

## TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	3
LIST OF FIGURES .....	6
略号および用語の定義一覧.....	7
1. 製品開発の根拠.....	9
1.1. COVID-19 の臨床像および疫学.....	9
1.2. 臨床開発計画 .....	10
1.2.1. 開発の根拠.....	10
1.2.1.1. COVID-19 の感染状況および予防ワクチンの必要性 .....	10
1.2.1.2. BNT162b2 開発の経緯.....	11
1.2.2. ワクチン製品情報.....	11
1.2.3. ワクチンの開発プログラム.....	11
1.2.3.1. 臨床試験.....	11
1.2.4. 予定する効能・効果.....	14
1.2.5. 用量選択の根拠.....	14
1.3. 国内承認申請における海外データの利用.....	15
1.4. ガイドラインおよび規制当局の助言.....	15
1.4.1. 新型コロナウイルスワクチン戦略相談 .....	15
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	16
2.1. 製剤開発 .....	16
2.2. 生物薬剤学試験 .....	16
2.3. 臨床試験で用いた生物学的および理化学的分析法.....	16
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	17
4. 有効性（免疫原性を含む）の概括評価.....	18
4.1. 免疫原性の評価項目および統計的手法（C4591007 試験） .....	18
4.1.1. 免疫原性の評価項目 .....	18
4.1.2. 免疫原性の統計解析.....	19
4.2. 有効性の評価項目および統計的手法.....	20
4.2.1. 有効性の評価項目 .....	20
4.2.2. 有効性の統計解析.....	23
4.3. 免疫原性の結果 .....	24
4.3.1. 免疫原性の結果（5～12 歳未満，第 1 相部分） .....	24

4.3.1.1. 免疫原性集団 (第 1 相部分) .....	24
4.3.1.2. SARS-CoV-2 中和抗体価 (第 1 相部分) .....	25
4.3.1.3. 免疫原性の結論 (第 1 相部分) .....	25
4.3.2. 免疫原性の結果 (5~12 歳未満, 第 2/3 相部分) .....	25
4.3.2.1. 免疫原性ブリッジング部分集団 (第 2/3 相部分) .....	25
4.3.2.2. 免疫原性ブリッジング解析 (第 2/3 相部分) .....	33
4.3.2.3. SARS-CoV-2 中和抗体価 (第 2/3 相部分) .....	37
4.3.2.4. 免疫原性の結論 (第 2/3 相部分) .....	54
4.4. 有効性の結果 .....	54
4.4.1. 有効性の解析 .....	55
4.4.2. 有効性の解析結果 : C4591007 試験 (第 2/3 相部分) .....	55
4.4.2.1. 有効性の解析対象集団 .....	55
4.4.2.2. COVID-19 確定例に対する有効性 (第 2/3 相部分) .....	59
4.4.2.3. 1 回目接種全利用可能有効性集団 (第 2/3 相部分) .....	63
4.4.2.4. ワクチン有効性の部分集団解析 .....	66
4.4.2.5. COVID-19 の徴候および症状 (第 2/3 相部分) .....	68
4.4.2.6. 重症 COVID-19 または MIS-C に対する有効性 (第 2/3 相部分) .....	71
4.4.3. 有効性の結論 (第 2/3 相部分) .....	71
5. 安全性の概括評価 .....	73
5.1. 安全性に関する評価項目および統計的手法 (C4591007 試験) .....	73
5.1.1. 安全性に関する評価項目 .....	73
5.1.2. 安全性に関する統計的手法 .....	75
5.2. 安全性の結果 .....	75
5.2.1. C4591007 試験 (5~12 歳未満) : 第 1 相部分 .....	76
5.2.1.1. 第 1 相安全性集団の特性 .....	76
5.2.1.2. 反応原性 : 第 1 相部分 .....	77
5.2.1.3. 有害事象 : 第 1 相部分 .....	81
5.2.1.4. 安全性に関する結論 : 第 1 相部分 .....	82
5.2.1.5. 第 1 相部分のデータに基づく用量選択 .....	82
5.2.2. C4591007 試験 (5~12 歳未満) : 第 2/3 相部分 .....	83
5.2.2.1. 第 2/3 相安全性集団 .....	83
5.2.2.2. 反応原性 : 第 2/3 相部分 .....	89

5.2.2.3. 有害事象：第 2/3 相部分 .....	95
5.2.3. 安全性に関する他の観察項目 .....	115
5.2.3.1. 重症 COVID-19 および小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) .....	115
5.2.3.2. 妊娠 .....	115
5.2.3.3. 副反応 .....	115
5.3. 特別な患者集団および状況下における安全性 .....	115
5.3.1. 高齢者 .....	115
5.3.2. 小児 .....	115
5.3.3. 妊娠および授乳時の使用 .....	115
5.3.4. 免疫不全状態の者 .....	116
5.3.5. その他の安全性に関する考慮事項 .....	116
5.4. 市販後安全性データの要約 .....	116
5.5. 安全性に関する結論 .....	117
6. ベネフィットとリスクに関する結論 .....	119
6.1. ベネフィット .....	119
6.2. リスク .....	120
6.3. ベネフィット・リスク評価 .....	122
7. 参考文献 .....	124

#### LIST OF TABLES

Table 1.	Immunogenicity Populations – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age .....	27
Table 2.	Disposition of All Randomized Participants Through 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age .....	29
Table 3.	Demographic Characteristics – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	32
Table 4.	Summary of Geometric Mean Ratios – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	34

Table 5.	Difference in Percentages of Participants With Seroresponse – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – Comparison of 5 to <12 Years of Age to Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	36
Table 6.	Summary of Geometric Mean Titers – NT50 – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	41
Table 7.	Summary of Geometric Mean Titers, by Subgroup – NT50 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	42
Table 8.	Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point – NT50 – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	47
Table 9.	Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point, by Baseline SARS-CoV-2 Status – NT50 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	48
Table 10.	Number (%) of Participants With Seroresponse – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	50
Table 11.	Number (%) of Participants With Seroresponse, by Subgroup – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	51
Table 12.	Efficacy Populations – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age .....	56
Table 13.	Demographic Characteristics – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population .....	58
Table 14.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population .....	60
Table 15.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Participants With or Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population .....	61

Table 16.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence Based on CDC-Defined Symptoms From 7 Days After Dose 2 – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population.....	62
Table 17.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence Based on CDC-Defined Symptoms From 7 Days After Dose 2 – Participants With or Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population.....	63
Table 18.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population .....	64
Table 19.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Subgroup – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population .....	66
Table 20.	Summary of Signs and Symptoms for First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population .....	69
Table 21.	Safety Population – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age .....	83
Table 22.	Follow-up Time After Dose 2 - Phase 2/3 - 5 to <12 Years of Age - Safety Population.....	84
Table 23.	Disposition of All Randomized Participants – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age .....	85
Table 24.	Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population .....	87
Table 25.	Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2 – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population .....	95
Table 26.	Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (06SEP2021) – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population .....	98
Table 27.	Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population.....	101
Table 28.	Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (06SEP2021), by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population .....	110

### LIST OF FIGURES

Figure 1.	Geometric Mean Titers and 95% Confidence Intervals: SARS-CoV-2 Neutralization Assay – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	39
Figure 2.	Reverse Cumulative Distribution Curves, SARS-CoV-2 Neutralization Assay – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	40
Figure 3.	Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population .....	65
Figure 4.	Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 1 – 5 to <12 Years of Age Group – Safety Population .....	78
Figure 5.	Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 1 – 5 to <12 Years of Age Group – Safety Population .....	80
Figure 6.	Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population .....	91
Figure 7.	Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population .....	94

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARDS	acute respiratory distress syndrome : 急性呼吸窮迫症候群
BiPaP	bilevel positive airway pressure : 二相式気道陽圧
BNP	brain natriuretic peptide : 脳性ナトリウム利尿ペプチド
BMI	body mass index : 体格指数
CDC	(US) Centers for Disease Control and Prevention : (米国) 疾病予防管理センター
CoV	Coronavirus : コロナウイルス
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 : 新型コロナウイルス感染症
CPaP	continuous positive airway pressure : 持続的気道陽圧
CRP	C-reactive protein : C-反応性蛋白
CSR	Clinical Study Report : 治験総括報告書
CVA	cerebrovascular accident : 脳血管発作
DART	developmental and reproductive toxicity : 生殖・発生毒性試験
e-diary	electronic diary : 電子日誌
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation : 体外式膜型人工肺
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
ESR	erythrocyte sedimentation rate : 血沈検査
EU	European Union : 欧州連合
EUA	Emergency Use Authorization : 緊急使用許可
FDA	(US) Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FIH	first-in-human : ヒト初回投与
FiO <sub>2</sub>	fraction of inspired oxygen : 吸入気酸素濃度
GCP	Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GMFR	geometric mean-fold rise : 幾何平均上昇倍率
GMR	geometric mean ratio : 幾何平均比
GMT	geometric mean titer : 幾何平均抗体価
HBV	hepatitis B virus : B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus : C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council on Harmonisation : 医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit : 集中治療室
IgG	immunoglobulin G : 免疫グロブリン G
IL-6	Interleukin 6 : インターロイキン 6
IRC	(US Study) Internal Review Committee : 社内評価委員会
IRR	illness rate ratio : 発症率比
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantitation : 定量下限値
LNP	lipid nanoparticle : 脂質ナノ粒子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集
MIS-C	multisystem inflammatory syndrome in children : 小児多系統炎症性症候群
modRNA	nucleoside-modified messenger RNA : 修飾ヌクレオシド mRNA
mRNA	messenger RNA : メッセンジャーRNA
NAAT	nucleic acid amplification testing : 核酸増幅検査
N-binding	SARS-CoV-2 nucleoprotein binding : SARS-CoV-2 核タンパク-結合

2.5 臨床に関する概括評価

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
P2 S	SARS-CoV-2 full-length, P2 mutant, “heads up,” prefusion spike glycoprotein : 2つのプロリン置換を有するスパイク (S) タンパク質の安定的融合前構造体, P2 変異を有する S タンパク質
PaO <sub>2</sub>	partial pressure of oxygen : 動脈血酸素分圧
PCR	polymerase chain reaction : ポリメラーゼ連鎖反応
RBD	receptor binding domain : 受容体結合ドメイン
RNA	ribonucleic acid : リボ核酸
RNA-LNP	RNA lipid nanoparticle : RNA 脂質ナノ粒子
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction : 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS	severe acute respiratory syndrome : 重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV-2	SARS Coronavirus-2; virus causing the disease COVID-19 : 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SMQ	Standard MedDRA query : MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class : 器官別大分類
SpO <sub>2</sub>	peripheral oxygen saturation : 大気下の酸素飽和度
US	United States : 米国
USP	United States Pharmacopeia : 米国薬局方
VAE(R)D	vaccine-associated enhanced (respiratory) disease : ワクチン関連 (呼吸器) 疾患増強
VE	vaccine efficacy : ワクチン有効性
WHO	World Health Organization : 世界保健機関



## 1. 製品開発の根拠

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は動物由来ウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) が引き起こす感染症である。SARS-CoV-2 は中国で初めてヒトへの病原性が確認され、ヒトからヒトへの伝播で急速に世界中に拡散した。

本製造販売承認申請時点でも、進行中のパンデミックは依然として世界中の公衆衛生および経済の安定に対する重大な課題であり、すべての年齢層を通して承認された予防ワクチンは不可欠かつ重要な軽減策である。

### 1.1. COVID-19 の臨床像および疫学

COVID-19 の主徴は咳嗽や発熱であり、胸部 X 線画像でスリガラス影または斑点影を示す<sup>1</sup>。しかし、患者の多くは発熱や X 線画像上の変化を伴わず、無症候性の場合もあり、これがウイルスの伝染を制御することを困難にしている。症候性の患者では疾患が進行し、人工呼吸器を必要とする急性呼吸窮迫症候群やそれに引き続く多臓器不全および死亡に至ることがある<sup>1</sup>。

入院治療が必要となった患者での主な症状は、頻度の高い順に発熱、乾性咳嗽、息切れ、疲労、筋肉痛、悪心・嘔吐または下痢、頭痛、脱力、鼻漏であった<sup>1</sup>。臭覚または味覚の消失が COVID-19 患者の約 3% に単独の症状として発現した<sup>1</sup>。

米国疾病予防管理センター (CDC) は、COVID-19 の症状として以下のいずれか 1 つ以上を有することとしている<sup>2</sup>：発熱、新規または悪化した咳、新規または悪化した息切れ、悪寒、新規または悪化した筋肉痛、新規の味覚または臭覚障害、咽頭痛、下痢、嘔吐、疲労、頭痛、鼻閉または鼻汁、もしくは悪心

すべての年代で COVID-19 への罹患が認められるが、特に 60 歳を超える年齢層で致死率

(CFR) が高い<sup>3</sup>。心血管疾患、糖尿病、高血圧、慢性呼吸疾患などの併存疾患は CFR の上昇にも関連している<sup>4</sup>。感染患者からの職業的曝露のため、COVID-19 患者において医療従事者が占める割合が高い<sup>4</sup>。

最近、小児における COVID-19 症例の増加が認められている。米国では、2021 年 10 月 14 日時点で、COVID-19 小児症例の週報告数は全症例の 25.5% を占めており、パンデミック開始以降の累積報告数としては全体の 16.4% を占めている<sup>5</sup>。同様に、欧州では、2021 年 10 月 14 日時点で新たに報告された COVID-19 症例は、15 歳未満の小児で最も多かった<sup>6</sup>。国内では、2021 年 10 月 19 日時点で COVID-19 小児症例 (20 歳未満) の週報告数は全症例の 22.1% を占め、累積報告数としては全体の 15.7% である<sup>7</sup>。小児の COVID-19 の重症度は成人に比べて著しく低いと考えられるが、慢性疾患を有する小児では COVID-19 により重度の疾患が多く発現し、SARS-CoV-2 感染症や進行中の流行が小児の長期的な心身の健康に害を及ぼすとの懸念が提起されている<sup>5,8</sup>。

## 1.2. 臨床開発計画

### 1.2.1. 開発の根拠

#### 1.2.1.1. COVID-19 の感染状況および予防ワクチンの必要性

現在利用可能な治療では、病気や疾患の兆候の段階に応じて、さまざまなベネフィット・リスクが考慮される<sup>19</sup>。COVID-19 患者個人の治療は臨床経験を経て改善されているが、継続的なパンデミックの状況下で SARS-CoV-2 ウイルス感染のリスクを減らし、その拡大を緩和するためにはワクチン接種が最も効果的な医療対策である。

現在、米国の大部分や世界の多くの地域において市中感染が高い<sup>10,11</sup>。これは、世界的にワクチン接種キャンペーンが進行中にもかかわらず、高い伝播力を有する SARS-Cov-2 の B.1.617.2 (デルタ) 変異株の主循環によるものである<sup>12</sup>。BNT162b2 を含む利用可能な COVID-19 ワクチンの有効性が高いことから、接種完了者は重篤な COVID-19 の罹患から高く防御される。しかしながら、2021 年 7 月から市中感染は急激に増加しており、さらに増加することが予測され、未接種者は市中感染の大きな要因であり続ける<sup>13</sup>。現在 12 歳未満の小児は COVID-19 ワクチンの接種対象ではないため、未接種の状態である。この状態は、SARS-CoV-2 の感染が拡大し、地域ごとに異なる政府、保健省や学区のガイダンスに応じたパッチワークのような軽減策が講じられる中で登校が再開されるときに発生している。

CDC の Coronavirus Disease 2019-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET)<sup>14</sup> によると、米国では現在小児を含む入院率が増加している。最近の 5~11 歳の小児における週単位の入院率 (人口 10 万人当たり) は、2021 年 6 月 19 日までの週の 0.3 から 2021 年 9 月 11 日までの週の 0.8 まで増加している<sup>14</sup>。欧州では、2021 年 10 月 14 日時点での COVID-19 症例数は 15 歳未満の小児で最も多く、全体の入院率は上昇すると予測されている<sup>6</sup>。特に懸念されるのは、稀であるが COVID-19 に関連した重篤な疾患である小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) を発症するリスクである。米国 CDC は MIS-C と診断された小児は 4600 例を超えると推定しており、米国で報告された MIS-C 症例の年齢の中央値は 9 歳で、全症例の半数が 5~13 歳の小児で報告されている<sup>15</sup>。また、現在得られている CDC のデータから、COVID-19 小児症例数が増加するにつれて、MIS-C 症例が急増する可能性があるかと予測している<sup>15</sup>。

12 歳未満の小児集団は COVID-19 の罹患リスクが高く、進行中のパンデミックにおいて SARS-COV-2 ウイルスを他に感染させる可能性があることから、この集団への BNT162b2 の使用を認可することは緊急の公衆衛生上の必要性に応えるものである。COVID-19 への感染による身体的リスクに加えて、パンデミック中、集団生活の場での流行とそれに伴う隔離により、1 年以上に亘り教育や社会的成長にかつてないほどの長期的な途絶を経験してきている。特に、パンデミックが既存の社会経済的格差を悪化させた場合、家族や地域社内に大きな問題が生じる<sup>16,17</sup>。教育は健康の重要な決定要因であり、経済的機会の原動力でもある。世界的にみると、COVID-19 は教育システムに歴史上最も大きな混乱をもたらし、190 を超える国の約 16 億人の学生に影響を与えており、罹患リスクのある状況で生活する小児は長期的な健康アウトカムについても大きな影響を受けている<sup>18</sup>。COVID-19 ワクチンの接種対象者を 5~12 歳未満の学童期の小児に拡大することは、個人および公衆衛生の観点から個人と地域社会を保護し、学校での対面学習への安全な復帰を支援することに繋がる。

C4591007 試験で示された有効性 [ (effectiveness) 免疫原性ブリッジングによる ] および安全性データに基づき、5~12 歳未満の小児を対象とした BNT162b2 10 µg の使用が承認されることにより、公衆衛生と教育における重要かつ二重のアンメットニーズに応えることができる。利用可能なデータから、5~12 歳未満の年齢層において、BNT162b2 (10 µg) は安全で忍容性が高く、強い免疫反応を誘導し、既知および潜在的なリスクを上回るベネフィットをもたらすことが示唆されている。

### 1.2.1.2. BNT162b2 開発の経緯

ファイザーおよび BioNTech は、SARS-CoV-2 を標的に COVID-19 の予防を目的としたワクチンを開発した。2020 年 4 月に BioNTech はドイツでヒト初回投与 (FIH) 試験 (BNT162-01) を開始し、その直後ファイザーは米国で第 1/2/3 相試験 (C4591001) を開始した。この治験の第 2/3 相部分では実施国を拡大した。C4591001 試験の情報は 1.2.3.1.2 項を参照。

このワクチンは BNT162b2 (BioNTech コード番号 : BNT162, ファイザーコード番号 : PF-07302048) といい、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質 (S) 抗原をコードする、脂質ナノ粒子 (LNP) を用いて製剤化した RNA 製剤である。抗原をコードする RNA を持続的かつ強力に翻訳するよう、ベクターバックボーンの構造要素は最適化されている。また、RNA を LNP に封入することで RNA ワクチンの効力はさらに最適化されており、これにより RNA 分解酵素による RNA の分解が抑制され、筋肉内接種後の宿主細胞へのトランスフェクションが可能となる。

### 1.2.2. ワクチン製品情報

BioNTech が開発してきた RNA-LNP プラットフォームの 1 つに修飾ヌクレオシド mRNA (modRNA) がある。この RNA は自然免疫センサーの活性化能が低下させられており、抗原発現が増強される。modRNA の候補ワクチンでは P2 変異を有する S タンパク質 (P2 S) か S タンパク質の三量体化受容体結合ドメイン (RBD) をコードする。各候補ワクチンには挿入されている最適化されたゲノム配列に応じて V で始まる固有の番号が割り当てられている。

承認されたワクチンは BNT162b2 (RBP020.2) [P2 S をコードする modRNA (V9) ] である。他の RNA プラットフォームのワクチン候補については記載しない。

本承認申請品目の製剤は 2.1 項を参照。

### 1.2.3. ワクチンの開発プログラム

#### 1.2.3.1. 臨床試験

##### 1.2.3.1.1. 第 1/2/3 相試験 (C4591007)

C4591007 試験は実施中の 6 ヶ月齢~12 歳未満の健康小児を対象とした無作為化、プラセボ対照、第 1/2/3 相試験である。本治験は、治験実施計画書で規定した 5~12 歳未満、2~5 歳未満および 6 ヶ月齢~2 歳未満の年齢層について、第 1 相部分 (年齢層を段階的に下げていく用量設定試験) および第 2/3 相部分 (第 1 相部分で選択した用量) において BNT162b2 を評価する試験デザインである。C4591001 試験における青年被験者で示された許容可能な安全性および忍容性に基づき、最も高い年齢層 (5~12 歳未満) から本治験を開始した。

本申請には 5~12 歳未満の小児に BNT162b2 10 µg を接種することを支持する臨床試験データの  
みが含まれる。治験デザインの詳細は M5.3.5.1.1 項 C4591007 試験治験実施計画書参照。また、  
以下に要約した。

### 適格性基準

第 1 相部分：治験実施計画書で規定した年齢層 (5~12 歳未満, 2~5 歳未満, 6 ヶ月~2 歳未  
満) それぞれについて評価した。病歴, 身体検査および治験担当医師の臨床的判断に基づき治  
験への組み入れが適格と考えられた, 健康な男性および女性を組み入れた。臨床的に重要な過  
去の医学的または精神疾患や臨床検査値異常がある者, 過去に小児多系統炎症性症候群  
(MIS-C) の診断を受けた者, 血清学的に確定した過去に SARS-CoV-2 感染歴がある者, および  
ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 検査で評価した SARS-CoV-2 感染がある者を除外した。

第 2/3 相部分：治験実施計画書で規定した年齢層に被験者を組み入れ, 本治験の第 1 相部分 (用  
量設定) において各年齢層で選択した BNT162b2 の用量レベルを評価した。安定した 1 型糖尿  
病または甲状腺機能低下症などの基礎疾患がある者, 安定しコントロールされているヒト免疫  
不全ウイルス (HIV), C 型肝炎ウイルス (HCV) または B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者,  
および血清学的または微生物学的根拠を有する過去に SARS-CoV-2 感染歴 (非活動性) がある  
者も組み入れを可能とした。

### 第 1 相部分

第 1 相部分は用量設定のための試験である。監視コホートの小児被験者を対象に, 最も高い年  
齢層で最も低い用量レベルから試験を開始し, 年齢層を段階的に下げていき, 用量レベルを評  
価した。各年齢層において, 本治験の第 1 相部分で安全性と忍容性ならびに免疫原性が確認さ  
れた用量レベルについて, 第 2/3 相部分でさらなる評価を行った。

本治験の第 1 相部分は米国で実施した。監視コホート (1 用量レベルあたり 16 例) を対象に,  
最も高い年齢層 (5~12 歳未満) の最も低い用量レベルから開始し, 社内評価委員会 (IRC) の  
安全性評価に基づき, 次に高い用量レベルに移行するか, その評価を終了することとした。低  
用量で安全性が認められた場合, 各年齢層で 30 µg までの用量を評価することを目的とした。中  
止した用量レベルは, その用量レベルの接種を受けた年齢層およびそれより若い年齢層につい  
てさらなる評価を行わないこととした。IRC の安全性評価に基づき, 高年齢層において, ある  
用量レベルが安全であると判断された場合, 次の若い年齢層に移行した。この手順で第 1 相部  
分の各年齢層において評価および選択された用量レベルは以下のとおりである。

- 5~12 歳未満の年齢層 : 10 µg, 20 µg および 30 µg
- 2~5 歳未満の年齢層 : 3 µg および 10 µg
- 6 ヶ月齢~2 歳未満の年齢層 : 3 µg

5~12 歳未満の年齢層における最初の 4 例が最も高い用量レベルである BNT162b2 30 µg の 2 回  
目接種を受けた後, これら 4 例における 2 回目接種後の反応原性により, IRC は残りの被験者  
に BNT162b2 30 µg の 2 回目接種を行わないことを推奨した。この年齢層の残りの 12 例には, 2  
回目接種として, 代わりに第 2/3 相部分で評価することが選択された BNT162b2 10 µg を接種

し、30 µg 用量レベルの接種を中止した (すなわち、どの年齢層の被験者にもその後接種しなかった)。

第 1 相部分では治験チームは非盲検であった。第 1 相部分に組み入れられた被験者について COVID-19 症例の追跡調査を行うが、計画した有効性評価には寄与しない。安全性評価は少なくとも 2 年間または治験終了まで継続する。

本治験の第 1 相部分における安全性および免疫原性評価に基づき、BNT162b2 の最終用量として、5~12 歳未満で 10 µg、2~5 歳未満および 6 ヶ月齢~2 歳未満で 3 µg を選択した。

本申請では、5~12 歳未満の年齢層における BNT162b2 10 µg の承認を支持する、本治験の第 1 相部分の用量設定データとしてこの年齢層のデータのみを報告する。他の年齢層における用量設定データは後日報告する。

### 第 2/3 相部分

本治験の第 2/3 相部分では、被験者は割付比 2:1 で各年齢層において選択した用量の BNT162b2 またはプラセボに無作為化した。

第 2/3 相部分は米国、フィンランド、ポーランドおよびスペインで実施中であり、各年齢層について選択された BNT162b2 の用量レベルの安全性と忍容性、免疫原性および有効性 (免疫原性ブリッジングの成功基準の達成、および十分な COVID-19 症例数の集積による) を評価する。免疫原性ブリッジング解析では、本治験の各年齢層における小児被験者の SARS-CoV-2 血清中和抗体応答を、有効性を評価した C4591001 試験における 16~25 歳の被験者を対照に評価した。また、(2 回目接種後 7 日前までに) 血清学的またはウイルス学的に SARS-CoV-2 感染歴のない 5~12 歳未満の年齢層の被験者において COVID-19 確定例が少なくとも 21 例集積され、この年齢層で免疫原性ブリッジングの成功基準を達成した場合、有効性解析を行う計画とした。さらに、サブセットにおいて低用量や他の免疫原性を探索的に評価する追加の目的がある。

なお、本治験の第 2/3 相部分では、5~12 歳未満の年齢層の承認取得を支持するためのより大きな安全性データベースを得るために、2021 年 8 月から、この年齢層の被験者 2250 例を追加で組み入れ、割付比 2:1 (BNT162 10 µg : 1500 例、プラセボ : 750 例) での無作為化が行われている (ただし、本申請に含まれていない)。さらに、トロポニン I 評価用の検体採取のために、2021 年 10 月から、この年齢層の被験者 750 例を追加で組み入れ中である。これらの追加被験者から得られる安全性データは、入手可能になり次第、今後報告する。

本申請では、5~12 歳未満の年齢層における BNT162b2 10 µg の承認を支持する、本治験の第 2/3 相部分の中間データを報告する。

### 盲検解除に関する考慮

治験依頼者および治験実施医療機関の治験実施に関わる担当者は、個々の被験者の割付情報に関して盲検を継続する。治験チームによる安全性評価は、試験全体の盲検解除が決定するまで

---

<sup>a</sup> C4591007 治験実施計画書改訂第 4 版 (20 年 月 日) で 21 例に変更した。

盲検下で実施する。治験実施に関与しない別の非盲検チームが本申請を含む規制当局とのやり取りを担当する。血清学的検体については、測定機関の担当者が盲検化された方法で処理を行う。

本治験における 5~12 歳未満の年齢層の被験者が 12 歳になり、その国・地域で緊急使用許可 (EUA) または条件付承認下で COVID-19 ワクチンの接種が可能になった場合、治験実施計画書に従い割付情報の盲検を解除することができる。盲検解除後、当初プラセボ群に割り付けられた被験者には、治験実施計画書に従って BNT162b2 接種の機会を提供し、その後はオープンラベルで追跡調査を行う場合がある。

#### 1.2.3.1.2. 第 1/2/3 相試験 (C4591001)

C4591001 試験は実施中の無作為化、プラセボ対照、第 1/2/3 相試験である。米国で第 1/2 相試験として成人を対象に開始後、治験実施計画書を改訂して、十分な COVID-19 確定例を集積し速やかに有効性を評価するための被験者数を組み入れる国際共同第 2/3 相試験へと拡大した。また、16 歳と 17 歳、後に 12~15 歳の被験者を組み入れる治験実施計画書の改訂も行った。

治験デザインの詳細および全年齢グループのデータは、コミナティ筋注の 2021 年 2 月 14 日既承認医薬品資料、添付文書改訂時の資料ならびに 2021 年 9 月 28 日一部変更申請資料として提出済である。

本治験について、免疫原性ブリッジングの対照群として、第 2/3 相部分における 16~25 歳の被験者の免疫原性データのみを本承認申請資料に含めている (4.1 項参照)。

#### 1.2.3.1.3. 計画中の試験

小児集団、母子免疫、成人を対象にした肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチンとの同時接種、ブースター接種の有効性、ならびに無症状性心筋炎の評価に用いる血液検体の採取を含む、さらなる試験 (または実施中の試験における追加グループや追加解析) を計画または実施中である。

#### 1.2.4. 予定する効能・効果

現在の BNT162b2 (30 µg) の効能・効果は 12 歳以上の者を接種対象者とする「SARS-CoV-2 による感染症の予防」である。規制当局の許可および承認の詳細は M1.6.1 項を参照。

本承認申請は 5~12 歳未満の小児を接種対象とした BNT162b2 (10 µg) を 3 週間隔で 2 回接種する初回免疫の承認を裏付けることを目的としている。

#### 1.2.5. 用量選択の根拠

C4591007 試験の第 1 相部分では小児の年齢層 (5~12 歳未満, 2~5 歳未満, 6 ヶ月齢~2 歳未満) における最も適切な用量レベルを選択するために年齢を段階的に下げる方法を用いた。安全性プロファイルおよび C4591001 試験の第 3 相部分における 12~15 歳の 16~25 歳に対する免疫原性ブリッジングの成功基準が達成したことに基づき、C4591007 試験の第 1 相部分における用量設定を 5~12 歳未満の年齢層から開始した。

C4591007 試験の第 1 相部分における安全性 (主として反応原性) および免疫原性データから、安全性、忍容性および高い免疫原性を有すると判断されたことにより、5~12 歳未満および 2~5 歳未満の年齢層では 10 µg、6 ヶ月齢~2 歳未満の年齢層では 3 µg を選択した。すべての小児の年齢層において、約 3 週間隔で 2 回接種 (初回免疫) (すなわち、成人と同じ用法) が行われた。

### 1.3. 国内承認申請における海外データの利用

C4591007 試験における第 1 相部分の安全性および免疫原性データから、5~12 歳未満の小児における本剤の用量 (10 µg) が選択された (4.3.1 項および 5.2.1 項)。さらに、第 2/3 相部分の 5~12 歳未満の小児における免疫原性の結果について、C4591001 試験の 16~25 歳の被験者における結果に対する免疫原性ブリッジングの成功基準を達成した (4.3.2.2 項)。したがって、C4591001 試験で検証された 16 歳以上における有効性が、5~12 歳未満の小児でも期待できる。また、C4591007 試験において、5~12 歳未満の小児に BNT162b2 を 2 回接種したときの安全性上の懸念は認められなかった (5.2 項)。

国内第 1/2 相試験 (C4591005) における BNT162b2 30 µg の 2 回接種後の免疫原性と安全性の結果が C4591001 試験と同程度であり、C4591001 試験で示された BNT162b2 の有効性が日本人でも期待できること<sup>19</sup>から、国内において 16 歳以上の者を対象に BNT162b2 30 µg が特例承認を受けた。

C4591007 試験の第 2/3 相部分で 5~12 歳未満の小児における安全性の結果が、成人を対象とした臨床試験 [国際共同第 1/2/3 相試験 (C4591001) , 国内第 1/2 相試験 (C4591005) ] の結果と大きく異ならなかった。

以上より、5~12 歳未満の日本人小児でも BNT162b2 (10 µg) の有効性および安全性が期待できると考える。

### 1.4. ガイドラインおよび規制当局の助言

本申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験は、ヘルシンキ宣言および ICH GCP を遵守して実施した。すべての試験は実施時点で有効な米国食品医薬品局 (FDA) , 欧州連合 (EU) 臨床試験指令, その他各国・地域の規制当局 (実施国に該当する場合) による規制に基づいて計画, 実施および解析した。治験実施計画書には、各国の規制当局の推奨事項を反映した。

小児を対象とした C4591007 試験は米国, フィンランド, ポーランドおよびスペインで実施した。また、C4591001 試験は米国, ブラジル, アルゼンチン, トルコ, 南アフリカおよびドイツで実施し、大部分の被験者は米国の実施医療機関で組み入れられた。

#### 1.4.1. 新型コロナウイルスワクチン戦略相談

医薬品医療機器総合機構との新型コロナウイルスワクチン戦略相談を実施し、5~12 歳未満の小児を対象とする BNT162b2 (10 µg) の SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とした医薬品製造販売承認申請について協議した。

## 2. 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.1. 製剤開発

本申請では、5~12 歳未満の小児を対象とした承認申請を行う。ファイザー社/BioNTech 社は、安定性を改善し、接種現場における利便性を向上させたワクチン製剤を提供することを目的に、リン酸塩緩衝液の代わりにトリス緩衝液を用い、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムを使用しない処方<sup>1</sup>の製剤（以下、本剤）を開発した。

本剤は、mRNA 濃度が低いことから、5~12 歳未満の小児に必要な mRNA 量の接種が可能となる。

本剤は、2 mL のガラス製バイアルに薬液を 1.3 mL 充填した製剤で、生理食塩液 1.3 mL で希釈した後、mRNA として 1 回接種当たり 0.2 mL (mRNA として 10 µg) を 10 回接種可能である。希釈後の液は白色の懸濁液である。本剤は、筋肉内接種用であり、精製白糖を含有するトリス緩衝液に脂質ナノ粒子を分散させた製剤である。また、保存剤を含まない。

製剤開発および保存条件の詳細は [M2.3.P](#) 項に記載する。

### 2.2. 生物薬剤学試験

バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性はワクチンの抗原性には影響を与えず、評価していない。一般的な医薬品と異なり、ワクチンの主要な薬力学的効果はワクチン中の抗原に対する免疫応答を惹起することである。接種部位（筋肉）でワクチンによる抗原提示細胞の活性化が起こり、その後抗原提示細胞は速やかにリンパ管を経て流入領域リンパ節へと移行し特異的な B 細胞および T 細胞の活性化を引き起こす。免疫応答の惹起に必要な血中の抗原濃度は特定されていない。

### 2.3. 臨床試験で用いた生物学的および理化学的分析法

[M2.7.1](#) 項に、SARS-CoV-2 への感染と免疫応答の評価法の情報を記載した。



### 3. 臨床薬理に関する概括評価

通常ワクチンでは臨床薬理試験は求められていない。経時的な血中ワクチン濃度の測定は困難である。

#### 4. 有効性 (免疫原性を含む) の概括評価

小児における BNT162b2 の有効性は免疫原性ブリッジングに基づき評価した。具体的には、標準株に対する SARS-CoV-2 50%血清中和抗体価を指標として、SARS-CoV-2 感染歴がない 5~12 歳未満の小児被験者における BNT162b2 (10 µg) の 2 回目接種後 1 ヶ月時の免疫応答が、16~25 歳の若齢被験者における BNT162b2 (30 µg) の 2 回目接種後 1 ヶ月時の免疫応答に対して事前に規定したマージンの範囲内に含まれることを示した。詳細を免疫原性の評価項目 (4.1.1 項) および免疫原性の統計解析 (4.1.2 項) に記述した。

5~12 歳未満の年齢層における COVID-19 確定例への有効性の評価は、ワクチン接種前またはワクチン接種期間中に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者が少なくとも 21 例集積し、かつ 5~12 歳未満の被験者に対する免疫原性ブリッジングの成功基準が満たされた場合に実施する予定である。

C4591007 試験の 5~12 歳未満の小児 (BNT162b2 10 µg またはプラセボを接種) を対象として、2021 年 10 月 8 日をデータカットオフ日とし、その時点までに集積された COVID-19 確定例 (最初に登録された約 2250 例からの報告) に基づく補足的な有効性データを示す。有効性評価項目および症例判定の基準を 4.2.1 項に、解析方法を 4.2.2 項に記述した。

SARS-CoV-2 中和抗体価測定および PCR では、バリデーションされた方法のみ適用した (詳細は M2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法)。

#### 4.1. 免疫原性の評価項目および統計的手法 (C4591007 試験)

C4591007 試験の免疫原性データの解析は、評価可能免疫原性集団および全利用可能免疫原性集団を対象とした (M5.3.5.1 C4591007 治験実施計画書および統計解析計画書)。

##### 4.1.1. 免疫原性の評価項目

###### 第 1 相部分

5~12 歳未満の被験者の 2 回目接種後 7 日時の SARS-CoV-2 50%血清中和抗体価を用量別に要約した。これらの結果を用いて、第 2/3 相部分の用量レベルを選択した。第 1 相部分のデータは、2 回目接種後 7 日時までには血清学的またはウイルス学的に SARS-CoV-2 への感染がない被験者に対して示した。

###### 第 2/3 相部分

免疫原性の主要目的は、2 回目接種後 1 ヶ月時までには血清学的またはウイルス学的に SARS-CoV-2 への感染がない、C4591007 試験で BNT162b2 10 µg の接種を受けた 5~12 歳未満の小児被験者の免疫応答と C4591001 試験の第 2/3 相部分で BNT162b2 30 µg の接種を受けた 16~25 歳の若齢被験者の免疫応答を比較して、免疫原性ブリッジングを示すことであった。第 2/3 相部分では以下のデータを提示した。

<sup>a</sup> C4591007 治験実施計画書改訂第 4 版 (2021 年 11 月 11 日) で 21 例に変更した。

- SARS-CoV-2 血清中和抗体価の幾何平均抗体価 (GMT) (ワクチン群/年齢層別)
- 小児と若齢者での SARS-CoV-2 標準株に対する血清中和抗体価の幾何平均比 (GMR)
- 小児と若齢者での中和抗体陽転率の差
- SARS-CoV-2 幾何平均上昇倍率 (GMFR) (ワクチン群/年齢層別)

#### 4.1.2. 免疫原性の統計解析

第 1 相部分では、SARS-CoV-2 50%血清中和抗体価を 2 回目接種後 7 日時まで評価し、GMT として要約した。

第 2/3 相部分において、免疫原性ブリッジングの評価は、2 回目接種後 1 ヶ月時の SARS-CoV-2 50%中和抗体価を指標として、5~12 歳未満の被験者を C4591001 試験の第 2/3 相部分の 16~25 歳の被験者に対して比較することで実施した。GMR と中和抗体陽転率の評価は逐次行った。すなわち、事前に規定した GMR に対する免疫原性ブリッジングの成功基準が満たされた場合のみ中和抗体陽転率による評価を実施した。

GMR は対数変換した抗体価の平均値の差を原尺度に逆変換することで算出した。両側 95%信頼区間は、Student の t 分布に基づく対数スケールの平均値の差に対する信頼区間を原尺度に逆変換することで算出した。GMR の両側 95%信頼区間の下限が 0.67 を上回り、かつ GMR の点推定値が 0.8 以上 (治験実施計画書で事前に規定) であった場合、GMR に対する免疫原性ブリッジングが示されるとした。

中和抗体陽転率はベースライン (1 回目接種前) から中和抗体価が 4 倍以上に上昇した被験者の割合と定義し、ベースライン値が定量下限値 (LLOQ) 未満の場合は、ワクチン接種後の値が LLOQ の 4 倍以上のときに抗体陽転とした。中和抗体陽転率の差および Miettinen and Nurminen の方法に基づく割合の差の両側 95%信頼区間を算出した。中和抗体陽転率に基づく免疫原性ブリッジングの成功は、GMR に基づく免疫原性ブリッジングが達成された条件の下で、中和抗体陽転率の差の両側 95%信頼区間の下限が-10%を上回った場合とした。

GMT および GMFR についても Student の t 分布に基づく両側 95%信頼区間とともに示した。2 回目接種後 1 ヶ月時までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者に対する免疫原性データの比較を行った。両側信頼区間は、測定値を対数変換し、Student の t 分布に基づき算出した信頼区間を原尺度に逆変換することで算出した。2 つの評価項目の正確な両側 95%信頼区間は、F 分布を用いて算出した (Clopper-Pearson 法)。中和抗体陽転率以外のすべての解析について、抗体価が LLOQ 未満の場合は LLOQ の 0.5 倍の値を用いた。

C4591007 試験の追加の免疫原性解析 (5~12 歳未満の年齢層の一部で実施) では、SARS-CoV-2 の野生株および高い伝播力を有する SARS-CoV-2 の B.1.617.2 (デルタ) 変異株に対する中和抗体価を評価しており、2021 年 10 月末にデータが得られる予定である。

#### 免疫原性サブセットの症例数の設定:

第 2/3 相部分での主要な免疫原性ブリッジング評価は、C4591007 試験 (5~12 歳未満) の免疫原性サブセットの 225 例の評価可能例、および C4591001 試験 (16~25 歳) での無作為に選択

された比較対照群とした。このとき、GMR および中和抗体陽転率の差に基づく免疫原性ブリッジングを示すための検出力はそれぞれ 90.4% および 92.6% であった。治験ワクチン群とプラセボ群との割付比は 2 : 1 であり、評価不能率を 25% と仮定した場合、225 例の治験ワクチンの評価可能例数を得るためには、2 回目接種後 1 ヶ月時 (Visit 4) の血液検体を採取する被験者として約 450 例 (治験ワクチン群 300 例、プラセボ群 150 例) を必要とした。

#### 部分集団解析：

第 2/3 相部分では、人口統計学的特性 (性別、人種、民族) およびベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況に基づいて、免疫原性評価項目の部分集団解析を実施した。

#### 4.2. 有効性の評価項目および統計的手法

C4591007 試験の 5~12 歳未満の小児 (BNT162b2 10 µg またはプラセボを接種) を対象として、2021 年 10 月 8 日をデータカットオフ日とし、その時点までに集積された COVID-19 確定例 (最初に登録された約 2250 例からの報告) に基づく補足的な有効性データを示す。

有効性解析は、統計解析計画書に記載した統計手法を用いて、有効性評価可能集団および全利用可能有効性集団に基づき実施することとした (M5.3.5.1 C4591007 治験実施計画書および統計解析計画書)。

##### 4.2.1. 有効性の評価項目

COVID-19 の症例は、重症または MIS-C と考えられる症例も含めて 5~12 歳未満の被験者を対象に、以下の基準に基づいてワクチン群別に要約することとした。

#### COVID-19 症例判定：

C4591007 試験の被験者 5~12 歳未満における COVID-19 症例 (全体および重度の基準を満たす症例、および MIS-C) の継続的な追跡により有効性を評価した。被験者が急性疾患を発現した場合、COVID-19 感染の可能性があると考えられ、被験者の親/法的保護者は治験実施医療機関に連絡して対面または遠隔で受診することとした。

治験実施計画書に従い、SARS-CoV-2 検出のために中央測定機関で実施する RT-PCR 検査

[Cepheid 社、米国食品医薬品局が EUA 権限下で認可] 用の鼻咽頭 (中鼻甲介) スワブ検体を採取した。遠隔診療の場合、被験者の親/法的保護者が鼻咽頭スワブ検体を採取し中央測定機関に送付することとした。また、臨床情報および各国・地域での標準的な検査結果も評価された。中央測定機関での NAAT の結果を症例判定に用いることとしたが、中央測定機関での検査結果が得られない場合には、以下のいずれかの測定法により各医療機関で実施した NAAT の結果を用いることを可とした。

- Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2
- Roche cobas SARS-CoV-2 Real-Time RT-PCR test (EUA200009/A001)
- Abbott Molecular/RealTime SARS-CoV-2 assay (EUA200023/A001)

症例判定では、SARS-CoV-2 関連症例 (第 1 の定義および第 2 の定義)、SARS-CoV-2 関連重症例および MIS-C 症例が評価された。発現日は全例とも症状が最初に発現した日とした。症状が

すべて消失してから 4 日以内に新たな症状が報告された場合、それらは一連の感染の一部とみなした。

**SARS-CoV-2 関連症例：COVID-19 確定例：**

**第 1 の定義（治験実施計画書の基準に基づく）：** COVID-19 疑いのために来院し、以下の症状の少なくとも一つが認められ、かつ症候期間または症候期間前後 4 日以内に中央検査機関または各国・地域での検査施設（許容可能な検査）での SARS-CoV-2 NAAT 陽性が認められた者

- 発熱
- 新たな咳嗽または咳嗽の悪化
- 新たな息切れまたは息切れの悪化
- 悪寒
- 新たな筋肉痛または筋肉痛の悪化
- 新たな味覚または嗅覚の消失
- 咽喉痛
- 下痢（1日3回以上の軟便）
- 嘔吐
- 5 歳以上の被験者における摂食不能および 5 歳未満の被験者における栄養接種不良

**第 2 の定義（米国 CDC 定義症状<sup>20</sup>）：** 上述の COVID-19 確定例の定義中の症状リストに以下の症状を加えるが、COVID-19 のための来院は治験担当医師が必要と判断する場合を除き含まない。

- 疲労
- 頭痛
- 鼻閉または鼻汁
- 悪心または腹痛<sup>21</sup>
- 嗜眠

**SARS-CoV-2 関連入院の定義：** COVID-19 確定例の入院

**SARS-CoV-2 関連重度症例の定義：** COVID-19 確定例で、以下の基準の少なくとも 1 つに該当し来院した場合

- 重度全身性疾患を示唆する安静時の臨床的徴候
  - 呼吸数（呼吸／分）および心拍数（拍／分）が基準値外<sup>22</sup>
  - 大気下の酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）92%以下、吸入気酸素濃度（FiO<sub>2</sub>）50%超で 92%以上が持続、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）／FiO<sub>2</sub> 300 mmHg 未満
- 以下の高流量酸素供給を必要とする呼吸不全
  - CPaP
  - BiPaP

- 非侵襲性換気
- 機械換気
- ECMO
- ショックまたは心不全
  - 収縮期血圧 (mmHg) が, 10 歳未満で  $[70 + (\text{年齢} \times 2)]$  未満, 10 歳以上で 90 未満
  - 血圧維持のために血管作用薬を必要とする
- 重大な急性腎不全
  - 血清クレアチニンが, 基準値上限の 2 倍以上またはベースライン値の 2 倍以上
- 重大な消化管不全/肝不全
  - 総ビリルビンが 4 mg/dL 以上または ALT が基準値上限の 2 倍以上
- 重大な神経系機能障害
  - Glasgow Coma Scale スコアが 11 以下またはベースライン (異常値) からの 3 ポイント以上の Glasgow Coma Scale スコア低下が認められる精神状態の急性変化<sup>23</sup>
- 集中治療室 (ICU) への入院
- 死亡

**MIS-C 症例の定義 (米国 CDC MIS-C 症例の定義<sup>24</sup>) :**

- 21 歳未満で 24 時間以上にわたる 38.0°C 以上の発熱が認められるまたは 24 時間以上にわたる発熱の自覚症状の報告がある

かつ

- 以下の炎症に関する臨床検査値異常 (各施設の臨床検査基準値に基づく) が 1 つ以上認められる

CRP, ESR, フィブリノゲン, プロカルシトニン, D-ダイマー, フェリチン, LDH または IL-6 の上昇, 好中球増加, リンパ球減少およびアルブミン低値

かつ

- 入院を必要とする臨床的に重篤な疾患の病変 (2 つ以上の臓器病変) を伴う
  - 心臓病 (例: ショック, トロポニン上昇, BNP 上昇, 心エコー異常, 不整脈)
  - 腎障害 (例: 急性腎障害)
  - 呼吸器系 (例: 肺炎, ARDS, 肺塞栓症)

- 血液学的疾患 (例: D-ダイマー上昇, 栓友病, 血小板減少症)
- 消化器/肝臓障害 (例: ビリルビン上昇, 肝酵素上昇, 下痢)
- 皮膚疾患 (例: 発疹, 皮膚粘膜病変)
- 神経学的疾患 (例: CVA, 無菌性髄膜炎, 脳症)

かつ

- 代替となる妥当な診断がない

かつ

- 現在または直近の RT-PCR, 血清検査または抗原検査による SARS-CoV-2 感染陽性の確認

あるいは

- 症状発現前 4 週間以内の COVID-19 への曝露

**血清学的定義:** COVID-19 の臨床症状がない被験者に適用

- COVID-19 未確定で SARS-CoV-2 への抗体陽転が確認された場合 (過去に N-結合 IgG 抗体が陰性であった被験者において, N-結合 IgG 抗体が陽性であった場合)
- 現在または直近の RT-PCR, 血清学的検査または抗原検査による SARS-CoV-2 感染陽性の確認または症状発現前 4 週間以内の COVID-19 への曝露
- 血清学的およびウイルス学的に確定した過去の COVID-19 感染または報告により確認された COVID-19 の既往

**4.2.2. 有効性の統計解析**

5~12 歳未満の年齢層における COVID-19 確定例への有効性の評価は, ワクチン接種前またはワクチン接種期間中に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者が少なくとも 21 例<sup>a</sup>集積し, かつ 5~12 歳未満の被験者に対する免疫原性ブリッジングの成功基準が満たされた場合に実施する予定である (4.1 項)。

2 回目接種後 7 日時以降の COVID-19 に対するワクチンの有効性 (VE) は  $100 \times [1 - \text{発症率比 (IRR)}]$  の算出式により求めることとした。IRR は BNT162b2 群の 1000 人年あたりの COVID-19 確定例の発症率のプラセボ群に対する比である。VE および追跡期間で調整した Clopper-Pearson 法による両側 95%信頼区間を算出することとした。

---

<sup>a</sup> C4591007 治験実施計画書改訂第 4 版 (2020 年 11 月 11 日) で 21 例に変更した。

治験実施計画書に規定した発症例に基づく VE の解析に加え、COVID-19 重症例 (FDA による定義および CDC による定義<sup>25</sup>)、全例 (重症度を問わない) に対して、記述統計量 (発症数、割合および Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間) により要約することとした。

### 4.3. 免疫原性の結果

C4591007 試験の免疫原性の結果の詳細は治験総括報告書 (M5.3.5.1) に示した。

本文書では、C4591007 試験の被験者 (5~12 歳未満) について、以下の結果を示す。

- 第 1 相部分：2 回目接種後 7 日時までの用量別の免疫原性 (4.3.1 項)
- 第 2/3 相部分：2 回目接種後 1 ヶ月時までの免疫応答について、5~12 歳未満の被験者と C4591001 試験の第 2/3 相部分の 16~25 歳の被験者を比較する免疫原性ブリッジング解析 (4.3.2 項)

#### 4.3.1. 免疫原性の結果 (5~12 歳未満, 第 1 相部分)

C4591001 試験では、16 歳以上の被験者から採取した 2 回目接種後 1 ヶ月時の血清検体から、強力な免疫応答が認められた。C4591001 試験で COVID-19 に対する BNT162b2 の有効性が認められた後、C4591001 試験の 12~15 歳の被験者の SARS-CoV-2 中和抗体価と、同試験の 16~25 歳の被験者の中和抗体価を比較することにより、青少年層から若齢層に対する免疫原性ブリッジングが確立された。

C4591007 試験の第 1 相部分では、第 2/3 相部分での免疫原性ブリッジングでの適切な用量レベルを選択するために、小児用量レベルにおける中和免疫応答を確立するデザインとした。

このグループでの反応原性を IRC にて検討した結果、30 µg の接種が中止され (5.2.1.2 項)、免疫原性の解析は 10 µg と 20 µg に限定することとなった。第 1 相部分の被験者では、2 回目接種後 7 日時まで SARS-CoV-2 感染の血清学的またはウイルス学的エビデンスは認められなかった。

##### 4.3.1.1. 免疫原性集団 (第 1 相部分)

###### 解析データセット：

第 1 相部分 (5~12 歳未満) での免疫原性集団 (全利用可能免疫原性集団および評価可能免疫原性集団) は、10 µg および 20 µg の治験ワクチンを接種した被験者で構成された。20 µg 群の 1 例は接種を受けなかったため、免疫原性集団および解析から除外した。10 µg 群の 1 例では接種後の検査結果が得られなかった。

30 µg 群に割り付けられた 16 例はすべて、全利用可能免疫原性集団および評価可能免疫原性集団から除外した。10 µg 群の 1 例および 20 µg 群の 1 例は、以下の理由により全利用可能免疫原性集団および評価可能免疫原性集団から除外した。

- 全利用可能免疫原性集団：ワクチン接種後の有効かつ確定した免疫原性結果が得られなかった。いずれの用量のワクチン接種も受けなかった。



- 評価可能免疫原性集団：割り付けられたワクチンを2回接種しなかった。2回目接種後6~8日以内に有効かつ確定した免疫原性結果が得られなかった。

#### 人口統計学的特性：

第1相部分(5~12歳未満)の評価可能免疫原性集団の被験者のほとんどは白人(74.2%)であり、黒人またはアフリカ系アメリカ人は9.7%、アジア人は12.9%、その他の人種は3.2%であった。ヒスパニック/ラテン系民族は6.5%であった。年齢の中央値は9.0歳で、被験者の48.4%が男児であった。

評価可能免疫原性集団の人口統計学的特性は、安全性集団と同様であった(5.2.1.1項)。

#### 4.3.1.2. SARS-CoV-2 中和抗体価 (第1相部分)

##### 標準株に対する幾何平均抗体価 (GMT)：

C4591007試験(5~12歳未満)の第1相部分での免疫原性データは、評価可能免疫原性集団でのSARS-CoV-2感染歴がない被験者について、用量群別(10µg群および20µg群)に要約した。全利用可能免疫原性集団での結果は評価可能免疫原性集団での結果と同様であった。

2回目接種後7日時のGMTは、2つの用量レベルで同程度であった[10µg群4162.6(95%信頼区間：2584.7, 6704.0), 20µg群4583.4(95%信頼区間：2802.9, 7494.8)]。

#### 4.3.1.3. 免疫原性の結論 (第1相部分)

SARS-CoV-2感染歴がない5~12歳未満の健康な小児にBNT162b2を接種した場合に、両用量(10µg群および20µg群)にて、2回目接種後7日時にSARS-CoV-250%中和抗体が誘導された。第1相部分での2回目接種後7日時のGMTは、10µg群および20µg群で同程度であった。10µg群で最も良好な反応原性が認められたことから、第2/3相部分における5~12歳未満の年齢層でのBNT162b2の至適用量は10µgが選択された(5.2.1.5項)。

#### 4.3.2. 免疫原性の結果 (5~12歳未満, 第2/3相部分)

##### 4.3.2.1. 免疫原性ブリッジング部分集団 (第2/3相部分)

###### 4.3.2.1.1. 解析データセット (第2/3相部分)

##### 免疫原性集団：

C4591007試験(第2/3相部分)の小児被験者(5~12歳未満)(BNT162b2 10µgまたはプラセボを接種)と、C4591001試験(第2/3相部分)の若齢被験者(16~25歳)(BNT162b2 30µgまたはプラセボを接種)の免疫原性データを比較した。比較に用いる検体は同時期に同じ方法により測定を実施した。

C4591007試験の第2/3相部分では、治験実施計画書に規定された免疫原性検査用の採血を受けた小児(5~12歳未満)の免疫原性データを評価した(免疫原性ブリッジング部分集団：BNT162b2群：約300例、プラセボ群：約150例)。免疫原性ブリッジング解析の比較データは、C4591001試験から無作為に選択した被験者(16~25歳)の部分集団(BNT162b2群：約300例、プラセボ群：約50例)から得られた。

評価可能な免疫原性集団は、5~12 歳未満の小児では BNT162b2 群 294 例およびプラセボ群 147 例であり、16~25 歳の若齡層では BNT162b2 群 273 例およびプラセボ群 47 例であった。評価可能免疫原性集団から除外された被験者の割合は、ワクチン群間で同様であり、最も多かった除外の理由は、2 回目接種後 28~42 日以内に有効かつ確定した免疫原性結果が得られなかったためであった。

2 回目接種後 1 ヶ月時までの SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団は、5~12 歳未満の小児では BNT162b2 群 264 例およびプラセボ群 130 例から構成され、16~25 歳の若齡層では、BNT162b2 群 253 例およびプラセボ群 45 例で構成された (Table 1)。

#### 被験者の内訳：

免疫原性ブリッジングの部分集団に組み入れられた各年齢グループの被験者の内訳を Table 2 に示す。第 2/3 相部分での 5~12 歳未満の小児被験者の内訳は、2 回目接種後 1 ヶ月時までをとおして BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても、すべての被験者と免疫原性ブリッジング部分集団で同様であった (Table 23)。両群のほとんどの被験者 (97.7%以上) が 2 回目接種後 1 ヶ月時にて来院を完了した。この部分集団において、中止例数または中止分類に意味のある差はなかった。

免疫原性ブリッジングの部分集団では、両年齢層のほとんどの被験者 (99.1%以上) が 1 回目および 2 回目の接種を受け、各年齢層のほとんどの被験者 (97.7%以上) は 2 回目接種後 1 ヶ月時にて来院を完了した。

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	10 µg 5 to <12 Years (C4591007)	30 µg 16-25 Years (C4591001)	5 to <12 Years (C4591007)	16-25 Years (C4591001)
	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)
Randomized <sup>b</sup>	322 (100.0)	300 (100.0)	163 (100.0)	50 (100.0)
All-available immunogenicity population	311 (96.6)	286 (95.3)	156 (95.7)	49 (98.0)
Participants excluded from all-available immunogenicity population	11 (3.4)	14 (4.7)	7 (4.3)	1 (2.0)
Reason for exclusion				
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result after vaccination	11 (3.4)	13 (4.3)	7 (4.3)	1 (2.0)
Unreliable data due to lack of PI oversight	0	1 (0.3)	0	0
Evaluable immunogenicity population	294 (91.3)	273 (91.0)	147 (90.2)	47 (94.0)
Without evidence of infection up to 1 month after Dose 2 <sup>c</sup>	264 (82.0)	253 (84.3)	130 (79.8)	45 (90.0)
Participants excluded from evaluable immunogenicity population	28 (8.7)	27 (9.0)	16 (9.8)	3 (6.0)
Reason for exclusion <sup>d</sup>				
Did not receive 2 doses of the vaccine as randomized	3 (0.9)	0	1 (0.6)	0
Did not receive Dose 2 within the 19-42 days after Dose 1	3 (0.9)	3 (1.0)	2 (1.2)	1 (2.0)
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result within 28-42 days after Dose 2	13 (4.0)	21 (7.0)	14 (8.6)	3 (6.0)
Did not have blood draw at 1 month after Dose 2 visit	7 (2.2)	8 (2.7)	6 (3.7)	0
1 Month after Dose 2 blood draw outside of window (28-42 days after Dose 2)	6 (1.9)	8 (2.7)	8 (4.9)	2 (4.0)
Had blood draw within the window but no valid and determinate immunogenicity result obtained in lab	0	5 (1.7)	0	1 (2.0)
Had important protocol deviation(s) as determined by the clinician	10 (3.1)	4 (1.3)	1 (0.6)	0
Unreliable data due to lack of PI oversight	0	1 (0.3)	0	0

**Table 1. Immunogenicity Populations – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age**

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	10 µg 5 to <12 Years (C4591007)	30 µg 16-25 Years (C4591001)	5 to <12 Years (C4591007)	16-25 Years (C4591001)
	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding;

PI = principal investigator; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

a. n = Number of participants with the specified characteristic, or the total sample.

b. These values are the denominators for the percentage calculations.

c. Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

d. Participants may have been excluded for more than 1 reason.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 17SEP2021 (09:12)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_s008\_immu\_pop\_p2\_12

**Table 2. Disposition of All Randomized Participants Through 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age**

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	10 µg 5 to <12 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =322) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =300) n <sup>b</sup> (%)	5 to <12 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =163) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =50) n <sup>b</sup> (%)
Randomized	322 (100.0)	300 (100.0)	163 (100.0)	50 (100.0)
Not vaccinated	0	0	0	0
Vaccinated	322 (100.0)	300 (100.0)	163 (100.0)	50 (100.0)
Dose 1	322 (100.0)	300 (100.0)	163 (100.0)	50 (100.0)
Dose 2	319 (99.1)	300 (100.0)	162 (99.4)	50 (100.0)
Completed 1-month post-Dose 2 visit (vaccination period)	319 (99.1)	293 (97.7)	161 (98.8)	50 (100.0)
Discontinued from vaccination period but continued in the study up to 1-month post-Dose 2 visit	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Discontinued after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	0	0	0
Reason for discontinuation from vaccination period				
Withdrawal by participant	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
Withdrawal by parent/guardian	█	█	█	█
Withdrawn from the study before 1-month post-Dose 2 visit	1 (0.3)	6 (2.0)	1 (0.6)	0
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	1 (0.3)	0	0	0
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	6 (2.0)	1 (0.6)	0
Reason for withdrawal from the study				
Lost to follow-up	█	█	█	█
Withdrawal by participant	█	█	█	█

**Table 2. Disposition of All Randomized Participants Through 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age**

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	10 µg 5 to <12 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =322) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =300) n <sup>b</sup> (%)	5 to <12 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =163) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =50) n <sup>b</sup> (%)
Withdrawal by parent/guardian	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	0

a. N = number of randomized participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with the specified characteristic.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adds Table Generation: 16SEP2021 (15:29)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adds\_s002\_disp\_immu\_p2\_12

**接種ワクチンおよび接種間隔：**

C4591007 試験の第 2/3 相部分では、免疫原性ブリッジング部分集団 (5~12 歳未満) のほとんどの被験者 (99%超) が無作為割り付けどおりに接種を受けた。1 回目接種では 100%, 2 回目接種では 99.1%および 99.4%がそれぞれ BNT162b2 およびプラセボの接種を受けた。

C4591001 試験の第 2/3 相部分では、免疫原性ブリッジング部分集団 (16~25 歳) の全被験者が無作為割り付けどおりに、1, 2 回目ともに接種を受けた。

C4591007 試験の免疫原性ブリッジング部分集団のほとんどの被験者 (BNT162b2 群 305/322 例 94.7%, プラセボ群 156/163 例 95.7%) は、治験実施計画書に規定された許容期間 (1 回目接種後 19~23 日目に 2 回目接種) で接種を受けた。許容期間外での接種の内訳は、1 回目接種後 19 日未満で 2 回目接種を受けた被験者が BNT162b2 群 0.9%およびプラセボ群 1.2%, 1 回目接種後 23 日超で 2 回目接種を受けた被験者が BNT162b2 群 3.4%およびプラセボ群 2.5%であった。

C4591007 試験の免疫原性ブリッジング部分集団の BNT162b2 群およびプラセボ群の被験者において、1 回目接種後と 2 回目接種の間隔が 28 日以上の被験者の割合は以下のとおりであった。

- 28~34 日間：BNT162b2 群 1.6%, プラセボ群 0.6% (以下同順)
- 35~41 日間：0.9%, 1.8%

C4591001 試験の免疫原性ブリッジング部分集団のほとんどの被験者 (BNT162b2 群 284/300 例 94.7%, プラセボ群 43/50 例 86.0%) は、治験実施計画書に規定された許容期間 (1 回目接種後 19~23 日目に 2 回目接種) で接種を受けた。許容期間外での接種の内訳は、1 回目接種後 19 日未満で 2 回目接種を受けた被験者が BNT162b2 群 0.3%およびプラセボ群 0%, 1 回目接種後 23 日超で 2 回目接種を受けた被験者が BNT162b2 群 5.0%およびプラセボ群 14.0%であった。

C4591001 試験の免疫原性ブリッジング部分集団の BNT162b2 群およびプラセボ群の被験者において、1 回目接種後と 2 回目接種の間隔が 28 日以上の被験者の割合は以下のとおりであった。

- 28~34 日間：BNT162b2 群 2.3%, プラセボ群 2.0% (以下同順)
- 35~41 日間：0.7%, 2.0%
- 49~55 日間：0%, 2.0%
- 55 日超：0.7%, 0%

BNT162b2 群またはプラセボ群の 1 回目接種後と 2 回目接種の間隔の範囲は、C4591007 試験の小児被験者では 14~41 日であり、C4591001 試験の若齢被験者では 14~55 日超であった。

**4.3.2.1.2. 人口統計学的特性 (第 2/3 相部分)**

C4591007 試験の第 2/3 相部分の評価可能免疫原性集団において、2 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない小児被験者 (5~12 歳未満) の BNT162b2 群では、53.0%が男児、78.0%が白人、6.4%が黒人またはアフリカ系アメリカ人、8.0%がアジア人、14.8%がヒスパニック/ラテン系民族であり、年齢の中央値は 8.0 歳であった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況は、BNT162b2 群で 7.1%, プラセボ群で 8.8%が陽性であった。肥満の小児 (年齢および性別での指標に基づく) は、BNT162b2 群で 8.0%, プラセボ群で 11.5%であった。

C4591001 試験の第 2/3 相部分の評価可能免疫原性集団において、2 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない若齢被験者 (16~25 歳) の BNT162b2 群では、49.8%が男性、76.7%が白人、10.7%が黒人またはアフリカ系アメリカ人、6.3%がアジア人、37.5%がヒスパニック／ラテン系民族であり、年齢の中央値は 21.0 歳であった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況は、BNT162b2 群で 4.8%、プラセボ群で 2.1%が陽性であった。肥満の若齢被験者は、BNT162b2 群で 15.8%、プラセボ群で 31.1%であった (Table 3)。

2 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団の人口統計学的特性は、評価可能免疫原性集団および全利用可能免疫原性集団の人口統計学的特性と類似していた。同様に、免疫原性集団の人口統計学的特性は、安全性集団の人口統計学的特性とおおむね類似していた (5.2.2.1.3 項)。

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	10 µg 5 to <12 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =264) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =253) n <sup>b</sup> (%)	5 to <12 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =130) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =45) n <sup>b</sup> (%)
Sex				
Male	140 (53.0)	126 (49.8)	72 (55.4)	16 (35.6)
Female	124 (47.0)	127 (50.2)	58 (44.6)	29 (64.4)
Race				
White	206 (78.0)	194 (76.7)	103 (79.2)	29 (64.4)
Black or African American	17 (6.4)	27 (10.7)	5 (3.8)	11 (24.4)
American Indian or Alaska Native	0	3 (1.2)	0	1 (2.2)
Asian	21 (8.0)	16 (6.3)	14 (10.8)	2 (4.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	█	█	█	█
Multiracial	16 (6.1)	11 (4.3)	6 (4.6)	1 (2.2)
Not reported	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.5)	1 (2.2)
Ethnicity				
Hispanic/Latino	39 (14.8)	95 (37.5)	20 (15.4)	12 (26.7)
Non-Hispanic/non-Latino	223 (84.5)	158 (62.5)	110 (84.6)	32 (71.1)
Not reported	█	█	█	█
Age at vaccination (years)				
Mean (SD)	8.3 (1.85)	20.9 (3.02)	8.3 (2.04)	20.8 (3.10)
Median	8.0	21.0	9.0	22.0
Min, max	(5, 11)	(16, 25)	(5, 11)	(16, 25)
Obese <sup>c</sup>				
Yes	21 (8.0)	40 (15.8)	15 (11.5)	14 (31.1)



**Table 3. Demographic Characteristics – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	10 µg 5 to <12 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =264) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =253) n <sup>b</sup> (%)	5 to <12 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =130) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =45) n <sup>b</sup> (%)
No	243 (92.0)	213 (84.2)	115 (88.5)	31 (68.9)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding;

SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

a. N = number of participants in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with the specified characteristic.

c. Obese is defined as a body mass index (BMI) at or above the 95<sup>th</sup> percentile according to the growth chart for 5 to <12 years of age or BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> for 16 to 25 years of age.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 16SEP2021 (15:29)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adsl\_s005\_demo\_p2\_12\_weoi\_ev1

#### 4.3.2.2. 免疫原性ブリッジング解析 (第 2/3 相部分)

##### 4.3.2.2.1. SARS-CoV-2 血清中和抗体価の幾何平均比 (GMR) (第 2/3 相部分)

2 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における SARS-CoV-2 の 50% 中和抗体価の GMT について、5~12 歳未満の小児 (10 µg 接種) の 16~25 歳の若齢層 (30 µg 接種) に対する比は 1.04 (両側 95% 信頼区間: 0.93, 1.18) であった (Table 4)。

GMR の両側 95% 信頼区間の下限は 0.67 を上回りかつ GMR の点推定値は 0.8 以上であり、事前に規定した 1.5 倍の非劣性マージンおよび成功基準を満たした (4.1.2 項)。これにより GMR に基づく免疫原性ブリッジングが達成された。

**Table 4. Summary of Geometric Mean Ratios – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)								
		BNT162b2						5 to <12 Years/16-25 Years		
		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>	GMR <sup>d</sup>	(95% CI) <sup>d</sup>	Met Immunobridging Objective <sup>e</sup> (Yes/No)
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month	264	1197.6	(1106.1, 1296.6)	253	1146.5	(1045.5, 1257.2)	1.04	(0.93, 1.18)	Yes

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NT50 = SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 50; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 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 dose/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 ([5 to <12 years] - [16-25 years]) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).  
 e. Immunobridging is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR is > 0.67 and the point estimate of the GMR is ≥ 0.8.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 16SEP2021 (18:27)  
 (Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_s004\_gmr\_p2\_12\_ev1

#### 4.3.2.2.2. 中和抗体陽転率 (第 2/3 相部分)

2 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率については、5~12 歳未満の小児および 16~25 歳の若齢層のいずれも高い中和抗体陽転率 (いずれも 99.2%) を達成し (4.1.2 項) , 中和抗体陽転率の差は 0 (両側 95%信頼区間 : -2.0%, 2.2%) であった (Table 5) 。

GMR に基づく免疫原性ブリッジングが達成されたことから、中和抗体陽転率に基づく免疫原性ブリッジングの評価を行った (4.1.2 項) 。中和抗体陽転率の差の 95%信頼区間の下限は-2.0%であり、これは事前に規定した非劣性マージンの-10%を上回っており中和抗体陽転率に基づく免疫原性ブリッジングが達成された。

**Table 5. Difference in Percentages of Participants With Seroreponse – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – Comparison of 5 to <12 Years of Age to Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)							
		BNT162b2						Difference	
		N <sup>b</sup>	10 µg 5 to <12 Years (C4591007) n <sup>c</sup> (%)	(95% CI <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	30 µg 16-25 Years (C4591001) n <sup>c</sup> (%)	(95% CI <sup>d</sup> )	% <sup>e</sup>	(95% CI <sup>f</sup> )
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month	264	262 (99.2)	(97.3, 99.9)	253	251 (99.2)	(97.2, 99.9)	0.0	(-2.0, 2.2)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NT50 = SARS-CoV-2 serum neutralizing titer 50; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
 Note: Seroreponse is defined as achieving a ≥4-fold rise from baseline (before Dose 1). If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result ≥4 × LLOQ is considered a seroreponse.  
 Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 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 both before vaccination and at the given dose/sampling time point. These values are the denominators for the percentage calculations.  
 c. n = Number of participants with seroreponse for the given assay at the given dose/sampling time point.  
 d. Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.  
 e. Difference in proportions, expressed as a percentage (5 to <12 years – 16-25 years).  
 f. 2-Sided CI, based on the Miettinen and Nurminen method for the difference in proportions, expressed as a percentage.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 16SEP2021 (15:31)  
 (Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_s003\_diff\_sero\_p2\_12\_ev1

#### 4.3.2.3. SARS-CoV-2 中和抗体価 (第 2/3 相部分)

5~12 歳未満の小児および 16~25 歳の若齡層での SARS-CoV-2 中和抗体価について、2 回目接種後 1 ヲ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団のデータを要約した。

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団の結果は、SARS-CoV-2 感染既往にかかわらず、評価可能免疫原性集団および全利用可能免疫原性集団とでおおむね同様であった。

##### 4.3.2.3.1. 標準株に対する幾何平均抗体価 (GMT) (第 2/3 相部分)

2 回目接種後 1 ヲ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない被験者では、BNT162b2 の 2 回目接種後 1 ヲ月時 (52 日目) の SARS-CoV-2 50%中和抗体価の GMT は、5~12 歳未満の小児 (10 µg 接種) および 16~25 歳の若齡層 (30 µg 接種) のいずれにおいても、大きく上昇した (Figure 1, Figure 2 および Table 6)。

2 回目接種後 1 ヲ月時の中和抗体価の GMT は、5~12 歳未満の小児では 1197.6、16~25 歳の若齡層では 1146.5 であった。予想されたようにプラセボ群での中和抗体価の GMT は、いずれの年齢層でも低かった。

##### 部分集団解析：

SARS-CoV-2 50%中和抗体価 (GMT) は、人口統計学的特性別およびベースライン時の SARS-CoV-2 の感染状況別に評価した。小児 (5~12 歳未満) および若齡者 (16~25 歳) での部分集団解析では、BNT162b2 群およびプラセボ群での接種前および 2 回目接種後 1 ヲ月時の GMT は、2 回目接種後 1 ヲ月時までの SARS-CoV-2 感染歴によらず、性別、人種および民族間で同様であった (Table 7)。

一部の部分集団では被験者が限られるため、結果の解釈には注意を要する。年齢層間および年齢層内で、中和抗体価に意味のある差は認められなかった。両年齢層において、接種前および 2 回目接種後 1 ヲ月時の GMT は、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陽性であった被験者のほうが、陰性であった被験者と比較して高値であった。

部分集団での結果を以下に要約する。

##### 性別：

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヲ月時の GMT は男女で同程度であった (男児：1218.5、女児：1395.3)。16~25 歳の年齢層でも、BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヲ月時の GMT は男女で同程度であった (男児：1081.8、女児：1308.3) (Table 7)。

##### 人種別：

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヲ月時の GMT は人種間で同程度であった (白人：1299.4、黒人またはアフリカ系アメリカ人：1171.2、アジア人：1219.4)。16~25 歳の年齢層でも、BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヲ月時の GMT は人種間で同程度であった (白人：1225.6、黒人またはアフリカ系アメリカ人：1010.3、アジア人：967.9) (Table 7)。黒人またはアフリカ系アメリカ人およびアジア人の被験者数が少ないため、これらの差は慎重に解釈する必要がある。

**民族別：**

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の GMT は、ヒスパニック／ラテン系被験者および非ヒスパニック／非ラテン系被験者で同程度であった（ヒスパニック／ラテン系：1412.3，非ヒスパニック／非ラテン系：1276.9，以下同順）。16~25 歳の年齢層でも、BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の GMT は、ヒスパニック／ラテン系被験者および非ヒスパニック／非ラテン系被験者で同程度であった（1179.2，1200.2）。

**ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況：**

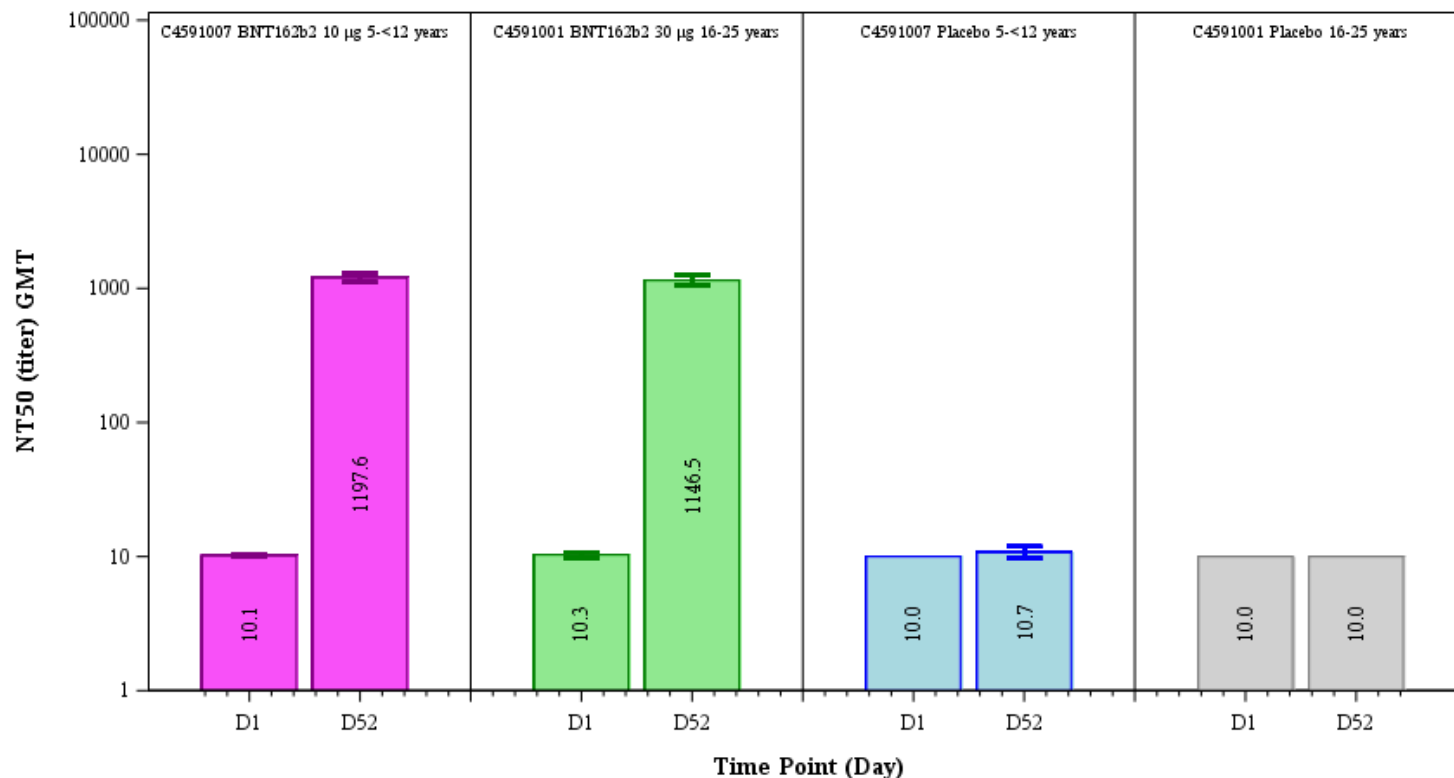
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況にかかわらず、BNT162b2 接種により全被験者での 2 回目接種後 1 ヶ月時の免疫応答が増加した。

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の GMT は、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陽性者（21 例，3270.0）のほうが陰性者（273 例，1211.3）よりも約 2.7 倍高かった（Table 7）。16~25 歳の年齢層でも、BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の GMT は、ベースライン時 SARS-CoV-2 感染陽性者（13 例，2253.8）のほうが、陰性者（259 例，1151.2）よりも 1.96 倍高かった。

特に、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陽性者での GMT および GMT の上昇率は、小児（5~12 歳未満）のほうが若齢層（16~25 歳）よりも高かった。

いずれの年齢層でもベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者数が限られていることから、これらの差は慎重に解釈する必要がある。

**Figure 1. Geometric Mean Titers and 95% Confidence Intervals: SARS-CoV-2 Neutralization Assay – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**



Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; D = day; GMT = geometric mean titer; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
 Note: Number within each bar denotes geometric mean.

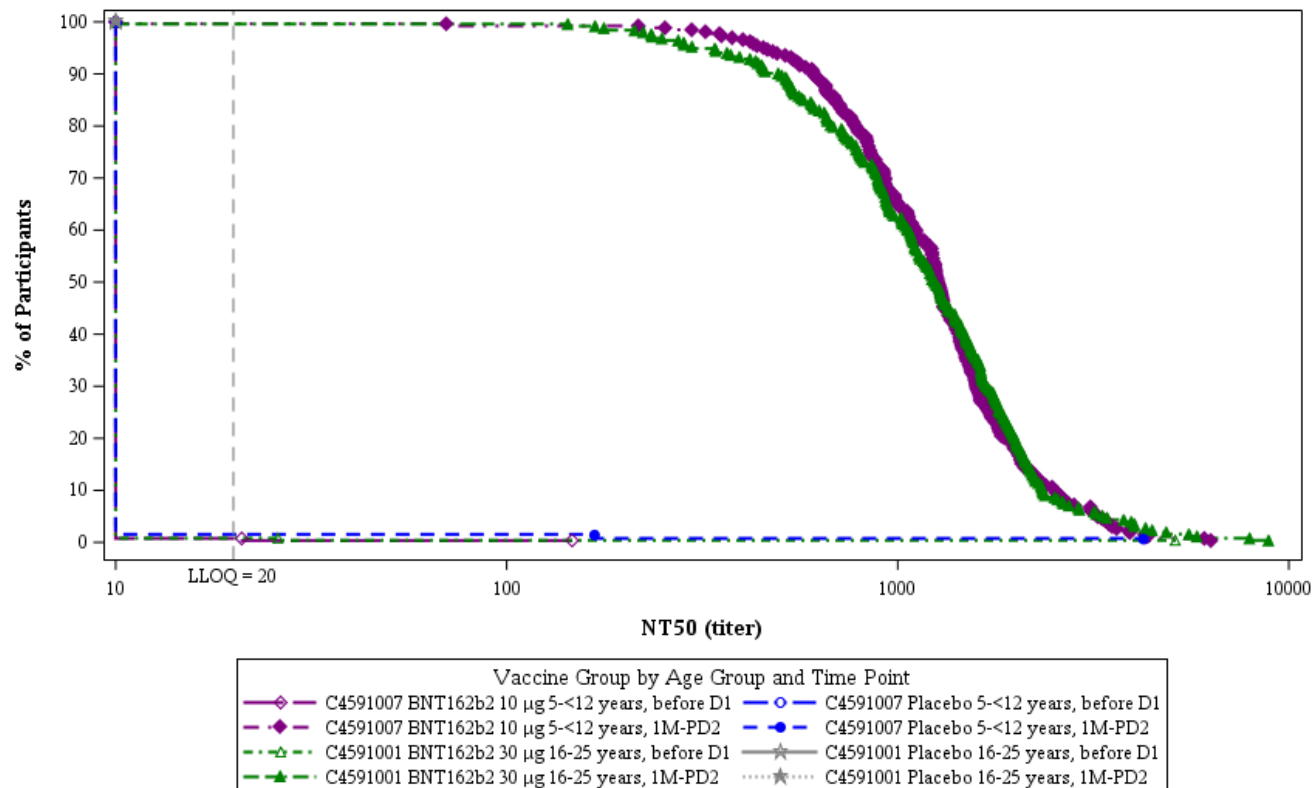
Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Date of Generation: 16SEP2021 (16:11)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021])

Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_f002\_sars\_50\_p2\_12\_evl

**Figure 2. Reverse Cumulative Distribution Curves, SARS-CoV-2 Neutralization Assay – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**



Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; D1 = Dose 1; 1M-PD2 = 1 month after Dose 2; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NT50 = 50% neutralizing titer; RCDC = reverse cumulative distribution curve; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: LLOQ value is represented using a vertical line. Assay results below the LLOQ were set to  $0.5 \times$  LLOQ in the analysis.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Date of Generation: 16SEP2021 (16:11)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021])

Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_f003\_sars\_50\_p2\_12\_evl



**Table 6. Summary of Geometric Mean Titers – NT50 – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

		Vaccine Group (as Randomized)											
		BNT162b2						Placebo					
Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	10 µg 5 to <12 Years (C4591007)			30 µg 16-25 Years (C4591001)			5 to <12 Years (C4591007)			16-25 Years (C4591001)		
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>c</sup> )
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	1/Prevax	264	10.1	(9.9, 10.3)	253	10.3	(9.8, 10.8)	130	10.0	(10.0, 10.0)	45	10.0	(10.0, 10.0)
	2/1 Month	264	1197.6	(1106.1, 1296.6)	253	1146.5	(1045.5, 1257.2)	130	10.7	(9.7, 11.8)	45	10.0	(10.0, 10.0)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NT50 = 50% neutralizing titer; Prevax = before vaccination; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 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 dose/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.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 16SEP2021 (15:33)  
 (Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: .nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_s001\_gmt\_p2\_12\_ev1

**Table 7. Summary of Geometric Mean Titers, by Subgroup – NT50 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2				Placebo			
			10 µg 5 to <12 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		5 to <12 Years (C4591007)		16-25 Years (C4591001)	
n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )			
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	1/Prevax	All	294	11.5 (10.7, 12.3)	272	11.4 (10.6, 12.3)	147	12.4 (11.0, 14.0)	47	10.0 (10.0, 10.0)
		Sex								
		Male	153	10.8 (10.1, 11.6)	133	11.4 (10.1, 12.9)	84	12.6 (10.7, 14.8)	17	10.0 (10.0, 10.0)
		Female	141	12.3 (10.9, 13.8)	139	11.5 (10.4, 12.6)	63	12.2 (10.2, 14.6)	30	10.0 (10.0, 10.0)
		Race								
		White	232	11.8 (10.9, 12.9)	204	10.4 (9.9, 11.0)	120	13.0 (11.3, 15.0)	29	10.0 (10.0, 10.0)
		Black or African American	18	10.0 (10.0, 10.0)	32	16.4 (10.5, 25.6)	5	10.0 (10.0, 10.0)	12	10.0 (10.0, 10.0)
		American Indian or Alaska Native	0	NE (NE, NE)	4	22.1 (1.8, 277.4)	0	NE (NE, NE)	1	10.0 (NE, NE)
		Asian	23	11.0 (9.5, 12.8)	17	13.0 (7.5, 22.5)	14	10.0 (10.0, 10.0)	3	10.0 (10.0, 10.0)
		Native Hawaiian or other Pacific Islander	█	█	█	█	█	█	█	█
		Multiracial	17	10.0 (10.0, 10.0)	12	12.3 (7.8, 19.2)	6	10.0 (10.0, 10.0)	1	10.0 (NE, NE)
		Not reported	3	10.0 (10.0, 10.0)	2	10.0 (10.0, 10.0)	2	10.0 (10.0, 10.0)	1	10.0 (NE, NE)
		Ethnicity								

**Table 7. Summary of Geometric Mean Titers, by Subgroup – NT50 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2				Placebo			
			10 µg 5 to <12 Years (C4591007)	30 µg 16-25 Years (C4591001)	5 to <12 Years (C4591007)	16-25 Years (C4591001)	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )
		Hispanic/Latino	46	14.3 (10.8, 19.0)	98	10.6 (9.7, 11.6)	26	19.4 (11.6, 32.5)	12	10.0 (10.0, 10.0)
		Non-Hispanic/non-Latino	246	11.0 (10.4, 11.7)	174	11.9 (10.6, 13.3)	121	11.3 (10.3, 12.3)	34	10.0 (10.0, 10.0)
		Not reported	█	█	█	█	█	█	█	█
		Baseline SARS-CoV-2 Status <sup>b</sup>								
		POS	21	59.8 (33.5, 106.5)	13	91.3 (45.1, 184.7)	13	114.5 (71.6, 183.0)	1	10.0 (NE, NE)
		NEG	273	10.1 (9.9, 10.3)	259	10.3 (9.8, 10.8)	134	10.0 (10.0, 10.0)	46	10.0 (10.0, 10.0)
	2/1 Month	All	294	1300.3 (1195.9, 1413.8)	273	1192.6 (1089.7, 1305.2)	147	13.5 (11.6, 15.8)	47	10.3 (9.7, 10.9)
		Sex								
		Male	153	1218.5 (1102.8, 1346.3)	133	1081.8 (939.2, 1245.9)	84	14.5 (11.5, 18.3)	17	10.0 (10.0, 10.0)
		Female	141	1395.3 (1216.4, 1600.6)	140	1308.3 (1168.1, 1465.5)	63	12.3 (10.2, 14.8)	30	10.4 (9.6, 11.4)
		Race								
		White	232	1299.4 (1178.8, 1432.4)	205	1225.6 (1120.7, 1340.3)	120	14.5 (12.0, 17.4)	29	10.0 (10.0, 10.0)
		Black or African American	18	1171.2 (823.7, 1665.4)	32	1010.3 (657.3, 1552.9)	5	10.0 (10.0, 10.0)	12	11.2 (8.8, 14.2)

**Table 7. Summary of Geometric Mean Titers, by Subgroup – NT50 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2				Placebo			
			10 µg 5 to <12 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		5 to <12 Years (C4591007)		16-25 Years (C4591001)	
n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )			
		American Indian or Alaska Native	0	NE (NE, NE)	4	1905.7 (724.8, 5011.0)	0	NE (NE, NE)	1	10.0 (NE, NE)
		Asian	23	1219.4 (918.6, 1618.6)	17	967.9 (641.0, 1461.3)	14	10.0 (10.0, 10.0)	3	10.0 (10.0, 10.0)
		Native Hawaiian or other Pacific Islander	█	█	█	█	█	█	█	█
		Multiracial	17	1435.8 (1086.7, 1896.9)	12	1236.8 (649.5, 2354.8)	6	10.0 (10.0, 10.0)	1	10.0 (NE, NE)
		Not reported	3	1659.9 (616.0, 4472.4)	2	2028.7 (715.8, 5749.2)	2	10.0 (10.0, 10.0)	1	10.0 (NE, NE)
		Ethnicity								
		Hispanic/Latino	46	1412.3 (1118.1, 1783.9)	98	1179.2 (1046.6, 1328.6)	26	20.0 (11.7, 34.3)	12	10.0 (10.0, 10.0)
		Non-Hispanic/non-Latino	246	1276.9 (1166.4, 1397.9)	175	1200.2 (1059.4, 1359.6)	121	12.4 (10.7, 14.4)	34	10.4 (9.6, 11.2)
		Not reported	█	█	█	█	█	█	█	█
		Baseline SARS-CoV-2 Status <sup>b</sup>								
		POS	21	3270.0 (2032.1, 5261.8)	13	2253.8 (1497.7, 3391.5)	13	133.2 (81.0, 219.0)	1	37.0 (NE, NE)
		NEG	273	1211.3 (1121.1, 1308.7)	259	1151.2 (1050.5, 1261.5)	134	10.8 (9.8, 12.0)	46	10.0 (10.0, 10.0)

**Table 7. Summary of Geometric Mean Titers, by Subgroup – NT50 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

			Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2				Placebo			
Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Subgroup	10 µg 5 to <12 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		5 to <12 Years (C4591007)		16-25 Years (C4591001)	
			n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	GMT <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NE = not estimable; NEG = negative; NT50 = 50% neutralizing titer;

POS = positive; Prevax = before vaccination; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. POS = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. NEG = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19. Participants whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included.

c. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given dose/sampling time point.

d. 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.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 16SEP2021 (15:33)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_s001\_gmt\_sub\_p2\_12\_ev1

#### 4.3.2.3.2. 幾何平均上昇倍率 (GMFR) —抗体価 (第 2/3 相部分)

2 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における、BNT162b2 の接種前から 2 回目接種後 1 ヶ月時までの SARS-CoV-2 50%血清中和抗体価の GMFR は大きく上昇した。小児 (5~12 歳未満) および若齢層 (16~25 歳) での BNT162b2 群における GMFR は同程度 (小児 : 118.2, 若齢層 : 111.4) であり、プラセボ群における GMFR はいずれの年齢層でも非常に低かった (1.0~1.1) (Table 8)。

#### 部分集団解析 :

SARS-CoV-2 50%中和抗体価の GMFR について、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況により評価した。両年齢層ともに、BNT162b2 群における GMFR は、ベースライン時に SARS-CoV-2 陰性であった被験者のほうが、陽性であった被験者よりも大きく上昇した。

#### ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況 :

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況にかかわらず、BNT162b2 群での 2 回目接種後 1 ヶ月時の GMFR は、小児のほうが若齢層よりもわずかに高かった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者数が限られていたことを考慮しても、GMFR は両年齢層ともベースライン時に SARS-CoV-2 感染陰性者のほうが、陽性者よりも数値的に高かった。

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の GMFR は、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陰性者 (273 例, 119.6) のほうが、陽性者 (21 例, 54.7) よりも高かった。16~25 歳の年齢層でも、BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の GMFR は、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陰性者 (259 例, 112.0) のほうが、陽性者 (13 例, 24.7) よりも高かった (Table 9)。

**Table 8. Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point – NT50 – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

		Vaccine Group (as Randomized)							
		BNT162b2				Placebo			
		10 µg 5 to <12 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		5 to <12 Years (C4591007)		16-25 Years (C4591001)	
Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	GMFR <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMFR <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMFR <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMFR <sup>c</sup> (95% CI <sup>c</sup> )
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month	264	118.2 (109.2, 127.9)	253	111.4 (101.2, 122.7)	130	1.1 (1.0, 1.2)	45	1.0 (1.0, 1.0)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; GMFR = geometric mean fold rise; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
 Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 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 both prevaccination time points and at the given dose/sampling time point.  
 c. GMFRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the fold rises and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to 0.5 × LLOQ in the analysis.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 16SEP2021 (15:31)  
 (Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/advas\_s001\_gmfr\_p2\_12\_weoi\_ev1

**Table 9. Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point, by Baseline SARS-CoV-2 Status – NT50 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Baseline SARS-CoV-2 Status <sup>b</sup>	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2				Placebo			
			n <sup>c</sup>	10 µg 5 to <12 Years (C4591007) GMFR <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	30 µg 16-25 Years (C4591001) GMFR <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	5 to <12 Years (C4591007) GMFR <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )	n <sup>c</sup>	16-25 Years (C4591001) GMFR <sup>d</sup> (95% CI <sup>d</sup> )
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 2/1 Month (titer)	ALL	ALL	294	113.1 (104.4, 122.6)	272	104.2 (94.1, 115.3)	147	1.1 (1.0, 1.2)	47	1.0 (1.0, 1.1)
	POS	POS	21	54.7 (35.3, 84.7)	13	24.7 (13.9, 43.8)	13	1.2 (0.9, 1.5)	1	3.7 (NE, NE)
	NEG	NEG	273	119.6 (110.8, 129.2)	259	112.0 (101.7, 123.2)	134	1.1 (1.0, 1.2)	46	1.0 (1.0, 1.0)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; GMFR = geometric mean fold rise; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NE = not estimable; NEG = negative; NT50 = 50% neutralizing titer;

POS = positive; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. POS = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. NEG = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19. ALL = irrespective of baseline SARS-CoV-2 status, including missing baseline status.

c. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at both prevaccination time points and at the given dose/sampling time point.

d. GMFRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the fold rises and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to  $0.5 \times \text{LLOQ}$  in the analysis.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 16SEP2021 (15:31)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/advas\_s001\_gmfr\_p2\_12\_ev1



#### 4.3.2.3.3. 中和抗体陽転率 (第 2/3 相部分)

2 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における BNT162b2 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率 (4.1.2 項) について、5~12 歳未満の小児および 16~25 歳の若齢層のいずれも高い抗体陽転率 (いずれも 99.2%) を達成した (Table 10)。プラセボ群では、両年齢層ともに抗体陽転を達成した被験者は非常に少なかった。

##### 部分集団解析：

中和抗体陽転率は、人口統計学的特性別およびベースライン時の SARS-CoV-2 の感染歴別に評価した。小児 (5~12 歳未満) および若齢者 (16~25 歳) の部分集団解析では、2 回目接種後 1 ヶ月時までの SARS-CoV-2 感染歴によらず、BNT162b2 群およびプラセボ群での 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率のパターンは、性別、人種、民族間およびベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況と同様であった (Table 11)。BNT162b2 群の中和抗体陽転率は全体的に高く、部分集団間に意味のある差は認められなかった。

部分集団での結果を以下に要約する。

##### 性別：

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は男女で同程度であった (男児：100%，女児：98.6%)。16~25 歳の年齢層でも、BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は男女で同程度であった (男児：98.5%，女児：100%)。

##### 人種別：

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は人種間で同程度であった (範囲 99.1%~100%)。16~25 歳の年齢層においても BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は人種間で同程度であった (範囲：93.8%~100%)。

##### 民族別：

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は、ヒスパニック/ラテン系被験者および非ヒスパニック/非ラテン系被験者で同程度であった (ヒスパニック/ラテン系：100%，非ヒスパニック/非ラテン系：99.2%，以下同順)。16~25 歳の年齢層においても BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は、ヒスパニック/ラテン系被験者および非ヒスパニック/非ラテン系被験者で同程度であった (100%，98.9%)。

##### ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況：

5~12 歳未満の年齢層では、BNT162b2 10 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陽性であった被験者 (21 例，100%) および陰性であった被験者 (273 例，99.3%) で同程度であった。16~25 歳の年齢層においても BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陽性であった被験者 (13 例，100%) および陰性であった被験者 (259 例，99.2%) で同程度であった。

**Table 10. Number (%) of Participants With Seroresponse – Participants Without Evidence of Infection up to 1 Month After Dose 2 – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay		Vaccine Group (as Randomized)							
		BNT162b2				Placebo			
		10 µg 5 to <12 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		5 to <12 Years (C4591007)		16-25 Years (C4591001)	
Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%) (95% CI <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%) (95% CI <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%) (95% CI <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup> (%) (95% CI <sup>d</sup> )	
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month	264	262 (99.2) (97.3, 99.9)	253	251 (99.2) (97.2, 99.9)	130	2 (1.5) (0.2, 5.4)	45	0 (0.0) (0.0, 7.9)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test;

N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; 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 Dose 1). If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result  $\geq 4 \times$  LLOQ is considered a seroresponse.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and Visit 4 (C4591007) or Visit 3 (C4591001), SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 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 both before vaccination and at the given dose/sampling time point. These values are the denominators for the percentage calculations.

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

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

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 16SEP2021 (15:31)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_s003\_fr4\_p2\_12\_wout\_ev1

**Table 11. Number (%) of Participants With Seroresponse, by Subgroup – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2				Placebo			
			10 µg 5 to <12 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		5 to <12 Years (C4591007)		16-25 Years (C4591001)	
N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )			
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month	All	294	292 (99.3) (97.6, 99.9)	272	270 (99.3) (97.4, 99.9)	147	2 (1.4) (0.2, 4.8)	47	0 (0.0) (0.0, 7.5)
		Sex								
		Male	153	153 (100.0) (97.6, 100.0)	133	131 (98.5) (94.7, 99.8)	84	2 (2.4) (0.3, 8.3)	17	0 (0.0) (0.0, 19.5)
		Female	141	139 (98.6) (95.0, 99.8)	139	139 (100.0) (97.4, 100.0)	63	0 (0.0) (0.0, 5.7)	30	0 (0.0) (0.0, 11.6)
		Race								
		White	232	230 (99.1) (96.9, 99.9)	204	204 (100.0) (98.2, 100.0)	120	2 (1.7) (0.2, 5.9)	29	0 (0.0) (0.0, 11.9)
		Black or African American	18	18 (100.0) (81.5, 100.0)	32	30 (93.8) (79.2, 99.2)	5	0 (0.0) (0.0, 52.2)	12	0 (0.0) (0.0, 26.5)
		American Indian or Alaska Native	0	0 (NE) (NE, NE)	4	4 (100.0) (39.8, 100.0)	0	0 (NE) (NE, NE)	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)
		Asian	23	23 (100.0) (85.2, 100.0)	17	17 (100.0) (80.5, 100.0)	14	0 (0.0) (0.0, 23.2)	3	0 (0.0) (0.0, 70.8)
		Native Hawaiian or other Pacific Islander	█	█	█	█	█	█	█	█
Multiracial	17	17 (100.0) (80.5, 100.0)	12	12 (100.0) (73.5, 100.0)	6	0 (0.0) (0.0, 45.9)	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)		

**Table 11. Number (%) of Participants With Seroreponse, by Subgroup – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2				Placebo			
			10 µg 5 to <12 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		5 to <12 Years (C4591007)		16-25 Years (C4591001)	
N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )			
		Not reported	3	3 (100.0) (29.2, 100.0)	2	2 (100.0) (15.8, 100.0)	2	0 (0.0) (0.0, 84.2)	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)
		Ethnicity								
		Hispanic/Latino	46	46 (100.0) (92.3, 100.0)	98	98 (100.0) (96.3, 100.0)	26	0 (0.0) (0.0, 13.2)	12	0 (0.0) (0.0, 26.5)
		Non-Hispanic/non-Latino	246	244 (99.2) (97.1, 99.9)	174	172 (98.9) (95.9, 99.9)	121	2 (1.7) (0.2, 5.8)	34	0 (0.0) (0.0, 10.3)
		Not reported	█	█	█	█	█	█	█	█
		Baseline SARS-CoV-2 Status <sup>b</sup>								
		POS	21	21 (100.0) (83.9, 100.0)	13	13 (100.0) (75.3, 100.0)	13	0 (0.0) (0.0, 24.7)	1	0 (0.0) (0.0, 97.5)
		NEG	273	271 (99.3) (97.4, 99.9)	259	257 (99.2) (97.2, 99.9)	134	2 (1.5) (0.2, 5.3)	46	0 (0.0) (0.0, 7.7)

**Table 11. Number (%) of Participants With Seroreponse, by Subgroup – Immunobridging Subset – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 – 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)							
			BNT162b2				Placebo			
			10 µg 5 to <12 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		5 to <12 Years (C4591007)		16-25 Years (C4591001)	
N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>d</sup> (%) (95% CI <sup>e</sup> )			

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; LLOQ = lower limit of quantitation; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NE = not estimable; NEG = negative; NT50 = 50% neutralizing titer; POS = positive; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Seroreponse is defined as achieving a  $\geq 4$ -fold rise from baseline (before Dose 1). If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result  $\geq 4 \times$  LLOQ is considered a seroreponse.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. POS = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. NEG = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.

c. N = number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay both before vaccination and at the given dose/sampling time point. These values are the denominators for the percentage calculations.

d. n = Number of participants with seroreponse for the given assay at the given dose/sampling time point.

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

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 17SEP2021 (07:55)

(Cutoff Date: C4591001 [24MAR2021]/C4591007 [06SEP2021]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_5\_12\_Bridging/adva\_s003\_fr4\_p2\_12\_sub\_ev1

#### 4.3.2.4. 免疫原性の結論 (第 2/3 相部分)

BNT162b2 10 µg による SARS-CoV-2 50%血清中和抗体価を免疫応答の指標として、BNT162b2 10 µg の接種を受けた 5~12 歳未満の小児被験者と BNT162b2 30 µg の接種を受けた 16~25 歳の若齢被験者の GMR および中和抗体陽転率の差を比較することにより免疫原性ブリッジングを評価した。

小児 (5~12 歳未満) と若齢層 (16~25 歳) を比較した際の GMR の成功基準は、両側 95%信頼区間の下限が 0.67 を上回りかつ点推定値が 0.8 以上であり、中和抗体陽転率の差の成功基準は、両側 95%信頼区間の下限が-10%を上回ることであった。結果として、GMR は 1.04 (両側 95%信頼区間 : 0.93, 1.18) , 中和抗体陽転率の差は 0 (両側 95%信頼区間 : -2.0%, 2.2%) であり、両評価項目の基準を満たしたため C4591007 試験の 5~12 歳未満の年齢層での免疫原性ブリッジングが達成された。

両年齢層において、BNT162b2 の 2 回目接種後 1 ヶ月時にて、ベースライン (ワクチン接種前) と比較して GMT および GMFR の顕著な上昇および高い中和抗体陽転率が認められた。両年齢層のほとんどの被験者で、BNT162b2 の 2 回目接種後 1 ヶ月時に抗体陽転を達成した。

GMT および中和抗体陽転率の部分集団解析では、一部の部分集団の被験者数が限られていたものの、両年齢層で人口統計学的特性に基づく中和免疫応答に意味のある差はないことが示唆された。ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陽性であった被験者では 2 回目接種後 1 ヶ月時の SARS-CoV-2 50%中和抗体価が高く、陰性であった被験者では接種前から 2 回目接種後 1 ヶ月時までの抗体価が大きく上昇した。いずれも中和抗体陽転率は高く、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況によって差は認められなかった。

2 回目接種後 1 ヶ月時の SARS-CoV-2 50%中和抗体価を指標として、5~12 歳未満の小児被験者における BNT162b2 (10 µg) の 2 回目接種後 1 ヶ月時の免疫応答は、16~25 歳の若齢被験者における BNT162b2 (30 µg) の 2 回目接種後 1 ヶ月時の免疫応答と類似していた。

#### 4.4. 有効性の結果

C4591007 試験の 5~12 歳未満の小児 (BNT162b2 10 µg またはプラセボを接種) を対象として、2021 年 10 月 8 日をデータカットオフ日とし、その時点までに集積された COVID-19 確定例 (最初に登録された約 2250 例からの報告) に基づく補足的な有効性データを示す。

C4591007 試験ではより多くの安全性データを得るために約 2250 例の追加登録を始めた。この追加登録例の中でデータカットオフ日までに 10 例の COVID-19 確定例が報告されたが、2 回目接種後 7 日以降に認められた COVID-19 確定例ではなかった。したがって有効性の解析への影響はなかった。10 例の接種群およびプラセボ群の発症時期別の分布は、これまでの成人を対象とした有効性解析でみられた分布 (大部分が 1 回目接種から 2 回目接種後 7 日未満の期間のプラセボ群) と同様であった。最初に登録された 2250 例と追加登録した 2250 例のすべての有効性データ (2 回目接種後 7 日以降) は、今後解析する予定である。

有効性に関する報告書「Pediatric (5 to <12 Years of Age) Efficacy Data in Phase 2/3 Study C4591007 October 2021 (以下「Efficacy report」)」は M5.3.5.1.2 に添付した。

#### 4.4.1. 有効性の解析

5~12 歳未満の年齢層における VE の記述的な解析は、免疫原性および安全性の解析が完了し、免疫原性ブリッジング解析で成功基準を満たした後に実施した。COVID-19 確定例は 19 例<sup>a</sup>であった。今回、有効性の記述的な解析を実施した目的は、利用可能な有効性データを米国 Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) に提供することであり、これによりこの年齢層での米国 EUA を検討する VRBPAC においてベネフィット・リスクの評価をより総合的に行うことができる。VE の記述的解析の実施時まで集積された COVID-19 確定例が 21 例未満 (治験実施計画書で規定する例数は 21 例<sup>b</sup>) の場合、偶然に真の VE とは異なる (低い、または高い) VE を観察する可能性がある。しかし、ファイザー社はこの年齢層におけるワクチン接種の承認可否に係る VRBPAC の決定を説明可能とするために、最新の有効性データを提供することとした。この年齢層での仮説検証的な有効性解析は 21 例以上集積された時点で実施する予定である。

有効性の評価は SARS-CoV-2 感染歴がない被験者および SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者を対象として実施した。

有効性の評価項目および統計解析方法はそれぞれ 4.2.1 項および 4.2.2 項に示した。

#### 部分集団解析

有効性の評価項目について部分集団解析を実施した。部分集団は人口統計学的特性 (性別、人種別、民族別)、治験実施国、SARS-CoV-2 感染状況 (陽性、陰性) および重症化リスク (COVID-19 の重症化リスクを高める合併症の有無、安全性解析で用いた病歴で分類) に基づき構成した<sup>26</sup>。

#### 4.4.2. 有効性の解析結果 : C4591007 試験 (第 2/3 相部分)

##### 4.4.2.1. 有効性の解析対象集団

##### 4.4.2.1.1. 被験者の内訳および解析データセット

無作為割り付けした被験者のうち、有効性評価可能集団 (5~12 歳未満) は、BNT162b2 群 1450 例、プラセボ群 736 例であった (Table 12)。有効性評価可能集団からの除外例は BNT162b2 群 78 例 (5.1%) およびプラセボ群 21 例 (2.8%) であり、主な除外理由は 1 回目接種から 2 回目接種までの間隔が解析対象に含める範囲として統計解析計画書で規定する 19~42 日の範囲外 [BNT162b2 群 31 例 (2.0%)、プラセボ群 18 例 (2.4%)] または 2 回目接種後 7 日時までの重大な治験実施計画書からの逸脱 [BNT162b2 群 47 例 (3.1%)、プラセボ群 4 例 (0.5%)] であった。重大な治験実施計画書からの逸脱は主にワクチンの解凍、希釈または接種上の問題であり、プラセボ群に該当しない事項であった。

有効性評価可能集団 (5~12 歳未満) からの除外例の一覧を Efficacy report 3.1 項に示した。

<sup>a</sup> SARS-CoV-2 感染歴がない被験者 (有効性評価可能集団) において、BNT162b2 (10 µg) の 2 回目接種後少なくとも 7 日時の COVID-19 確定例 (治験実施計画書の基準)

<sup>b</sup> C4591007 治験実施計画書改訂第 4 版 (20 年 月 日) で 21 例に変更した。

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 10 µg n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
Randomized <sup>b</sup>	1528 (100.0)	757 (100.0)	2285 (100.0)
Dose 1 all-available efficacy population	1517 (99.3)	751 (99.2)	2268 (99.3)
Participants without evidence of infection before Dose 1	1384 (90.6)	686 (90.6)	2070 (90.6)
Participants excluded from Dose 1 all-available efficacy population	11 (0.7)	6 (0.8)	17 (0.7)
Reason for exclusion <sup>c</sup>			
Did not receive at least 1 vaccination	11 (0.7)	6 (0.8)	17 (0.7)
Dose 2 all-available efficacy population	1514 (99.1)	747 (98.7)	2261 (98.9)
Participants without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2	1362 (89.1)	671 (88.6)	2033 (89.0)
Participants excluded from Dose 2 all-available efficacy population	14 (0.9)	10 (1.3)	24 (1.1)
Reason for exclusion <sup>c</sup>			
Did not receive 2 vaccinations	14 (0.9)	10 (1.3)	24 (1.1)
Evaluable efficacy population	1450 (94.9)	736 (97.2)	2186 (95.7)
Participants without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2	1305 (85.4)	663 (87.6)	1968 (86.1)
Participants excluded from evaluable efficacy population	78 (5.1)	21 (2.8)	99 (4.3)
Reason for exclusion <sup>c</sup>			
Did not receive all vaccinations as randomized or did not receive Dose 2 within the predefined window (19-42 days after Dose 1)	31 (2.0)	18 (2.4)	49 (2.1)
Had other important protocol deviations on or prior to 7 days after Dose 2	47 (3.1)	4 (0.5)	51 (2.2)

a. n = Number of participants with the specified characteristic.  
b. These values are the denominators for the percentage calculations.  
c. Participants may have been excluded for more than 1 reason.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 14OCT2021 (00:06) Source Data: adsl Table Generation: 15OCT2021 (00:34)  
(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adsl\_eff\_pop\_ep3



#### 4.4.2.1.2. 人口統計学的特性

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) において、有効性評価可能集団 (SARS-CoV-2 感染歴のない被験者) の人口統計学的特性は、BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても、安全性集団と同様であった (Table 13)。両群合わせた全体として、人種は大部分が白人 (77.8%) であり、その他の人種とその割合はアジア人 (6.7%)、黒人またはアフリカ系アメリカ人 (6.3%)、多人種 (複数の人種的背景) (7.5%)、その他 (各 1%未満) であった。また、ヒスパニック/ラテン系民族の割合は 19.0%であった。年齢の中央値は 8.0 歳で、男児の割合は 51.9%であった。組み入れ国は米国が最も多く 73.4%、次いでフィンランド 11.9%、スペイン 8.7%、ポーランド 6.0%であった。

有効性評価可能集団の全体で肥満 (年齢および性別で規定した体格指数に基づく) は 10.9%の被験者に認められ、ベースライン時に COVID-19 重症化リスクを高める合併症を有していた被験者の割合は 20.1%であった。

2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者 (有効性評価可能集団) において、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染陽性であった被験者の割合は BNT162b2 群で 8.7%、プラセボ群で 8.4%であった。

有効性評価可能集団 (2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者) および全利用可能有効性集団 (mITT) において、第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) の人口統計学的特性は BNT162b2 群とプラセボ群で全般的に同様であった。

他の有効性解析対象集団の人口統計学的特性を Efficacy report 3.1 項に示した。

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1305) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =663) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =1968) n <sup>b</sup> (%)
<b>Sex</b>			
Male	679 (52.0)	343 (51.7)	1022 (51.9)
Female	626 (48.0)	320 (48.3)	946 (48.1)
<b>Race</b>			
White	1018 (78.0)	514 (77.5)	1532 (77.8)
Black or African American	76 (5.8)	48 (7.2)	124 (6.3)
American Indian or Alaska Native	10 (0.8)	3 (0.5)	13 (0.7)
Asian	86 (6.6)	46 (6.9)	132 (6.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	5 (0.4)	0	5 (0.3)
Multiracial	102 (7.8)	45 (6.8)	147 (7.5)
Not reported	8 (0.6)	7 (1.1)	15 (0.8)
<b>Ethnicity</b>			
Hispanic/Latino	243 (18.6)	130 (19.6)	373 (19.0)
Non-Hispanic/non-Latino	1059 (81.1)	533 (80.4)	1592 (80.9)
Not reported	3 (0.2)	0	3 (0.2)
<b>Country</b>			
Finland	153 (11.7)	81 (12.2)	234 (11.9)
Poland	81 (6.2)	38 (5.7)	119 (6.0)
Spain	107 (8.2)	64 (9.7)	171 (8.7)
USA	964 (73.9)	480 (72.4)	1444 (73.4)
<b>Age at Vaccination</b>			
Mean (SD)	8.2 (1.93)	8.1 (1.98)	8.2 (1.95)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, max	(5, 11)	(5, 11)	(5, 11)
<b>Obese<sup>c</sup></b>			
Yes	136 (10.4)	79 (11.9)	215 (10.9)
No	1168 (89.5)	584 (88.1)	1752 (89.0)
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.1)
<b>Comorbidities<sup>d</sup></b>			
Yes	262 (20.1)	133 (20.1)	395 (20.1)
No	1043 (79.9)	530 (79.9)	1573 (79.9)

**Table 13. Demographic Characteristics – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population**

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1305) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =663) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =1968) n <sup>b</sup> (%)

Abbreviations: BMI = body mass index; MMWR = Morbidity and Mortality Weekly Report; NAAT = nucleic acid amplification test;

N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of Dose 2) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to 7 days after receipt of Dose 2) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

a. N = number of participants in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with the specified characteristic.

c. Obese is defined as a body mass index (BMI) at or above the 95<sup>th</sup> percentile according to the growth chart. Refer to the CDC growth charts at [https://www.cdc.gov/growthcharts/html\\_charts/bmiagerev.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm).

d. Number of participants who have 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 disease: defined as participants who had at least one of the prespecified comorbidities based on MMWR 69(32);1081-1088 and/or obesity (BMI ≥ 95<sup>th</sup> percentile).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 14OCT2021 (00:06) Source Data: adsl Table Generation: 14OCT2021 (19:24)

(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adsl\_s005\_woe\_7pd2\_ep3\_eval

#### 4.4.2.2. COVID-19 確定例に対する有効性 (第 2/3 相部分)

##### 4.4.2.2.1. 有効性評価可能集団

###### 4.4.2.2.1.1. 治験実施計画書の基準に基づく COVID-19 確定例

SARS-CoV-2 感染歴がない被験者 (有効性評価可能集団) において、BNT162b2 (10 µg) の 2 回目接種後少なくとも 7 日時の COVID-19 確定例 (治験実施計画書の基準) は BNT162b2 群 3 例、プラセボ群 16 例であり、VE は 90.7% (両側 95%信頼区間: 67.7%, 98.3%) であった (Table 14)。なお、BNT162b2 群とプラセボ群の割付比は 2:1 である。

SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者では、BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても COVID-19 確定例 (治験実施計画書の基準) は認められなかった。したがって、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者での COVID-19 確定例 (治験実施計画書の基準) は同数 (BNT162b2 群 3 例、プラセボ群 16 例) であり、VE は 90.7% (両側 95%信頼区間: 67.4%, 98.3%) と同程度であった (Table 15)。

本解析において、COVID-19 確定例は最初に 2021 年 7 月に報告され、2021 年 8 月および 9 月の報告が多かった。

他の有効性解析対象集団の VE を Efficacy report 3.2 項に示した。

**Table 14. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population**

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1305)		Placebo (N <sup>a</sup> =663)			
	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )		
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	3	0.322 (1273)	16	0.159 (637)	90.7	(67.7, 98.3)

Abbreviations: NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of Dose 2) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to 7 days after receipt of Dose 2) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

- N = number of participants in the specified group.
- n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- Two-sided 95% confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:06) Source Data: adc19ef Table Generation: 14OCT2021 (19:43)

(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adc19ef\_woe\_7pd2\_ep3\_eval

**Table 15. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Participants With or Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population**

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1450)			Placebo (N <sup>a</sup> =736)		
	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	3	0.353 (1398)	16	0.176 (704)	90.7	(67.4, 98.3)

Abbreviation: VE = vaccine efficacy.

a. N = number of participants in the specified group.

b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

e. Two-sided 95% confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:06) Source Data: adc19ef Table Generation: 14OCT2021 (19:43)

(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adc19ef\_7pd2\_ep3\_eval

#### 4.4.2.2.1.2. CDC の基準に基づく COVID-19 確定例

SARS-CoV-2 感染歴がない被験者（有効性評価可能集団）において、BNT162b2（10 µg）の2回目接種後少なくとも7日時のCOVID-19確定例（CDCの基準）はBNT162b2群4例、プラセボ群17例であり、VEは88.4%（両側95%信頼区間：64.5%, 97.2%）であった（Table 16）。

SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者では、BNT162b2群およびプラセボ群のいずれにおいてもCOVID-19確定例（CDCの基準）は認められなかった。したがって、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者でのCOVID-19確定例（CDCの基準）はSARS-CoV-2 感染歴がない被験者でのCOVID-19確定例数と同数（BNT162b2群4例、プラセボ群17例）であり、VEは88.3%（両側95%信頼区間：64.2%, 97.1%）と同程度であった（Table 17）。

本解析において、COVID-19確定例は最初に2021年7月に報告され、2021年8月および9月の報告が多かった。

CDC 定義症状の情報を含む COVID-19 確定例の症例一覧を Efficacy report 3.4 項に示した。

**Table 16. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence Based on CDC-Defined Symptoms From 7 Days After Dose 2 – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population**

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1305)		Placebo (N <sup>a</sup> =663)		VE (95% CI <sup>e</sup> )
	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	
First COVID-19 occurrence based on CDC-defined symptoms from 7 days after Dose 2	4	0.322 (1273)	17	0.158 (635)	88.4 (64.5, 97.2)

Abbreviations: CDC = Centers for Disease Control and Prevention (United States); NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of Dose 2) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to 7 days after receipt of Dose 2) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

- a. N = number of participants in the specified group.
- b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- e. Two-sided 95% confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:06) Source Data: adc19ef Table Generation: 14OCT2021 (19:44)

(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adc19ef\_woe\_cdc\_7pd2\_ep3\_eval

**Table 17. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence Based on CDC-Defined Symptoms From 7 Days After Dose 2 – Participants With or Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population**

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1450)		Placebo (N <sup>a</sup> =736)		VE (95% CI <sup>e</sup> )
	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	
First COVID-19 occurrence based on CDC-defined symptoms from 7 days after Dose 2	4	0.353 (1398)	17	0.175 (701)	88.3 (64.2, 97.1)

Abbreviations: CDC = Centers for Disease Control and Prevention (United States); VE = vaccine efficacy.

a. N = number of participants in the specified group.

b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

e. Two-sided 95% confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:06) Source Data: adc19ef Table Generation: 15OCT2021 (16:43)

(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adc19ef\_cdc\_7pd2\_ep3\_eval

#### 4.4.2.3. 1 回目接種全利用可能有効性集団 (第 2/3 相部分)

1 回目接種全利用可能有効性集団 (mITT) を対象として、BNT162b2 (10 µg) 接種後の VE を解析した。

1 回目接種後の COVID-19 確定例 (治験実施計画書の基準) は BNT162b2 群 3 例、プラセボ群 17 例であり、VE は 91.4% (両側 95%信頼区間: 70.4%, 98.4%) であった (Table 18)。

1 回目接種から 2 回目接種前までの期間では、COVID-19 確定例 (治験実施計画書の基準) は BNT162b2 群 0 例、プラセボ群 1 例であり、VE は 100%であった。

2 回目接種から 2 回目接種後 7 日未済までの期間では COVID-19 確定例 (治験実施計画書の基準) は認められなかった。2 回目接種後 7 日以降では COVID-19 確定例 (治験実施計画書の基準) は BNT162b2 群 3 例、プラセボ群 16 例であり、VE は 90.9% (両側 95%信頼区間: 68.3%, 98.3%) であった。

1 回目接種後の COVID-19 初回発症例について累積の発症状況を Kaplan-Meier 曲線で示した (Figure 3)。COVID-19 確定例は、プラセボ群では 1 回目接種約 3 週後に最初の症例が報告され、データカットオフ日 (1 回目接種から約 4 ヶ月後) まで継続的に増加した。対照的に BNT162b2 群ではプラセボ群と異なり、1 回目接種約 1.5 ヶ月後、3.5 ヶ月後および 4 ヶ月後に 1

例ずつ報告され、発症時期は遅かった。有効性評価可能集団での Kaplan-Meier 曲線を Efficacy report 3.2 項に示した。

BNT162b2 群の COVID-19 確定例 3 例はすべて 2 回目接種後 7 日以降に発症しており、このうち 2 例は 2 回目接種からかなりの時間を経て 2021 年の秋に発症した。この時期はこの年代の小児は学校やその他の集会（スポーツチーム、放課後活動等）の場に戻っていた。BNT162b2 群の COVID-19 確定例に COVID-19 重症化リスクを高める合併症を有していた被験者はいなかった (Table 19)。また、4.4.2.5 項で記述したとおり、BNT162b2 群の COVID-19 確定例ではプラセボ群と比較し徴候や症状は少なく、程度も軽かった。

**Table 18. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1517)		Placebo (N <sup>a</sup> =751)			
	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )		
First COVID-19 occurrence after Dose 1	3	0.483 (1463)	17	0.235 (719)	91.4	(70.4, 98.4)
Dose 1 to before Dose 2	0	0.086 (1463)	1	0.043 (719)	100.0	(-1832.5, 100.0)
Dose 2 to <7 days after Dose 2	0	0.028 (1461)	0	0.014 (714)	NE	NE
≥7 Days after Dose 2	3	0.369 (1461)	16	0.178 (714)	90.9	(68.3, 98.3)

Abbreviations: NE = not estimable; VE = vaccine efficacy.

a. N = number of participants in the specified group.

b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from Dose 1 to the end of the surveillance period for the overall row and from start to the end of range stated for each interval.

d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

e. Two-sided 95% confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

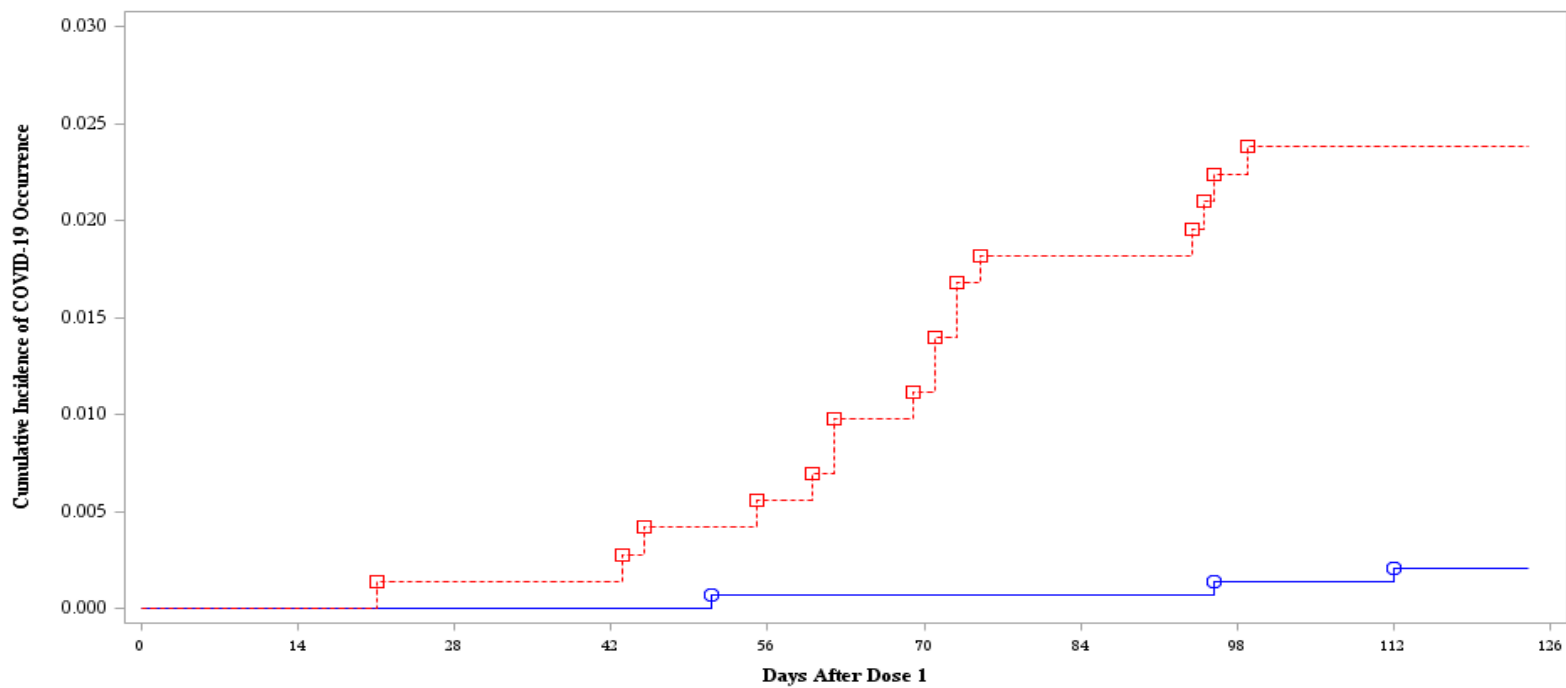
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:06) Source Data: adc19ef Table Generation: 14OCT2021 (20:43)

(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adc19ef\_pd1\_ep3\_d1aa



**Figure 3. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**



Participants at Risk

A:	1463	1463	1462	1459	1457	1456	1455	1449	1444	0
B:	719	718	716	716	712	707	701	695	689	0
Cumulative Number of Events										
A:	0	0	0	0	1	1	1	2	3	3
B:	0	0	1	1	4	8	13	16	17	17

—○— A: BNT162b2 10 µg  
- - -□- - - B: Placebo

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 14OCT2021 (00:06) Source Data: adc19ef Table Generation: 14OCT2021 (23:16)  
 (Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adc19ef\_f001\_pd1\_ep3\_d1aa

#### 4.4.2.4. ワクチン有効性の部分集団解析

SARS-CoV-2 感染歴がない被験者（有効性評価可能集団）を対象として、VE に関する部分集団解析（性別、人種別、民族別、国別および重症化リスクの有無別）を実施した結果を Table 19 に示した。重症化リスクを有する被験者とは、規定した重症化リスクを高める合併症を少なくとも 1 つ有しているか、肥満が認められる被験者とした。この部分集団解析では治験実施計画書の基準に基づく COVID-19 確定例を対象とした。

すべての部分集団で VE は 85% を上回った。ただし、いくつかの部分集団では評価可能例数が少なく、また両側 95% 信頼区間の幅が広いことから推定値の精度は限定的であり、慎重に解釈する必要がある。人口統計学的特性（性別、人種、民族）、国（COVID-19 確定例はスペインおよび米国でのみ認められた）および重症化リスクの有無に基づき実施した部分集団解析の結果からは、有効性の低い不利な集団を示唆する傾向は認められなかった。BNT162b2 群では、ベースライン時に重症化リスクを有する被験者では COVID-19 確定例は認められなかった。全般的に、BNT162b2 群の COVID-19 確定例では同期間に報告されたプラセボ群の COVID-19 確定例と比較し、徴候や症状は少なく、程度も軽かったことから、BNT162b2 接種後に COVID-19 が発症しても比較的負担の少ない症候性疾患であることが示唆された（4.4.2.5 項）。

SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者（有効性評価可能集団）を対象とした VE に関する部分集団解析の結果も同様であった。COVID-19 確定例はすべてベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴のない被験者であった。

全利用可能有効性集団を対象とした解析結果も同様であった。各部分集団での VE に臨床的に意味のある差は認められなかった。

他の有効性解析対象集団を対象とした部分集団解析での VE を Efficacy report 3.3 項に示した。

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1305)		Placebo (N <sup>a</sup> =663)			
	n <sup>1b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )	n <sup>1b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n <sup>2d</sup> )		
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2						
Overall	3	0.322 (1273)	16	0.159 (637)	90.7	(67.7, 98.3)
Sex						
Male	1	0.168 (665)	9	0.082 (330)	94.6	(60.9, 99.9)
Female	2	0.154 (608)	7	0.077 (307)	85.7	(25.0, 98.6)

**Table 19. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Subgroup – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1305)		Placebo (N <sup>a</sup> =663)			
	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	n1 <sup>b</sup>	Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )		
<b>Race</b>						
White	3	0.252 (996)	11	0.124 (495)	86.6	(49.3, 97.6)
Black or African American	0	0.019 (75)	3	0.011 (44)	100.0	(-35.9, 100.0)
Asian	0	0.021 (81)	1	0.012 (46)	100.0	(-2082.5, 100.0)
Multiracial	0	0.025 (99)	1	0.010 (42)	100.0	(-1535.4, 100.0)
<b>Ethnicity</b>						
Hispanic/Latino	1	0.059 (235)	8	0.031 (126)	93.5	(51.6, 99.9)
Non-Hispanic/non-Latino	2	0.263 (1035)	8	0.128 (511)	87.8	(38.7, 98.7)
<b>Country</b>						
Spain	0	0.026 (104)	2	0.016 (64)	100.0	(-220.6, 100.0)
USA	3	0.237 (939)	14	0.114 (459)	89.7	(63.1, 98.1)
<b>Comorbidities<sup>f</sup></b>						
Yes	0	0.065 (255)	3	0.030 (120)	100.0	(-12.1, 100.0)
No	3	0.258 (1018)	13	0.129 (517)	88.4	(57.9, 97.9)

Abbreviations: BMI = body mass index; MMWR = Morbidity and Mortality Weekly Report; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of Dose 2) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to 7 days after receipt of Dose 2) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

- a. N = number of participants in the specified group.
- b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- e. Two-sided 95% confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.
- f. Number of participants who have 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 disease: defined as participants who had at least one of the prespecified comorbidities based on MMWR 69(32);1081-1088 and/or obesity (BMI ≥ 95<sup>th</sup> percentile).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:06) Source Data: adc19ef Table Generation: 14OCT2021 (21:46)

(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adc19ef\_woe\_7pd2\_sg\_ep3\_eval

#### 4.4.2.5. COVID-19 の徴候および症状 (第 2/3 相部分)

治験実施計画書の基準に基づく COVID-19 確定例を対象として、COVID-19 の徴候および症状を要約した。

2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴がない被験者 (有効性評価可能集団) の 2 回目接種後 7 日以降に発症した COVID-19 確定例 (BNT162b2 群 3 例、プラセボ群 16 例) について徴候および症状を Table 20 に示した。

BNT162b2 群 3 例では COVID-19 の徴候および症状の数は 2、3 または 4 (各 1 例) であり、発熱が認められた被験者はいなかった。BNT162b2 群 3 例の徴候および症状を以下に示した。

- 新たな咳嗽または咳嗽の悪化 : 3 例 (100%)
- 咽喉痛 : 3 例 (100%)
- 頭痛 : 1 例 (33.3%)
- 鼻閉または鼻汁 : 1 例 (33.3%)
- 悪心または腹痛 : 1 例 (33.3%)

プラセボ群 16 例では、COVID-19 確定例の過半数 (56.3%) が 4 つ以上の徴候および症状を報告しており、半数の 8 例 (50.0%) が 5 つ以上であった。プラセボ群 16 例の徴候および症状を以下に示した。

- 発熱 : 10 例 (62.5%)
- 鼻閉または鼻汁 : 9 例 (56.3%)
- 新たな咳嗽または咳嗽の悪化 : 8 例 (50.0%)
- 新たな筋肉痛または筋肉痛の悪化 : 8 例 (50.0%)
- 咽喉痛 : 8 例 (50.0%)
- 疲労 : 5 例 (31.3%)
- 悪寒 : 4 例 (25.0%)
- 新たな味覚または嗅覚の消失 : 4 例 (25.0%)
- 頭痛 : 4 例 (25.0%)
- 下痢 : 3 例 (18.8%)
- 悪心または腹痛 : 3 例 (18.8%)
- 新たな息切れまたは息切れの悪化 : 1 例 (6.3%)

全体として、プラセボ群の COVID-19 確定例で多くの徴候および症状が報告された。BNT162b2 群で報告された徴候および症状は主に軽度の呼吸器症状であり、本結果はベースライン時に COVID-19 重症化リスクを高める合併症を有している被験者 (C4591007 試験では有効性評価可能集団の約 20% を占める。4.4.2.1.2 項) で特に重要な知見だと考える。

SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者では、BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても COVID-19 確定例は認められなかった。したがって、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者での

COVID-19 確定例は同じであり， COVID-19 の徴候および症状の要約も同じ結果であった。また， 全利用可能有効性集団を対象とした結果も同様であった。

COVID-19 確定例の徴候および症状の一覧を Efficacy report 3.4 項に示した。

**Table 20. Summary of Signs and Symptoms for First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population**

Signs and Symptoms	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =3) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =16) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =19) n <sup>b</sup> (%)
Participants with specific signs and symptoms of COVID-19	3 (100.0)	16 (100.0)	19 (100.0)
Fever	0 (0.0)	10 (62.5)	10 (52.6)
New or increased cough	3 (100.0)	8 (50.0)	11 (57.9)
New or increased shortness of breath	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (5.3)
Chills	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (21.1)
New or increased muscle pain	0 (0.0)	8 (50.0)	8 (42.1)
New loss of taste or smell	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (21.1)
Sore throat	3 (100.0)	8 (50.0)	11 (57.9)
Diarrhea	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (15.8)
Additional CDC-defined symptoms			
Fatigue	0 (0.0)	5 (31.3)	5 (26.3)
Headache	1 (33.3)	4 (25.0)	5 (26.3)
Nasal congestion or runny nose	1 (33.3)	9 (56.3)	10 (52.6)
Nausea or abdominal pain	1 (33.3)	3 (18.8)	4 (21.1)
Participants with specific number of signs and symptoms			
1	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (10.5)
2	1 (33.3)	3 (18.8)	4 (21.1)
3	1 (33.3)	2 (12.5)	3 (15.8)
4	1 (33.3)	1 (6.3)	2 (10.5)
5	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (21.1)
>5	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (21.1)

**Table 20. Summary of Signs and Symptoms for First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Participants Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Phase 2/3 Initial Enrollment Group – 5 to <12 Years of Age – Evaluable Efficacy Population**

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =3)	Placebo (N <sup>a</sup> =16)	Total (N <sup>a</sup> =19)
<b>Signs and Symptoms</b>	<b>n<sup>b</sup>(%)</b>	<b>n<sup>b</sup>(%)</b>	<b>n<sup>b</sup>(%)</b>

Abbreviations: NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; CDC = Centers for Disease Control and

Prevention (United States); SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of Dose 2) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1, SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2, and negative NAAT [nasal swab] result at any unscheduled visit prior to 7 days after receipt of Dose 2) and had no medical history of COVID-19 were included in the analysis.

a. N = number of participants with COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in the specified group. This value is used as the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with the specific criteria meeting the definition. A participant can have more than 1 symptom.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13OCT2021 (23:08) Source Data: adc19ef Table Generation: 14OCT2021 (19:24)

(Cutoff Date: 08OCT2021, Snapshot Date: 13OCT2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_SAF\_EXP\_5\_11/adsympt\_woe\_7pd2\_ep3\_eval

#### 4.4.2.6. 重症 COVID-19 または MIS-C に対する有効性 (第 2/3 相部分)

データカットオフ日 (2021 年 10 月 8 日) 時点で重症 COVID-19 確定例 (治験実施計画書または CDC の基準に基づく) および MIS-C の報告はなかった。

#### 4.4.3. 有効性の結論 (第 2/3 相部分)

C4591007 試験に最初に登録された約 2250 例の 5~12 歳未満の被験者においてデータカットオフ日 (2021 年 10 月 8 日) までに集積された COVID-19 確定例に基づく有効性の記述的な解析の結果から、5~12 歳未満の小児における BNT162b2 (10 µg) の COVID-19 発症予防効果が認められた。有効性の記述的な解析は、SARS-CoV-2 感染歴がない被験者および SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における 2 回目接種後少なくとも 7 日以降の COVID-19 確定例および 1 回目接種後のすべての COVID-19 確定例に基づいて実施した。

SARS-CoV-2 感染歴がない被験者では、BNT162b2 (10 µg) の 2 回目接種後少なくとも 7 日時の COVID-19 確定例は BNT162b2 群で 3 例、プラセボ群で 16 例であり、VE は 90.7% (両側 95%信頼区間: 67.7%, 98.3%) であった (なお、BNT162b2 群とプラセボ群の割付比は 2:1 である)。SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者には COVID-19 確定例は認められなかったため、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者を対象とした結果も同様であった。

1 回目接種全利用可能有効性集団 (mITT) を対象として BNT162b2 (10 µg) 1 回目接種後の VE を評価した結果、1 回目接種後の COVID-19 確定例は BNT162b2 群で 3 例、プラセボ群で 17 例であり、VE は 91.4% (両側 95%信頼区間: 70.4%, 98.4%) であった。

今回の解析の対象となった COVID-19 確定例が最初に報告された時期は 2021 年 7 月 (最初の症状が 2021 年 7 月 5 日に観察され、PCR 検査での確認が 2021 年 7 月 7 日) であり、大部分の COVID-19 確定例が 2021 年 8 月および 9 月に発症していた。この時期は、米国および世界で蔓延している SARS-CoV-2 は主に伝染力の強いデルタ株 (B.1.617.2) であった時期である<sup>27, 28</sup>。C4591007 試験では 5~12 歳未満の小児を対象としてデルタ株に対する中和抗体反応について、補助的な解析を実施した [M5.3.5.1.3 Pediatric (5 to <12 Years of Age) Delta Neutralization Immunogenicity Data in Phase 2/3 Study C4591007 October 2021]。その結果、デルタ株に対する高い中和抗体価が認められ、高い有効性が示唆された。したがって、これらの有効性および免疫原性のデータから、5~12 歳未満の小児に対する BNT162b2 (10 µg) 接種は、いまだに流行が懸念されるデルタ株による COVID-19 に対して非常に高い効果があることが示唆された。本解析における COVID-19 確定例の確定したシーケンスデータは、シーケンス解析の完了後に報告される。今回、5~12 歳未満の小児で示された有効性の結果は、BNT162b2 (30 µg) の 2 回接種を受けた 12 歳以上の者のデルタ株に対する有効性が 88%であることを示したリアルワールドデータと一致している<sup>29</sup>。

すべての部分集団で VE は 85%を上回った。ただし、いくつかの部分集団では評価可能例数が少なく、また両側 95%信頼区間の幅が広いことから推定値の精度は限定的であり、慎重に解釈する必要がある。人口統計学的特性 (性別、人種、民族)、国および重症化リスクの有無に基づき実施した部分集団解析の結果からは、BNT162b2 (10 µg) の 2 回接種で得られる有効性が低い不利な集団を示唆する傾向は認められなかった。COVID-19 確定例はすべてベースライン時に

SARS-CoV-2 感染歴がない被験者であったため、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者に対する評価は行っていない。

COVID-19 の徴候および症状は、全体として、プラセボ群の COVID-19 確定例で多くの徴候および症状が報告された。プラセボ群では、COVID-19 確定例の過半数 (56.3%) が 4 つ以上の徴候および症状を報告しており、半数の 8 例 (50.0%) が 5 つ以上であった。これらの徴候および症状には発熱および悪寒、鼻閉または鼻汁、新たな咳嗽または咳嗽の悪化、新たな筋肉痛または筋肉痛の悪化、疲労および息切れが含まれ、BNT162b2 群と比較し、複数の徴候および症状が発現する頻度が高かった。BNT162b2 群では主に軽度の上気道の症状 (新たな咳嗽または咳嗽の悪化、鼻閉または鼻汁、咽喉痛) が認められた。注目すべき点として、BNT162b2 群では発熱、悪寒、筋肉痛、疲労、下痢、味覚または嗅覚の消失、息切れが認められなかった。

BNT162b2 群では COVID-19 確定例数が限られており、しかもプラセボ群と比較して症状は少なく、軽度であったことは、一般の小児集団の不安を和らげるものである。5~12 歳未満の小児は現在通学しており、ほぼ毎日のように人が集まる場所で SARS-CoV-2 の感染機会に頻繁に曝されている可能性がある。BNT162b2 ワクチンによる症候性疾患 (プラセボ群と比較して確定例数は少なく、ほとんどが軽度の上気道症状) の予防は、特にベースラインに COVID-19 の重症化リスクを高める合併症を持つ小児にとって重要であると考えられる<sup>20</sup>。

データカットオフ日 (2021 年 10 月 8 日) 時点で重症 COVID-19 確定例 (治験実施計画書または CDC の基準) および MIS-C の報告はなかった。

全体として、5~12 歳未満の小児に対する BNT162b2 (10 µg) の 2 回接種 (3 週間間隔) は、症候性の COVID-19 に対して高い予防効果があり、COVID-19 を発症しても報告される徴候や症状が大幅に軽減される。



## 5. 安全性の概括評価

安全性に関する評価項目を 5.1.1 項に、統計的手法を 5.1.2 項に安全性の結果を 5.2 項にそれぞれ示した。

### 5.1. 安全性に関する評価項目および統計的手法 (C4591007 試験)

安全性に関する治験の実施および解析について以下に要約し、詳細は治験実施計画書および統計解析計画書に示した (M5.3.5.1 C4591007 interim CSR Appendix16.1.1 治験実施計画書, Appendix16.1.9 統計解析計画書)。

#### 5.1.1. 安全性に関する評価項目

##### 反応原性

第 1 相部分および第 2/3 相部分において、小児被験者の親 (または法的保護者) は各回接種後 7 日間の反応原性を観察し記録することとした。5~12 歳未満の年齢層では以下の反応原性を対象とした<sup>30</sup>。

- 局所反応：注射部位の疼痛、発赤および腫脹
- 全身反応：発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、新規または悪化した筋肉痛、新規または悪化した関節痛

また、解熱鎮痛薬の使用状況を記録することとした。記録は各回接種後 7 日間、毎晩電子日誌 (e-diary) を用いて行われた。その時点での被験者の状態を正確に把握できるよう、e-diary は特定の時間枠内にのみ記録可能とした。

##### 有害事象

第 1 相部分または第 2/3 相部分において、有害事象の収集期間は 1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までとした。重篤な有害事象の収集期間は 1 回目接種から 2 回目接種後 6 ヶ月時までとした。有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類および基本語を用いて、発現頻度、最高重症度 (グレード)、重篤性および治験ワクチン接種との関連性について示した。死亡は治験終了時まで記録することとした。

C4591007 試験では、特に注目すべき有害事象として心筋炎および心膜炎を治験実施計画書で記載している。そのほかの臨床的に注目する有害事象は、治験実施計画書で特に注目すべき有害事象として事前に規定していないが、ファイザー社は臨床安全性データのレビューおよびシグナル検出時に「標的医学事象」を評価した。標的医学事象は MedDRA 有害事象名の動的リストであり、治験期間を通じて継続的にレビューし管理した。標的医学事象は既知の薬理作用、毒性学的所見、クラスエフェクトの可能性、公表論文および安全性データ評価より得られた潜在的シグナルのレビューに基づいて選択した。標的医学事象には、COVID-19 との関連性で注目する事象や、ワクチンで一般的に注目される事象 [米国疾病管理予防センター (CDC) が COVID-19 に関連し作成した特に注目すべき有害事象のリストを考慮し、重症 COVID-19、自己免疫性および神経炎症性障害の疑いがある事象] が含まれている。

### その他の安全性評価

SARS-CoV-2 感染歴についてベースライン時に鼻腔スワブ検体を用いた SARS-CoV-2 核酸増幅検査 (NAAT) および SARS-CoV-2 N 抗原に対する免疫グロブリン G (IgG) 抗体検査 (血清学的検査) を実施し、さらに2回目接種時に NAAT を実施し判定した。初回来院以降は、潜在的 COVID-19 疾患の追跡調査を実施した。

### 個別有害事象の文章による説明 (叙述)

個別有害事象の文章による説明 (叙述) は治験総括報告書に示した (M5.3.5.1 C4591007 interim CSR 14 項 Participant Narratives)。叙述は次の基準に該当するイベントが認められた症例について作成した。

- 死亡、治験ワクチン接種と関連のある重篤な有害事象および安全性に関連した治験中止
- 重症 COVID-19 発症または COVID-19 の複数回発症
- FDA が指定する事象を含む臨床的に注目すべき有害事象\* : アナフィラキシー、虫垂炎、ベル麻痺、妊娠中の曝露とその転帰、心筋炎または心膜炎および小児多系統炎症性症候群 (MIS-C)

\*リンパ節症については、通常、ワクチン接種と関連のある有害事象であり、個々の症例から得られる情報が限られていることから、個々の症例の叙述ではなく概要として記述した。この概要には事象の発現頻度、1回目または2回目接種からの発現時期、発現部位、持続期間、重症度および転帰の情報が含まれている。

### 第1相部分の中止基準

第1相部分のすべての被験者に対して第2/3相部分の開始または第1相部分での2回目接種後30日までのいずれか遅い時期まで、反応原性 (e-diary で収集したデータ) および有害事象の評価に基づく中止基準を設けた。中止基準に該当する可能性のある事象を迅速に特定し検出するために、治験担当医師 (または医学専門家) ならびにファイザー社および BioNTech 社の担当者は反応原性および有害事象について継続的に観察した。

#### BNT162b2 各用量の中止基準

1. BNT162b2 (用量を問わない) の接種を受けた被験者に重篤な有害事象が発現し、治験担当医師がBNT162b2との関連があると判断した場合または他に合理的な原因が認められない場合
2. BNT162b2 (用量を問わない) の接種を受けた被験者にグレード4の局所反応または全身反応が発現し、治験担当医師がBNT162b2との関連があると判断した場合または他に合理的な原因が認められない場合
3. BNT162b2 (用量を問わない) の接種を受けた被験者に40.0°C超の発熱が発現し (接種後毎日の測定で少なくとも1回)、治験担当医師がBNT162b2との関連があると判断した場合または他に合理的な原因が認められない場合

4. 5~12歳未満の年齢層において、BNT162b2（用量を問わない）の接種を受けた被験者2例に同じまたは類似の高度（グレード3）有害事象が発現し、治験担当医師がBNT162b2との関連があると判断した場合または他に合理的な原因が認められない場合
5. SARS-CoV-2感染により、死亡または集中治療室（ICU）での治療が必要になった被験者が認められた場合（この場合において、COVID-19拡大に対する評価のために、得られている臨床および非臨床の安全性データおよび免疫原性データを検討する）

詳細は治験実施計画書に示した（M5.3.5.1 C4591007 interim CSR Appendix16.1.1 治験実施計画書 8.2.5 項）。

### 5.1.2. 安全性に関する統計的手法

安全性集団を対象として安全性データの記述統計量を提示した。第1相部分および第2/3相部分の安全性データは1回目接種から2回目接種後1ヵ月時までの期間について評価するとともに、データカットオフ日までの安全性データも提示した。データカットオフ日は第1相部分が2021年7月16日で、第2/3相部分が2021年9月6日である。なお、2021年10月8日をデータカットオフ日とした第2/3相部分の安全性追加情報（追加で組み入れた約2250例の安全性中間データを含む）はM2.7.6.1.5項に要約した。

### 反応原性

e-diary への記録が完了している被験者を対象として、治験ワクチン各回接種後の反応原性各症状それぞれについて記述統計量を提示した。治験ワクチン接種後1~7日時の局所反応および全身反応について最大の重症度にて示した。記述統計量には、評価項目別の被験者数、被験者の割合およびClopper-Pearsonの両側95%信頼区間を含めた。反応原性に関するe-diaryのデータ欠測は補完しなかった。

### 有害事象

安全性集団を対象として有害事象データの記述統計量を提示した。記述統計量には1回目接種から2回目接種後1ヵ月時までに認められた有害事象の発現件数、発現頻度およびClopper-Pearsonの両側95%信頼区間を含めた。

### 部分集団解析

第2/3相部分では安全性の評価項目について部分集団解析を実施した。部分集団は人口統計学的特性（性別、人種別、民族別）およびベースライン時のSARS-CoV-2感染状況別に構成した。

## 5.2. 安全性の結果

C4591007試験の安全性の結果について、第1相部分を5.2.1項に、第2/3相部分を5.2.2項にそれぞれ要約した。安全性の結果の詳細は治験総括報告書に示した（M5.3.5.1 C4591007 interim CSR 10項, 12項）。

本M2.5.5項で提示する安全性および忍容性データの集計期間を以下に示した。

- 第 1 相部分の安全性および忍容性のデータは、2 回目接種後 1 ヶ月時までおよび第 1 相部分のデータカットオフ日 (2021 年 7 月 16 日、2 回目接種後約 3 ヶ月の追跡期間) までとした (5.2.1 項)。
- 第 2/3 相部分の安全性および忍容性のデータは、最初に組み入れた約 2250 例を対象として、第 2/3 相部分のデータカットオフ日 (2021 年 9 月 6 日、2 回目接種後 2 ヶ月の追跡期間) までとした (5.2.2 項)。

### 5.2.1. C4591007 試験 (5~12 歳未満) : 第 1 相部分

#### 5.2.1.1. 第 1 相安全性集団の特性

##### 被験者の内訳および安全性解析データセット

第 1 相部分 (5~12 歳未満) では 49 例を割付比 1:1:1 で BNT162b2 の 3 用量 (10 µg, 20 µg, 30 µg) のいずれかに割り付けた。49 例中 48 例 (98.0%) が BNT162b2 の接種を 2 回受け、安全性集団に含まれた (各用量 16 例)。第 1 相部分を中止した被験者はいなかった。

30 µg 群では、16 例全例が 30 µg で 1 回目接種を受けた。その後、先行して 30 µg で 2 回目接種を受けた 4 例に認められた反応原性 (5.2.1.2 項) により、IRC は他の 12 例には低用量の 10 µg で 2 回目接種を行うよう勧告した。

- 本申請において第 1 相部分の免疫原性の結果は、割り付けどおりに全例が 2 回接種を受けた 10 µg 群および 20 µg 群のみ提示し、30 µg 群の結果は提示しない。
- 30 µg 群に割り付けられた被験者はすべて安全性集団に含めたが、結果は 2 回目接種の用量別 [30 µg/10 µg 接種または 30 µg/30 µg 接種 (1 回目用量/2 回目用量)] に提示した。

##### 治験実施計画書からの逸脱

第 1 相部分において治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

##### 治験ワクチンの接種

第 1 相部分 (5~12 歳未満) では、被験者の大部分が割り付けどおりに BNT162b2 の接種を受けた。20 µg 群に割り付けられたが接種を受けなかった 1 例を除き 48 例 (98.0%) が 1 回目接種および 2 回目接種を受けた。30 µg 群では、先行して 30 µg で 2 回目接種を受けた 4 例に認められた反応原性 (5.2.1.2 項) により、他の 12 例は 10 µg (第 2/3 相部分に移行する用量) で 2 回目接種を受けた。

被験者の大部分 (10 µg 群 100%, 20 µg 群 82.4%) は 1 回目接種後 19~23 日で 2 回目接種を受けた。30 µg 群 (16 例) では、30 µg/30 µg 接種の 4 例 (25.0%) は 1 回目接種後 19~23 日で 2 回目接種を受け、30 µg/10 µg 接種の 12 例 (75.0%) は 1 回目接種後 23 日を超えて 2 回目接種を受けた。

## 人口統計学的特性

第 1 相安全性集団 (5~12 歳未満) の人種は大部分が白人 (79.2%) であった。その他の人種とその割合はアジア人 (10.4%) , 黒人またはアフリカ系アメリカ人 (6.3%) , その他 (各 5%未満) であった。また, ヒスパニック/ラテン系民族の割合は 8.3%であった。年齢の中央値は 8.0 歳で, 男性の割合は 50.0%であった。

## 病歴および併用ワクチン

第 1 相安全性集団 (5~12 歳未満) に認められた病歴のプロファイルは, 同年代の一般的な小児集団に認められるプロファイルと同様であった。よく見られた病歴の MedDRA 器官別大分類は, 精神障害 8 例 (16.7%) , 免疫系障害 6 例 (12.5%) , 感染症および寄生虫症 4 例 (8.3%) であった。精神障害の内訳は注意欠如・多動性障害 5 例, 不安 2 例, 不眠症 1 例であった。心臓障害を有する被験者はいなかった。

1 回目接種後に他のワクチンを併用した被験者はいなかった。

### 5.2.1.2. 反応原性：第 1 相部分

#### 局所反応

第 1 相安全性集団 (5~12 歳未満) では全般的に局所反応の発現頻度および重症度は用量の増加 (10 µg, 20 µg, 30 µg) および接種回数増加に伴い高くなる傾向が認められた (Figure 4)。局所反応のほとんどが軽度または中等度であり, 持続期間は短かった。

10 µg 群および 20 µg 群では, 接種後 7 日間において注射部位疼痛 (発現頻度 87.5%~93.8%) がよく認められ, 最も発現頻度が高かったのは 20 µg 群での 1 回目接種後であった (Figure 4)。発赤および腫脹の発現頻度および重症度については用量または接種回数との関係は明確ではなかった。

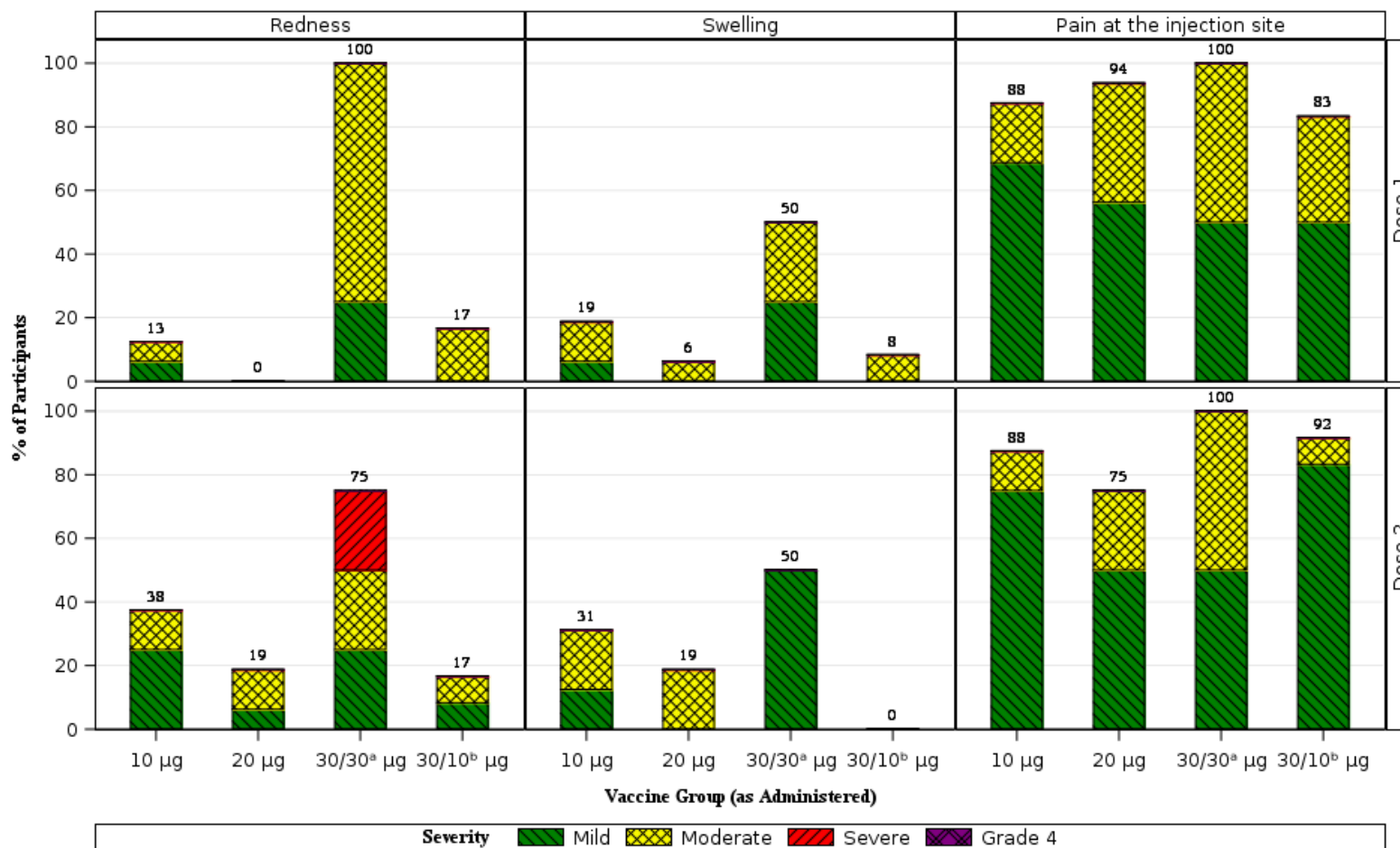
30 µg 群で 30 µg/30 µg 接種を受けた 4 例では, 注射部位疼痛が 1 回目接種後および 2 回目接種後いずれも 4 例全例に発現した。発赤は 1 回目接種後は 4 例全例に, 2 回目接種後は 3 例 (うち 1 例は高度) に発現した。腫脹は 1 回目接種後および 2 回目接種後いずれも 2 例 (すべて軽度または中等度) に発現した。30 µg/30 µg 接種を受けた 4 例では 2 回目接種後の局所反応の発現頻度が高く, IRC は残りの 12 例に対して 30 µg の 2 回目接種を中止するよう勧告した。

30 µg 群の 12 例は 10 µg で 2 回目接種を受けた。これら 12 例 (30 µg/10 µg 接種) の局所反応プロファイルは 10 µg 群および 20 µg 群のプロファイルと同様であった (Figure 4)。

高度の局所反応は 30 µg/30 µg 接種の 1 例に発現した発赤 (2 回目接種後 7 日以内) のみで, それ以外の局所反応はすべて軽度または中等度であった。

すべての用量群を通じて局所反応の多くが接種後 1~2 日で発現し, 多くが発現から 1~2 日で消失した。

**Figure 4. Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 1 – 5 to <12 Years of Age Group – Safety Population**



Note: Number above each bar denotes percentage of participants reporting the reaction with any severity.

a. Of the 16 participants who received 30 µg at Dose 1, 4 participants received 30 µg at Dose 2.

b. Of the 16 participants who received 30 µg at Dose 1, 12 participants received 10 µg at Dose 2.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11AUG2021 (13:36) Source Data: adfacevd Table Generation: 17AUG2021 (06:18)

(Cutoff Date: 16JUL2021, Snapshot Date: 11AUG2021) Output File: /nda3/C4591007\_Phase1\_EUA/adce\_f001\_lr\_p1\_12

## 全身反応

第1相安全性集団 (5~12 歳未満) では全般的に全身反応の発現頻度および重症度は用量の増加 (10 µg, 20 µg, 30 µg) および接種回数増加に伴い高くなる傾向が認められた (Figure 5)。全身反応のほとんどが軽度または中等度であり、持続期間は短かった。

10 µg 群および 20 µg 群では、接種後 7 日間において疲労 (各回接種後の発現頻度: 50.0%~68.8%) がよく認められたが、その発現頻度および重症度については用量または接種回数との関係は明確ではなかった (Figure 5)。頭痛、筋肉痛および悪寒の発現頻度および重症度は用量の増加または接種回数増加に伴い高くなった。嘔吐、下痢および関節痛については、C4591007 試験の用量範囲ではすべての接種回を通じて、発現頻度は低いかあるいは発現が認められなかった。

30 µg 群で 30 µg/30 µg 接種を受けた 4 例では、全例が 2 回目接種後に 38.9°C までの発熱を呈した。また 4 例全例が 1 回目接種後に軽度または中等度の疲労および筋肉痛を発現した。2 回目接種後は疲労が 4 例全例に発現し、中等度の筋肉痛が 2 例に発現した (Figure 5)。頭痛は 1 回目接種後および 2 回目接種後のいずれにおいて 3 例に発現し、それらの重症度は軽度から中等度であった。下痢および嘔吐は 1 回目接種後には発現しなかったが 2 回目接種後に 1 例または 2 例に発現した。これら 30 µg/30 µg 接種を受けた 4 例の全身反応プロファイル (特に発熱) に基づき、IRC は 30 µg の 2 回目接種を中止するよう勧告した。

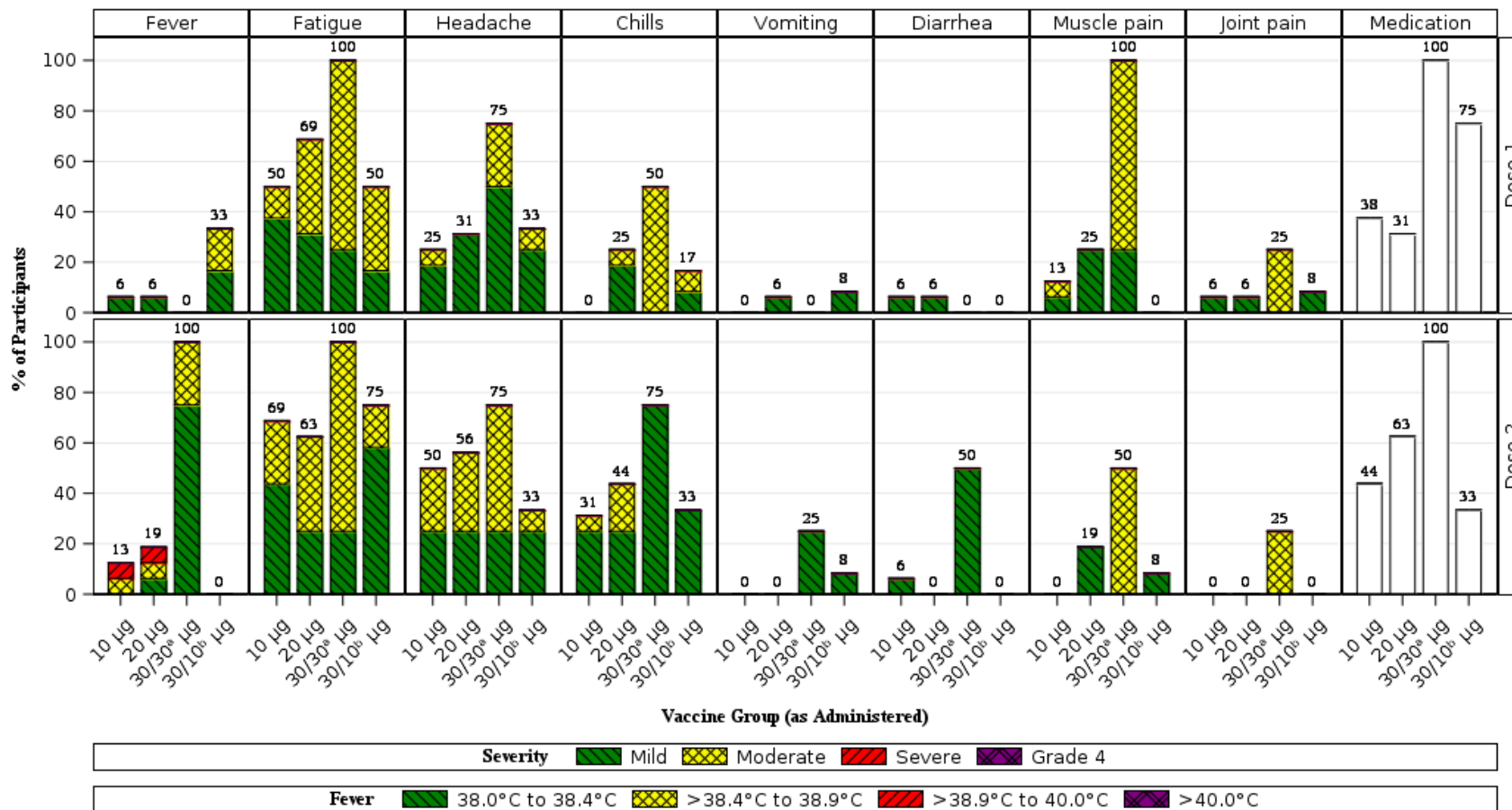
30 µg/10 µg 接種 12 例の全身反応プロファイルは、発熱を除き、10 µg 群および 20 µg 群のプロファイルと同様であった (Figure 5)。30 µg/10 µg 接種の 1 回目接種後の発熱の発現頻度および重症度は 10 µg 群および 20 µg 群と比較して高かったが、2 回目接種後は逆に 30 µg/10 µg 接種と比較して 10 µg 群および 20 µg 群で高かった [1 回目接種後の発熱の発現頻度は 30 µg/10 µg 接種で 33.3% (発熱は最高 38.9°C)、10 µg 群および 20 µg 群では各 6.3% (発熱は最高 38.4°C) であり、2 回目接種後の発熱の発現頻度は、30 µg/10 µg 接種では 0%、10 µg 群では 12.5% (最高 38.9°C が 1 例、38.9°C 超 40.0°C までが 1 例)、20 µg 群では 18.8% (最高 38.4°C および最高 38.9°C が各 1 例、38.9°C 超 40.0°C までが 1 例) ]。

解熱鎮痛薬を使用した被験者の割合は、10 µg 群および 20 µg 群では 1 回目接種後で 31.3%~37.5%、2 回目接種後で 43.8%~62.5% と接種回数増加により高くなった。30 µg/30 µg 接種 4 例では、1 回目接種後および 2 回目接種後のいずれにおいても全例が解熱鎮痛薬を使用し、30 µg/10 µg 接種 12 例では、1 回目接種後に 75.0%、2 回目接種後に 33.3% の被験者が解熱鎮痛薬を使用した。

高度の全身反応は 10 µg 群および 20 µg 群各 1 例に発現した 2 回目接種後の発熱 (38.9°C 超 40.0°C まで) のみで、それ以外の全身反応はすべて軽度または中等度であった。高度の発熱が発現した 2 例のうち、10 µg 群の被験者は 2 回目接種後 2 日目に 39.0°C の発熱を呈し 3 日目までに 38°C 未満となり回復した。20 µg 群の被験者は 2 回目接種後 2 日目に 39.7°C の発熱を呈し 3 日目までに 38°C 未満となり回復した。グレード 4 の全身反応はいずれの用量においても認められなかった。

すべての用量群を通じて全身反応の多くは接種後 1~2 日に発現し、発現から 1 日で消失した。

**Figure 5. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 1 – 5 to <12 Years of Age Group – Safety Population**



Note: Severity was not collected for use of antipyretic or pain medication.

Note: Number above each bar denotes percentage of participants reporting the event with any severity.

- a. Of the 16 participants who received 30 µg at Dose 1, 4 participants received 30 µg at Dose 2.
- b. Of the 16 participants who received 30 µg at Dose 1, 12 participants received 10 µg at Dose 2.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11AUG2021 (13:36) Source Data: adfacevd Table Generation: 17AUG2021 (06:18)

(Cutoff Date: 16JUL2021, Snapshot Date: 11AUG2021) Output File: /nda3/C4591007\_Phase1\_EUA/adce\_f001\_se\_p1\_12



### 5.2.1.3. 有害事象：第 1 相部分

#### 有害事象の概要

1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までに有害事象は 10 µg 群で 7 例 (43.8%) および 20 µg 群で 5 例 (31.3%) に認められた。このうち、治験ワクチン接種と関連があると判断された有害事象は 10 µg 群で 4 例 (25.0%) および 20 µg 群で 2 例 (12.5%) に認められた。

30 µg/30 µg 接種を受けた 4 例中 2 例に有害事象が認められ、いずれも治験担当医師により治験ワクチン接種と関連があると判断された。2 例に認められた有害事象はリンパ節症および関節痛各 1 例であった。30 µg/10 µg 接種を受けた 12 例中 3 例 (4 件) に有害事象が認められ、その内訳は注射部位疼痛 2 例、注射部位紅斑および嘔吐各 1 例であった。注射部位に局所的に発現した事象は治験担当医師により治験ワクチン接種と関連があると判断された。

データカットオフ日までに、死亡例、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

データカットオフ日までに、すべての用量群を通じて有害事象プロファイルに変更はなかった。

#### 有害事象の解析

データカットオフ日までに認められた有害事象は、発熱 1 例 (20 µg 群、高度、2 回目接種後 1 日目に発現、全身反応としても記録されている、5.2.1.2 項) を除き、すべて軽度または中等度であった。高度の発熱が発現した被験者は 2 日目に最高の 39.7°C の発熱を呈し 3 日目までに 38°C 未満となり回復した。治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。

即時型有害事象 (接種後 30 分以内に発現) は、1 回目接種後に 10 µg 群で 2 例 (注射部位不快感および失神寸前の状態各 1 例)、30 µg/10 µg 接種で 2 例 (注射部位疼痛 2 例) に認められ、2 回目接種後に 10 µg 群で 1 例 (注射直後注射部位疼痛 1 例) が認められた。

#### 臨床的に注目すべき有害事象

第 1 相安全性集団 (5~12 歳未満) においてアナフィラキシー、虫垂炎、バル麻痺および心筋炎または心膜炎、MIS-C が発現した被験者はいなかった。

#### 関節痛：

関節痛が 1 例に認められた。

- 30 µg/30 µg 接種、■ 歳 ■ 児、■ : 1 回目接種後 7 日目にグレード 2 の関節痛 (右股関節痛) が発現した。足の可動域制限、発熱、注射部位の異常およびその他の症状は認められなかった。発現日同日に ■ を服用し回復したと報告された。関連する病歴および他のワクチンの併用はなかった。治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。

リンパ節症：

データカットオフ日までにリンパ節症が 2 例に認められた。

- ■■■ 群, ■ 歳■■ 児, ■■■ : 2 回目接種後 21 日目にグレード 1 の両側頸部および鼠径リンパ節症が発現した。データカットオフ日時点で未回復。治験担当医師は治験ワクチン接種と因果関係はないと判断した。
- 30 µg/30 µg 接種, ■ 歳■■ 児, ■■■ : 2 回目接種後 3 日目にグレード 1 の左腋窩リンパ節症が発現し, 発現から 17 日目に回復したと報告された。治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。

**5.2.1.4. 安全性に関する結論：第 1 相部分**

5~12 歳未満の小児において BNT162b2 の反応原性の発現頻度は 20 µg 群および 30 µg 群で高かった。この年齢層では, より低用量の 10 µg を選択し第 2/3 相部分に移行することとした。用量選択の判断は第 1 相部分の安全性および免疫原性の結果に基づき確認された。第 1 相部分で得られた 2 回目接種後約 3 ヶ月時までの追跡安全性データから, 5~12 歳未満の小児において BNT162b2 10 µg 接種の忍容性は良好であった。

第 1 相部分の各用量群の安全性の結果は第 2/3 相部分に移行する用量選択を支持した (5.2.1.5 項)。

**5.2.1.5. 第 1 相部分のデータに基づく用量選択**

5~12 歳未満の小児では, 2 回目接種後 7 日時の中和抗体価 (GMT) は BNT162b2 10 µg 群と 20 µg 群で類似しており (4.3.1.2 項), 反応原性プロファイルが最も良好であった用量群は 10 µg 群であったことから (5.2.1.2 項), 第 2/3 相部分に移行する用量として 10 µg を選択した。

## 5.2.2. C4591007 試験 (5~12 歳未満) : 第 2/3 相部分

### 5.2.2.1. 第 2/3 相安全性集団

第 2/3 相安全性集団 (5~12 歳未満) の各群の被験者数は BNT162b2 群とプラセボ群への割付比 2:1 を反映し, BNT162b2 群 1518 例, プラセボ群 750 例であった (Table 21)。第 2/3 相安全性集団からの除外例は両群合わせて 17 例 (0.7%) で, 除外理由は全例が治験ワクチンの未接種であった。第 2/3 相安全性集団に HIV 陽性の被験者はいなかった。

	Vaccine Group (as Administered)		Total n <sup>a</sup> (%)
	BNT162b2 10 µg n <sup>a</sup>	Placebo n <sup>a</sup>	
Randomized <sup>b</sup>			2285
Vaccinated	1518	750	2268 (99.3)
Safety population	1518	750	2268 (99.3)
HIV-positive	0	0	0
Excluded from safety population			17 (0.7)
Reason for exclusion			
Participant did not receive study vaccine			17 (0.7)

Abbreviation: HIV = human immunodeficiency virus.  
a. n = Number of participants with the specified characteristic, or the total sample.  
b. This value is the denominator for the percentage calculations.  
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (23:25) Source Data: adsl Table Generation: 16SEP2021 (06:12)  
(Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_EUA/adsl\_s008\_saf\_pop\_p2\_12

### 5.2.2.1.1. 追跡調査期間：第 2/3 相部分

第 2/3 相安全性集団では、大部分の被験者において 2 回目接種後少なくとも 2 ヶ月の追跡調査が行われた (Table 22)。追跡調査期間は、ほぼすべての被験者 (全体で 95.1%) で 2 回目接種後 2 ヶ月以上 3 ヶ月未満の範囲であった。

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =750) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =2268) n <sup>b</sup> (%)
Time from Dose 2 to cutoff date			
<1 Month	7 (0.5)	4 (0.5)	11 (0.5)
≥1 Month to <2 months	67 (4.4)	32 (4.3)	99 (4.4)
≥2 Months to <3 months	1444 (95.1)	714 (95.2)	2158 (95.1)
≥3 Months	0	0	0

Note: Follow-up time was calculated from Dose 2 to the cutoff date or withdrawal date or the date of unblinding (per protocol), whichever date was earlier.

a. N = number of participants in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with the specified characteristic.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (23:25) Source Data: adsl Table Generation: 15SEP2021 (11:51)  
(Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output  
File: ./nda2 ubped/C4591007 P23 EUA/adsl s005 fup time 12

### 5.2.2.1.2. 被験者の内訳：第 2/3 相部分

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) の被験者の内訳を Table 23 に要約した。BNT162b2 群とプラセボ群への割付比 2:1 に基づき、BNT162b2 群には 1528 例を、プラセボ群には 757 例を割り付けた。両群いずれにおいても割り付けられた被験者の大部分 (98.7%以上) が 1 回目接種および 2 回目接種を受けた。

治験期間 (2 回目接種後 1 ヶ月時来院まで) に中止し、安全性の追跡調査を継続した被験者は BNT162b2 群で 2 例 (0.1%)、プラセボ群で 2 例 (0.3%) のみであり、両群いずれにおいても被験者の大部分 (98.5%以上) が治験期間を完了した。治験期間に中止した被験者において、有害事象を理由に中止した者はいなかった。

**Table 23. Disposition of All Randomized Participants – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age**

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1528) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =757) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =2285) n <sup>b</sup> (%)
Randomized	1528 (100.0)	757 (100.0)	2285 (100.0)
Not vaccinated	11 (0.7)	6 (0.8)	17 (0.7)
Vaccinated	1517 (99.3)	751 (99.2)	2268 (99.3)
Dose 1	1517 (99.3)	751 (99.2)	2268 (99.3)
Dose 2	1514 (99.1)	747 (98.7)	2261 (98.9)
Completed 1-month post-Dose 2 visit (vaccination period)	1510 (98.8)	746 (98.5)	2256 (98.7)
Discontinued from vaccination period but continued in the study	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Discontinued after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	0	0
Reason for discontinuation from vaccination period			
Withdrawal by participant	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.1)
Withdrawal by parent/guardian	█	█	1 (0.0)
Withdrawn from the study	5 (0.3)	6 (0.8)	11 (0.5)
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.1)
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Withdrawn after 1-month post-Dose 2 visit	2 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Reason for withdrawal from the study			
Other	1 (0.1)	0	1 (0.0)
Withdrawal by participant	█	█	2 (0.1)
Withdrawal by parent/guardian	4 (0.3)	4 (0.5)	8 (0.4)

a. N = number of randomized participants in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants with the specified characteristic.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (17:17) Source Data: adds Table Generation: 15SEP2021 (11:59)  
(Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_EUA/adds\_s002\_disp\_p2\_12

5~12 歳未満の年齢層で C4591007 試験に参加していた 3 例が治験中に 12 歳に達し、C4591007 試験外で COVID-19 予防ワクチンの接種を受けることが可能となった。これらの参加者においては、12 歳以上の者に承認されている COVID-19 予防ワクチン (例: BNT162b2 30 µg) の接種を受けるために、C4591007 試験で割り付けられていた治験ワクチン情報について盲検解除が行われた。3 例中 2 例は盲検解除前に BNT162b2 10 µg の接種を 2 回受けており、1 例は盲検解除前にプラセボの接種を 2 回受けていた。プラセボ接種を受けていた 1 例は C4591007 試験外で COVID-19 予防ワクチンの接種を受けるために C4591007 試験を中止した。これら 3 例については盲検解除時点までのデータを解析対象とした。

#### 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は BNT162b2 群で 48 例 (3.1%)、プラセボ群で 4 例 (0.5%) に報告された。BNT162b2 群ではほぼすべての逸脱 [47 例 (3.1%)] が治験ワクチンに関連するもの

で、最も多かった逸脱は不適切な接種 [38 例 (2.5%) ] であった (BNT162b2 は接種前に解凍および希釈が必要であるがプラセボではそれらは不要である)。

### 治験ワクチンの接種

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) では、ほぼすべての被験者 (99%超) が割り付けどおりに治験ワクチンの接種を受けた。1 回目接種を受けた被験者の割合は、BNT162b2 群で 99.3%、プラセボ群で 99.2%であり、2 回目接種を受けた被験者の割合は、BNT162b2 群で 99.1%、プラセボ群で 98.7%であった。プラセボ群に割り付けられた 1 例は割り付けとは異なる BNT162b2 (10 µg) の接種を 2 回受けた。

被験者の大部分 (BNT162b2 群で 94.4%、プラセボ群で 94.5%) は治験実施計画書で規定した許容範囲内 (1 回目接種後 19~23 日) で 2 回目接種を受けた。許容範囲外で 2 回目接種を受けた被験者の割合は、1 回目接種後 18 日以内の接種が BNT162b2 群で 0.7%、プラセボ群で 0.4%、1 回目接種後 24 日以上接種が BNT162b2 群で 4.0%、プラセボ群で 3.8%であった。

1 回目接種から 2 回目接種までの接種間隔が長かった被験者の割合を以下に示した (BNT162b2 群、プラセボ群)。

- 接種間隔 28~34 日 : 1.7%, 1.6%
- 接種間隔 35~41 日 : 0.5%, 0.7%
- 接種間隔 42~48 日 : 0.1%, 0.1%
- 接種間隔 49~55 日 : 0.2%, 0.4%
- 接種間隔 55 日超 : 0.1%, 0%

1 回目接種と 2 回目接種の接種間隔の範囲は、BNT162b2 群で 14 日~55 日超、プラセボ群で 14 日~55 日であった。

#### 5.2.2.1.3. 人口統計学的特性 : 第 2/3 相部分

第 2/3 相安全性集団 (5~12 歳未満) の人口統計学的特性は BNT162b2 群とプラセボ群で同様であった (Table 24)。両群合わせた全体として、被験者の人種は大部分が白人 (78.9%) であった。その他の人種とその割合は黒人またはアフリカ系アメリカ人 (6.5%)、アジア人 (6.0%)、多人種 (複数の人種的背景) (7.0%)、その他 (各 1.0%未満) であった。また、ヒスパニック/ラテン系民族の割合は 21.1%であった。年齢の中央値は 8.0 歳で、男性の割合は 52.1%であった。

肥満 (年齢および性別で規定した体格指数に基づく) は BNT162b2 群で 11.5%、プラセボ群で 12.3%の被験者に認められた。ベースライン時に COVID-19 重症化リスクを高める合併症<sup>26</sup> (肥満を含む) を有していた被験者の割合は BNT162b2 群で 20.6%、プラセボ群で 20.3%であり、両群で同程度であった。比較的よく見られた合併症と各群の被験者割合を以下に示した。

- 喘息 (BNT162b2 群 7.8%、プラセボ群 8.3%)
- 神経疾患 (BNT162b2 群 1.3%、プラセボ群 0.4%)
- 先天性心臓疾患 (BNT162b2 群 1.0%、プラセボ群 0.7%)

2.5 臨床に関する概括評価

ベースライン時に免疫不全状態であった被験者は BNT162b2 群に 1 例 (急性リンパ性白血病) 認められた。

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者の割合は BNT162b2 群で 8.8%, プラセボ群で 8.7% であり, 両群で同程度であった。

**Table 24. Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =750) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =2268) n <sup>b</sup> (%)
Sex			
Male	799 (52.6)	383 (51.1)	1182 (52.1)
Female	719 (47.4)	367 (48.9)	1086 (47.9)
Race			
White	1204 (79.3)	586 (78.1)	1790 (78.9)
Black or African American	89 (5.9)	58 (7.7)	147 (6.5)
American Indian or Alaska Native	12 (0.8)	3 (0.4)	15 (0.7)
Asian	90 (5.9)	47 (6.3)	137 (6.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	█	█	5 (0.2)
Multiracial	109 (7.2)	49 (6.5)	158 (7.0)
Not reported	9 (0.6)	7 (0.9)	16 (0.7)
Ethnicity			
Hispanic/Latino	319 (21.0)	159 (21.2)	478 (21.1)
Non-Hispanic/Non-Latino	1196 (78.8)	591 (78.8)	1787 (78.8)
Not reported	█	█	3 (0.1)
Age at vaccination (years)			
Mean (SD)	8.2 (1.93)	8.1 (1.97)	8.2 (1.94)
Median	8.0	8.0	8.0
Min, max	(5, 11)	(5, 11)	(5, 11)
Obese <sup>c</sup>			
Yes	174 (11.5)	92 (12.3)	266 (11.7)
No	1343 (88.5)	658 (87.7)	2001 (88.2)
Missing	█	█	1 (0.0)
Baseline SARS-CoV-2 status			
Positive <sup>d</sup>	133 (8.8)	65 (8.7)	198 (8.7)
Negative <sup>e</sup>	1385 (91.2)	685 (91.3)	2070 (91.3)
Comorbidities <sup>f</sup>			
Yes	312 (20.6)	152 (20.3)	464 (20.5)
No	1206 (79.4)	598 (79.7)	1804 (79.5)

**Table 24. Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =750) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =2268) n <sup>b</sup> (%)
Abbreviations: BMI = body mass index; COVID-19 = coronavirus disease 2019; MMWR = Morbidity and Mortality Weekly Report; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.			
a. N = number of participants in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations.			
b. n = Number of participants with the specified characteristic.			
c. Obese is defined as a body mass index (BMI) at or above the 95 <sup>th</sup> percentile according to the growth chart. Refer to the CDC growth charts at <a href="https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm">https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm</a> .			
d. Positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19.			
e. Negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.			
f. Number of participants who have 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 disease: defined as participants who had at least one of the prespecified comorbidities based on MMWR 69(32);1081-1088 and/or obesity (BMI ≥ 95 <sup>th</sup> percentile).			
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (23:25) Source Data: adsl Table Generation: 15SEP2021 (11:51) (Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output File: ./nda2_ubped/C4591007_P23_EUA/adsl_s005_demo_p2_12			

## 病歴

第 2/3 相安全性集団に認められた病歴のプロファイルは、両群いずれにおいても同年代の一般的な小児集団に認められるプロファイルと同様であった。よく見られた病歴の MedDRA 器官別大分類と各群の被験者割合を以下に示した。

- 免疫系障害 (BNT162b2 群 22.8%, プラセボ群 22.7%, 以下同順) : 様々な非薬物アレルギーが報告されているが、薬物過敏症 (2.8%, 3.2%) やアナフィラキシー反応 (0.2%, 0.1%) も報告されている。
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害 (11.7%, 13.2%) : 同年代の一般的な小児集団によく見られる喘息や呼吸器系疾患が報告されている。
- 精神障害 (10.3%, 10.1%) : 同年代の一般的な小児集団によく見られる注意欠如・多動性障害 (6.7%, 6.5%) や様々な行動障害が報告されている。
- 感染症および寄生虫症 (6.9%, 9.5%) : 同年代の一般的な小児集団によく見られる耳鼻咽喉の感染が報告されている。
- 神経系障害 (3.6%, 2.8%) : 同年代の一般的な小児集団によく見られる様々なたんかん、頭痛、感覚障害が報告されている。
- 心臓障害 (0.6%, 0%) : 不整脈、うっ血性心筋症、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が報告されている。また、先天性心臓疾患として心房中隔欠損症 (0.3%, 0.1%) , 心室中隔欠損症 (0.2%, 0.3%) , 大動脈二尖弁 (0.2%, 0.1%) , 大動脈縮窄 (■%, ■%) , 心雑音 (0.7%, 0.5%) が報告されている。



## 併用ワクチン

治験ワクチン 1 回目接種後に何らかの別のワクチン接種を受けた (併用した) 被験者の割合は、両群いずれにおいても 0.8%以下であり低かった。主な併用ワクチンは小児の定期接種ワクチン [三種混合ワクチン (ジフテリア, 百日咳, 破傷風), ヒトパピローマウイルスワクチン, 髄膜炎菌ワクチン] であった。

### 5.2.2.2. 反応原性 : 第 2/3 相部分

反応原性 (局所反応および全身反応) は各回接種後 7 日間にわたり e-diary に記録されたデータで評価した。被験者数は 1 回目接種後で BNT162b2 群 1511 例, プラセボ群 749 例, 2 回目接種後で BNT162b2 群 1501 例, プラセボ群 741 例であった。

#### 5.2.2.2.1. 局所反応 : 第 2/3 相部分

BNT162b2 群 (5~12 歳未満) で発現頻度が最も高かった局所反応は注射部位疼痛であった。注射部位疼痛の発現頻度は 1 回目接種後で 74.1%, 2 回目接種後で 71.0%であり, 発現頻度は 1 回目接種後と 2 回目接種後で同程度であった (Figure 6)。プラセボ群 (5~12 歳未満) の注射部位疼痛の発現頻度は 1 回目接種後で 31.3%, 2 回目接種後で 29.5%であり, BNT162b2 群と比較して低く, 1 回目接種後と 2 回目接種後で同程度であった。

BNT162b2 群では発赤と腫脹の発現頻度は 1 回目接種後および 2 回目接種後のいずれにおいても同程度であった (Figure 6)。発赤の発現頻度は 1 回目接種後 (14.7%) と比較し 2 回目接種後 (18.5%) にわずかに増加した。同様に, 腫脹の発現頻度も 1 回目接種後 (10.5%) と比較し 2 回目接種後 (15.3%) にわずかに増加した。プラセボ群では発赤の発現頻度は BNT162b2 群と比較して低く, 1 回目接種後 (5.7%) と 2 回目接種後 (5.4%) で同程度であった。腫脹の発現頻度は 1 回目接種後および 2 回目接種後のいずれにおいても低かった (いずれも 2.7%)。

1 回目接種後および 2 回目接種後に認められた局所反応は大部分が軽度または中等度であった。高度の局所反応は両群いずれの接種回後においても発現頻度は低かった (0.3%以下)。グレード 4 の局所反応は両群いずれにも認められなかった。

両群いずれの接種回においても局所反応の発現時期 (中央値) は接種後 1~2 日であり, 持続期間 (中央値) は 1~2 日であった。

全般的に, C4591007 試験 (5~12 歳未満) で認められた注射部位疼痛の発現時期および持続期間は, C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) で認められたものと同様であった。腫脹および発赤については C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) と比較し, C4591007 試験 (5~12 歳未満) でわずかに発現頻度が高かったがその忍容性は許容範囲であった。更なる詳細はリスクに関する結論の項 (6.2 項) に記述した。

## 部分集団解析

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) の局所反応について部分集団解析 (性別, 人種別, 民族別, ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別) を実施した結果, 各部分集団の局所反応は BNT162b2 群およびプラセボ群いずれにおいても同様であった。人種別の「黒人またはアフリカ系アメリカ人」, 民族別の「ヒスパニック/ラテン系」およびベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況

別の「感染陽性者」については該当者が少なく、部分集団解析の結果は慎重に解釈する必要がある。いずれの部分集団においても局所反応の発現に意味のある差は認められなかった。部分集団解析の結果を以下に要約した。

性別：

BNT162b2 接種後（接種回を問わない）の発赤，腫脹および注射部位疼痛の発現頻度は，男性でそれぞれ 26.5%，20.3%および 82.0%であり，女性でそれぞれ 26.3%，20.5%および 86.9%であった。男女間での発現頻度の差に臨床的な意味は認められなかった。

人種別：

BNT162b2 接種後（接種回を問わない）の局所反応（発赤，腫脹および注射部位疼痛）の発現頻度は人種間で同程度であった。発赤および腫脹の発現頻度は，白人やその他の人種 [アメリカインディアンまたはアラスカ先住民，アジア人，ハワイ先住民または他の太平洋諸島民，多人種（複数の人種的背景）および人種情報なし] と比較して黒人またはアフリカ系アメリカ人で低かった。注射部位疼痛の発現頻度は人種間で同程度であった。人種別での局所反応の発現頻度を以下に示した。

- 発赤： 白人 27.7%，黒人またはアフリカ系アメリカ人 12.5%，その他 25.3%
- 腫脹： 白人 20.5%，黒人またはアフリカ系アメリカ人 13.6%，その他 22.2%
- 注射部位疼痛： 白人 85.0%，黒人またはアフリカ系アメリカ人 78.4%，その他 82.7%

個々の局所反応の発現頻度は人種間で数値的に異なるが，その差に臨床的な意味は認められなかった。

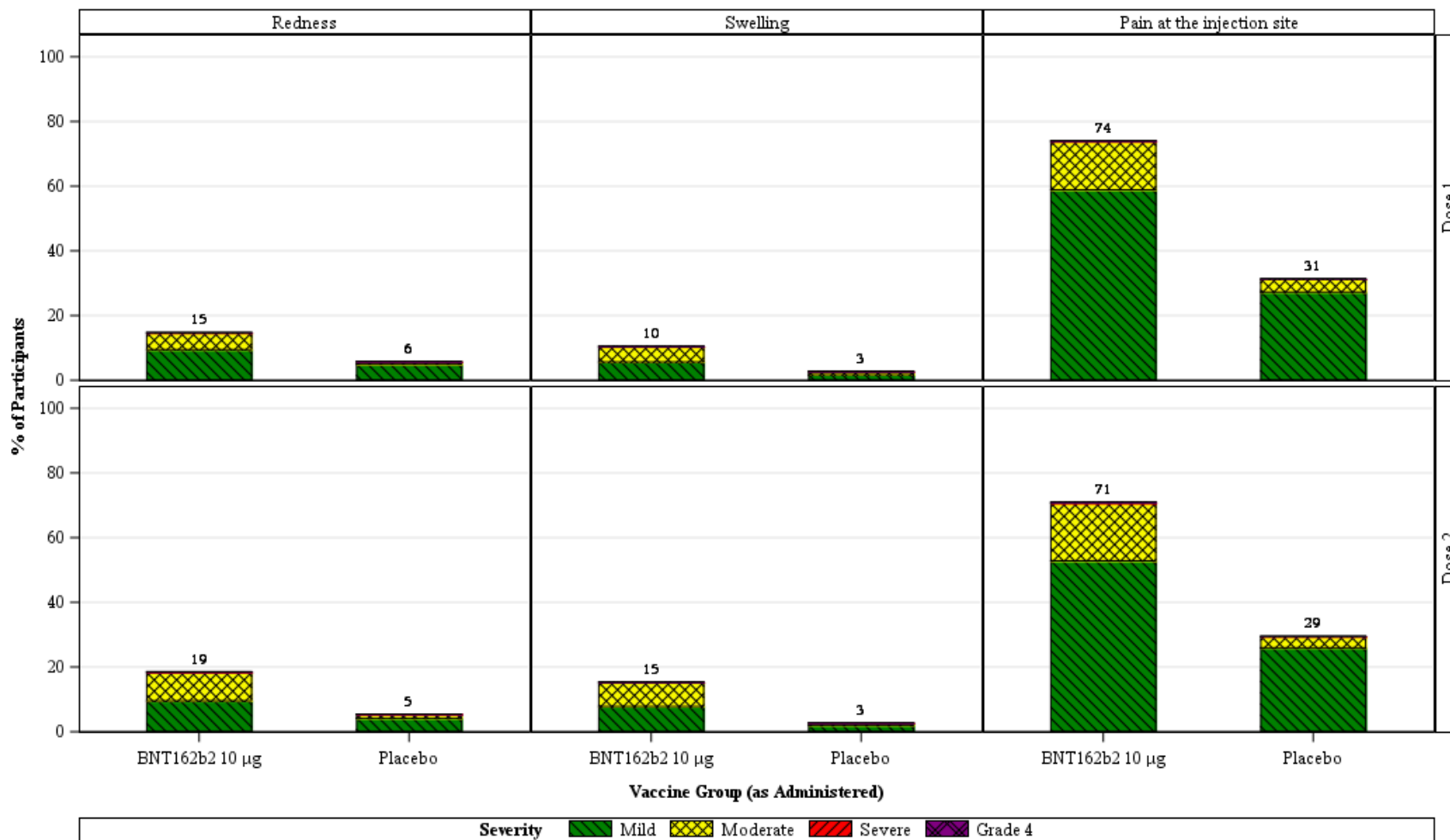
民族別：

BNT162b2 接種後（接種回を問わない）の発赤，腫脹および注射部位疼痛の発現頻度は，ヒスパニック／ラテン系民族でそれぞれ 21.7%，20.4%および 84.0%であり，非ヒスパニック／非ラテン系民族でそれぞれ 27.7%，20.4%および 84.4%であった。発赤の発現頻度は 2 民族間で数値的に異なるが，その差に臨床的な意味は認められなかった。

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別：

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者は BNT162b2 群で 133 例，プラセボ群で 65 例であり，感染陰性者は BNT162b2 群で 1378 例，プラセボ群で 684 例であった。BNT162b2 接種後（接種回を問わない）の発赤，腫脹および注射部位疼痛の発現頻度は，感染陽性者でそれぞれ 20.3%，12.8%および 82.7%であり，感染陰性者でそれぞれ 27.0%，21.1%および 84.5%であった。局所反応の発現頻度は，数値的には感染陽性者で低いが，感染陽性者と陰性者間で同程度であった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者数は感染陰性者数と比較してかなり少ないためこの結果は慎重に解釈する必要がある。

**Figure 6. Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**



Note: The number above each bar denotes the percentage of participants reporting the reaction with any severity.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (17:18) Source Data: adfacevd

Table Generation: 15SEP2021 (23:02) (Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_P23\_EUA/adce\_f001\_lr\_p2\_12

#### 5.2.2.2.2. 全身反応：第 2/3 相部分

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) において、下痢および嘔吐を除き、全身反応の発現頻度および重症度は 1 回目接種後と比較して 2 回目接種後で高かった。下痢および嘔吐の発現頻度は 1 回目接種後と比較して 2 回目接種後で低いか、1 回目接種後と 2 回目接種後で同程度であった

(Figure 7)。BNT162b2 群の個々の全身反応を発現頻度 (1 回目接種後, 2 回目接種後) の高い順に以下に示した。

- 疲労： 33.6%, 39.4%
- 頭痛： 22.4%, 28.0%
- 筋肉痛： 9.1%, 11.7%
- 悪寒： 4.6%, 9.8%
- 関節痛： 3.3%, 5.2%
- 発熱： 2.5%, 6.5%
- 下痢： 5.9%, 5.3%
- 嘔吐： 2.2%, 1.9%

ほとんどの全身反応の発現頻度は BNT162b2 群と比較しプラセボ群で低かった。

解熱鎮痛薬を使用した被験者の割合は BNT162b2 群において 1 回目接種後で 14.4%, 2 回目接種後で 19.7% であり, 1 回目接種後と比較して 2 回目接種後で高かった。プラセボ群では 1 回目接種後で 8.3%, 2 回目接種後で 8.1% であり, BNT162b2 群と比較して低かった。

1 回目接種後および 2 回目接種後のいずれにおいても, 大部分の全身反応は軽度または中等度であった。高度の全身反応の発現頻度は両群いずれの接種回後においても 0.7% 以下と低かった。BNT162b2 群において高度の全身反応で発現頻度の高かったものは疲労 (1 回目接種後 0.3%, 2 回目接種後 0.7%, 以下同順) および発熱 (0.2%, 0.5%) であった。

BNT162b2 群の 1 例に 40°C 超の発熱が発現した。発熱は 2 回目接種後 2 日目に発現し, 翌日に平熱 (36.7°C) に復した。現時点までにこの被験者に併発していた有害事象 (感染, 損傷または他の疾患) は報告されていない。

両群いずれの接種回においても全身反応の発現時期 (中央値) は 1~4 日であり (大部分が 2 日), 持続期間 (中央値) は 1~2 日であった。

全般的に, C4591007 試験 (5~12 歳未満) で認められた全身反応の発現時期および持続期間は, C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) で認められたものと同様または短かった。更なる詳細はリスクに関する結論の項 (6.2 項) に記述した。

#### 部分集団解析

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) の全身反応について部分集団解析 (性別, 人種別, 民族別, ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別) を実施した結果, 各部分集団の全身反応は BNT162b2 群およびプラセボ群いずれにおいても同様であった。人種別の「黒人またはアフリカ系アメリカ人」, 民族別の「ヒスパニック/ラテン系」およびベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況

別の「感染陽性者」については該当者が少なく、部分集団解析の結果は慎重に解釈する必要がある。いずれの部分集団においても全身反応の発現に意味のある差は認められなかった。部分集団解析の結果を以下に要約した。

性別：

BNT162b2 接種後（接種回を問わない）の主な全身反応は疲労、頭痛および筋肉痛であり、その男女別発現頻度は疲労（男性 51.6%，女性 51.9%，以下同順）、頭痛（36.7%，39.8%）、筋肉痛（16.4%，18.8%）であった。発熱の発現頻度は男性 7.0%，女性 9.7%で同程度であった。男女間での発現頻度の差に臨床的な意味は認められなかった。

人種別：

BNT162b2 接種後（接種回を問わない）の主な全身反応（疲労、頭痛および筋肉痛）の発現頻度は人種間で全般的に同程度であった。人種間での発現頻度の差に臨床的な意味は認められなかった。主な全身反応と発熱について人種別での発現頻度を以下に示した。

- 疲労： 白人 51.7%，黒人またはアフリカ系アメリカ人 46.6%，その他 53.8%
- 頭痛： 白人 38.6%，黒人またはアフリカ系アメリカ人 37.5%，その他 36.0%
- 筋肉痛： 白人 17.9%，黒人またはアフリカ系アメリカ人 19.3%，その他 15.1%
- 発熱： 白人 8.2%，黒人またはアフリカ系アメリカ人 10.2%，その他 8.0%

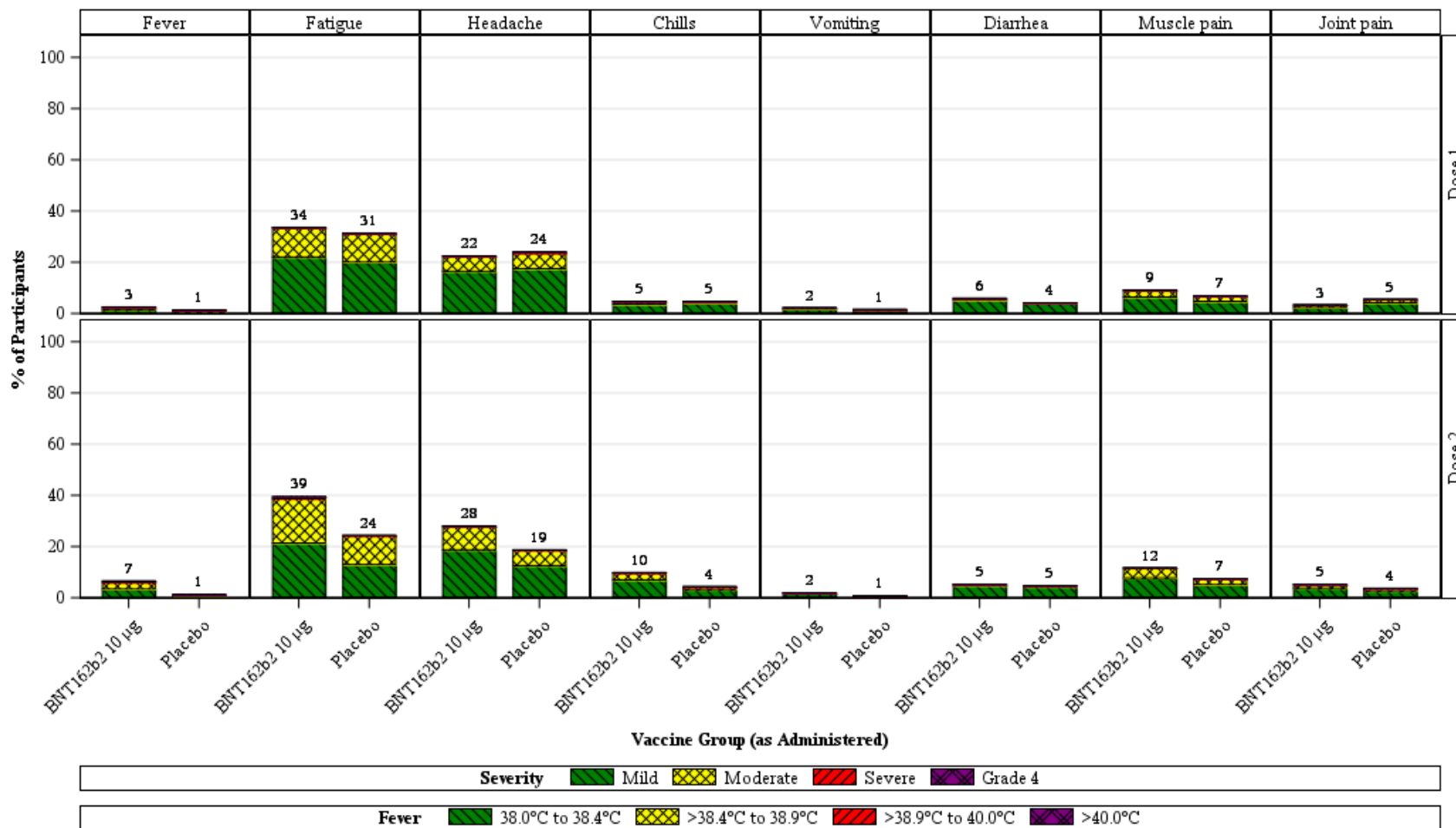
民族別：

BNT162b2 接種後（接種回を問わない）の主な全身反応（疲労、頭痛および筋肉痛）の民族別発現頻度は疲労（ヒスパニック／ラテン系民族 50.0%，非ヒスパニック／非ラテン系民族 52.3%，以下同順）、頭痛（37.7%，38.4%）、筋肉痛（19.5%，17.1%）であった。発熱の発現頻度はヒスパニック／ラテン系民族 8.2%，非ヒスパニック／非ラテン系民族 8.4%で同程度であった。2 民族間での発現頻度の差に臨床的な意味は認められなかった。

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別：

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者は BNT162b2 群で 133 例、プラセボ群で 65 例であり、感染陰性者は BNT162b2 群で 1384 例、プラセボ群で 685 例であった。BNT162b2 接種後（接種回を問わない）の主な全身反応（疲労、頭痛および筋肉痛）の SARS-CoV-2 感染状況別発現頻度は疲労（感染陽性者 40.6%，感染陰性者 52.8%，以下同順）、頭痛（39.1%，38.1%）、筋肉痛（15.8%，17.7%）であった。発現頻度は感染陽性者と感染陰性者で全般的に同程度であったが数値的に感染陽性者でやや低かった。発熱の発現頻度は感染陽性者 6.0%，感染陰性者 8.5%であり、感染陽性者でやや低かった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者数は感染陰性者数と比較してかなり少ないためこの結果は慎重に解釈する必要がある。

**Figure 7. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**



Note: Severity was not collected for use of antipyretic or pain medication.

Note: The number above each bar denotes the percentage of participants reporting the event with any severity.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (17:18) Source Data: adfacevd

Table Generation: 15SEP2021 (23:02) (Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_P23\_EUA/adce\_f001\_se\_p2\_12

### 5.2.2.3. 有害事象：第 2/3 相部分

#### 5.2.2.3.1. 有害事象の概要：第 2/3 相部分

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) で認められた有害事象について二つの期間で集計し要約した。一つ目は 1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時まで (5.2.2.3.1.1 項) で、二つ目は 1 回目接種からデータカットオフ日 (2021 年 9 月 6 日) まで (5.2.2.3.1.2 項) の期間である。

##### 5.2.2.3.1.1. 1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までの有害事象

第 2/3 相安全性集団 (5~12 歳未満) において 1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までに発現した有害事象の概要を Table 25 に示した。全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群 (10.9%) とプラセボ群 (9.2%) で同程度であった。

治験ワクチン接種と関連のある有害事象、高度の有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は BNT162b2 群でそれぞれ 3.0%, 0.1%, 0% であり、プラセボ群でそれぞれ 2.1%, 0.1%, 0.1% であった。プラセボ群の 1 例に重篤な有害事象 (肺炎および腹痛) が認められたが、治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係はないと判断した (5.2.2.3.3 項)。死亡例、有害事象による治験の中止例は認められなかった。1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までに発現した個々の有害事象については 5.2.2.3.2.1 項に示した。

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518)	Placebo (N <sup>a</sup> =750)
	n <sup>b</sup> (%)	n <sup>b</sup> (%)
Any adverse event	166 (10.9)	69 (9.2)
Related <sup>c</sup>	46 (3.0)	16 (2.1)
Severe	2 (0.1)	1 (0.1)
Life-threatening	0	0
Any serious adverse event	0	1 (0.1)
Related <sup>c</sup>	0	0
Severe	0	1 (0.1)
Life-threatening	0	0
Any nonserious adverse event	166 (10.9)	68 (9.1)
Related <sup>c</sup>	46 (3.0)	16 (2.1)
Severe	2 (0.1)	0
Life-threatening	0	0
Any adverse event leading to withdrawal	0	0
Related <sup>c</sup>	0	0
Serious	0	0
Severe	0	0
Life-threatening	0	0
Death	0	0

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =750) n <sup>b</sup> (%)
<p>a. N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.                      b. n = Number of participants reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any adverse event," n = the number of participants reporting at least 1 occurrence of any adverse event.                      c. Assessed by the investigator as related to investigational product.</p> <p>PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (17:16) Source Data: adae Table Generation: 15SEP2021 (17:46)                      (Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output                      File: ./nda2_ubped/C4591007_P23_EUA/adae_s130_1md2_p2_12</p>		

### 部分集団解析

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) の有害事象 (1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時まで) について部分集団解析 (性別, 人種別, 民族別, ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別) を実施した結果, 各部分集団の有害事象の概要 (全有害事象, 治験ワクチンと関連のある有害事象, 高度有害事象等) は BNT162b2 群およびプラセボ群いずれにおいても同様であった。人種別の「黒人またはアフリカ系アメリカ人」, 民族別の「ヒスパニック/ラテン系」およびベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別の「感染陽性者」については該当者が少なく, 部分集団解析の結果は慎重に解釈する必要がある。生命を脅かす有害事象, 治験中止に至った有害事象は認められなかった。いずれの部分集団においても有害事象の概要について意味のある差は認められなかった。部分集団解析の結果を以下に要約した。

#### 性別:

BNT162b2 群において, 全有害事象の発現頻度は男性で 11.1%, 女性で 10.7%であった。治験ワクチン接種と関連のある有害事象については男性 3.3%, 女性 2.8%であり, 高度の有害事象については男性 0.3%, 女性 0.2%であった。2 回目接種後 1 ヶ月時までに重篤な有害事象は 1 例 2 件報告された (5.2.2.3.3 項)。

- プラセボ群の黒人男児 1 例に 2 回目接種後 1 ヶ月時までに重篤な有害事象として肺炎および腹痛 (外傷性と報告された) が報告された。治験担当医師はいずれも治験ワクチン接種との因果関係はないと判断した。

男女間での発現頻度の差に臨床的な意味は認められなかった。

#### 人種別:

BNT162b2 群において, 全有害事象の人種別発現頻度は 9.0%~12.0%であり, 人種間で同程度であった。治験ワクチン接種と関連のある有害事象については 2.8%~4.0%, 高度の有害事象についてはいずれの人種も 0.2%以下であった。重篤な有害事象が認められた 1 例は白人であった。



(5.2.2.3.3 項)。有害事象の発現頻度は人種間で数値的に異なるが、それらの差に臨床的な意味は認められなかった。

民族別：

BNT162b2 群において、全有害事象の発現頻度はヒスパニック／ラテン系民族で 11.3%，非ヒスパニック／非ラテン系民族で 10.9%であった。治験ワクチン接種と関連のある有害事象についてはヒスパニック／ラテン系民族 2.8%，非ヒスパニック／非ラテン系民族 3.1%，高度の有害事象についてはヒスパニック／ラテン系民族 ■%，非ヒスパニック／非ラテン系民族 0.2%であった。重篤な有害事象が認められた 1 例は非ヒスパニック／非ラテン系民族であった (5.2.2.3.3 項)。2 民族間での発現頻度の差に臨床的な意味は認められなかった。

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別：

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者は BNT162b2 群で 133 例，プラセボ群で 65 例であり，感染陰性者は BNT162b2 群で 1385 例，プラセボ群で 685 例であった。BNT162b2 群において，全有害事象の発現頻度は感染陽性者で 8.3%，感染陰性者で 11.2%であった。治験ワクチン接種と関連のある有害事象については感染陽性者 1.5%，感染陰性者 3.2%，高度の有害事象については感染陽性者 ■%，感染陰性者 0.1%であった。重篤な有害事象が認められた 1 例 (5.2.2.3.3 項) はベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況の情報が得られていなかった。有害事象の発現頻度は 2 集団間で数値的に異なるが、それらの差に臨床的な意味は認められなかった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者数は感染陰性者数と比較してかなり少ないためこの結果は慎重に解釈する必要がある。

**5.2.2.3.1.2. 1 回目接種からデータカットオフ日までの有害事象**

1 回目接種からデータカットオフ日までのデータには 2 回目接種後 2 ヶ月間追跡したデータが含まれた。第 2/3 相安全性集団 (5~12 歳未満) で認められた全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群 (11.6%) とプラセボ群 (9.6%) で同程度であった (Table 26)。

2 回目接種後 1 ヶ月時からデータカットオフ日までの期間に報告された有害事象は少なかった (Table 25, Table 26)。1 回目接種からデータカットオフ日までに報告された治験ワクチン接種と関連のある有害事象，高度の有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいてもそれぞれ 3.0%以下，0.2%以下および 0.1%であった。2 回目接種後 1 ヶ月時からデータカットオフ日までに重篤な有害事象が BNT162b2 群に 1 例 (四肢骨折) 報告された。治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係はないと判断した (5.2.2.3.3 項)。データカットオフ日までに死亡例，有害事象による治験の中止例は認められなかった。1 回目接種からデータカットオフ日までに発現した個々の有害事象については 5.2.2.3.2.2 項に示した。

**Table 26. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (06SEP2021) – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =750) n <sup>b</sup> (%)
Any adverse event	176 (11.6)	72 (9.6)
Related <sup>c</sup>	46 (3.0)	16 (2.1)
Severe	3 (0.2)	1 (0.1)
Life-threatening	0	0
Any serious adverse event	1 (0.1)	1 (0.1)
Related <sup>c</sup>	0	0
Severe	1 (0.1)	1 (0.1)
Life-threatening	0	0
Any nonserious adverse event	176 (11.6)	71 (9.5)
Related <sup>c</sup>	46 (3.0)	16 (2.1)
Severe	3 (0.2)	0
Life-threatening	0	0
Any adverse event leading to withdrawal	0	0
Related <sup>c</sup>	0	0
Serious	0	0
Severe	0	0
Life-threatening	0	0
Death	0	0

a. N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any adverse event," n = the number of participants reporting at least 1 occurrence of any adverse event.

c. Assessed by the investigator as related to investigational product.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (17:16) Source Data: adae Table Generation: 15SEP2021 (17:46)  
(Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_EUA/adae\_s130\_1md2\_p2\_12\_cut

### 5.2.2.3.2. 有害事象の解析：第 2/3 相部分

第 2/3 相安全性集団 (5~12 歳未満) の 1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月までの有害事象について 5.2.2.3.2.1 項に、1 回目接種からデータカットオフ日までの有害事象について 5.2.2.3.2.2 項にそれぞれ示した。

#### 5.2.2.3.2.1. 1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までの有害事象

##### MedDRA 器官別大分類および基本語別

第 2/3 相安全性集団 (5~12 歳未満) において 1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までに発現した有害事象を Table 27 に示した。第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) の被験者は割付比 2:1 で BNT162b2 (10 µg) 群またはプラセボ群のいずれかに割り付けられた。全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 10.9%、プラセボ群で 9.2%であり、両群で同程度であった。有害事象の多くは有害事象として報告された治験ワクチンの反応原性 (頭痛、嘔吐および注射部位疼痛など) であった。これらの反応原性の事象が分類される MedDRA 器官別大分類の有害事象発現頻度 (BNT162b2 群、プラセボ群) を以下に示した。

- 一般・全身障害および投与部位の状態 (1.6%, 1.7%)
- 胃腸障害 (1.6%, 1.7%)
- 神経系障害 (0.7%, 0.5%)
- 筋骨格系および結合組織障害 (0.5%, 0.7%)

全体として、1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までに報告された有害事象の多くが治験ワクチンの反応原性に起因するものであった。このことはプラセボ群と比較して BNT162b2 群で発現頻度が高かった個々の有害事象において合理的な説明となり、この点については、C4591007 試験 (5~12 歳未満) と C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) で一貫していると考えられた。また、C4591007 試験 (5~12 歳未満) ではこのような反応原性事象のうち、いくつかの事象では BNT162b2 群とプラセボ群で発現頻度に差が認められなかったが、これは 2 回目接種後 1 ヶ月時までの全有害事象の発現頻度が両群間で同程度であったことが影響しているとも考えられる。更なる詳細はリスクに関する結論の項 (6.2 項) に記述した。

反応原性の事象が分類されていない MedDRA 器官別大分類に含まれる有害事象について以下に示した。比較的好く見られた有害事象の多くは同年代の一般的な健康小児集団にも認められる有害事象と同様であり、BNT162b2 群とプラセボ群で不均衡は認められなかった。

- 感染症および寄生虫症：有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 1.9%、プラセボ群で 2.0% であった。報告された有害事象は同年代の一般的な小児集団にも見られる耳感染、結膜炎および感冒や感染に関する事象であった。感染症および寄生虫症について、BNT162b2 群とプラセボ群で不均衡は認められなかった。
- 傷害、中毒および処置合併症：有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 1.7%、プラセボ群で 0.7% であった。報告された有害事象は同年代の一般的な小児集団にも見られる骨折、捻挫、サンバーン、昆虫咬傷であった。両群間の発現頻度の差は主に BNT162b2 群の限られ

た被験者で報告された治験ワクチン接種とは関連のない昆虫咬傷、サンバーンおよび様々な偶発事象（転倒および挫傷等）に起因するものであった。

- 精神障害：有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 0.3%，プラセボ群で 0.4%であった。報告された有害事象は同年代の一般的な小児集団にも見られる注意欠如・多動性障害および反応原性に類似する事象（易刺激性、睡眠の質低下等）であった。BNT162b2 群の 1 例にグレード 3 のチックが認められた。治験担当医師は治験ワクチン接種との関連があると判断した（後日、神経科医の診察で治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された）。このチック発現例については 5.2.2.3.6 項に詳細を示した。精神障害について、BNT162b2 群とプラセボ群で不均衡は認められなかった。
- 血液およびリンパ系障害：有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 0.9%，プラセボ群で 0.1%であった。報告された有害事象はリンパ節症およびリンパ節痛であった。リンパ節症については 5.2.2.3.6 項に詳細を示した。リンパ節症の発現頻度は C4591001 試験の第 2/3 相部分（12 歳以上、BNT162b2 30 µg を 2 回接種）と比較して C4591007 試験（5~12 歳未満）でわずかに高かった。
- 皮膚および皮下組織障害：有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 1.4%，プラセボ群で 0.8%であった。報告された有害事象は発疹、蕁麻疹、湿疹およびそう痒症で、プラセボ群と比較し BNT162b2 群で発現頻度が高かった。発疹および蕁麻疹を含めこの MedDRA 器官別大分類に分類される有害事象については 5.2.2.3.6 項に詳細を示した。
- 免疫系障害：有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 0.1%，プラセボ群で 0.1%であった。報告された有害事象は過敏症（プラセボ群 1 例）および非薬物アレルギーであった。過敏症については 5.2.2.3.6 項に詳細を示した。
- 心臓障害：有害事象は ████████ 群で 1 例報告された。報告された有害事象はグレード 1 の狭心症で、治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。この狭心症の特徴は軽度で一過性の胸痛（持続 1 分）であった。2 回目接種後 2 日目に発現し、その後、後遺症なく回復した。狭心症については 5.2.2.3.6 項に詳細を示した。

**Table 27. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518)		Placebo (N <sup>a</sup> =750)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Any adverse event	166 (10.9)	(9.4, 12.6)	69 (9.2)	(7.2, 11.5)
Blood and lymphatic system disorders	14 (0.9)	(0.5, 1.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Lymphadenopathy	13 (0.9)	(0.5, 1.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Lymph node pain				
Cardiac disorders				
Angina pectoris				
Congenital, familial and genetic disorders				
Phimosis				
Ear and labyrinth disorders	4 (0.3)	(0.1, 0.7)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Ear pain	2 (0.1)	(0.0, 0.5)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Cerumen impaction	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Otorrhoea				
Eye disorders	3 (0.2)	(0.0, 0.6)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Conjunctivitis allergic	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Dry eye				
Hypermetropia				
Periorbital oedema				
Vision blurred				
Gastrointestinal disorders	25 (1.6)	(1.1, 2.4)	13 (1.7)	(0.9, 2.9)
Nausea	6 (0.4)	(0.1, 0.9)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Vomiting	6 (0.4)	(0.1, 0.9)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Abdominal pain	4 (0.3)	(0.1, 0.7)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Diarrhoea	5 (0.3)	(0.1, 0.8)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Abdominal pain upper				
Toothache				
Aphthous ulcer				
Flatulence				
Gastroesophageal reflux disease				
Odynophagia				
Oral pain				
Pancreatitis				
Rectal haemorrhage				
General disorders and administration site conditions	25 (1.6)	(1.1, 2.4)	13 (1.7)	(0.9, 2.9)
Injection site pain	11 (0.7)	(0.4, 1.3)	3 (0.4)	(0.1, 1.2)
Pyrexia	3 (0.2)	(0.0, 0.6)	6 (0.8)	(0.3, 1.7)
Fatigue	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	3 (0.4)	(0.1, 1.2)

**Table 27. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518)		Placebo (N <sup>a</sup> =750)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )
Injection site erythema				
Axillary pain				
Malaise				
Non-cardiac chest pain	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Injection site haemorrhage				
Injection site induration				
Injection site rash				
Peripheral swelling				
Swelling				
Swelling face				
Thirst				
Immune system disorders	2 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Seasonal allergy				
Allergy to animal				
Hypersensitivity				
Mite allergy				
Infections and infestations	29 (1.9)	(1.3, 2.7)	15 (2.0)	(1.1, 3.3)
Otitis externa	7 (0.5)	(0.2, 0.9)	6 (0.8)	(0.3, 1.7)
Nasopharyngitis	3 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Hordeolum				
Cellulitis	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Impetigo	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Upper respiratory tract infection	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Conjunctivitis				
Ear infection				
External ear cellulitis				
Folliculitis				
Gastroenteritis viral				
Herpes zoster				
Molluscum contagiosum				
Onychomycosis				
Oral candidiasis				
Otitis media				
Paronychia				
Parotitis				
Pharyngitis				
Rhinitis				
Tonsillitis				
Tooth abscess				

**Table 27. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518)		Placebo (N <sup>a</sup> =750)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )
Urinary tract infection				
Viral infection				
Vulvovaginal mycotic infection				
Injury, poisoning and procedural complications	26 (1.7)	(1.1, 2.5)	5 (0.7)	(0.2, 1.5)
Fall	5 (0.3)	(0.1, 0.8)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Arthropod bite				
Contusion				
Skin laceration				
Sunburn	2 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Ligament sprain	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Upper limb fracture				
Accident				
Arthropod sting				
Back injury				
Burns first degree				
Concussion				
Foreign body				
Hand fracture				
Head injury				
Heavy exposure to ultraviolet light				
Joint dislocation				
Joint injury				
Limb fracture				
Limb injury				
Muscle strain				
Radius fracture				
Investigations	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Body temperature increased				
Serum ferritin decreased				
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Decreased appetite	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (0.5)	(0.2, 0.9)	5 (0.7)	(0.2, 1.5)
Pain in extremity	3 (0.2)	(0.0, 0.6)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Musculoskeletal chest pain	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Arthralgia				
Muscle mass				
Myalgia				
Osteitis				

**Table 27. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518)		Placebo (N <sup>a</sup> =750)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Synovitis				
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)				
Pyogenic granuloma				
Nervous system disorders	10 (0.7)	(0.3, 1.2)	4 (0.5)	(0.1, 1.4)
Headache	6 (0.4)	(0.1, 0.9)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Disturbance in attention				
Dizziness				
Dyslexia				
Migraine				
Paraesthesia				
Somnolence				
Psychiatric disorders	4 (0.3)	(0.1, 0.7)	3 (0.4)	(0.1, 1.2)
Attention deficit hyperactivity disorder	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Irritability	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Poor quality sleep				
Tic				
Renal and urinary disorders				
Dysuria				
Reproductive system and breast disorders				
Balanoposthitis				
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (1.4)	(0.9, 2.2)	9 (1.2)	(0.6, 2.3)
Nasal congestion	5 (0.3)	(0.1, 0.8)	4 (0.5)	(0.1, 1.4)
Cough	5 (0.3)	(0.1, 0.8)	2 (0.3)	(0.0, 1.0)
Oropharyngeal pain	5 (0.3)	(0.1, 0.8)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Epistaxis				
Rhinorrhoea	2 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Asthma				
Sneezing				
Throat irritation				
Tonsillolith				
Skin and subcutaneous tissue disorders	22 (1.4)	(0.9, 2.2)	6 (0.8)	(0.3, 1.7)
Urticaria	3 (0.2)	(0.0, 0.6)	3 (0.4)	(0.1, 1.2)
Rash				
Dermatitis contact				
Erythema	2 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Rash papular				
Eczema	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)



**Table 27. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518)		Placebo (N <sup>a</sup> =750)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )
Cold sweat				
Dermatitis				
Dermatitis allergic				
Macule				
Mechanical urticaria				
Pruritus				
Rash erythematous				
Rash macular				
Rash pruritic				
Surgical and medical procedures	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Suture insertion				
Tooth extraction				

Note: MedDRA (v24.0) coding dictionary applied.

a. N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants reporting at least 1 occurrence of the specified event. For "any adverse event," n = number of participants reporting at least 1 occurrence of any adverse event.

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

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (17:16) Source Data: adae Table Generation: 15SEP2021 (12:20)  
(Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_EUA/adae\_s150\_1md2\_soc\_p2\_12

### 治験ワクチン接種と関連のある有害事象

1回目接種から2回目接種後1ヵ月時までの期間で、治験担当医師により治験ワクチン接種と関連があると判断された有害事象の発現頻度はプラセボ群 (2.1%) と比較し BNT162b2 群 (3.0%) でわずかに高かった。最もよく見られた治験ワクチン接種と関連がある有害事象は反応原性の事象で、MedDRA 器官別大分類では「一般・全身障害および投与部位の状態」(BNT162b2 群 1.1%, プラセボ群 0.9%) であった。その他に注目すべき点を以下に示した。臨床的に注目すべき有害事象は 5.2.2.3.6 項にも記述した。

- 非重篤、非高度で治験ワクチン接種と関連があるリンパ節症が ████████ 群で 0.7% の被験者に報告された (██████ 群では報告なし)。いずれも軽度であった。
- 非重篤で治験ワクチン接種と関連がある発疹、蕁麻疹および他の皮膚および皮下組織障害が BNT162b2 群で 0.4%、プラセボ群で 0.5% の被験者に報告された。

- 非重篤、非高度で治験担当医師により治験ワクチン接種と関連があると判断された狭心症が ████████ 群で1例に報告された。この事象は2回目接種後2日目に発現し、1分間持続した後、後遺症なく回復した。
- 非重篤で治験ワクチン接種と関連があるグレード3のチックが BNT162b2 群で1例に報告された（後日、神経科医の診察で治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された）。
- 非重篤な即時型有害事象（1回目接種後）で、治験担当医師により治験ワクチン接種と関連があると判断されたグレード1の眼窩周囲浮腫がプラセボ群で1例に報告された。同一被験者において、非重篤で治験担当医師により治験ワクチン接種と関連があると判断されたグレード1の過敏症、紅斑および蕁麻疹が報告された。これらすべての有害事象はプラセボの1回目接種当日に発現し、すべて同日に消失したと報告された。後日、この被験者はプラセボの2回目接種を受け、接種後に有害事象は認められなかった。

### 即時型有害事象

1回目接種後の即時型有害事象（接種後30分以内に発現）の発現頻度は BNT162b2 群およびプラセボ群いずれにおいても0.4%以下で低かった。1回目接種後の即時型有害事象は主に注射部位疼痛であり、BNT162b2 群で3例（0.2%）、プラセボ群で2例（0.3%）に認められた。██████ 群では注射部位疼痛以外に即時型有害事象の報告はなく、██████ 群では疲労、過敏症、紅斑、蕁麻疹および眼窩周囲浮腫（各1例）が即時型有害事象として報告された。

2回目接種後の即時型有害事象（接種後30分以内に発現）の発現頻度は BNT162b2 群およびプラセボ群いずれにおいても0.3%で低かった。2回目接種後の即時型有害事象は主に注射部位疼痛であり、BNT162b2 群で1例（0.1%）、プラセボ群で2例（0.3%）に認められた。BNT162b2 群では注射部位疼痛以外に即時型有害事象として注射部位紅斑、紅斑および悪心（各1例）が報告された。

過敏症および発疹に関する詳細は [5.2.2.3.6](#) 項にも記述した。

BNT162b2 の1回目接種および2回目接種いずれにおいても接種後30分以内にアレルギー性の有害事象の報告はなかった。

### 高度または生命を脅かす有害事象

1回目接種から2回目接種後1ヵ月時までの高度有害事象の発現頻度は BNT162b2 群およびプラセボ群いずれにおいても低かった（両群ともに0.1%）。

プラセボ群で高度の有害事象として報告された事象はグレード3の肺炎および腹痛（外傷性と記録された）各1例で、いずれも重篤な有害事象で、治験担当医師により治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された（[5.2.2.3.3](#) 項）。

BNT162b2 群で高度の有害事象として報告された事象は非重篤でグレード3のチック1例（[5.2.2.3.6](#) 項）、グレード3の発疹（両腕の多形日光疹）およびグレード2の下肢（側腹部、股関節、大腿部）の毛包炎各1例（同一症例）であった。チックは治験担当医師により治験ワクチン接種との関連性があると判断された（後日、神経科医の診察で治験ワクチン接種との因果

関係はないと判断された。5.2.2.3.6 項)。発疹は治験担当医師により治験ワクチン接種との因果関係はない(日焼け止めに対する反応の可能性あり)と判断された。下肢の毛包炎は2回目接種後24日目に風呂での曝露(exposure in hot tub)に起因して発現し、発現から7日で回復した。治験担当医師により治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された(5.2.2.3.6 項)。

1回目接種から2回目接種後1ヵ月時までに生命を脅かす有害事象(グレード4)の報告はなかった。

### 部分集団解析

第2/3相部分(5~12歳未満)の有害事象(1回目接種から2回目接種後1ヵ月時まで)について部分集団解析(性別、人種別、民族別、ベースライン時のSARS-CoV-2感染状況別)を実施した結果、各部分集団の有害事象(MedDRA 器官別大分類、基本語別)はBNT162b2群およびプラセボ群いずれにおいても同様であった。人種別の「黒人またはアフリカ系アメリカ人」、民族別の「ヒスパニック/ラテン系」およびベースライン時のSARS-CoV-2感染状況別の「感染陽性者」については該当者が少なく、部分集団解析の結果は慎重に解釈する必要がある。いずれの部分集団解析においても有害事象の発現に意味のある差は認められなかった。部分集団解析の結果を以下に要約した。

#### 性別：

BNT162b2群において、全有害事象の発現頻度は男性で11.1%、女性で10.7%であった。第2/3相安全性集団全体での結果と同様に、有害事象がよく見られたMedDRA 器官別大分類は反応原性の事象が分類されるものであり、それらの男女別発現頻度(男性、女性)は以下のとおりであった。

- 一般・全身障害および投与部位の状態 (1.8%, 1.5%)
- 胃腸障害 (1.9%, 1.4%)
- 神経系障害 (0.4%, 1.0%)
- 筋骨格系および結合組織障害 (0.6%, 0.3%)

注目すべき点は、BNT162b2群ではリンパ節症またはリンパ節痛の発現頻度が女性(4例、0.6%)と比較して男性(10例、1.3%)で高く、またMedDRA 器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度が女性(4例、0.6%)と比較して男性(18例、2.3%)で高いことであった。「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度の差については、発疹が男性でより多くみられたことに起因していた(5.2.2.3.6 項)。

男女間の発現頻度に数値的な差がわずかに見られたが、その差に臨床的な意味は認められなかった。

#### 人種別：

BNT162b2群において、全有害事象の人種別発現頻度は9.0%~12.0%であり、人種間で同程度であった。有害事象がよく見られたMedDRA 器官別大分類は反応原性の事象が分類されるもので

あり、それらの人種別発現頻度（白人，黒人またはアフリカ系アメリカ人，その他）は以下のとおりであった。

- 一般・全身障害および投与部位の状態（1.7%，1.1%，1.8%）
- 胃腸障害（1.5%，2.2%，2.2%）
- 神経系障害（0.7%，0%，0.9%）
- 筋骨格系および結合組織障害（0.4%，0%，0.9%）

BNT162b2 群ではリンパ節症またはリンパ節痛の発現頻度はその他（0.4%）と比較して白人（1.0%）および黒人またはアフリカ系アメリカ人（1.1%）で高かった。MedDRA 器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度は白人 1.3%，黒人またはアフリカ系アメリカ人 0%，その他 2.7%であった。

人種間で発現頻度に数値的な差がわずかに見られたが、その差に臨床的な意味は認められなかった。「黒人またはアフリカ系アメリカ人」については該当者が少なく、この結果は慎重に解釈する必要がある。

#### 民族別：

BNT162b2 群において、全有害事象の発現頻度はヒスパニック／ラテン系民族で 11.3%，非ヒスパニック／非ラテン系民族で 10.9%であった。よく見られた有害事象の発現頻度は人種間で同程度であった。有害事象がよく見られた MedDRA 器官別大分類は反応原性の事象が分類されるものであり、それらの民族別発現頻度（ヒスパニック／ラテン系民族，非ヒスパニック／非ラテン系民族）は以下のとおりであった。

- 一般・全身障害および投与部位の状態（1.3%，1.8%）
- 胃腸障害（2.5%，1.4%）
- 神経系障害（1.3%，0.5%）
- 筋骨格系および結合組織障害（0.6%，0.4%）

BNT162b2 群ではリンパ節症またはリンパ節痛の発現頻度は民族間で同程度であった（ヒスパニック／ラテン系民族および非ヒスパニック／非ラテン系民族いずれにおいても 0.9%）。MedDRA 器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度も民族間で同程度であった（ヒスパニック／ラテン系民族 1.9%，非ヒスパニック／非ラテン系 1.3%）。

一般的に、有害事象の発現頻度は非ヒスパニック／非ラテン系民族と比較しヒスパニック／ラテン系民族で高かったが、「ヒスパニック／ラテン系」については該当者が少なく、この結果は慎重に解釈する必要がある。

#### ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別：

ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者は BNT162b2 群で 133 例，プラセボ群で 65 例であり、感染陰性者は BNT162b2 群で 1385 例，プラセボ群で 685 例であった。BNT162b2 群において、全有害事象の発現頻度は感染陽性者で 8.3%，感染陰性者で 11.2%であった。有害事象がよ

く見られた MedDRA 器官別大分類は反応原性の事象が分類されるものであり、それらの SARS-CoV-2 感染状況別発現頻度 (感染陽性者, 感染陰性者) は以下のとおりであった。

- 一般・全身障害および投与部位の状態 (0.8%, 1.7%)
- 胃腸障害 (3.0%, 1.5%)
- 神経系障害 (0.8%, 0.6%)
- 筋骨格系および結合組織障害 (0.8%, 0.4%)

BNT162b2 群ではリンパ節症またはリンパ節痛の発現頻度は感染陽性者と感染陰性者間で同程度であった (感染陽性者 0.8%, 感染陰性者 0.9%)。MedDRA 器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度は感染陰性者 (1.5%) と比較し感染陽性者 (0.8%) で低かった。

SARS-CoV-2 感染陽性者と感染陰性者間で有害事象の発現頻度の数値的な差がわずかにみられたが、感染陽性者については該当者が少なく、この結果は慎重に解釈する必要がある。

#### 5.2.2.3.2.2. 1 回目接種からデータカットオフ日までの有害事象

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) において、データカットオフ日 (2021 年 9 月 6 日) までに報告された有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 11.6%, プラセボ群で 9.6%と、両群で同程度であった。2 回目接種後 1 ヶ月時までに報告された有害事象 (Table 27) に加え、データカットオフ日までに BNNT162b2 群でよく見られた有害事象は反応原性の事象であった。2 回目接種後 1 ヶ月時以降データカットオフ日までに報告された有害事象は少なく、臨床的に注目すべき有害事象は新たに特定されなかった。

#### 5.2.2.3.3. 重篤な有害事象：第 2/3 相部分

1 回目接種からデータカットオフ日までに報告された重篤な有害事象を Table 28 に示した。重篤な有害事象は BNT162b2 群およびプラセボ群いずれにおいても 1 例 (0.1%) に報告され、報告された重篤な有害事象はすべて治験担当医師により治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された。

データカットオフ日までに報告された重篤な有害事象 (2 例 3 件) について以下に要約した。

- BNT162b2 群, ■ 歳 ■ 児, ■■■■■, ■■■■■ 系民族：2 回目接種後 45 日目に非重篤なグレード 3 の転倒が報告された。同日に外傷性事故 (転倒) に起因する重篤なグレード 3 の上肢骨折 (肘) も報告された。骨折はデータカットオフ日時点で軽快と報告された。治験担当医師は治験ワクチン接種と因果関係はないと判断した。
- プラセボ群, ■ 歳 ■ 児, ■■■■■, ■■■■■ 系民族：2 回目接種後 4 日目に重篤なグレード 3 の肺炎 (外傷性と記録された) が発現し、薬物治療により発現から 7 日までに回復したと報告された。また、2 回目接種後 11 日目に重篤なグレード 3 の腹痛が発現し発現から 6 日までに回復したと報告された。治験担当医師は重篤な有害事象はいずれも治験ワクチン接種と因果関係はないと判断した。病歴の報告はなく、併用禁止薬または他のワクチンの使用はなかった。

**Table 28. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (06SEP2021), by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 10 µg (N <sup>a</sup> =1518)		Placebo (N <sup>a</sup> =750)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )
Any adverse event	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Gastrointestinal disorders	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Abdominal pain	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Pancreatitis	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.5)
Upper limb fracture	1 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.5)

Note: MedDRA (v24.0) coding dictionary applied.

a. N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of participants reporting at least 1 occurrence of the specified event. For "any adverse event," n = number of participants reporting at least 1 occurrence of any adverse event.

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

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13SEP2021 (17:16) Source Data: adae Table Generation: 15SEP2021 (12:21)  
(Cutoff Date: 06SEP2021, Snapshot Date: 13SEP2021) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_P23\_EUA/adae\_s150\_1md2\_sae\_p2\_12

#### 5.2.2.3.4. 死亡：第 2/3 相部分

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) において、データカットオフ日までに死亡例は認められなかった。

#### 5.2.2.3.5. 治験中止に至った有害事象：第 2/3 相部分

第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) において、データカットオフ日までに治験中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 5.2.2.3.6. 臨床的に注目すべき有害事象：第 2/3 相部分

データカットオフ日 (2021 年 9 月 6 日) までに報告された有害事象について、CDC が COVID-19 に関連し作成した特に注目すべき有害事象のリスト等を考慮して臨床的に注目すべき有害事象を評価した。臨床的に注目すべき有害事象については叙述を作成した (5.1.1 項)。臨床的に注目すべき有害事象には、FDA が指定する事象としてアナフィラキシー、虫垂炎、ベル麻痺およびリンパ節症のほか、治験実施計画書で規定した心筋炎および心膜炎も含めた。データカットオフ日までに報告されたこれらの事象について以下に要約した。

#### FDA が指定する臨床的に注目すべき有害事象

C4591007 試験 (5~12 歳未満) において、データカットオフ日までに FDA が指定する臨床的に注目すべき有害事象のうち、アナフィラキシー、心筋炎および心膜炎、ベル麻痺 (または顔面麻痺、顔面不全麻痺) および虫垂炎の報告はなかった。安全性データベースに報告された臨床的に注目すべき有害事象に該当する可能性のある事象について以下に要約した。

#### アナフィラキシー/過敏症

C4591007 試験 (5~12 歳未満) において、アナフィラキシー、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応の報告はなかった。

過敏症は ████████ 群では報告はなかったが、██████ 群で 1 例報告された。この ████████ 群の 1 例にはプラセボ 1 回目接種後に過敏症のほか複数の有害事象 (治験担当医師により治験ワクチン接種と関連があると判断された) が発現した。

- ████████ 群, █████ 歳 █████ 児, █████, █████ 系民族：1 回目接種後当日にグレード 1 の過敏症、紅斑、蕁麻疹 (左眼瞼下部) および眼窩周囲浮腫が発現した。いずれも即時型有害事象 (接種後 30 分以内に発現) として報告され、治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。すべての事象が発現日当日に消失したと報告された。後日、この被験者はプラセボの 2 回目接種を受け、接種後に有害事象は認められなかった。病歴として、██████████████████ および ███████████████████, ███████████████████ および ███████████████████ を有していた。他の有害事象または高度の反応原性は認められず、併用禁止薬または他のワクチンの使用はなかった。

1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までの有害事象について、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「血管浮腫」および「過敏症」を用いて安全性データを評価した。割付比 2:1 で BNT162b2 群またはプラセボ群に割り付けられた約 2250 例の 5~12 歳未満の小児のうち、SMQ 「血管浮腫」

または「過敏症」で特定された被験者は BNT162b2 群で 18 例 (1.2%) , プラセボ群で 6 例 (0.8%) であった。

BNT162b2 群において SMQ「血管浮腫」で特定された事象は顔面腫脹 1 例, 蕁麻疹 3 例であった。顔面腫脹は昆虫咬傷によるもので治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係はないと判断した。蕁麻疹はプラセボ群においても 3 例の報告があり, 両群間に発現例数の不均衡は認められなかった。

SMQ「過敏症」で特定された事象で, プラセボ群と比較し BNT162b2 群で多かったものは皮膚炎および発疹であった。皮膚炎については接触皮膚炎またはアレルギー性皮膚炎が BNT162b2 群で 5 例に認められ, プラセボ群では認められなかった。皮膚炎はすべて治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された。発疹についてはそう痒性皮疹, 斑状皮疹または注射部位発疹が BNT162b2 群で 8 例, プラセボ群で 1 例に認められた。BNT162b2 群では 8 例中 4 例で治験ワクチン接種と関連があると判断された。4 例とも発疹はグレード 1 で, 主に接種後 7 日以降に発現した。注射部位発疹は 2 回目接種後 3 日目の発現で比較的早く発現した。発疹は 1 件 (2 回目接種後 11 日目に発現した胴体部の発疹) を除き消失したと報告された。治験ワクチン接種と関連があると判断された発疹は, 腕, 胴体, 顔または身体に発現しており, 発現部位に明らかな傾向はなかった。2 例は発疹の発現前または発現後短時間内に同じ部位に他の皮膚反応が発現していた [腕に貼付した Tegaderm パッチに対する紅斑 (発疹発現前), ハチ刺されによる顔面の発疹 (発疹発現後)]。

アレルギー性結膜炎および湿疹が BNT162b2 群およびプラセボ群で同程度 (各群 1 例) に認められた。

SMQ「血管浮腫」または「過敏症」で特定された有害事象は 1 件を除き軽度または中等度であった。高度の有害事象 1 件は BNT162b2 群で認められたグレード 3 の発疹 (両腕の多形日光疹) で, 1 回目接種後 3 日目に発現し, 発現から 6 日後に消失した。治験担当医師は発疹と治験ワクチン接種との因果関係はない (日焼け止めに対する反応の可能性あり) と判断した。

発疹は治験ワクチンの副反応であり, 現行の添付文書に記載している。全般的に C4591007 試験 (5~12 歳未満) で認められた, MedDRA 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」において SMQ「過敏症」で特定される有害事象の発現時期および持続期間は, C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) で認められたものと同様で一貫していた。更なる詳細はリスクに関する結論の項 (6.2 項) に記述した。

### リンパ節症

リンパ節症は治験ワクチンの副反応であり, 現行の添付文書に記載している。割付比 2:1 で BNT162b2 群またはプラセボ群に割り付けられた約 2250 例の 5~12 歳未満の小児のうち, リンパ節症が認められた被験者は BNT162b2 群で 13 例 (0.9%) , プラセボ群で 1 例 (0.1%) であった。

BNT162b2 群においてリンパ節症の発現時期 (平均値) は 1 回目接種後で 6.2 日 (中央値は 3 日) , 2 回目接種後で 2.6 日 (中央値は 2 日) であった。リンパ節症の持続期間 (平均値) は 4.7 日 (中央値は 3.5 日, 範囲は 1~14 日) であった。プラセボ群の 1 例は 1 回目接種後 22 日目



に発現し、持続期間は2日であった。両群いずれにおいてもリンパ節症はすべて軽度であった。

一般的に C4591007 試験 (5~12 歳未満) で認められた、リンパ節症の発現時期および持続期間は、C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) で認められたものと同様であった。更なる詳細はリスクに関する結論の項 (6.2 項) に記述した。

#### その他の臨床的に注目すべき有害事象

臨床的に注目すべき有害事象として、FDA が指定する事象および CDC リスト上の事象のうち、データカットオフ日までに血小板減少性事象、血栓塞栓症または血管内凝固事象、自己免疫性疾患または脱髄、髄膜炎、脳炎、神経炎、川崎病、MIS-C、急性呼吸窮迫症候群についての報告はなかった。

治験依頼者は、CDC リスト上の有無を問わず、新たな臨床的に注目すべき有害事象の有無について評価した。C4591007 試験から得られた安全性データから新たな臨床的に注目すべき有害事象を特定した。以下に要約した。

#### 関節痛

BNT162b2 群において関節痛が1例に認められた。

- BNT162b2 群, █ 歳 █ 児, █, █ 系民族: 2 回目接種後当日 (接種部位は左三角筋) にグレード 1 の関節痛 (右肘関節痛) が発現し、翌日回復したと報告された。治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。病歴として █, █ を有していた。また、別の有害事象として嘔吐 (車酔いのため、治験ワクチン接種との因果関係なし) が報告されていた。高度の反応原性は認められなかった。併用禁止薬または他のワクチンの使用はなかった。本被験者の叙述は治験総括報告書に示した (M5.3.5.1 C4591007 interim CSR 14 項 Participant Narratives)。

#### 錯感覚

BNT162b2 群において錯感覚が1例に認められた。

- BNT162b2 群, █ 歳 █ 児, █, █ 系民族: 2 回目接種後 1 日目にグレード 2 の錯感覚 (両側性下肢ピリピリ感) が発現し、発現から 3 日目に消失したと報告された。治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。病歴として █, █ を有していた。他の有害事象または高度の反応原性は認められず、併用禁止薬または他のワクチンの使用はなかった。

#### チック

BNT162b2 群において精神障害の有害事象としてチックが1例に認められた。

- BNT162b2 群, █ 歳 █ 児, █, █ 系民族: 2 回目接種後 7 日目にグレード 3 のチックが発現した。データカットオフ日時点で未回復であった。治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。特記すべき病歴はなかった。他の有害事象または高度の反応原性は認められず, 併用禁止薬または他のワクチンの使用はなかった。チック発現から約 1 週間以内にかかりつけ医の診察を受けた。約 1 週間後に MRI 検査を受けたが病原は不明であった。小児神経科医の診察を受けたが特別な診断には至らず, 生活習慣の変更を勧められた。小児神経科医はワクチンとの関連付けをしなかった。データカットオフ日時点で, この被験者は普段の日常生活を継続していると報告された。

### 胸痛

█ 群において狭心症が 1 例に, █ 群において非心臓性胸痛が認められた。

- █ 群, █ 歳 █ 児, █, █ 系民族: 2 回目接種後 2 日目にグレード 1 の狭心症が発現した。この狭心症の特徴は軽度で一過性の胸痛 (持続 1 分) であり, 後遺症なく回復した。治験担当医師にとって胸痛の詳細な調査は臨床的に必要ではなかった。治験担当医師は治験ワクチン接種と関連があると判断した。病歴として █, █, █, █ を有していた。他の有害事象または高度の反応原性は認められず, 併用禁止薬または他のワクチンの使用はなかった。胸痛が発現した時期に, 軽度または中等度の反応原性として注射部位疼痛 (2 回目接種後 2 日目), 疲労および頭痛 (2 回目接種後 2~4 日) が報告されていた。
- █ 群, █ 歳 █ 児, █, █ 系民族: 2 回目接種後 6 日目にグレード 1 の非心臓性胸痛が発現し, 発現から 3 日目に消失した。この事象は一過性で非心臓性であると特徴付けられた。治験担当医師にとって非心臓性の胸痛の詳細な調査は臨床的に必要ではなかった。この被験者は胸痛発現の前である 2 回目接種後 2 日目にグレード 1 の四肢痛 (全左腕痛) を発現し, 発現から 8 日目に回復した。治験担当医師はいずれの有害事象も治験ワクチン接種と関連があると判断した。病歴として █, █ を有していた。他の有害事象または高度の反応原性は認められず, 併用禁止薬または他のワクチンの使用はなかった。非心臓性胸痛が発現した時期に, 軽度または中等度の反応原性として注射部位疼痛 (2 回目接種後 2~7 日), 頭痛 (2 回目接種後 2~3 日), 疲労 (2 回目接種後 2~4 日, 6~7 日), 新たなまたは悪化した筋肉痛 (2 回目接種後 4~5 日) が報告されていた。

### 臨床的に注目すべき有害事象に関する結論

C4591007 試験 (5~12 歳未満) において, データカットオフ日 (2021 年 9 月 6 日) までに報告されたすべての有害事象および重篤な有害事象を評価した結果, FDA 指定または CDC リストにある臨床的に注目すべき有害事象の発現例は少なかった。リンパ節症は既に 12 歳以上の被験者を対象とした臨床試験において BNT162b2 と関連があると特定されているが, 5~12 歳未満の小児においても発現が認められた。BNT162b2 に対するアナフィラキシーまたは過敏症の報告はなかった。BNT162b2 接種後に発疹 (非重篤, 非高度, BNT162b2 と関連あり) が報告された。心

筋炎および心膜炎の報告はなかった。C4591007 試験ではすべての被験者に対して臨床的に注目すべき有害事象の監視を継続している。

### 5.2.3. 安全性に関する他の観察項目

#### 5.2.3.1. 重症 COVID-19 および小児多系統炎症性症候群 (MIS-C)

C4591007 試験の第 2/3 相部分 (5~12 歳未満) において、データカットオフ日までに重症 COVID-19 および MIS-C の報告はなかった。

先に実施した C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) の有効性に関する解析では、重症例は主にプラセボ群に限定されていた。総合すると、これらのデータはワクチン関連呼吸器疾患増強 (VAERD) を含むワクチン関連疾患増強 (VAED) のエビデンスがないことを引き続き示している。

#### 5.2.3.2. 妊娠

データカットオフ日 (2021 年 9 月 6 日) 時点で妊娠の報告はなかった。

#### 5.2.3.3. 副反応

副反応 (ワクチン接種により発現したことを合理的に説明できると結論づけた有害事象) は臨床試験で得られた安全性データから特定され、現行の添付文書に記載されている。C4591007 試験において 5~12 歳未満の小児に BNT162b2 (10 µg) を接種した時の安全性データから、新たな副反応は特定されなかった。

## 5.3. 特別な患者集団および状況下における安全性

### 5.3.1. 高齢者

BNT162b2 (30 µg) を用いた臨床試験には 65 歳以上の高齢者を組み入れており、それら高齢者から得られたデータは試験全体の安全性評価および有効性評価に用いられている。臨床データでは、全般的に、また若齢者と比較して高齢者では反応原性が軽度であることが示された。加えて、高齢者ではワクチン 2 回接種後の頑健な免疫応答と若齢者と同程度の有効性 (>90%) が認められた。

### 5.3.2. 小児

小児を対象とした臨床試験および immunobridging 試験を実施し、5 歳未満の小児におけるワクチンへの反応について検討する予定である。

### 5.3.3. 妊娠および授乳時の使用

C4591007 試験および C4591001 試験では妊婦または授乳婦の参加は不適格とした。

すべての妊娠に胎児の先天性の欠損症や喪失またはその他の有害な転帰のリスクがある。生殖・発生毒性試験 (DART) において、雌受胎能、胎児発達または出生後の発生においてワクチンに関連する有害な影響は認められなかった。

授乳婦では、授乳による成長および健康上の利益を、母体の BNT162b2 ワクチンの臨床的必要性および BNT162b2 ワクチンまたは母体の基礎状態が乳児に及ぼし得る潜在的な有害作用とと

もに考慮すべきである。一般的な予防ワクチンに関しては、基本的に母体はワクチンで予防する疾患の影響を受けやすい状態である。

#### 5.3.4. 免疫不全状態の者

ワクチン接種時に医学的な免疫不全状態または免疫抑制療法の病歴を有する者は免疫反応が低下していることがある。主要評価試験である C4591001 試験には、医学的な免疫不全状態または免疫抑制療法の病歴を有する患者を組み入れ可能としたが、本申請時点でこの集団におけるワクチンの安全性に関するデータは限られている。

12 歳以上の固形臓器移植を受けた患者または同程度の免疫不全状態であると診断された者に対し BNT162b2 (30 µg) の 3 回目接種が行われることがある。

#### 5.3.5. その他の安全性に関する考慮事項

##### 過量接種

C4591007 試験では 24 時間以内に BNT162b2 の 1 回接種用量を超える接種を受けた場合に過量接種とみなした。C4591007 試験の 5~12 歳未満の小児において過量接種は認められなかった。

##### 離脱症状および反跳現象

該当なし

##### 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する BNT162b2 の影響は認められないか、非常に小さいと考えられる。

#### 5.4. 市販後安全性データの要約

承認後の安全性データは、ファーマコビジランスとリスク管理を目的として、ファイザー社と BioNTech 社によって継続的に監視されており、その中には毎週行う安全性データベースのレビューも含まれている。ファイザー社の安全性データベースには、ファイザー社に自発的に報告された有害事象、規制当局から報告された症例、医学文献に掲載された症例、ファイザー社がスポンサーとなって実施したマーケティングプログラムまたは非介入試験からの症例および因果関係の有無に関わらず臨床試験から報告された重篤な有害事象発現例が含まれている。

承認後の安全性データについて以下のとおり報告されている。

- シグナル検出と安全性データを評価した初回定期的安全性最新報告 (PSUR, 調査単位期間: 2020 年 12 月 19 日~2021 年 6 月 18 日) の結論は次のとおりである。

「リスクはワクチンのベネフィットとの関連で評価された。調査単位期間中に得られた BNT162b2 の安全性と有効性のデータに基づき、BNT162b2 のベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であった。」

- 承認後の Summary Monthly Safety Report (SMSR) には、BNT162b2 が承認された国および条件付きで使用が許可された国から報告された安全性イベントが含まれており、毎月規制当局に提出されている。これらの月次報告書には、シグナル検出で評価された安全性シグナルの情報および特定されたリスクに関する情報が記載されている。

米国の Pharmacovigilance Plan および EU の Risk Management Plan において、心筋炎および心膜炎は重要な特定されたリスクと考えられた。しかしながら、それらの発現頻度は低く、COVID-19 の既知のリスク (COVID-19 に関連する心筋炎等) と比較し良好な予後であることから 5~12 歳未満の小児における BNT162b2 のベネフィット・リスクプロファイルは良好であることを支持している。

全体として、承認後の安全性データのレビューでは、12 歳以上の者に対するワクチン接種のリスク・ベネフィット評価は全般的に良好であることが引き続き確認された。

### 5.5. 安全性に関する結論

C4591007 試験の第 1 相用量設定部分の安全性および免疫原性データから、5~12 歳未満の小児の用量として 10 µg を選択した。

5~12 歳未満の小児約 2250 例を対象として 2 回目接種後少なくとも 2 ヶ月間追跡した第 2/3 相部分のデータから、BNT162b2 (10 µg) は安全で忍容性は良好であることが示された。

5~12 歳未満の小児における反応原性は大部分が軽度または中等度であり、発現後は短期間で消失した。発現までの期間 (中央値) は接種後 1~4 日 (ほとんどが 2 日以内) であり、発現から 1~2 日以内に消失した。主な局所反応は注射部位疼痛であり、注射部位疼痛に接種回数の影響は認められず、C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) で認められたものと同様であった。一方で、軽度または中等度の発赤および腫脹の発現頻度は C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) と比較し高かった。主な全身反応は疲労、頭痛および筋肉痛であり、その発現頻度または重症度は接種回数の増加に伴い高くなった。C4591001 試験の第 2/3 相部分 (12 歳以上) と比較すると重症度および発現頻度は低かった。

C4591007 試験の有害事象プロファイルからは 5~12 歳未満の小児における新たな安全性に関する懸念は認められなかった。1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までに発現した有害事象の大部分は BNT162b2 接種後に発現する反応原性を反映しており、その他に見られた BNT162b2 接種と関連のない感染症や損傷の種類は、同年代の一般的な小児集団に認められるものと同様で、発現頻度は BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった。

治験ワクチン接種と関連のない重篤な有害事象が 2 例に 3 件認められた。内訳は BNT162b2 群で四肢骨折 1 例、プラセボ群で膵炎および腹痛 (外傷性と記録された) 各 1 例 (同一症例) であった。データカットオフ日 (2021 年 9 月 6 日、2 回目接種後少なくとも 2 ヶ月の追跡期間) までに、死亡または有害事象による治験中止例は認められなかった。

データカットオフ日時点で、5~12 歳未満の小児において臨床的に注目すべき有害事象の発現は少なかった。心筋炎または心膜炎は認められなかった。リンパ節症は既に 12 歳以上の被験者を対象とした臨床試験において BNT162b2 と関連があると特定されているが、5~12 歳未満の小児においても発現 (すべて軽度) が認められた。発疹はプラセボ群と比較し BNT162b2 群でよく

見られたが、BNT162b2 接種との関連性が疑われたもの (4 例) は少なかった。発疹の特徴は軽度で自然治癒性 (self-limited) であった。

全体として、5~12 歳未満の小児約 1500 例に BNT162b2 (10 µg) を 2 回接種法 (合計 2 回, 3 週間の間隔で筋肉内接種) で接種し 2 回目接種後少なくとも 2 ヶ月間追跡して得られた BNT162b2 (10 µg) の安全性および忍容性のプロファイルは、既知の BNT162b2 反応原性プロファイルおよび同年代の一般的な小児集団に認められるプロファイルと同様であった。安全性の評価項目について、人口統計学的特性およびベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況に基づき実施した部分集団解析では安全性プロファイルに意味のある差は認められなかった。

また、市販後の安全性データから BNT162b2 のリスク・ベネフィット評価は全般的に良好であることが引き続き確認された。

## 6. ベネフィットとリスクに関する結論

### 6.1. ベネフィット

COVID-19 は重篤かつ致命的または生命を脅かす可能性がある感染症であり、小児において入院および MIS-C を含む重篤な疾患に繋がる可能性がある。現在までの臨床データに基づき、BNT162b2 10 µg の接種は COVID-19 の発症を予防する免疫応答を誘導することが期待される。

#### 免疫原性および免疫原性ブリッジング

2 回目接種後 1 ヶ月まで SARS-CoV-2 の感染歴のない 5~12 歳未満の小児において、BNT162b2 10 µg の 2 回接種により高い中和抗体価 (GMT) が誘導された。免疫原性ブリッジングの成功基準は GMR および中和抗体陽転率に基づいており、C4591001 試験の 16~25 歳の被験者における BNT162b2 30 µg の 2 回目接種後 1 ヶ月時の応答と比較して、いずれも事前に規定した成功基準を達成した。

C4591001 試験において、12~15 歳、16~55 歳および 56 歳以上の年齢層で BNT162b2 30 µg の 2 回接種後、高い免疫応答が認められた。12~15 歳の被験者における 2 回目接種後 1 ヶ月時の免疫応答を 16~25 歳の被験者と比較した解析の結果、GMR および中和抗体陽転率に関する免疫原性ブリッジングの成功基準を達成し、16~25 歳の被験者と同程度の免疫応答を示した。C4591007 試験における今回のデータでは、5~12 歳未満の小児に低用量の BNT162b2 10 µg を接種したときの免疫応答は、C4591001 試験における 16~25 歳の被験者に高用量の BNT162b2 30 µg を接種したときの免疫応答と同程度であった。

#### 計画した有効性解析

有効性解析は、2 回目接種後 7 日時までに血清学的またはウイルス学的に SARS-CoV-2 感染歴のない 5~12 歳未満の年齢層の被験者において COVID-19 確定例が少なくとも 21 例<sup>a</sup>集積された時点で実施する予定であり、その時点で結果を報告する。本申請のデータカットオフ日時点で、この年齢層において 13 例の評価可能基準を満たす COVID-19 確定例が集積された。データカットオフ日 (2021 年 9 月 6 日) 時点で、5~12 歳未満の年齢層における安全性データベースでは、2 回目接種後少なくとも 2 ヶ月間の追跡調査が行われており、COVID-19 重症例および MIS-C は報告されていない。

主要な有効性試験 (C4591001) では 12 歳以上の年齢層で 95%を超える高い VE が認められた。C4591007 試験の主要な免疫原性解析から得られた現在のデータは、BNT162b2 10 µg を接種した 5~12 歳未満の小児について、C4591001 試験において BNT162b2 30 µg を接種した 16~25 歳の被験者に対して免疫原性ブリッジングの成功基準を達成した。また、C4591007 試験に最初に組み入れられた約 2250 例の被験者においてデータカットオフ日 (2021 年 10 月 8 日) までに集積された COVID-19 確定例に基づく有効性の記述的な解析の結果から、5~12 歳未満の小児における BNT162b2 (10 µg) の COVID-19 発症予防効果が認められた。

---

<sup>a</sup> C4591007 治験実施計画書改訂第 4 版 (2021 年 9 月 6 日) で 21 例に変更した。

## 6.2. リスク

本申請には C4591007 試験において BNT162b2 の 2 回接種の初回免疫を受けた 5~12 歳未満の被験者の安全性データの評価を含む：第 1 相部分で BNT162b2 10 µg, 20 µg または 30 µg に割り付けられた 48 例 (1 用量レベルあたり 16 例), 第 2/3 相部分において 2:1 の割付比で BNT162b2 10 µg またはプラセボに無作為化した約 2250 例。2 回目接種後の追跡期間は第 1 相部分で約 3 ヶ月, また, 第 2/3 相部分で少なくとも 2 ヶ月である。

これに対して, C4591001 試験における 12 歳以上の被験者 (BNT162b2 30 µg を 2 回接種) の安全性評価での 2 回目接種後の追跡期間は 12~15 歳の被験者で最大 2 ヶ月, また, 16 歳以上の被験者で最大 6 ヶ月であり, その利用可能な安全性データは, 年齢層を通して経時的に一貫していた。C4591007 試験において BNT162b2 10 µg を 2 回接種し, 少なくとも 2 ヶ月間の追跡調査を行った 5~12 歳未満の小児の安全性プロファイルは, BNT162b2 のこれまで得られている安全性プロファイルと全体的に非常に類似しており, 新たなもしくは予期せぬ安全性の所見は認められなかった。

### 反応原性プロファイル

5~12 歳未満の小児における BNT162b2 10 µg 接種後の反応原性プロファイルは一般的に軽度から中等度であり, 大部分の事象は接種 1~2 日後に発現し, 短期間で消失した。最も多く認められた局所反応は注射部位疼痛であり, いずれの接種回も同様であった。最も多く認められた全身反応は疲労, 頭痛, 筋肉痛および悪寒であり, 1 回目接種後に比べて 2 回目接種後の発現割合が若干高かった。いずれの接種回でも高度の全身反応の発現割合は低かった。反応原性の部分集団解析 (人口統計学的特性またはベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況) において, 意味のある差は認められなかった。

小児における反応原性の発現状況は, C4591001 試験における 12 歳以上の被験者で認められたものと一部差はあるものの, 概して同様であった。5~12 歳未満の小児における BNT162b2 10 µg 接種後の高度の全身反応 (発熱および悪寒を含む) の発現割合は, C4591001 試験の 12~15 歳および 16~55 歳の被験者で報告された BNT162b2 30 µg 接種後の結果と比較し, 低い傾向であった。全体として, 小児における反応原性は, C4591001 試験の 55 歳を超える被験者で認められた, より軽度で発現割合の低いプロファイルに最も類似している傾向であった。発赤および腫脹の局所反応については, 小児の発現割合が青年および成人に比べて高かったが, 高度の反応はほとんど認められなかった。逆に, 全身反応である疲労および頭痛は, 小児の発現割合は青年および成人と比べて低く, 高齢被験者で多く認められた関節痛は, 小児ではあまり認められなかった。

### 有害事象プロファイル

5~12 歳未満の小児における接種後の有害事象プロファイルは, ほとんどが反応原性を反映したものであり, 治験ワクチン接種と関連のある事象または高度の事象の発現頻度は低かった。1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までに発現した有害事象の大部分は BNT162b2 接種後に発現する反応原性を反映しており, 治験ワクチン接種と関連のない感染症や損傷の種類は, 同年代の一般的な小児集団に認められるものと同様で, 発現頻度は BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象はほとんどなく (治験ワクチン接種と関連はない), 治験中止に



至った有害事象は認められなかった。有害事象、重篤な有害事象および臨床的に注目すべき有害事象を評価した結果、BNT162b2 10 µg 接種後短期間の安全性に関する懸念はないことが示唆された。有害事象の部分集団解析（人口統計学的特性またはベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況）において、意味のある差は認められなかった。

FDA の要請や CDC の AESI リストに該当する臨床的に注目すべき有害事象はほとんど認められず、2 回目接種後少なくとも 2 ヶ月間の追跡調査で心筋炎/心膜炎の報告はなかった。また、BNT162b2 接種後にアナフィラキシーまたは過敏症の報告はなかった。治験担当医師が治験ワクチン接種に関連すると判断した発疹が BNT162b2 群の 4 例で報告されたが、いずれも軽度で、接種後 7 日目以降に発現し、ほとんどが消失した。このうち数例は、発現前または発現後短時間内に同じ部位に他の皮膚反応が発現していた。

5~12 歳未満の小児で報告された発疹の発現状況は、C4591001 試験の第 2/3 相部分において 12 歳以上の被験者を対象とした先行の解析で認められたものと概ね同様であり、プラセボ群よりも BNT162b2 群で発疹が多く認められた。発疹は、青年や成人よりも小児で多く認められた。C4591007 試験では、5~12 歳未満の小児の 1.4%が 2 回目接種後 1 ヶ月までに皮膚・皮下組織障害 [器官別大分類 (SOC)] の事象を報告し、0.8%の小児が SMQ「過敏症」で特定された皮膚・皮下組織障害 (SOC) の事象を報告した。一方、C4591001 試験では、12~15 歳の青年で 0.5%、16~25 歳の若年成人で 0.9%に皮膚・皮下組織障害 (SOC) の有害事象が報告された。CDC は、COVID-19 ワクチン接種後、数日から 1 週間以上にわたって発疹が生じることがあり、最も多くの場合には 1 回目接種後に発現し、市販薬で治療することが可能であり、2 回目接種を妨げるべきではないと指摘している<sup>31</sup>。

同様に、C4591001 試験では、最新の安全性カットオフ日 (2021 年 3 月 13 日) 時点で、二重盲検プラセボ追跡調査に含まれる、BNT162b2 接種を受けた 16 歳以上の被験者約 22,000 例および 12~15 歳の青年 1100 例における全体的な有害事象および副反応プロファイルは、ほとんどが反応原性事象を反映しており、高度または治験ワクチン接種と関連のある有害事象の発現頻度は低い結果であった。重篤な有害事象の発生頻度は低く、有害事象による治験中止例はほとんどいなかった。16 歳以上の被験者では全体的に死亡例は少なく、青年被験者では死亡例は報告されなかった。臨床的に注目すべき有害事象を検討した結果、これらの治験全体で明確なパターンや安全性に関する懸念はないことが示唆された。

5~12 歳未満の小児におけるリンパ節症の発現頻度 (0.9%) は、C4591001 試験の第 2/3 相部分における有害事象の解析による 12~15 歳の青年 (0.8%) および 16 歳以上の被験者 (0.4%) で確認された発現頻度と比較して、同程度かわずかに高かった。これらの解析結果から、年齢が低いほどリンパ節症の発現頻度が高くなる可能性が示唆されたが、その数値的な差はわずかであった。リンパ節症は、治験ワクチン接種と関連性がある副反応として同定されており、これらの治験では、年齢層を問わず 2 回接種中に認められている。これらの事象は軽度であり、自然治癒している。

全体として、5~12 歳未満の小児約 1500 例に BNT162b2 (10 µg) を 3 週間間隔で 2 回接種し、2 回目接種後少なくとも 2 ヶ月間追跡して得られた BNT162b2 (10 µg) の安全性および忍容性プロファイルは、既知の BNT162b2 反応原性プロファイルおよび同年代の一般的な小児集団に認められるプロファイルと同様であった。

治験被験者は、2 年間または治験終了まで追跡調査を継続する。C4591007 試験は、被験者サブセットでトロポニン評価のための採血を含む心筋イベントのモニタリングを行うために治験実施計画書を改訂しており、入手可能な時点でこれらのデータを提出する予定である。

### 6.3. ベネフィット・リスク評価

BNT162b2 30 µg 製剤および 10 µg 製剤は、強い免疫応答の誘導や高いワクチン有効性、ならびに十分な安全性プロファイルなどの利用可能な臨床データを総合し、12 歳以上の者 (C4591001 試験) および 5~12 歳未満の小児 (C4591007 試験) において安全で COVID-19 に対する有効な防御効果があることが示唆されている。

#### リスク-ベネフィット評価の概要

COVID-19 の予防は、5~12 歳未満の小児に直接的な健康上のベネフィットをもたらすだけでなく、学校の環境下で COVID-19 の発生により対面教育が妨げられることを軽減することで、教育や社会的発達に間接的なベネフィットをもたらすことが期待される<sup>16,17</sup>。C4591007 試験は感染予防の検証を目的にデザインしたものではないが、5~12 歳未満の小児に予防接種を行い、SARS-CoV-2 に対する免疫を有する人口全体の割合を増やすことは、パンデミックの抑制にも貢献する可能性がある。COVID-19 ワクチンの接種対象者を 5~12 歳未満の小児に拡大することは、公衆衛生および小児が学校で対面学習を継続するという重要なニーズの両方の観点から、個人と地域社会を守ることに繋がるものである。

C4591007 試験における 5~12 歳未満の小児を対象とした利用可能な安全性データと免疫原性ブリッジングの結果は、この年齢層における BNT162b2 の 10 µg の 2 回接種の有効性

(effectiveness) と十分な安全性プロファイルをサポートするものである。C4591001 試験における有効性データにより、人口統計学的特性を通して広い年齢層における COVID-19 に対する高い防御効果が示されている。これらの臨床試験における免疫原性データから、年齢層を通じた強い免疫応答が示されている。さらに、成人の血清検体を用いた先行する免疫原性解析では SARS-CoV-2 の野生株と高い感染力を持つ B.1.617.2 (デルタ) 変異株の両方に対する高い血清中和抗体価が認められており、C4591007 試験での 5~12 歳未満の被験者サブセットにおける免疫原性解析においても、SARS-CoV-2 の野生株と B.1.617.2 (デルタ) 変異株の両方に対する血清中和抗体価が評価中である。

潜在的なリスクは、これまでに臨床試験で認められた安全性プロファイルに基づいている。すなわち、大部分が軽度から中程度の反応原性であり、高度または重篤な事象の発現頻度は低く、臨床的に問題となる新たな安全性の所見や懸念はない。

C4591007 試験では、BNT162b2 を接種した 5~12 歳未満の被験者約 1500 人において、2 回目接種後少なくとも 2 ヶ月間の追跡調査で、心筋炎/心膜炎は認められなかった。この治験では、追加で組み入れる 1500 例のワクチン群から成る拡大した安全評価群を含めて、潜在的な症例を継続的にモニタリングし、また、潜在的な安全性シグナルを検出するために、被験者サブセットにおいてトロポニン検査を実施する予定である。C4591001 および C4591007 試験において、年齢層や人口統計学的特性の部分集団を問わず、BNT162b2 の安全性および忍容性が確認されている。

### リスク-ベネフィット全体の考察

全体として、BNT162b2 の安全性プロファイルおよび免疫原性を評価した結果、5~12 歳未満の小児への BNT162b2 10 µg 接種を含む COVID-19 の予防する潜在的なベネフィットはリスクを上回ると考える。

これまでに得られた有効性および免疫原性データは、16 歳以上の者、12~15 歳の青年、ならびに今回 5~12 歳未満の小児を含む年齢層における BNT162b2 のリスク・ベネフィット評価を強く支持するものである。また、これまでの治験において、年齢層に関係なく BNT162b2 の安全性および忍容性が確認されている。

国内第 1/2 相試験 (C4591005) における BNT162b2 30 µg の 2 回接種後の免疫原性と安全性の結果が C4591001 試験と同程度であり、C4591001 試験で示された BNT162b2 の有効性が日本人でも期待できることから、国内において 16 歳以上の者を対象に BNT162b2 30 µg が特例承認を受けた。また、C4591007 試験の第 2/3 相部分で 5~12 歳未満の小児における安全性の結果が、成人を対象とした臨床試験 [国際共同第 1/2/3 相試験 (C4591001) , 国内第 1/2 相試験 (C4591005) ] の結果と大きく異ならなかった。したがって、5~12 歳未満の日本人小児でも BNT162b2 (10 µg) の有効性および安全性が期待できると考える。

5~12 歳未満の小児は、潜在的に重篤な疾患のリスクを個別に抱えており、また、学童期の小児に COVID-19 ワクチンを接種することによる公衆衛生上の影響を考慮すると、現在の特例承認を拡大してこの年齢層にも BNT162b2 を接種することが望ましいと考える。

## 7. 参考文献

- 1 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;[ePub]doi:10.1001/jama.2020.12839.
- 2 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Accessed 20 October 2021.
- 3 Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and COVID-19 death characteristics in Italy. *JAMA* 2020;[ePub]doi:10.1001/jama.2020.4683.
- 4 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA* 2020;[ePub]doi:10.1001/jama.2020.2648.
- 5 American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Available at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>. Accessed 20 October 2021.
- 6 European Centre for Disease Prevention and Control (CDC). COVID-19 Surveillance Report Week 40, 2021. Available at: <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/#overall-situation>. Accessed 20 October 2021.
- 7 厚生労働省. データからわかるー新型コロナウイルス感染症情報ー. Available at: <https://covid19.mhlw.go.jp/>. Accessed 25 October 2021.
- 8 Drouin O, Hepburn CM, Farrar DS, et al. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020. Available at: <https://www.cmaj.ca/content/193/38/E1483>.
- 9 Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>. Accessed 21 October 2021.
- 10 Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>. Accessed 21 October 2021.
- 11 Centers for Disease Control and Prevention. CDC COVID Data Tracker. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>. Accessed 21 October 2021.
- 12 Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed 28 October 2021.
- 13 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker. Weekly Cases. Available at: [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#forecasting\\_weeklycases](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#forecasting_weeklycases). Accessed 20 October 2021.
- 14 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>. Accessed 25 October 2021.

- 15 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/mis/cases/index.html>. Accessed 04 November 2021.
- 16 Friedman J, York H, Mokdad AH, et al. U.S. children “learning online” during COVID-19 without the internet or a computer: visualizing the gradient by race/ethnicity and parental educational attainment. *Socius*. 17 February 2021. Available at: <https://doi.org/10.1177/2378023121992607>.
- 17 Kesler C, Bash S. A growing educational divide in the COVID-19 economy is especially pronounced among parents. *Socius*. 15 January 2021. Available at: <https://doi.org/10.1177/2378023120979804>.
- 18 World Health Organization (WHO). Child and Adolescent Health. COVID-19 and Children. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/covid-19-and-children>. Accessed 03 October 2021.
- 19 厚生労働省. コヒナテイ筋注 審議結果報告書 (令和3年2月12日). Available at: [https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000\\_30300AMX00231\\_A100\\_5.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_A100_5.pdf).
- 20 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptoms of COVID-19. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Accessed 27 October 2021.
- 21 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-6.
- 22 Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377(9770):1011-8.
- 23 Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
- 24 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Available at: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. Accessed 27 October 2021.
- 25 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease (COVID-19) People with Certain Medical Conditions. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed 27 October 2021.
- 26 Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/92567>.
- 27 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>. Accessed 2 November 2021.
- 28 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#global-variant-report-map>. Accessed 2 November 2021.
- 29 Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *medRxiv* 2021 [Epub];doi:0.1101/2021.05.22.21257658

- <sup>30</sup> Food and Drug Administration (FDA). Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trial. Guidance for Industry. Sept 2007. Available at: <https://www.fda.gov/media/73679/download>.
- <sup>31</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What to Do if You Had an Allergic Reaction After Getting a COVID-19 Vaccine. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>. Accessed 21 October 2021.