

オミクロン株対応2価ワクチンの初回接種の対象者について (審査報告書、添付文書)

第48回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

資料
1

2023(令和5)年8月2日

ファイザー社オミクロン株対応2価ワクチンによる初回接種は、薬事審査において以下のように評価された上で、5歳以上の者を対象に、決められた間隔で合計2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7月25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

提出された資料から、本2価ワクチン(起源株/BA.4-5)6カ月～4歳の小児に対する追加免疫及び**6カ月以上の全年齢層に対する初回免疫について**、提出された資料やこれまでに得られている知見を踏まえると、**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、安全性についてもこれまでと同様に許容可能と想定する**。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえたベネフィットリスクバランスの判断の下で、**本2価ワクチン(起源株/BA.4-5)の6カ月～4歳の小児に対する追加免疫及び6カ月以上の全年齢層に対する初回免疫を可能とすること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RTU筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5))】(2023年8月)

※コミナティRTU筋注(2価:起源株/オミクロン株BA.1)(2023年8月)の添付文章においても以下の項目に同じ記載が追加
(初回免疫に関する記載を抜粋、下線は事務局で追記)

6. 用法及び用量 初回免疫として、1回0.3mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1.1 接種対象者 **12歳以上の者**

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

【添付文書(コミナティ筋注5～11歳用(2価:起源株/オミクロン株BA.4-5))】(2023年8月)

(初回免疫に関する記載を抜粋、下線は事務局で追記)

6. 用法及び用量 初回免疫として、1回0.2mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1.1 接種対象者 **5歳以上11歳以下の者**

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

2. 本日の論点【1】オミクロン株対応2価ワクチン等について (1) オミクロン株対応2価ワクチンの初回接種等について

ファイザー社オミクロン株対応2価ワクチン (BA.4-5対応型) の初回接種における有効性 (審査報告書)

第48回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

資料
1

2023(令和5)年8月2日

PMDAは審査報告書において、生後6か月～12歳未満の者におけるファイザー社オミクロン株対応2価ワクチン(起源株/BA.4-5)と12歳以上の者における同2価ワクチン(起源株/BA.4-5及び起源株/BA.1)について、臨床試験における追加接種での免疫原性や、非臨床試験における初回接種での免疫原性のデータ等から、初回接種を可能とすることは合理的で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) :

- 2価ワクチンの追加接種に係る臨床試験において、2価ワクチン接種後のオミクロン株BA.4/BA.5に対する免疫応答は、1価ワクチン(起源株)よりも改善することが確認された(表3、5、7)。また、オミクロン株のXBB.1.5を含む他の亜系統に対する免疫応答も確認された
- 米国CDCの報告によると、オミクロン株流行期において、2価ワクチンは、1価ワクチンと比較して、COVID-19に対する入院等の予防効果が高い。
- 非臨床試験(マウス)において、2価ワクチンの初回接種(21日間隔で2回)後、7日及び1ヶ月時点で、起源株及びオミクロン株(BA.1、BA.2、BA.2.12.1及びBA.4-5)に対する中和抗体の産生が認められた。

PMDAの判断 (抜粋・要約) :

- 2価ワクチンを追加接種として接種されたC4591044試験コホートの被験者においては、オミクロン株亜系統に対して中和抗体を誘導することを確認した。また、非臨床試験の結果ではあるが、2価ワクチンの初回接種により、起源株も含め、評価されたオミクロン株亜系統(BA.1、BA.2、BA.2.12.1及びBA.4-5)に対して広範な中和抗体の誘導を確認した。
- 1価ワクチン(起源株)ではオミクロン株に対しては十分な保護効果が得られないことが報告されていることも踏まえると、オミクロン株に対応した2価ワクチンの初回接種を可能とすることは合理的であると考えます。
- 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対応を検討する必要がある。

表3 6か月以上5歳未満の小児におけるSARS-CoV-2血清中和抗体価 (SARS-CoV-2感染歴を問わない集団における解析を抜粋)

測定株	2価ワクチン(起源株/BA.4-5) 4回目接種後			C4591007試験第Ⅱ/Ⅲ相パート1価ワクチン(起源株)3回接種後	
	n1又はn2/n1	GMT、GMFR又は抗体応答率 [両側95%CI]		n1又はn2/n1	GMT、GMFR又は抗体応答率 [両側95%CI]
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	GMT	58	1695.2 [1151.8, 2494.9]	54	607.9 [431.1, 857.2]
	GMFR	54	9.1 [6.3, 13.3]	54	8.6 [6.3, 11.7]
	抗体応答率 (%)	38/54	70.4 [56.4, 82.0]	33/54	61.1 [46.9, 74.1]

表5 5歳以上12歳未満の小児におけるSARS-CoV-2血清中和抗体価 (SARS-CoV-2感染歴を問わない集団における解析を抜粋)

測定株	2価ワクチン(起源株/BA.4-5) 4回目接種後			C4591007試験第Ⅱ/Ⅲ相パート1価ワクチン(起源株)3回接種後	
	n1又はn2/n1	GMT、GMFR又は抗体応答率 [両側95%CI]		n1又はn2/n1	GMT、GMFR又は抗体応答率 [両側95%CI]
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	GMT	102	2189.9 [1742.8, 2751.7]	113	1393.6 [1175.8, 1651.7]
	GMFR	101	4.5 [3.8, 5.4]	112	5.6 [4.5, 6.9]
	抗体応答 (%)	54/101	53.5 [43.3, 63.5]	59/112	52.7 [43.0, 62.2]

表7 18歳以上の者におけるSARS-CoV-2 (オミクロン株BA.4/BA.5) 血清中和抗体価 (GMT、GMRの比較抜粋)

SARS-CoV-2感染歴を問わない	2価ワクチン(起源株/BA.4-5) 4回目接種				C4591031試験サブ試験E1価ワクチン(起源株)4回目接種		GMR [両側95%CI]
	n	GMT [両側95%CI]	n	GMT [両側95%CI]	n	GMT [両側95%CI]	
	18~55歳 (N=297)			55歳超 (N=286)		55歳超 (N=289)	
		282	3373.4 [3000.3, 3793.0] ^{a)}	273	1160.7 [1030.3, 1307.7]	2.91 [2.45, 3.44]	
	294	4254.2 [3779.6, 4788.4]	282	4344.4 [3850.2, 4902.1] ^{b)}		0.98 [0.83, 1.16]	

注) 表3、5、7の略語: N: 解析対象例数、n1: 評価時点の抗体価データが得られた例数、n2: 抗体価がベースライン値(ベースライン値がLLOQ未満の場合はLLOQ値)から4倍以上上昇した例数、GMT: 幾何平均交代価、GMFR: 4回目接種後のGMT/4回目接種前のGMT又は3回接種後のGMT/3回接種前のGMTの上昇倍率

2. 本日の論点【1】オミクロン株対応2価ワクチン等について (1) オミクロン株対応2価ワクチンの初回接種等について

ファイザー社オミクロン株対応2価ワクチン (BA.4-5対応型) の初回接種における安全性 (審査報告書)

第48回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

資料
1

2023(令和5)年8月2日

PMDAは審査報告書において、現時点で生後6か月～12歳未満の者におけるファイザー社オミクロン株対応2価ワクチン(起源株/BA.4-5)と12歳以上の者における同2価ワクチン(起源株/BA.4-5及び起源株/BA.1)の初回接種について、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) :

臨床試験での安全性プロファイル :

✓ 6か月～4歳の小児：2価ワクチン(起源株/BA.4-5)を4回目接種した群において、反応原性事象(局所反応及び全身反応)の発現割合は、各年齢層で1価ワクチン(起源株)の初回接種(3回接種)の臨床試験と比較して概ね低い傾向が認められ、Grade 3又はGrade 4の事象は認められなかった。接種後1か月までに重度・重篤な有害事象、即時型有害事象(治験ワクチン接種後30分以内に発現した事象)、臨床的に注目すべき有害事象(リンパ節症、発疹、アナフィラキシー/過敏症、虫垂炎、ベル麻痺、心筋炎・心膜炎)及び死亡例の報告はなく、得られているデータから新たな懸念は認められなかった。

✓ 他の年齢層：これまでに確認されている安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の懸念は認められていない

製造販売後の安全性情報 :

2023年1月15日時点において、6か月以上の全年齢層における2価ワクチン(起源株/BA.4-5)に関連する市販後の有害事象報告は8,133例24,716件あった。臨床イベントを伴う有害事象の大部分は疲労、頭痛、発熱等の反応原性事象であり、その他はCOVID-19、四肢痛、リンパ節症、浮動性めまい等が多く報告された。6か月～4歳の小児の報告は54例あり、そのうち重篤な有害事象は血管浮腫1件であった。最新のAbbreviated Summary Monthly Safety Report(2023年3月16日～同年4月15日)における有害事象報告についても確認し、新たな懸念は確認されていない。

PMDAの判断 (抜粋・要約) :

- これまでに行われている臨床試験成績や製造販売後の安全性情報から、2価ワクチンにおける安全性プロファイルはこれまでに確認されている安全性プロファイルと同様と考えられ、現時点で新たな懸念は認められておらず、2価ワクチンの安全性は許容可能と考える。ただし、6か月～4歳の小児に対する2価ワクチンの接種経験は限定的であることから、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき速やかに評価を行い、必要な情報を医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要がある。

【生後6ヶ月～4歳】

表4 治験薬接種後7日間における反応原性事象の発現状況(安全性解析対象集団、C4591048試験サブ試験B(グループ2))

N: 解析対象例数、n: 発現例数 a) N=22

6か月～1歳 (N=24)			2～4歳 (N=36)		
事象名	n (%)		事象名	n (%)	
局所反応	全体	2 (8.3)	局所反応	全体	12 (33.3)
	注射部位疼痛	0 (-) ^{a)}		注射部位疼痛	10 (27.8)
	発赤	2 (8.3)		発赤	3 (8.3)
	腫脹	1 (4.2)		腫脹	1 (2.8)
全身反応	全体	5 (20.8)	全身反応	全体	12 (33.3)
	発熱	1 (4.2)		発熱	0 (-)
	食欲減退	1 (4.5) ^{a)}		疲労	11 (30.6)
	傾眠状態	2 (9.1) ^{a)}		頭痛	1 (2.8)
	易刺激性	4 (18.2) ^{a)}		悪寒	1 (2.8)
			嘔吐	1 (2.8)	
			下痢	2 (5.6)	
			筋肉痛	0 (-)	
			関節痛	1 (2.8)	

【5～11歳】

表6 治験薬接種後7日間における反応原性事象の発現状況

(安全性解析対象集団、C4591048試験サブ試験D(グループ2))

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 1つ以上の症状の有無が日誌に記載されていた例数

5～11歳 (N=111) ^{a)}		
事象名	n (%)	
局所反応	全体	74 (66.7)
	注射部位疼痛	71 (64.0)
	発赤	8 (7.2)
	腫脹	5 (4.5)
全身反応	全体	58 (52.3)
	発熱	5 (4.5)
	疲労	45 (40.5)
	頭痛	28 (25.2)
	悪寒	10 (9.0)
	嘔吐	4 (3.6)
	下痢	4 (3.6)
	筋肉痛	15 (13.5)
関節痛	10 (9.0)	

【18歳超】

表8 治験薬接種後7日間における反応原性事象の発現状況(安全性解析対象集団、C4591044試験コホート2及びコホート3統合)

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) N=309、b) N=300

事象名	18～55歳	55歳超	
	N=310	N=301	
	n (%)	n (%)	
局所反応	全体	240 (77.4)	174 (57.8)
	注射部位疼痛	236 (76.1)	172 (57.1)
	発赤	20 (6.5) ^{a)}	14 (4.0) ^{b)}
	腫脹	22 (7.1) ^{a)}	8 (2.7) ^{b)}
全身反応	全体	229 (74.1) ^{a)}	162 (53.8)
	発熱	15 (4.9) ^{a)}	13 (4.3) ^{b)}
	疲労	189 (61.2) ^{a)}	116 (38.5)
	頭痛	144 (46.6) ^{a)}	92 (30.7) ^{b)}
	悪寒	68 (22.0) ^{a)}	36 (12.0) ^{b)}
	嘔吐	6 (1.9) ^{a)}	2 (0.7) ^{b)}
	下痢	33 (10.7) ^{a)}	29 (9.6)
	筋肉痛	94 (30.4) ^{a)}	54 (18.0) ^{b)}
関節痛	46 (14.9) ^{a)}	36 (12.0) ^{b)}	