

2. 本日の論点：【1】小児（生後6ヶ月～4歳）に対する新型コロナワクチンの接種について
 （1）有効性及び安全性について

生後6ヶ月～4歳の小児に対するファイザー社製ワクチンの有効性（審査報告書）

PMDAは、審査報告書において、生後6ヶ月～4歳の小児に対するファイザー社製ワクチンの接種（初回シリーズ：1、2及び3回接種）について、臨床試験における免疫原性試験の結果等に基づいて、一定の有効性が期待できると判断している。また、この臨床試験において、3回目接種後7日以降における発症予防効果は73.2%と報告されている。

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）：

- 6カ月～1歳及び2～4歳の小児のそれぞれにおける免疫原性及び安全性を検討する海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591007試験）を実施した。
- 第Ⅰ相パートでは用量検討を行い、本剤の2回目接種後の安全性及び免疫原性の結果から、いずれの年齢層においても3μgを選択した。
- その後、続く第Ⅱ/Ⅲ相パートにおいて、用法・用量は治験薬（本剤3μg又はプラセボ）を21日間隔で2回（Day1及びDay19～23）、その後少なくとも8週間経過した後に1回、筋肉内接種することとされた。
- この結果、3回目接種1カ月後の免疫原性（表7）は、いずれの年齢層においても事前に規定した基準※1が達成された。また、デルタ株及びオミクロン株（BA.1）に対する中和抗体価について、本剤3回目接種前と本剤3回目接種1カ月後を比較することで評価され、いずれの年齢においても、3回目接種により中和抗体価の上昇が示された。
- 有効性評価集団※2で治験薬3回目接種7日以降のCOVID-19確定例は本剤群13例、プラセボ群21例であり、発症予防について、観察期間で調整したVE〔両側95%CI〕は73.2〔43.8, 87.6〕%であった。COVID-19確定例から検出されたSARS-CoV-2は、不明1例を除きいずれもオミクロン株※3だった※4。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- C4591007試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートにおいて、本剤3回目接種後1カ月時点の中和抗体価のGMR及び抗体応答率の差について、免疫ブリッジに係る成功基準が達成されたこと、中和抗体価の部分集団解析でも被験者背景による大きな差異は認められなかったこと等から、C4591001試験で確認されているCOVID-19発症予防効果を踏まえると、6カ月～4歳の小児における本剤の一定の有効性は期待できると判断する。

表7 3回目接種1カ月後の中和抗体のGMT及び応答率（3回目接種後の評価可能免疫原性集団^{a)}）

年齢層	GMT			抗体応答率		
	N	GMT	両側95%CI	N	n (%)	両側95%CI
2～4歳 ^{a)}	143	1535.2	[1388.2, 1697.8]	141	141 (100.0)	[97.4, 100.0]
16～25歳 ^{b)}	170	1180.0	[1066.6, 1305.4]	170	168 (98.8)	[95.8, 99.9]
2～4歳と16～25歳 ^{b)} の比較	GMR	1.30	[1.13, 1.50]	差	1.2	[-1.5, 4.2]
6カ月～1歳 ^{a)}	82	1406.5	[1211.3, 1633.1]	80	80 (100.0)	[95.5, 100.0]
16～25歳 ^{b)}	170	1180.0	[1066.6, 1305.4]	170	168 (98.8)	[95.8, 99.9]
6カ月～1歳と16～25歳 ^{b)} の比較	GMR	1.19	[1.00, 1.42]	差	1.2	[-3.4, 4.2]

N=解析対象例数、n=抗体応答の認められた被験者数

a) 表6の2回目接種後の評価可能免疫原性集団と重複しない集団

b) 表6の16～25歳^{①②}と重複しない集団。2～4歳及び6カ月～1歳は、同一の16～25歳^③の集団とそれぞれ比較した。

表10 本剤3回目接種前及び接種1カ月後のSARS-CoV-2の変異株に対する中和抗体価（GMT〔両側95%CI〕）
 （第Ⅱ/Ⅲ相パート評価可能免疫原性集団）

		C4591007試験		C4591001試験
		2～4歳（本剤3μg） N=34	6カ月～1歳（本剤3μg） N=32	18～55歳（本剤30μg） N=40
参照株	3回目接種前	70.1 [51.1, 96.0]	103.7 [78.4, 137.3]	33.9 [26.1, 44.1]
	3回目接種1カ月後	471.4 [344.6, 644.8]	640.0 [502.6, 815.0]	1067.1 [834.4, 1364.5]
デルタ株	3回目接種前	68.0 [49.5, 93.3]	94.1 [67.9, 130.5]	36.4 [26.5, 49.9]
	3回目接種1カ月後	471.4 [341.2, 651.1]	606.3 [455.5, 806.9]	1153.6 [886.4, 1501.4]
オミクロン株（BA.1）	3回目接種前	14.0 [10.6, 18.5]	16.3 [12.8, 20.8]	12.7 [11.0, 14.8]
	3回目接種1カ月後	82.5 [55.4, 122.9]	127.5 [90.2, 180.1]	340.0 [253.8, 455.6]

N=解析対象例数

表 有効性評価集団におけるワクチンの有効性（3回目接種後7日以降の発症予防効果）

	COVID-19確定例		VE 〔両側95%CI〕
	本剤	プラセボ	
6ヶ月～4歳 本剤群：794例、プラセボ群：351例	13	21	73.2% 〔43.8, 87.6〕
6カ月～1歳 本剤群：296例、プラセボ群：147例 観察期間：中央値1.9ヶ月（範囲0.0～4.9ヶ月）	4	8	75.8% 〔9.7, 94.7〕
2～4歳 本剤群：498例、プラセボ群：204例 観察期間：中央値2.4ヶ月（範囲0.0～4.9ヶ月）	9	13	71.8% 〔28.6, 89.4〕

※1 中和抗体価のGMRの両側95%CIの下限値が0.67を上回り、点推定値は0.8以上、及び抗体応答率の差の両側95%CIの下限値が-10%を上回ることを基準とした。

※2 2022年6月17日時点のデータ。本剤群：794例、プラセボ群：351例。COVID-19感染歴のない集団で評価。 ※3 内訳はBA.2が27例、BA.4が3例、BA.5が2例及びBA.1系統が1例。

※4 この結果は、C4591007試験の有効性について事前に計画されていたCOVID-19確定例が少なくとも21例集積した時点で解析が実施され、追加で結果が報告されたもの。

2. 本日の論点：【1】小児（生後6ヶ月～4歳）に対する新型コロナワクチンの接種について
 (1) 有効性及び安全性について

生後6ヶ月～4歳の小児に対するファイザー社製ワクチンの安全性（審査報告書）

審査報告書において、生後6ヶ月～4歳の小児に対するファイザー社製ワクチンの接種について、臨床試験においては3回目接種後1か月までの有害事象の割合は、実薬群とプラセボ（生理食塩水）群とで大きな差はなかったこと等が報告されており、PMDAは、臨床試験における安全性解析の結果に基づいて、安全性に重大な懸念は認められないと判断している。

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）：

- 1回、2回及び3回接種後の反応原性事象は右表の通り。また、有害事象は、
 - 2～4歳：本剤群18.7%（344/1,835例）、プラセボ群18.7%（171/915例）
 - 6カ月～1歳：本剤群30.1%（355/1,178例）、プラセボ群27.1%（162/598例）
 に認められた。

また、治験薬3回目接種1か月後までに、本剤群で認められた有害事象及びその副反応（主なもの）は右下表の通り。

- 重篤な有害事象は、データカットオフ日（2022年4月29日）までに、
 - 2～4歳：本剤群0.7%（12/1,835例）、プラセボ群0.9%（8/915例）
 - 6カ月～1歳：本剤群1.4%（17/1,178例）、プラセボ群2.3%（14/598例）
 に認められた。

2～4歳の本剤群の発熱及び四肢痛、6カ月～1歳のプラセボ群のチアノーゼを除き、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。

- なお、安全性解析対象集団における治験薬3回目接種からの観察期間の中央値は、2～4歳及び6カ月～1歳でそれぞれ1.4カ月（範囲：0.0～3.2カ月）及び1.3カ月（0.0～3.2カ月）であった。

PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 被験者の多くに認められた反応原性事象（局所反応及び全身反応）のほとんどは軽度又は中等度であり回復性が認められている。また、反応原性事象以外の有害事象の発現割合は低く、ほとんどは軽度又は中等度であること等を確認し、現時点で得られている情報からは、6カ月～4歳の小児における本剤の安全性に重大な懸念は認められていないと判断した。
- ただし、6カ月～4歳の小児における安全性情報は限られていること等から、製造販売後には当該年齢層の小児における本剤の安全性情報を収集し、得られた情報に基づき適時適切に安全対策措置の内容を見直す必要がある。

表4 接種後7日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

事象名	接種回数	2～4歳		6カ月～1歳			
		本剤群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)	本剤群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)		
局所反応				局所反応			
局所反応 (全体)	1回目	648/1,825 (35.5)	229/909 (25.2)	局所反応 (全体)	1回目	279/1,173 (23.8)	104/595 (17.5)
	2回目	645/1,779 (36.3)	205/878 (23.3)		2回目	248/1,147 (21.6)	79/591 (13.4)
	3回目	174/552 (31.5)	41/262 (15.6)		3回目	75/365 (20.5)	26/170 (15.3)
注射部位疼痛	1回目	559/1,814 (30.8)	186/905 (20.6)	注射部位疼痛	1回目	192/1,159 (16.6)	66/591 (11.2)
	2回目	550/1,772 (31.0)	178/877 (20.3)		2回目	171/1,137 (15.0)	50/590 (8.5)
	3回目	146/547 (26.7)	35/262 (13.4)		3回目	58/362 (16.0)	20/170 (11.8)
発熱	1回目	160/1,825 (8.8)	77/909 (8.5)	発熱	1回目	124/1,173 (10.6)	44/595 (7.4)
	2回目	202/1,779 (11.4)	50/878 (5.7)		2回目	107/1,147 (9.3)	39/591 (6.6)
	3回目	60/552 (10.9)	9/262 (3.4)		3回目	26/365 (7.1)	9/170 (5.3)
腫脹	1回目	67/1,825 (3.7)	26/909 (2.9)	腫脹	1回目	46/1,173 (3.9)	15/595 (2.5)
	2回目	102/1,779 (5.7)	18/878 (2.1)		2回目	45/1,147 (3.9)	9/591 (1.5)
	3回目	17/552 (3.1)	3/262 (1.1)		3回目	10/365 (2.7)	3/170 (1.8)
全身反応				全身反応			
全身反応 (全体)	1回目	693/1,825 (38.0)	354/909 (38.9)	全身反応 (全体)	1回目	715/1,173 (61.0)	346/595 (58.2)
	2回目	599/1,779 (33.7)	283/878 (32.2)		2回目	640/1,147 (55.8)	298/591 (50.4)
	3回目	170/552 (30.8)	77/262 (29.4)		3回目	188/365 (51.5)	77/170 (45.3)
発熱	1回目	95/1,824 (5.2)	48/909 (5.3)	発熱	1回目	85/1,173 (7.2)	43/595 (7.2)
	2回目	88/1,779 (4.9)	46/878 (5.2)		2回目	85/1,147 (7.4)	36/591 (6.1)
	3回目	28/552 (5.1)	11/262 (4.2)		3回目	25/365 (6.8)	10/170 (5.9)
疲労	1回目	539/1,813 (29.7)	277/905 (30.6)	食欲減退	1回目	257/1,159 (22.2)	125/591 (21.2)
	2回目	456/1,772 (25.7)	201/877 (22.9)		2回目	252/1,137 (22.2)	106/590 (18.0)
	3回目	134/547 (24.5)	57/262 (21.8)		3回目	73/362 (20.2)	23/170 (13.5)
頭痛	1回目	81/1,813 (4.5)	44/905 (4.9)	腫脹状態	1回目	313/1,159 (27.0)	173/591 (29.3)
	2回目	81/1,772 (4.6)	36/877 (4.1)		2回目	271/1,137 (23.8)	125/590 (21.2)
	3回目	27/547 (4.9)	11/262 (4.2)		3回目	72/362 (19.9)	22/170 (12.9)
悪寒	1回目	41/1,813 (2.3)	22/905 (2.4)	易刺激性	1回目	593/1,159 (51.2)	279/591 (47.2)
	2回目	53/1,772 (3.0)	23/877 (2.6)		2回目	539/1,137 (47.4)	240/590 (40.7)
	3回目	18/547 (3.3)	7/262 (2.7)		3回目	158/362 (43.6)	64/170 (37.6)
嘔吐	1回目	54/1,813 (3.0)	24/905 (2.7)				
	2回目	61/1,772 (3.4)	29/877 (3.3)				
	3回目	9/547 (1.6)	10/262 (3.8)				
下痢	1回目	139/1,813 (7.7)	72/905 (8.0)				
	2回目	118/1,772 (6.7)	64/877 (7.3)				
	3回目	28/547 (5.1)	13/262 (5.0)				
筋肉痛	1回目	43/1,813 (2.4)	15/905 (1.7)				
	2回目	46/1,772 (2.6)	21/877 (2.4)				
	3回目	11/547 (2.0)	4/262 (1.5)				
関節痛	1回目	14/1,813 (0.8)	18/905 (2.0)				
	2回目	24/1,772 (1.4)	9/877 (1.0)				
	3回目	7/547 (1.3)	2/262 (0.8)				

N：解析対象例数（被験者日誌で各回の事象の発現有無に関する記入があった例数）、n：発現例数

表 有害事象及びその副反応（主なもの）

	本剤群		プラセボ群	
	有害事象 n(%)	副反応 n(%)	有害事象 n(%)	副反応 n(%)
2～4歳				
嘔吐	50 (2.7)	2 (0.1)	30 (3.3)	2 (0.2)
下痢	26 (1.4)	4 (0.2)	18 (2.0)	4 (0.4)
発熱	55 (3.0)	9 (0.5)	27 (3.0)	3 (0.3)
注射部位疼痛	11 (0.6)	10 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.5)
6ヶ月～1歳				
嘔吐	47 (4.0)	8 (0.7)	29 (4.8)	4 (0.7)
下痢	39 (3.3)	9 (0.8)	17 (2.8)	5 (0.8)
生菌	12 (1.0)	0	8 (1.3)	0
発熱	54 (4.6)	6 (0.5)	28 (4.8)	0

生後6ヶ月～4歳の小児に対する接種の対象者について（審査報告書、添付文書）

生後6ヵ月～4歳用のファイザー社ワクチンは、薬事審査において以下のように評価された上で、生後6ヵ月～4歳の小児を対象に決められた間隔で合計3回接種することとされている。

【特例承認に係る報告書】（令和4年9月15日） 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

PMDAの判断（抜粋、下線は事務局で追記）

9. 報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、生後6ヵ月～4歳の小児における本品目のSARS-CoV-2による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性に重大な懸念は認められておらず、許容可能と考える。本品目は本邦で初めての6ヵ月～4歳の小児に対するSARS-CoV-2による感染症の予防を目的とするワクチンであり、期待されるベネフィットを踏まえると本品目の臨床的意義はあると考える。（以下略）

【添付文書（コミナティ筋注6ヵ月～4歳用）】（2022年10月）（一部抜粋、下線は事務局で追記）

6.用法及び用量

本剤を日局生理食塩液2.2mLにて希釈する。

1回0.2mLを合計3回、筋肉内に接種する。2回目は通常、3週間の間隔で、3回目は2回目の接種から少なくとも8週間経過した後に接種する。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

6ヶ月以上4歳以下の者

7.2 接種間隔

1回目の接種から3週間、2回目の接種から8週間を超えた場合には、できる限り速やかに次回の接種を実施すること。