

特例承認に係る報告書

令和4年9月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] スパイクバックス筋注
- [一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名: ①エラソメラン、②エラソメラン/イムエラソメラン)
- [申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和4年8月10日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にエラソメラン 1.0 mg を含有する注射剤
②1バイアル中にエラソメラン 0.125 mg 及びイムエラソメラン 0.125 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10 の 2) その他の医薬品 ((10) の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
- [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4年9月6日付け薬生薬審発 0906 第1号)]
- [審査担当部] ワクチン等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、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 を含む製剤を用いる追加免疫について、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

以下の製剤に適用する。

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

(下線部追加)

[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

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。

- ・ 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

追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

（下線部追加、取消線部削除）

[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、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
 - (3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
 - (4) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなつたと認めるとき、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

令和4年9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] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名: ①エラソメラン、②エラソメラン/イムエラソメラン)
[申 請 者] モデルナ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和4年8月10日
[剤形・含量] ①1 バイアル中にエラソメラン 1.0 mg を含有する注射剤
②1 バイアル中にエラソメラン 0.125 mg 及びイムエラソメラン 0.125 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防 (起源株及びオミクロン株を含む)

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

スパイクバックス筋注 (1 価)

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: 1 回 0.25 mL を筋肉内に接種する。

スパイクバックス筋注 (2 価)

1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
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	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
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	10
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	10
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	30

9. 総合評価	30
---------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

2020 年 1 月以降の COVID-19 の世界的な流行に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられているが、SARS-CoV-2 遺伝子の突然変異の結果、感染性・伝播性・抗原性・病原性が変化した変異株が次々と出現することで SARS-CoV-2 の感染拡大の波が繰り返され、未だ流行の収束には至っていない。2022 年 8 月時点で流行しているオミクロン株は、起源株からのウイルスの抗原性の変化により、既存のワクチン接種後に得られる免疫を回避するため、ワクチンの有効性が減弱することが報告されている（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63 等）。このような状況を踏まえ、変異株に対応する新たなワクチンの必要性が国際的に議論されてきた（International Coalition of Medicines Regulatory Authorities SARS-CoV-2 Variant Workshop. ICMRA. June 30, 2022¹⁾、Interim statement on the composition of current COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022²⁾、Interim statement on decision making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022³⁾ 等）。

スパイクバックス筋注は、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンであり、SARS-CoV-2 の起源株の S タンパク質をコードする mRNA であるエラソメランを有効成分とする 1 価のワクチンとして承認されている。2022 年 8 月末時点で、本邦では、スパイクバックス筋注と同様に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンとして、コミナティ筋注（ファイザー株式会社）、バキスゼブリア筋注（アストラゼネカ株式会社）等が製造販売承認されているが、変異株に対応するワクチンとして開発され、承認されたワクチンはない。

申請者は、変異株に対応するワクチンの必要性を踏まえ、エラソメランに加え、オミクロン株 BA.1 系統の S タンパク質をコードする mRNA であるイムエラソメランを有効成分とする 2 価（起源／オミクロン）ワクチンを開発し、2021 年 5 月から実施中であった P205 試験の計画を変更し、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの追加接種に係る検討（P205 試験パート G）を 2022 年 3 月から開始した。当該試験成績等を根拠として、英国において 2022 年 8 月 12 日に、欧州において 2022 年 9 月 2 日に条件付き製造販売承認の一部変更が承認されている。

今般、本邦においても、同試験成績等を根拠として、2 価ワクチンの追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本審査は、「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 4 年 9 月 6 日付け薬生薬審発 0906 第 1 号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において追加される 2 価（起源／オミクロン）ワクチンは、SARS-CoV-2 の起源株の S タンパク質をコードする mRNA であるエラソメラン及びオミクロン株 BA.1 系統の S タンパク質をコードする mRNA であるイムエラソメランを脂質ナノ粒子 [REDACTED] にそれぞれ封入した mRNA-1273 LNP 及び mRNA-1273.529 LNP を 1 : 1 で含む 2 価ワクチンである。

¹⁾ <https://icmra.info/drupal/en/covid-19/30june2022>（最終確認日：2022 年 9 月 6 日）

²⁾ <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-the-composition-of-current-COVID-19-vaccines>（最終確認日：2022 年 9 月 6 日）

³⁾ <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines>（最終確認日：2022 年 9 月 6 日）

2.1 原薬

2 価(起源／オミクロン)ワクチンの製造にはエラソメラン及びイムエラソメランの2つの原薬(mRNA)が用いられている。エラソメランは1 価(起源) ワクチンに用いられている原薬と同一である。以下の項では、イムエラソメランについて記載する。

2.1.1 原薬の特性

イムエラソメランについて、エラソメランと同一の特性解析が行われている。ただし、mRNA から目的のタンパク質が発現することは、製剤中間体である mRNA-1273.529 LNP に対する特性解析試験として実施した IVRPE 試験で確認できることから、*in vitro* 翻訳試験は実施されていない。

イムエラソメランの目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理は、エラソメランと同一である。

2.1.2 原薬の製造方法

イムエラソメランの製造工程は、エラソメランと同一であり、プロセスバリデーションによって工程の適格性が確認されている。なお、*in vitro* 転写反応に用いるイムエラソメランをコードする鋳型 DNA のプラスミドは、セルバンクシステムで管理されている。

2.1.3 原薬の管理

イムエラソメランの規格及び試験方法は、エラソメランと同一である。なお、イムエラソメランの確認試験は、エラソメランとの mRNA 配列の違いに応じて、試験方法が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

本申請においてエラソメランの保管温度が $-20\pm5^{\circ}\text{C}$ から $-75\pm15^{\circ}\text{C}$ に変更され、イムエラソメランの保管温度はエラソメランと同様に $-75\pm15^{\circ}\text{C}$ に設定された。

エラソメラン及びイムエラソメランの有効期間の根拠となる主な安定性試験の概略は、それぞれ表 1 及び表 2 のとおりである。

表 1 エラソメランの主要な安定性試験の概略

試験名	製造所	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	ModernaTX	1 ^{a)}	$-20\pm5^{\circ}\text{C}$	12 カ月	[redacted] 製ボトル
			$-75\pm15^{\circ}\text{C}$	24 カ月	
		4 ^{b)}	$-20\pm5^{\circ}\text{C}$	18 カ月 ^{d)}	[redacted] 製バッグ
		3 ^{c)}	$-75\pm15^{\circ}\text{C}$	0 カ月 ^{d)}	
	Lonza Visp*	4 ^{b)}	$-20\pm5^{\circ}\text{C}$	12 カ月 ^{d)}	

*：国内出荷用製剤の製造に用いられる原薬の製造所

a) 非臨床試験用ロット

b) PPQ ロット

c) 実生産ロット

d) 48 カ月まで継続中

表2 イムエラソメランの主要な安定性試験の概略

試験名	製造所	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	ModernaTX	1 ^{a)}	-75±15℃	0 カ月 ^{b)}	■
	Lonza Visp*	1 ^{a)}	-80±10℃	0 カ月 ^{c)}	■製バッグ

*：国内出荷用製剤の製造に用いられる原薬の製造所

a) 実生産ロット

b) 60 カ月まで継続中

c) 48 カ月まで継続中

長期保存試験について、-20±5℃の保存条件におけるエラソメラン（PPQ ロット及び非臨床試験用ロット）及び-75±15℃の保存条件におけるエラソメラン（非臨床試験用ロット）で実施された試験では実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。また、-75±15℃の保存条件におけるエラソメラン及びイムエラソメラン（いずれも実生産ロット）で安定性試験を実施中である。

上記の安定性試験に基づいて、エラソメラン及びイムエラソメランの有効期間は、-75±15℃で18 カ月と設定された（2.R.2 参照）。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

2 価（起源／オミクロン）ワクチンは、1 バイアルに、内容液量 2.5 mL あたりエラソメラン 0.125 mg 及びイムエラソメラン 0.125 mg を含有する複数回接種用（1 回 0.5 mL 接種）の懸濁性注射剤である。2 価（起源／オミクロン）ワクチンに含まれる添加剤は、1 価（起源）ワクチンの添加剤と同一である。

なお、2 価ワクチンの開発の経緯において、処方の変更（mRNA 濃度、脂質濃度及び充てん量の変更）が行われ、臨床試験に用いた製剤及び開発途中の製剤（2 価（起源／ベータ）ワクチン等）と市販製剤の品質特性に関する評価が実施され、同等性／同質性又は類似性が確認されている。

2.2.2 製剤の製造方法

2 価（起源／オミクロン）ワクチンは、エラソメラン及びイムエラソメランをそれぞれ 脂質混合物※ に封入した製剤中間体（mRNA-1273 LNP 及び mRNA-1273.529 LNP）を混合して製造される。2 価（起源／オミクロン）ワクチンの製造工程は、製剤中間体を混合する工程が追加となる以外は 1 価（起源）ワクチンの製造工程と同様であり、プロセスバリデーションによって工程の適格性が確認されている。

2.2.3 製剤の管理

2.2.3.1 製剤中間体の管理

製剤中間体である mRNA-1273 LNP 及び mRNA-1273.529 LNP の管理方法は、1 価（起源）ワクチンの製剤中間体の管理方法と同様である。なお、mRNA-1273 LNP 及び mRNA-1273.529 LNP の組成に応じて、確認試験の試験方法及び脂質含量の規格値が設定されている。

2.2.3.2 製剤の管理

2 価（起源／オミクロン）ワクチンの製剤の規格及び試験方法は、mRNA 含量比が新たに設定され、確認試験として液体クロマトグラフィーが設定された以外は、1 価（起源）ワクチンの製剤の規格及び試験方法と同様である。なお、脂質含量及び採取容量試験は、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの製剤の組成、処方及び製剤設計に応じて、試験方法及び規格値が設定されている。また、1 価（起源）ワクチ

ンの製剤の工程管理試験として実施されている IVRPE 試験は、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの製剤の工程管理試験では設定されていない（2.R.1 参照）。

2.2.4 製剤の安定性

2 価（起源／オミクロン）ワクチンの製剤で実施予定の主な安定性試験の概略は、表 3 のとおりである。

表 3 2 価（起源／オミクロン）ワクチンで実施予定の主要な安定性試験の概略

試験名	製造所	ロット数	保存条件	実施予定期間	保存形態
長期保存試験	Patheon Monza	3	-20±5℃	12 カ月	クロロブチル製ゴム栓 及びガラス製バイアル
	Rovi SSR*	1		12 カ月	

*：国内出荷用製剤の製造所

製剤の有効期間は、上記の安定性試験計画による試験成績は得られていないものの、1 価（起源）ワクチンの実績に基づき、2 価（起源／オミクロン）ワクチンにおいても、-20±5℃で9 カ月と設定された（2.R.2 参照）。

2.R 機構における審査の概略

提出された資料に基づき以下の事項について審査を行った結果、本剤の品質に関して特段の問題は認められなかった。

2.R.1 IVRPE 試験について

申請者は、製剤の工程内管理試験として2 価（起源／オミクロン）ワクチンでは IVRPE 試験を設定しないことについて、以下のように説明している。

- 2 価(起源／オミクロン)ワクチンを構成する mRNA-1273 LNP 及び mRNA-1273.529 LNP に対して、特性解析として IVRPE 試験を実施した結果、mRNA-1273 LNP 及び mRNA-1273.529 LNP のそれぞれからタンパク質発現が確認された。
- 2 価（起源／オミクロン）ワクチンを含む2 価ワクチンに対して、特性解析として IVRPE 試験を実施した結果、2 価ワクチンのタンパク質発現量は、含有する mRNA 量が同じ1 価（起源）ワクチンと同程度であり、2 価（起源／オミクロン）ワクチンが含有する mRNA 量に応じて2 種類の S タンパク質を発現すると考えられた。
- これまでの1 価（起源）ワクチンの製造実績において、タンパク質発現量と RNA 含量及び mRNA 純度には相関があり、これらの試験の適否と IVRPE 試験の適否は一致していた。

以上を踏まえ、製剤中間体及び製剤の特性解析で2 種類のタンパク質発現が確認されていることを前提に、2 価（起源／オミクロン）ワクチンでは IVRPE 試験を設定せず、品質管理試験として製剤の RNA 含量及び mRNA 純度を管理することにより、2 種類のタンパク質発現量を担保する品質管理戦略とした。

機構は、申請者の説明を踏まえ、2 価（起源／オミクロン）ワクチンに IVRPE 試験を設定しないことは受入れ可能と判断した。ただし、IVRPE は、本剤の有効性を担保する重要な品質特性であり、現時点で提示された製剤中間体での特性解析の結果はロット数が限られていることから、今後、mRNA-1273

LNP 及び mRNA-1273.529 LNP の複数ロットに対して実施される特性解析としての IVRPE 試験の結果より、IVRPE に一貫性があることを確認する必要がある。

2.R.2 原薬及び製剤の有効期間について

申請者は、原薬及び製剤の有効期間について、以下のように説明している。

原薬の有効期間について、下記の理由から、 $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ における有効期間を 18 カ月と設定することは可能と考える。

- RNA 分解速度は RNA 長に依存することから、mRNA 長が同等であるエラソメランの安定性試験成績によりイムエラソメランの安定性を説明可能であること。
- エラソメランにおいて、 $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ で 24 カ月までの 1 ロット及び $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で 18 カ月までの 4 ロットで安定性が確認されていること。
- エラソメランの $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ 及び $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ における安定性試験成績から、 $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ での RNA 分解速度が $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ での RNA 分解速度より緩やかであったこと。
- 国内出荷用の製造所で製造された原薬の充てん量は ModernaTX で製造された原薬の充てん量と異なるが、充てん量の異なる原薬の安定性試験成績の比較により、充てん量の違いが安定性（mRNA 純度）に影響しないことが確認されていること。
- 複数の製造所で製造された原薬の安定性試験成績の比較により、製造所の違いが安定性（mRNA 純度）に影響しないことが確認されていること。

また、製剤の有効期間について、下記の理由から、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの有効期間を 9 カ月と設定することは可能と考える。

- RNA 分解速度は RNA 長に依存することから、mRNA 長が同等である 1 価（起源）ワクチン及び 2 価（起源／ベータ）ワクチン等の安定性試験成績により 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの安定性を説明可能であること。
- 1 価（起源）ワクチンにおいて、9 カ月の有効期間を担保する安定性試験成績が得られていること。
- 1 価（起源）ワクチン及び 2 価（起源／ベータ）ワクチン等において安定性試験が実施され、mRNA 濃度、脂質濃度及び充てん量の処方の違いは製剤の安定性（mRNA 純度）に影響しないことが確認されていること。
- 複数の製造所で製造された 1 価（起源）ワクチン、2 価（起源／ベータ）ワクチン等と 2 価（起源／オミクロン）ワクチン（開発ロット）との安定性試験成績の比較により、製造所及び製造工程の違いが安定性（mRNA 純度）に影響しないことが予測されること。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえ、原薬の有効期間を $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 18 カ月、製剤の有効期間を $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 9 カ月と設定することは許容可能である。ただし、エラソメラン及びイムエラソメランで継続中の長期保存試験において、実生産ロットにおける $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ での安定性を確認する必要がある。また、2 価（起源／オミクロン）ワクチンで実施予定の長期保存試験において、実生産ロットが 1 価（起源）ワクチンと同じ安定性プロファイルを示すことを確認する必要がある。

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

2 価（起源／オミクロン）ワクチンの非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験成績のみが提出された。なお、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの用量は mRNA 量として示す。

3.1 効力を裏付ける試験

提出された試験の概略（評価資料）は表 4 のとおりである。

表 4 薬効薬理試験の概略

動物 雌雄	例数	用法・用量 及びウイルスの曝露方法	主な評価項目 (結果概要の 項番号)	添付資料 CTD
BALB/c マウス 雌	各群 8 例	2 回 (21 日間隔)、筋肉内投与 ・ 1 価 (起源) ワクチン 1 µg ・ 2 価 (起源／オミクロン) ワクチン 1 µg ・ 1 価 (オミクロン) ワクチン 1 µg ・ PBS	免疫原性 ^{e)} (3.1.1.1)	4.2.1.1.1
BALB/c マウス 雌	各群 8 例	3 回又は 4 回、筋肉内投与 (1 回目投与 21、49、77 日後にそれぞれ 2～4 回目を投与)、 ・ 1 価 (起源) ワクチン (0.25 µg) 2 回+1 価 (起源) ワクチン (0.25 µg) 1 回又は 2 回 ・ 1 価 (起源) ワクチン (0.25 µg) 2 回+1 価 (オミクロン) ワクチン (0.25 µg) 1 回又は 2 回 ・ 1 価 (起源) ワクチン (0.25 µg) 2 回+2 価 (起源／オミクロン) ワクチン (0.25 µg) 1 回 ・ 1 価 (起源) ワクチン (0.25 µg) 2 回+1 価 (起源) ワクチン (0.25 µg) 1 回+1 価 (オミクロン) ワクチン (0.25 µg) 1 回 ・ PBS 3 回又は 4 回	免疫原性 ^{f)} 及び B 細胞応答 ^{g)} (3.1.1.1)	4.2.1.1.2
129S2 マウス 雌	各群 8 例 (mRNA ^{a)} 群 9 又は 10 例)	3 回、筋肉内投与 (1 回目投与 21 日後に 2 回目、98 又は 99 日後に 3 回目を投与) ・ 1 価 (起源) ワクチン (0.25、5 µg) 2 回+1 価 (起源) ワクチン (1 µg) 1 回 ・ 1 価 (起源) ワクチン (0.25、5 µg) 2 回+1 価 (オミクロン) ワクチン (1 µg) 1 回 ・ mRNA ^{a)} (0.25、5 µg) 2 回+ (1 µg) 1 回 3 回目投与 124 又は 126 日後に D614G 変異株 ^{b)} 又はオミクロン株 BA.1 系統 ^{c)} (1×10 ⁵ PFU/body) を鼻腔内接種	感染防御 ^{h)} (3.1.2)	4.2.1.1.3
アカゲ ザル 雌雄	各群 4 例 (mRNA ^{a)} 群 8 例)	3 回、筋肉内投与 (1 回目投与 4、41 週後にそれぞれ 2～3 回目を投与) ・ 1 価 (起源) ワクチン (100 µg) 2 回+1 価 (起源) ワクチン (50 µg) 1 回 ・ 1 価 (起源) ワクチン (100 µg) 2 回+1 価 (オミクロン) ワクチン (50 µg) 1 回 ・ 未処置 2 回+mRNA ^{a)} (50 µg) 1 回 3 回目投与から 4 週間後にオミクロン株 BA.1 系統 ^{d)} (1×10 ⁶ PFU/body) を鼻腔内及び気管内接種	感染防御 ⁱ⁾ (3.1.2)	4.2.1.1.4

a) UNFIX-01 (短鎖 mRNA を含有する LNP)

b) WA1/2020 N501Y/D614G

c) hCoV-19/USA/WI-WSLH-221686/2021

d) Cell 2022; 185: 1556-71

e) 試料採取日: 1 回目投与 20 及び 35 日後

f) 試料採取日: 1 回目投与 20、35、48 及び 92 日後

g) 試料採取日: 1 回目投与 63 日後

h) 試料採取日: 1 回目投与 97 又は 98 日後 (ウイルス曝露前)、121 又は 122 日後、127 又は 129 日後

i) 試料採取日: 1 回目投与 6、8、39、41 及び 43 週間後、並びにウイルス曝露 1、2、4 及び 8 日後

3.1.1 免疫原性

3.1.1.1 抗体産生及び B 細胞応答 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

2 価（起源／オミクロン）ワクチン投与後の血清中の S1 タンパク質特異的抗体価（ELISA 法）及び中和抗体価（シュードウイルス⁴⁾を用いたルシフェラーゼレポーターアッセイ）が検討された。また、マウスの腸骨リンパ節における B 細胞について、抗原交差反応（フローサイトメトリー／表面抗原染色）が検討された。

その結果、2 価（起源／オミクロン）ワクチン又は 1 価（オミクロン）ワクチンを 2 回投与されたマウスにおいて、S1 タンパク質特異的抗体及び変異株（D614G 変異株、オミクロン株 BA.1 系統及びオミクロン株 BA.2 系統）に対する中和抗体の誘導が認められた。

また、1 価（起源）ワクチンの 2 回投与後、3 回目に 2 価（起源／オミクロン）ワクチン又は 1 価（オミクロン）ワクチンを投与されたマウスにおいて、変異株（D614G 変異株、BA.1 系統及び BA.2 系統）に対する中和抗体の誘導が認められ、BA.1 抗原特異的 B 細胞の誘導も認められた。1 価（起源）ワクチンの 2 回投与後、3 回目及び 4 回目に 1 価（オミクロン）ワクチンが投与されたマウスにおいて、変異株（D614G 変異株、BA.1 系統及び BA.2 系統）に対する中和抗体の誘導が認められ、オミクロン株 BA.1 系統及びオミクロン株 BA.2 系統に対する中和抗体価は、1 価（起源）ワクチンを 4 回投与されたマウスと比較して高値であった。

以上より、申請者は、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの接種によりオミクロン株に対する中和抗体産生を期待できると考える旨を説明している。

3.1.2 感染防御試験 (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

1 価（起源）ワクチンの 2 回投与後、3 回目に 1 価（オミクロン）ワクチンを投与されたマウス及びサルにおいて、オミクロン株に対する感染防御作用が検討された。ウイルス曝露後、ウイルス学的検査及び病理組織学的検査が行われた。マウス又はサルのウイルス学的検査では、それぞれウイルスゲノム RNA 量又は sgRNA 量が RT-PCR 法により測定された。

その結果、マウスにおける評価では、1 価（オミクロン）ワクチンを 3 回目に投与された群において、ウイルス曝露後の鼻腔洗浄液、鼻甲介及び肺のウイルス量は、陰性対照群と比較して低値を示し、1 価（起源）ワクチンを 3 回目に投与された群と比較して同程度又は低値を示した。

また、サルにおける評価では、1 価（オミクロン）ワクチンを 3 回目に投与された群において、ウイルス曝露後の口腔スワブ、気管支肺胞洗浄液及び鼻腔スワブのウイルス量は、陰性対照群と比較して低値を示し、1 価（起源）ワクチンを 3 回目に投与された群と比較して同程度又は低値を示した。肺病理組織学的検査では、陰性対照群では中等度～重度の病変が認められた一方、1 価（オミクロン）ワクチンを 3 回目に投与された群では軽度～中等度の病変が認められた。

以上より、申請者は、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの接種によりオミクロン株に対する感染防御作用を期待できると考える旨を説明している。

⁴⁾ SARS-CoV-2 (Wuhan-1 株) に D614G 変異を有する S タンパク質遺伝子、オミクロン株 BA.1 系統の変異株由来 S タンパク質遺伝子又はオミクロン株 BA.2 系統の変異株由来 S タンパク質及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を挿入したレンチウイルス。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの非臨床薬理に、特段の問題はないと判断した。

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

2 価（起源／オミクロン）ワクチンに含有される ██████████ SM-102 の代謝及び排泄に関する試験成績（CTD 4.2.2.4）が提出された。

申請者は、ラット、サル及びヒトの肝細胞に 脂質混合物※ を添加した際の代謝を検討した結果並びにラットに 脂質混合物※ を単回静脈内投与した際の代謝・排泄を検討した結果から、SM-102 は主にエステル加水分解物及びそれらの β 酸化物に代謝され、尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された旨を説明している。 ※新薬情報提供時に置き換え

機構は、提出された資料より、SM-102 に関する非臨床薬物動態に、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

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 の S タンパク質特異的結合抗体は、ECL 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請において、「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資料として、評価資料 1 試験が提出された（表 5）。本申請における評価資料は、2 価（起源／オミクロン）ワクチンによる追加接種を検討したパート G の試験成績及びパート G の対照とされたパート F⁵⁾ コホート 2 の 1 価（起源）ワクチン接種群の試験成績である。

表 5 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-P205 パート G パート F ^{a)}	II / III	初回免疫として 1 価（起源）ワクチン 100 µg を 2 回接種し、1 価（起源）ワクチン 50 µg を追加接種した 18 歳以上の者	パート G 440 例 パート F ^{a)} 379 例	パート G : 2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 µg を 1 回筋肉内接種 パート F ^{a)} : 1 価（起源）ワクチン 50 µg を 1 回筋肉内接種	安全性 免疫原性

a) パート F コホート 2 の 1 価（起源）ワクチン接種群についてのみ記載

⁵⁾ パート F はオミクロン株 BA.1 系統の S タンパク質をコードする mRNA を有効成分とする 1 価（オミクロン）ワクチンの有効性を評価するパートであり、コホート 1 では 1 回目の追加接種、コホート 2 では 2 回目の追加接種が検討された。

7.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：mRNA-1273-P205 試験、実施期間：2021年5月～継続中（中間解析のデータカットオフ日 2022年4月■日）

P205 試験は、SARS-CoV-2 変異株に対する mRNA ワクチン⁶⁾の追加接種による安全性及び免疫原性の検討を目的とした、パート A からパート G までの7パートからなる非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験である。本試験は1回目の追加接種について検討する試験として開始され、試験実施中に、2回目の追加接種に関する計画が追加された（治験実施計画書改訂日 パート F コホート 2 の追加・計画変更⁷⁾：2022年1月■日、同年2月■日、パート G の追加・計画変更：2022年2月■日、同年3月■日）。

7.1.1 P205 試験パート G

パート G において、パート F コホート 2 の1価（起源）ワクチン接種群（以下、「パート F」）を対照に、2価（起源／オミクロン）ワクチンの安全性及び免疫原性が評価された。パート G 及びパート F では、初回免疫として1価（起源）ワクチン 100 µg を2回、1回目の追加接種として1価（起源）ワクチン 50 µg を接種した18歳以上の者（目標例数（パート G：登録例として375例、パート F：登録例として375例）⁸⁾）を対象に、1回目の追加接種から3か月以上経過後に2回目の追加接種として2価（起源／オミクロン）ワクチン（パート G）又は1価（起源）ワクチン（パート F）を接種した際の安全性及び免疫原性が米国23施設において検討された。

用法・用量は、2価（起源／オミクロン）ワクチン 50 µg（パート G）又は1価（起源）ワクチン 50 µg（パート F）を1回、筋肉内接種することとされた。

登録された被験者⁹⁾（パート G：440例、パート F：379例、以下同順）のうち、治験薬が接種された被験者（437例、377例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、被験者日誌による特定有害事象のデータが得られた被験者（437例、351例）が特定有害事象解析対象集団とされた。FAS のうち、パート G で103例及びパート F で117例（治験薬接種前及び接種28日後におけるオミクロン株に対する中和抗体価の結果なし（7例、4例）、治験実施計画書からの重大な逸脱（0例、1例）、HIV 感染（0例、1例）、2回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査陽性又は情報なし（96例、110例）、治験薬接種28日後の採血が許容期間外（0例、1例））を除いた334例（パート G）及び260例（パート F）が PPSI-Neg とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。また、FAS のうち、パート G で9例及びパート F で10例（治験薬接種前及び接種28日後におけるオミクロン株に対する中和抗体価の結果がない（9例、5例）、治験実施計画書からの重大な逸脱（0例、2例）、HIV 感染（0例、1例）、

⁶⁾ 2価（起源／オミクロン）ワクチンのほか、ベータ株（B.1.351）に対応した2価（起源／ベータ）ワクチン、デルタ株（B.1.617.2）に対応した1価ワクチン及び2価ワクチン、1価（オミクロン）ワクチンが用いられている。

⁷⁾ パート F コホート 2 には、2回目の追加接種として1価（オミクロン）ワクチンを接種する検討も含まれているが、本申請の申請資料には1価（オミクロン）ワクチンを接種した際の試験成績は含まれていない。

⁸⁾ 治験薬接種28日後及び90日後の両評価時点において、主要目的とされた中和抗体の評価で下記のような結果を仮定し、有意水準両側0.025のもと、1価（起源）ワクチンに対する2価（起源／オミクロン）ワクチンの非劣性及び優越性を示す場合、各集団約300例確保すると試験全体の検出力が約71%となる。20%のPPSI集団除外例を考慮し、登録例としてパート G 及びパート F でそれぞれ375例を登録することを目標とした。

- 主要評価項目である2回目の追加接種後のオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMR（2価（起源／オミクロン）ワクチン／1価（起源）ワクチン）を1.5、対数変換値の標準偏差を1.5と仮定し、非劣性限界値0.67のもと非劣性を検証する。また、同様の仮定で優越性限界値1のもと優越性を検証する。
- 主要評価項目である2回目の追加接種後の起源株に対する抗体応答率を2価（起源／オミクロン）ワクチン接種後及び1価（起源）ワクチン接種後でいずれも90%と仮定し、その差（2価（起源／オミクロン）ワクチン－1価（起源）ワクチン）について非劣性限界値-10%のもと非劣性を検証する。
- 主要評価項目である2回目の追加接種後の起源株に対する中和抗体の GMR（2価（起源／オミクロン）ワクチン／1価（起源）ワクチン）を1、対数変換値の標準偏差を1.5と仮定し、非劣性限界値0.67のもと非劣性を検証する。

⁹⁾ 1価（起源）ワクチンの有効性を評価した P301 試験において初回免疫及び1回目の追加接種を受けた者及び米国の EUA 下で初回免疫及び1回目の追加接種を受けた者が含まれる。

治験薬接種 28 日後の採血が許容期間外（0 例、2 例）を除いた 428 例（パート G）及び 367 例（パート F）が、PPSI とされ、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果を問わない免疫原性の解析における対象集団とされた。なお、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査では RT-PCR 検査及び SARS-CoV-2 スクレオカプシド特異的結合抗体を用いた抗体検査が実施され、RT-PCR 検査陽性又は抗体検査陽性でウイルス学的又は免疫学的に SARS-CoV-2 既感染の根拠がある場合に SARS-CoV-2 検査陽性、RT-PCR 検査及び抗体検査のいずれも陰性の場合に SARS-CoV-2 検査陰性と判定された。

1 回目の追加接種から 2 回目の追加接種までの間隔の中央値（範囲）は、①安全性解析対象集団において、パート G で 136.0 日（88～408 日）及びパート F で 134.0 日（90～310 日）、②PPSI-Neg において、パート G で 136.0 日（88～408 日）及びパート F で 133.0 日（90～310 日）であった。

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

主要評価項目に対して、以下の 4 つの主要な検証仮説（下記 1）～4））が設定され、中間解析時点（治験薬接種 28 日後）と最終解析時点（治験薬接種 90 日後）で検討することとされ、中間解析時点及び最終解析時点の解析の有意水準はそれぞれ両側 0.025（ただし、中間解析時点で 1）～4）のすべてが検証された場合は、最終解析時点の有意水準は両側 0.05 とする）とされた。なお、それぞれの解析時点において、下記の 1）～3）のすべての非劣性が検証された場合にのみ、4）の優越性を評価することとされた。その上で、中間解析時点と最終解析時点の少なくともいずれか一方の時点で 1）～3）の 3 つの非劣性の仮説が検証された場合、本試験における有効性の検証は成功したものと判断することとされた。

- 1) オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの非劣性
- 2) 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に基づく 1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの非劣性
- 3) 起原株に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの非劣性
- 4) オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの優越性

治験薬接種 28 日後における免疫原性の主要評価項目の結果は表 6 のとおりであった。オミクロン株 BA.1 系統及び起原株に対する中和抗体の GMR の両側 97.5%CI の下限値及びオミクロン株に対する中和抗体の抗体応答率の差の両側 97.5%CI の下限値はいずれも非劣性の限界値とされた 0.67 及び-10%を上

回り、事前に規定された非劣性の成功基準が達成された。また、オミクロン株に対する中和抗体の GMR の両側 97.5%CI の下限値は優越性の限界値とされた 1 を上回り、事前に規定された優越性の成功基準が達成された。

表 6 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の比較 (50%阻害希釈倍率) (PPSI-Neg)

	オミクロン株 BA.1 系統		起源株	
	パート G	パート F	パート G	パート F
	2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 µg N=334	1 価（起源）ワクチン 50 µg N=260	2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 µg N=334	1 価（起源）ワクチン 50 µg N=260
2 回目追加接種前				
n	334	260	334	260
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	298.127 [258.753, 343.492]	332.023 [282.047, 390.854]	1,266.743 [1,120.190, 1,432.469]	1,520.998 [1,352.766, 1,710.151]
2 回目追加接種 28 日後				
n	334	260	334	260
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	2,372.424 [2,070.634, 2718.200]	1,473.462 [1,270.849, 1,708.379]	5,977.257 [5,321.897, 6,713.320]	5,649.331 [5,056.848, 6,311.231]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	7.958 [7.181, 8.819]	4.438 [3.971, 4.960]	4.719 [4.358, 5.109]	3.714 [3.420, 4.034]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	2,479.890 [2,264.472, 2,715.801]	1,421.243 [1,282.975, 1,574.412]	6,422.323 [5,990.117, 6,885.714]	5,286.626 [4,887.065, 5,718.855]
GMR [両側 97.5%CI] ^{b)} (2 価（起源／オミクロン）ワクチン ／1 価（起源）ワクチン)	1.745 [1.493, 2.040]		1.215 [1.078, 1.370]	
抗体応答率				
N1	333	258	334	260
n ^{c)}	333	256	334	260
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	100 [98.9, 100]	99.2 [97.2, 99.9]	100 [98.9, 100]	100 [98.6, 100]
抗体応答率の差 [両側 97.5%CI] ^{e)} (2 価（起源／オミクロン）ワクチン －1 価（起源）ワクチン)	1.5 [-1.1, 4.0]		0	

N=解析対象例数、N1=初回免疫前及び 2 回目追加接種後の両時点で欠測データがない例数、n=評価時点で欠測データがない例数
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) : 19.85~15,502.7 (オミクロン株)、18.5~45,118 (起源株))

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 年齢層 (65 歳未満/65 歳以上) 及び 2 回目追加接種前の抗体価で調整し、2 回目追加接種後の抗体価を従属変数とし、接種群 (2 価 (起源/オミクロン) ワクチン/1 価 (起源) ワクチン) を固定効果とした共分散分析

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

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 97.5%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¹⁰⁾ (局所性 (疼痛、紅斑 (発赤)、腫脹/硬結、リンパ節症¹¹⁾) 及び全身性 (頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心/嘔吐、悪寒、発熱) : 治験薬接種後 7 日間
- 非特定有害事象 (治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く) : 治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象 : 治験薬接種後 12 カ月間

¹⁰⁾ 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) に基づき評価された。

¹¹⁾ 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。

治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象を表 7 に示す。

表 7 治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象（特定有害事象解析対象集団）

	パート G 2 価（起源／オミクロン） ワクチン 50 µg N=437			パート F 1 価（起源） ワクチン 50 µg N=351		
		全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
	N1	n (%)	n (%)	N1	n (%)	n (%)
局所性（全体）	437	347 (79.4)	15 (3.4)	351	279 (79.5)	12 (3.4)
疼痛	437	338 (77.3)	4 (0.9)	351	269 (76.6)	4 (1.1)
紅斑（発赤）	437	30 (6.9)	9 (2.1)	351	13 (3.7)	2 (0.6)
腫脹／硬結	437	30 (6.9)	5 (1.1)	351	23 (6.6)	5 (1.4)
リンパ節症 ^{a)}	437	76 (17.4)	1 (0.2)	351	54 (15.4)	4 (1.1)
全身性（全体）	437	307 (70.3)	24 (5.5)	351	232 (66.1)	16 (4.6)
頭痛	437	192 (43.9)	5 (1.1)	350	144 (41.1)	2 (0.6)
疲労	437	240 (54.9)	15 (3.4)	350	180 (51.4)	11 (3.1)
筋肉痛	437	173 (39.6)	10 (2.3)	350	135 (38.6)	13 (3.7)
関節痛	437	136 (31.1)	4 (0.9)	350	111 (31.7)	3 (0.9)
悪心・嘔吐	437	45 (10.3)	1 (0.2)	350	35 (10.0)	0
悪寒	437	104 (23.8)	1 (0.2)	350	74 (21.1)	1 (0.3)
発熱 ^{b)}	436	19 (4.4)	1 (0.2)	351	12 (3.4)	0

N=解析対象例数、N1=イベントのデータを提出した例数、n=発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

治験薬接種後 28 日間に認められた非特定有害事象及び副反応（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、パート G で 18.5%（81/437 例）及び 5.7%（25/437 例）、パート F で 20.7%（78/377 例）及び 5.8%（22/377 例）であった。

データカットオフ日（2022 年 4 月 ■ 日）までに、重篤な有害事象はパート G で 3 例（前立腺癌、外傷性骨折、腎結石症各 1 例）、パート F で 1 例（変形性脊椎症）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又はデータカットオフ日時点で継続中であった。死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 2 価（起源／オミクロン） ワクチンによる追加接種の臨床的意義について

申請者は、2 価（起源／オミクロン） ワクチンによる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。

2021 年 11 月のオミクロン株 BA.1 系統の出現により、各国のワクチン接種率によらず、SARS-CoV-2 新規感染者数が全世界で過去最高となった。2022 年には複数の国でオミクロン株が疫学的に優位な変異株となり、BA.1 系統に加え、オミクロン株の S タンパク質にさらなる変異を伴う亜系統(BA.2、BA.2.12.1、BA.4、BA.5 等) が次々と出現し、COVID-19 のパンデミックは未だ収束していない。1 価（起源） ワクチンの初回免疫及び追加接種は、SARS-CoV-2 の変異株に起因する COVID-19 の罹患率の低下及び COVID-19 による入院患者数の減少に繋がることが示されている一方で、他の変異株（デルタ株等）と比較してオミクロン株に対する予防効果は限定的であることが報告されている（Nat Med 2022; 28: 1063-71）。

オミクロン株の感染者においては、起源株の S タンパク質の遺伝子をもとに設計された既存のワクチンによる頑健な免疫応答を誘発しないことが報告されていること（Science 2022; 376: 1-8）、既存のワクチンの追加接種による予防効果は経時的に減弱する可能性が示唆されていること（Lancet Infect Dis 2022;

22: 1313-20) 等を考慮すると、追加接種用ワクチンは将来懸念される変異株に対する防御だけでなく、起源株に対する防御を維持することが重要と考えることから、起源株及びオミクロン株の両者に対応した改変ワクチンの開発が期待されている。

これらの状況を踏まえ、起源株の S タンパク質をコードする mRNA (エラソメラン) 及びオミクロン株 BA.1 系統の S タンパク質をコードする mRNA (イムエラソメラン) を含有する 2 価ワクチンを開発した。P205 試験パート G において、1 価 (起源) ワクチンを 3 回接種した者に対する 2 価 (起源/オミクロン) ワクチンの接種により誘導されるオミクロン株 BA.1 系統に対する中和活性は、1 価 (起源) ワクチンの 4 回接種時の中和活性よりも高いことが確認され (7.1.1 参照)、探索的な検討であるもののオミクロン株 BA.4 系統及び BA.5 系統に対する中和活性も同様の傾向が認められ、これまでに流行した複数の変異株に対する結合抗体価の上昇が認められた (7.R.3 参照)。また、2 価 (起源/オミクロン) ワクチン接種後の安全性プロファイルは 1 価 (起源) ワクチンと同様であることが確認された。

以上より、現在流行しているオミクロン株による COVID-19 に対する防御を増強するために、2 価 (起源/オミクロン) ワクチンによる追加接種は臨床的意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

複数のワクチンが実用化され、ワクチン接種済み人口は国際的に広がっているものの、既存のワクチンの予防効果の時間経過に伴う減弱が指摘されるようになり、高い予防効果を維持するためにはワクチンの追加接種が必要とされている。また、現在の流行の主流であるオミクロン株は感染力が強く、起源株からのウイルスの抗原性の変化により既存のワクチン接種後に得られる免疫を回避するため、既存のワクチンの追加接種によりオミクロン株に対しても一定の有効性が得られるが、その効果が短期間で減弱するとの報告がある (N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63 等)。

このような状況を踏まえ、変異株に対応する新たなワクチンの必要性が国際的に議論され (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities SARS-CoV-2 Variant Workshop. ICMRA. June 30, 2022¹⁾、Interim statement on the composition of current COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022²⁾、Interim statement on decision making considerations for the use of variat updated COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022³⁾) 等)、機構は令和 4 年 7 月 15 日付けで「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方 (補遺 4) 親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」を発出した。また、第 34 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 (令和 4 年 8 月 8 日開催) において、SARS-CoV-2 ワクチンの製造株に関する検討会での検討結果として「利用可能なオミクロン株対応ワクチンによる接種になるべく早く切り替えることが妥当であると考えられ、まずは、いち早く利用可能となる『BA.1 対応型』を選択すべき」、「ウイルスの変異は今後も継続して起こるものと予想されるため、さらに新たなワクチン株を用いたワクチンの利用可能性についても継続して検討する必要がある」と報告されたことを踏まえ、本邦においては、まずは「BA.1 対応型」を導入するとの方針が示された (第 34 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会【資料 1】及び【資料 2】¹²⁾)。

本申請で提出された P205 試験パート G の成績から、起源株及びオミクロン株 BA.1 系統の S タンパク質をコードする mRNA を含む 2 価ワクチンである 2 価 (起源/オミクロン) ワクチンについて、免疫

¹²⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_27303.html (最終確認日: 2022 年 9 月 6 日)

原性の結果等から一定の発症予防効果及び重症化予防効果は期待でき、安全性プロファイルは既承認の 1 価（起源）ワクチンと同様であると考えられた（7.R.3 及び 7.R.4 参照）。現在のオミクロン株の流行状況を踏まえると、2 価（起源／オミクロン）ワクチンを使用可能な状況とすることは臨床的意義があると考ええる。また、WHO は、変異を繰り返す SARS-CoV-2 に対し、幅広い免疫を獲得することが重要であり、既存のワクチンにより初回免疫を受けている人々がオミクロン株を標的とする改変型ワクチンの追加接種を受けることは有用である可能性はあると述べている（Interim statement on the composition of current COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022²⁾）。1 価（起源）ワクチンを接種済みの者に対して、より幅広い免疫を獲得することが期待できる本 2 価（起源／オミクロン）ワクチンを追加接種することは、今後のワクチンによる予防戦略として有用である可能性はある。

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

7.R.2 審査方針について

本申請においては、P205 試験パート G の試験成績が提出された。

申請者は、P205 試験パート G における免疫原性の評価の対照について、以下のように説明している。

P205 試験パート G の被験者登録を実施した 2022 年 2～3 月においては、既に COVID-19 ワクチンの追加接種が米国で承認されていたことから、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの評価の対象は、初回免疫として 1 価（起源）ワクチン 100 µg を 2 回接種し、追加接種として 1 価（起源）ワクチン 50 µg を 1 回接種した者とした。また、P205 試験パート G と同様の 1 価（起源）ワクチン接種歴のある者を対象に、2 回目の追加接種として 1 価（起源）ワクチン 50 µg を接種した P205 試験のパート F を、パート G の対照に設定した。P205 試験パート G 及びパート F への被験者の組入れはそれぞれ 2022 年 3 月 8 日及び同年 2 月 18 日に開始し、組入れ期間に主に流行していた変異株（オミクロン株 BA.1 系統及び BA.2 系統）に差異がなく、被験者背景は同様であったことから、パート F を対照としたことは妥当であったと考える。

機構は、異なるパート（パート F）の成績を対照としたことについて、本来であれば、パート G において同一パート内の同時対照を設定することが適切であったと考えるものの、両パートで、1 回目の追加接種から 2 回目の追加接種までの期間が同様であること（7.1 参照）、被験者背景が同様であること、抗体価が同一の方法で測定されていること等を考慮すると、両パートにおける免疫原性の結果は比較可能であると判断した。したがって、P205 試験パート G の成績に基づき 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの追加接種に係る免疫原性及び安全性の評価を行うこととした。免疫原性の評価については、P205 試験パート G の主要な解析対象集団は 2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査陰性の集団（PPSI-Neg）とされたが、今般、本邦においても SARS-CoV-2 既感染者数が増加していること、SARS-CoV-2 既感染者も 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの接種対象となると想定されることから、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果を問わない集団（PPSI）の結果についても確認を行う方針とした。

7.R.3 有効性について

2 価（起源／オミクロン）ワクチン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。

P205 試験パート G 及びパート F はいずれも、初回免疫として 1 価（起源）ワクチン 100 µg を 2 回接種し、初回免疫完了後 6 カ月以上経過後に 1 回目の追加接種として 1 価（起源）ワクチン 50 µg を接種した 18 歳以上の者を対象とした⁹⁾。

P205 試験パート G 及びパート F の比較では、4 つの主要な検証仮説である、1) オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの非劣性、2) 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に基づく 1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの非劣性、3) 起原株に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの非劣性、及び 4) オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMR に基づく 1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの優越性がそれぞれ検証された（7.1 参照）。なお、P205 試験パート G 計画時に事前に規定した試験の成功要件は 1) ～3) の非劣性の検証とし、試験失敗のリスクを軽減するために 4) の優越性の検証は成功要件に含めていなかったが、P205 試験パート G 計画時の必要例数の検討においては 1) ～3) の非劣性の検証に加えて 4) の優越性の検証についても考慮しており、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMR（2 価（起源／オミクロン）ワクチン／1 価（起源）ワクチン）を 1.5、対数変換値の標準偏差を 1.5 と仮定すると、各集団約 300 例において 4) の優越性を検証するための検出力は約 86%であり、十分な検出力を有していた。結果として、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体の GMR は 1.745 と想定を上回る値が得られ、主要仮説の一つとしていた 4) の優越性についても示されたことから、2 価（起源／オミクロン）ワクチンが 1 価（起源）ワクチンよりも優れた抗体応答を誘発することが確認されたものと判断する。

2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果を問わない集団における中和抗体価の結果は表 8 のとおりであり、主要な解析対象集団（PPSI-Neg）での結果（表 6）と同様であった。

表 8 オミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) (PPSI)

	オミクロン株 BA.1 系統		起源株	
	パート G	パート F	パート G	パート F
	2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 μg N=428	1 価（起源）ワクチン 50 μg N=367	2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 μg N=428	1 価（起源）ワクチン 50 μg N=367
2 回目追加接種前				
n	428	367	428	367
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	432.051 [372.466, 501.168]	511.984 [433.386, 604.836]	1,603.353 [1,420.264, 1810.045]	1,944.781 [1,725.353, 2,192.116]
2 回目追加接種 28 日後				
n	428	367	428	367
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	3,070.379 [2,685.375, 3,510.581]	1,932.785 [1,681.186, 2,222.037]	6,619.010 [5,941.728, 7,373.494]	6,047.489 [5,465.873, 6,690.994]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	7.107 [6.484, 7.789]	3.775 [3.422, 4.165]	4.128 [3.840, 4.438]	3.110 [2.877, 3.361]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	3,232.516 [2,951.832, 3,539.890]	1,815.135 [1,650.045, 1,996.743]	6,555.689 [6,122.337, 7,019.715]	5,301.367 [4,931.769, 5,698.663]
GMR [両側 97.5%CI] ^{b)} (2 価（起源／オミクロン）ワクチン ／1 価（起源）ワクチン)	1.781 [1.557, 2.037]		1.237 [1.117, 1.369]	
抗体応答率				
N1	380	342	383	347
n ^{c)}	380	340	383	347
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] ^{d)}	100 [99.0, 100]	99.4 [97.9, 99.9]	100 [99.0, 100]	100 [98.9, 100]
抗体応答率の差 [両側 97.5%CI] ^{e)} (2 価（起源／オミクロン）ワクチン －1 価（起源）ワクチン)	1.2 [-1.3, 3.7]		0	

N=解析対象例数、N1=初回免疫前及び 2 回目追加接種後の両時点で欠測データがない例数、n=評価の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りできない場合、解析には ULOQ の値が用いられる (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 19.85~15,502.7 (オミクロン株) 、18.5~45,118 (起源株))

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 年齢層 (65 歳未満/65 歳以上) 、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果 (陽性/陰性) 及び 2 回目追加接種前の抗体価で調整し、2 回目追加接種後の抗体価を従属変数とし、接種群 (2 価 (起源/オミクロン) ワクチン/1 価 (起源) ワクチン) を固定効果とした共分散分析

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

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 97.5%CI は年齢層及び 2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

P205 試験パート G 及びパート F における PPSI の被験者背景の内訳は表 9 のとおりであり、パート間における被験者背景に明確な差異は認められなかった。なお、主要な解析対象集団である PPSI-Neg における被験者背景も PPSI と同様であった。

表 9 P205 試験パート G 及びパート F 被験者背景の比較 (PPSI)

	パート G	パート F
	2 価 (起源/オミクロン) ワクチン 50 µg N=428	1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=367
年齢		
平均値±SD	57.6±14.44	57.5±15.32
中央値 (最小値, 最大値)	61.0 (20, 88)	60.0 (20, 96)
年齢グループ, n (%)		
18 歳以上 65 歳未満	255 (59.6)	221 (60.2)
65 歳以上	173 (40.4)	146 (39.8)
性別, n (%)		
男性	176 (41.1)	179 (48.8)
女性	252 (58.9)	188 (51.2)
人種, n (%)		
白人	376 (87.9)	316 (86.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	30 (7.0)	26 (7.1)
アジア人	12 (2.8)	15 (4.1)
その他 ^{a)} ・不明	10 (2.3)	10 (2.7)
民族, n (%)		
ヒスパニック系又はラテン系	46 (10.7)	36 (9.8)
ヒスパニック系又はラテン系以外	381 (89.0)	331 (90.2)
報告なし	1 (0.2)	0
BMI (kg/m ²)		
平均値±SD	30.29±7.117	30.78±7.549
中央値 (最小値, 最大値)	29.02 (17.8, 71.8)	29.33 (18.4, 61.8)
2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果 ^{b)}		
陽性	94 (22.0)	98 (26.7)
陰性	334 (78.0)	260 (70.8)
不明	0	9 (2.5)
初回免疫の 2 回目接種から 1 回目の追加接種までの期間 (日)		
中央値 (最小値, 最大値) ^{c)}	245.0 (143, 457)	242.0 (170, 438)
1 回目の追加接種から 2 回目の追加接種までの期間 (日)		
中央値 (最小値, 最大値) ^{c)}	136.0 (88, 408)	133.5 (90, 310)

N=解析対象例数、n=該当する例数

a) 白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人以外、又は報告なし

b) 2 回目追加接種前 (Day 1) において、RT-PCR 検査陽性又は抗体検査陽性でウイルス学的又は免疫学的に SARS-CoV-2 既感染の根拠がある場合に陽性、RT-PCR 検査及び抗体検査のいずれも陰性の場合に陰性とされた。

c) 2 価 (起源/オミクロン) ワクチン群 : n=426、1 価 (起源) ワクチン群 : n=366

オミクロン変異株及び起源株に対する中和抗体価について、年齢層別の中和抗体価及び 2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果別の中和抗体価の結果をそれぞれ表 10 及び表 11 に示す。年齢層別の結果は同様であり、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査陽性の集団において、全般的に GMT が高い傾向が認められたものの、GMR 及び抗体応答率は SARS-CoV-2 検査陰性の集団 (PPSI-Neg) の結果 (表 6) と同様であり、1 価 (起源) ワクチン接種と比較して 2 価 (起源/オミクロン) ワクチン接種により高い中和抗体価の上昇が認められた。

表 10 年齢層別の中和抗体価（50%阻害希釈倍率）（PPSI）

	18～64 歳				65 歳以上			
	オミクロン株 BA.1 系統		起源株		オミクロン株 BA.1 系統		起源株	
	パート G	パート F	パート G	パート F	パート G	パート F	パート G	パート F
	2 価（起源 ／オミクロ ン） ワクチ ン 50 µg N=255	1 価（起 源） ワクチ ン 50 µg N=221	2 価（起源 ／オミクロ ン） ワクチ ン 50 µg N=255	1 価（起 源） ワクチ ン 50 µg N=221	2 価（起源 ／オミクロ ン） ワクチ ン 50 µg N=173	1 価（起 源） ワクチ ン 50 µg N=146	2 価（起源 ／オミクロ ン） ワクチ ン 50 µg N=173	1 価（起 源） ワクチ ン 50 µg N=146
2 回目追加接種前								
n	255	221	255	221	173	146	173	146
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	405.507 [336.528, 488.625]	544.543 [433.642, 683.805]	1,419.711 [1,223.570, 1,647.294]	1,838.544 [1,576.098, 2,144.693]	474.377 [371.281, 606.101]	466.365 [366.655, 593.189]	1,918.222 [1,564.659, 2,351.680]	2,117.386 [1,748.035, 2,564.778]
2 回目追加接種 28 日後								
N	255	221	255	221	173	146	173	146
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	2,864.576 [2,418.193, 3,393.358]	1,829.062 [1,519.079, 2,202.301]	5,631.746 [4,932.104, 6,430.635]	5,084.458 [4,503.820, 5,739.952]	3,400.992 [2,731.607, 4,234.411]	2,101.088 [1,700.688, 2,595.756]	8,398.339 [7,031.789, 10,030.461]	7,863.259 [6,642.005, 9,309.063]
GMFR〔両側 95%CI〕 ^{a)}	7.064 [6.283, 7.942]	3.359 [2.978, 3.788]	3.967 [3.612, 4.357]	2.765 [2.506, 3.051]	7.169 [6.179, 8.318]	4.505 [3.822, 5.310]	4.378 [3.904, 4.910]	3.714 [3.284, 4.199]
GLSM 〔両側 95%CI〕 ^{b)}	3,122.563 [2,802.509, 3,479.168]	1,636.508 [1,465.216, 1,827.825]	5,571.388 [5,128.643, 6,052.355]	4,381.281 [4,024.276, 4,769.957]	3,319.014 [2,832.848, 3,888.614]	2,060.001 [1,723.236, 2,462.578]	8,078.738 [7,195.509, 9,070.381]	6,921.400 [6,066.923, 7,896.224]
GMR〔両側 97.5%CI〕 ^{b)}	1.908 [1.614, 2.256]		1.272 [1.118, 1.447]		1.611 [1.285, 2.020]		1.167 [0.986, 1.382]	
抗体応答率								
N1	230	205	233	209	150	137	150	138
n ^{c)}	230	204	233	209	150	136	150	138
抗体応答率 (%)〔両側 95%CI〕 ^{d)}	100 [98.4, 100]	99.5 [97.3, 100]	100 [98.4, 100]	100 [98.3, 100]	100 [97.6, 100]	99.3 [96.0, 100]	100 [97.6, 100]	100 [97.4, 100]
抗体応答率の 差〔両側 97.5%CI〕 ^{e)}	1.1 [-2.1, 4.2]		0		1.4 [-2.7, 5.5]		0	

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

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）：19.85～15,502.7（オミクロン株）、18.5～45,118（起源株））

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果（陽性／陰性）及び 2 回目追加接種前の抗体価で調整し、2 回目追加接種後の抗体価を従属変数とし、接種群（2 価（起源／オミクロン）ワクチン／1 価（起源）ワクチン）を固定効果とした共分散分析

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

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 97.5%CI は 2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

表 11 2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果別の中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) (PPSI)

	SARS-CoV-2 検査陽性				SARS-CoV-2 検査陰性			
	オミクロン株 BA.1 系統		起源株		オミクロン株 BA.1 系統		起源株	
	パート G	パート F	パート G	パート F	パート G	パート F	パート G	パート F
	2 価 (起源 ／オミクロン) ワクチン 50 µg N=94	1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=98	2 価 (起源 ／オミクロン) ワクチン 50 µg N=94	1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=98	2 価 (起源 ／オミクロン) ワクチン 50 µg N=334	1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=260	2 価 (起源 ／オミクロン) ワクチン 50 µg N=334	1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=260
2 回目追加接種前								
n	94	98	94	98	334	260	334	260
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	1,614.640 [1,149.671, 2,267.658]	1,558 360 [1,088.941, 2,230.136]	3,703.953 [2,793.198, 4,911.670]	3,637.972 [2,742.046, 4,826.629]	298.127 [258.753, 343.492]	332.023 [282.047, 390.854]	1,266.743 [1,120.190, 1,432.469]	1,520.998 [1,352.766, 1,710.151]
2 回目追加接種 28 日後								
n	94	98	94	98	334	260	334	260
GMT 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	7,676.226 [5,618.245, 10,488.050]	3,885 596 [2,877.774, 5,246.367]	9,509.727 [7,345.948, 12,310.856]	7,003.503 [5,592.574, 8,770.390]	2,372.424 [2,070.634, 2,718.200]	1,473.462 [1,270.849, 1,708.379]	5,977.257 [5,321.897, 6,713.320]	5,649.331 [5,056.848, 6,311.231]
GMFR 〔両側 95%CI〕 ^{a)}	4.754 [3.954, 5.716]	2.493 [2.058, 3.021]	2.567 [2.245, 2.936]	1.925 [1.649, 2.247]	7.958 [7.181, 8.819]	4.438 [3.971, 4.960]	4.719 [4.358, 5.109]	3.714 [3.420, 4.034]
GLSM 〔両側 95%CI〕 ^{b)}	7,669.159 [6,470.661, 9,089.642]	4,041.480 [3,375.056, 4,839.493]	9,891.516 [8,732.181, 11,204.771]	7,776.531 [6,813.034, 8,876.285]	2,479.890 [2,264.472, 2,715.801]	1,421.243 [1,282.975, 1,574.412]	6,422.323 [5,990.117, 6,885.714]	5,286.626 [4,887.065, 5,718.855]
GMR 〔両側 97.5%CI〕 ^{b)}	1.898 [1.499, 2.403]		1.272 [1.070, 1.512]		1.745 [1.493, 2.040]		1.215 [1.078, 1.370]	
抗体応答率								
N1	47	76	49	79	333	258	334	260
n ^{c)}	47	76	49	79	333	256	334	260
抗体応答率 (%) 〔両側 95%CI〕 ^{d)}	100 [92.5, 100]	100 [95.3, 100]	100 [92.7, 100]	100 [95.4, 100]	100 [98.9, 100]	99.2 [97.2, 99.9]	100 [98.9, 100]	100 [98.6, 100]
抗体応答率の 差 〔両側 97.5%CI〕 ^{e)}	0		0		1.5 [-1.1, 4.0]		0	

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

・2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査では RT-PCR 検査及び抗体検査が実施され、RT-PCR 検査陽性又は抗体検査陽性でウイルス学的又は免疫学的に SARS-CoV-2 既感染の根拠がある場合に SARS-CoV-2 検査陽性、RT-PCR 検査及び抗体検査のいずれも陰性の場合に SARS-CoV-2 検査陰性と判定された。

・抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入手できない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 19.85~15,502.7 (オミクロン株)、18.5~45,118 (起源株))

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 年齢層 (65 歳未満/65 歳以上) 及び 2 回目追加接種前の抗体価で調整し、2 回目追加接種後の抗体価を従属変数とし、接種群 (2 価 (起源／オミクロン) ワクチン/1 価 (起源) ワクチン) を固定効果とした共分散分析

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

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 97.5%CI は年齢層で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

治験実施計画書に適合した有効性解析対象集団¹³⁾ における、治験薬接種 14 日後からデータカットオフ日までに COVID-19 を発症¹⁴⁾ した被験者は、2 価 (起源／オミクロン) ワクチン群 (追跡期間の中央

¹³⁾ FAS のうち、2 回目追加接種前に SARS-CoV-2 検査陰性であり、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった全ての被験者。

¹⁴⁾ 症例定義：RT-PCR 結果が陽性であり、かつ以下の全身又は呼吸器症状のうち 1 つ以上が認められる。〔発熱 (38℃以上)、悪寒、咳嗽、息切れ又は呼吸困難、疲労、運動とは無関係の筋肉痛又は体部痛、頭痛、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、鼻閉、鼻汁、嘔気、嘔吐、下痢〕

値 43 日) で 5 例 (1.5%)、1 価 (起源) ワクチン群 (追跡期間の中央値 57 日) で 1 例 (0.4%) であった。

オミクロン株 BA.4/5 系統に対する中和抗体価を探索的に評価¹⁵⁾ した結果を表 12 に示す。2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果を問わず、いずれの集団においても、mRNA-1273 接種と比較して、2 価 (起源/オミクロン) ワクチン接種でオミクロン株 BA.4/5 系統に対する中和抗体の GMT は高く、GMR の両側 95%CI の下限は 1 を上回った。

表 12 オミクロン株 BA.4/5 系統に対する中和抗体価 (50%阻害希釈倍率) (PPSI)

解析対象集団	全体集団 (PPSI)		SARS-CoV-2 検査陽性		SARS-CoV-2 検査陰性	
	パート G 2 価 (起源/ オミクロン) ワクチン 50 µg N=428	パート F 1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=367	パート G 2 価 (起源/ オミクロン) ワクチン 50 µg N=94	パート F 1 価 (起源) ワクチン 50 µg N=98	パート G 2 価 (起源/ オミクロン) ワクチン 50 µg N=334	パート F 1 価 (起源) ワ クチン 50 µg N=260
2 回目追加接種前、n	428	367	94	98	334	260
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	172.716 [147.449, 202.313]	209.307 [179.475, 244.097]	719.542 [531.639, 973.857]	609.123 [448.078, 828.051]	115.590 [98.507, 135.635]	139.683 [119.510, 163.260]
2 回目追加接種 28 日 後、n	427	367	94	98	333	260
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	940.567 [826.319, 1,070.611]	645.365 [570.113, 730.551]	2,337.435 [1,825.510, 2,992.918]	1,270.823 [987.277, 1,635.804]	727.427 [632.846, 836.143]	492.126 [431.053, 561.853]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	5.444 [5.005, 5.922]	3.083 [2.842, 3.345]	3.249 [2.780, 3.795]	2.086 [1.795, 2.425]	6.299 [5.739, 6.913]	3.523 [3.212, 3.864]
GLSM [両側 95%CI] ^{b)}	985.376 [914.769, 1,061.434]	588.359 [544.078, 636.244]	2,246.251 [1,975.519, 2,554.085]	1,406.894 [1,227.880, 1,612.006]	776.447 [719.488, 837.915]	458.282 [420.621, 499.316]
GMR [両側 95%CI] ^{b)}	1.675 [1.521, 1.844]		1.597 [1.336, 1.909]		1.694 [1.511, 1.900]	

N=解析対象例数、n=測定された例数

LLOQ 未満と報告された抗体値を 0.5×LLOQ で置き換えた

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 年齢層 (65 歳未満/65 歳以上)、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果 (陽性/陰性) (全体集団のみ) 及び 2 回目追加接種前の抗体価で調整し、2 回目追加接種後の抗体価を従属変数とし、接種群 (2 価 (起源/オミクロン) ワクチン/1 価 (起源) ワクチン) を固定効果とした共分散分析

以上の結果を踏まえると、2 価 (起源/オミクロン) ワクチンの追加接種による有効性は期待できると考える。

2 価 (起源/オミクロン) ワクチンの有効性について、機構は以下のように考える。

事前に規定された P205 試験パート G における成功要件は 3 つの非劣性仮説の検証までとされていたが、1 価 (起源) ワクチンが臨床現場で使用されている状況下で変異株ワクチンとして開発された 2 価 (起源/オミクロン) ワクチンの臨床的意義を説明するためには、試験計画においてオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体価について、2 価 (起源/オミクロン) ワクチンの 1 価 (起源) ワクチンに対する優越性が検証されることが必要であり、当該優越性の検証を P205 試験パート G の成功要件に含めるべきであったと考える。一方で、P205 試験の例数設計においてはオミクロン株 BA.1 系統に対する GMR の優越性評価においても一定の検出力を想定していた旨説明されていること、変異株ワクチンについて

¹⁵⁾ オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体価の測定法と同一の方法であるが、定量範囲、希釈直線性、精度及び定量限界は決定されていない。

は緊急的な開発が望まれる状況であり、COVID-19 の流行状況や変異株ワクチン開発に関する対応方針については世界各地で流動的に変化していたことを総合的に勘案すると、P205 試験パート G の主要評価項目について、事前に規定されたすべての非劣性の要件に加え、オミクロン株 BA.1 系統に対する GMR の優越性の要件を満たしたことを踏まえて、1 価（起源）ワクチンに対する 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの、オミクロン株 BA.1 系統に対する抗体応答の優越性及び起源株に対する抗体応答の非劣性が示されたと判断することは可能である。また、探索的な検討結果であるものの、オミクロン株 BA.4/5 系統に対する中和抗体の検討結果についても、1 価（起源）ワクチン接種と比較して 2 価（起源／オミクロン）ワクチン接種により高い抗体応答を示す結果が得られている。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の中和抗体価と COVID-19 発症予防効果との相関性が報告されており（Nat Med 2021; 27: 1205-11）、1 価（起源）ワクチンの追加接種後の、オミクロン株による COVID-19 の症候性疾患及び重症疾患に対する効果に関する報告を踏まえると（ACIP (Apr/20/2022) COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron¹⁶⁾）、オミクロン株に対してより高い免疫応答が確認されている 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの追加接種により一定の発症予防効果及び重症化予防効果は期待でき、さらに、オミクロン株による COVID-19 の発症予防効果の改善が期待できる可能性はある。

ただし、現時点では 2 価（起源／オミクロン）ワクチン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持続性に関する情報は得られていない。変異株ワクチンの有効性については、今後研究報告や各国又は地域で蓄積される情報から情報収集し、得られた情報や SARS-CoV-2 の流行状況に応じた対応を検討する必要がある。

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、2 価（起源／オミクロン）ワクチン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。

P205 試験パート G において、2 回目の追加接種として 2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 µg を接種した際の特有有害事象の発現割合は、2 回目の追加接種として 1 価（起源）ワクチン 50 µg を接種した際の特有有害事象の発現割合と同程度であり、Grade 3 以上の事象についても、発現割合が高くなる事象はなかった（表 7）。局所性の特有有害事象の持続期間の中央値は 2.0 日（範囲：1～10 日）、全身性の特有有害事象の持続期間の中央値は 2.0 日（範囲：1～21 日）であった。

また、表 13 のとおり、2 回目の追加接種として 2 価（起源／オミクロン）ワクチンを接種した P205 試験パート G における特有有害事象の発現割合は、1 回目の追加接種として 1 価（起源）ワクチン 50 µg を接種した P201 試験パート B における特有有害事象の発現割合及び 1 価（起源）ワクチン 100 µg の初回免疫を検討した P301 試験における 2 回目接種時の特有有害事象の発現割合と比較して同程度以下であった。

¹⁶⁾ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-04-20/02-COVID-Link-Gelles-508.pdf>（最終確認日：2022 年 9 月 6 日）

表 13 2 価（起源／オミクロン）ワクチン又は 1 価（起源）ワクチン接種後 7 日間における接種回別の特定有害事象の発現状況
（特定有害事象解析対象集団、18 歳以上）

試験	P205 試験 パート G		P201 試験 パート B		P301 試験	
接種回	2 価（起源／オミクロン）ワクチン 2 回目追加接種 50 µg N=437		1 価（起源）ワクチン 1 回目追加接種 50 µg N=167		1 価（起源）ワクチン 初回免疫（2 回目）100 µg 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）	347 (79.4)	15 (3.4)	143 (85.6)	8 (4.8)	13,029 (88.7) ^{e)}	1,023 (7.0) ^{e)}
疼痛	338 (77.3)	4 (0.9)	140 (83.8)	6 (3.6)	12,964 (88.3) ^{e)}	606 (4.1) ^{e)}
紅斑・発赤	30 (6.9)	9 (2.1)	8 (4.8)	1 (0.6)	1,274 (8.7) ^{f)}	287 (2.0) ^{f)}
腫脹・硬結	30 (6.9)	5 (1.1)	9 (5.4)	1 (0.6)	1,807 (12.3) ^{f)}	255 (1.7) ^{f)}
リンパ節症	76 (17.4)	1 (0.2)	34 (20.4)	1 (0.6)	2,092 (14.2) ^{f)}	68 (0.5) ^{f)}
全身性（全体）	307 (70.3)	24 (5.5)	126 (75.4)	12 (7.2)	11,678 (79.5) ^{g)}	2,350 (16.0) ^{g)}
頭痛	192 (43.9)	5 (1.1)	92 (55.1)	2 (1.2)	8,637 (58.8) ^{f)}	666 (4.5) ^{f)}
疲労	240 (54.9)	15 (3.4)	98 (58.7)	7 (4.2)	9,607 (65.4) ^{f)}	1,433 (9.8) ^{f)}
筋肉痛	173 (39.6)	10 (2.3)	82 (49.1)	5 (3.0)	8,529 (58.1) ^{f)}	1,321 (9.0) ^{f)}
関節痛	136 (31.1)	4 (0.9)	69 (41.3)	5 (3.0)	6,303 (42.9) ^{f)}	775 (5.3) ^{f)}
悪心・嘔吐	45 (10.3)	1 (0.2)	19 (11.4)	0	2,794 (19.0) ^{f)}	22 (0.1) ^{f)}
悪寒	104 (23.8)	1 (0.2)	59 (35.3)	0	6,500 (44.3) ^{f)}	191 (1.3) ^{f)}
発熱 ^{b)}	19 (4.4) ^{c)}	1 (0.2)	11 (6.6) ^{d)}	2 (1.2) ^{d)}	2,276 (15.5) ^{h)}	216 (1.5) ^{h)}

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=436、d) N=166、e) N=14,688、f) N=14,687、g) N=14,690、h) N=14,682

P205 試験パート G において、2 回目の追加接種としての 2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 µg 接種後 28 日間に認められた非特定有害事象（治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く）及び副反応の発現割合は、それぞれ 18.5% (81/437 例) 及び 5.7% (25/437 例) であり、P205 試験パート F における、2 回目の追加接種としての 1 価（起源）ワクチン 50 µg 接種後 28 日間の発現割合（非特定有害事象 20.7% (78/377 例)、副反応 5.8% (22/377 例)）と同程度であった。P205 試験パート G において、2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 µg 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%（5 例）以上であったものは疲労 2.5% (11/437 例)、頭痛及び関節痛各 1.6% (7/437 例)、並びに筋肉痛、COVID-19 及び上気道感染各 1.1% (5/437 例) であった。

データカットオフ日（2022 年 4 月 ■ 日）までに、死亡に至った有害事象、2 価（起源／オミクロン）ワクチン接種との因果関係が否定されない重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、2 価（起源／オミクロン）ワクチン 50 µg 接種後に認められた有害事象の大部分は、1 価（起源）ワクチンで認められている既知の安全性プロファイルと一致しており、また、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果に関わらず有害事象の発現割合は一致していたことから、2 価（起源／オミクロン）ワクチンについて、安全性上の懸念は確認されていないと考える。

7.R.4.2 心筋炎・心膜炎について

2022 年 8 月 1 日時点で、P205 試験パート G 及び実施中の P305 試験（1 価（オミクロン）ワクチン及び 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの追加接種の免疫応答を 1 価（起源）ワクチンと比較する第 I / II 相試験）において、2 価（起源／オミクロン）ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の報告はない。また、P205 試験パート G における心筋炎・心膜炎について、SMQ（心筋症、不整脈、過敏症等）を用いて集計

し、AESI を検討した結果、心筋炎及び心膜炎に関する CDC の症例定義に合致する症例は認められていない。

また、1 価（起源）ワクチン接種後の心筋炎・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いて定期的に評価され、ワクチン接種のベネフィットを上回るリスクは確認されていないとされている。

機構は、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの安全性について以下のように考える。

2 回目追加接種時の安全性について、P205 試験のパート G 及びパート F との比較（7.1 参照）、並びに 1 価（起源）ワクチンの初回免疫時及び 1 回目追加接種時との比較（表 13）においても安全性プロファイルに明確な差異はないことを確認し、現時点で重大な懸念は認められない。また、現時点までに得られている知見から、心筋炎・心膜炎について、許容できないリスクを示唆する情報は得られていない。ただし、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの評価例数は限られていることから、2 価（起源／オミクロン）ワクチンにおいても、心筋炎・心膜炎について 1 価（起源）ワクチンと同じ注意喚起を行うとともに、心筋炎・心膜炎を含む 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの安全性については引き続き情報収集し、得られた情報に基づき適宜対応を検討する必要がある。

7.R.5 効能・効果について

申請効能・効果は、「SARS-CoV-2 による感染症の予防（起源株及びオミクロン株を含む）」と設定されていた。

機構は、P205 試験パート G の結果、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの有効性が期待され（7.R.3 参照）、安全性は許容可能であったこと（7.R.4 参照）から、1 価（起源）ワクチンと同じく、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの効能・効果を申請どおり「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することは可能と判断した。

7.R.6 用法・用量について

2 価（起源／オミクロン）ワクチンの申請用法・用量は、「1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」と設定されていた。また、接種対象者及び接種間隔に関して、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 接種対象者は 18 歳以上の者であること。
- 1 価（起源）ワクチン又は他の承認済み SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月以上経過した後接種すること。

機構は、「7.R.1 2 価（起源／オミクロン）ワクチンによる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」の項、並びに 7.R.6.1～7.R.6.3 での検討の結果、2 価（起源／オミクロン）ワクチンによる追加接種の用法・用量を、mRNA 量 50 µg に相当する 0.5mL を 1 回分として、0.5mL を筋肉内接種と設定することは可能であり、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、接種対象者は 18 歳以上の者である旨及び前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 5 カ月以上経過した後接種する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

7.R.6.1 用量について

申請者は、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの用量の設定について、以下のように説明している。

1 価（起源）ワクチンの追加接種は P201 試験パート B の結果に基づき、50 µg の用量で承認されている。起源株及びベータ株の S タンパク質をコードする mRNA を 1 : 1 で含有する 2 価（起源／ベータ）ワクチンの追加接種に係る開発において、1 価（起源）ワクチンの追加接種の用量と同じ 50 µg を選択し、評価した。その結果、2 価（起源／ベータ）ワクチン追加接種後の安全性は 1 価（起源）ワクチンの追加接種と同様の安全性プロファイルであり、2 価（起源／ベータ）ワクチンの追加接種では 1 価（起源）ワクチンの追加接種と比較して高い免疫原性が認められたことから、P205 試験パート G における 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの用量を 50 µg と設定した。なお、本邦において承認されている 1 価（起源）ワクチンは、1 mL 中に有効成分を 200 µg 含有する製剤であり、追加接種 50 µg は接種量として 0.25 mL となるが、2 価（起源／オミクロン）ワクチンは 1 mL 中に有効成分を 100 µg（各 mRNA 50 µg）含有する製剤であり、追加接種 50 µg は接種量として 0.5 mL となる。

機構は、上記の申請者の説明に加え、7.R.1、7.R.3 及び 7.R.4 の検討も踏まえると、2 価（起源／オミクロン）ワクチンによる追加接種の用量を 50 µg（接種量として 0.5 mL）と設定することは可能と判断した。

7.R.6.2 追加接種の時期（前回の接種からの間隔）について

申請者は、前回の接種から 2 価（起源／オミクロン）ワクチンの接種までの間隔について、以下のよう

に説明している。

試験開始当時、初回免疫に加え追加接種を受けた後にワクチンの有効性が低下することが示唆され、有効性の低下は特にデルタ株及びオミクロン株の感染拡大の時期に顕著であることが報告されていたことから（Nat Med 2022; 28: 1063-71、Clin Infect Dis 2022; 75: e361-7 等）、VOC の S タンパク質をコードする mRNA 配列を含む追加接種用ワクチンを可能な限り早期に接種することが期待されていた。また、これまでに評価された、初回免疫完了から 1 回目の追加接種までの間隔の最短期間が 3 カ月であったこと（medRxiv¹⁷⁾ preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>）等を参考に、P205 試験パート F 及び G における被験者を、1 回目の追加接種から試験登録までの期間が 3 カ月以上となる者と規定した。

P205 試験パート G における、1 回目追加接種から治験薬接種までの接種間隔別（第 1 四分位数及び第 3 四分位数に基づく分類）の中和抗体価は表 14 のとおりであった。

¹⁷⁾ medRxiv (The Preprint Server For Health Sciences) : <https://www.medrxiv.org/> (最終確認日 : 2022 年 9 月 6 日)

表 14 1 回目の追加接種から治験薬接種までの接種間隔別の中和抗体価（50%阻害希釈倍率）（PPSI-Neg）

	88 日以上 118 日未満		118 日以上 150 日未満		150 日以上	
	オミクロン株	起源株	オミクロン株	起源株	オミクロン株	起源株
2 回目追加接種前、n	76	76	172	172	84	84
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	381.55 [286.35, 508.41]	1,577.87 [1,215.14, 2,048.88]	323.8 [266.95, 392.74]	1,390.22 [1,178.82, 1,639.55]	209.02 [156.28, 279.55]	891.95 [701.43, 1134.23]
2 回目追加接種 28 日後 n	76	76	172	172	84	84
GMT [両側 95%CI] ^{a)}	2,209.72 [1,680.21, 2,906.1]	5,696.05 [4,519.19, 7,179.38]	2,516.23 [2,077.82, 3,047.16]	6,425.73 [5,406.01, 7,637.79]	2,330.49 [1,759.86, 3,086.15]	5,572.75 [4,531.35, 6,853.47]
GMFR [両側 95%CI] ^{a)}	5.791 [4.657, 7.203]	3.61 [3.064, 4.253]	7.771 [6.856, 8.808]	4.622 [4.177, 5.115]	11.15 [8.807, 14.116]	6.248 [5.26, 7.421]

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

オミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する中和抗体価のいずれについても、1 回目の追加接種からの間隔が長い集団では、短い集団と比較して 2 回目追加接種前の中和抗体価が低かったものの、2 回目の追加接種 28 日後の GMT はいずれの集団においても同様であり、前回の接種からの間隔は追加接種後の抗体応答に影響を及ぼさないと考える。

なお、P205 試験パート G では追加接種 2 回目となる者を対象としたが、2 価（起源／ベータ）ワクチンにおいて、追加接種 1 回目となる者を対象に免疫原性及び安全性を評価した結果、パート G における検討と同様に、1 価（起源）ワクチンの追加接種と比較して、複数の変異株及び起源株に対して高い抗体応答を誘導することが示され、1 価（起源）ワクチン 50 µg 追加接種時と同様の安全性プロファイルを示した。以上より、1 回目の追加接種として 2 価（起源／オミクロン）ワクチンを接種した場合においても同様に免疫応答を誘導することが期待され、安全性についても重大な懸念はないと考えられることから、追加接種の回数によらず、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの接種は可能と考える。

機構は、以下のように考える。

P205 試験パート G は 1 回目の追加接種から 3 カ月以上経過した被験者を対象に実施されており、2 回目の追加接種までの間隔別の検討結果も考慮すると、1 回目の追加接種から 2 回目の追加接種までの間隔を 3 カ月以上とする旨の申請者の説明は理解可能である。一方、本邦において、1 価（起源）ワクチンでは前回の接種から少なくとも 5 カ月以上経過した後に追加接種（3 回目接種又は 4 回目接種）が可能とされていること等を考慮すると、医療現場での混乱を避ける観点から、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの追加接種についても、前回の接種からの間隔を 5 カ月以上と設定することは一定の社会的な有用性がある。

また、1 回目又は 3 回目以降の追加接種（3 回目接種又は 5 回目接種）として 2 価（起源／オミクロン）ワクチンを接種した際の免疫原性及び安全性に係る臨床試験成績は得られておらず、上記の申請者の説明に加え、時間経過により低下した抗体価を上昇させるために一定期間を空けて SARS-CoV-2 ワクチンを接種可能とすることが公衆衛生上重要であると考えられる。以上より、2 価（起源／オミクロン）ワクチンについて、追加接種の回数を規定する必要性は低く、添付文書において、前回の接種から少なくとも 5 カ月以上経過した後に接種する旨を情報提供することで差し支えない。

7.R.6.3 対象年齢について

機構は、1 価（起源）ワクチンの初回免疫は 12 歳以上が対象とされている一方で、2 価（起源／オミクロン）ワクチンによる追加接種の対象年齢は 18 歳以上と設定されていることから、当該設定根拠について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

本邦において、1 価（起源）ワクチンの追加接種の対象年齢は 18 歳以上とされていること、P205 試験パート F 及び G の対象年齢は 18 歳以上であったこと等を考慮し、2 価（起源／オミクロン）ワクチンによる追加接種の対象年齢は 18 歳以上と設定した。

なお、1 価（起源）ワクチン 100 µg による初回免疫を完了した 12～17 歳の被験者を対象とした、1 価（起源）ワクチン 50 µg による追加接種の安全性及び有効性を評価する P203 試験パート C の試験成績に基づき、今後、2 価（起源／オミクロン）ワクチンによる追加接種の対象年齢を 12 歳以上とすることを計画中である。

機構は、P205 試験パート G の対象年齢が 18 歳以上であること等を考慮すると、現時点では、申請者の設定どおり、2 価（起源／オミクロン）ワクチンによる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.7 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

7.R.7.1 2 価（起源／オミクロン）ワクチンと既承認製剤との相違による接種過誤防止策について

2 価（起源／オミクロン）ワクチンと既承認製剤の 1 価（起源）ワクチンとでは、接種量、接種対象等が異なることから、申請者は、接種過誤防止策について以下のように説明している。

2 価（起源／オミクロン）ワクチンと 1 価（起源）ワクチンとの相違による接種過誤としては、製剤の取違いによる誤接種、各製剤の用量の混同による誤接種が起こる可能性があり、以下の対策を予定している。

- 製剤の取違い防止策として、バイアルのキャップ及びラベルの色による識別性の向上に加え、薬液採取後のシリンジに貼付可能な識別シールを作成し配布する。
- 接種量等の適正使用の徹底策として、最新の製品情報を閲覧可能な二次元バーコードを資材にて提供するとともに、別途、用法・用量、接種対象、製剤間の外観等の違いを対比させた情報提供資材を医療現場に提供し、注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

1 価（起源）ワクチンを含む既承認の SARS-CoV-2 ワクチンにおいては、薬液の調製、保存管理、接種間違い等に係る過誤が報告されており、適正使用に関する周知が複数回行われている（「新型コロナワクチンの間違い接種情報 No.1 及び No.2 について」（令和 3 年 8 月 3 日付け厚生労働省健康局健康課予防接種室事務連絡）、「新型コロナワクチンの間違い接種情報 No.3 について」（令和 3 年 11 月 10 日付け厚生労働省健康局健康課予防接種室事務連絡）等）。同一販売名であるが、組成の異なる 2 価（起源／オミクロン）ワクチンと 1 価（起源）ワクチンの使用に際しては、追加接種における接種量の相違があり、製剤の取違い以外にも注意を要する点があることから、申請者の提案する接種過誤防止策が適切に機能するよう、各製剤の全納入施設に対して周知徹底を図り、医療従事者等の理解を得ることが必要かつ重要と考える。また、本剤の適正使用に関する情報を継続的に収集するとともに、必要に応じて更なる安全対策を検討することが重要である。

7.R.7.2 製造販売後の調査について

申請者は、2 価（起源／オミクロン）ワクチンの安全性は 1 価（起源）ワクチンと同様に許容可能であり、2 価（起源／オミクロン）ワクチン特有の安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えること（7.R.4 参照）等から、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、2 価（起源／オミクロン）ワクチンに関する新たな製造販売後調査を直ちに実施する必要性は低いと見え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。以上より、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 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、現時点で製造販売後調査の実施は計画されていないが、価数によらない新たなリスク情報、実臨床下で 2 価（起源／オミクロン）ワクチンと 1 価（起源）ワクチンとの間の安全性プロファイルが異なるかなど、国主導の調査が実施される場合はその調査から得られる情報も含め、国内外で得られる安全性情報に基づき、リスク・ベネフィットバランスを適切に評価する必要がある。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

今回の申請において変更なし

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

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

下線部：今回の申請に伴う追加

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）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. 総合評価

機構は、提出された資料から、2 価（起源／オミクロン）ワクチンを用いる追加免疫について、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、安全性に重大な懸念は認められておらず、許容可能と判断する。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、変異株に対応する 2 価（起源／オミクロン）ワクチン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。

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

以下の製剤に適用する。

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

[用法・用量]

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

初回免疫として、÷1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、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。

- ・ 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
- 追加免疫として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

（下線部追加、取消線部削除）

[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、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

(3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

(4) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AESI	Adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
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
D614G	— (該当なし)	614 番目のアスパラギン酸がグリシンに置換
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
ECL 法	Electrochemiluminescence assay	多重電気化学発光アッセイ法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
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
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均増加倍率
GMR	Ratio of Geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	国際医薬品規制機関連合
IVRPE	<i>in vitro</i> Relative Protein Expression	<i>in vitro</i> 相対タンパク質発現
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PEG2000-DMG	1,2-Dimyristoyl- <i>rac</i> -glycero-3-methylpolyoxyethylene	1,2-ジミリスチル- <i>rac</i> -グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン
PFU	Plaque-forming units	プラーク形成単位
PPSI	Per-protocol set for immunogenicity	治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団
PPSI-Neg	Per-protocol set for immunogenicity - SARS-CoV-2 negative at baseline	治験実施計画書に適合した免疫原性解析対象集団のうち、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査陰性の集団
PPQ	Process Performance Qualification	工程性能適格性評価
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
S1	— (該当なし)	RBD を含む S タンパク質のアミノ末端側領域
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
sgRNA	subgenomic RNA	サブゲノム RNA
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
SM-102	Heptadecan-9-yl 8- ((2-hydroxyethyl) (6-oxo-6-	ヘプタデカン-9-イル 8- ((2-ヒドロキシエチル) (6-オキソ-6- (ウンデシルオキシ) ヘキシル) アミノ) オクタン酸エステル

	(undecyloxy) hexyl amino) octanoate	
脂質混合物※	－（該当なし）	SM-102、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG を原材料として調製した 脂質混合物※
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
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
VOC	Variants of concern	懸念される変異株
WHO	World Health Organization	世界保健機関
P201 試験	－（該当なし）	mRNA-1273-P201 試験
P203 試験	－（該当なし）	mRNA-1273-P203 試験
P205 試験	－（該当なし）	mRNA-1273-P205 試験
P301 試験	－（該当なし）	mRNA-1273-P301 試験
1 価（起源）ワクチン	－（該当なし）	エラソメランを含む 1 価ワクチン
1 価（オミクロン）ワクチン	－（該当なし）	イムエラソメランを含む 1 価ワクチン
2 価（起源／オミクロン）ワクチン	－（該当なし）	エラソメラン及びイムエラソメラン（質量比として 1 : 1）を含む 2 価ワクチン
2 価（起源／ベータ）ワクチン	－（該当なし）	起源株及びベータ株の S タンパク質をコードする mRNA を 1 : 1 で含有する 2 価ワクチン
医薬品医療機器等法	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）
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
起原株	－（該当なし）	Wuhan-Hu-1 株（D614G）
本剤	－（該当なし）	スパイクバックス筋注

※新薬情報提供時に置き換え