

## オミクロン株対応 2価ワクチンの接種間隔短縮について

### 1. 接種間隔に係る状況

- オミクロン株対応 2価ワクチンについて、令和4年9月12日開催の医薬品第二部会において
  - モデルナ社の2価(起源/オミクロン BA.1) ワクチンは接種間隔3カ月以上の臨床データが提出されているが、ファイザー社の2価(起源/オミクロン BA.1) ワクチンは接種間隔5カ月以上の臨床データが提出されていること
  - 実際の接種における混乱を考え、両社の2価(起源/オミクロン BA.1) ワクチンの接種間隔は統一する、1価(起源) ワクチンの接種間隔(5カ月以上)と揃える対応を行った方がよいとの理由から、接種間隔として「5カ月以上」が適当と判断されている。
- 同部会において、海外ではより短い期間の接種間隔が設定されていること等を踏まえ、接種間隔をより短い期間で設定するべきではないか、という意見があり、接種間隔の短縮について、情報を整理した上で10月下旬までに結論を得ることとされた。

### 2. 有効性/安全性に関する情報

<モデルナ社ワクチンについて>

- ① オミクロン株 BA.1 系統のSタンパク質をコードする mRNA であるイムエラソメランを有効成分とする2価(起源/オミクロン) ワクチンにおいて、接種間隔3カ月以上での追加接種に係る臨床試験データが提出されており、中和抗体価の上昇が認められ、安全性についても特段の懸念は報告されていない。

#### 【臨床試験概要】

- ・ 初回免疫として1価(起源) ワクチン 100  $\mu$ g を2回、1回目の追加接種として1価(起源) ワクチン 50  $\mu$ g を接種した18歳以上の者を対象に、1回目の追加接種から3カ月以上経過後に2回目の追加接種として2価(起源/オミクロン BA.1) ワクチン又は1価(起源) ワクチンを接種した際の安全性及び免疫原性が検討された。

#### 【有効性】

- ・ 2価(起源/オミクロン BA.1) ワクチンについて、1価(起源) ワクチンを対照としたオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体価の GMR の値は 1.745 であり、両側 97.5%信頼区間の下限値は事前に規定された優越性の基準値である 1.0 を上回ったことから、1価(起源) ワクチンに対する優越性が示された。また、オミクロン

株 BA.1 系統に対する中和抗体の抗体応答率は対照群よりも 1.5% 高く、両側 97.5% 信頼区間の下限値は事前に規定された非劣性の限界値である -10% を上回ったことから、1 価（起源）ワクチンに対する非劣性が示された。（令和 4 年 9 月 7 日付け独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「特例承認に係る報告書」（スパイクボックス筋注）（以下、「特例承認に係る報告書（スパイクボックス筋注）」）、表 6）

表 6 オミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する血清中和抗体価の比較（50%阻害希釈倍率）（PPSI-Neg）

	オミクロン株 BA.1 系統		起源株	
	パート G	パート F	パート G	パート F
	2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン 50 µg N=334	1 価（起源）ワクチン 50 µg N=260	2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン 50 µg N=334	1 価（起源）ワクチン 50 µg N=260
2 回目追加接種前				
n	334	260	334	260
GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	298.127 [258.753, 343.492]	332.023 [282.047, 390.854]	1,266.743 [1,120.190, 1,432.469]	1,520.998 [1,352.766, 1,710.151]
2 回目追加接種 28 日後				
n	334	260	334	260
GMT [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	2,372.424 [2,070.634, 2718.200]	1,473.462 [1,270.849, 1,708.379]	5,977.257 [5,321.897, 6,713.320]	5,649.331 [5,056.848, 6,311.231]
GMFR [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	7.958 [7.181, 8.819]	4.438 [3.971, 4.960]	4.719 [4.358, 5.109]	3.714 [3.420, 4.034]
GLSM [両側 95%CI] <sup>b)</sup>	2,479.890 [2,264.472, 2,715.801]	1,421.243 [1,282.975, 1,574.412]	6,422.323 [5,990.117, 6,885.714]	5,286.626 [4,887.065, 5,718.855]
GMR [両側 97.5%CI] <sup>b)</sup> (2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン／1 価（起源）ワクチン)	1.745 [1.493, 2.040]		1.215 [1.078, 1.370]	
抗体応答率				
N1	333	258	334	260
n <sup>c)</sup>	333	256	334	260
抗体応答率 (%) [両側 95%CI] <sup>d)</sup>	100 [98.9, 100]	99.2 [97.2, 99.9]	100 [98.9, 100]	100 [98.6, 100]
抗体応答率の差 [両側 97.5%CI] <sup>e)</sup> (2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン－1 価（起源）ワクチン)	1.5 [-1.1, 4.0]		0	

N=解析対象例数、N1=初回免疫前及び 2 回目追加接種後の両時点で欠測データがない例数、n=評価時点で欠測データがない例数  
抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入りできない場合、解析には ULOQ の値が用いられた（定量範囲（LLOQ～ULOQ）：19.85～15,502.7（オミクロン株 BA.1 系統）、18.5～45,118（起源株））

a) 両側 95%CI は抗体価又は抗体価増加倍率の対数変換値について t 分布を仮定し算出

b) 年齢層（65 歳未満／65 歳以上）及び 2 回目追加接種前の抗体価で調整し、2 回目追加接種後の抗体価を従属変数とし、接種群（2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン／1 価（起源）ワクチン）を固定効果とした共分散分析

c) 抗体応答の定義（初回免疫前の抗体価（LLOQ 未満の場合は LLOQ）から 4 倍以上の上昇）を満たした例数。ただし、初回免疫前の抗体価の情報がない被験者については、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陰性であった場合、初回免疫前の抗体価を LLOQ 未満とみなし、初回免疫前の SARS-CoV-2 検査陽性であった場合、初回免疫前の抗体価欠損として取り扱い、抗体応答評価の対象外とした。初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の情報がない場合には、2 回目追加接種前の SARS-CoV-2 検査結果を初回免疫前の SARS-CoV-2 検査の結果とみなした。

d) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

e) 両側 97.5%CI は年齢層で調整した層別 Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

（特例承認に係る報告書（スパイクボックス筋注）より引用）

## 【安全性】

- ・ 特定有害事象（治験薬接種後 7 日間）の発現割合は、2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン 50 µg と 1 価（起源）ワクチン 50 µg との間で同程度であり、Grade 3

以上の事象についても、発現割合が高くなる事象はなかった（特例承認に係る報告書（スパイクバックス筋注）、表 7 及び表 13）。局所性の特定有害事象の持続期間の中央値は 2.0 日（範囲：1～10 日）、全身性の特定有害事象の持続期間の中央値は 2.0 日（範囲：1～21 日）であった。

表 7 治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象（特定有害事象解析対象集団）

	パート G 2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン 50 µg N=437			パート F 1 価（起源）ワクチン 50 µg N=351		
	N1	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	N1	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
局所性（全体）	437	347 (79.4)	15 (3.4)	351	279 (79.5)	12 (3.4)
疼痛	437	338 (77.3)	4 (0.9)	351	269 (76.6)	4 (1.1)
紅斑（発赤）	437	30 (6.9)	9 (2.1)	351	13 (3.7)	2 (0.6)
腫脹／硬結	437	30 (6.9)	5 (1.1)	351	23 (6.6)	5 (1.4)
リンパ節症 <sup>a)</sup>	437	76 (17.4)	1 (0.2)	351	54 (15.4)	4 (1.1)
全身性（全体）	437	307 (70.3)	24 (5.5)	351	232 (66.1)	16 (4.6)
頭痛	437	192 (43.9)	5 (1.1)	350	144 (41.1)	2 (0.6)
疲労	437	240 (54.9)	15 (3.4)	350	180 (51.4)	11 (3.1)
筋肉痛	437	173 (39.6)	10 (2.3)	350	135 (38.6)	13 (3.7)
関節痛	437	136 (31.1)	4 (0.9)	350	111 (31.7)	3 (0.9)
悪心・嘔吐	437	45 (10.3)	1 (0.2)	350	35 (10.0)	0
悪寒	437	104 (23.8)	1 (0.2)	350	74 (21.1)	1 (0.3)
発熱 <sup>b)</sup>	436	19 (4.4)	1 (0.2)	351	12 (3.4)	0

N=解析対象例数、N1=イベントのデータを提出した例数、n=発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

（特例承認に係る報告書（スパイクバックス筋注）より引用）

表 13 2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン又は 1 価（起源）ワクチン接種後 7 日間における  
接種回別の特定有害事象の発現状況  
（特定有害事象解析対象集団、18 歳以上）

試験	P205 試験 パート G		P201 試験 パート B		P301 試験	
	2 価（起源／オミクロン BA.1）ワクチン 2 回目追加接種 50 µg N=437		1 価（起源）ワクチン 1 回目追加接種 50 µg N=167		1 価（起源）ワクチン 初回免疫（2 回目）100 µg N=14,691	
事象名	全体 n (%)	Gr 3 <sup>a)</sup> 以上 n (%)	全体 n (%)	Gr 3 <sup>a)</sup> 以上 n (%)	全体 n (%)	Gr 3 <sup>a)</sup> 以上 n (%)
局所性（全体）	347 (79.4)	15 (3.4)	143 (85.6)	8 (4.8)	13,029 (88.7) <sup>c)</sup>	1,023 (7.0) <sup>c)</sup>
疼痛	338 (77.3)	4 (0.9)	140 (83.8)	6 (3.6)	12,964 (88.3) <sup>c)</sup>	606 (4.1) <sup>c)</sup>
紅斑・発赤	30 (6.9)	9 (2.1)	8 (4.8)	1 (0.6)	1,274 (8.7) <sup>f)</sup>	287 (2.0) <sup>f)</sup>
腫脹／硬結	30 (6.9)	5 (1.1)	9 (5.4)	1 (0.6)	1,807 (12.3) <sup>f)</sup>	255 (1.7) <sup>f)</sup>
リンパ節症	76 (17.4)	1 (0.2)	34 (20.4)	1 (0.6)	2,092 (14.2) <sup>f)</sup>	68 (0.5) <sup>f)</sup>
全身性（全体）	307 (70.3)	24 (5.5)	126 (75.4)	12 (7.2)	11,678 (79.5) <sup>g)</sup>	2,350 (16.0) <sup>g)</sup>
頭痛	192 (43.9)	5 (1.1)	92 (55.1)	2 (1.2)	8,637 (58.8) <sup>f)</sup>	666 (4.5) <sup>f)</sup>
疲労	240 (54.9)	15 (3.4)	98 (58.7)	7 (4.2)	9,607 (65.4) <sup>f)</sup>	1,433 (9.8) <sup>f)</sup>
筋肉痛	173 (39.6)	10 (2.3)	82 (49.1)	5 (3.0)	8,529 (58.1) <sup>f)</sup>	1,321 (9.0) <sup>f)</sup>
関節痛	136 (31.1)	4 (0.9)	69 (41.3)	5 (3.0)	6,303 (42.9) <sup>f)</sup>	775 (5.3) <sup>f)</sup>
悪心・嘔吐	45 (10.3)	1 (0.2)	19 (11.4)	0	2,794 (19.0) <sup>f)</sup>	22 (0.1) <sup>f)</sup>
悪寒	104 (23.8)	1 (0.2)	59 (35.3)	0	6,500 (44.3) <sup>f)</sup>	191 (1.3) <sup>f)</sup>
発熱 <sup>b)</sup>	19 (4.4) <sup>c)</sup>	1 (0.2)	11 (6.6) <sup>d)</sup>	2 (1.2) <sup>d)</sup>	2,276 (15.5) <sup>h)</sup>	216 (1.5) <sup>h)</sup>

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Gr 3 : Grade 3

b) Grade 3 : 39～40℃、Grade 4 : 40℃超

c) N=436、d) N=166、e) N=14,688、f) N=14,687、g) N=14,690、h) N=14,682

（特例承認に係る報告書（スパイクバックス筋注）より引用）

- ・ 接種後 28 日間に認められた非特定有害事象（治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く）及び副反応の発現割合は、2 価（起源／オミクロン BA. 1）ワクチン 50  $\mu\text{g}$  で 18.5%（81/437 例）及び 5.7%（25/437 例）、1 価（起源）ワクチン 50  $\mu\text{g}$  で 20.7%（78/377 例）及び 5.8%（22/377 例）であり、同程度であった。発現割合が 1%（5 例）以上であったものは疲労 2.5%（11/437 例）、頭痛及び関節痛各 1.6%（7/437 例）、並びに筋肉痛、COVID-19 及び上気道感染各 1.1%（5/437 例）であった。
- ・ データカットオフ日（2022 年 4 月 27 日）までに、死亡に至った有害事象、2 価（起源／オミクロン BA. 1）ワクチン接種との因果関係が否定されない重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- ・ なお、治験薬接種後 7 日間に認められた特定有害事象を 1 回目の追加接種からの接種間隔別に解析した結果は以下の表 A 及び表 B のとおりであり、各接種間隔グループの被験者数が少数であるため発現割合の解釈には注意が必要であるものの、特定有害事象の発現状況に大きな違いはないと考えられる。

表 A 1 回目の追加接種から治験薬接種までの接種間隔別の接種後 7 日間の特定副反応の発現状況  
(2 価 (起源/オミクロン BA.1) ワクチン) (特定有害事象解析対象集団))

	88日以上118日未満 (N=106) n (%)	118日以上150日未満 (N=216) n (%)	150日以上 (N=113) n (%)
疼痛	87 (82.1)	161 (74.5)	89 (78.8)
発赤・紅斑	9 (8.5)	16 (7.4)	5 (4.4)
腫脹・硬結	8 (7.5)	17 (7.9)	5 (4.4)
リンパ節症 <sup>a)</sup>	18 (17.0)	40 (18.5)	18 (15.9)
頭痛	50 (47.2)	85 (39.4)	56 (49.6)
疲労	59 (55.7)	119 (55.1)	61 (54.0)
筋肉痛	42 (39.6)	82 (38.0)	49 (43.4)
関節痛	37 (34.9)	64 (29.6)	35 (31.0)
悪心・嘔吐	14 (13.2)	20 (9.3)	11 (9.7)
悪寒	27 (25.5)	51 (23.6)	26 (23.0)
発熱 <sup>b)</sup>	5 (4.7)	9 (4.2)	5 (4.5)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

(モデルナ社より提出された資料)

表 B 1 回目の追加接種から治験薬接種までの接種間隔別の接種後 7 日間の特定副反応の発現状況  
(1 価 (起源) ワクチン) (特定有害事象解析対象集団)

	88日以上118日未満 (N=85) n (%)	118日以上150日未満 (N=181) n (%)	150日以上 (N=82) n (%)
疼痛	60 (70.6)	144 (79.6)	63 (76.8)
発赤・紅斑	7 ( 8.2)	5 ( 2.8)	1 ( 1.2)
腫脹・硬結	12 (14.1)	8 ( 4.4)	2 ( 2.4)
リンパ節症 <sup>a)</sup>	9 (10.6)	34 (18.8)	10 (12.2)
頭痛	35 (41.2)	68 (37.8)	39 (47.6)
疲労	46 (54.1)	91 (50.6)	42 (51.2)
筋肉痛	34 (40.0)	70 (38.9)	30 (36.6)
関節痛	30 (35.3)	52 (28.9)	28 (34.1)
悪心・嘔吐	6 ( 7.1)	19 (10.6)	10 (12.2)
悪寒	18 (21.2)	33 (18.3)	23 (28.0)
発熱 <sup>b)</sup>	2 ( 2.4)	5 ( 2.8)	5 ( 6.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上 (口腔内体温)

(モデルナ社より提出された資料)

### <ファイザー社ワクチンについて>

- ① 2 価 (起源/オミクロン BA. 1) ワクチンの臨床試験における追加接種の接種間隔は5カ月以上であるものの、1 価 (オミクロン BA. 1) ワクチンを用いた3～6カ月間隔での臨床試験データが提出されており、中和抗体価の上昇が認められ、安全性についても特段の懸念は報告されていない。

### 【臨床試験概要】

- 初回免疫として1 価 (起源) ワクチン 30  $\mu\text{g}$  を2回、1 回目の追加接種として1 価 (起源) ワクチン 30  $\mu\text{g}$  を接種した18歳以上55歳以下の者を対象に、1 回目の追加接種から3～6カ月経過後に2 回目の追加接種として1 価 (オミクロン BA. 1) ワクチン又は1 価 (起源) ワクチンを接種した際の安全性及び免疫原性が検討された。

### 【有効性】

- 1 価 (オミクロン BA. 1) ワクチン 30  $\mu\text{g}$  群について、1 価 (起源) ワクチン 30  $\mu\text{g}$  群を対照としたオミクロン株 BA. 1 系統に対する中和抗体価の GMR の値は1.75であり、両側95%信頼区間の下限值は事前に規定された優越性の基準値である1.0を上回ったことから、1 価 (起源) ワクチン 30  $\mu\text{g}$  に対する優越性が示された。また、オミクロン株 BA. 1 系統に対する中和抗体の抗体応答率は対照群よりも23.0%高く、両側95%信頼区間の下限值は事前に規定された非劣性の限界値である-5%を上回ったことから、1 価 (起源) ワクチン 30  $\mu\text{g}$  に対する非劣性が示された。

**Table 10. Geometric Mean Ratios For Between Vaccine Group Comparison - Cohort 2 - Primary Immunogenicity Subset - Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After First Study Vaccination - Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)				
		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 (30 µg)		BNT162b2 OMI (30 µg)/ BNT162b2 (30 µg)
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>e</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95% CI <sup>e</sup> )	
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1/1 Month	132	1929.2 (1631.5, 2281.1)	141	1099.6 (932.0, 1297.4)	1.75 (1.39, 2.22)

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; GMR = geometric mean ratio; LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
 Note: Primary immunogenicity subset = a random sample of 175 participants in each vaccine group selected from the full expanded set.  
 Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at the first study vaccination and the 1-month post-first study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] at the first study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.  
 a. Protocol-specified timing for blood sample collection.  
 b. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given sampling time point.  
 c. GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ.  
 d. GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithms of the titers (BNT162b2 OMI [30 µg] - BNT162b2 [30 µg]) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).  
 PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06MAY2022 (08:21) Source Data: adva Table Generation: 18MAY2022 (06:47)  
 (Data Cutoff Date: 11MAR2022, Database Snapshot Date: 8APR2022) Output File:  
 /nda2 ubd/C4591031 D/adva s001 gmr pri inf eval

BNT162b2 OMI : 1 価 (オミクロン BA.1) ワクチン、BNT162b2 : 1 価 (起源) ワクチン  
 コミナティ RTU 筋注 令和 4 年 8 月 8 日付け製造販売承認事項一部変更承認申請資料  
 CTD 5.3.5.1.2 C4591031 Substudy D- Cohort 2- Interim Full Clinical Study Report (Table10)

**Table 11. Difference in Percentages of Participants With Seroresponse - Cohort 2 - Primary Immunogenicity Subset - Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After First Study Vaccination - Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/Sampling Time Point	Vaccine Group (as Randomized)				
		BNT162b2 OMI (30 µg)		BNT162b2 (30 µg)		Difference
		N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>a</sup>	n <sup>b</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	
SARS-CoV-2 neutralization assay - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	1/1 Month	130	81 (62.3) (53.4, 70.7)	140	55 (39.3) (31.1, 47.9)	23.0 (11.1, 34.3)

Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Note: Seroresponse is defined as achieving a  $\geq 4$ -fold rise from baseline (before the first dose of study vaccination). If the baseline measurement is below the LLOQ, the postvaccination measure of  $\geq 4 \times$  LLOQ is considered seroresponse. Note: Primary immunogenicity subset = a random sample of 175 participants in each vaccine group selected from the full expanded set. Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at the first study vaccination and the 1-month post-first study vaccination visits, negative NAAT [nasal swab] at the first study vaccination visit, and any unscheduled visit prior to the 1-month post-first study vaccination blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

a. N = number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at both the prevaccination time point and the given sampling time point. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with seroresponse for the given assay at the given sampling time point.

c. Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.

d. Difference in proportions, expressed as a percentage (BNT162b2 OMI [30  $\mu$ g] - BNT162b2 [30  $\mu$ g]).

e. 2-Sided CI based on the Miettinen and Nurminen method for the difference in proportions, expressed as a percentage.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06MAY2022 (08:21) Source Data: adva Table Generation: 18MAY2022 (06:47)  
(Data Cutoff Date: 11MAR2022, Database Snapshot Date: 8APR2022) Output File: /nda2\_ubd/C4591031\_D/adv\_a\_s001\_diff\_pri\_inf\_eval

BNT162b2 OMI : 1 価 (オミクロン BA.1) ワクチン、BNT162b2 : 1 価 (起源) ワクチン  
 コミナティ RTU 筋注 令和 4 年 8 月 8 日付け製造販売承認事項一部変更承認申請資料  
 CTD 5.3.5.1.2 C4591031 Substudy D- Cohort 2- Interim Full Clinical Study Report (Table11)

## 【安全性】

- 特定有害事象（治験薬接種後 7 日間）の発現割合は、1 価（オミクロン BA.1）ワクチン 30  $\mu$ g と 1 価（起源）ワクチン 30  $\mu$ g との間で同程度であり、Grade 3 以上の事象の発現割合も同程度であった（令和 4 年 9 月 7 日付け独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「特例承認に係る報告書」（コミナティ RTU 筋注）、表 15）。局所性の特定有害事象の持続期間の中央値は 1～2 日（範囲：1～19 日）、全身性の特定有害事象の持続期間の中央値は 1～2 日（範囲：1～17 日）であった。

表 15 特定有害事象の発現状況（サブ試験 D コホート 2、安全性解析対象集団）

		全体		Grade 3 以上	
		1 価 (起源) ワクチン 30 $\mu$ g (N=306)	1 価 (オミクロン BA.1) ワクチン 30 $\mu$ g (N=294)	1 価 (起源) ワクチン 30 $\mu$ g (N=306)	1 価 (オミクロン BA.1) ワクチン 30 $\mu$ g (N=294)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応	全体	243 (79.4)	231 (78.6)	—	—
	注射部位疼痛	240 (78.4)	229 (77.9)	3 (1.0)	2 (0.7)
	発赤	13 (4.2)	21 (7.1)	0	0
	腫脹	27 (8.8)	25 (8.5)	0	0
全身反応	全体	223 (72.9)	228 (77.6)	—	—
	疲労	185 (60.5)	189 (64.3)	8 (2.6)	10 (3.4)
	頭痛	138 (45.1)	140 (47.6)	6 (2.0)	6 (2.0)
	悪寒	80 (26.1)	93 (31.6)	3 (1.0)	4 (1.4)
	嘔吐	5 (1.6)	8 (2.7)	0	0
	下痢	36 (11.8)	25 (8.5)	2 (0.7)	0
	筋肉痛	87 (28.4)	99 (33.7)	3 (1.0)	2 (0.7)
	関節痛	46 (15.0)	69 (23.5)	0	3 (1.0)
	発熱 <sup>a)</sup>	22 (7.2)	25 (8.5)	1 (0.3)	1 (0.3)

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。

(令和 4 年 9 月 7 日付け独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「特例承認に係る報告書」（コミナティ RTU 筋注）より引用・一部改変)

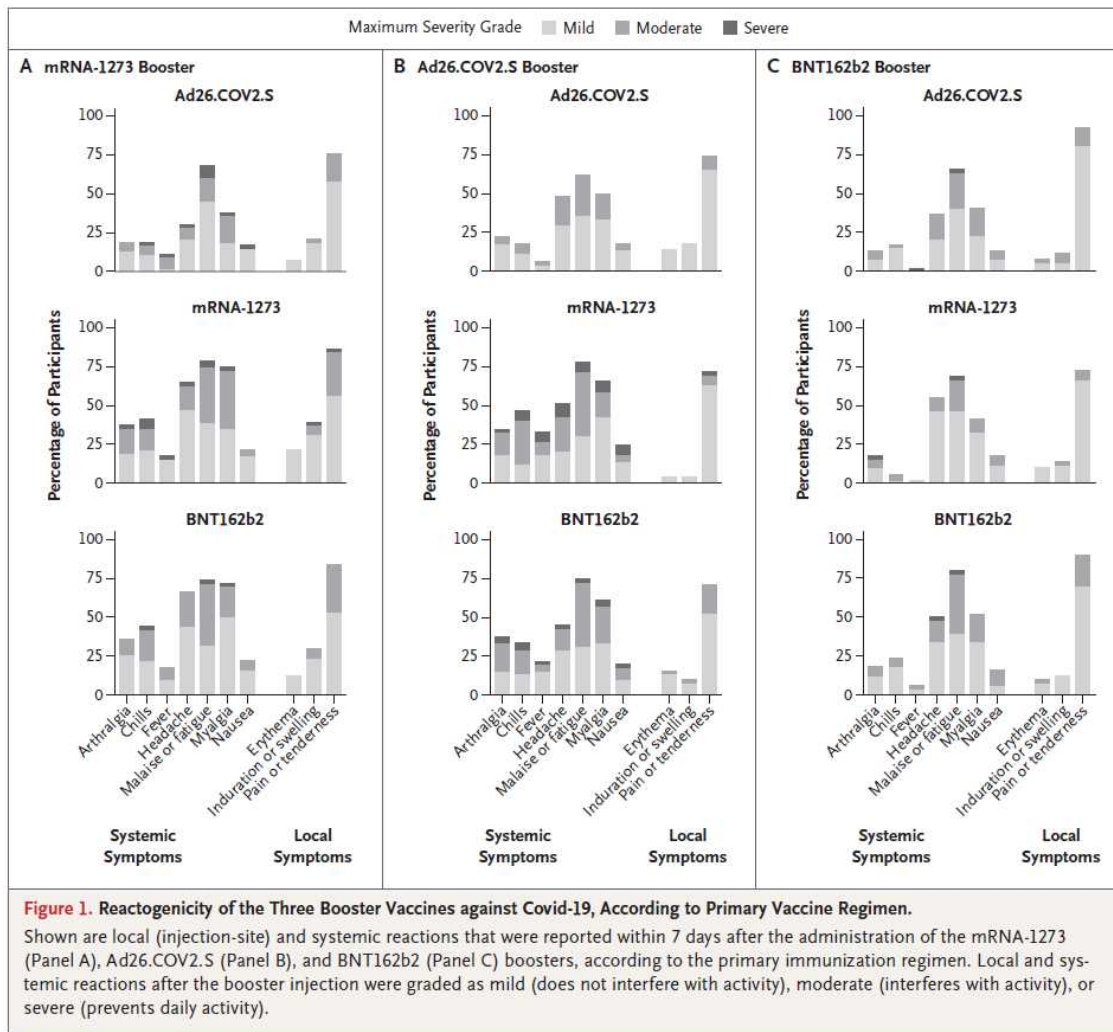
- ・ 治験薬接種 1 カ月後までに認められた非特定有害事象（治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く）及び副反応は、1 価（起源）ワクチン 30  $\mu$ g 群で 3.7%（12/325 例）及び 1.5%（5/325 例）、1 価（オミクロン BA.1）ワクチン 30  $\mu$ g 群で 5.7%（18/315 例）及び 3.2%（10/315 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、リンパ節症（1 価（起源）ワクチン 0.9%（3/305 例）、1 価（オミクロン BA.1）ワクチン 0.3%（1/302 例）、胸痛（1 価（起源）ワクチン 0%（0/305 例）、1 価（オミクロン BA.1）ワクチン 0.6%（2/302 例））の他、特定有害事象として規定された事象であり、これらの事象のほとんどが治験薬との因果関係ありと判断された。
- ・ データカットオフ日（2022 年 3 月 11 日）までに認められた重篤な有害事象は、2 例（1 価（起源）ワクチン 30  $\mu$ g 群の体液貯留 1 例、1 価（オミクロン BA.1）ワクチン 30  $\mu$ g 群の片頭痛 1 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ・ 全体として、これまでに 1 価（起源）ワクチンで確認されている安全性プロファイルと同様であり、1 回目の追加接種から接種間隔を 3～6 カ月経過後に 2 回目の追加接種をしたときの安全性について、重大な懸念は認められていないと考える。

② 米国で緊急使用許可を得ている 3 ワクチンを用いて行われた臨床試験において、最低 12 週間隔で 1 価（起源）ワクチンの 3 回目接種が行われ、安全性に関する懸念は確認されなかったと報告されている。（N Engl J Med 2022; 386: 1046-57）

#### 【臨床試験概要】

- ・ 初回免疫としてファイザー社、モデルナ社、ヤンセン社のワクチン（1 価（起源）ワクチン）を接種した者に対し、それぞれ追加免疫として最低 12 週間隔でファイザー社、モデルナ社、ヤンセン社のワクチン（1 価（起源）ワクチン）を規定量接種した際の抗体価、副反応の発現状況を検討した。（抗体価の結果については省略）





Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations, N Engl J Med 2022; 386: 1046-57 より引用

### 3. 欧米における接種実績等

#### 【2価（起源／オミクロン）ワクチンの承認状況】

- 米国 FDA は両社の2価（起源／オミクロン BA. 4-5）ワクチンともに追加接種の接種間隔は2カ月以上と設定。当該接種間隔の設定に際して、臨床試験等の成績は示されていない。
- 欧州 EMA は両社の2価（起源／オミクロン BA. 1）ワクチンともに追加接種の接種間隔を3カ月以上と設定。EMA は COV-Boost 試験 (Lancet 2021; 398: 2258-76) 等に基づいて従前から両社の12歳以上の1価（起源）ワクチンの接種間隔を3カ月以上としており、2価（起源／オミクロン BA. 1）ワクチンについてもこの接種間隔を踏襲できると判断。

#### 【2価（起源／オミクロン）ワクチンの接種状況・製造販売後安全性情報】

- 2022年10月5日にファイザー社がとりまとめた Safety Monthly Summary Report（報告期間：2022年8月16日～同年9月15日・別添資料）では、9月に2カ月以上

の間隔で2価ワクチンの接種が始まった米国における副反応報告を踏まえても、新たな安全性のシグナルは報告されておらず、安全性について特段の懸念はないと考えられる。なお、2価ワクチンに関する報告として、接種過誤（例えば、1価ワクチンを誤って接種した、2価ワクチンを初回免疫として使用した等）に関する報告が一定数あったことから、注視する必要があるとされている。

※ 本レポートでは、同じく9月に3カ月以上の間隔で2価ワクチンの接種が始まった欧州も対象となっているが、報告期間内での副反応報告はなかったところ。

#### 【1価（起源）ワクチンの接種状況・製造販売後安全性情報】

- 欧州においてファイザー社の1価（起源）ワクチンの接種間隔が2022年4月に3カ月に短縮された後において、その後にファイザー社がとりまとめた各 Safety Monthly Summary Report においても、副反応について報告数の上昇といったシグナルが見られておらず、新たな安全性の懸念は報告されていない。また、モデルナ社の1価（起源）ワクチンは2021年10月より3カ月間隔で接種されており、同様にモデルナ社がとりまとめている Safety Monthly Summary Report においても、安全性について特段の懸念は報告されていない。
- 欧州 EMA が公表している COVID-19 vaccines safety updates のうち、2022年4月以降の報告によると、EMA はモデルナ社ワクチンについて、ワクチンを接種した肢の広汎性腫脹（Extensive swelling of the vaccinated limb）を副反応として製品情報（product information）に追加する等の安全性評価を行っているものの、両社ワクチンについて接種間隔の短縮に関連する特段の懸念は述べられていない。また、EMA は両社ワクチンを含む認可された新型コロナウイルスワクチンについて、副反応や新型コロナウイルス感染症によるリスクよりもベネフィットが上回るとしている。

## 4. 対応案

- 有効性・安全性に関しては、モデルナ社が実施した2価（起源／オミクロン BA.1）ワクチンの臨床試験は接種間隔を3カ月以上として実施されている。ファイザー社は2価（起源／オミクロン BA.1）ワクチンのデータではないものの、1価（オミクロン BA.1）ワクチンの3～6カ月間隔のデータが存在する。また、多くの臨床試験成績もあることに加え、欧州では1価（起源）ワクチンを3カ月以上の間隔で接種している実績がある。さらに、限られたデータではあるが、2～3カ月間隔も含め2価ワクチンを接種した場合の実臨床データで、安全性プロファイルに特段の問題は報告されていない。
- 1価（起源）ワクチンと2価（起源／オミクロン BA.1）ワクチンは、承認事項一部変更の審査の過程において、安全性について大きな差はないと評価されている。

- また、2価（起源／オミクロン BA. 4-5）ワクチンについては、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。
- 以上を踏まえると、両社のオミクロン株対応2価ワクチン（起源／オミクロン BA. 1 及び起源／オミクロン BA. 4-5）とも「3カ月以上」の間隔での接種として差し支えないのではないか。
- なお、これに合わせて、ファイザー社の1価（起源）ワクチンの12歳以上の追加接種及びモデルナ社の1価（起源）ワクチンの18歳以上の追加接種の接種間隔についても、3カ月間隔での接種を実施している海外においても特段の安全性上の懸念は認められていないことを踏まえ、「3カ月以上」へ短縮してはどうか。

コミナティ筋注に関する最新の Safety Monthly Summary Report (2022 年 10 月 5 日付) から抜粋したオミクロン対応 2 価ワクチンの安全性情報

### **2.2.2. Interval Reports for BNT162b2 Bivalent vaccines**

Cumulatively through 15 September 2022, the MAH has received no cases reports following the administration of the BNT162b2 Bivalent (Original and Omicron BA.1).

[Appendix 2\(C\)](#)<sup>12,8</sup> provides the interval number of case reports and summary tabulations of events by PT and SOC reported following the administration of the BNT162b2 Bivalent (Original and Omicron BA.4/BA.5). These are also the cumulative reports received through 15 September 2022.<sup>13</sup>

The most frequently reported events are listed or consistent with listed events as per the current RSI<sup>3</sup> Adverse event reports warranting discussion follow.

#### **Medication error reports**

Forty-eight (48) cases potentially indicative of medication errors pertaining to BNT162b2 Bivalent (Original and Omicron BA.4/BA.5) were reviewed.<sup>14</sup> Upon review of these cases, it was noted that all cases were non-serious and did not co-report clinical adverse events. Therefore, although human errors occurred (e.g., administration of BNT162b2 Original as a booster or administration of BNT162b2 Bivalent [Original and Omicron BA.4/BA.5] as a primary vaccine), no new significant risks were noted. Medication errors with the bivalent vaccines will be closely monitored.

**APPENDIX 2(C) Interval Number of Case Reports for BNT162B2 Bivalent (Original and Omicron BA.4/BA.5) [(Serious and Non-Serious, Medically Confirmed and Non-Medically Confirmed) from Post-Marketing Data Sources, Overall, by Sex, Country, Age Groups and in Special Populations] and Summary Tabulation by Preferred Term and MedDRA System Organ Class**

BNT162B2, BNT162B2 OMI BA.4-5 - ALL  
 Reporting Period: 16-AUG-2022 Through 15-SEP-2022  
 Total Number of Cases: 84 (100%) (ALL) / 84 (OVERALL)  
 Total Number of Adverse Events (PT): 193 (ALL)

**NON CT**

Total Number of Cases: 84  
 Total Number of Adverse Events (PT): 193

		Number of Cases	Percentage (%)
<b>Sex</b>			
	FEMALE	28	33.3 %
	MALE	22	26.2 %
	NO DATA	34	40.5 %
<b>Age Range</b>			
Min = 14.0 Years	12 to 17 years	4	4.8 %
Max = 91.0 Years	18 - 30 years	6	7.1 %
	31 - 50 years	10	11.9 %
Mean = 48.7	51 - 64 years	11	13.1 %
Median = 51.0	65 - 74 years	5	6.0 %
Standard Deviation = 20.93	Greater than or equal to 75 years	5	6.0 %
n = 41	Unknown	43	51.2 %
<b>Country Where Event Occured</b>			
	UNITED STATES	84	100.0 %
<b>Source</b>			
	Spontaneous	84	100.0 %
<b>Case Seriousness</b>			
	SERIOUS	5	6.0 %
	NONSERIOUS	79	94.0 %
<b>HP/Medically Confirmed</b>			
	Yes	39	46.4 %
	No	45	53.6 %
<b>Special Populations</b>	<b>Pregnant/Breastfeeding Women</b>		
	Yes	1	1.2 %
	<b>Pediatric Non EIU</b>		
	Yes	4	4.8 %
	<b>Elderly</b>		
	Yes	10	11.9 %
	<b>Race/Ethnicity</b>		
	BLACK - NO DATA	2	2.4 %
	CAUCASIAN - HISPANIC OR LATINO	1	1.2 %
	CAUCASIAN - NO DATA	6	7.1 %
	CAUCASIAN - NOT HISPANIC OR LATINO	10	11.9 %
	NO DATA - NO DATA	63	75.0 %
	NO DATA - NOT HISPANIC OR LATINO	1	1.2 %
	NO DATA - OTHER	1	1.2 %

**APPENDIX 2(C) Interval Number of Case Reports for BNT162B2 Bivalent (Original and Omicron BA.4/BA.5) [(Serious and Non-Serious, Medically Confirmed and Non-Medically Confirmed) from Post-Marketing Data Sources, Overall, by Sex, Country, Age Groups and in Special Populations] and Summary Tabulation by Preferred Term and MedDRA System Organ Class**

BNT162B2, BNT162B2 OMI BA.4-5 - ALL

Reporting Period: 16-AUG-2022 Through 15-SEP-2022  
 Total Number of Cases: 84 (100%) (ALL) / 84 (OVERALL)  
 Total Number of Adverse Events (PT): 193 (ALL)

**NON CT**

Total Number of Cases: 84  
 Total Number of Adverse Events (PT): 193

Preferred Term	System Organ Class (SOC)	Number of Cases
Wrong product administered	Injury, poisoning and procedural complications	25 (29.76%)
Product packaging confusion	Injury, poisoning and procedural complications	12 (14.29%)
Headache	Nervous system disorders	8 (9.52%)
Incorrect dose administered	Injury, poisoning and procedural complications	8 (9.52%)
Poor quality product administered	Injury, poisoning and procedural complications	8 (9.52%)
Vaccination site pain	General disorders and administration site conditions	8 (9.52%)
Fatigue	General disorders and administration site conditions	7 (8.33%)
Off label use	Injury, poisoning and procedural complications	7 (8.33%)
Pain	General disorders and administration site conditions	7 (8.33%)
Chills	General disorders and administration site conditions	6 (7.14%)
Pyrexia	General disorders and administration site conditions	6 (7.14%)
Pain in extremity	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5.95%)
Immunisation	Surgical and medical procedures	4 (4.76%)
Myalgia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (4.76%)
Product administration error	Injury, poisoning and procedural complications	4 (4.76%)
Expired product administered	Injury, poisoning and procedural complications	3 (3.57%)
Product temperature excursion issue	Product issues	3 (3.57%)
Arthralgia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.38%)
Burning sensation	Nervous system disorders	2 (2.38%)
COVID-19	Infections and infestations	2 (2.38%)
Decreased appetite	Metabolism and nutrition disorders	2 (2.38%)
Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	2 (2.38%)
Dizziness	Nervous system disorders	2 (2.38%)
Hypoaesthesia	Nervous system disorders	2 (2.38%)
Insomnia	Psychiatric disorders	2 (2.38%)
Interchange of vaccine products	Surgical and medical procedures	2 (2.38%)
Paraesthesia	Nervous system disorders	2 (2.38%)
Product administered at inappropriate site	Injury, poisoning and procedural complications	2 (2.38%)
Product use issue	Injury, poisoning and procedural complications	2 (2.38%)
Rash	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (2.38%)
Underdose	Injury, poisoning and procedural complications	2 (2.38%)
Asthenia	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Back pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.19%)

Preferred Term	System Organ Class (SOC)	Number of Cases
Bone pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.19%)
Circumstance or information capable of leading to medication error	Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.19%)
Cold sweat	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.19%)
Dehydration	Metabolism and nutrition disorders	1 (1.19%)
Disturbance in attention	Nervous system disorders	1 (1.19%)
Drug ineffective	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Dry mouth	Gastrointestinal disorders	1 (1.19%)
Dyspepsia	Gastrointestinal disorders	1 (1.19%)
Ear pain	Ear and labyrinth disorders	1 (1.19%)
Feeling cold	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Feeling hot	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Feeling of body temperature change	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Gait inability	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Heart rate increased	Investigations	1 (1.19%)
Hyperhidrosis	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.19%)
Incorrect product formulation administered	Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.19%)
Influenza like illness	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Injected limb mobility decreased	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Joint swelling	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.19%)
Lymphadenopathy	Blood and lymphatic system disorders	1 (1.19%)
Maternal exposure during pregnancy	Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.19%)
Musculoskeletal stiffness	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.19%)
Nausea	Gastrointestinal disorders	1 (1.19%)
Near death experience	Psychiatric disorders	1 (1.19%)
Neck pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.19%)
Pain of skin	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.19%)
Presyncope	Nervous system disorders	1 (1.19%)
Product prescribing issue	Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.19%)
Renal pain	Renal and urinary disorders	1 (1.19%)
Swelling	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Swelling face	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Thirst	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Tremor	Nervous system disorders	1 (1.19%)
Vaccination failure	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Vaccination site erythema	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Vaccination site pruritus	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Vaccination site rash	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)
Vaccination site swelling	General disorders and administration site conditions	1 (1.19%)