

2. 本日の論点：【1】追加接種 (1) 対象者

新型コロナウイルス追加接種の効果 (免疫原性) (ファイザー社)

デルタ株に対するファイザー社ワクチンの追加接種後1か月の中和抗体価は、2回目接種後1か月と比較し、若年者も高齢者も増加したと報告されている。

Falsey AR et al¹ (NEJM correspondence, 2021)

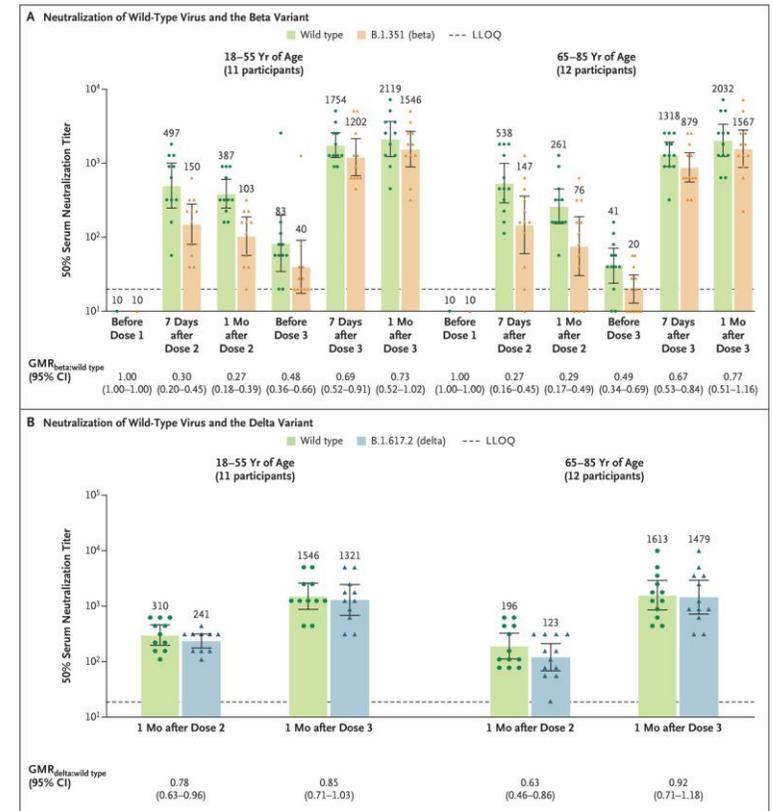
研究内容:

- 18-55歳の11名と65-85歳の12名に対して、ファイザー社ワクチンの2回目接種後7.9-8.8か月に同ワクチンの追加接種を実施。
- 初回接種前、2回目接種後7日と1か月、3回目接種前と接種後7日、1か月に中和抗体価を測定したファイザー社フェーズ I 試験。

結果:

- 3回目接種後1か月の野生株に対する中和抗体価^{※1}は、2回目接種後1か月と比較して以下の通りであった。
 - 18-55歳において5倍以上
 - 65-85歳において7倍以上
- デルタ株に対する3回目接種後1か月の中和抗体価^{※1}は、野生株と比較して以下の通りであった。
 - 18-55歳において0.85倍
 - 65-85歳において0.92倍
- 3回目接種後1か月のデルタ株に対する中和抗体価^{※1}は、2回目接種後1か月と比較して以下の通りであった。
 - 18-55歳において5倍以上
 - 65-85歳において12倍以上

2回目接種後1か月および3回目接種後1か月の中和抗体価；野生株・ベータ株・デルタ株



※1 幾何平均中和抗体価 (GMT)

1. Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. N Engl J Med.

2. 本日の論点：追加接種（1）対象者

新型コロナウイルスワクチンの追加接種の効果（発症予防効果）（ファイザー社）

ファイザー社は、ワクチンを2回接種完了後に追加接種した群における、非追加接種群と比較した発症予防効果は95.6%であったと報告している。

ファイザー社プレスリリース¹（2021年10月21日）

研究内容

- 過去にファイザー社ワクチン2回接種を完了した16歳以上10,000名以上が対象
- 追加接種^{※1}を行う群（追加接種群）とプラセボを接種する群（非追加接種群）に1：1で無作為に割り付け、有効性を検証したランダム化比較試験（フェーズⅢ試験）
- 2回目接種から追加接種（またはプラセボ接種）までの期間中央値は約11か月
- 追加接種（またはプラセボ接種）から少なくとも7日間経過した後の、有症状の新型コロナウイルス感染の発生状況をフォロー（追跡期間中央値2.5か月）

結果

- 参加者の年齢中央値は53歳であった。
- 研究期間中、追加接種群で5名、非追加接種群で109名の新型コロナウイルス感染が発生した。
 - 過去に新型コロナウイルス感染歴のない者において、非追加接種群と比較した時の、追加接種の発症予防効果は95.6% [95% CI: 89.3-98.6]であった。
 - 年齢、性別、人種、民族、合併症の状況それぞれのサブグループ解析でも一致した結果が得られた。
- 副反応プロファイルは概ね他試験の安全性データと一致しており、安全性に関する懸念は認められなかった。

※1 初回シリーズの用量と同じ30μg

2. 本日の論点：追加接種 (1) 対象者

新型コロナウイルスワクチンの追加接種の効果（感染・重症化予防効果）（ファイザー社）

ファイザー社ワクチンを2回接種完了後5か月以降に追加接種した群における、非追加接種群と比較した入院予防効果は93%、重症化予防効果は92%、死亡に対する予防効果は81%であったと報告されている。

Barda et al¹ (Lancet, 2021)

研究内容：イスラエル最大の保険組織Clalit Health Services^{※1}に1年以上会員歴があり、研究参加の少なくとも5か月以上に前にファイザー社ワクチン2回接種を完了した12歳以上が対象^{※2}。同組織のデータベースから2020年7月30日–2021年9月23日に3回目の接種を行った者(追加接種群)と、背景因子をマッチングさせた2回目接種者(非追加接種群)を比較し、ワクチンの予防効果を分析した後ろ向きコホート研究。

結果：追加接種群1,158,269名、非追加接種群728,321名が解析された。(年齢中央値52歳 [IQR; 37-68]、追跡期間中央値13日 [6-21])

- 非追加接種群と比較した、追加接種後7日目以降の予防効果は以下の通りであった。

– 主要評価項目

- 入院予防効果：93% [95% CI: 88-97]
- 重症化予防効果^{※3}：92% [82-97]
- 死亡に対する予防効果：81% [59-97]

– 副次評価項目

- 感染予防効果：88% [87-90]
- 発症予防効果：91% [89-92]

- 性別、年齢^{※4} (40–69歳、70歳以上)、有合併症数それぞれのサブグループ解析においても、同程度の入院および重症化予防効果が認められた。

追加接種後7日目以降の重症化予防効果

	Vaccinated with two doses		Vaccinated with three doses		1–risk ratio (95% CI)	Risk difference per 100 000 individuals (95% CI)
	Events	Risk per 100 000 individuals	Events	Risk per 100 000 individuals		
Admission to hospital	231	220.8	29	14.4	93% (88–97)	206.4 (146.1–275.1)
Severe disease	157	158.9	17	12.9	92% (82–97)	145.9 (93.1–207.7)
Death	44	31.9	7	6.1	81% (59–97)	25.8 (13.0–38.5)

Estimates were obtained using the Kaplan-Meier estimator starting from day 7 after receipt of the third dose, in those who received it.

Table 2: Effectiveness of the third vaccine dose versus two vaccine doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

追加接種後7日目以降の感染・発症予防効果

	Vaccinated with two doses			Vaccinated with three doses			1–risk ratio (95% CI)	Risk difference per 100 000 people (95% CI)
	Tests	Events	Risk per 100 000 people	Tests	Events	Risk per 100 000 people		
Documented infection	93 566	6 131	3 662.3	77 184	1 135	422.9	88% (87–90)	3 239.4 (3 014.6–3 468.6)
Symptomatic infection	95 934	3 345	1 909.6	78 507	514	178.9	91% (89–92)	1 730.7 (1 587.6–1 923.7)

Estimates were obtained starting from day 7 after receipt of the third dose in those who received it. Tests were counted during the study follow-up period for each patient.

Table 4: Infection outcomes in those who received a third vaccine dose versus two vaccine doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

※1イスラエルにおける4つのヘルスケア組織のひとつ。保険者と医療提供機能を兼ねており、国民の半数以上(約470万人)が加入している。 ※2 医療従事者、施設入所者、医学的理由による在宅療養者を除く。
※3 NIHのSevere illnessまたはCritical illnessの基準に準じる。Severe illness：以下のいずれかに該当する者。酸素飽和度<94%(室内気)、呼吸数30回/分以上、P/F比<300、肺浸潤>50%。Critical illness：以下のいずれかに該当する者。呼吸不全、敗血症性ショック、かつ/または多臓器不全。 ※4 16–39歳はイベント数が少なく解析できなかった。

1. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. The Lancet. Published online October 2021

新型コロナワクチンの追加接種の効果（感染予防効果・重症化予防効果）（ファイザー社）①

60歳以上で、ファイザー社ワクチンを2回接種完了後5か月以降に追加接種した群は、非追加接種群と比較して感染例の発生率比が11.3分の1、重症例の発生率比が19.5分の1であったとの報告がある。

Bar-On et al¹ (NEJM, 2021)

研究内容：

イスラエル保健省のデータベースより、2021年7月30日～8月31日の期間において、少なくとも5か月以上に前にファイザー社ワクチンを2回接種完了した60歳以上のデータを9月2日に抽出。追加接種の有無による新型コロナウイルス感染例※1と重症例※2の発生率を比較した後ろ向きコホート研究。

結果： 1,137,804名が解析対象となった。

主要解析において、追加接種群(追加接種から少なくとも12日経過した群)は、非追加接種群(2回接種者)と比較して、感染例の発生率比※3が11.3分の1 [95% CI: 10.4-12.3]、重症例の発生率比※3が19.5分の1 [12.9-29.5]であった。

副次的解析において、追加接種後12日目以降における感染例の発生率比※3は、追加接種後4～6日と比較して5.4分の1 [4.8-6.1]であった。

※1 PCR検査陽性例

※2 安静時呼吸数30回/分以上、酸素飽和度(室内気)<94%、またはP/F比<300

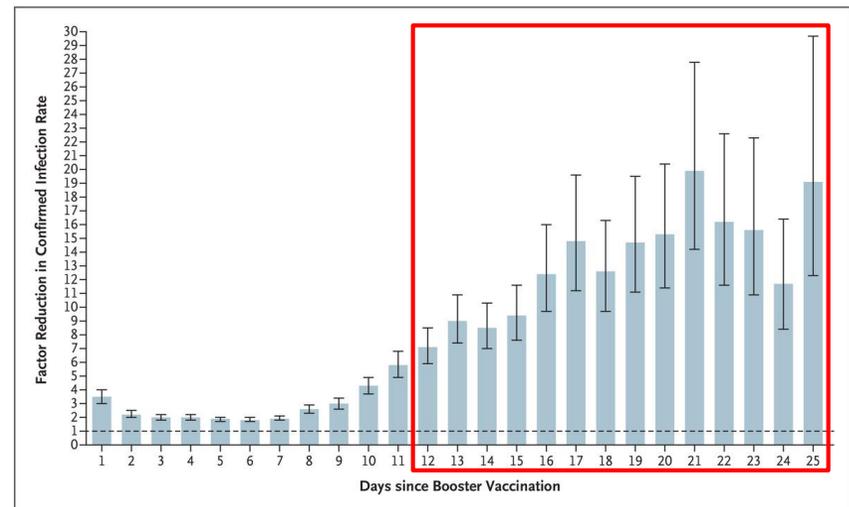
※3 交絡となり得る因子の調整後発生率比

感染例と重症例の発生率比

Table 2. Primary Outcomes of Confirmed Infection and Severe Illness.*

Outcome	Nonbooster Group	Booster Group	Adjusted Rate Ratio (95% CI)†
Confirmed infection			11.3 (10.4 to 12.3)
No. of cases	4439	934	
No. of person-days at risk	5,193,825	10,603,410	
Severe illness			19.5 (12.9 to 29.5)
No. of cases	294	29	
No. of person-days at risk	4,574,439	6,265,361	

非追加接種群と比較した追加接種群の感染率の減少



新型コロナウイルスワクチンの追加接種の効果（感染予防効果・重症化予防効果）（ファイザー社）②

ファイザー社ワクチンを2回接種完了後5か月以降に追加接種した群では、全年齢で非追加接種群より感染例の発生率比が低かった。また、40歳以上において非追加接種群より重症例の発生率比が低かった。

Bar-On et al¹ (プレプリント論文)

研究内容： Bar-On et al²(NEJM)の追加報告。イスラエル保健省のデータベースより、2021年7月30日-10月6日の期間において、少なくとも5か月以上にファイザー社ワクチンを2回接種完了した16歳以上のデータを10月6日に抽出。追加接種の有無による新型コロナウイルス感染例^{*1}と重症例^{*2}の発生率を比較した後ろ向きコホート研究。

結果： 4,621,836名が解析対象となった。

- 感染例の発生率比^{*3}は、全年齢で追加接種群(追加接種から少なくとも12日経過した群)が非追加接種群(2回接種者)より低かった。
 - 16-29歳：17.6分の1 [95% CI: 15.6-19.9]
 - 30-39歳：8.8分の1 [8.2-9.5]
 - 40-49歳：9.7分の1 [9.2-10.4]
 - 50-59歳：12.2分の1 [11.4-13.1]
 - 60歳以上：12.4分の1 [11.9-12.9]
- 重症例の発生率比^{*3}は40歳以上、死亡の発生率比^{*3}は60歳以上で追加接種群が非追加接種群より低かった
 - 重症例の発生率比
 - 40-59歳：22分の1 [10.3-47]
 - 60歳以上：18.7分の1 [15.7-22.4]
 - 死亡者の発生率比
 - 60歳以上：14.7分の1 [9.4-23.1]

感染例の発生率比

Age	Nonbooster group infections (person-days at risk)	Booster group infections - day 12+ (person-days at risk)	Booster control group infections - day 3-7 (person-days at risk)	Rate ratio day 12+ relative to nonbooster [95% CI]	Rate ratio day 12+ relative to day 3-7 [95% CI]
60+	12,225 (21,660,770)	2,694 (46,201,515)	2,395 (5,628,282)	12.4 [11.9, 12.9]	7.4 [7.0, 7.8]
50-59	9,912 (11,887,725)	935 (14,204,942)	1,453 (2,433,725)	12.2 [11.4, 13.1]	7.3 [6.7, 7.9]
40-49	16,378 (15,416,326)	1,054 (11,409,730)	1,701 (2,552,036)	9.7 [9.2, 10.4]	5.4 [5.0, 5.8]
30-39	20,736 (17,757,731)	758 (7,228,945)	1,398 (2,085,818)	8.8 [8.2, 9.5]	4.8 [4.4, 5.2]
16-29	21,649 (23,985,406)	267 (7,060,384)	1,503 (2,555,298)	17.6 [15.6, 19.9]	11.2 [9.9, 12.8]

重症例・死亡例の発生率比

Outcome	Age	Nonbooster cases (person-days at risk)	Booster group cases - day 12+ (person-days at risk)	Booster control group day 3-7 (person-days at risk)	Rate ratio day 12+ relative to nonbooster [95% CI]	Rate ratio day 12+ relative to day 3-7 (95% CI)
Severe	60+	957 (20,894,746)	150 (39,630,040)	127 (5,548,778)	18.7 [15.7, 22.4]	6.5 [5.1, 8.3]
Severe	40-59	160 (25,243,100)	7 (20,202,835)	6 (4,704,467)	22 [10.3, 47]	3.2 [1.1, 9.6]
Death	60+	270 (16,395,473)	23 (10,600,038)	46 (5,074,461)	14.7 [9.4, 23.1]	4.8 [2.8, 8.2]

※1 PCR検査陽性例 ※2 安静時呼吸数30回/分以上、酸素飽和度(室内気)<94%、またはP/F比<300 ※3 交絡となり得る因子の調整後発生率比

1. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection Across Age Groups of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19. medRxiv.

2. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. N Engl J Med. Published online September 15, 2021

2. 本日の論点：【1】追加接種 (1) 対象者

追加接種でファイザー社ワクチンを用いることの有効性（審査報告書）

PMDAは、審査報告書において、ファイザー社ワクチンの追加接種について一定の有効性は期待できると判断している。

ファイザー社フェーズⅡ・Ⅲ試験（PMDA提出資料）

ファイザー社の説明（抜粋・要約）：

- 参照株に対する免疫原性について、本剤追加接種1か月後と本剤2回目接種1か月後の中和抗体価のGMR※1及び抗体応答率の差について、追加接種後の2回目接種後に対する非劣性が示され、追加接種により2回目接種を大きく上回る中和抗体価が確認された。
- 変異株に対する免疫原性については、第Ⅰ相パートで探索的に評価し、(中略)追加接種により、いずれの変異株でも2回目接種後を上回る上昇が確認された。
- 本剤追加接種後のベータ株及びデルタ株に対する中和抗体価は追加接種後の参照株に対する中和抗体価よりも低いものの、本剤2回目接種後の参照株に対する中和抗体価よりも十分高値であった。
- 第Ⅰ相及び第Ⅱ/Ⅲ相パートのいずれでも、追加接種後にCOVID-19の発症が報告された被験者はいなかった。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 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できる。
- 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。
- 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。

※1 幾何平均比（Geometric Mean Ratio）

表4 SARS-CoV-2 血清中和抗体価

解析対象集団	解析例数	GMT [両側 95%CI]		GMR [両側 97.5%CI] (追加接種後/2回目接種後)
		追加接種後	2回目接種後	
全免疫原性解析対象集団	236例 ^{a)}	2382.4 [2140.8, 2651.3]	764.9 [670.4, 872.6]	3.11 [2.63, 3.68]
評価可能免疫原性解析対象集団	210例 ^{a)}	2476.4 [2210.1, 2774.9]	753.7 [658.2, 863.1]	3.29 [2.76, 3.91]

a) 追加接種1か月後までに血清学的又はウイルス学的にSARS-CoV-2感染が確認されておらず、2回目接種1か月後及び追加接種1か月後の中和抗体価が得られた被験者

表5 SARS-CoV-2 血清中和抗体応答率

解析対象集団	解析例数	抗体応答率 (例数)		抗体応答率の差 [両側 97.5%CI] ^{b)} (追加接種後-2回目接種後)
		追加接種後	2回目接種後	
全免疫原性解析対象集団	224例 ^{a)}	99.6% (223/224例)	98.2% (220/224例)	1.3% [-0.6, 3.3]
評価可能免疫原性解析対象集団	198例 ^{a)}	99.5% (197/198例)	98.0% (194/198例)	1.5% [-0.7, 3.7]

a) 追加接種1か月後までに血清学的又はウイルス学的にSARS-CoV-2感染が確認されておらず、1回目接種前、2回目接種1か月後及び追加接種1か月後の中和抗体価が得られた被験者

b) 調整Wald法 (Stat Med 2005; 24: 729-40)

表8 第Ⅰ相パートでの中和抗体価^{a)} (全免疫原性解析対象集団)

中和抗体価の測定に用いた中和用ウイルス株	18～55歳 (11例)				65～85歳 (12例)			
	GMT [両側 95%CI]		GMR [両側 95%CI] (追加接種後/2回目接種後)		GMT [両側 95%CI]		GMR [両側 95%CI] (追加接種後/2回目接種後)	
	追加接種後	2回目接種後	追加接種後	2回目接種後	追加接種後	2回目接種後	追加接種後	2回目接種後
参照株及びベータ株								
参照株	2119.0 [1229.1, 3653.4]	386.6 [247.4, 604.0]	5.48 [3.18, 9.46]	2031.9 [1232.6, 3349.3]	261.4 [151.9, 450.0]	7.77 [5.25, 11.51]		
ベータ株	1546.4 [888.1, 2692.4]	102.9 [56.5, 187.4]	15.02 [8.27, 27.28]	1566.8 [875.2, 2804.7]	75.5 [30.3, 188.4]	20.75 [9.61, 44.78]		
参照株及びデルタ株								
参照株	1546.4 [896.9, 2666.0]	310.1 [203.3, 473.0]	4.99 [2.81, 8.84]	1612.7 [875.5, 2970.8]	195.9 [114.7, 334.4]	8.23 [5.08, 13.35]		
デルタ株	1321.0 [698.5, 2498.3]	241.0 [180.1, 322.4]	5.48 [3.12, 9.65]	1478.9 [734.9, 2975.8]	123.4 [70.2, 216.9]	11.99 [5.73, 25.08]		

a) 中和抗体価はSARS-CoV-2(参照株)及びそのスパイクタンパク質遺伝子をベータ株又はデルタ株の遺伝子に置換したウイルスを用いたブランク減少中和法により測定された。

2. 本日の論点：【1】追加接種 (1) 対象者

追加接種でファイザー社ワクチンを用いることの安全性（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、ファイザー社ワクチンの追加接種に係る安全性プロファイルは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おいて重大な懸念は認められていないと判断している。

ファイザー社フェーズⅡ・Ⅲ試験（PMDA提出資料）

ファイザー社の説明（抜粋・要約）：

- 追加接種後の反応原性事象の発現割合は2回目接種後と同程度であった。
 - 追加接種後の頭痛・筋肉痛・関節痛の発現割合は2回目接種後よりも高かったが、初回免疫時に確認された傾向と同様であった。
 - Grade 3以上の事象においても、頻度は高くならなかった。
- 反応原性事象の事象発現日※1は、2回目接種後の発現傾向と明らかな違いは認めなかった。
- 追加接種後1か月間の有害事象及び副反応の発現割合はそれぞれ14.4%（44/306例）及び7.8%（24/306例）であった。
 - 主な有害事象はリンパ節症5.2%（16/306例）であり、初回免疫後の発現割合（0.4%（83/21,926例））よりも高かった。
 - リンパ節症16例はすべて本剤との因果関係ありと判断された。
- 重篤な有害事象は1例（急性心筋梗塞）に認められたが、因果関係は否定された。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 追加接種に係る安全性プロファイルは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おいて重大な懸念は認められていないと判断した。
- 初回免疫時と同様に認められた反応原性事象や、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、適切に情報提供する必要がある。

※1 追加接種日からの日数（中央値）

追加接種後7日以内の反応原性事象の発現割合

表9 本剤接種後7日間における接種回別の反応原性事象の発現状況（第Ⅱ/Ⅲ相パート、安全性解析対象集団、55歳以下）

接種回	追加接種		初回免疫（CTD 5.3.5.1.2）			
	3回目		1回目		2回目	
年齢層	18～55歳		16～55歳			
解析対象例数	289例		2,899例		2,682例	
事象名	全体	Grade 3以上	全体	Grade 3以上	全体	Grade 3以上
局所反応（全体）	240 (83.0)	—	2,444 (84.3)	—	2,108 (78.6)	—
注射部位疼痛	240 (83.0)	1 (0.3)	2,426 (83.7)	39 (1.3)	2,101 (78.3)	39 (1.5)
腫脹	23 (8.0)	1 (0.3)	184 (6.3)	6 (0.2)	183 (6.8)	7 (0.3)
発赤	17 (5.9)	0	156 (5.4)	7 (0.2)	151 (5.6)	11 (0.4)
全身反応（全体）	223 (77.2)	—	1,979 (68.3)	—	2,034 (75.8)	—
疲労	184 (63.7)	13 (4.5)	1,431 (49.4)	41 (1.4)	1,649 (59.4)	142 (5.3)
頭痛	140 (48.4)	3 (1.0)	1,262 (43.5)	33 (1.1)	1,448 (54.0)	91 (3.4)
筋肉痛	113 (39.1)	4 (1.4)	664 (22.9)	15 (0.5)	1,055 (39.3)	62 (2.3)
悪寒	84 (29.1)	3 (1.0)	479 (16.5)	15 (0.5)	1,015 (37.8)	69 (2.6)
関節痛	73 (25.3)	1 (0.3)	342 (11.8)	5 (0.2)	638 (23.8)	27 (1.0)
下痢	25 (8.7)	0	309 (10.7)	3 (0.1)	269 (10.0)	6 (0.2)
発熱 ^{a)}	25 (8.7)	1 (0.3)	119 (4.1)	8 (0.3)	440 (16.4)	40 (1.5)
嘔吐	5 (1.7)	0	34 (1.2)	0	58 (2.2)	4 (0.1)

発現例数 (%)

a) Grade分類されていないが、本表では38.9°C超をGrade 3以上とした

2. 本日の論点：【1】追加接種 (2) 使用するワクチン

追加接種でモデルナ社ワクチンを用いることの有効性

モデルナ社は、2回目接種後6か月以降に追加接種を行うことにより、強固な免疫反応が得られたと報告している

モデルナ社臨床試験 (FDA提出資料¹)

研究内容:

フェーズII試験 (P201試験) でモデルナ社ワクチンを2回接種をした344名^{※1}に対し2回目接種後6か月以降に追加接種50 μ gを行った群 (追加接種群) と、フェーズIII試験 (P301試験) でワクチンを2回接種した被験者から無作為に抽出した1,080名 (非追加接種群) を対象に、追加接種の有効性を比較した臨床試験。

結果:モデルナ社は、immunobridging分析^{※2}をもって強固な免疫反応が得られたと報告している。

- 中和抗体価^{※3} : 追加接種群 (追加接種後28日) は、非追加接種群 (2回目接種後28日) に比べて1.76倍[95%CI:1.496-2.060]高かった。
 - 追加接種後28日 : 1802.426 [1548.020-2098.643]
 - 2回目接種後28日 : 1026.854 [967.880-1089.420]
- 抗体反応率^{※4} : 非追加接種群 (2回目接種後28日) と比べ、追加接種群 (追加接種後28日) で非劣性(-5.3%[-8.8- -2.9])が示された。^{※5}
 - 追加接種後28日 : 294名中275名 (93.5%) [90.1-96.1]
 - 2回目接種後28日 : 1050名中1038名 (98.9%) [98.0-99.4]

※1 オープンラベルでモデルナ社ワクチン100 μ gを2回接種した171名、50 μ gを2回接種した173名

※2 中和抗体価・抗体反応率などの免疫原性データからワクチンの有効性を推測する方法

※3 幾何平均中和抗体価 (GMT) ※4 USP General Chapter <1033> Biological Assay Validationに定められた基準に基づく。

※5 非劣性マージンを10%と規定

1 FDA, 2021.Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Briefing Document- Sponsor. <https://www.fda.gov/media/152953/download> [Accessed November 5, 2021].

2回目接種後・追加接種後28日の中和抗体価^{※3}の比較

Table 12: Analysis of PsVNA ID50 Titers against Original Virus Strain: mRNA-1273 Post-Booster Compared with the P301 Primary Series Peak Titers - by Primary Series Groups (PP Immunogenicity Set)

	P201 Part B 50 μ g mRNA-1273 Booster After 50 μ g Primary Series N=146	P301 mRNA-1273 100 μ g Primary Series N=1055	P201 Part B 50 μ g mRNA-1273 Booster After 100 μ g Primary Series N=149	P301 mRNA-1273 100 μ g Primary Series N=1055
28 Days after Booster (P201 Part B) or Completion of Primary Series				
n	146	1053	149	1053
GMT (model-based)	1716.185	1031.948	1802.426	1026.854
95% CI	(1469.496, 2004.286)	(971.974, 1095.622)	(1548.020, 2098.643)	(967.880, 1089.420)
GMR (P201 Part B vs. P301; model-based)	1.66		1.76	
95% CI	(1.412, 1.958)		(1.496, 2.060)	

2回目接種後・追加接種後28日の抗体反応率の比較

Table 1: Co-primary Immunobridging Hypotheses from Study P201 Part B

	P201 Part B Pooled 50 μ g mRNA-1273 Booster	P301 mRNA-1273 100 μ g Primary Series
Baseline GMT	125.7	9.6
28 Days After Booster (P201 Part B) or Completion of Primary Series		
n	295	1053
GMT Observed	1892.7	1081.1
GMFR (95% CI)	15.06 (13.43, 16.89)	112.30 (105.42, 119.62)
GMT (model based)	1767.9	1032.7
95% CI	(1586.4, 1970.2)	(974.2, 1094.7)
GMR (P201 Part B vs. P301; model-based, 95% CI)	1.7 (1.5, 1.9)	
-3.3-Fold Definition of Achieving Seroreponse		
Participants achieving seroreponse, n (seroreponse rate %)	275/294 (93.5)	1038/1050 (98.9)
95% CI ^a	90.1, 96.1	98.0, 99.4
Difference in seroreponse rate (P201 Part B vs. P301) (%; 95% CI) ^a	-5.3 (-8.8, -2.9)	

2. 本日の論点：【1】追加接種 (2) 使用するワクチン

追加接種でモデルナ社ワクチンを用いることの安全性

モデルナ社は、同社ワクチンの追加接種の安全性プロファイルは、2回目接種で認められたものと同様であったと報告している。

モデルナ社臨床試験 (FDA提出資料¹)

研究内容: フェーズ II 試験 (P201試験) でモデルナ社ワクチンを2回接種をした344名^{※1}に対し2回目接種後6か月以降に追加接種50 µgを行った群 (追加接種群) と、フェーズ III 試験 (P301試験) でワクチンを2回接種した被験者15,184名 (非追加接種群) を対象に、追加接種の安全性を検証した臨床試験。

結果: モデルナ社は、追加接種の安全性のプロファイルは、2回目接種で認められたものと同様であったと報告している。

- 追加接種後の副反応の多くは軽度から中等度であった。
 - 局所副反応は、注射部位の疼痛が最も多く認められた。(83.8%)
 - 全身副反応は、頭痛 (55.1%) ・ 倦怠感 (58.7%) ・ 筋肉痛 (49.1%) が多く認められた。
- 追加接種後29日目までに心筋炎・心膜炎、またはこれらに関連する有害事象は認められなかった。

追加接種後7日以内に 報告された局所反応別割合

Table 22: Solicited Local Adverse Reactions Reported Within 7 Days After Booster vs Within 7 Days After the 2nd Injection in the Primary Series of P201 Part A and P301 (by Grade): Solicited Safety Set

	mRNA-1273				
	P201 50 µg Prime + 50 µg Booster N=163 n (%)	P201 100 µg Prime + 50 µg Booster N=167 n (%)	P201 Part B Pooled 50 µg Booster N=330 n (%)	P201 Part A 100 µg N=198 n (%)	P301 100 µg N=14691 n (%)
Pain, N1	162	167	329	198	14688
Any	144 (88.9)	140 (83.8)	284 (86.3)	169 (85.4)	12964 (88.3)
Grade 1	111 (68.5)	111 (66.5)	222 (67.5)	140 (70.7)	9508 (64.7)
Grade 2	26 (16.0)	23 (13.8)	49 (14.9)	28 (14.1)	2850 (19.4)
Grade 3	7 (4.3)	6 (3.6)	13 (4.0)	1 (0.5)	606 (4.1)
Erythema (Redness), N1	162	167	329	198	14687
Any	10 (6.2)	8 (4.8)	18 (5.5)	15 (7.6)	1274 (8.7)
Grade 1	4 (2.5)	5 (3.0)	9 (2.7)	7 (3.5)	456 (3.1)
Grade 2	4 (2.5)	2 (1.2)	6 (1.8)	3 (1.5)	531 (3.6)
Grade 3	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)	5 (2.5)	287 (2.0)
Swelling (Hardness), N1	162	167	329	198	14687
Any	12 (7.4)	9 (5.4)	21 (6.4)	21 (10.6)	1807 (12.3)
Grade 1	4 (2.5)	4 (2.4)	8 (2.4)	14 (7.1)	900 (6.1)
Grade 2	7 (4.3)	4 (2.4)	11 (3.3)	6 (3.0)	652 (4.4)
Grade 3	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.5)	255 (1.7)
Lymphadenopathy, N1	162	167	329	198	14687
Any	35 (21.6)	34 (20.4)	69 (21.0)	20 (10.1)	2092 (14.2)
Grade 1	22 (13.6)	30 (18.0)	52 (15.8)	17 (8.6)	1735 (11.8)
Grade 2	13 (8.0)	3 (1.8)	16 (4.9)	3 (1.5)	289 (2.0)
Grade 3	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	68 (0.5)

N1 = Number of exposed participants who submitted any data for the event.
Percentages are based on the number of exposed participants who submitted any data for the event (N1).

追加接種後7日以内に 報告された全身反応別割合

Table 23: Solicited Systemic Adverse Reactions Within 7 Days After Booster vs Within 7 Days After the 2nd Injection in the Primary Series of P201 Part A and P301 (by Grade): Solicited Safety Set

	mRNA-1273				
	50 µg Prime + 100 µg Prime + 50 µg Booster N=163 n (%)	50 µg Prime + 100 µg Prime + 50 µg Booster N=167 n (%)	P201 Part B Pooled 50 µg Booster N=330 n (%)	P201 Part A 100 µg N=198 n (%)	P301 100 µg N=14691 n (%)
Fever, N1	162	166	328	198	14682
Any	13 (8.0)	11 (6.6)	24 (7.3)	26 (13.1)	2276 (15.5)
Grade 1	12 (7.4)	6 (3.6)	18 (5.5)	19 (9.6)	1363 (9.3)
Grade 2	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)	3 (1.5)	697 (4.7)
Grade 3	0	2 (1.2)	2 (0.6)	4 (2.0)	203 (1.4)
Grade 4	0	0	0	0	13 (< 0.1)
Headache, N1	162	167	329	198	14687
Any	97 (59.9)	92 (55.1)	189 (57.4)	104 (52.5)	8637 (58.8)
Grade 1	57 (35.2)	61 (36.5)	118 (35.9)	56 (28.3)	4815 (32.8)
Grade 2	34 (21.0)	29 (17.4)	63 (19.1)	39 (19.7)	3156 (21.5)
Grade 3	6 (3.7)	2 (1.2)	8 (2.4)	9 (4.5)	666 (4.5)
Fatigue, N1	162	167	329	198	14687
Any	103 (63.6)	98 (58.7)	201 (61.1)	128 (64.6)	9607 (65.4)
Grade 1	40 (24.7)	47 (28.1)	87 (26.4)	44 (22.2)	3431 (23.4)
Grade 2	50 (30.9)	44 (26.3)	94 (28.6)	66 (33.3)	4743 (32.3)
Grade 3	13 (8.0)	7 (4.2)	20 (6.1)	18 (9.1)	1433 (9.8)
Grade 4	0	0	0	0	0
Myalgia, N1	162	167	329	198	14687
Any	86 (53.1)	82 (49.1)	168 (51.1)	104 (52.5)	8529 (58.1)
Grade 1	40 (24.7)	47 (28.1)	87 (26.4)	35 (17.7)	3242 (22.1)
Grade 2	37 (22.8)	30 (18.0)	67 (20.4)	64 (27.3)	3966 (27.0)
Grade 3	9 (5.6)	5 (3.0)	14 (4.3)	15 (7.6)	1321 (9.0)
Arthralgia, N1	162	167	329	198	14687
Any	66 (40.7)	69 (41.3)	135 (41.0)	77 (38.9)	6303 (42.9)
Grade 1	35 (21.6)	43 (25.7)	78 (23.7)	32 (16.2)	2809 (19.1)
Grade 2	23 (14.2)	21 (12.6)	44 (13.4)	37 (18.7)	2719 (18.5)
Grade 3	8 (4.9)	5 (3.0)	13 (4.0)	8 (4.0)	775 (5.3)
Nausea/Vomiting, N1	162	167	329	198	14687
Any	29 (17.9)	19 (11.4)	48 (14.6)	41 (20.7)	2794 (19.0)
Grade 1	25 (15.4)	16 (9.6)	41 (12.5)	25 (12.6)	2094 (14.3)
Grade 2	4 (2.5)	3 (1.8)	7 (2.1)	16 (8.1)	678 (4.6)
Grade 3	0	0	0	0	21 (0.1)
Grade 4	0	0	0	0	1 (< 0.1)
Chills, N1	162	167	329	198	14687
Any	62 (38.3)	59 (35.3)	121 (36.8)	78 (39.4)	6500 (44.3)
Grade 1	32 (19.8)	36 (21.6)	68 (20.7)	30 (15.2)	2907 (19.8)
Grade 2	28 (17.3)	23 (13.8)	51 (15.5)	47 (23.7)	3402 (23.2)
Grade 3	2 (1.2)	0	2 (0.6)	1 (0.5)	191 (1.3)

N1 = Number of exposed participants who submitted any data for the event.
Percentages are based on the number of exposed participants who submitted any data for the event (N1).

※1 オープンラベルでモデルナ社ワクチン100µgを2回接種した171名、50µgを2回接種した173名

1 FDA, 2021.Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Briefing Document - Sponsor. <https://www.fda.gov/media/152953/download> [Accessed November 5, 2021].