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。

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

※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).

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100μg、追加接種50μg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25μg、オミクロン株25μg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 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 μg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 μg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	
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	
事象名	全体 n（%）	Gr 3[a] 以上 n（%）
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[b]	19（ 4.4）[c]	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℃、Grade 4：40℃超
c）N=436、d）N=166、e）N=14,688、f）N=14,687、g）N=14,690、h）N=14,682

スパイクバックス筋注の薬事承認（添付文書）

追加接種に使用するワクチンとして、スパイクバックス筋注が、９月12日に薬事承認された。
※　接種間隔については、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において短縮すべきとのご指摘をいただいている。
今後、海外の動向、有効性、安全性等の情報を踏まえ、接種間隔を短縮する方向で検討し、10 月下旬までに結論を得ることとされている。

【添付文書】スパイクバックス筋注（2 価：起源株／オミクロン株BA.1）（抜粋）

６．用法及び用量

追加免疫として、１回0.5mL 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18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5 ヵ月経過した後**に接種することができる。

７．４　スパイクバックス筋注（１価：起源株）以外のSARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤0.5mLを接種した際の有効性及び安全性は確立していない。