



談莫德納 COVID-19 疫苗在兒童族群的劑量選擇

財團法人醫藥品查驗中心*

今年五月開始，國內 6 至 11 歲兒童開放施打莫德納 COVID-19 疫苗，由於不少家長自己在去年經歷了接種莫德納 COVID-19 疫苗後的不適感，對於要不要給家中寶貝施打疫苗，也充滿了焦慮感。尤其很多家長都在詢問，許多剛滿六歲的孩子要和十一歲的孩子用同樣的劑量，真的合適嗎？為了協助說明莫德納疫苗在兒童族群劑量選擇的合理性，醫藥品查驗中心的臨床團隊在此整理了莫德納 COVID-19 疫苗公開資訊，提供給臨床醫師及民眾參考。

莫德納 COVID-19 疫苗在 6 至 11 歲兒童的劑量選擇

在美國 FDA 依據成人試驗 P301 緊急授權使用 100 μg 莫德納 COVID-19 疫苗的大約三個月後，莫德納公司開始在美國及加拿大執行 6 個月以上至 12 歲的兒童試驗 P204 (NCT04796896) [1]。依照年齡大小將受試者分為三個組別 (6 至 11 歲、2 至 5 歲、6 個月至未滿 2 歲)，每個組別分別先進行第一部分 (Part 1) 的劑量選擇階段，根據免疫原性、耐受性及安全性的結果，選定該年齡組別適合的劑量；之後進行第二部分 (Part 2) 的隨機分配、安慰劑對照試驗，評估選定劑量的免疫原性、安全性及療效。6 至 11 歲兒童只評估兩種劑量組：50 μg 和 100 μg ，首先根據兩劑量組前 75 人的試驗結果決定第二部分 (Part 2) 使用的劑量，然後兩劑量組各額外納入 300 人支持安全性的評估 (表一)。



表一：試驗 P204 的劑量選擇階段各組預計納入人數（含安全性評估的總人數）

| 年齡層/設計人數 | 莫德納 25 μg | 莫德納 50 μg | 莫德納 100 μg |
|-------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 6 至 11 歲 | 無 | 375 | 375 |
| 2 至 5 歲 | 75 (選擇性) | 75 | 75 |
| 6 個月至未滿 2 歲 | 150 | 150 | 無 |

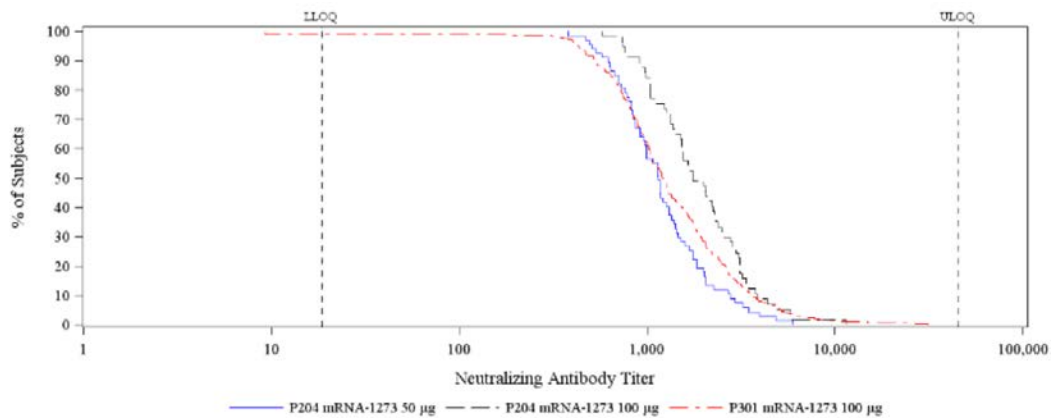
表格內容取自歐盟(EMA)審查報告[2]

6 至 11 歲年齡組別的劑量選擇階段 (Part 1)，兩個劑量組的前 75 人中，分別有 67 及 57 人有採集血樣，並以假病毒中和方式檢驗中和抗體。50 μg 組的 67 位兒童施打兩劑 50 μg 疫苗後 28 天的中和抗體幾何平均是 1204.6 (95%信賴區間 1047.2, 1385.8)，100 μg 組的 57 位兒童施打兩劑 100 μg 疫苗後 28 天的中和抗體的幾何平均則是相對高的 1887.7 (95% 信賴區間 1606.5, 2218.2)；在兩個劑量組中，四倍上升的血清反應率都達到 100%。若將兒童施打 50 μg 與試驗 P301 的 296 位 25 歲以下的年輕成人相比，幾何平均比率為 0.93 (95%信賴區間 0.74, 1.16)，而兒童施打 100 μg 的幾何平均比率為 1.45 (95%信賴區間 1.15, 1.84)，表示兩個劑量組都會產生適當的中和抗體反應。若採用逆累積分布曲線 (圖一) 與試驗 P301 的成人 (紅線) 相比，兒童施打 50 μg 的中和抗體表現 (藍線) 與成人比較相近。





圖一：兒童 50 μg 組、100 μg 組，及成人 100 μg 組第 57 天之假病毒中和抗體的逆累積分布曲線 (Per-Protocol Immunogenicity Subset)



圖示內容取自歐盟(EMA)審查報告[2]

同時，Part 1 中 6 至 11 歲兒童接種不同劑量後一週的短期耐受性，施打 50 μg 疫苗是耐受性較佳的：50 μg 組實際納入 380 人，施打疫苗後發燒（38 度以上）比例為第一劑 2.9%，第二劑 20.6%；39 度以上比例為第一劑後 0.3%，第二劑後 2.6%，沒有觀察到 40 度以上的發燒。100 μg 組實際納入 371 人，施打疫苗後發燒比例為第一劑 6.5%，第二劑為 29.6%；39 度以上比例為第一劑後 0.5%，第二劑後 5.1%，其中觀察到 40 度以上的發燒比例為 0.5%（兩位受試者）。

由於 Part 1 的試驗結果顯示相對於 100 μg ，兒童施打 50 μg 的中和抗體表現與成人比較相近且耐受性較佳，因此莫德納公司選擇 50 μg 作為 6 至 11 歲兒童第二擴增安全性階段（Part 2）的使用劑量，執行 3000 人以上大規模試驗。其發生不良事件的項目、嚴重度、及分析病歷和比較安慰劑後認為與疫苗可能相關的不良反應，跟成人已知的臨床試驗資訊或上市後資訊相比，都沒有新的安全警訊產生。

因此莫德納 COVID-19 疫苗在 6 至 11 歲兒童的劑量選擇，無論在抗體反應或安全性的實證上，都是符合法規科學邏輯的。





莫德納 COVID-19 疫苗在 6 至 11 歲兒童能再減半量嗎？

其實澳洲的法規單位和 Advisory Committee on Vaccines (ACV)，在審查上述資料後，也有問過一樣的問題[3]。前面提及，6 至 11 歲兒童 Part 1 中的小規模劑量選擇試驗中，只有設計 50 μg 和 100 μg 兩個組別，並沒有設計低於 50 μg 的劑量。雖然在劑量選擇部分，6 至 11 歲兒童接種兩劑 50 μg 的抗體表現與成人非常相似，但莫德納疫苗在 6 至 11 歲 50 μg 組擴增人數後 (Part 1)，扣除前 75 人之其餘受試者的抗體反應大約為成人的 1.51 倍 (95%信賴區間 1.26, 1.80)；最後正式執行免疫橋接分析的 Part 2，抗體反應大約為成人的 1.24 倍 (95%信賴區間 1.07, 1.43)，這些結果都可以滿足 95%信賴區間下界大於或等於 0.67 的不劣性成功條件，且抗體反應似乎有高於成人的趨勢。如果在抗體的表現上似乎有降劑量的空間，或許還可以進一步改善接種後的耐受性。於是 ACV 對莫德納公司提出了疑問：「50 μg 真的是最佳劑量嗎？是不是可以提供接種 25 μg 的數據給審查單位參考？」

雖然莫德納公司沒有在 6 至 11 歲探索 25 μg ，但 2 至 5 歲兒童施打 25 μg 和 50 μg 兩個組別已經有初步結果，因此莫德納公司在申請 6 至 11 歲緊急授權的審查中，提供了 2 至 5 歲兒童的使用經驗給 ACV。整體而言，這群更低齡的孩子對低劑量 25 μg 組的耐受性也是比較好的。接種 50 μg 後，短期接種反應比 25 μg 更高一些，尤其是第二劑之後的發燒，25 μg 組發燒到 39 度以上是 1.3%；50 μg 組發燒到 39 度以上則是 7.3%，其中有一位是 40 度以上。

但兩個劑量組的抗體反應也有差距：依舊以成人試驗 301 中的 18 至 25 歲族群當作標準，結果 2 至 5 歲兒童施打兩劑 50 μg 的假病毒中和抗體比值是 1.42 倍 (95%信賴區間 1.13, 1.78)，滿足抗體不劣性成功條件；而施打兩劑 25 μg 的中和抗體比值是 0.78 倍 (95%信賴區間 0.63, 0.96)，因為 95%信賴區間的下界 0.63 低於 0.67，並未能符合不劣性成功條件 (表二) [3]。

歐盟的法規單位 EMA 曾針對 Part 1 及 Part 2 不同分析群體中，6 至 11 歲兒





童接種兩劑 50 µg 莫德納疫苗後之抗體反應具有差異的現象進行討論，並確認抗體反應的分析方法並沒有不同後，尚無法對於發生此現象的原因得出結論，推測可能是樣本數較小或未隨機採樣血液檢體所導致的[2]。

表二：試驗 P204 第一部分（Part 1）劑量選擇群體，2 至 5 歲兒童接種兩劑後之假病毒中和抗體在第 57 天的初步分析

| 劑量組別 | 人數 | 假病毒中和抗體效價 (PsVT, ID ₅₀) | |
|-------|----|-------------------------------------|-------------------|
| | | GMT [95%信賴區間] | GMR [95%信賴區間]* |
| 50 µg | 68 | 1847.2 [1504.0, 2268.7] | 1.42 [1.13, 1.78] |
| 25 µg | 50 | 1013.8 [846.2, 1214.5] | 0.78 [0.63, 0.96] |

*與試驗 P301 18 至 25 歲受試者相比

GMT = geometric mean titre; GMR = geometric mean ratio; PsVN = pseudovirus neutralisation assay; ID50 = 50% inhibitory dose

表格內容取自澳洲 TGA 審查報告[3]

莫德納公司說明因為耐受性比較好，他們仍然會在 2 至 5 歲的兒童選擇 25 µg 做為後續大規模試驗的劑量。但就法規審查觀點而言，未來申請這個年齡層的時候，可能會需要提供其他證據，例如同步執行的臨床療效的早期描述性分析結果，去論述這樣的劑量、和這個略低於成人的抗體反應是有效的。至於 6 至 11 歲的兒童，莫德納公司參考這個年齡層正在收集中的臨床保護力、耐受性和短期安全性數據，依然認為 50 µg 更適合在當下 Omicron 大流行的情況下迅速為 6 至 11 歲兒童及其家人提供保護。澳洲法規單位也認為，參考 2 至 5 歲的兒童接種 25 µg 的經驗，委員會當下並沒有辦法確認 6 至 11 歲兒童接種 25 µg 後一定能滿足抗體不劣性。重新檢視 6 至 11 歲兒童、試驗 P203 之青少年受試者，及試驗 P301 中 18 至 25 歲受試者的接種耐受性，除了發燒比例在兒童組較高，其餘接





種反應均與青少年或成人類似，發燒以外的嚴重的接種反應比例上，6 至 11 歲兒童也低於青少年。最終，考量疫苗相關心肌炎病程較 COVID-19 相關重症或 MIS-C 輕微，且可藉由拉長兩劑間隔來降低風險，ACV 認為 6 至 11 歲兒童採用兩劑 50 μ g 這個劑量的利益仍是大於風險的。

結語

緊急授權疫苗產品的劑量探索，需多方考量緊急需求、實證、和風險管控策略的整體性，是否能平衡風險和利益，並非依靠單一抗體數據，或單一不良反應來決定劑量的合適性。醫藥品查驗中心也將秉持專業的法規科學原則，持續替國內的疫苗及藥品審查把關，在確保安全、療效及品質前提下，期待有更多適合兒童及幼兒使用的 COVID-19 疫苗產品，一同為終結新冠大流行而努力。

參考資料

[1] NCT04796896 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796896>

[2] Assessment report on extension of marketing authorization, EMA/137337/2022 – Rev.1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-41-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[3] AusPAR: Elasomeran - Extension of indication, use in individuals 6 years and older, February 2022 <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-elasomeran-220221.pdf>

*作者：徐千惠、陳冠廷、詹明曉、徐麗娟

