

## 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

## 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）

局所反応	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）

局所反応	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。

## コミナティRTU 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、コミナティRTU 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】コミナティRTU 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0.3mL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5カ月経過した後**に接種することができる。

#### 7. 4 コミナティ筋注（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を接種

した際の有効性及び安全性は確立していない。

## 2. 本日の論点：【2】オミクロン株対応ワクチンの接種について （1）使用するワクチンについて

# ファイザー社のオミクロン株対応2価ワクチン（従来株/BA.4-5）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、ファイザー社のオミクロン株対応2価ワクチン（従来株/BA.4-5）は、

- ・ 現在流行しているオミクロン株BA.5を含む変異株に対して幅広い予防効果が期待され、
- ・ 既に承認されている2価（従来株/BA.1）ワクチンから、安全性が大きく変わる可能性は低い、ことから、承認して差し支えないと判断している。

### 薬事食品衛生審議会提出資料（抜粋・要約）

#### 審査の考え方

- オミクロンBA.1株対応の2価ワクチンにおいて、臨床データを含めた評価がなされていることを前提に、オミクロンBA.4-5株対応の2価ワクチンにおいては、欧米と同様に臨床データがなくとも評価は可能とし、臨床データの提出を待たずに評価を進め、承認後追って臨床データの提出を求めることとした。

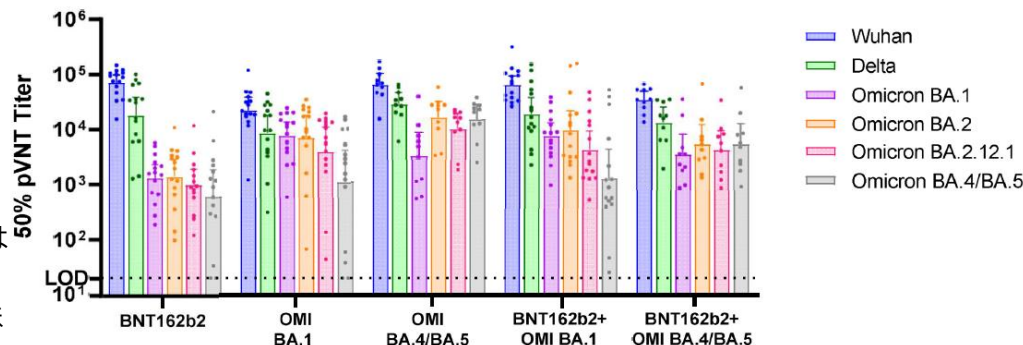
#### 非臨床データ

- ファイザー社はマウスを用いて、1価（起源株）ワクチンを2回接種した後に、各種1価又は2価ワクチンを追加接種する非臨床試験を実施した。追加接種で2価（起源株/オミクロン株BA.4-5）ワクチンを投与したマウスでは、起源株、デルタ株及びオミクロン株（BA.1、BA.2、BA.2.12.1及びBA.4/BA.5）に対して幅広い中和抗体の誘導が認められた。

#### 審査結果

- ヒトでの2価（起源株/オミクロン株BA.4-5）ワクチンの臨床試験データは得られていないが、現在得られている情報を踏まえると、
  - ・ 有効性について、マウスの非臨床試験における2価（起源株/オミクロン株BA.4-5）ワクチンの変異株に対する免疫原性の結果から、現在流行しているオミクロン株BA.5を含む変異株に対して幅広い予防効果が期待される。
  - ・ 安全性について、既に承認されている2価（起源株/オミクロン株BA.1）ワクチンと同じオミクロン株系統であるBA.4-5の配列を用いたワクチンであることを踏まえると、安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。ただし、海外での使用実績等が蓄積されつつあり、最新情報を引き続き注視する必要がある。
- 以上を踏まえ、ファイザー社のBA.4-5対応ワクチンは品質・有効性・安全性に重大な懸念はなく、承認して差し支えないと判断した。

#### マウスに接種した場合の中和抗体価



## オミクロン株BA.4-5対応コミナティRTU 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、オミクロン株BA.4-5コミナティRTU 筋注が、10月5日に薬事承認された。

【添付文書】コミナティRTU 筋注（2 価：起源株／オミクロン株BA.4-5）（抜粋）

### 6. 用法及び用量

追加免疫として、1回0.3mL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5カ月経過した後に接種**することができる。

※ 接種間隔については、BA.1対応型及びBA.4-5対応型について、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。

#### 7. 4 コミナティ筋注（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を接種した際の有効性及び安全性は確立していない。