

コミナティ筋注の12-17歳に対する追加接種の状況等について

1. 経緯

本邦では、ファイザー株式会社の新型コロナウイルスワクチン（コミナティ筋注）（以下「コミナティ」という。）が、2021年2月14日に初回免疫の用法・用量で製造販売承認された。初回製造販売承認時は16歳以上の者が接種対象とされ、同年5月31日に対象年齢が12歳以上へと引き下げられた。また、2021年11月11日に製造販売承認事項一部変更承認により追加免疫の用法・用量が追加され、臨床試験の対象年齢に基づき18歳以上の者が接種対象とされた。

海外でも初回免疫後の者に対する追加接種（3回目接種）が進められている。当初は高齢者や成人を対象に追加接種が開始され、その後、変異株の流行状況等に鑑みて、現在、一部の国又は地域では12歳以上の者に対するコミナティの追加接種が可能とされている。例えば、イスラエルでは2021年7月より高齢者で追加接種が開始され、同年8月に16歳以上、11月に12歳以上へと対象年齢が拡大された。米国では2021年9月に18歳以上に対する追加接種の緊急使用許可がなされ、同年12月に16-17歳、2022年1月に12-15歳へと拡大された。欧州では、2021年10月に18歳以上に対する追加接種の条件付き承認がなされ、2022年2月に12-17歳へと拡大された。

なお、現在、ファイザー社は、初回免疫後の12歳以上の者に対してコミナティを追加接種したときの安全性、忍容性、免疫原性及び有効性を検討する臨床試験（NCT04955626）をビオンテック社とともに実施中である。

2. 諸外国における有効性・安全性に係る研究結果等

2.1 イスラエル保健省における製造販売後安全性データ（2021年12月15日時点）¹⁾

イスラエルでは、イスラエル保健省によってワクチン接種後の症状が自発報告として収集されるとともに、保健省が指定した心筋炎等の有害事象は全例登録することとされている。

2021年12月15日時点で、イスラエルでは12-15歳の者に対して、1回目接種分として424,103回、2回目接種分として350,143回、3回目接種分として6,346回、コミナティが接種されている。当該時点におけるコミナティ接種後30日以内²⁾の有害事象の報告は表1のとおりであった。

表1 12-15歳におけるコミナティ接種後の有害事象

	報告件数			100万回あたりの報告件数		
	1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目
全身反応	52	21	0	122.6	60.0	—
注射部位反応	10	3	0	23.6	8.6	—
神経学的事象	6	0	0	14.1	0.0	—
アレルギー反応・アナフィラキシー	0	1	0	0.0	2.9	—
重篤な有害事象	7	15	0	16.5	42.8	—

[https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_vaccine-safty-15122021.pdf)

[committee/he/files_publications_corona_vaccine-safty-15122021.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_vaccine-safty-15122021.pdf) スライド18/28（一部改変）

¹⁾ https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_vaccine-safty-15122021.pdf（最終確認日：2022年3月17日）

²⁾ ギラン・バレー症候群等の特定の事象は接種後60日以内

性別・年齢区別のワクチン接種後の心筋炎の報告は表 2 のとおりであった。12-15 歳では男女ともに 3 回目接種後の心筋炎の報告はなかった。16-19 歳は女性では 3 回目接種 125,088 回当たり 2 件、男性では 123,355 回当たり 8 件の報告があった。

表 2 コミナティ接種後の心筋炎の報告 (性別・年齢区別)

性別	年齢区分	1 回目 (ワクチン接種 0-21 日後)			2 回目 (ワクチン接種 0-30 日後)			3 回目 (ワクチン接種 0-30 日後)		
		接種回数	心筋炎報告件数	心筋炎 1 件当たりの接種回数	接種回数	心筋炎報告件数	心筋炎 1 件当たりの接種回数	接種回数	心筋炎報告件数	心筋炎 1 件当たりの接種回数
女性	5-11	61,039	0	-	2,419	0	-	0	0	-
	12-15	217,014	0	-	179,676	1	179,676	3,156	0	-
	16-19	254,736	0	-	227,967	2	113,984	125,088	2	62,544
	20-24	267,817	1	267,817	246,128	5	49,226	171,870	0	-
	25-29	250,582	0	-	232,094	2	116,047	156,673	0	-
	30 以上	2,140,937	2	1,070,469	2,043,413	8	255,427	1,658,035	2	829,018
男性	5-11	65,659	0	-	2,540	0	-	0	0	-
	12-15	202,821	1	202,821	166,765	11	15,160	3,178	0	-
	16-19	260,409	3	86,803	229,341	35	6,553	123,355	8	15,419
	20-24	279,684	6	46,614	255,967	27	9,480	171,235	8	21,404
	25-29	261,068	3	87,023	242,415	20	12,121	162,360	1	162,360
	30 以上	1,996,118	6	332,686	1,910,750	28	68,241	1,554,155	16	97,135

https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_vaccine-safety-15122021.pdf スライド 23/28 (一部抜粋)

2.2 米国における市販後安全性に関する報告 (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 347-51)

米国では、予防接種後の安全性監視システムである v-safe (新型コロナウイルスワクチンの被接種者が接種後の健康状態 (局所反応、全身反応、健康状態への影響等) をスマートフォンで登録する安全性監視システム) 及び VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) に 2021 年 12 月 9 日から 2022 年 2 月 20 日に報告されたデータに基づき、コミナティの追加接種を受けた 12-17 歳の者における安全性に関する報告がとりまとめられている。本調査期間中にコミナティの追加接種を受けた 12-17 歳の者は約 280 万人と推定されている。

本調査期間中、v-safe にはコミナティの追加接種を受けた 12-17 歳の者から 3,418 件 (12-15 歳³⁾ 1,952 件、16-17 歳 1,466 件) の報告があり、報告事象は表 3 のとおりであった。局所反応の報告は 2 回目接種後 (77.8%) よりも追加接種後 (82.0%) でわずかに高く、全身反応の報告は 2 回目接種後 (77.2%) と追加接種後 (77.8%) で同程度であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度で接種翌日に報告された。

表 3 v-safe に報告された接種後 7 日間の有害事象及び健康への影響 (2021 年 12 月 9 日~2022 年 2 月 20 日)

事象名	2 回目接種後報告数 (%) *	追加接種後報告数 (%) *
局所反応	2,660 (77.8)	2,802 (82.0)
そう痒	250 (7.3)	252 (7.4)
疼痛	2,596 (76.0)	2,736 (80.0)
発赤	287 (8.4)	350 (10.2)
腫脹	483 (14.1)	644 (18.8)
全身反応	2,638 (77.2)	2,659 (77.8)
腹痛	318 (9.3)	291 (8.5)

³⁾ 15 歳以下の者の報告は保護者が行う必要があるとされている。

筋肉痛	1,399 (40.9)	1,578 (46.2)
悪寒	949 (27.8)	1,115 (32.6)
下痢	153 (4.5)	118 (3.5)
疲労	2,006 (58.7)	1,998 (58.5)
発熱	1,310 (38.3)	1,213 (35.5)
頭痛	1,914 (56.0)	1,911 (55.9)
関節痛	578 (16.9)	672 (19.7)
悪心	643 (18.8)	647 (18.9)
発疹	52 (1.5)	41 (1.2)
嘔吐	93 (2.7)	78 (2.3)
健康への影響	1,094 (32.0)	1,224 (35.8)
通常の日常生活が困難	986 (28.8)	881 (25.8)
学校又は仕事の欠席	320 (9.4)	682 (20.0)
医療的介入が必要な状態	21 (0.6)	32 (0.9)
遠隔医療	4 (0.1)	6 (0.2)
外来受診	4 (0.1)	15 (0.4)
救急受診	8 (0.2)	5 (0.1)
入院	2 (0.1)	1 (0.03)

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 347-51 Table 1 より

(※) %は全報告数 (3,418 件) に対する割合

本調査期間中、VAERS にはコミナティの追加接種を受けた 12-17 歳の者における有害事象の報告が 914 件あった。459 件 (50.2%) が女性での報告であり、年齢の中央値は 16 歳であった。報告事象は表 4 のとおりであり、837 件の非重篤な有害事象の報告であり、死亡例は報告されていない。

心筋炎は 64 件 (うち重篤は 47 件) の報告があり、このうち 32 件が心筋炎と確定され、すべて男性であった。27 件は入院であったが、2022 年 2 月 20 日時点で全員が退院し、転帰は回復 18 件、軽快 9 件であった。12-17 歳の男性の追加接種後の心筋炎の報告率は 100 万接種当たり 11.4 件と推定され、2 回目接種後の報告率 (12-15 歳 : 100 万接種当たり 70.7 件、16-17 歳 : 100 万接種当たり 105.9 件) (JAMA 2022; 327: 331-40) より低かった。

表 4 VAERS に報告された有害事象 (2021 年 12 月 9 日~2022 年 2 月 20 日)

有害事象	報告数 (%) ※2
非重篤な有害事象	837 (100)
製品保管過誤	123 (14.7)
浮動性めまい	100 (11.9)
失神	87 (12.0)
発熱	75 (9.0)
有害事象なし※1	70 (8.4)
頭痛	69 (8.2)
不適切な製品適用計画	56 (6.7)
疲労	55 (6.6)
悪心	52 (6.2)
疼痛	52 (6.2)
期限切れの製品使用	40 (4.8)
四肢痛	40 (4.8)
胸痛	39 (4.7)
過少量投与	39 (4.7)
嘔吐	39 (4.7)
重篤な有害事象	77 (100)
心筋炎	47 (61.0)
臨床表現のためのデータ不十分	10 (13.0)
虫垂炎	3 (3.9)
急性塞栓性脳卒中	2 (2.6)
アナフィラキシー又はアレルギー反応	2 (2.6)
頻脈	2 (2.6)
急性膵炎	1 (1.3)
遺伝性疾患の悪化	1 (1.3)

ギラン・バレー症候群	1 (1.3)
免疫性血小板減少症	1 (1.3)
注射部位疼痛	1 (1.3)
心嚢液貯留	1 (1.3)
横紋筋融解症	1 (1.3)
重度の頭痛	1 (1.3)
処方薬の副作用	1 (1.3)
緊張性自然気胸	1 (1.3)
横断性脊髄炎	1 (1.3)

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 347-51 Table 2 より

(※1) 製品保管過誤、不適切な製品適用計画、期限切れの製品使用又は過少量投与のいずれかの報告とともに有害事象なしと報告されたもの。

(※2) %は非重篤な有害事象の全報告数 (837 件) 又は重篤な有害事象の全報告数 (77 件) に対する割合

著者らは、本研究において得られた情報において、v-safe 及び VAERS に報告された 12-17 歳の者に対するコミナティの追加接種における安全性は、この年齢層に対する初回免疫で確認されている安全性の知見と概ね同様であること、12-17 歳の年齢層における心筋炎の報告率は 2 回目接種後より追加接種後で低かったこと等を述べている。

2.3 米国における市販後有効性に関する報告 (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 352-8)

5-17 歳の者に対するコミナティの初回免疫又は追加接種 (3 回目接種) の有効性について検討することを目的としたテストネガティブデザインの症例対照研究が実施された。本研究の対象者は、2021 年 4 月 9 日から 2022 年 1 月 29 日に米国の 10 州において、COVID-19 様症状⁴⁾を呈し、救急部門 (以下「ED」という。) 若しくは緊急医療部門 (以下「UC」という。) の受診又は入院が対象⁵⁾とされた。ワクチン有効率 (Vaccine Effectiveness、以下「VE」という。) は $(1 - \text{オッズ比}) \times 100$ (%) (オッズ比はワクチン非接種者とワクチン接種者における SARS-CoV-2 検査陽性⁶⁾率の比) で計算され、オッズ比は年齢、地域、暦日、ウイルスの流行状況で調整され、傾向スコアの逆数で重み付けされた (多変量ロジスティック回帰モデル)。デルタ株又はオミクロン株の優勢期 (50%以上で検出) は、研究実施機関が所在する州のサーベイランスデータから判断された。

ED/UC 受診として 39,217 件、入院として 1,699 件が適格性基準に該当した⁷⁾。デルタ株又はオミクロン株優勢期において、ED/UC 受診に至った SARS-CoV-2 検査陽性の COVID-19 に対する VE [95%信頼区間] (表 5) は、12-15 歳及び 16-17 歳において、2 回目接種後 14-149 日にそれぞれ 83% [80, 85] 及び 76% [71, 80] であったが、2 回目接種後 150 日以降にはそれぞれ 38% [28, 48] 及び 46% [36, 54] と顕著に低下した。また、16-17 歳において 3 回目接種後 7 日以降には 86% [73, 93] と回復した (12-15 歳では 3 回目接種の VE は算出されなかった)。変異株の優勢期別 (デルタ株優勢期、オミクロン株優勢期) の解析の結果、特にオミクロン株優勢期において 2 回

⁴⁾ 以下のいずれか 1 つ以上を有する。①COVID-19、呼吸不全、ウイルス性又は細菌性肺炎、喘息増悪、インフルエンザ、及び他に特定されないウイルス性疾患等の急性呼吸器疾患、②原因不明の胃腸炎、血栓症及び急性心筋炎等の非呼吸器系の COVID-19 様疾患の診断、③咯血、咳、呼吸困難、呼吸痛、低酸素血症等の COVID-19 様疾患に一致する呼吸器系の徴候・症状、④急性熱性疾患の徴候・症状

⁵⁾ 該当する年齢層に対して CDC により推奨される前にワクチンを接種した者や追加接種が推奨される前に追加接種した者、2 回目接種から 5 か月未満の間隔で追加接種した者、1 回のみ接種又は 3 回を超えてワクチンを接種した者、2 回目接種から 14 日又は 3 回目接種から 7 日が経過していない者、免疫不全の診断を受けている者は除外された。

⁶⁾ 受診 14 日前から 72 時間後までに実施された SARS-CoV-2 検査による陽性

⁷⁾ 24 時間以内の ED/UC 再受診及び退院後 30 日以内の再入院は一つのイベントとして取り扱われた。

目接種後の VE が低かったが、3 回目接種により上昇した。

入院に至った SARS-CoV-2 検査陽性の COVID-19 に対する VE [95%信頼区間] (表 5) は、12-15 歳及び 16-17 歳において、2 回目接種後 14-149 日に 92% [79, 97] 及び 94% [87, 97] であり、2 回目接種後 150 日以降には 73% [43, 88] 及び 88% [72, 95] であった。

表 5 デルタ株又はオミクロン株優勢期における ED/UC 受診又は入院に至った SARS-CoV-2 検査陽性の COVID-19 に対する VE

	対象件数	SARS-CoV-2 検査陽性件数 (%)	VE (%) [95%信頼区間]
ED/UC 受診 (年齢別)			
12-15 歳			
非接種者	12,064	3,238 (26.8)	—
2 回目接種者 (14-149 日)	4,547	254 (5.6)	83 [80, 85]
2 回目接種者 (150 日以降)	1,517	378 (24.9)	38 [28, 48]
3 回目接種者 (7 日以降)	10	3 (30)	NC
16-17 歳			
非接種者	7,421	2,068 (27.9)	—
2 回目接種者 (14-149 日)	2,692	193 (7.2)	76 [71, 80]
2 回目接種者 (150 日以降)	1,721	329 (19.1)	46 [36, 54]
3 回目接種者 (7 日以降)	64	13 (20.3)	86 [73, 93]
ED/UC 受診 (年齢別・変異株優勢期別)			
12-15 歳			
デルタ株優勢期			
非接種者	9,633	1,978 (20.5)	—
2 回目接種者 (14-149 日)	4,060	80 (2.0)	92 [89, 94]
2 回目接種者 (150 日以降)	798	32 (4.0)	79 [68, 86]
オミクロン株優勢期			
非接種者	2,336	1,254 (53.7)	—
2 回目接種者 (14-149 日)	472	174 (36.9)	45 [30, 57]
2 回目接種者 (150 日以降)	719	346 (48.1)	-2 [-25, 17]
3 回目接種者 (7 日以降)	10	3 (30.0)	NC
16-17 歳			
デルタ株優勢期			
非接種者	5,302	1,191 (22.5)	—
2 回目接種者 (14-149 日)	2,340	78 (3.3)	85 [81, 89]
2 回目接種者 (150 日以降)	1,156	47 (4.1)	77 [67, 84]
3 回目接種者 (7 日以降)	2	0 (—)	NC
オミクロン株優勢期			
非接種者	1,363	771 (56.6)	—
2 回目接種者 (14-149 日)	263	114 (43.4)	34 [8, 53]
2 回目接種者 (150 日以降)	565	282 (49.9)	-3 [-30, 18]
3 回目接種者 (7 日以降)	62	13 (21.0)	81 [59, 91]
入院 (年齢別)			
12-15 歳			
非接種者	496	149 (30)	—
2 回目接種者 (14-149 日)	182	7 (3.8)	92 [79, 97]
2 回目接種者 (150 日以降)	63	13 (20.6)	73 [43, 88]
16-17 歳			
非接種者	437	136 (31.1)	—
2 回目接種者 (14-149 日)	150	7 (4.7)	94 [87, 97]
2 回目接種者 (150 日以降)	82	14 (17.1)	88 [72, 95]
3 回目接種者 (7 日以降)	4	1 (25.0)	NC

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 352-58 Table 2 より

NC : Not calculated (対象人数が 20 例未満又は SARS-CoV-2 検査陽性者が 0 例の場合は VE は算出されなかった。)

著者らは、本研究で得られた知見は、成人においてワクチン 2 回目接種後の時間経過とともに VE が低下したとの報告 (JAMA 2022. Feb 14, e222068. doi: 10.1001/jama.2022.2068、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 139-45、JAMA 2022; 327: 639-51) や、デルタ株と比較してオミクロン株に対するワクチン 2 回目接種による有効性は低下するが、3 回目接種により上昇するとの報告

(MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 139–45、JAMA 2022; 327: 639–51) と一致していると述べている。

以上