

【1】今後の接種について

(3) 小児に対する接種について

① オミクロン株対応2価ワクチンの有効性、安全性及び諸外国等の状況について

ファイザー社の小児（5歳～11歳）のオミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）の有効性

審査報告

PMDAは審査報告書において、5～11歳の小児におけるファイザー社のオミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）について、12歳以上の接種により、オミクロン株亜系統に対する中和抗体価が上昇すること等を踏まえると、5～11歳の小児に対しても本剤接種の有効性が期待できると判断している。

ファイザー社臨床試験（PMDA提出資料）

ファイザー社からの報告（概要・抜粋）：

・12歳以上を対象とした2価ワクチン（起源株/オミクロン株BA.4-5）追加免疫に係る海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591044試験コホート2）。従来株ワクチン30 µgを3回接種済みで、3回目接種から5～12カ月経過した12歳以上の健康人※1を対象に、2価ワクチン30又は60 µgを接種したときの安全性及び免疫原性を評価。

・18～55歳及び55歳超における2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の追加免疫により、2価ワクチン（起源株/BA.1）接種群※2と比較して、参照株に対する免疫応答を損なうことなく、BA.4/BA.5系統に対する免疫応答は改善することが確認された。

PMDAの判断（概要・抜粋）：

・C4591044試験コホート2には同時対照群が設定されておらず、厳密な比較による考察は困難であるが、18歳以上の被験者において2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の接種により、オミクロン株亜系統等に対する中和抗体価は、SARS-CoV-2感染歴の有無を問わず、接種前よりも上昇することを確認した。

・本申請の対象年齢である5～11歳の小児に2価ワクチンを接種した際の免疫原性のデータは現時点で得られていない。しかし、5～11歳の小児において親ワクチンの追加免疫により免疫原性の回復が確認されていること、成人において2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の有効性が報告されていること等を踏まえ、5～11歳の小児においても2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の有効性は期待できると考える。

・5～11歳の小児に2価ワクチン（起源株/BA.4-5）を接種した際の成績が得られ次第、速やかに評価・情報提供を含め必要な対応を行う必要がある。また、今後各国で蓄積される情報や研究報告等から随時情報収集し、得られた情報に基づき必要な対応を検討する必要がある。

【SARS-CoV-2 血清中和抗体価（評価可能免疫原性解析対象集団）】

		2価ワクチン（起源株/BA.4-5）30 µg				参照群：C4591031 試験サブ試験E 2価ワクチン（起源株/BA.1）30 µg			
		n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]	n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]	n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]	n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]
治験薬接種1カ月後までの SARS-CoV-2 感染歴なし									
BA.4/ BA.5	接種前 GMT	32	54.5 [41.3, 71.9]	40	76.0 [54.7, 105.7]	67	79.7 [62.7, 101.1]	63	99.1 [78.1, 125.8]
	接種1カ月後 GMT	32	1029.6 [702.6, 1508.9]	40	1668.1 [1089.6, 2553.7]	67	740.6 [557.2, 984.2]	64	566.7 [466.2, 719.9]
	GMFR	32	18.9 [12.8, 27.8]	40	21.9 [14.2, 33.8]	67	9.3 [7.2, 12.1]	63	5.8 [4.5, 7.5]
BA.1	接種前 GMT	32	52.6 [34.0, 81.3]	40	84.7 [55.7, 128.6]	67	99.3 [75.4, 130.8]	64	114.5 [82.4, 159.3]
	接種1カ月後 GMT	32	910.9 [634.8, 1307.1]	40	1481.5 [1020.3, 2151.2]	67	1338.6 [998.9, 1793.9]	64	944.7 [746.2, 1196.1]
	GMFR	32	17.3 [11.1, 26.9]	40	17.5 [12.2, 25.1]	67	13.5 [10.3, 17.7]	64	8.2 [6.1, 11.2]
参照株	接種前 GMT	32	455.3 [286.2, 724.2]	40	881.9 [601.6, 1292.7]	67	873.5 [682.8, 1117.3]	64	1028.9 [795.8, 1330.3]
	接種1カ月後 GMT	32	6431.7 [4542.9, 9106.0]	40	8386.3 [6235.4, 11279.2]	67	5763.8 [4550.1, 7301.1]	64	5230.2 [4357.9, 6277.2]
	GMFR	32	14.1 [9.1, 22.0]	40	9.5 [6.4, 14.0]	67	6.6 [5.2, 8.3]	64	5.1 [3.9, 6.5]
治験薬接種1カ月後までの SARS-CoV-2 感染歴を問わない									
BA.4/ BA.5	接種前 GMT	95	338.3 [238.1, 480.7]	101	301.9 [215.6, 422.8]	100	151.5 [113.4, 202.3]	99	225.4 [164.1, 309.6]
	接種1カ月後 GMT	95	2839.0 [2150.0, 3748.8]	102	3001.1 [2318.2, 3885.1]	100	1072.0 [816.1, 1408.1]	100	944.5 [733.8, 1215.6]
	GMFR	95	8.4 [6.3, 11.1]	101	9.9 [7.4, 13.2]	100	7.1 [5.7, 8.9]	99	4.2 [3.4, 5.2]
BA.1	接種前 GMT	95	346.0 [240.0, 498.9]	102	365.0 [260.8, 511.1]	100	194.6 [142.4, 266.0]	100	316.3 [215.9, 463.4]
	接種1カ月後 GMT	95	2407.2 [1884.9, 3074.2]	102	2656.1 [2089.6, 3376.3]	100	1819.0 [1401.6, 2360.6]	100	1617.7 [1274.7, 2053.0]
	GMFR	95	7.0 [5.3, 9.1]	102	7.3 [5.6, 9.5]	100	9.3 [7.3, 12.0]	100	5.1 [3.9, 6.6]
参照株	接種前 GMT	95	2349.0 [1693.4, 3258.4]	101	2643.1 [1990.8, 3509.1]	100	1338.4 [1056.9, 1695.1]	100	1985.7 [1510.1, 2611.0]
	接種1カ月後 GMT	95	11919.3 [9839.1, 14439.3]	102	12103.8 [9992.0, 14662.0]	99	6913.9 [5690.4, 8400.5]	100	7128.6 [5954.4, 8534.3]
	GMFR	95	5.1 [3.9, 6.6]	101	4.6 [3.7, 5.8]	99	5.2 [4.3, 6.3]	100	3.6 [2.9, 4.4]

N：解析対象例数、n：評価時点の抗体価データが得られた例数

※1 本審査中には、12～17歳の年齢層の安全性データ及び18～55歳及び55歳超の年齢層の免疫原性（30 µg群のみ）及び安全性データが提出された。12～17歳の年齢層は、安全性解析対象集団：107例/18～55歳の年齢層は、安全性解析対象集団：213例（30 µg群103例、60 µg群110例）、全免疫原性解析対象集団：30 µg群 97例、評価可能免疫原性解析対象集団：30 µg群 95例/55歳超の年齢層は、安全性解析対象集団：208例（30 µg群106例、60 µg群102例）、全免疫原性解析対象集団：30 µg群 105例、可能免疫原性解析対象集団：30 µg群 102例。

※2 今回、C4591044試験コホート2との記述的な比較検討のため、既に承認されているオミクロン株対応2価ワクチン（BA.1対応型）の審査に用いられた、C4591031試験サブ試験Eにおける18歳以上の年齢層の2価ワクチン（起源株/BA.1）を30 µg接種された被験者集団から100例の被験者データが参照群として抽出されている。

5～11歳の小児における従来型ワクチンの追加接種の有効性（感染予防効果）

5～11歳の小児におけるファイザー社従来型ワクチンの3回目接種による感染予防効果は、新型コロナワクチン非接種者と比較し、接種後3か月未満で55%、接種後3～5か月で53%であったと報告されている。

Khan et al¹ (JAMA Network Open, 2022)

研究内容：米国の薬局チェーンにおいて2021年11月2日から2022年9月30日の期間に新型コロナウイルスのPCR検査を受けた5～11歳の小児が対象^{※1}。薬局の電子医療記録を使用して、検査陽性例を症例、検査陰性例を対照に設定し、デルタ株流行期及びオミクロン株流行期^{※2}におけるファイザー社従来型ワクチンの2回、3回接種による感染予防効果^{※3}を分析したテストネガティブデザインの症例対照研究。

結果：計160,002名の小児が解析された。オミクロン株流行期におけるファイザー社従来型ワクチンの2回、3回接種による感染予防効果^{※4}は、非接種者と比較し、以下の通りであった。

- 2回接種後3か月未満：39% [95%CI: 36–42]
- 2回接種後3～5か月：-4% [-10–2]
- 2回接種後6～8か月：2% [-5–8]
- 2回接種後9か月以上：-2% [-32–20]
- 3回接種後3か月未満：55% [50–60]
- 3回接種後3～5か月：53% [35–66]

※1 但し、検査前90日以内に新型コロナウイルスに感染した小児は研究から除外された。

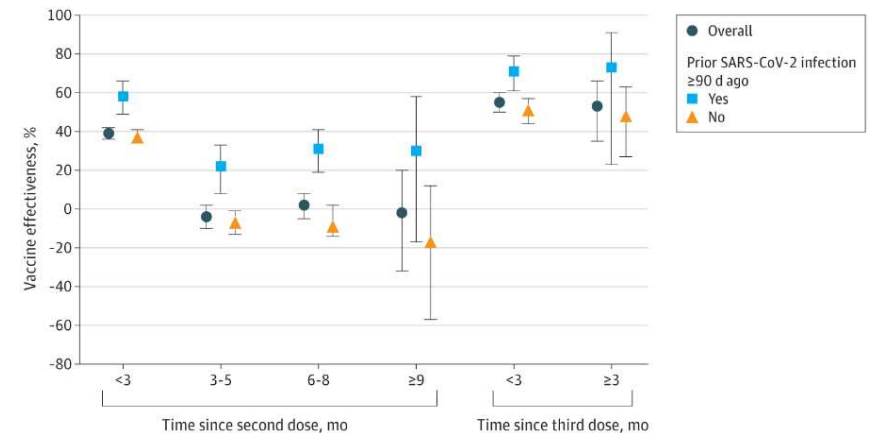
※2 2021年11月2日から12月9日をデルタ株流行期、2022年1月16日から9月30日をオミクロン株流行期とした。オミクロン株流行期のうち、2022年1月16日から3月5日をBA.1流行期、3月27日から6月4日をBA.2/BA.2.12.1流行期、7月3日から9月30日をBA.4/BA.5流行期とした。流行株の移行期間に検査を受けた小児は研究から除外された。

※3 症状の有無を問わない。

※4 年齢、性別、人種、民族性、慢性疾患の有無、新型コロナウイルス感染者との直近の接触歴の有無、旅行関連の検査か否か、新型コロナウイルス感染既往の有無、検査実施日、検査実施地域で調整された。

1. Khan FL, Nguyen JL, Singh TG, Puzniak LA, Wiemken TL, Schrecker JP, Taitel MS, Zamparo JM, Jodar L, McLaughlin JM. Estimated BNT162b2 Vaccine Effectiveness Against Infection With Delta and Omicron Variants Among US Children 5 to 11 Years of Age. JAMA Netw Open. 2022 Dec 1;5(12):e2246915.

5～11歳の小児に対するファイザー社ワクチンの2回、3回接種による感染予防効果



ファイザー社の小児（5歳～11歳）のオミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）の安全性

審査報告

PMDAは審査報告書において、5～11歳の小児におけるファイザー社のオミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）について、従来型ワクチン（親ワクチン）の安全性と概ね同様と評価している。

ファイザー社臨床試験（PMDA提出資料）

ファイザー社からの報告（概要・抜粋）：

・前述のC4591044試験コホート2（12歳以上の者を対象）において、接種後の安全性を評価し、接種後7日間における反応原性事象等の状況^{*1}は、右表の通りであり、重篤な有害事象が1例（55歳超30µg群の呼吸困難、転帰は軽快、治験薬との因果関係は否定。）死亡及び治験中止に至った有害事象はなかった。

・5～11歳に対する2価ワクチン（起源株/オミクロン株BA.4-5）の評価を目的とした海外第Ⅱ相試験（C4591048試験サブ試験D）で、2価ワクチンを接種した113例における接種後7日間の反応原性事象等が提出された。

- 接種後7日間の反応原性事象（例数111例）は、局所反応は全体66.7%（74/111例）、全身反応は全体52.3%（58/111例）、Grade 3以上の事象は発熱（38.9℃超）2例、疲労及び頭痛各1例。
- 接種後1カ月間における有害事象は3.5%（4/113例：インフルエンザ、中耳炎、リンパ節触知（治験薬との因果関係は否定）及び口腔咽頭痛各1例）。Grade 3以上の有害事象はインフルエンザ1例であった。データカットオフ日^{*2}までに重篤、死亡及び中止に至った有害事象は報告されなかった。

PMDAの判断：

・上記データから、2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の安全性プロファイルは、親ワクチンと概ね同様と考えられたこと等から、5～11歳の小児における2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の安全性は許容可能と想定。

・ただし、C4591048試験サブ試験Dの安全性データ等から得られた情報に基づき速やかに評価を行い、必要な情報は医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要がある。

【C4591044試験コホート2における、接種後7日間における反応原性事象】

局所反応	事象名	30 µg			60 µg	
		12～17歳 N=107	18～55歳 N=102	55歳超 N=105	18～55歳 N=110	55歳超 N=101
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	全体	75 (70.1)	85 (83.3)	60 (57.1)	103 (93.6)	73 (71.6)
	注射部位疼痛	75 (70.1)	81 (79.4)	59 (56.2)	103 (93.6)	72 (70.6)
	発赤	6 (5.6)	6 (5.9)	3 (2.9)	12 (10.9)	7 (6.9)
	腫脹	8 (7.5)	7 (6.9)	2 (1.9)	17 (15.5)	9 (8.9)
全身反応	全体	86 (80.4)	77 (75.5)	59 (56.2)	90 (81.8)	64 (63.4)
	疲労	72 (67.3)	64 (62.7)	41 (39.0)	76 (69.1)	54 (53.5)
	頭痛	54 (50.5)	45 (44.1)	31 (29.5)	50 (45.5)	36 (35.6)
	悪寒	25 (23.4)	15 (14.7)	13 (12.4)	30 (27.3)	23 (22.8)
	嘔吐	3 (2.8)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (3.0)
	下痢	7 (6.5)	14 (13.7)	9 (8.6)	14 (12.7)	7 (6.9)
	筋肉痛	28 (26.2)	32 (31.4)	21 (20.0)	46 (41.8)	23 (22.8)
	関節痛	13 (12.1)	17 (16.7)	12 (11.4)	27 (24.5)	15 (14.9)
	発熱 ^{a)}	10 (9.3)	5 (4.9)	8 (7.6)	13 (11.8)	14 (13.9)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上

【C4591044試験コホート2において、治験薬接種1カ月後までの有害事象及び副反応の発現状況並びに合計2例以上認められた有害事象】

事象名	有害事象					副反応				
	30 µg			60 µg		30 µg			60 µg	
	12～17歳 N=107	18～55歳 N=102	55歳超 N=105	18～55歳 N=110	55歳超 N=101	12～17歳 N=107	18～55歳 N=102	55歳超 N=105	18～55歳 N=110	55歳超 N=101
全体	8 (7.5)	3 (2.9)	4 (3.8)	9 (8.2)	7 (6.9)	6 (5.6)	1 (1.0)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (1.0)
疲労	3 (2.8)	0 (-)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	3 (2.8)	0 (-)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)
注射部位疼痛	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1.0)
副鼻腔炎	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
筋肉痛	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
頭痛	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
リンパ節腫	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)
呼吸困難	0 (-)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	1 (1.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

MedDRA v 25.0、N=解析対象例数、n=発現例数

【C4591048試験サブ試験Dにおける、接種後7日間における反応原性事象】

局所	注射部位疼痛64.0%（71/111例）、発赤7.2%（8/111例）、腫脹4.5%（5/111例）
全身	疲労40.5%（45/111例）、頭痛25.2%（28/111例）、筋肉痛13.5%（15/111例）、悪寒9.0%（10/111例）、関節痛9.0%（10/111例）、発熱4.5%（5/111例）、嘔吐3.6%（4/111例）、下痢3.6%（4/111例）

※1 データカットオフ時点。2022年10月12日 ※2 2022年11月25日

5～11歳の小児におけるオミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）追加接種の安全性

5～11歳の小児におけるオミクロン株対応2価ワクチン（BA.4-5対応型）について、自己報告による追加接種後1週間の局所反応、全身反応の頻度は、それぞれ67.8%、48.9%であり、また、医師等からの報告があった接種後の事象のうち99.8%は間違い接種等を含む非重篤例で、接種後の心筋炎や死亡の報告はなかったとされている。

Hause et al¹ (MMWR, 2023)

研究内容: 米国において2022年10月12日から2023年1月1日の期間中にファイザー社又はモデルナ社のオミクロン株対応ワクチン（BA.4-5対応型）を接種した5～11歳の小児^{※1}のうち、予防接種後サーベイランスシステム（v-safe^{※2}）登録者、及びワクチン有害事象報告システム（VAERS^{※3}）への報告者が対象。v-safeに報告された局所・全身反応と健康への影響^{※4}、及びVAERSに報告された有害事象を解析した観察研究。

結果: v-safeの登録者3,259名（ファイザー社ワクチン接種者：2,647名、モデルナ社ワクチン接種者：612名）が解析された。接種後1週間において報告された局所・全身反応の頻度はそれぞれ以下の通りであった。

- 局所反応：全体：67.8%（ファイザー社製のみは65.7%）
- 全身反応：全体：48.9%（ファイザー社製のみは45.9%）

また、VAERSへの922件の報告のうち、775例（84.2%）は間違い接種（用量や希釈の間違い等）であり、間違い接種以外の事例は145例（15.8%）で、重篤事象^{※4}は2例報告された。対象年齢の小児に対する2価ワクチンの追加接種後に心筋炎や死亡として報告された事例はなかった。

v-safeに報告された局所・全身反応等^{※6}

Event [†]	No. (%) reporting reaction or health impact after vaccination [§]		
	Pfizer-BioNTech (n = 2,647)	Moderna (n = 612)	Total (N = 3,259)
Any injection site reaction	1,740 (65.7)	470 (76.8)	2,210 (67.8)
Pain	1,683 (63.6)	463 (75.7)	2,146 (65.9)
Swelling or hardness	229 (8.7)	64 (10.5)	293 (9.0)
Redness	211 (8.0)	64 (10.5)	275 (8.4)
Itching	123 (4.7)	21 (3.4)	144 (4.4)
Any systemic reaction	1,215 (45.9)	379 (61.9)	1,594 (48.9)
Fatigue	798 (30.2)	278 (45.4)	1,076 (33.0)
Headache	534 (20.2)	211 (34.5)	745 (22.9)
Fever	512 (19.3)	198 (32.4)	710 (21.8)
Myalgia	353 (13.3)	145 (23.7)	498 (15.3)
Chills	247 (9.3)	103 (16.8)	350 (10.7)
Nausea	208 (7.9)	89 (14.5)	297 (9.1)
Abdominal pain	182 (6.9)	56 (9.2)	238 (7.3)
Vomiting	115 (4.3)	39 (6.4)	154 (4.7)
Joint pain	106 (4.0)	41 (6.7)	147 (4.5)
Diarrhea	74 (2.8)	15 (2.5)	89 (2.7)
Rash	37 (1.4)	8 (1.3)	45 (1.4)
Any health impact	506 (19.1)	196 (32.0)	702 (21.5)
Unable to attend school	355 (13.4)	114 (18.6)	469 (14.4)
Unable to perform normal daily activities	298 (11.3)	149 (24.4)	447 (13.7)
Needed medical care	49 (1.9)	13 (2.1)	62 (1.9)
Outpatient clinic	30 (1.1)	7 (1.1)	37 (1.1)
Telehealth	10 (0.4)	4 (0.7)	14 (0.4)
Other	12 (0.5)	3 (0.5)	15 (0.5)
Emergency department visit	4 (0.1)	0 (—)	4 (0.1)
Hospitalization	0 (—)	0 (—)	0 (—)

VAERSに報告された有害事象

Adverse events	No. (%) reporting, by vaccine		
	Pfizer-BioNTech (n = 847)	Moderna (n = 75)	Total (N = 922)
Serious reports[§]			
Total serious reports	2 (0.2)	0 (—)	2 (0.2)
Nonserious reports			
Total nonserious reports	845 (99.8)	75 (100)	920 (99.8)
Reports of vaccination error[†]	726 (85.9)	49 (65.3)	775 (84.2)
Error without adverse health event	661 (91.0)	40 (81.6)	701 (90.5)
Error with adverse health event ^{**}	65 (9.0)	9 (18.4)	74 (9.5)
Reports not specifying vaccination error^{††}	119 (14.1)	26 (34.7)	145 (15.8)
Fever	13 (10.9)	8 (30.8)	21 (14.5)
Syncope	17 (14.3)	3 (11.5)	20 (13.8)
Vomiting	10 (8.4)	8 (30.8)	18 (12.4)
Nausea	12 (10.1)	5 (19.2)	17 (11.7)
Dizziness	12 (10.1)	2 (7.7)	14 (9.7)
Fall	11 (9.2)	1 (3.9)	12 (8.3)
Fatigue	6 (5.0)	5 (19.2)	11 (7.6)
Headache	5 (4.2)	6 (23.1)	11 (7.6)
Loss of consciousness	11 (9.2)	0 (—)	11 (7.6)
Cough	7 (5.9)	2 (7.7)	9 (6.2)
Urticaria	7 (5.9)	2 (7.7)	9 (6.2)

※重篤と報告された2件は、Miller Fisher症候群及びじんましんと関節炎の事例だった。

※1 当該期間において、861,251人の5～11歳の小児がファイザー社製2価ワクチンを、92,108人の6～11歳の小児がモデルナ社製ワクチンを、それぞれ接種している。

※2 新型コロナウイルスワクチン接種後の有害事象のモニタリングのためにCDCが開発した、スマートフォンを用いた任意登録制の積極的サーベイランスシステム。

※3 CDC及びFDAが管理する、予防接種後の有害事象の報告を収集する受動的サーベイランスシステム。

※4 新たな症状や状態により通常の日常生活が送れなくなった、学校を休んだ、医療機関で治療を受けたと報告された人を含む。

※5 VAERSの報告のうち、入院、入院期間の延長、命にかかわる疾患、後遺障害、先天性異常または欠損、及び死亡は、重篤に分類。 ※6 表中のマーカーはCDCによる数値の訂正部分であり、原典ママ。

1. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Su JR, Myers TR, Gee J, Panchanathan SS, Thompson D, Shimabukuro TT, Shay DK. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5-11 Years - United States, October 12-January 1, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Jan 13;72(2):39-43. doi: 10.15585/mmwr.mm7202a5. PMID: 36634021.