

第一三共社1価（オミクロン株XBB.1.5系統）ワクチンの追加接種の有効性（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、第一三共社の1価（XBB.1.5対応型）ワクチンの追加接種について、同社の1価（従来型）ワクチンの承認状況、同社の2価（BA.4-5対応型）ワクチンの臨床試験における免疫原性試験の結果及び同社の1価（XBB.1.5対応型）ワクチンの非臨床試験の結果を踏まえ、同社の1価（XBB.1.5対応型）ワクチンによる追加免疫の有効性は期待できると判断している。

第一三共社試験（PMDA提出資料）

第一三共社の説明（抜粋・要約）：

- 本剤（2価：起源株／BA.4-5）の追加免疫に係る212試験においては、治験薬接種4週後のオミクロン株BA.5系統に対する中和抗体価のGMT及び抗体応答率を主要評価項目に設定。結果としてコミナティ（2価：起源株／BA.4-5）に対する本剤（2価：起源株／BA.4-5）の非劣性が検証された。
- 212試験メインパートにおける治験薬接種前後のオミクロン株BA.5系統又は起源株に対する免疫原性の結果は右上表のとおり。探索的な目的で評価したオミクロン株XBB.1及びBQ.1系統に対する免疫原性の結果は右下表とおり。いずれの株又は系統に対しても本剤（2価：起源株／BA.4-5）の接種により中和抗体価の上昇が確認された。
- また、非臨床試験において、本剤（2価：起源株／BA.4-5又は1価：XBB.1.5）を投与されたマウスでは、オミクロン株XBB.1.5系統、XBB.1.6系統及びXBB.2.3系統に対する中和抗体の誘導が確認された。
- 212試験で対象年齢を12歳以上に拡大して試験を実施し、サブAパート及びサブBパートの被験者データと併せて解析を行ったところ、12歳以上18歳未満の被験者における治験薬接種前後のGMTは他の年齢層の被験者よりも高く、GMFR及び抗体応答率は他の年齢層の被験者と同様の傾向であった。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 提出された資料から以下の点について確認され、本剤（1価：XBB.1.5）の追加免疫によりオミクロン株に対する有効性が期待できる。
 - 承認されている本剤（1価：起源株）の抗原株を変更したワクチンである
 - 品質特性は、RBDをコードする領域のRNA配列及び力価が異なることを除き、本剤（1価：起源株）と差異がないことが確認された
 - 非臨床薬理試験においてマウスに投与した場合の免疫応答が確認された
 - 本剤（2価：起源株／BA.4-5）の臨床試験の結果、オミクロン株BA.5系統に対する中和抗体価のGMT等について、コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）に対する非劣性が検証され、年齢層別の解析で12～18歳の年齢層も含めて免疫応答が確認された 等

表7 血中抗SARS-CoV-2（オミクロン株BA.5系統及び起源株）中和抗体価GMT、GMFR及び抗体応答率（212試験メインパート：免疫原性評価可能PPS）

	オミクロン株BA.5系統		起源株	
	本剤（2価：起源株／BA.4-5）群 N=348	コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群 N=350	本剤（2価：起源株／BA.4-5）群 N=348	コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群 N=350
ベースライン（Day 1）				
n	348	349	348	349
GMT [両側95%CI] ^{a)}	73.286 [62.084, 86.510]	74.492 [63.156, 87.861]	470.556 [410.490, 539.412]	469.818 [411.229, 536.755]
治験薬接種4週後（Day 29）				
n	328	321	328	321
GMT [両側95%CI] ^{a)}	405.458 [351.356, 467.891]	235.502 [203.819, 272.109]	1933.583 [1752.908, 2132.880]	1015.538 [907.077, 1136.967]
GMFR [両側95%CI] ^{a)}	5.852 [5.209, 6.574]	3.398 [3.092, 3.733]	4.298 [3.866, 4.777]	2.291 [2.102, 2.498]
抗体応答率 ^{b)}				
n2/n1	211/328	147/321	178/328	75/321
抗体応答率 (%) [両側95%CI]	67.4 [62.0, 72.4]	45.8 [40.2, 51.4]	54.3 [48.7, 59.8]	23.4 [18.8, 28.4]

N=解析対象例数、n又はn1=免疫原性データが得られた例数、n2=治験薬4週接種後の抗体価がベースライン値から4倍以上上昇した例数、GMT及び抗体応答率：抗体価が定量下限以下の場合、解析には0.5×定量下限の値が用いられた。

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分布を仮定し算出

b. 治験薬接種4週後の抗体価がベースライン値から4倍以上上昇した被験者の割合

c. 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出

表8 血中抗SARS-CoV-2（オミクロン株XBB.1.5.6及びBQ.1.1.3）中和抗体価GMT、GMFR及び抗体応答率（212試験メインパート：免疫原性評価可能PPS） ※一部抜粋

	オミクロン株XBB.1.5.6系統		オミクロン株BQ.1.1.3系統	
	本剤（2価：起源株／BA.4-5）群 N=348	コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群 N=350	本剤（2価：起源株／BA.4-5）群 N=348	コミナティ（2価：起源株／BA.4-5）群 N=350
ベースライン（Day 1）				
n	348	349	348	349
GMT [両側95%CI] ^{a)}	25.503 [22.333, 29.124]	26.597 [23.178, 30.521]	46.914 [40.007, 55.013]	49.722 [42.503, 58.168]
治験薬接種4週後（Day 29）				
n	328	321	328	321
GMT [両側95%CI] ^{a)}	148.283 [130.808, 168.092]	84.257 [74.511, 95.278]	184.337 [159.247, 213.380]	157.255 [136.272, 181.469]
GMFR [両側95%CI] ^{a)}	6.155 [5.592, 6.776]	3.461 [3.186, 3.760]	4.115 [3.741, 4.527]	3.427 [3.140, 3.741]

N=解析対象例数、n又はn1=免疫原性データが得られた例数、n2=治験薬4週接種後の抗体価がベースライン値から4倍以上上昇した例数、GMT及び抗体応答率：抗体価が定量下限以下の場合、解析には0.5×定量下限の値が用いられた。

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分布を仮定し算出

b. 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出

第一三共社1価（オミクロン株XBB.1.5系統）ワクチンの追加接種の安全性（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、12歳以上の者におけるオミクロン株対応ワクチン（2価及び1価（XBB.1.5））の追加免疫時の安全性は許容可能と判断している。

第一三共社試験（PMDA提出資料）

第一三共社の説明（抜粋・要約）：

臨床試験での安全性プロファイル：

- ✓ 特定有害事象：212試験のメインパートにおいて、注射部位及び全身性の特定有害事象は本剤（2価：起源株/BA.4-5）群とコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群のいずれも高い割合で認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であった。主な特定有害事象は注射部位疼痛（本剤（2価：起源株/BA.4-5）群86.0%及びコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群85.2%、以下同順）、注射部位熱感（38.1%及び36.4%）、倦怠感（33.0%及び38.9%）及び頭痛（18.3%及び22.2%）であった。
- ✓ 特定外有害事象：上咽頭炎（本剤（2価：起源株/BA.4-5）群2.3%及びコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群1.4%（以下同順））、発熱（1.1%及び0%）、COVID-19（0.9%及び0.9%）、下痢（0.9%及び0.3%）及び注射部位紅斑（0.9%及び0%）であったが、いずれの接種群でも発現した事象の多くが軽度又は中等度であった。重度の特定外有害事象は、本剤群で下痢、崩壊ヘルニア、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各1例であり、崩壊ヘルニアを除き本剤との因果関係ありとされたが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。
- ✓ 重篤な有害事象：メインパートで本剤群1例（崩壊ヘルニア）及び対照群1例（虫垂炎）、並びにサブBパート（本剤群のみ）で1例（鎖骨骨折）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は消失であった。また、死亡例はメインパート、サブAパート及びサブBパートのいずれでも認められなかった。
- ✓ 年齢別の安全性：右表の通り、12歳以上18歳未満と18歳以上65歳未満の集団では明確な際は認められなかった。

表11 年齢別の特定有害事象
（212試験メインパート、サブAパート及びサブBパート併合：安全性解析対象集団）

事象名	12歳以上18歳未満		18歳以上65歳未満		65歳以上	
	本剤（2価：起源株/BA.4-5）群 N=33	コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群 N=4	本剤（2価：起源株/BA.4-5）群 N=658	コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群 N=277	本剤（2価：起源株/BA.4-5）群 N=132	コミナティ（2価：起源株/BA.4-5）群 N=71
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
注射部位有害事象	97.0 (32)	100 (4)	91.6 (603)	89.2 (247)	84.8 (112)	77.5 (55)
重度	3.0 (1)	— (0)	2.6 (17)	1.4 (4)	0.8 (1)	1.4 (1)
注射部位紅斑	9.1 (3)	— (0)	6.4 (42)	4.3 (12)	3.0 (4)	9.9 (7)
重度	3.0 (1)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
注射部位腫脹	24.2 (8)	— (0)	11.9 (78)	9.4 (26)	11.4 (15)	14.1 (10)
重度	3.0 (1)	— (0)	0.5 (3)	— (0)	— (0)	— (0)
注射部位硬結	15.2 (5)	— (0)	9.9 (65)	10.1 (28)	12.9 (17)	9.9 (7)
重度	3.0 (1)	— (0)	0.2 (1)	0.4 (1)	— (0)	— (0)
注射部位疼痛	93.9 (31)	100 (4)	89.8 (591)	88.1 (244)	79.5 (105)	73.2 (52)
重度	— (0)	— (0)	0.9 (6)	0.4 (1)	0.8 (1)	1.4 (1)
注射部位熱感	48.5 (16)	50.0 (2)	40.6 (267)	36.5 (101)	27.3 (36)	35.2 (25)
重度	— (0)	— (0)	1.2 (8)	0.4 (1)	— (0)	1.4 (1)
注射部位そう痒感	15.2 (5)	— (0)	12.5 (82)	10.5 (29)	9.1 (12)	9.9 (7)
重度	— (0)	— (0)	— (0)	0.4 (1)	— (0)	— (0)
全身性有害事象	60.6 (20)	50.0 (2)	51.1 (336)	52.7 (146)	27.3 (36)	31.0 (22)
重度	— (0)	— (0)	2.3 (15)	1.1 (3)	2.3 (3)	— (0)
発熱	30.3 (10)	50.0 (2)	17.0 (112)	13.7 (38)	9.1 (12)	5.6 (4)
重度	— (0)	— (0)	1.5 (10)	0.4 (1)	0.8 (1)	— (0)
倦怠感	51.5 (17)	50.0 (2)	39.5 (260)	42.6 (118)	21.2 (28)	23.9 (17)
重度	— (0)	— (0)	0.6 (4)	0.7 (2)	1.5 (2)	— (0)
頭痛	30.3 (10)	50.0 (2)	24.0 (158)	25.3 (70)	7.6 (10)	8.5 (6)
重度	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
発疹	— (0)	— (0)	1.5 (10)	1.1 (3)	— (0)	— (0)
重度	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
筋肉痛	24.2 (8)	— (0)	15.5 (102)	12.6 (35)	15.9 (21)	8.5 (6)
重度	— (0)	— (0)	0.5 (3)	0.4 (1)	— (0)	— (0)

N=解析対象例数、n=発現例数、MedDRA/J Ver.26.0

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 212試験において本剤（2価：起源株/BA.4-5）の追加免疫に係る安全性はコミナティ（2価：起源株/BA.4-5）と大きな差異は認められておらず、本剤（1価：起源株）の初回承認時に検討した臨床試験で認められた安全性プロファイルとも概ね同様と考えられることから、12歳以上に対する本剤（2価：起源株/BA.4-5）の安全性は許容可能と考えられる。
- 本剤（1価：XBB.1.5）の臨床試験成績は得られていないものの、本剤（1価：XBB.1.5）は本剤（1価：起源株）を改変したワクチンであり、本剤（1価：起源株）や本剤（2価：起源株/BA.4-5）の臨床試験で認められた安全性プロファイル等を踏まえると、本剤（1価：XBB.1.5）の追加免疫に係る安全性は許容可能と考えられる。

第一三共社 1 価（オミクロン株XBB.1.5系統）ワクチンの追加接種に係る用法・用量等（添付文書）

第一三共社オミクロン株対応 1 価ワクチン（XBB.1.5系統対応型）の用法・用量について、追加免疫に係る用法・用量についての承認事項一部変更が11月28日に承認された。

【添付文書（ダイチロナ筋注〈1価：オミクロン株XBB.1.5〉）】（2023年11月）

（下線は事務局で追記）

6. 用法及び用量

追加免疫として、1回0.6mLを筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の使用 本剤は**追加免疫に使用する。初回免疫には使用しないこと。**

7.2 接種対象者

過去に初回免疫又は追加免疫としてSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のある12歳以上の者。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

7.3 接種時期

通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも**3カ月経過した後**に接種することができる。


諸外国における生後6か月－4歳での現在の新型コロナワクチン接種対象者

国・地域	発出機関	接種を推奨される者※1	接種し得る者※1	使用ワクチン	備考
 米国	CDC	<ul style="list-style-type: none"> 全ての者 	—	XBB対応型1価ワクチン	2023/9/12発表
 英国	NHS	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的リスクを持つ者 	—	XBB対応型1価ワクチン	2023/9/4発表
 カナダ	NACI	<ul style="list-style-type: none"> 重症化リスクの高い者 	<ul style="list-style-type: none"> 左記以外の初回シリーズ未接種者 	XBB対応型1価ワクチン	2023/10/27発表
 フランス	保健省	—	<ul style="list-style-type: none"> 重症化リスクを有する者 免疫不全者とともに居住する者 	XBB対応型1価ワクチン	2023/10/4発表
 ドイツ	STIKO /保健省	<ul style="list-style-type: none"> 重症化リスクが高い基礎疾患を有する者 	—	XBB対応型1価ワクチン	2023/9/18発表
 イスラエル	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 基礎疾患により高リスクの者 	<ul style="list-style-type: none"> 高リスクではない初回シリーズ未接種者 	XBB対応型1価ワクチン	2023/9/21発表
 国際連合	WHO	<ul style="list-style-type: none"> 重症化リスクの高い初回シリーズ未接種者 免疫不全者 	<ul style="list-style-type: none"> 健康な初回シリーズ未接種者 	XBB対応型1価ワクチン等	2023/11/10発表
 (参考) 日本		<ul style="list-style-type: none"> 重症化リスクの高い者 	<ul style="list-style-type: none"> その他の者 	XBB対応型1価ワクチン	2023/8/9発表

※1 接種対象者の具体的範囲等の詳細については各国個票を参照。

Source: CDC, CDC, CDC, NHS, UKHSA, JCVI, NACI, NACI, フランス保健省, HAS, ドイツ保健省, STIKO, STIKO, イスラエル保健省, イスラエル保健省, WHO, 厚生労働省

諸外国における5歳以上での現在の新型コロナワクチン接種対象者

国・地域	発出機関	接種を推奨される者※1	接種し得る者※1	使用ワクチン	備考
 米国	CDC	<ul style="list-style-type: none"> 全ての者 	—	XBB対応型1価ワクチン	2023/9/12発表 初回追加区分せず
 英国	NHS	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者及び重症化リスクの高い者 	—	XBB対応型1価ワクチン等	2023/9/4発表 初回追加区分せず
 カナダ	NACI	<ul style="list-style-type: none"> 全ての者 	—	XBB対応型1価ワクチン等	2023/9/12発表
 フランス	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者及び重症化リスクの高い者（高リスク者と同居又は定期的に接触する者を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> 左記に含まれないが接種を希望する者 	XBB対応型1価ワクチン等	2023/10/4発表 初回追加区分せず
 ドイツ	STIKO /保健省	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者及び重症化リスクの高い者 18歳以上の基礎免疫を獲得していない者 医療介護従事者等職業曝露リスクが高い者 ワクチン接種で予防効果のある免疫反応が達成されない可能性が高い者の家族等 	—	XBB対応型1価ワクチン等	2023/9/18発表
 イスラエル	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 全ての者 	—	XBB対応型1価ワクチン等	2023/9/21発表
 国際連合	WHO	<ul style="list-style-type: none"> 初回シリーズ未接種の成人 高齢者及び重症化リスクの高い者 妊婦 	<ul style="list-style-type: none"> 初回シリーズ未接種の健康な17歳までの者 	XBB対応型1価ワクチン等	2023/11/10発表
 (参考) 日本		<ul style="list-style-type: none"> 高齢者及び重症化リスクの高い者等 	<ul style="list-style-type: none"> その他の者 	XBB対応型1価ワクチン等	2023/8/9発表

※1 接種対象者の具体的範囲等の詳細については各国個票を参照。

Source: CDC, CDC, CDC, NHS, UKHSA, JCVI, NACI, NACI, フランス保健省, HAS, ドイツ保健省, STIKO, STIKO, イスラエル保健省, イスラエル保健省, WHO, 厚生労働省

2. 本日の論点：【1】令和5年秋冬の接種について

まとめ

- 本年秋冬の接種については、第49回分科会（令和5年8月9日開催）において、以下のとおりとすることとされた。
 - ・ 接種の目的及び対象者：重症化予防を目的として、65歳以上の高齢者等の重症のリスクが高い者を接種の対象とし、その他の者についても接種機会を提供する。
 - ・ 用いるワクチン：オミクロンXBB.1.5対応1価ワクチンを基本とする。
 - ・ 公的関与：初回及び追加接種いずれも、65歳以上の高齢者等の重症化リスクが高い者にのみ適用する。
- 第一三共社製のオミクロンXBB.1.5対応1価ワクチンによる12歳以上の者に対する追加免疫について、薬事・食品衛生審議会において有効性・安全性等の評価がなされ、令和5年11月28日に承認事項一部変更に係る申請が承認された。

事務局案

- 分科会において示されている本年秋冬の接種方針を踏まえ、今般承認された第一三共社製のオミクロンXBB.1.5対応の1価ワクチンの追加接種について、以下のとおり、特例臨時接種に位置づけてはどうか。
 - 1. 接種の目的**
 - ・ 重症化予防
 - 2. 接種の対象者**
 - ・ 65歳以上の高齢者等の重症化リスクが高い者を対象とし、その他の全ての者についても接種機会を提供
 - 3. 接種間隔及び接種方法**
 - ・ 追加接種については、前回の接種から少なくとも3か月以上の間隔を空け、1回の接種を行う。
 - 4. 交接種**
 - ・ 従前の取扱いと同様、前回の接種までに用いたワクチンの種類に関わらず、接種を行うことができることとする。

今後の予防接種実施規則改正の内容

令和5年秋開始接種について、12歳以上の者を対象に第一三共社1価ワクチンを追加。

	初回接種	令和5年秋開始接種
12歳以上	<p>XBB 1 価モデルナ 附則第7条第1項第1号</p> <p>XBB 1 価ファイザー 附則第7条第1項第5号</p> <p>武田社ノババックス 附則第7条第1項第6号</p>	<p>XBB 1 価モデルナ 附則第8条第1項第1号</p> <p>XBB 1 価ファイザー 附則第8条第1項第4号</p> <p>武田社ノババックス 附則第8条第1項第5号</p> <p>XBB1価第一三共 附則第8条第1項第7号</p>
5歳～11歳	<p>XBB 1 価モデルナ 附則第7条第1項第2号</p> <p>XBB 1 価ファイザー 附則第7条第1項第4号</p>	<p>XBB 1 価モデルナ 附則第8条第1項第2号</p> <p>XBB 1 価ファイザー 附則第8条第1項第3号</p>
6月～4歳	<p>XBB 1 価モデルナ 附則第7条第1項第3号</p> <p>XBB 1 価ファイザー 附則第7条第1項第7号</p>	<p>XBB 1 価ファイザー 附則第8条第1項第6号</p>

※1赤枠が改正箇所

※2モデルナ社1価ワクチンについて、小児対象年齢は6～11歳、乳幼児対象年齢は生後6月～5歳