

2. 本日の論点：【1】オミクロン株対応ワクチンの接種について  
 (1) 有効性及び安全性について

## ファイザー社製2価のオミクロン株対応ワクチンの有効性（審査報告書）

PMDAは、審査報告書において、ファイザー社の2価のオミクロン株対応ワクチンは、オミクロン株に対して、

- ・一定の重症化予防効果が期待でき、
- ・特に発症予防効果について、従来型ワクチンと比較して、効果が高い可能性がある、と判断している。

### ファイザー社臨床試験（PMDA提出資料）

#### ファイザー社の説明（抜粋・要約）：

- ・ 第Ⅲ相試験(C4591031試験)のサブ試験Eの成績が提出された。主要評価項目として治験薬接種1カ月後までにSARS-CoV-2感染歴がない被験者におけるオミクロン株BA.1系統に対する血清中和抗体価<sup>※1</sup>に基づき、「治験薬接種1カ月後の中和抗体価のGMR<sup>※2</sup>」及び「治験薬接種1カ月後の抗体応答率（治験薬接種前の中和抗体価よりも4倍以上上昇した被験者の割合）の差（2価ワクチン-親ワクチン30 µg）」が設定された。
- ・ 2価ワクチン30µg群について親ワクチン30µg群を対照としたオミクロン株BA.1系統に対する血清中和抗体価のGMRの両側95%CIの下限は事前に規定された優越性限界値である1.0を上回り、親ワクチン30µgに対する優越性が示された。

#### PMDAの判断（抜粋・要約）：

- ・ 2価ワクチン30µgにおいて、オミクロン株BA.1系統に対するGMR及び抗体応答率について、親ワクチンに対してそれぞれ優越性及び非劣性が示されていること、探索的な検討ではあるものの、オミクロン株のBA.4/BA.5系統に対しても一定の免疫応答が認められていることを確認した。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<sup>※3</sup>、親ワクチンの追加免疫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<sup>※4</sup>、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。

表9 SARS-CoV-2感染歴を問わない被験者におけるSARS-CoV-2に対する血清中和抗体価（拡大コホート、評価可能免疫原性解析対象集団）

接種群	4回目接種前		接種後1カ月		GMR [両側95%CI] <sup>b)</sup> (変異株ワクチン/親ワクチン30 µg)
	例数	GMT [両側95%CI] <sup>a)</sup>	例数	GMT [両側95%CI] <sup>a)</sup>	
オミクロン株BA.1系統に対する免疫応答					
親ワクチン30 µg	205	106.4 [81.5, 138.9]	201	663.1 [530.6, 829.0]	—
OMI単価ワクチン30 µg	212	113.3 [88.6, 145.0]	211	1346.3 [1109.9, 1633.0]	2.03 [1.51, 2.72]
OMI単価ワクチン60 µg	205	100.9 [78.1, 130.4]	208	1835.9 [1544.8, 2181.8]	2.77 [2.09, 3.67]
2価ワクチン30 µg	205	107.4 [83.8, 137.7]	207	883.8 [733.8, 1064.5]	1.33 [1.00, 1.78]
2価ワクチン60 µg	201	119.7 [91.8, 156.1]	208	1140.1 [930.6, 1396.7]	1.72 [1.27, 2.32]
参照株に対する免疫応答					
親ワクチン30 µg	218	1776.0 [1465.6, 2152.2]	221	7376.6 [6427.1, 8466.3]	—
2価ワクチン30 µg	216	1751.4 [1461.0, 2099.6]	216	6944.9 [6067.3, 7949.4]	0.94 [0.78, 1.14]
2価ワクチン60 µg	215	1780.4 [1460.6, 2170.3]	216	9354.7 [8150.9, 10736.4]	1.27 [1.04, 1.54]

a) 両側95%CIは、抗体価の対数変換値に対してt分布を仮定し算出された。結果がLLOQ未満の場合は、解析にはLLOQ×0.5の値が用いられた。

b) 両側95%CIは、抗体価の対数変換値の平均値の差についてt分布を仮定し算出された。

※1 50%中和抗体価 ※2 2価ワクチン/親ワクチン30 µg。GMR：geometric mean ratio(幾何平均比)

※3 Khoury D, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature Med. 2021 May 17; 27: 1205-1211

※4 Link-Gelles, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron. ACIP (Apr/20/2022).

2. 本日の論点：【1】オミクロン株対応ワクチンの接種について  
 (1) 有効性及び安全性について

## モデルナ社製2価のオミクロン株対応ワクチンの有効性（審査報告書）

PMDAは、審査報告書において、モデルナ社の2価のオミクロン株対応ワクチンは、オミクロン株に対して、

- ・一定の重症化予防効果が期待でき、
- ・特に発症予防効果について、従来型ワクチンと比較して、効果が高い可能性がある、と判断している。

### モデルナ社臨床試験（PMDA提出資料）

#### モデルナ社の説明（抜粋・要約）：

- ・第Ⅱ/Ⅲ相試験(mRNA-1273-P205試験)のパートF, Gの成績が提出された。
- ・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※1（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※2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価ワクチン-1価ワクチン）並びに起原株に対する中和抗体のGMR（2価ワクチン/1価ワクチン）とされた。
- ・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、1価ワクチンに対する2価ワクチンの優越性についても示されたことから、mRNA-1274.214が1価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主要な解析対象集団（PPSI-Neg）での結果と同様であった。

#### PMDAの判断（抜粋・要約）：

- ・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価ワクチンに対する2価ワクチンの、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原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※3、1価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※4、2価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。

※1 GMR：geometric mean ratio(幾何平均比) ※2 LLOQ：Lower limit of quantification（定量下限）

※3 Khoury D, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nature Med. 2021 May 17; 27: 1205-1211

※4 Link-Gelles, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron. ACIP (Apr/20/2022).

表6 オミクロン株BA.1系統及び起原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			
	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	298.127	332.023	1,266.743	1,520.998
[両側95%CI] <sup>a)</sup>	[258.753, 343.492]	[282.047, 390.854]	[1,120.190, 1,432.469]	[1,352.766, 1,710.151]
2回目追加接種28日後				
n	334	260	334	260
GMT	2,372.424	1,473.462	5,977.257	5,649.331
[両側95%CI] <sup>a)</sup>	[2,070.634, 2,718.200]	[1,270.849, 1,708.379]	[5,321.897, 6,713.320]	[5,056.848, 6,311.231]
GMR	7.958	4.438	4.719	3.714
[両側95%CI] <sup>a)</sup>	[7.181, 8.819]	[3.971, 4.960]	[4.358, 5.109]	[3.420, 4.034]
GLSM	2,479.890	1,421.243	6,422.323	5,286.626
[両側95%CI] <sup>b)</sup>	[2,264.472, 2,715.801]	[1,282.975, 1,574.412]	[5,990.117, 6,885.714]	[4,887.065, 5,718.855]
GMR [両側97.5%CI] <sup>b)</sup> (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 <sup>g)</sup>	333	256	334	260
抗体応答率 (%)	100 [98.9, 100]	99.2 [97.2, 99.9]	100 [98.9, 100]	100 [98.6, 100]
[両側95%CI] <sup>d)</sup>				
抗体応答率の差 (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（起原株））

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

2. 本日の論点：【1】オミクロン株対応ワクチンの接種について  
 (1) 有効性及び安全性について

## ファイザー社製 2 価のオミクロン株対応ワクチンの安全性（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、ファイザー社の2価のオミクロン株対応ワクチンの追加接種に係る安全性プロファイルは従来型ワクチンと概ね同様であり、現時点で重大な懸念は認められていないと判断している。

※ 抗原量は、従来型ワクチンでは30µg、2 価のオミクロン株対応ワクチンでは、起源株15µg、オミクロン株15µg。

### ファイザー社臨床試験（PMDA提出資料）

#### ファイザー社の説明（抜粋・要約）：

- **反応原性事象（局所反応及び全身反応）**：注射部位疼痛、疲労、頭痛等が多く認められたが、ほとんどがGrade 1又は2であり、Grade 3以上の事象の発現割合は低かった。Grade 4の反応原性事象はいずれの接種群でも認められなかった。
- **有害事象**：拡大コホートのいずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、リンパ節症、浮動性めまい及び発疹の他、反応原性事象として規定された事象であり、多くの事象が治験薬との因果関係ありと判断された。
- **重篤な有害事象**：C4591031試験サブ試験Eの拡大コホートではデータカットオフ日（2022年5月16日）までに8例認められ、このうち脱水1例（OMI単価ワクチン30 µg群）を除き、治験薬との因果関係は否定された。
- **死亡**：いずれのサブ試験でもデータカットオフ日までに死亡や治験中止に至った有害事象は報告されなかった。データカットオフ以降2022年8月4日までに、C4591031試験のサブ試験E及びサブ試験Dコホート2において死亡例は3例（盲検下で試験継続中であり接種群不明：心肺不全、壊疽、敗血症性ショック及び過量投与各1例（重複含む））に認められ、重篤な有害事象は21例に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。
- **心筋炎・心膜炎**：C4591031試験のサブ試験E及びサブ試験Dコホート2において、データカットオフ日までに心筋炎・心膜炎は報告されていない。

#### PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 現時点で得られているC4591031試験のサブ試験の結果から、オミクロン株BA.1系統を含む2価ワクチンの追加接種に係る安全性プロファイルは親ワクチンの追加接種時と概ね同様であることを確認し、現時点で重大な懸念は認められていないと判断した。ただし、変異株ワクチンでの評価例数は限られていることから、引き続き海外情報も含めて情報収集し、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。
- 現時点までに親ワクチンで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と考える。2価ワクチンにおいても、親ワクチンと同様に注意喚起を行うとともに、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と考える。

表 7 治験薬接種後 7 日間における反応原性事象（拡大コホート、安全性解析対象集団）

事象名	2 価ワクチン		
	30 µg (N=301)	60 µg (N=312)	
	n (%)	n (%)	
局所反応	全体	179 (59.5)	216 (69.2)
	注射部位疼痛	175 (58.1)	212 (67.9)
	発赤	21 (7.0)	23 (7.4)
	腫脹	20 (6.6)	17 (5.4)
全身反応	全体	182 (60.5)	211 (67.6)
	疲労	148 (49.2)	179 (57.4)
	頭痛	101 (33.6)	114 (36.5)
	悪寒	39 (13.0)	74 (23.7)
	嘔吐	5 (1.7)	4 (1.3)
	下痢	27 (9.0)	20 (6.4)
	筋肉痛	67 (22.3)	85 (27.2)
	関節痛	34 (11.3)	58 (18.6)
発熱 <sup>a)</sup>	15 (5.0)	24 (7.7)	

N=解析対象例数、n=発見

a) 38°C以上

表 14 Grade 3 以上の反応原性事象の発現状況（サブ試験 E 拡大コホート、安全性解析対象集団）

事象名	2 価ワクチン		
	30 µg (N=301)	60 µg (N=312)	
	n (%)	n (%)	
局所反応	注射部位疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)
	発赤	0	2 (0.6)
	腫脹	0	1 (0.3)
全身反応	疲労	5 (1.7)	6 (1.9)
	頭痛	1 (0.3)	4 (1.3)
	悪寒	0	0
	嘔吐	0	0
	下痢	4 (1.3)	0
	筋肉痛	0	1 (0.3)
	関節痛	0	1 (0.3)
発熱 <sup>a)</sup>	4 (1.3)	2 (0.6)	

N=解析対象集団、n=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】オミクロン株対応ワクチンの接種について (1) 有効性及び安全性について

# モデルナ社製2価のオミクロン株対応ワクチンの安全性（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、モデルナ社の2価のオミクロン株対応ワクチンの追加接種について、従来型ワクチンの初回免疫時及び1回目追加接種時との比較においても安全性プロファイルに明確な差異はないとし、現時点で重大な懸念は認められないと判断している。

※ 抗原量は、従来型ワクチンでは初回接種100 $\mu$ g、追加接種50 $\mu$ gであり、2価のオミクロン株対応ワクチンにおいては、起源株25 $\mu$ g、オミクロン株25 $\mu$ gである。

### モデルナ社臨床試験（PMDA提出資料）

#### モデルナ社の説明（抜粋・要約）：

- **反応原性事象（局所反応及び全身反応）**：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  $\mu$ g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  $\mu$ g接種後28日間の発現割合と同程度であった。
- **有害事象**：2回目の追加接種として2価ワクチン50  $\mu$ gを接種した際の特定有害事象の発現割合は、2回目の追加接種として1価ワクチン50  $\mu$ gを接種した際の特定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。
- **重篤な有害事象・死亡**：データカットオフ日（2022年4月27日）までに、死亡に至った有害事象、2価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。
- **心筋炎・心膜炎**：2022年8月1日時点で、P205試験パートG及び実施中のP305試験において、2価ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の報告はない。

#### PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 2回目追加接種時の安全性について、205試験のパートG及びパートFとの比較、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。
- 2価ワクチンの評価例数は限られていることから、2価ワクチンにおいても、心筋炎・心膜炎について1価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。

2価（起源／オミクロン）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	
	2 価（起源／オミクロン）ワクチン 2 回目追加接種 50 $\mu$ g N=437	
接種回	全体 n (%)	Gr 3 <sup>a</sup> 以上 n (%)
事象名		
局所性（全体）	347 (79.4)	15 (3.4)
疼痛	338 (77.3)	4 (0.9)
紅斑・発赤	30 ( 6.9)	9 (2.1)
腫脹・硬結	30 ( 6.9)	5 (1.1)
リンパ節症	76 (17.4)	1 (0.2)
全身性（全体）	307 (70.3)	24 (5.5)
頭痛	192 (43.9)	5 (1.1)
疲労	240 (54.9)	15 (3.4)
筋肉痛	173 (39.6)	10 (2.3)
関節痛	136 (31.1)	4 (0.9)
悪心・嘔吐	45 (10.3)	1 (0.2)
悪寒	104 (23.8)	1 (0.2)
発熱 <sup>b</sup>	19 ( 4.4) <sup>c</sup>	1 (0.2)

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