継続中（データベースロック日 2021 年 6 月 10 日）

mRNA-1273-P201 試験は、18 歳以上の健康人を対象に、本剤の初回免疫に係る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として開始された。初回免疫に係る試験計画の概要は表 2 のとおりである。

表 2 mRNA-1273-P201 試験：初回免疫に係る試験計画の概要（評価済み）

実施国	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
米国	II a	18 歳以上の健康人	本剤 50 µg、100 µg 群：各群 200 例 プラセボ群：200 例	本剤 50 µg、100 µg 又はプラセボのいずれかを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性

7.1.1 mRNA-1273-P201 試験パート B

mRNA-1273-P201 試験（以下、「P201 試験」）は、初回免疫に係る試験（パート A）として開始され、治験薬 2 回目接種後 12 カ月までの観察期間が設定されていたが、2 回目接種から 6 カ月以上経過後の追加接種に係る評価を行うため、観察期間中にパート B の試験計画が追加された¹⁾（治験実施計画書第 1 版作成日：2020 年 12 月 10 日）。

パート B では、パート A で初回免疫として本剤 50 µg 又は 100 µg を 2 回接種された 18 歳以上の被験者のうち、追加接種に同意した 345 例（初回免疫として本剤 50 µg を接種した群（以下、「初回免疫 50 µg 群」）174 例、本剤 100 µg を接種した群（以下、「初回免疫 100 µg 群」）171 例、以下同順）を対象に、2 回目接種から 6 カ月以上経過後に本剤を追加接種した際の安全性及び免疫原性が非盲検下で検討された。本検討は米国 8 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 50 µg を 1 回、筋肉内接種することとされた。

¹⁾ パート B の計画には、本剤 50 µg の追加接種に関する検討以外に、プラセボを接種された被験者に本剤 100 µg を 2 回接種する検討も含まれているが、本申請の申請資料にはプラセボを接種された被験者を対象とした検討の試験成績は含まれていない。

追加接種に同意した 345 例のうち、本剤が追加接種された 344 例（173 例、171 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち、被験者日誌による特定有害事象のデータが得られた 330 例（163 例、167 例）が特定安全性データ解析対象集団とされた。本剤が追加接種され、かつベースライン（追加接種前）及び追加接種 28 日後に免疫原性の評価がなされた 306 例から 11 例（ベースライン時の SARS-CoV-2 感染 10 例及び治験実施計画書からの重大な逸脱 1 例）を除いた 295 例（146 例、149 例）が PP 集団とされ、免疫原性解析対象集団とされた。

安全性解析対象集団における 2 回目接種から追加接種までの間隔の中央値（範囲）は、218.0 日（177～269 日）であった。

免疫原性の主要評価項目である SARS-CoV-2 スパイクタンパク質特異的結合抗体価について、追加接種 28 日後の GMT [両側 95%CI] 及び追加接種前に対する追加接種 28 日後の GMFR [両側 95%CI] はそれぞれ、初回免疫 50 µg 群で 1,068.84 [991.58, 1,152.12] 及び 12.36 [11.11, 13.73]、初回免疫 100 µg 群で 1,080.35 [1,015.47, 1,149.39] 及び 9.87 [8.78, 11.10]、両群を併合した場合は 1,074.68 [1,024.10, 1,127.76] 及び 11.03 [10.18, 11.94] であった。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。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）²⁾ に基づき評価された。

- 特定有害事象：追加接種後 7 日間
 - ・ 局所性（注射部位）：疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結及びリンパ節症³⁾
 - ・ 全身性：頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、悪寒、発熱及び発疹
- 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）：追加接種後 28 日間
- 重篤な有害事象：追加接種後 6 カ月間

本剤追加接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 3 に示す。

²⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>（最終確認日 2021 年 11 月 26 日）

³⁾ 被験者日誌では、注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛として収集された。

表3 追加接種後7日間に認められた特定有害事象 (P201 試験パート B、特定安全性データ解析対象集団)

	初回免疫 50 µg + 追加接種 50 µg N=163		初回免疫 100 µg + 追加接種 50 µg N=167		追加接種 50 µg 全体 N=330	
	N1	n (%)	N1	n (%)	N1	n (%)
局所性(注射部位)(全体)	162	144 (88.9)	167	143 (85.6)	329	287 (87.2)
疼痛	162	144 (88.9)	167	140 (83.8)	329	284 (86.3)
紅斑・発赤	162	10 (6.2)	167	8 (4.8)	329	18 (5.5)
腫脹・硬結	162	12 (7.4)	167	9 (5.4)	329	21 (6.4)
リンパ節症 ^{a)}	162	35 (21.6)	167	34 (20.4)	329	69 (21.0)
全身性(全体)	163	127 (77.9)	167	126 (75.4)	330	253 (76.7)
頭痛	162	97 (59.9)	167	92 (55.1)	329	189 (57.4)
疲労	162	103 (63.6)	167	98 (58.7)	329	201 (61.1)
筋肉痛	162	86 (53.1)	167	82 (49.1)	329	168 (51.1)
関節痛	162	66 (40.7)	167	69 (41.3)	329	135 (41.0)
悪心・嘔吐	162	29 (17.9)	167	19 (11.4)	329	48 (14.6)
悪寒	162	62 (38.3)	167	59 (35.3)	329	121 (36.8)
発熱 ^{b)}	162	13 (8.0)	166	11 (6.6)	328	24 (7.3)
発疹	162	6 (3.7)	167	3 (1.8)	329	9 (2.7)

N=解析対象例数、N1=イベントのデータを提出した例数、n=発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上(口腔内体温)

治験薬接種後 28 日間に認められた非特定有害事象及び副反応(治験薬との因果関係が否定されない有害事象)の発現割合は、初回免疫 50 µg 群で 9.8% (17/173 例) 及び 3.5% (6/173 例)、初回免疫 100 µg 群で 12.9% (22/171 例) 及び 4.1% (7/171 例)、両群を併合した場合は 11.3% (39/344 例) 及び 3.8% (13/344 例) であった。

データベースロック日(2021 年 6 月 10 日)までに、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

データベースロック日以降、安全性のデータ抽出日(2021 年 8 月 16 日)までに、死亡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、初回免疫 50 µg 群で 2 例(肺塞栓症、深部静脈血栓症、心膜炎各 1 例(重複含む))、初回免疫 100 µg 群で 2 例(腱断裂、自然流産各 1 例)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された⁴⁾。

7.1.2 mRNA-1273-P301 試験を参照とした免疫応答の評価(免疫ブリッジング解析)

P201 試験パート B 開始後に、mRNA-1273-P301 試験(以下、「P301 試験」)で得られた本剤 100 µg 初回免疫後の免疫原性データ(データベースロック日 2021 年 5 月 4 日)を参照とした、本剤 50 µg 追加接種後の免疫原性(P201 試験パート B、データベースロック日 2021 年 6 月 10 日)の評価が計画された(免疫ブリッジング解析のための統計解析計画書第 1 版作成日: 2021 年 11 月 11 日)(7.R.2 参照)。

本評価の解析対象集団である PP 免疫原性サブセットは、P201 試験パート B については、P201 試験で免疫原性解析対象集団として規定された PP 集団 295 例(初回免疫 50 µg 群 146 例、100 µg 群 149 例)とされた。P301 試験の PP 免疫原性サブセットは、P301 試験で規定された免疫原性 PP ランダムサブコホートのうち、ベースライン時に COVID-19 感染陽性、HIV 感染、2 回目の接種が 1 回目の接種後 21~42 日に行われていない等の被験者を除く 1,055 例とされた。なお、P301 試験の免疫原性 PP ランダムサブコホートは、P301 試験の本剤群の全被験者から層別ランダムサンプリング(ベースライン時の COVID-19 感染の有無、年齢・COVID-19 重症化リスク、人種的マイノリティで層別)により選択された被験者

⁴⁾ 更なるクリーニングが必要なデータから得られた情報

のうち、治験薬の2回接種を受け、2回目の接種が1回目の接種後21～42日に行われ、かつ主要なデータに影響するような治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者の集団とされた。

主要評価項目はSARS-CoV-2（従来株）に対する血清中和抗体（50%阻害希釈倍率）のGMT及び抗体応答率とされた。いずれも、本剤50 µg追加接種28日後の免疫原性データについて本剤100 µg初回免疫（2回目接種）28日後の免疫原性データに対する非劣性を評価することとされ、GMTと抗体応答率のいずれにおいても事前に設定された非劣性の成功基準が達成された場合に、免疫原性について本剤50 µg追加接種28日後の本剤100 µg初回免疫（2回目接種）28日後に対する非劣性が示されたとみなすこととされた。非劣性の成功基準はFDAのガイダンス「Guidance for Industry: Emergency Use Authorization for vaccines to Prevent COVID-19」（2021年5月）⁵⁾（以下、「FDAガイダンス」）及びFDAとの協議に基づき設定された。抗体応答率評価時のベースラインは、P201試験パートBについては追加接種前の抗体価、P301試験については初回免疫1回目接種前の抗体価とされた。なお、免疫ブリッジング解析のための統計解析計画書第1版において、抗体応答率の評価に用いる抗体応答の定義は米国薬局方（General Chapter <1033> Biological Assay Validation、Critical fold difference）を参考に「抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上に变化した場合、又はベースライン値がLLOQ以上の場合は3.3倍以上に上昇した場合」と規定された。その後、FDAから、「抗体価がLLOQ未満からLLOQ以上に变化した場合」は単にアッセイのばらつきに起因する可能性があり、また、「ベースライン値がLLOQ以上の場合は3.3倍以上に上昇した場合」はアッセイのばらつきによる差を除外するのみとなり、ワクチン接種に対する意味のある免疫学的応答を示さない可能性があることから、主要評価項目の評価においては一般的な抗体応答の定義を用いる必要があるとの指摘を受けたことを踏まえ、抗体応答の定義は「抗体価がLLOQ未満からLLOQの4倍以上に変化した場合、又はベースライン値がLLOQ以上の場合は4倍以上に上昇した場合」に変更された（免疫ブリッジング解析のための統計解析計画書第■版作成日：20■年■月■日）。

P201試験パートB及びP301試験における、従来株に対する血清中和抗体価の結果は表4のとおりであった。

表4 従来株に対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）（PP免疫原性サブセット）

	P201試験パートB ^{a)} 追加接種50 µg N=295	P301試験 初回免疫100 µg N=1,055
ベースライン		
n	294	1,052
GMT [両側95%CI]	125.70 [111.01, 142.32]	9.62 [9.35, 9.90]
追加接種（P201試験）又は2回目接種（P301試験）28日後		
n	295	1,053
GMT [両側95%CI]	1,892.71 [1,728.80, 2,072.16]	1,081.12 [1,019.80, 1,146.14]

N＝解析対象例数、n＝評価時点で欠測データがない例数

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）：18.5～45,118（P201試験）、18.5～4,404（P301試験））

a) 初回免疫として本剤50 µgを接種された被験者と本剤100 µgを接種された被験者を併合

P201試験パートBの本剤追加接種28日後とP301試験の2回目接種28日後の、従来株に対する血清中和抗体価を比較した結果は表5のとおりであった。GMRの両側95%CIの下限値は非劣性マージンとされた0.67を上回り、点推定値は1.0以上であったことから、事前に設定されたGMRに関する非劣性

⁵⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>（最終確認日：2021年11月26日）

の成功基準が達成された。

表5 SARS-CoV-2 血清中和抗体価の比較 (50%阻害希釈倍率) (PP 免疫原性サブセット)

P201 試験パート B ^{a)} 追加接種 50 µg N=295		P301 試験 初回免疫 100 µg N=1,055		GMR [両側 95%CI] ^{b)} (P201 試験パート B 追加接種後 ／P301 試験初回免疫後)
n	GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	n	GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	
295	1,767.94 [1,586.45, 1,970.19]	1,053	1,032.70 [974.21, 1,094.70]	1.71 [1.52, 1.93]

N=解析対象例数、n=評価時点で欠測データがない例数

a) 初回免疫として本剤 50 µg を接種された被験者と本剤 100 µg を接種された被験者を併合

b) P201 試験パート B の本剤追加接種 28 日後及び P301 試験の 2 回目接種 28 日後における抗体価の対数変換値を従属変数、接種群 (P201 試験パート B の本剤 50 µg 追加接種、P301 試験の本剤 100 µg 初回免疫) を説明変数とし、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) を共変数とした共分散分析

P201 試験パート B の本剤追加接種 28 日後と P301 試験の初回免疫 (2 回目接種) 28 日後の血清中和抗体応答率を比較した結果は表 6 のとおりであった。抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値は非劣性マージンとされた -10% を下回り、事前に設定された抗体応答率に関する非劣性の成功基準は達成されなかった。

表6 SARS-CoV-2 血清中和抗体応答率の比較 (50%阻害希釈倍率) (PP 免疫原性サブセット)

P201 試験パート B ^{a)} 追加接種 50 µg N=295		P301 試験 初回免疫 100 µg N=1,055		抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{c)} (P201 試験パート B 追加接種後 －P301 試験初回免疫後)
n/N1	抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)}	n/N1	抗体応答率 [両側 95%CI] ^{b)}	
265/294	90.1 [86.1, 93.3]	1,033/1,050	98.4 [97.4, 99.1]	-8.2 [-12.2, -5.2]

N=解析対象例数、N1=接種前後の両時点で欠測データがない例数、n=抗体応答の基準 (抗体価が LLOQ 未満から LLOQ の 4 倍以上に変化した場合、又はベースライン値が LLOQ 以上の場合は 4 倍以上に上昇した場合) を満たした例数

a) 初回免疫として本剤 50 µg を接種された被験者と本剤 100 µg を接種された被験者を併合

b) Clopper-Pearson 法

c) Miettinen-Nurminen 法

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 追加接種の臨床的意義について

申請者は、本剤追加接種の臨床的意義について、以下のように説明している。

本剤初回承認後に、初回免疫に係る本剤の有効性に関して、臨床試験や海外の報告等から以下の情報が得られている。

① 臨床試験の成績等

P301 試験における有効性の最終解析 (データベースロック日: 2021 年 5 月 4 日、CTD 5.3.5.1-2) の結果は以下のとおりである。

初回免疫に係る有効性の主要な解析対象集団である PP 集団⁶⁾ (本剤群 14,287 例、プラセボ群 14,164 例) において、2 回目接種後 14 日以降に発症した症候性 COVID-19 発症⁷⁾ に基づく VE [両側 95%CI] は、93.2 [91.0, 94.8] %であった。最終解析時点において、無作為化以降の観察期間 (中央値) は 5.3 カ

⁶⁾ FAS のうちベースライン時に SARS-CoV-2 感染がないすべての被験者が mITT 集団とされ、そのうち、事前に規定された期間内に 2 回目の治験薬接種を受け、治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者が PP 集団とされた。

⁷⁾ 症候性 COVID-19 発症は以下とおり定義された。

- ・COVID-19 全身性症状 (38℃以上の発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽喉痛、新たな嗅覚及び味覚障害) が 2 つ以上発現した。
- ・又は、呼吸器系の徴候・症状 (咳嗽、息切れ又は呼吸困難) が 1 つ以上、又は、臨床所見又は放射線画像で肺炎が確認された。
- ・上記 2 つのいずれかに加え、鼻咽頭ぬぐい液検体、鼻腔ぬぐい液検体、唾液又は呼吸器検体のうち 1 つ以上で核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された。

月であった。また、2 回目接種からの経過日数別の症候性 COVID-19 発症に基づく VE [両側 95%CI] は、2 回目接種後 14 日以上 28 日未満 : 91.9 [78.0, 97.9] %、28 日以上 56 日未満 : 91.7 [85.9, 95.5] %、56 日以上 84 日未満 : 94.9 [91.0, 97.4] %、84 日以上 112 日未満 : 92.8 [88.0, 96.0] %、112 日以上 : 91.8 [83.2, 96.6] %であった。また、重症 COVID-19⁸⁾ の発症に基づく VE [両側 95%CI] は 98.2 [92.8, 99.6] % であった。なお、初回承認時において、COVID-19 発症に基づく VE [両側 99.1%CI] は 94.5 [81.8, 98.3] % であり、重症 COVID-19 に基づく VE は 100%であった (COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書 (令和 3 年 5 月 17 日付け))。

進行中の P301 試験において、mITT 集団を対象に 2021 年 7 月 1 日～8 月 27 日に確認された症候性 COVID-19 の発生率を探索的に解析するブレイクスルー感染症例の追跡調査⁹⁾ が行われた。追跡調査において認められた症候性 COVID-19 は、そのほとんどがデルタ株によるものであった。本剤群に割り付けられ、2020 年 7 月 27 日～12 月 16 日に初回免疫 (1 回以上) を受けた被験者 (追跡調査期間¹⁰⁾ の中央値 : 13 カ月) におけるブレイクスルー感染の発生率は 77.1/1,000 人年であり、プラセボ群に割り付けられ、盲検解除後の 2020 年 12 月 29 日～2021 年 4 月 30 日に本剤の初回免疫を受けた被験者 (追跡調査期間¹⁰⁾ の中央値 : 7.9 カ月) におけるブレイクスルー感染の発生率 49.0/1,000 人年より高く、直近にワクチン接種を受けた被験者の方がデルタ株に対する防御レベルが高いことが示された。

なお、P201 試験において本剤を 2 回接種した被験者における血清中和抗体価を経時的に評価したところ、血清中和抗体価は経時的に低下し、2 回目接種から 6～8 カ月後の中和抗体価は 2 回目接種 1 カ月後の中和抗体価に対し、従来株では 1/6～1/7 に低下し、ベータ株、ガンマ株及びデルタ株では約 1/40 に低下した (Nat Med 2021; 27: 2025-31)。

② 本剤を含む mRNA ワクチンに係る海外の疫学調査報告等

ワクチン接種後又は自然感染後 6 カ月までに免疫が減衰することにより、SARS-CoV-2 による再感染又はブレイクスルー感染の一因となる可能性を示唆する報告がある (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf (最終確認日 : 2021 年 11 月 26 日))。また、本剤を含む SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの SARS-CoV-2 感染及び COVID-19 発症に対する有効性が経時的に低下したとの報告もある (medRxiv¹¹⁾ preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707>、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 1150-5)。

本剤の初回免疫による COVID-19 に対する有効性の持続期間は不明であるが、上記①及び②のとおり、本剤の有効性が時間経過とともに低下することが示唆される。一方、世界的な COVID-19 のパンデミックを制御するための方策として、COVID-19 に対する治療薬の使用は有用であるが決して十分とは言えず、SARS-CoV-2 ワクチン接種による予防は依然として重要である。

⁸⁾ 重症 COVID-19 は以下の一つ以上の状態が認められることと定義された。

- ・ 重度全身性疾患を示唆する安静時の臨床的徴候 (呼吸数 30 回/分以上、心拍数 125 回/分以上、SpO₂ 93%以下又は PaO₂/FiO₂ 300 mmHg 未満)
- ・ 呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群 (高流量酸素療法、非侵襲性換気、機械換気又は体外式膜型人工肺 (ECMO) による治療が必要)
- ・ ショック (収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満、又は昇圧剤の投与が必要)
- ・ 急性腎機能障害、肝機能障害又は神経系機能障害
- ・ 集中治療室への入室
- ・ 死亡

⁹⁾ 各症例は確定診断には至っていなかったため、本解析ではデータスナップショットを作成し、RT-PCR 検査結果が陽性となった日又は COVID-19 の症状が報告された日のうち、いずれか遅い日を COVID-19 発症日とした。

¹⁰⁾ 1 回目接種時から起算し、1 カ月は 28 日と定義

¹¹⁾ medRxiv (The Preprint Server For Health Sciences) : <https://www.medrxiv.org/> (最終確認日 : 2021 年 11 月 26 日)

以上の状況等を踏まえ、本剤の追加接種に係る検討のために P201 試験パート B を実施し、本剤の初回免疫から 6～8 カ月経過した被験者に本剤を追加接種した際の免疫原性及び安全性について検討した。追加接種により SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の上昇が認められた (7.1 及び 7.R.3 参照)。本剤の初回免疫に係る有効性や追加接種によりデルタ株を含む変異株に対する中和抗体価の上昇も認められたことを踏まえると、本剤の追加接種による有効性は期待できると判断した (7.R.3 参照)。また、安全性について、P201 試験パート B における追加接種に係る安全性プロファイルは初回免疫時の有効性を評価した P301 試験における安全性プロファイルと同様であり、重大な懸念は認められなかった (7.R.4 参照)。

これらのことから、本剤の初回免疫から 6 カ月以上経過した者に本剤を追加接種し、中和抗体価のレベルを回復することで、ブレイクスルー感染による COVID-19 の発症を予防し、デルタ株や他の変異株の流行下でも COVID-19 に対する高い防御効果の持続が期待できると考えられることから、本剤を追加接種することの臨床的意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の初回審査時に開催された専門協議において、製造販売後に得られたデータから有効性の持続期間が明らかとなった場合は、追加接種の要否について検討する必要性が指摘されていた (COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書 (令和 3 年 5 月 17 日付け))。P201 試験の被験者において、本剤の初回免疫から 6～8 カ月時点で中和抗体価が低下したとの結果が得られているが (N Engl J Med 2021; 384: 2259-61)、現時点で本剤の予防効果の持続期間を判断するための指標や、予防効果が期待できる中和抗体価等の閾値は確立していない。したがって、初回免疫から 6～8 カ月以降の中和抗体価が、COVID-19 発症予防効果が期待できない水準であるかは不明であり、初回免疫の有効性の持続期間は現時点で明らかになっていない。しかし、事後的な解析ではあるものの、デルタ株流行時期に行われた P301 試験のブレイクスルー感染の追跡調査において、本剤接種から調査時期までの期間が比較的短い集団に比べて本剤接種から調査時期までの期間が比較的長い集団において COVID-19 発症率が高い結果であったことについて、その一因として時間経過に伴う中和抗体価の低下が寄与している可能性は否定できない。

海外では、各国又は地域の保健衛生上の措置として SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫を受けた者に対する追加接種が実施されている。早期に SARS-CoV-2 ワクチンプログラムを開始した国や地域では、SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫を受けた者に対する追加接種が開始され、追加接種後早期の有効性に関する報告も認められる (Lancet 2021 Oct 29; S0140-6736(21)02249-2. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02249-2)。本剤の接種実績が最も多い米国では、本剤による初回免疫を受けた者のうち、65 歳以上の者、COVID-19 の重症化リスクが高い 18～64 歳の者、及び職業上又は施設内で SARS-CoV-2 に頻繁に曝露され、重症 COVID-19 を含む COVID-19 の重篤な合併症のリスクが高い 18～64 歳の者に対して、本剤 2 回目接種から少なくとも 6 カ月経過後に追加接種を可能とする緊急使用許可が 2021 年 10 月 20 日に承認され、その後、2021 年 11 月 19 日に接種対象は 18 歳以上のすべての者に拡大された。さらに、CDC は、初回免疫として本剤以外のワクチン (コミナティ筋注、Janssen 社 SARS-CoV-2 ワクチン) を接種した者にも、本剤の追加接種を認めている (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html> (最終確認日: 2021 年 11 月 27 日))。

本邦では、初回免疫としての SARS-CoV-2 ワクチン接種が急速に進められ、新規感染者数は、2021 年 7～8 月にかけて急増した後、9 月以降減少傾向が続いている (<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000852320.pdf> (最終確認日: 2021 年 11 月 26 日))。しかし、本邦よりも先に SARS-CoV-2 ワクチン接

種が開始された海外での感染再拡大の状況を踏まえると、多くの国民が SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫を完了した後も、SARS-CoV-2 の大規模な感染や COVID-19 患者の急激な増加が起こる可能性はあり、それに伴う医療体制の逼迫等も想定される。以上のことから、本邦においても今後発生し得る SARS-CoV-2 の感染拡大に対して、追加接種に関する検討を行うことは重要である。

本申請で提出された臨床試験成績等より、本剤の追加接種について一定の有効性が期待でき（7.R.3 参照）、安全性は忍容可能と判断するものの（7.R.4 参照）、追加接種によるベネフィットリスクバランスは、COVID-19 の流行状況や流行株、個々人の COVID-19 重症化リスクとなる背景因子の有無等により異なり、また、基本的に 12 歳以上のすべての者が接種対象となる初回免疫とも異なると考える。現在の本邦における SARS-CoV-2 ワクチン接種状況、感染状況等を踏まえると、本剤の初回免疫を受けたすべての者において早急に追加接種が必要な状況ではないが、SARS-CoV-2 感染による重症化や重篤な転帰を防止する観点から、追加接種には一定の臨床的意義があると考ええる。

7.R.2 本審査の審査方針について

追加接種に係る本剤の有効性を説明する資料として、本剤 50 µg の追加接種に係る免疫原性及び安全性を評価した試験 P201 試験パート B の試験が提出された。

申請者は、P201 試験パート B の試験計画に係る検討の経緯及び免疫応答の評価について、以下のように説明している。

本剤の追加接種に係る有効性の評価は、FDA ガイダンス⁵⁾の変異株に対応するワクチンの開発に関する補遺「Appendix 2: Evaluation of vaccines to address emerging SARS-CoV-2 variants」を参考に、免疫原性の臨床成績に基づき臨床的な有効性を評価する免疫ブリッジングにより行うこととした。

追加接種に係る検討を開始した時点では、本剤の初回免疫から一定の期間が経過し、追加接種の評価を行うことが可能な臨床試験は P201 試験のみであったことから、P201 試験パート A の計画を初回免疫後の観察期間中に変更し、パート A において本剤 50 µg 又は 100 µg を接種された被験者のうち本剤の追加接種を希望する者を対象に、本剤 50 µg を追加接種した際の免疫原性及び安全性を検討するパート B の計画を追加した¹⁾（治験実施計画書第 ■ 版作成日：20■年■月■日）。

P201 試験パート B の免疫原性は、初回免疫の臨床的な有効性を評価した P301 試験の免疫原性データを参照データとして評価する計画とした（免疫ブリッジング解析のための統計解析計画書第 ■ 版作成日：20■年■月■日）。なお、異なる試験の試験成績を用い、新たな解析を実施することから、P201 試験の統計解析計画書とは別に、統計解析計画書を作成した。異なる試験の試験成績を比較する上で、免疫原性評価に及ぼす影響を最小限に抑えるため、両試験の解析対象集団はいずれも、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染が否定され、結果に影響を与え得る重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者とし、また、両試験の抗体価を同一の施設及び試験系で測定した。

追加接種に係る免疫原性の主要な解析においては、パート A における本剤 50 µg 群及び 100 µg 群の登録例数は各 200 例であり、追加接種の同意を取得できる被験者は各初回免疫群で 170 例程度しか見込まなかったことから、P201 試験の初回免疫の用量群（本剤 50 µg 群及び承認用量である本剤 100 µg 群）を併合したデータを用いる計画とした。また、各用量群で異なる結果が得られる可能性も考慮し、初回免疫の用量群別の解析も行うこととした。パート B における初回免疫の用量群別の解析の結果、免疫原性の結果及び安全性プロファイルは類似しており、初回免疫の用量群を併合したことは妥当と考える。

免疫ブリッジング解析において、主要評価項目は従来株に対する中和抗体価の GMT 及び抗体応答率とし、P201 試験パート B の本剤 50 µg の追加接種 28 日後の免疫原性データについて、P301 試験の 2 回

目接種 28 日後の免疫原性データに対する非劣性を評価することとした。なお、非劣性の成功基準及び抗体応答率の評価に用いる抗体応答の基準は、FDA ガイダンス⁵⁾ 及び FDA との協議に基づき設定した (7.1.2 参照)。

機構は、以下のように考える。

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明らかとなりつつあることを背景に (Vaccine 2021; 39: 4423-8, Nat Med 2021; 27: 1205-11)、SARS-CoV-2 ワクチンの小児への適応拡大や既承認 SARS-CoV-2 ワクチンにおける変異株対応ワクチンの開発、臨床試験において臨床的エンドポイントでの評価が実現不可能となった場合等における有効性評価の方法として、中和抗体価による免疫ブリッジングが活用されつつある (ICMRA COVID-19 Vaccine development: Future steps Workshop, 24 June 2021¹²⁾ 等)。本邦においても、「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) で、変異株に対応するワクチンの追加接種後の有効性を、親ワクチンの初回免疫との免疫原性の比較に基づき評価する方法について示しており、SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫が完了した者に同一のワクチンを追加接種した場合の有効性評価については上記の考え方を準用可能である。本剤の初回免疫による COVID-19 発症予防効果は P301 試験において既に確認されていることから、P201 試験パート B において免疫原性の評価を行い、Moderna TX, Inc が FDA と合意した解析計画に基づき本剤追加接種後の本剤 2 回目接種後に対する非劣性を示すことで、本剤の追加接種による有効性を説明するとの申請者の方針に沿って本申請の審査を行うことは可能と考える。

異なる試験から得られた成績を比較する方針について、現時点で追加接種に係る検討が行える試験は P201 試験のみであり、本剤追加接種の開発の緊急性を踏まえると、やむを得ないものと考ええる。評価対象とされた被験者の背景は試験間で一部異なっており、それらが評価に及ぼす影響については得られた成績に基づき改めて検討が必要であるものの、初回免疫後の VE や中和抗体価の部分集団解析において被験者背景等に基づく差異は認められていないこと (7.R.3 参照) や両試験の抗体価が同一の方法で測定されていることを考慮すると、両試験の免疫原性の結果の比較は可能であると判断した。

P201 試験パート B において初回免疫の用量が異なる群を併合したことについて、申請者は追加接種後の評価結果が初回免疫の用量群間で異ならなかったことに基づきその妥当性を説明しているが、計画時点で併合した理由及びその妥当性については十分な説明がなされていない。初回免疫の用量の違いが追加接種後の免疫応答に及ぼす影響は不明であることに加え、追加接種前の中和抗体価の GMT [両側 95%CI] は初回免疫 50 µg 群で 104.66 [88.28, 124.07]、初回免疫 100 µg 群で 150.22 [125.73, 179.50] であり (表 8)、同様の集団とは判断できないことから、初回免疫の用量群を併合する計画が適切であったとは判断できない。本申請においては、P201 試験パート B の免疫原性の評価結果に基づき評価するが、初回免疫の承認用量である初回免疫 100 µg 群の結果を重視し評価するものとした。

なお、追加接種に係る本剤の安全性の評価に際しては、P201 試験パート B の結果を中心に評価し、参考資料として提出された、本剤 100 µg の追加接種に係る安全性及び免疫原性を評価した DMID21-0012 試験の結果についても確認する。

¹²⁾ <http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/24june2021> (最終確認日: 2021 年 11 月 27 日)

7.R.3 有効性について

本剤の追加接種時の有効性について、申請者は以下のように説明している。

P201 試験及び P301 試験はいずれも 18 歳以上の健康状態が良好な者（登録前 3 カ月間に治療法の大幅な変更又は疾患の悪化による入院を必要としない、状態が安定した基礎疾患を有する者を含む）が対象とされ、P301 試験では、COVID-19 の重症化リスクを有する者¹³⁾ が積極的に組み入れられた。

P201 試験パート B 及び P301 試験における PP 免疫原性サブセットの被験者背景の内訳を表 7 に示す。

表 7 P201 試験パート B 及び P301 試験の被験者背景の比較（PP 免疫原性サブセット^{a)}）

試験	P201 試験パート B			P301 試験
	初回免疫 50 µg 追加接種 50 µg N=146	初回免疫 100 µg 追加接種 50 µg N=149	初回免疫（全体） 追加接種 50 µg N=295	初回免疫 100 µg N=1,055
年齢				
平均値±SD	52.8±15.33	52.7±15.06	52.77±15.170	54.51±15.329
中央値（最小値，最大値）	57.0（19, 87）	56.0（18, 82）	56.00（18.0, 87.0）	57.00（18.0, 87.0）
年齢グループ, n（%）				
18 歳以上 65 歳未満	107	112	219（74.2）	700（66.4）
65 歳以上	39	37	76（25.8）	355（33.6）
性別, n（%）				
男性	44（30.1）	59（39.6）	103（34.9）	560（53.1）
女性	102（69.9）	90（60.4）	192（65.1）	495（46.9）
人種, n（%）				
白人	139（95.2）	142（95.3）	281（95.3）	767（72.7）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2（1.4）	5（3.4）	7（2.4）	188（17.8）
アジア人	2（1.4）	1（0.7）	3（1.0）	26（2.5）
その他 ^{b)} ・不明	3（2.5）	1（0.7）	4（1.4）	74（7.0）
民族, n（%）				
ヒスパニック系又はラテン系	10（6.8）	10（6.7）	20（6.8）	334（31.7）
ヒスパニック系又はラテン系以外	135（92.5）	139（93.3）	274（92.9）	717（68.0）
不明	1（0.7）	0	1（0.3）	4（0.4）
BMI（kg/m ² ）				
n	143	147	290	1,050
平均値±SD	25.84±3.253	25.47±3.168	25.65±3.210	30.96±7.758
中央値（最小値，最大値）	26.17（18.3, 34.9）	25.74（18.0, 32.7）	26.05（18.0, 34.9）	29.62（14.0, 79.2）
ベースラインの SARS-CoV-2 感染陽性 ^{c)} 例	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=該当する例数

a) P201 試験パート B：PP 集団、P301 試験：免疫原性 PP ランダムサブコホート

b) 白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人以外

c) 各試験の Day 1 において免疫学的又はウイルス学的に SARS-CoV-2 既感染の根拠がある場合（RT-PCR 検査陽性又は抗体検査陽性の場合）と定義された

サブセット間では、性別、人種及び民族の分布に差異が認められた。一方で、P301 試験において、年齢、性別、人種、民族、基礎疾患の有無、肥満の有無（BMI）別の部分集団解析では同様の VE が得られていること（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 5 月 17 日付け））、並びに P301 試験において男女別及び BMI 別（25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上）でそれぞれ同様の中和抗

¹³⁾ COVID-19 の重症化リスク因子（慢性肺疾患又は中等度から重度の喘息、重大な心疾患、重度の肥満（BMI 40 kg/m² 以上）、糖尿病、肝疾患、HIV 感染症）のうち 1 つ以上を有する者とされた。

体価が得られていることを踏まえると、P201 試験及び P301 試験に実際に組み入れられた被験者の背景の差異は中和抗体価の評価結果に影響を及ぼすものではないと考える。

① 主要評価項目（従来株に対する評価）

従来株に対する中和抗体価について、P201 試験と P301 試験の GMR [両側 95%CI] は 1.71 [1.52, 1.93] であり、その両側 95%CI の下限は事前に規定した非劣性マージンを上回ったが、両試験の抗体応答率の差は -8.2 [-12.2, -5.2] % であり、事前に規定した成功基準を達成できなかった（7.1 参照）。

初回免疫の接種用量別の中和抗体価の結果を表 8 に示す。追加接種後の GMT 及び抗体応答率について全体集団と初回免疫 100 µg 群で差はなかった。全体集団と初回免疫 100 µg 群の GMR 及び抗体応答率の差も同様であった。

表 8 初回免疫の用量別の、従来株に対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）（PP 免疫原性サブセット）

	P201 試験パート B			P301 試験
	初回免疫 50 µg 追加接種 50 µg N=146	初回免疫 100 µg 追加接種 50 µg N=149	初回免疫（全体） 追加接種 50 µg N=295	初回免疫 100 µg N=1,055
ベースライン				
n ^{a)}	145	149	294	1,052
GMT [両側 95%CI]	104.66 [88.28, 124.07]	150.22 [125.73, 179.50]	125.70 [111.01, 142.33]	9.62 [9.35, 9.90]
追加接種（201 パート B）又は初回免疫 2 回目接種（P301 試験）28 日後				
n ^{a)}	146	149	295	1,053
GMT [両側 95%CI]	1,834.31 [1,600.23, 2,102.62]	1,951.74 [1,729.61, 2,202.39]	1,892.71 [1,728.80, 2,072.16]	1,081.12 [1,019.80, 1,146.14]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	1.663 [1.412, 1.958]	1.755 [1.496, 2.060]	1.712 [1.519, 1.929]	-
抗体応答率				
N1	145	149	294	1,050
n ^{c)}	134	131	265	1,033
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	92.4 [86.8, 96.2]	87.9 [81.6, 92.7]	90.1 [86.1, 93.3]	98.4 [97.4, 99.1]
抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{e)}	-6.0 [-11.5, -2.5]	-10.5 [-16.7, -6.1]	-8.2 [-12.2, -5.2]	-

N=解析対象例数、N1=接種前後の両時点で欠測データがない例数

GMR：P201 試験パート B/P301 試験、抗体応答率の差：P201 試験パート B-P301 試験

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）：18.5～45,118（P201 試験）、18.5～4,404（P301 試験））

a) 評価時点で欠測データがない例数

b) 接種群（201 試験パート B の本剤 50 µg 追加接種、P301 試験の本剤 100 µg 初回免疫）を説明変数とし、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を共変量とした共分散分析

c) 抗体応答の基準（抗体価が LLOQ 未満から LLOQ の 4 倍以上に変化した場合、又はベースライン値が LLOQ 以上の場合は 4 倍以上に上昇した場合）を満たした例数

d) Clopper-Pearson 法、e) Miettinen-Nurminen 法

抗体応答率は、ベースラインからの上昇倍率を反映していることから、ベースラインにおける中和抗体価の影響を受ける可能性がある。抗体応答のベースラインは、初回免疫（P301 試験）では初回免疫 1 回目接種前、追加接種（P201 試験）では追加接種前と設定した。P301 試験（初回免疫 100 µg）ではベースラインの中和抗体価（GMT [両側 95%CI]）は 9.62 [9.35, 9.90] であり、被験者の大部分のベースラインが LLOQ 以下であった一方で、P201 試験パート B の被験者のベースラインの中和抗体価は 125.70 [111.01, 142.33]（初回免疫 50 µg 群 104.66 [88.28, 124.07]、初回免疫 100 µg 群 150.22 [125.73, 179.50]、

以下同順)と高かった(表8参照)。また、追加接種後の中和抗体価が4倍上昇に達した被験者のベースラインのGMT(範囲)は108.64(9.25~4393.49)であったのに対し、追加接種後の中和抗体価が4倍上昇に達しなかった被験者のベースラインのGMT(範囲)は492.28(162.43~2,238.93)であり、追加接種後の中和抗体価が4倍上昇に達しなかった被験者で高値を示していた。以上のように、このベースラインの中和抗体価の差は、抗体応答率の差についての非劣性の基準を満たすことを困難にしたと考える。

しかしながら、追加接種後の中和抗体価が4倍上昇に達しなかった被験者でも、追加接種後のGMT(範囲)は1354(540.0~5,050.6)とP301試験における2回目接種28日後のGMT(1,081.12)に比べ高い値となっていた。なお、ベースラインの差をなくすため、P201試験パートBについて、追加接種後の抗体応答のベースラインをP201試験パートAの初回免疫1回目接種前の中和抗体価として(GMT:9.30(初回免疫50 µg 群 9.35、初回免疫100 µg 群 9.25))、事後的に算出した追加接種後の抗体応答率は100%(294/294例)(100%(146/146例)、100%(148/148例))であり、P301試験との差[両側95%CI]は1.6[0.3, 2.6]%(1.6[-1.0, 2.6]%, 1.6[-0.9, 2.6]%)であった。

従来株に対する中和抗体価について、年齢別の中和抗体価の結果を表9に示す。初回免疫100 µg 群及び用量群を併合した結果においても、年齢にかかわらず本剤追加接種後に中和抗体価の上昇が認められ、初回免疫100 µg 群への追加接種におけるGMR及び抗体応答率の差について、年齢層による違いは認められなかった。

なお、男女別及びBMI別(25 kg/m²未満、25 kg/m²以上)の部分集団解析においても、GMR及び抗体応答率の差について集団による違いは認められなかった。

表 9 年齢別の GMR 及び抗体応答率の差 (50%阻害希釈倍率) (PP 免疫原性サブセット)

	18～64 歳			65 歳以上		
	P201 試験パート B		P301 試験	P201 試験パート B		P301 試験
	初回免疫 100 µg 追加接種 50 µg N=112	初回免疫 (全体) 追加接種 50 µg N=219	初回免疫 100 µg N=700	初回免疫 100 µg 追加接種 50 µg N=37	初回免疫 (全体) 追加接種 50 µg N=76	初回免疫 100 µg N=355
ベースライン						
n ^{a)}	112	218	699	37	76	353
GMT [両側 95%CI]	177.25 [145.54, 215.86]	145.57 [126.68, 167.27]	9.77 [9.37, 10.18]	91.05 [63.08, 131.42]	82.51 [64.25, 105.96]	9.35 [9.16, 9.54]
追加接種 (201 パート B) 又は初回免疫 2 回目接種 (P301 試験) 28 日後						
n ^{a)}	112	219	698	37	76	355
GMT [両側 95%CI]	2,069.62 [1,800.99, 2,378.33]	1,940.39 [1,749.49, 2,152.12]	1,206.59 [1,125.71, 1,293.28]	1,634.26 [1,277.13, 2,091.26]	1,761.77 [1,458.19, 2,128.56]	871.20 [785.48, 966.29]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	1.715 [1.433, 2.053]	1.608 [1.403, 1.844]	—	1.876 [1.351, 2.604]	2.022 [1.591, 2.570]	—
抗体応答率						
N1	112	218	697	37	76	353
n ^{c)}	98	194	686	33	71	347
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	87.5 [79.9, 93.0]	89.0 [84.1, 92.8]	98.4 [97.2, 99.2]	89.2 [74.6, 97.0]	93.4 [85.3, 97.8]	98.3 [96.3, 99.4]
抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{e)}	-10.9 [-18.4, -5.9]	-9.4 [-14.4, -5.8]	—	-9.1 [-23.1, -2.4]	-4.9 [-12.9, -0.7]	—

N=解析対象例数、N1=接種前後の両時点で欠測データがない例数

GMR : P201 試験パート B / P301 試験、抗体応答率の差 : P201 試験パート B - P301 試験

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) : 18.5～45,118 (P201 試験)、18.5～4,404 (P301 試験))

a) 評価時点で欠測データがない例数

b) 接種群 (201 試験パート B の本剤 50 µg 追加接種、P301 試験の本剤 100 µg 初回免疫) を説明変数とし、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) を共変量とした共分散分析

c) 抗体応答の基準 (抗体価が LLOQ 未満から LLOQ の 4 倍以上に変化した場合、又はベースライン値が LLOQ 以上の場合は 4 倍以上に上昇した場合) を満たした例数

d) Clopper-Pearson 法、e) Miettinen-Nurminen 法

② 変異株に対する評価

本剤追加接種 28 日後の、現在の流行株であるデルタ株に対する中和抗体価は、18～64 歳及び 65 歳以上のいずれの年齢層においても、P301 試験における本剤 2 回目接種 28 日後の中和抗体価を上回った (表 10)。用量群を併合した場合の抗体応答率 [両側 95%CI] は 18～64 歳で 90.4 [85.7, 93.9] %、65 歳以上で 97.3 [90.7, 99.7] %であった。

表 10 デルタ株に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）（PP 免疫原性サブセット）

	18～64 歳			65 歳以上		
	P201 試験パート B		P301 試験	P201 試験パート B		P301 試験
	初回免疫 100 µg 追加接種 50 µg N=112	初回免疫（全体） 追加接種 50 µg N=219	初回免疫 100 µg N=434	初回免疫 100 µg 追加接種 50 µg N=37	初回免疫（全体） 追加接種 50 µg N=76	初回免疫 100 µg N=146
ベースライン						
n ^{a)}	112	218	—	37	75	—
GMT 〔両側 95%CI〕	54.82 [43.98, 68.33]	47.20 [40.64, 54.81]	—	31.82 [22.64, 44.72]	30.67 [24.20, 38.88]	—
追加接種（201 パート B）又は初回免疫 2 回目接種（P301 試験）28 日後						
n ^{a)}	112	219	434	37	76	146
GMT 〔両側 95%CI〕	872.39 [770.78, 987.41]	822.98 [743.49, 910.97]	427.33 [387.93, 470.73]	706.13 [538.55, 925.87]	749.94 [600.87, 935.99]	276.77 [237.25, 322.87]
GMR 〔両側 95%CI〕 ^{b)}	2.041 [1.671, 2.494]	1.926 [1.651, 2.246]	—	2.551 [1.828, 3.560]	2.710 [2.078, 3.553]	—

N=解析対象例数

GMR：P201 試験パート B/P301 試験

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）：18.5～45,118）

a) 評価時点で欠測データがない例数

b) 接種群（201 試験パート B の本剤 50 µg 追加接種、P301 試験の本剤 100 µg 初回免疫）を説明変数とし、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を共変量とした共分散分析

初回免疫として本剤 100 µg を接種された P201 試験パート B の被験者から無作為に選択したサブセットを対象に、変異株に対する中和抗体価を探索的に評価した。追加接種 15 日後のベータ株、デルタ株及びガンマ株に対する中和抗体価は、追加接種前に比べて大幅に上昇した（表 11）。

表 11 変異株に対する中和抗体価（50%阻害希釈倍率）（P201 試験パート B、PP 集団の一部）

中和抗体価の測定に用いた中和用シュードウイルス ^{a)} の由来	GMT 〔両側 95%CI〕			GMFR 〔両側 95%CI〕 (追加接種後/ 追加接種前)
	N	追加接種前 ^{b)}	追加接種後	
従来株	20	198 [124, 314]	4,588 [3,244, 6,488]	23.2 [15, 36]
ベータ株	20	27 [16, 47]	864 [542, 1,379]	32.0 [20, 52]
デルタ株	11 ^{c)}	30 [20, 40]	1,268 [983, 1,553]	42.3 [28, 69]
ガンマ株	20	30 [17, 53]	1,308 [829, 2,064]	43.6 [27, 72]

N=測定例数

a) 従来株（D614G）及び各変異株のスプライクタンパク質を発現したシュードウイルス（水疱性口内炎ウイルス）

b) P201 試験パート A において初回免疫として本剤 100 µg を 2 回接種した被験者の 6 カ月後の中和抗体価

c) 試験プレートで測定可能な例数が 11 検体であったため、無作為に選択した 20 例のうち、従来株に対する中和抗体価が高い 4 例、中程度の 4 例及び低い 3 例を選定し、測定した。

以上のように、P301 試験における本剤 100 µg で初回免疫完了後の免疫原性データを参照とし、P201 試験パート B における本剤 50 µg 追加接種後の免疫原性を評価した結果、従来株に対する中和抗体価の上昇が認められ、追加接種 28 日後の GMT は 2 回目接種 28 日後の GMT よりも高い値を示した。また、ベータ株、ガンマ株及びデルタ株に対する中和抗体価について、追加接種後に大幅な上昇が認められたことも考慮すると、本剤 50 µg の追加接種による有効性は期待できると考える。

なお、本剤 50 µg 追加接種時の有効性を評価するための臨床試験として、P301 試験において本剤の初回免疫を受け、追加接種を希望するすべての被験者を対象に、本剤 50 µg 追加接種時の有効性、免疫原性及び安全性を評価する非盲検パートを P301 試験に追加し（治験実施計画書第 版作成日 20 年 月

日）、実施中である。また、Kaiser Permanente Southern California 社と共同で実施中の、本剤の初回免疫による COVID-19 及び重症 COVID-19 発症予防効果の評価を目的として開始した前向き観察コホート研究（P901 試験）の実施計画書を改訂し、追加接種後の VE を追跡調査する予定である。

本剤の有効性について、機構は以下のように考える。

本剤の初回免疫による COVID-19 発症予防効果が確認された P301 試験における初回免疫 2 回目接種 28 日後の免疫原性データを参照とし、P201 試験パート B における本剤 50 µg 追加接種 28 日後の免疫応答が評価された。本免疫ブリッジング解析は、必ずしも十分な事前の検討に基づき計画されたものではなく、抗体応答の定義がデータベースロック日以降に変更される計画変更もあった。さらに、追加接種後の抗体応答率 [両側 95%CI] は 90.1 [86.1, 93.3] % (初回免疫 50 µg 群 92.4 [86.8, 96.2] %, 初回免疫 100 µg 群 87.9 [81.6, 92.7] %) であり、2 つの主要評価項目のうち、従来株に対する中和抗体価の GMR については事前に規定された非劣性の基準が達成されたものの、結果的に抗体応答率に係る非劣性を示せなかった。その理由について、申請者は、追加接種のベースラインの値が初回免疫の値に比べて高かったことにより、結果的に追加接種後の抗体応答率が初回免疫 2 回目接種後の抗体応答率に比べて低くなったと説明している。通常であれば、追加接種の目的を踏まえて評価項目及びその定義、対象集団（初回免疫からの経過期間を含む）並びに目標被験者数を最適化した上で、適切な検証を行うべきであったものの、本剤の追加接種に係る開発スケジュールや緊急性を踏まえると、申請者がとった開発方針はやむを得なかったものと判断する。加えて、本剤の初回免疫に関しては高い COVID-19 発症予防効果が既に確認されており、P201 試験パート B における追加接種の検討において抗体応答の基準を満たさなかった被験者の集団においても追加接種後に中和抗体価は上昇し、参照とされた P301 試験における 2 回目接種後の抗体価よりも高い値が得られていることも踏まえると、P201 試験パート B の試験成績に基づき、本剤の追加接種により臨床的な有効性を支持する免疫応答が認められると判断することは可能と考える。

加えて、変異株に対する本剤追加接種時の中和抗体価の上昇に係る検討結果並びに本剤と同様の mRNA ワクチンであるコミナティ筋注の追加接種に係る成績（コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 11 月 2 日付け））及び追加接種後の疫学報告（N Engl J Med 2021; 385: 1393-400）も総合的に考慮すると、本剤の追加接種により一定の有効性は期待できると判断する。

ただし、現時点では追加接種後の短期間の免疫原性に係る情報が得られているのみであり、追加接種後の中和抗体価の経時推移や有効性の持続期間に関する情報は得られていない。追加接種を実施する国又は地域は国際社会において段階的に拡大してきており、追加接種を行った際の有効性等の知見も今後報告されると期待することから、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場への情報提供等、追加の対応の必要性について検討する必要がある。また、P301 試験等における追加接種に係る検討結果についても、当該成績が得られた場合には、医療現場への情報提供等、追加の対応を検討する必要がある。変異株の発現状況及び流行状況についても、今後も引き続き注視し、変異株に対する本剤の有効性や免疫原性について情報収集し、適宜状況に応じた対応を検討する必要がある。

なお、追加接種の時期や用法・用量の適切性については 7.R.5 で議論する。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の追加接種に係る安全性について以下のように説明している。

① P201 試験パート B

P201 試験パート B の初回免疫 100 µg 群において本剤追加接種後 7 日間に認められた局所性及び全身性の特定有害事象について、P201 試験パート A 及び P301 試験で初回免疫として本剤 100 µg を接種された被験者における、初回免疫 2 回目接種後の発現状況と比較した。P301 試験では、事前に規定した局所性（注射部位）の特定有害事象（疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及びリンパ節症）及び全身性の特定有害事象（頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、悪寒及び発熱）を、治験薬各回接種後 7 日間、被験者日誌により収集し、解析した。当該内容は、局所性の特定有害事象として発疹を収集していないことを除いて P201 試験パート B と同じ（7.1.1 参照）であった。結果は表 12 のとおりであり、P201 試験パート B の初回免疫 100 µg 群における追加接種後の特定有害事象の発現割合は、各試験の初回免疫 2 回目接種後と比較して、局所性の特定有害事象ではリンパ節症で高い傾向が認められ、全身性の特定有害事象では筋肉痛、悪寒及び発熱で低い傾向が認められた。Grade3 以上の事象について、リンパ節症も含め P201 試験パート B で発現割合が明らかに高い事象はなかった。局所性の特定有害事象の多く（134/167 例、80.2 %）が追加接種当日～2 日目に発現し、持続期間の中央値は 3 日であった。全身性の特定有害事象の多く（118/167 例、70.7%）が接種当日～2 日目に発現し、持続期間中央値は 1～2 日であった。局所性、全身性のいずれの特定有害事象についても初回免疫後の発現傾向と明らかな相違はなかった。

P201 試験パート B の被験者に本剤 50 µg を追加接種したときの局所性及び全身性の特定有害事象の発現割合は、初回免疫 50 µg 群と初回免疫 100 µg 群で類似しており（表 3）、初回免疫の用量群を併合した結果についても、本剤 50 µg の追加接種の安全性を説明するデータとなると考えている。初回免疫の用量群を併合した結果と各試験の初回免疫 2 回目接種後の特定有害事象の発現傾向を比較した場合でも、初回免疫 100 µg 群での比較と同様、発現傾向の明らかな相違はなかった。

表 12 本剤接種後 7 日間における接種回別の特定有害事象の発現状況（特定安全性データの解析対象集団、18 歳以上）

試験	P201 試験				P301 試験	
	パート A		パート B			
接種回	初回免疫 100 µg 2 回目 N=198		初回免疫 100 µg 追加接種 50 µg N=167		初回免疫 100µg 2 回目 N=14,691	
事象名	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} 以上 n (%)	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} 以上 n (%)	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} 以上 n (%)
局所性 (全体)	170 (85.9)	7 (3.5)	143 (85.6)	8 (4.8)	13,029 (88.7) ^{d)}	1,023 (7.0) ^{d)}
疼痛	169 (85.4)	1 (0.5)	140 (83.8)	6 (3.6)	12,964 (88.3) ^{d)}	606 (4.1) ^{d)}
紅斑・発赤	15 (7.6)	5 (2.5)	8 (4.8)	1 (0.6)	1,274 (8.7) ^{e)}	287 (2.0) ^{e)}
腫脹・硬結	21 (10.6)	1 (0.5)	9 (5.4)	1 (0.6)	1,807 (12.3) ^{e)}	255 (1.7) ^{e)}
リンパ節症	20 (10.1)	0	34 (20.4)	1 (0.6)	2,092 (14.2) ^{e)}	68 (0.5) ^{e)}
全身性 (全体)	153 (77.3)	25 (12.6)	126 (75.4)	12 (7.2)	11,678 (79.5) ^{f)}	2,350 (16.0) ^{f)}
頭痛	104 (52.5)	9 (4.5)	92 (55.1)	2 (1.2)	8,637 (58.8) ^{e)}	666 (4.5) ^{e)}
疲労	128 (64.6)	18 (9.1)	98 (58.7)	7 (4.2)	9,607 (65.4) ^{e)}	1,433 (9.8) ^{e)}
筋肉痛	104 (52.5)	15 (7.6)	82 (49.1)	5 (3.0)	8,529 (58.1) ^{e)}	1,321 (9.0) ^{e)}
関節痛	77 (38.9)	8 (4.0)	69 (41.3)	5 (3.0)	6,303 (42.9) ^{e)}	775 (5.3) ^{e)}
悪心・嘔吐	41 (20.7)	0	19 (11.4)	0	2,794 (19.0) ^{e)}	22 (0.1) ^{e)}
悪寒	78 (39.4)	1 (0.5)	59 (35.3)	0	6,500 (44.3) ^{e)}	191 (1.3) ^{e)}
発熱 ^{b)}	26 (13.1)	4 (2.0)	11 (6.6) ^{c)}	2 (1.2) ^{c)}	2,276 (15.5) ^{g)}	216 (1.5) ^{g)}
発疹	6 (3.0)	-	3 (1.8)	-	-	-

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Gr 3 : Grade 3

b) Grade 3 : 39～40°C、Grade 4 : 40°C超

c) N=166、d) N=14,688、e) N=14,687、f) N=14,690、g) N=14,682

本剤接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況について、P201 試験パート B の初回免疫 100 µg 群の 55 歳以上における本剤追加接種後と、P201 試験パート A の初回免疫 2 回目接種後及び P301 試験の 65 歳以上の初回免疫 2 回目接種後（いずれも初回免疫は 100 µg）を比較した結果は表 13 のとおりであった。各試験で年齢区分が異なるため高齢者における比較には限界があるものの、P201 試験パート B の初回免疫 100 µg 群では、各試験の初回免疫 2 回目接種後と比較して、局所性の特定有害事象は全年齢層と同様にリンパ節症の発現割合が高い傾向が認められ、全身性の特定有害事象は頭痛、筋肉痛、関節痛及び悪寒の発現割合が高い傾向が認められた。

表 13 本剤接種後 7 日間における接種回別の特定有害事象の発現状況（特定安全性データの解析対象集団、高齢者）

試験	P201 試験 (55 歳以上)				P301 試験 (65 歳以上)	
	パート A		パート B			
接種回	初回免疫 100 µg 2 回目 N=99		初回免疫 100 µg 追加接種 50 µg N=88		初回免疫 100 µg 2 回目 N=3,691	
事象名	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} 以上 n (%)	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} 以上 n (%)	全体 n (%)	Gr 3 ^{a)} 以上 n (%)
局所性 (全体)	81 (81.8)	5 (5.1)	74 (84.1)	4 (4.5)	3,093 (83.8) ^{d)}	220 (6.0) ^{d)}
疼痛	80 (80.8)	0	72 (81.8)	3 (3.4)	3,071 (83.2) ^{d)}	100 (2.7) ^{d)}
紅斑・発赤	7 (7.1)	4 (4.0)	3 (3.4)	0	285 (7.7) ^{d)}	77 (2.1) ^{d)}
腫脹・硬結	10 (10.1)	1 (1.0)	4 (4.5)	1 (1.1)	408 (11.1) ^{d)}	72 (2.0) ^{d)}
リンパ節症	10 (10.1)	0	12 (13.6)	0	315 (8.5) ^{d)}	21 (0.6) ^{d)}
全身性 (全体)	75 (75.8)	9 (9.1)	67 (76.1)	6 (6.8)	2,655 (71.9)	400 (10.8)
頭痛	49 (49.5)	5 (5.1)	47 (53.4)	1 (1.1)	1,708 (46.3) ^{d)}	107 (2.9) ^{d)}
疲労	63 (63.6)	7 (7.1)	52 (59.1)	4 (4.5)	2,154 (58.4) ^{d)}	255 (6.9) ^{d)}
筋肉痛	47 (47.5)	4 (4.0)	45 (51.1)	2 (2.3)	1,740 (47.2) ^{d)}	205 (5.6) ^{d)}
関節痛	38 (38.4)	2 (2.0)	35 (39.8)	3 (3.4)	1,293 (35.1) ^{d)}	125 (3.4) ^{d)}
悪心・嘔吐	13 (13.1)	0	7 (8.0)	0	439 (11.9) ^{d)}	11 (0.3) ^{d)}
悪寒	31 (31.3)	0	29 (33.0)	0	1,143 (31.0) ^{d)}	27 (0.7) ^{d)}
発熱 ^{b)}	11 (11.1)	1 (1.0)	5 (5.7) ^{c)}	1 (1.1) ^{c)}	367 (9.9) ^{d)}	19 (0.5) ^{d)}
発疹	2 (2.0)	-	2 (2.3)	-	-	-

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Gr 3 : Grade 3

b) Grade 3 : 39～40°C、Grade 4 : 40°C超

c) N=87、d) N=3,689

P201 試験パート B（データベースロック日 2021 年 6 月 10 日）において、本剤追加接種後 28 日間に認められた非特定有害事象（治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象を除く）及び副反応の発現割合は初回免疫 100 µg 群でそれぞれ 12.9% (22/171 例) 及び 4.1% (7/171 例)、用量群を併合した場合で 11.3% (39/344 例) 及び 3.8% (13/344 例) であり、P201 試験パート A 初回免疫 100 µg 群の 2 回目接種後 28 日間における発現割合（非特定有害事象 28.0% (56/200 例)、副反応 13.5% (27/200 例)、以下同順）及び P301 試験の 2 回目接種後 28 日間における発現割合（31.3% (4,752/15,184 例)、13.6% (2,067/15,184 例)）より低かった。P201 試験パート B で本剤追加接種後 28 日間に認められた非特定有害事象のうち発現割合が 1% (4 例) 以上であったものは、頭痛 (5 例、(うち初回免疫 100 µg 群 4 例)、以下同じ)、COVID-19 (4 例 (3 例)) 及び疲労 (4 例 (4 例)) であり、そのうち頭痛及び疲労は追加接種 7 日以降も継続した特定有害事象であった。COVID-19 の 4 例は、規定来院時又は SARS-CoV-2 への曝露が疑われた時に鼻腔ぬぐい液を採取し、SARS-CoV-2 陽性と判定された無症候性 COVID-19 であった。P201 試験パート B で本剤追加接種後 28 日間に認められた副反応のうち複数の被験者に認められたものは、頭痛 (4 例)、疲労 (3 例) 及びリンパ節症 (2 例) であり、転帰は疲労の 1 例 (未回復) を除きいずれも回復であった。なお、重度の非特定有害事象は認められなかった。

P201 試験パート B の 55 歳以上において、本剤追加接種後 28 日間に認められた非特定有害事象及び副反応の発現割合は初回免疫 100 µg 群でそれぞれ 19.1% (17/89 例) 及び 6.7% (6/89 例)、用量群を併合した場合で 13.2% (24/182 例) 及び 3.8% (7/182 例) と、全体集団と同程度であった。1% (2 例) 以上に認められた非特定有害事象は、頭痛及び疲労 (各 3 例)、口腔咽頭痛 (2 例) と全体集団の発現状況と同様であり、転帰は疲労の 1 例を除き、いずれも回復であった。

データベースロック日 (2021 年 6 月 10 日) までに、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。データベースロック日以降、安全性データの抽出日 (2021 年 8 月 16 日) までに、死亡及び治験中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は 4 例 (臍断裂、自然流産、肺塞栓症及び深部静脈血栓症、心膜炎各 1 例) に認められた。いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は回復又は後遺症ありの軽快であった。

なお、本剤 100 µg 接種による初回免疫に係る臨床試験において、接種後 7 日以降に発現した局所反応 (遅発性の局所反応) が認められたが、P201 試験パート B の本剤 50 µg 追加接種後においては、安全性データの抽出日までに遅発性の局所反応は認められていない。

② DMID21-0012 試験 (CTD 5.3.5.1-3、実施期間：2021 年 5 月～継続中 (データスナップショット日：2021 年 7 月 8 日))

米国で緊急使用許可された SARS-CoV-2 ワクチン (Janssen 社 SARS-CoV-2 ワクチン、本剤又はコミナティ筋注) の初回免疫の最終接種から 12～20 週経過した 18 歳以上の健康人を対象に、本剤 100 µg 又は他の SARS-CoV-2 ワクチン (Janssen 社 SARS-CoV-2 ワクチン又はコミナティ筋注) を追加接種した際の安全性及び免疫原性を検討する非盲検試験が NIH 主導の下実施されている。本申請においては、追加接種として本剤が接種されたコホートの成績のみを参考資料として提出した。初回免疫として Janssen 社 SARS-CoV-2 ワクチン、本剤及びコミナティ筋注を接種された集団がそれぞれ 1E 群、2E 群及び 3E 群とされ、本剤が接種された 154 例 (1E 群 53 例、2E 群 51 例、3E 群 50 例) 全例を安全性の解析対象集団とした。

本剤 100 µg を追加接種した際の安全性の結果を表 14 に示す。

表 14 追加接種後 7 日間に認められた特定有害事象 (DMID21-0012 試験、安全性解析対象集団)

群	1E	2E	3E	Total
初回免疫 ^{a)}	Janssen 社 SARS-CoV-2 ワクチン	本剤	コミナティ筋注	
追加接種	本剤 100 µg			
	N=53	N=51	N=50	N=154
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性の特定有害事象				
疼痛・圧痛	40 (75.5)	44 (86.3)	41 (82.0) ^{b)}	125 (81.2)
紅斑・発赤	3 (5.7)	11 (21.6)	7 (14.0)	21 (13.6)
硬結・腫脹	11 (20.8)	20 (39.2)	16 (32.0)	47 (30.5)
全身性の特定有害事象				
頭痛	16 (30.2)	33 (64.7)	33 (66.0)	82 (53.2)
倦怠感・疲労	36 (67.9)	40 (78.4)	37 (74.0)	113 (73.4)
筋肉痛	20 (37.7)	38 (74.5)	36 (72.0)	94 (61.0)
関節痛	9 (17.0)	19 (37.3)	18 (36.0)	46 (29.9)
悪心	9 (17.0)	11 (21.6)	11 (22.0)	31 (20.1)
悪寒	10 (18.9)	21 (41.2)	22 (44.0)	53 (34.4)
発熱 ^{c)}	7 (13.2)	8 (15.7)	9 (18.0)	24 (15.6)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 各ワクチンの用法・用量は米国での承認用法・用量

b) 解析対象 50 例のうち 1 例データなし

c) 38℃以上 (口腔内体温)

追加接種後 7 日までに認められた重度の特定有害事象は、硬結・腫脹 1/154 例 (0.6%) (2E 群 1 例)、疼痛・圧痛 1/154 例 (0.6%) (2E 群 1 例)、倦怠感・疲労 7/154 例 (4.5%) (1E 群 4 例、2E 群 2 例、3E 群 1 例)、筋肉痛 3/154 例 (1.9%) (1E 群、2E 群、3E 群各 1 例)、頭痛 2/154 例 (1.3%) (1E 群、2E 群各 1 例)、悪心 1/154 例 (0.6%) (1E 群 1 例)、悪寒 5/154 例 (3.2%) (1E 群 1 例、2E 群 3 例、3E 群 1 例)、関節痛 1/154 例 (0.6%) (2E 群 1 例)、発熱 2/154 例 (1.3%) (1E 群、2E 群各 1 例)であった。

追加接種後 28 日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 29.9% (46/154 例) 及び 15.6% (24/154 例) (1E 群で 24.5% (13/53 例) 及び 13.2% (7/53 例)、2E 群で 29.4% (15/51 例) 及び 11.8% (6/51 例)、3E 群で 36.0% (18/50 例) 及び 22.0% (11/50 例)) であった。

データスナップショット日 (2021 年 7 月 8 日) までに、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

③ 海外における使用許可又は製造販売後の安全性情報

2020 年 12 月 18 日 (米国での緊急使用許可日) から 2021 年 10 月 31 日までに、3 回目接種 (免疫不全の者に対する初回免疫における 3 回目接種も含む) 後の報告として、1,599 例 5,077 件の自発報告を入手した。このうち 1,005 例が医学的評価を完了しており、重篤例は 325 例 1,035 件 (死亡 32 例を含む) であった。死亡例の因果関係を 5 段階 (「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」、「関連なし」) で評価した結果、「関連あるかもしれない」が 26 例、「多分関連なし」が 6 例であり、多くの症例は基礎疾患が交絡していた。報告症例の性別の内訳は女性 929 例 (58.1%)、男性 599 例 (37.5%)、不明 71 例 (4.4%) であり、女性症例で報告件数が多いとの傾向は初回免疫時と同様であった。多くの症例で接種から 7 日以内に事象が発現する傾向が認められ、主な事象は発熱及び頭痛であった。現時点で追加接種後の安全性プロファイルに懸念は認められていない。

以上のとおり、P201 試験パート B において本剤 50 µg 追加接種後、被験者の多くに特定有害事象が認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、症状出現後数日で消失した。重篤な有害事象の発現割合は低く、認められた事象のいずれも本剤接種との因果関係は否定された。年齢層別の検討では、特定有害事象、非特定有害事象ともに年齢層による違いは認められなかった。本剤 100 µg を追加接種した DMID21-0012 試験において認められた有害事象は、P201 試験において認められた有害事象と大きな相違は認められなかった。また、海外製造販売後の安全性情報からも新たな安全性上の懸念は認められていない。したがって、18 歳以上の被接種者において本剤の安全性プロファイルに重大な懸念は認めておらず、50 µg 追加接種に係る忍容性は確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験の安全性情報から、本剤 50 µg 追加接種に係る安全性プロファイルは本剤 100 µg 初回免疫時と概ね同様であることを確認し、現時点で追加接種に関する重大な懸念は認められていない。

ただし、P201 試験パート B において、本剤 100 µg の初回免疫後に本剤 50 µg を追加接種した場合の評価例数は限られていることから、海外情報も含め、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき、適切な対応をとることが求められる。本剤初回免疫時と同様、多くの被験者に認められ、日常生活に影響を及ぼす可能性がある全身反応に関する情報に加え、初回免疫時よりも発現割合が高かったリンパ節症については、発現時期や持続期間等も含め、医療従事者や被接種者等に対して情報提供が必要である。

なお、特定の集団における安全性や個別の事象については、以降の項に記載する。

7.R.4.2 基礎疾患を有する者における安全性について

申請者は、基礎疾患を有する者における安全性について、以下のように説明している。

P201 試験では、P301 試験と異なり、基礎疾患を有する者を積極的に登録していなかったことから、現時点で、COVID-19 の重症化リスクが高く、SARS-CoV-2 ワクチン接種の必要性が高いと考えられる、基礎疾患を有する者に追加接種として本剤 50 µg を接種した際の安全性データは評価されていない。今後、継続中の P301 試験において、本剤 50 µg を追加接種した際の安全性データを収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

初回免疫に係る審査時に、P301 試験に組み入れられた基礎疾患を有する被験者集団における初回免疫に係る安全性プロファイルは、P301 試験の全体集団における安全性プロファイルと同様であることを確認した（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 5 月 17 日付け））。また、追加接種に係る安全性プロファイルは、初回免疫に係る安全性プロファイルと概ね同様であった（7.R.4.1 参照）。以上を踏まえると、基礎疾患を有する者における追加接種時の安全性情報は現時点で得られていないが、全体集団における追加接種に係る安全性プロファイルと大きく異ならないと想定される。今後、P301 試験等、追加接種に係る検討を行う臨床試験の結果も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要がある。

7.R.4.3 安全性検討事項に関する内容について

本剤の初回承認時に、医薬品リスク管理計画において、重要な潜在的リスクとして VAED/VAERD が、重要な不足情報として妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性が設定された。その後、製造販売後の安全

性情報に基づき、重要な潜在的リスクに心筋炎・心膜炎が追加された（医薬品リスク管理計画改訂日：令和3年11月11日）。

7.R.4.3.1 本剤初回免疫時の安全性検討事項に関する内容について

申請者は、本剤の使用許可又は製造販売後の自発報告（報告対象期間：2020年12月21日～2021年10月31日）に基づき、VAED/VAERD並びに妊婦及び授乳婦に接種した際の安全性に関して以下の内容を報告し、新たな安全性シグナルは認められず、引き続き情報収集する旨を説明している。

① VAED/VAERD

Brighton CollaborationのVAED評価に関するガイドライン（Vaccine 2021; 39: 3053-66）に基づき、本剤接種後COVID-19発症までの期間が判明している症例について検討を行い、2回目接種後14日以上経過後に認められたCOVID-19かつ／又はVaccine failureが報告された症例を収集した。

本剤接種から発症するまでの期間が判明しているCOVID-19かつ／又はVaccine failureは7,015例報告され、そのうち2回目接種後14日以降に認められたCOVID-19かつ／又はVaccine failureが報告された症例は3,274例であったが、明確にVAEDと判断可能な症例はなかった。

② 妊婦・授乳婦への接種

3,671例10,870件の妊娠中の接種に関連する自発報告があり、重篤な妊娠関連事象は、905例1,366件、そのうち50件以上報告された臨床症状を伴う妊娠関連事象は、妊娠時の母体の曝露545件、自然流産400件及び胎児死亡51件であった。

1,271例1,343件の授乳に関連する自発報告があり、重篤な授乳関連事象は317例¹⁴⁾240件、そのうち40件以上報告された臨床症状を伴う事象は乳腺炎41件であった。

機構は、以下のように考える。

本剤初回承認時における重要な潜在的リスクとされたVAED/VAERD及び重要な不足情報とされた妊婦・授乳婦への接種に関して、製造販売後に認められた安全性情報を確認し、現時点で、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす懸念を示唆する情報は得られていない。今後、追加接種時の情報や海外情報も含め、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき適切な対応を検討する必要がある。

なお、妊婦及び授乳婦における接種について、初回承認時にはヒトに本剤を接種した際の情報は限定的であったが、海外製造販売後情報の蓄積¹⁵⁾や海外の関連学会等でのSARS-CoV-2ワクチン接種に関する推奨内容¹⁶⁾等を踏まえ、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会及び日本産婦人科感染症学会は、妊産婦向けに「新型コロナウイルス（メッセンジャーRNA）ワクチンについて（第2報）」（令和3年8月14日付け）（https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210814_COVID19_02.pdf（最終確認日：2021年11月27日））及び「新型コロナウイルスワクチンの安全性に関する最新情報」（令和3年10月25日付け）（https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20211025_COVID19.pdf（最終確認日：2021年11月27日））を公表し、妊婦及び授乳婦に対するSARS-CoV-2ワクチンの接種を推奨している。

¹⁴⁾ 重篤例には授乳関連事象以外の事象について重篤と判断された場合も含まれる。

¹⁵⁾ CDC：Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States（<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>（最終確認日：2021年11月27日））

¹⁶⁾ The American College of Obstetricians and Gynecologists：Statement of Strong Medical Consensus for Vaccination of Pregnant Individuals Against COVID-19（<https://www.acog.org/news/news-releases/2021/08/statement-of-strong-medical-consensus-for-vaccination-of-pregnant-individuals-against-covid-19>（最終確認日：2021年11月27日））、COVID-19 Vaccines if You Are Pregnant or Breastfeeding（https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/3040/COVID_vaccine_Patients_JULY_29_2021_final.pdf（最終確認日：2021年11月27日））

7.R.4.3.2 心筋炎・心膜炎

本剤の製造販売後情報等から、SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎のリスクが示されている。

心筋炎・心膜炎について、申請者は以下のように説明している。

初回免疫における本剤接種後の心筋炎・心膜炎について、以下のとおり評価を行った（第 10 回 MSR（2021 年 11 月 15 日発行、報告期間：同年 10 月 1 日～31 日））。Moderna TX, Inc のグローバル安全性データベースによると、2020 年 12 月 18 日～2021 年 10 月 31 日の期間に、本剤は 3 億 1,768 万回、1 億 7,710 万例で接種され、心筋炎又は心膜炎（MedDRA（基本語））の報告は 2,630 例 2,804 件で、心膜炎の有無を問わない心筋炎 1,807 例 1,824 件、心筋炎の有無を問わない心膜炎 974 例 980 件、心筋炎を伴わない心膜炎は 823 例、心筋炎と心膜炎の両方が報告されたのは 151 例であった。医学的に確定された症例は、心筋炎 1,446 例（うち死亡は 26 例）、心膜炎 774 例（うち死亡は 3 例）であった。これらの死亡例の因果関係については、評価不能が 11 例であり、それ以外の症例を 5 段階（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」、「関連なし」）で評価した結果は、「関連あるかもしれない」が 12 例、「多分関連なし」が 6 例であった。

心筋炎（心膜炎の有無を問わない）の発生率は 18～24 歳の男性で最も高かった（表 15）。報告された件数のうち 52.2%（952/1,824 件）が 2 回目接種後に発現し、接種回数にかかわらず 58.6%（1,068/1,824 件）が接種後 7 日以内に発生した。本剤 3 回目接種又は追加接種後に報告された心筋炎は 4 件であった。また、本剤接種者全体での発生率（観察値）は 1.02 例/10 万人であり、米国軍事保健システムのデータに基づく発生率（期待値）2.12 例/10 万人よりも低かった。O/E 比は、男女別では男性で高く、年齢層別では 18～24 歳で最も高かった（表 16）。

表 15 米国内の年齢別・性別の本剤接種後 7 日までの心筋炎の報告割合（10 万人あたり）
（2020 年 12 月 18 日～2021 年 10 月 31 日）

年齢	全集団			男性			女性		
	1 回目	2 回目	3 回目 a)	1 回目	2 回目	3 回目 a)	1 回目	2 回目	3 回目 a)
18 歳未満	0.5	0.7	0.0	1.1	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
18～24 歳	2.3	3.1	0.0	4.4	5.9	0.0	0.3	0.6	0.0
25～39 歳	0.7	1.0	0.1	1.3	1.9	0.2	0.2	0.3	0.0
40～49 歳	0.3	0.5	0.1	0.4	0.6	0.3	0.1	0.3	0.0
50～64 歳	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1
65～74 歳	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
75 歳以上	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0

a) 免疫不全の者に対する 3 回目の接種を含む

表 16 年齢別の心筋炎の O/E 比（米国軍事保健システムのデータに基づく解析）（2020 年 12 月 18 日～2021 年 10 月 31 日）

	接種者数 ^{a)}	観察値		期待値 ^{b)}		O/E 比 [両側 95%CI]
		例数	発生率 ^{c)}	例数	発生率 ^{c)}	
全集団	177,096,375	1,807	1.02	3,754	2.12	0.48 [0.46, 0.51]
18 歳未満	5,312,891	51	0.96	89	1.67	0.57 [0.41, 0.81]
18～24 歳	15,938,674	664	4.17	267	1.67	2.49 [2.16, 2.87]
25～39 歳	38,961,202	628	1.61	652	1.67	0.96 [0.86, 1.08]
40～49 歳	26,564,456	179	0.67	563	2.12	0.32 [0.27, 0.38]
50～64 歳	46,045,057	136	0.30	976	2.12	0.14 [0.12, 0.17]
65～74 歳	26,564,456	64	0.24	563	2.12	0.11 [0.09, 0.15]
75 歳以上	17,709,637	31	0.18	375	2.12	0.08 [0.06, 0.12]
男性	84,120,778	1,424	1.69	1,783	2.12	0.8 [0.74, 0.86]
18 歳未満	2,523,623	48	1.90	54	2.12	0.9 [0.61, 1.32]
18～24 歳	7,570,870	590	7.79	161	2.12	3.68 [3.09, 4.38]
25～39 歳	18,506,571	517	2.79	392	2.12	1.32 [1.16, 1.5]
40～49 歳	12,618,117	118	0.94	268	2.12	0.44 [0.36, 0.55]
50～64 歳	21,871,402	75	0.34	464	2.12	0.16 [0.13, 0.21]
65～74 歳	12,618,117	34	0.27	268	2.12	0.13 [0.09, 0.18]
75 歳以上	8,412,078	14	0.17	178	2.12	0.08 [0.05, 0.14]
女性	92,975,597	355	0.38	1,615	1.74	0.22 [0.2, 0.25]
18 歳未満	2,789,268	3	0.11	34	1.23	0.09 [0.03, 0.29]
18～24 歳	8,367,804	74	0.88	103	1.23	0.72 [0.54, 0.97]
25～39 歳	20,454,631	107	0.52	251	1.23	0.43 [0.34, 0.54]
40～49 歳	13,946,340	60	0.43	296	2.12	0.2 [0.15, 0.27]
50～64 歳	24,173,655	59	0.24	512	2.12	0.12 [0.09, 0.15]
65～74 歳	13,946,340	30	0.22	296	2.12	0.1 [0.07, 0.15]
75 歳以上	9,297,560	17	0.18	197	2.12	0.09 [0.05, 0.14]

a) 1 回目接種者数及び 2 回目接種者数からの推定値

b) 米国軍事保健システムのデータに基づき期待値を算出し（Vaccine 2021; 39: 3666-77）、12～39 歳の女性については CDC の情報を踏まえて調整し期待値を算出した。

c) 発生率はワクチン接種者 10 万人あたりの値

心膜炎（心筋炎の有無を問わない）については、報告された件数のうち 42.6%（417/980 件）が 2 回目接種後に発現し、接種回数にかかわらず 39.6%（388/980 件）が接種後 7 日以内に発現した。本剤 3 回目接種又は追加接種後に報告された心膜炎は 5 件であった。本剤接種者全体での心膜炎の発生率（観察値）は 10 万人・年あたりそれぞれ 5.33 であり、米国入院患者調査に基づく推定発生率（観察値）（10 万人・年あたり 5.7 件）より低かった。

また、心筋炎を伴わない心膜炎については、本剤接種者全体での発生率（観察値）は 10 万人・年あたり 4.51 であり、米国入院患者調査に基づく推定発生率（観察値）（10 万人・年あたり 5.7 件）より低かった。米国入院患者調査のデータに基づき算出した心筋炎を伴わない心膜炎の O/E 比は男女別では男性で高く、年齢層別では 18～24 歳で最も高かった（表 17）。

表 17 年齢別の心筋炎を伴わない心膜炎の O/E 比 (米国入院患者のデータに基づく解析)
(2020 年 12 月 18 日～2021 年 10 月 31 日)

	人・年	観察値		期待値 ^{a)}		O/E 比 [両側 95%CI]
		例数	発生率 ^{b)}	例数	発生率 ^{b)}	
全集団	18,264,867	974	5.33	986	5.40	0.99 [0.9, 1.08]
18 歳未満	547,946	7	1.28	20	3.70	0.35 [0.15, 0.82]
18～24 歳	1,643,838	199	12.11	61	3.70	3.27 [2.46, 4.36]
25～39 歳	4,018,271	277	6.89	149	3.70	1.86 [1.53, 2.27]
40～49 歳	2,739,730	135	4.93	101	3.70	1.33 [1.03, 1.72]
50～64 歳	4,748,865	187	3.94	323	6.80	0.58 [0.48, 0.69]
65～74 歳	2,739,730	99	3.61	233	8.50	0.43 [0.34, 0.54]
75 歳以上	1,826,487	42	2.30	159	8.70	0.26 [0.19, 0.37]
男性	8,675,812	587	6.77	581	6.70	1.01 [0.9, 1.13]
18 歳未満	260,274	6	2.31	12	4.59	0.5 [0.19, 1.34]
18～24 歳	780,823	154	19.72	36	4.59	4.3 [2.99, 6.18]
25～39 歳	1,908,679	172	9.01	88	4.59	1.96 [1.52, 2.54]
40～49 歳	1,301,372	74	5.69	60	4.59	1.24 [0.88, 1.74]
50～64 歳	2,255,711	99	4.39	190	8.44	0.52 [0.41, 0.66]
65～74 歳	1,301,372	51	3.92	137	10.55	0.37 [0.27, 0.51]
75 歳以上	867,581	20	2.31	94	10.79	0.21 [0.13, 0.35]
女性	9,589,055	369	3.85	393	4.10	0.94 [0.81, 1.08]
18 歳未満	287,672	1	0.35	8	2.81	0.12 [0.02, 0.99]
18～24 歳	863,015	44	5.10	24	2.81	1.81 [1.1, 2.98]
25～39 歳	2,109,592	102	4.84	59	2.81	1.72 [1.25, 2.37]
40～49 歳	1,438,358	61	4.24	40	2.81	1.51 [1.01, 2.25]
50～64 歳	2,493,154	85	3.41	129	5.16	0.66 [0.5, 0.87]
65～74 歳	1,438,358	47	3.27	93	6.45	0.51 [0.36, 0.72]
75 歳以上	958,905	22	2.29	63	6.61	0.35 [0.21, 0.56]

a) 米国入院患者 (16 歳以上) におけるデータ (Cardiology 2016; 135: 27-35) に基づき期待値を算出した。

b) 発生率は 10 万人・年あたりの値

SARS-CoV-2 感染は若年男性における心筋炎の発現に関連していると考えられ、12～17 歳の男性における COVID-19 初回発症時の心筋炎の発生率は 100 万人あたり 450 人と推定する報告がある (medRxiv¹¹⁾ preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21260998>)。一方、2020 年 12 月 18 日から 2021 年 9 月 30 日までの緊急使用許可後又は製造販売承認後の安全性情報において、本剤の接種を受けたと推定される 18 歳未満の男性 716,547 人のうち 16 例で心筋炎の発症が報告されており、これはワクチン接種者 100 万人あたり 22.3 例に相当する。また、CDC のモデリング研究では、心筋炎・心膜炎のリスクが最も高いグループ (18～29 歳の男性) において、mRNA ワクチン 100 万回接種ごとに 120 日間にわたって、9,600 例の COVID-19 発症、300 例の入院、60 例の ICU 入院、3 例の死亡、22～27 例の心筋炎発生が予防されると示されている (<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/05-COVID-Rosenblum-508.pdf> 最終確認日 2021 年 11 月 27 日)。

P201 試験パート B では、データベースロック日までに本剤追加接種後の心筋炎及び心膜炎は認められなかったが、安全性データの抽出日 (2021 年 8 月 16 日) までに心膜炎が 1 例認められた。当該事象は、50 µg 初回免疫群の 87 歳の女性において追加接種後 89 日目に発現し、狭心症も同時に認められた。当該被験者はグレード 1 の拡張機能障害及び慢性徐脈の既往歴を有しており、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

今後、本剤追加接種後の心筋炎及び心膜炎のリスクについて海外製造販売後調査等で評価予定である。

以上より、SARS-CoV-2 による公衆衛生上の緊急事態が続いていること、青少年における COVID-19 発症による負担を考慮すると、本剤の既知及び潜在的なベネフィットは心筋炎・心膜炎に関連する潜在的なリスクを上回ると考える。心筋炎及び心膜炎については、今後も、追加接種時の情報を含め、製造

販売後の情報、臨床試験、研究報告等から引き続き情報収集し、必要に応じて適切な対応を行う。

機構は、以下の国内外の情報について確認した。

2021年10月6日時点までに米国VAERS（Vaccine Adverse Event Reporting System）に報告された心筋炎又は心膜炎について、CDCにより、ワクチン別、性別、接種回別及び年齢別の解析がなされている（<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/07-COVID-Su-508.pdf>（最終確認日：2021年11月27日））。本剤接種後7日以内の接種100万回当たりの報告頻度は表18のとおりであり、特に若年の男性で多く、2回目接種後に多く報告されていた。

表18 本剤接種後7日以内の心筋炎・心膜炎の報告頻度（接種100万回当たり、米国）

年齢	男女		男性		女性	
	1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目
12～15歳	0.0	未計算	0.0	未計算	0.0	0.0
16～17歳	0.0	未計算	0.0	未計算	0.0	0.0
18～24歳	3.1	20.7	6.1	38.5	0.6	5.3
25～29歳	1.8	11.2	3.4	17.2	0.4	5.7
30～39歳	1.4	3.6	2.3	6.7	0.5	0.4
40～49歳	0.2	2.1	0.2	2.9	0.2	1.4
50～64歳	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.4
65歳以上	0.0	0.3	0.1	0.3	0.0	0.3

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/07-COVID-Su-508.pdf>（最終確認日：2021年11月27日）スライド7-9より「Moderna」の結果を抜粋

本邦の製造販売後においては、2021年5月22日（接種開始）から同年10月24日までに製造販売業者から152例の心筋炎関連事象疑いの報告があり、10歳代及び20歳代の男性で報告頻度が高い傾向であった（表19）。

表19 本剤接種後の心筋炎・心膜炎の報告頻度（接種100万回当たり、国内）

年齢	男性		女性	
	1回目+2回目	2回目	1回目+2回目	2回目
10～19歳	33.62	60.56	1.17	2.62
20～29歳	20.94	39.27	1.00	1.41
30～39歳	2.48	4.08	2.05	0.86
40～49歳	2.88	5.01	2.52	2.98
50～59歳	0.57	0.59	0.89	0.91
60～69歳	1.49	3.04	1.10	0.00
70～79歳	0.00	0.00	0.00	0.00
80歳以上	0.00	0.00	0.00	0.00

第72回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料2-6-1スライド47（https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00034.html（最終確認日：2021年11月27日））

機構は、本剤接種後の心筋炎・心膜炎リスクについて以下のように考える。

第70回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第19回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（2021年10月15日合同開催、https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00032.html（最終確認日：2021年11月27日））において、本剤を含むSARS-CoV-2に対するmRNAワクチンの初回免疫後の心筋炎関連事象について議論された。その結果、コミナティ筋注と本剤とでは被接種者の属性等が異なるため慎重な解釈が必要であるものの、本邦における心筋炎関連事象に関する年齢及び性別毎の報告頻度の解析より、10歳代及び20歳代の男性におい

て、コミナティ筋注接種後に比べて本剤接種後に心筋炎関連事象の報告頻度が高いとの結果が示された。しかしながら、本剤接種後の心筋炎関連事象の発症率は国内外で報告された COVID-19 に伴う心筋炎関連事象の発症率よりも低く、ワクチン接種によるベネフィットがリスクを上回ると評価できることから、添付文書等で注意喚起及び十分な情報提供をした上で、若年層の男性も含め、本剤を含む mRNA ワクチンは引き続き接種可能と判断された（10 代・20 代の男性と保護者の方へのお知らせ 新型コロナワクチン接種後の心筋炎・心膜炎について（厚生労働省）、<https://www.mhlw.go.jp/content/000844011.pdf>（最終確認日：2021 年 11 月 27 日））。その後、第 72 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 3 年度第 22 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（2021 年 11 月 12 日合同開催、https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00034.html（最終確認日：2021 年 11 月 27 日））において、2021 年 5 月 22 日から同年 10 月 24 日までに、本剤初回免疫接種後に死亡したとして報告された事例のうち、心筋炎関連事象を死因とするものは 4 例あり、mRNA ワクチンの接種と心筋炎関連事象による死亡との因果関係に関しては注視すべき状況にあるとされた。

初回免疫後の心筋炎・心膜炎のリスクについては、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会及び薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における判断の通り、本剤接種によるベネフィットが本剤接種による心筋炎・心膜炎のリスクを上回ると考えるが、今後得られる国内外の安全性情報に基づき、申請者は必要に応じて適切に対応する必要がある。一方、追加接種後の心筋炎・心膜炎のリスクについては、追加接種後のデータから初回免疫時を上回る懸念は現時点で示唆されていないものの、これまでに本剤の追加接種を受けた例数は非常に限られており、本剤追加接種後の心筋炎・心膜炎の発現頻度、重症度、背景別のリスク等は現時点で不明である。追加接種後の心筋炎・心膜炎については、初回免疫と同様に注意喚起を行い、初回免疫における情報や海外情報も含め、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき、適切な対応を検討する必要がある。

7.R.5 用法・用量について

申請時の追加接種に係る用法・用量は、「0.25 mL を 1 回、通常、初回免疫の 2 回目接種後、6 カ月以上の間隔をおいて、筋肉内に接種する」と設定されている。

また、添付文書における用法・用量に関連する注意の項において、追加接種は 18 歳以上の者に行う旨、及び原則、初回免疫の 2 回目接種後、6 カ月以上の間隔を空ける旨を記載する案が申請者より提示されている。

機構は、「7.R.1 追加接種の臨床的意義について」、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の検討、並びに 7.R.5.1～7.R.5.3 での検討の結果、及び既承認の SARS-CoV-2 ワクチン及び他の感染症予防ワクチンの用法・用量を踏まえ、追加接種に係る用法・用量は「1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。」とし、追加接種の時期及び接種対象年齢については添付文書の用法・用量に関連する注意において記載することが適切であると判断した。

また、本剤の 3 回目接種については、必ずしも既承認ワクチンの追加免疫と同じ目的とは限らないが、既承認ワクチンの用法・用量の記載との整合性の観点から、申請時の記載の通り「追加免疫」とすることは差し支えないと判断した。

なお、添付文書における用法・用量に関連する注意の項においては、SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットリスクバランスに基づき、追加接種の可否を判断する必要があることについても、注意喚起する必要があると考える（7.R.1 参照）。

その他、初回免疫として他の SARS-CoV-2 ワクチンを接種された者に本剤 50 µg を追加接種した場合のデータは得られていないことについて、添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5.1 用量について

申請者は、追加接種に係る用量の設定について、以下のように説明している。

本剤の初回免疫に係る用量は、本剤の有効性を検証した P301 試験で設定された 100 µg である。P201 試験パート B における追加接種に係る用量設定に際しては、初回免疫に係る用量を検討した P201 試験パート A において、本剤 50 µg 又は 100 µg のいずれの用量においても十分な中和抗体が誘導された一方で、100 µg と比較して 50 µg で局所性及び全身性の特定有害事象の発現割合が低い傾向が示されていたことから（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 5 月 17 日付け））、50 µg と設定した。P201 試験パート B の成績から、本剤 50 µg の追加接種による有効性が期待でき（7.R.3 参照）、安全性プロファイルについて重大な懸念は認められないと判断したことから（7.R.4 参照）、本申請において、本剤の追加接種の用量を 50 µg（接種量として 0.25 mL）と設定した。

機構は、7.R.1、7.R.3 及び 7.R.4 の検討を踏まえ、本剤の追加接種の用量を 50 µg（接種量として 0.25 mL）と設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 追加接種の時期（初回免疫と追加接種の間隔）について

申請者は、初回免疫から追加接種までの間隔について、以下のように説明している。

P201 試験パート B の開始時期は、パート A の被験者の 2 回目接種後 6 か月程度経過する時期であったことから、P201 試験パート B では初回免疫と追加接種の間隔を「初回免疫完了後 6 カ月以上」と設定し、追加接種に係る検討を行った。その結果、有効性は期待でき、良好な安全性プロファイルが確認された（7.R.3 及び 7.R.4 参照）。本剤 2 回目接種から追加接種までの実際の間隔（中央値（範囲））は、218.0 日（177～269 日）であった。

以上を踏まえ、本剤 2 回目接種と追加接種の間隔を「6 カ月以上」と設定した。

機構は、以下のように考える。

現時点で、本剤の初回免疫後の有効性の持続期間について明確な結論は得られていないものの、本申請の主要な根拠とされた P201 試験パート B では、実施可能性に基づき「初回免疫完了後 6 カ月以上」の者が接種対象とされた。P201 試験パート B における免疫原性データの評価の結果、抗体応答率に係る非劣性の成功基準が達成されず、その一因として追加接種前の抗体価が比較的高かった被験者が認められたことが示唆されており、本剤の追加接種に係る有効性を検討する上で初回免疫完了後 6 カ月以上の者を対象とする設定が最適であったかは不明である。しかしながら、追加接種前の抗体価が比較的高く、抗体応答の基準を満たさなかった被験者においても追加接種後の抗体価の上昇が認められており、追加接種の時期を初回免疫完了後 6 か月以上経過後と設定して実施された P201 試験パート B の結果から一定の有効性が期待できると判断したこと（7.R.3 参照）、並びに米国及び欧州において「本剤 2 回目接種から少なくとも 6 カ月後」に追加接種が可能とされていることを踏まえ、本邦における本剤の追加接種についても、本剤 2 回目接種から追加接種までの間隔を「6 カ月以上」と設定することは可能と判断する。さらに、本邦において、コミナティ筋注では初回免疫の 2 回目接種から少なくとも 6 カ月経過した後に追加接種が可能とされていることも考慮すると、医療現場等での混乱を避ける観点からも、本剤に

についても、初回免疫の2回目接種と追加接種の間隔を6カ月以上とすることは一定の社会的な有用性があると判断する。

なお、2回目接種から8カ月を超えて本剤50 µgを追加接種した際の免疫原性及び安全性に係る試験成績は得られていないものの、現時点ではCOVID-19の発症を予防する閾値が確立していないことも踏まえると、推奨される接種時期を設定する必要性については明確になっていない。今後、P301試験における本剤の追加接種に係る臨床試験成績や本剤の追加接種が先行する欧米における疫学データ等の結果等を確認する必要がある。

7.R.5.3 対象年齢について

申請者は、本剤の追加接種の対象年齢について、以下のように説明している。

本剤の初回免疫について、米国では18歳以上が対象であり、12歳以上については審査中であること、欧州では12歳以上が対象であることから、米国及び欧州においては、18歳以上の健康人を対象としたP201試験パートBの試験成績等に基づき、12歳以上を対象として追加接種に係る申請が行われた。しかしながら、12～17歳における追加接種時の安全性情報が得られていないこと等を踏まえ、欧州においては、初回免疫後少なくとも6カ月経過した18歳以上を対象に本剤50 µgの追加接種を認める勧告が2021年10月25日にEMAから発出され、米国においては、65歳以上の高齢者、18歳以上でCOVID-19の重症化リスクが高い者、職場などで感染するリスクが高い者を対象に初回免疫後少なくとも6カ月経過後に本剤50 µgの追加接種を可とする緊急使用許可が2021年10月20日にFDAから出された。

本邦における本剤100 µgの初回免疫は12歳以上が対象とされているが、欧米における本剤の追加接種に係る承認又は使用許可の年齢と合わせて、本剤の追加接種の対象年齢は18歳以上と設定した。

なお、12～17歳の者に対する本剤の追加接種については、当該年齢層を対象に、初回免疫に係る評価を目的として実施中のmRNA-1273-P203試験の治験実施計画書を改訂し、評価する予定である。

機構は、P201試験パートBの対象年齢が18歳以上であること及び欧米における推奨状況を考慮すると、現時点では、申請者の設定どおり、追加接種の対象年齢を18歳以上とすることは適切と判断した。

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。

本剤の追加接種後の安全性プロファイルは、本剤の初回免疫後の安全性プロファイルと大きな差がないものの、本剤の追加接種に係る情報が海外の試験成績に限られていること等を考慮すると、本剤追加接種後の安全性について確認することは意義があると考ええる。

一方で、本剤の初回免疫に関しては、2回目接種後28日までの安全性情報の収集が「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）」（令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）として、国主導で実施された。仮に、本剤の追加接種でも同様の国主導のコホート調査等が実施される場合、申請者が別途調査を計画すると、目的や対象者が重複し、医療機関の負担になる可能性が懸念される。したがって、今後、追加接種に係る国主導のコホート調査等の計画の有無が判明次第、本剤の追加接種の国内使用実態下における安全性情報収集の方策について決定する。

機構は、本剤の追加接種に関する情報は限定的であり、日本人における情報は得られていないこと等からも、国内で本剤の追加接種に係る安全性情報の収集を行い、実臨床下における副反応の発現状況を速やか且つ適切に情報提供し、得られた情報に基づき必要に応じて注意喚起を行うことが重要と考える。製造販売後調査等の計画については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

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、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する本品目の追加接種について、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、本剤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3年12月9日

申請品目

[販 売 名] COVID-19 ワクチンモデルナ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年11月10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。

1.1 追加接種の臨床的意義、審査方針及び有効性について

専門協議では、専門委員から、報告（1）の「7.R.1 追加接種の臨床的意義について」、「7.R.2 審査方針について」及び「7.R.3 有効性について」の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。

- 追加接種に係る本剤の有効性に関する情報が乏しい点には注意が必要であり、今後、流行株が新たな変異株に置き換わり、有効性に懸念が生じた場合には改変型ワクチンの導入等を早急に検討すべきと考える。
- 追加接種の有効性の持続期間及び変異株に対する有効性について、今後情報が得られた場合には速やかに公表する必要がある。

機構は、以上の専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は、今後も情報収集に努め、得られた知見を踏まえて、適切に対応する旨回答した。

1.2 安全性について

専門協議では、報告（1）の「7.R.4 安全性について」の機構の判断を支持する意見に加えて、日本人における追加接種の安全性データ及び追加接種後の心筋炎・心膜炎のリスクについては、今後の情報収集が重要であるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は、情報収集に努める旨回答した。

1.3 用法・用量について

専門協議では、報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の機構の判断を支持する意見に加えて、追加接種の用量を初回免疫の用量（100 µg）とは異なる 50 µg とした理由をより明確に説明する必要があるとの意見が出された。

本剤の追加接種の用量設定に関する経緯及び機構の判断は以下のとおりである。

本剤の追加接種に係る検討を目的に、P201 試験パート B が計画され、追加接種の用量は初回免疫の承認用量の半量となる 50 µg と設定された（7.R.5.1 参照）。本剤の初回免疫に係る申請資料として、P201 試験パート A における評価の結果、初回免疫 50 µg 群及び 100 µg 群のいずれの群においても SARS-CoV-2 に対する血清中和抗体価の上昇が認められ、局所性及び全身性の特定有害事象の発現割合は初回免疫 100 µg 群に比べ 50 µg 群で低いとの成績が提出されている（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 5 月 17 日付け））。必要と考えられる免疫応答が得られるのであれば、有害事象が少ない用量として初回免疫の用量の半量となる 50 µg を追加接種の用量として選択するとの申請者の方針は理解可能と考えた。

上述の設定により実施された P201 試験パート B における本剤 50 µg の追加接種に係る免疫原性の評価の結果等を踏まえると、本剤 50 µg の追加接種について一定の有効性は期待でき（7.R.3 参照）、安全性について重大な懸念は認められないと判断したことから（7.R.4 参照）、本剤の追加接種の用量を 50 µg とすることは可能と判断した。また、米国及び欧州においても、追加接種の用量として 50 µg が緊急使用許可又は承認されている。

なお、参考資料として提出された DMID21-0012 試験には、本剤 100 µg を追加接種した際の成績が示されている。しかし、本試験では申請された内容とは異なる接種間隔で追加接種がなされており、50 µg の追加接種との比較は困難であること、また、100 µg でなければ有効性が示せないことを示唆する結果ではなかったことから、改めて 100 µg の追加接種について申請者に検討を求める必要はないと判断した。

専門協議では、その他、追加接種までの間隔を 2 回目接種から 6 カ月以上としたことに異論はないが、今後、追加接種を推奨する時期の目安等が分かれば、情報提供してほしいとの意見が出された。機構は、専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は、今後得られた知見を踏まえて、適切に対応する旨回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の機構の判断を支持する意見に加えて、追加接種においても、現在の国主導のコホート研究の継続等、国主導の観察疫学研究から、安全性のみならず、追加接種の有効性の持続期間及び変異株への有効性等の情報が少しでも得られることを期待する旨の意見が出された。

機構は、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 20 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 21 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。なお、重要な潜在的リスクとして設定されていた「心筋炎、心膜炎」は、本申請の審査中に、本剤の製造販売後に得られた情報に基づき重要な特定されたリスクとされた。

表 20 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)）	・ 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		

表 21 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、有効性に関する調査・試験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（初回免疫） ・ 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） ・ 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） ・ 製造販売後データベース調査：急性期の特定有害事象（初回免疫） ・ 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） ・ 製造販売後臨床試験（TAK-919-1501 試験）（初回免疫） ・ 海外第 3 相臨床試験（mRNA-1273-301 試験）（初回免疫）	・ 市販直後調査による情報提供（初回免疫） ・ 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（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注の接種を受ける方へ）の作成及び提供 ・ 副反応発現状況の定期的な公表（初回免疫）

下線部：今回の申請に伴う追記

また、機構は、報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」において、申請者が説明していた製造販売後調査等の計画について、現時点で追加接種に係る国主導のコホート調査等の計画の詳細が明らかとなっていないことから、計画の詳細が分かり次第、申請者が実施する調査の計画を検討し、決定するとの申請者の方針を了承した。

2. 特例承認に係る報告（1）の訂正事項

報告（1）について、以下のとおり訂正した。なお、本訂正後も報告（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
19	18	安全性及び反応原性プロファイル	局所性及び全身性の特定有害事象の発現割合
19 及び 20	表 12 及び 13	発熱 ^{a)}	発熱 ^{b)}
30	9	100 µg と比較して 50 µg で反応原性は低い傾向が示されていたことから、	100 µg と比較して 50 µg で局所性及び全身性の特定有害事象の発現割合が低い傾向が示されていたことから（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 5 月 17 日付け））、
30	15	7.R.1、7.R.及び 7.R.4	7.R.1、7.R.2 及び 7.R.4

（下線部追記・変更）

3. 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

3.1 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。

3.2 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 5.3.5.1-1）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。

4. 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、承認申請された用法・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、本申請は新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 11 年 5 月 20 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

(変更なし)

[用法・用量]

初回免疫：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：1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加)

[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 2 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、副反応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つたと認めるとき、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。

5. その他

現在の販売名は「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」であるが、本申請が承認された後、販売名が「スパイクバックス筋注」に変更される予定である。また、本剤の有効成分「CX-024414」について、本邦における一般的名称（JAN : Japanese Accepted Names）が決定したことから、販売名の変更と同時に有効成分の表記が「エラソメラン」に変更される予定である。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	Body mass index	体格指数
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
CX-024414	—	SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMR	Ratio of Geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intention-to-treat	—
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
O/E 比	Observed/Expected	観察値と期待値の比
PP 集団	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
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
SD	Standard Deviation	標準偏差
MSR	Monthly Safety Report	—
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
VAED	Vaccine-associated enhanced disease	ワクチン接種に関連する疾患増悪
VE	Vaccine Efficacy	ワクチン効果
VAERD	Vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪
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)
医薬品医療機器等法施行令	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令 (昭和 36 年政令第 11 号)
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
従来株	— (該当なし)	Wuhan-Hu-1 株 (D614G)
本剤	— (該当なし)	COVID-19 ワクチンモデルナ筋注
報告 (1) / (2)	— (該当なし)	特例承認に係る報告 (1) / (2)