

スパイクバックス（従来型）の有効性（12-17歳、追加接種）

スパイクバックスの12-17歳の追加接種（3回目）による免疫原性データについて、18～25歳の被験者データに対する非劣性が示されたと報告されている。

モデルナ社試験（薬事・食品衛生審議会提出資料、抜粋）

- mRNA-1273-P203試験（以下「本試験」という。）は、12～17歳の健康人（目標例数3,000例：本剤群約2,000例及びプラセボ群約1,000例）を対象に、mRNA-1273（1価：起源株）（以下「本剤」という。）の安全性、免疫原性及び有効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米国25施設で開始された。
- 初回免疫（本剤100 μ gを2回筋肉内接種）を完了し、追加免疫に同意した1,346例を対象に、初回免疫2回目接種から5カ月以上経過後に本剤を追加免疫した際の免疫原性及び安全性が検討された。
- 2022年5月16日にデータカットオフされ、免疫原性及び安全性の解析が実施された。データカットオフ日時点で、追加免疫後の追跡期間（中央値）は117日であった。
- 免疫原性の主要目的は、本剤50 μ g追加免疫後（Day 29）における、シュードウイルスに対する血清中和抗体の幾何平均濃度（以下「GMC」という。）及び中和抗体応答率とされ、本試験の12～17歳の免疫原性について、mRNA-1273-P301試験（18歳以上の成人を対象とした第Ⅲ相試験、以下「P301試験」という。）で本剤100 μ gを初回免疫された18～25歳の被験者の免疫原性に対する非劣性が評価された。
- 結果は表1のとおりであり、GMCのGMRの両側95%信頼区間の下限値及び中和抗体応答率の差の両側95%信頼区間の下限値は、いずれも事前に設定された非劣性限界値を上回り、またGMCのGMRの点推定値は0.8以上であり、中和抗体応答率の差の点推定値は-10%を上回ったことから、本試験の12～17歳の被験者の免疫原性データについて、P301試験の18～25歳の被験者データに対する非劣性が確認された。

表1 追加免疫後28日目のシュードウイルスに対する血清中和抗体濃度及び中和抗体応答率（PPIS-Neg）

	12～17歳（本試験）		18～25歳（P301試験）		12～17歳（本試験）vs 18～25歳（P301試験）
	N	GLSM ^{a), b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a), b)} [両側95%CI]	GMR [両側95%CI] ^{b), c)}
血清中和抗体濃度	257	7,172.043 [6,535.156, 7870.999]	294	1,400.411 [1,283.794, 1,527.622]	5.121 [4.509, 5.817]
中和抗体応答率 ^{d)}	n/N	% [両側95%CI] ^{e)}	n/N	% [両側95%CI] ^{e)}	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{f), g)}
	257/257	100 [98.6, 100.0]	292/294	99.3 [97.6, 99.9]	0.7 [-0.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI：信頼区間、GLSM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比

- 抗体価が定量下限（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられ、抗体価が定量上限（ULOQ）超の場合、ULOQの値が用いられた。
- 臨床試験（本試験、P301試験（18～25歳））を固定効果としたANCOVA
- 非劣性マージンは0.67（GMR（12～17歳/18～25歳）の両側95%CI下限>0.67）と設定され、かつ試験の成功基準は点推定値が ≥ 0.8 とされた
- ベースライン時（初回免疫前）の抗体価がLLOQ未満であった場合はLLOQ未満からLLOQの4倍以上への変化した被験者、LLOQ以上であった場合はベースライン時抗体価の4倍以上の上昇した被験者の割合と定義した。
- 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出
- 両側95%CIはMiettinen-Numminen法に基づき算出
- 非劣性マージンは-10%（抗体応答率の差（12～17歳-18～25歳）の両側95%CI下限>-10%）と設定された。

- 【1】令和4年秋開始接種に使用するワクチンについて
- (1) モデルナ社のオミクロン株対応2価ワクチンの対象年齢について

スパイクボックス（従来型）の安全性（12-17歳、追加接種）

スパイクボックスの12-17歳の追加接種（3回目）による有害事象については、以下のように報告されている。

モデルナ社試験（薬事・食品衛生審議会提出資料、抜粋）

- 安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。
 - 以下の特定有害事象：追加免疫後7日まで（Day 1～7）
 - 局所性（注射部位）：疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及びリンパ節症（腋窩の腫脹又は圧痛）
 - 全身性：発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、及び悪寒
 - 非特定有害事象（追加免疫後7日までにおける特定有害事象を除く）：追加免疫接種後28日まで（Day 1～29）
 - 重篤な有害事象、診療を要した有害事象、特に注目すべき有害事象、試験中止に至った有害事象：試験期間中（Day 1～361）
- 特定有害事象の大部分は、本剤接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は2～3日であった。
- 安全性解析対象集団において、追加免疫後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それぞれ14.2%（191/1,346例）及び4.1%（55/1,346例）であった。
- データカットオフ時点までに死亡例及び重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。ショック・アナフィラキシー関連の事象及び心筋炎・心膜炎の症例は認められなかった。

表2 接種後7日間における特定有害事象（特定安全性データの解析対象集団）

	パートC 追加免疫			パートA 初回免疫（1回目及び2回目接種）		
	N	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)	N	全体 n (%)	グレード3以上 ^{a)} n (%)
局所性（注射部位）の特定有害事象						
すべて	1,294	1,231 (95.1)	142 (11.0)	2,485	2,466 (99.2)	629 (25.3)
疼痛	1,294	1,179 (91.1)	38 (2.9)	2,485	2,415 (97.2)	227 (9.1)
紅斑・発赤	1,293	119 (9.2)	9 (0.7)	2,485	641 (25.8)	86 (3.5)
腫脹・硬結	1,293	174 (13.5)	9 (0.7)	2,485	688 (27.7)	80 (3.2)
リンパ節症 ^{b)}	1,293	363 (28.1)	3 (0.2)	2,484	859 (34.6)	16 (0.6)
全身性の特定有害事象						
すべて	1,293	990 (76.6)	105 (8.1)	2,485	2,284 (91.9)	414 (16.7)
発熱	1,279	78 (6.1)	8 (0.6)	2,484	340 (13.7)	55 (2.2)
頭痛	1,293	739 (57.2)	28 (2.2)	2,485	1,947 (78.4)	161 (6.5)
疲労	1,293	759 (58.7)	52 (4.0)	2,485	1,868 (75.2)	210 (8.5)
筋肉痛	1,293	523 (40.4)	44 (3.4)	2,484	1,349 (54.3)	143 (5.8)
関節痛	1,293	311 (24.1)	17 (1.3)	2,484	859 (34.6)	66 (2.7)
悪心・嘔吐	1,293	231 (17.9)	2 (0.2)	2,484	728 (29.3)	5 (0.2)
悪寒	1,293	396 (30.6)	7 (0.5)	2,484	1,219 (49.1)	13 (0.5)

N=評価例数、n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象。紅斑（発赤）については100mmを超える場合、発熱については39°C以上の場合をグレード3以上と定義した。

b) 腋窩の腫脹又は圧痛

表3 追加免疫後28日までに被験者2例以上に認められた非特定有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象 N=1,346 n (%)	副反応 N=1,346 n (%)
COVID-19	41 (3.0)	0
頭痛	26 (1.9)	22 (1.6)
疲労	23 (1.7)	20 (1.5)
無症候性 COVID-19	17 (1.3)	0
上気道感染	16 (1.2)	0
注射部位疼痛	9 (0.7)	8 (0.6)
筋肉痛	7 (0.5)	4 (0.3)
上咽頭炎	7 (0.5)	0
咽頭炎	6 (0.4)	1 (<0.1)
関節痛	5 (0.4)	3 (0.2)
発熱	5 (0.4)	2 (0.1)
靱帯捻挫	5 (0.4)	0
注射部位硬結	4 (0.3)	4 (0.3)
麻疹疹	4 (0.3)	2 (0.1)
ウイルス感染	4 (0.3)	0
ざ瘡	4 (0.3)	0
悪寒	3 (0.2)	3 (0.2)
嘔吐	3 (0.2)	2 (0.1)
腹痛	3 (0.2)	1 (<0.1)
インフルエンザ	3 (0.2)	0
鼻閉	3 (0.2)	0
注射部位リンパ節腫脹	2 (0.1)	2 (0.1)
呼吸困難	2 (0.1)	1 (<0.1)
不安	2 (0.1)	0
咳嗽	2 (0.1)	0
口腔咽頭痛	2 (0.1)	0
鼻漏	2 (0.1)	0
痒痛	2 (0.1)	0
手骨折	2 (0.1)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

スパイクバックスの対象年齢拡大の評価について

薬事・食品衛生審議会の事務局として、PMDA及び厚生労働省は、薬事・食品衛生審議会提出資料において、今般提出された従来型ワクチンによる12～17歳への追加免疫の臨床試験結果を踏まえると、オミクロン株対応2価ワクチンによる追加免疫の接種対象年齢についても12歳以上に拡大することは可能と判断している。

モデルナ社試験（薬事・食品衛生審議会提出資料、抜粋）

- 今般提出された本剤による12～17歳への追加免疫の臨床試験結果を踏まえると、起源株1価ワクチンについては、12～17歳の年齢層では18～25歳の年齢層に対しSARS-CoV-2の起源株に対する中和抗体価の非劣性が示され、安全性についても重大な懸念は認められず、忍容可能と考えられることから、追加免疫の接種対象年齢を12歳以上に拡大することは可能と考える。
- また、mRNA-1273.214（オミクロン株BA.1対応の2価ワクチン）の18歳以上への追加免疫の臨床試験（mRNA-1273-P205試験）の結果等から、オミクロン株対応の2価ワクチンについて、接種対象年齢を18歳以上として追加免疫に係る用法及び用量が承認されており、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺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日付け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）において、単一の年齢層で実施した変異株ワクチンの臨床試験の結果は、一般的に、親ワクチンで承認されている他の年齢層に外挿可能とされていることから、親ワクチン（起源株1価ワクチン）の追加免疫の接種対象年齢と同様に、オミクロン株対応の2価ワクチンの接種対象年齢についても12歳以上に拡大することは可能と考える。