

## TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	3
LIST OF FIGURES .....	7
略号および用語の定義一覧.....	10
1. 製品開発の根拠.....	12
1.1. COVID-19 の臨床像および疫学.....	12
1.2. 臨床開発計画 .....	12
1.2.1. 開発の根拠.....	12
1.2.1.1. COVID-19 の感染状況および予防ワクチンの必要性 .....	12
1.2.1.2. BNT162b2 開発の経緯.....	16
1.2.2. ワクチン製品情報.....	16
1.2.3. ワクチンの開発プログラム.....	16
1.2.3.1. 臨床試験.....	16
1.2.4. 予定する効能・効果.....	18
1.2.5. 用量選択の根拠.....	18
1.3. ガイドラインおよび規制当局の助言.....	18
1.3.1. 新型コロナウイルスワクチン戦略相談.....	18
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	19
2.1. 製剤開発 .....	19
2.2. 生物薬剤学試験 .....	19
2.3. 臨床試験における生物学的および理化学的分析法.....	19
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	20
4. 有効性（免疫原性を含む）の概括評価.....	21
4.1. 免疫原性の評価項目および統計的手法（C4591007 試験） .....	21
4.2. 有効性の評価項目および統計的手法（C4591007 試験） .....	23
4.3. 免疫原性の結果（C4591007 試験） .....	27
4.3.1. 第 1 相部分の結果.....	28
4.3.1.1. 2～5 歳未満（第 1 相部分） .....	28
4.3.1.2. 6 ヶ月齢～2 歳未満（第 1 相部分） .....	28
4.3.1.3. 第 1 相部分のデータに基づく用量選択 .....	29
4.3.2. 第 2/3 相部分の結果.....	29
4.3.2.1. 3 回目接種後の免疫原性の結果（2～5 歳未満，第 2/3 相部分） .....	30

4.3.2.2.3 回目接種後の免疫原性の結果 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)	53
4.3.2.3. 免疫原性に関する結論 (第 2/3 相部分)	75
4.4. 有効性の結果 (C4591007 試験)	78
4.4.1. 第 2/3 相部分の結果	78
4.4.1.1. 6 ヶ月齢～5 歳未満 (第 2/3 相部分)	79
4.4.1.2. 2～5 歳未満 (第 2/3 相部分)	83
4.4.1.3. 6 ヶ月齢～2 歳未満 (第 2/3 相部分)	96
4.4.1.4. 有効性の結論 (第 2/3 相部分)	108
5. 安全性の概括評価	110
5.1. 安全性の評価項目および統計的手法 (C4591007 試験)	110
5.2. 安全性の結果 (C4591007 試験)	111
5.2.1. 第 1 相部分の結果	112
5.2.1.1. 2～5 歳未満 (第 1 相部分)	112
5.2.1.2. 6 ヶ月齢～2 歳未満 (第 1 相部分)	114
5.2.1.3. 第 1 相部分のデータに基づく用量選択	115
5.2.2. 第 2/3 相部分の結果	116
5.2.2.1. 2～5 歳未満 (第 2/3 相部分)	116
5.2.2.2. 6 ヶ月齢～2 歳未満 (第 2/3 相部分)	151
5.2.2.3. 安全性に関する結論 (第 2/3 相部分)	184
5.2.3. その他の安全性評価	185
5.2.3.1. 副反応	185
5.3. 特別な患者集団および状況下における安全性	185
5.3.1. 高齢者	185
5.3.2. 小児	185
5.3.3. 妊娠および授乳時の使用	186
5.3.4. 免疫不全を有する者	186
5.3.5. その他の安全性に関する留意事項	186
5.4. 承認後の安全性データの要約	187
6. ベネフィットとリスクに関する結論	188
6.1. ベネフィット	188
6.2. リスク	188

6.3. ベネフィット・リスク評価 ..... 188  
 7. 参考文献..... 190

**LIST OF TABLES**

Table 1. Confirmed COVID-19 Case Criteria..... 24  
 Table 2. Severe Illness COVID-19 Case Criteria..... 25  
 Table 3. Respiratory Rate and Heart Rate Indicative of Severe Systemic Illness by Age ..... 25  
 Table 4. MIS-C Case Criteria..... 26  
 Table 5. Immunogenicity Populations – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3  
 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age ..... 31  
 Table 6. Disposition of All Randomized Participants – Immunobridging Subset – Study  
 C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (Through 1 Month After Dose 3) and  
 Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (Through 1 Month After  
 Dose 2) ..... 34  
 Table 7. Demographic Characteristics – Immunobridging Subset – Participants Without  
 Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study  
 C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity  
 Population ..... 37  
 Table 8. Summary of Geometric Mean Ratios – NT50 – Participants Without Evidence of  
 Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of  
 Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of  
 Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population..... 40  
 Table 9. Difference in Percentages of Participants With Seroresponse – Participants Without  
 Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Comparison of Study C4591007  
 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase  
 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable  
 Immunogenicity Population ..... 41  
 Table 10. Summary of Geometric Mean Titers – NT50 – Participants Without Evidence of  
 Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of  
 Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of  
 Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population..... 44  
 Table 11. Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Vaccination to Each  
 Subsequent Time Point – NT50 – Participants Without Evidence of Infection –  
 Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month  
 After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month  
 After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population ..... 45

Table 12.	Number (%) of Participants With Seroresponse, Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population.....	46
Table 13.	Summary of Geometric Mean Titers – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	50
Table 14.	Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Dose 3 to 1 Month After Dose 3 – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population.....	52
Table 15.	Immunogenicity Populations – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age.....	54
Table 16.	Disposition of All Randomized Participants – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (Through 1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (Through 1 Month After Dose 2) .....	56
Table 17.	Demographic Characteristics – Immunobridging Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	59
Table 18.	Summary of Geometric Mean Ratios – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population .....	62
Table 19.	Difference in Percentages of Participants With Seroresponse – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Comparison of Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population .....	63
Table 20.	Summary of Geometric Mean Titers – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population .....	66

Table 21.	Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population.....	67
Table 22.	Number (%) of Participants With Seroresponse, Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population .....	68
Table 23.	Summary of Geometric Mean Titers – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	72
Table 24.	Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Dose 3 to 1 Month After Dose 3 – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	74
Table 25.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <5 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population.....	80
Table 26.	Relative Vaccine Efficacy - First COVID-19 Occurrence From 07FEB2022 to 29APR2022 - Participants Who Received Three Doses of BNT162b2 or Placebo Crossover Participants Who Received Two Doses of BNT162b2 – 6 Months to <5 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population.....	81
Table 27.	Efficacy Populations – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age.....	84
Table 28.	Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population .....	85
Table 29.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population.....	87
Table 30.	Relative Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 07FEB2022 to 29APR2022 – Participants Who Received Three Doses of BNT162b2 or Placebo Crossover Participants Who Received Two Doses of BNT162b2 – 2 to <5 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population .....	89
Table 31.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population .....	91

Table 32.	Summary of Signs and Symptoms for First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population.....	94
Table 33.	Efficacy Populations – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age .....	97
Table 34.	Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population .....	98
Table 35.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population.....	100
Table 36.	Relative Vaccine Efficacy - First COVID-19 Occurrence From 07FEB2022 to 29APR2022 - Participants Who Received Three Doses of BNT162b2 or Placebo Crossover Participants Who Received Two Doses of BNT162b2 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population.....	101
Table 37.	Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population .....	103
Table 38.	Summary of Signs and Symptoms for First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population .....	106
Table 39.	Safety Population – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age .....	116
Table 40.	Follow-Up Time After Dose 2 or Dose 3 – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Safety Population .....	117
Table 41.	Disposition of All Randomized Participants Prior to Unblinding – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age .....	120
Table 42.	Vaccine as Administered – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – All Randomized Participants.....	122
Table 43.	Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Safety Population .....	123
Table 44.	Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population.....	134
Table 45.	Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population .....	136
Table 46.	Number (%) and Incidence Rate of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (29APR2022), by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population .....	144

Table 47.	Selected Standardised MedDRA Queries From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – 2 to <5 Years of Age – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – Safety Population .....	149
Table 48.	Safety Population – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age .....	151
Table 49.	Follow-Up Time After Dose 2 or Dose 3 – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population .....	152
Table 50.	Disposition of All Randomized Participants Prior to Unblinding – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age .....	155
Table 51.	Vaccine as Administered – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – All Randomized Participants.....	157
Table 52.	Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population .....	158
Table 53.	Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population.....	167
Table 54.	Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population .....	169
Table 55.	Number (%) and Incidence Rate of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (29APR2022), by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population.....	177
Table 56.	Selected Standardised MedDRA Queries From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – 6 Months to <2 Years of Age – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – Safety Population.....	182

**LIST OF FIGURES**

Figure 1.	COVID-19 Case Rate in Selected US States, All Ages: 27 January 2020 Through 10 May 2022 .....	14
Figure 2.	Weekly COVID-19 Rate Per 100,000 Children <5 Years of Age: 07 March 2020 Through 30 April 2022.....	15
Figure 3.	Weekly COVID-19 Hospitalization Rate in Children <5 years, 5 to <12 years, and 12 to <18 years of age: 11 March 2020 Through 30 April 2022 <sup>***</sup> .....	15

Figure 4.	Geometric Mean Titers and 95% CIs – SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Participants Without Evidence of Infection - Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population .....	43
Figure 5.	Summary of Geometric Mean Titers – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	49
Figure 6.	Geometric Mean Titers and 95% CIs – SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Participants Without Evidence of Infection - Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population .....	65
Figure 7.	Summary of Geometric Mean Titers - Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	71
Figure 8.	Geometric Mean Titers and 95% CIs – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Omicron Neutralization Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <5 Years of Age and Study C4591017 Booster Study 18 Through 50 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population .....	77
Figure 9.	Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <5 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population.....	82
Figure 10.	Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period –Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population.....	92
Figure 11.	Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period –Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population .....	104
Figure 12.	Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population .....	127
Figure 13.	Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Participants Who Turned 5 Years of Age and Received BNT162b2 10 µg at Dose 3 – Phase 2/3 – Blinded and Open-Label Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population .....	128

Figure 14.	Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population .....	131
Figure 15.	Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Participants Who Turned 5 Years of Age and Received BNT162b2 10 µg at Dose 3 – Phase 2/3 – Blinded and Open-Label Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population .....	132
Figure 16.	Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population.....	162
Figure 17.	Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population.....	165

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 transaminase : 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
BMI	body mass index : 体格指数
BNP	B-type natriuretic peptide : B 型ナトリウム利尿ペプチド
CDC	(US) Centers for Disease Control and Prevention : (米国) 疾病予防管理センター
CFR	case fatality rate : 致死率
CI	confidence interval : 信頼区間
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
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation : 体外式膜型人工肺
e-diary	electronic diary : 電子日誌
ESR	erythrocyte sedimentation rate : 赤沈検査
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
FFRNT	fluorescence focus reduction neutralization test : 蛍光焦点減少中和試験
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
IL-6	Interleukin 6 : インターロイキン-6
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
mITT	modified intent-to-treat
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
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
NA	not applicable
NAAT	nucleic acid amplification test : 核酸増幅検査

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
NE	not estimable
PaO <sub>2</sub>	partial pressure of oxygen : 動脈血酸素分圧
PASC	post-acute sequelae of COVID-19 : COVID-19 罹患後症候群
PBS	phosphate buffered saline : リン酸緩衝生理食塩液
PCR	polymerase chain reaction : ポリメラーゼ連鎖反応
PRNT	plaque-reduction neutralization test : ブラック減数中和試験
PSUR	Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告
RNA-LNP	RNA lipid nanoparticle : RNA 脂質ナノ粒子
RSV	respiratory syncytial virus : RS ウイルス
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction : 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RVE	relative vaccine efficacy : 相対的有効性
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
SBP	systolic blood pressure : 収縮期血圧
SMQ	Standard MedDRA query : MedDRA 標準検索式
SpO <sub>2</sub>	peripheral oxygen saturation : 大気下の酸素飽和度
ULN	upper limit of normal : 基準値上限
UND	undefined
US	United States : 米国
VE	vaccine efficacy : ワクチン有効性

## 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感染拡大緩和策である。

### 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>。

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嗽、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、咽喉痛、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>。

パンデミック開始以降、米国では COVID-19 症例の 5 例中 1 例を小児が占めている<sup>5</sup>。同様に、欧州でも 2021 年 7～9 月のデルタ変異株の流行期および 2022 年 1～3 月のオミクロン変異株の流行期における 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、2022 年 7 月 5 日までの SARS-CoV-2 陽性者の累積数のうち、10 代および 10 歳未満の小児は 15% 近くを占めている<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 により重症な疾患が多く発現し、一般に SARS-CoV-2 感染症や進行中のパンデミック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>1,9</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。

オミクロン変異株 BA.1 の流行のピークは緩やかになってきているようにみえるが、本申請資料の作成時点で、米国の複数の州においてオミクロン変異株の亜系統 BA.2、BA.4 および BA.5 の報告が増加しつつある。現在、コネチカット州、イリノイ州、マサチューセッツ州、ニュー

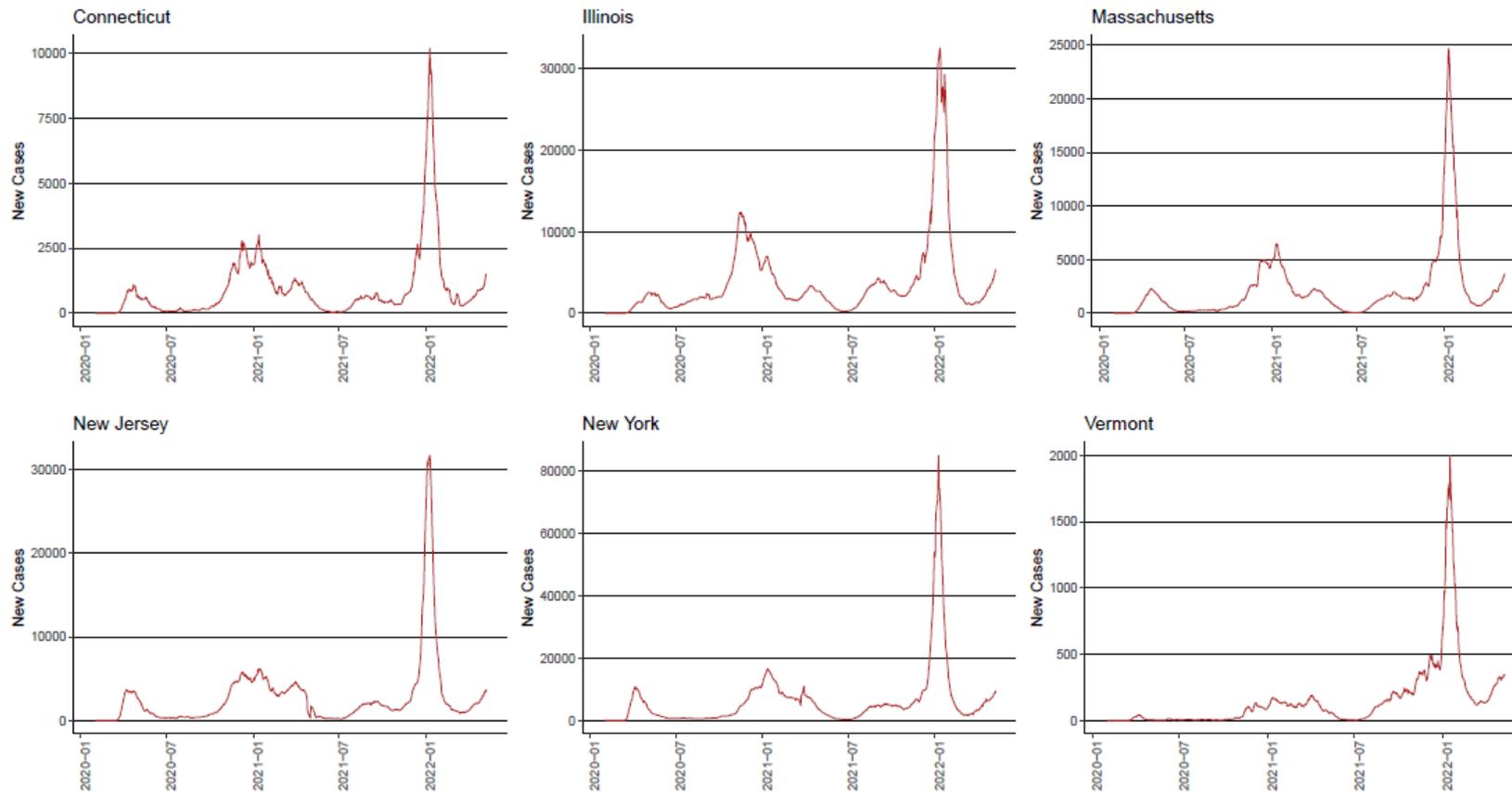
ジャージー州、ニューヨーク州およびバーモント州では、SARS-CoV-2 感染率は、デルタ変異株流行期のピークよりも高くなっている (Figure 1)。

米国において、現在 COVID-19 ワクチンの接種対象ではない 5 歳未満の小児の COVID-19 発症率はオミクロン変異株の流行のピークよりも低い (Figure 2)，COVID-19 関連入院率は COVID-19 ワクチンの接種対象である年齢の高い小児よりも高くなっている (Figure 3) <sup>10,11</sup>。

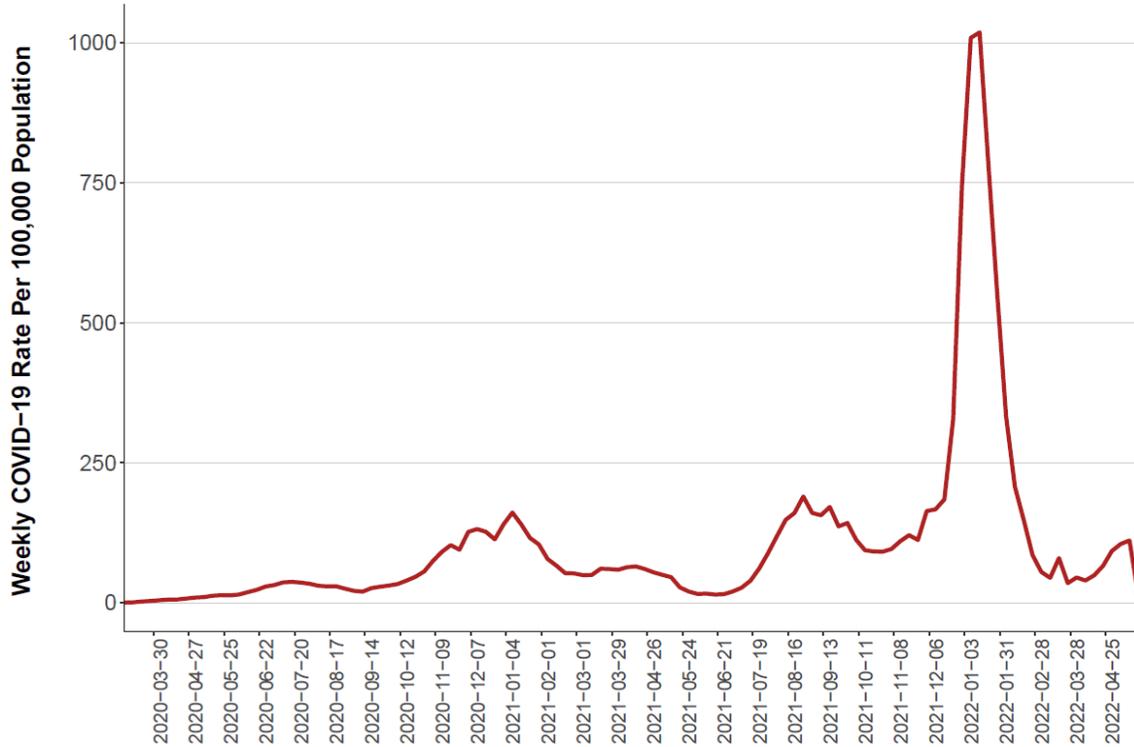
現在、5 歳未満の小児の COVID-19 関連入院率はデルタ変異株流行期のピークと同様であり、オミクロン変異株以外のパンデミック時における他の週よりも高い (Figure 3)。オミクロン変異株流行期では、5 歳未満の小児 (COVID-19 ワクチン接種対象外) の COVID-19 関連入院率は、12～17 歳および 5～11 歳の小児と比べ、それぞれ 1.6 倍および 5.4 倍高かった。3 回接種後少なくとも数ヶ月間に入院および重症疾患に対するワクチンの有効性 (effectiveness) は大きく低下しないと考えられることから <sup>12,13</sup>、年齢の低い小児において入院および重症疾患の予防にワクチン接種が重要である。

COVID-19、特に重症疾患の予防は、感染後の急性期および COVID-19 罹患後症候群 (PASC) を減少させる。小児では多くの持続的症候群 <sup>14</sup> および重度の後遺症が報告されている。8000 例を超える小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) のうち約 25% は 0～5 歳未満の小児で報告されている。さらに、CDC は、COVID-19 小児患者 (0～12 歳未満) における新規の糖尿病罹患率は COVID-19 に感染しない場合の 3.5 倍近く高いと報告している <sup>15</sup>。これらの重度で患者を衰弱させ、場合によっては生涯にわたる後遺症への影響を軽減するうえで、感染の負担を軽減することは重要である。

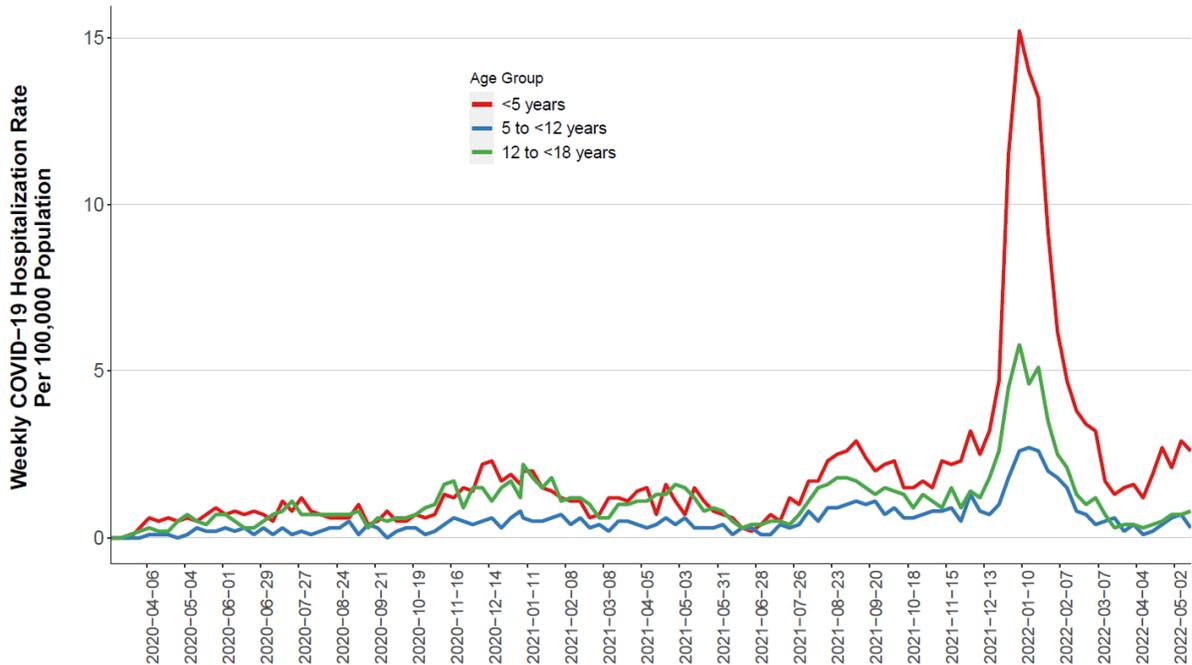
Figure 1. COVID-19 Case Rate in Selected US States, All Ages: 27 January 2020 Through 10 May 2022<sup>16</sup>



**Figure 2. Weekly COVID-19 Rate Per 100,000 Children <5 Years of Age: 07 March 2020 Through 30 April 2022**



**Figure 3. Weekly COVID-19 Hospitalization Rate in Children <5 years, 5 to <12 years, and 12 to <18 years of age: 11 March 2020 Through 30 April 2022** [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [17](#)



最後に、0～5 歳未満の小児において、COVID-19 関連死亡が 500 例近く認められ、そのうち約半数が過去 8 ヶ月間に起こったものである。

6 ヶ月齢～5 歳未満の小児に対してワクチンを確実に接種することにより、ワクチンによる直接的な防御ができ、また、すべての他の年齢層と同様に入院、罹患後症候群および死亡を含む症候性の重症疾患に対する社会保護をもたらす重要な年齢層が拡大されることになる。

#### 1.2.1.2. BNT162b2 開発の経緯

本ワクチンは 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 社が開発した 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しており、抗原発現が増強される。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

ファイザー社および BioNTech 社は、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 社はドイツでヒト初回投与 (FIH) 試験 (BNT162-01) を開始し、その後ファイザー社は米国で第 1/2/3 相試験 (C4591001) を開始した。この試験の第 2/3 相部分では実施国を拡大した。続いて、小児を対象とした第 1/2/3 相試験 (C4591007) を開始した。

これらの臨床試験データならびに利用可能なリアルワールド下での安全性および有効性 (effectiveness) データは、現在の BNT162b2 の承認内容である 5 歳以上の者に対する初回免疫 (2 回接種) および 12 歳以上の者に対する追加免疫 (3 回目接種) (5～11 歳の小児に対する追加免疫は申請中) を支持するために既に提出している。

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

C4591001 試験は実施中の 12 歳以上の青年および成人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。治験デザインの詳細は既承認医薬品資料の C4591001 試験治験実施計画書参照。C4591001 試験の第 2/3 相部分における 16～25 歳の参加者の免疫原性データのみを本申請の免疫ブリッジング解析に用いた (4.1 項参照)。

##### 1.2.3.1.2. 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 を評価する治験デザインである。治験デザインおよび実施内容の詳細は M5.3.5.1 項 C4591007 試験治験実施計画書および下記参照。本申請では、BNT162b2 3 µg の 3 回接種を裏付けるために、C4591007 試験の 6 ヶ月齢～5 歳未満の小児における第 1 相および第 2/3 相部分から得られたデータのみを提示する。

### 第 1 相部分

第 1 相部分は用量設定試験であり、米国で実施した。各年齢層について、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を選択し、第 2/3 相部分で選択した用量を評価した。第 1 相部分の監視コホートにおいて、2～5 歳未満の小児では BNT162b2 3 µg および 10 µg、6 ヶ月齢～2 歳未満の小児では BNT162b2 3 µg を評価し、第 2/3 相部分における用量として両年齢層とも 3 µg を選択した。

第 1 相部分では病歴、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者を組み入れた。臨床的に重要な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 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、およびウイルス学的に確定した SARS-CoV-2 感染中の者を除外した。

### 第 2/3 相部分

本治験の第 2/3 相部分 (実施中) は、BNT162b2 の安全性、忍容性、免疫原性および有効性評価のために、各年齢層において第 1 相部分の用量設定データのレビューに基づき選択した用量で開始した。米国、フィンランド、ポーランド、スペインおよびブラジルで実施し、被験者は割付比 2:1 で BNT162b2 またはプラセボに無作為化した。第 2/3 相部分では、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、安定した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可能とした。

6 ヶ月齢～5 歳未満の小児における BNT162b2 の接種回数は、当初、3 週間隔で 2 回接種を計画したが、新たな臨床およびリアルワールドデータに基づき、2 回目接種から少なくとも 8 週後に年齢に応じた用量の 3 回目接種を追加する治験実施計画書の改訂を行った。

なお、本治験の第 2/3 相部分では、こ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、追加で被験者を組み入れている。これらの追加被験者から得られるデータは今後報告する。

### 盲検解除に関する考慮

第 1 相部分では治験チームは非盲検であった。

第 2/3 相部分では、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、5 歳未満の年齢層における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。

2 回目接種後 6 ヶ月のフォローアップ時点で第 2/3 相部分の被験者について盲検解除が可能であり、当初プラセボ群に割り付けられた被験者に対して、盲検解除時点の年齢に応じた用量の BNT162b2 を接種する場合がある。また、2～5 歳未満の年齢層の被験者について、5 歳になり承認・認可された COVID-19 ワクチン接種の対象となった場合、盲検を解除する場合がある。盲検解除を行った全被験者についてオープンラベルで追跡調査を継続する。

#### 1.2.3.1.3. 計画中の試験

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・解析）には、母子免疫、成人を対象にした他の呼吸器感染症の病原体を標的とするワクチンとの同時接種、ブースター接種の評価、変異株ワクチン接種の評価、および無症候性心筋炎の評価に用いる血液検体の採取を含む。

#### 1.2.4. 予定する効能・効果

現在の BNT162b2（年齢に応じた用量）の効能・効果は 5 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 6 ヶ月齢～4 歳の小児を接種対象とした BNT162b2 3 µg を 3 回接種（3 週間隔で 2 回接種し、2 回目接種から少なくとも 8 週後に 3 回目接種）する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

12 歳未満の者について、C4591007 試験の第 1 相部分における安全性および免疫原性データから、最も良好な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 歳未満の小児では 10 µg、6 ヶ月齢～5 歳未満の小児では 3 µg を選択した。臨床試験およびリアルワールドデータから、オミクロン変異株に対する高い防御をもたらすためには 3 回目接種が必要である可能性が示されたことから、5 歳未満の小児における接種回数を 3 回とした。

### 1.3. 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。

#### 1.3.1. 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、6 ヶ月齢～5 歳未満の小児を対象とする BNT162b2 3 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

コミナティ筋注小児用 (6 ヶ月～4 歳) は SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) の予防を目的としてファイザー社および BioNTech 社が開発したワクチンである。

トリス/精製白糖製剤は、防腐剤を含まず、凍結保護剤を含む緩衝液と LNP を用いた無菌製剤で、筋肉内接種用である。300 mmol/L 精製白糖を添加した 10 mmol/L トリス緩衝液 (pH 7.4) 中に RNA (0.1 mg/mL) を含んでいる。現在、トリス/精製白糖製剤は、ファイザー社の製造所 (プールズ) で、PBS/精製白糖製剤で認可されている施設を用いて製造されている。製造認可されているワクチンを以下に示した。

- 6 ヶ月齢～4 歳の者に接種する RNA 3 µg 含有製剤 (接種前に希釈)

3 µg 含有製剤は添付文書の調製法に従い希釈し、希釈後 1 回 0.2 mL を筋肉内に注射する。

### 2.2. 生物薬剤学試験

該当なし

### 2.3. 臨床試験における生物学的および理化学的分析法

[M2.7.1](#) 項参照。

**3. 臨床薬理に関する概括評価**

該当なし

#### 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 (effectiveness) について、C4591001 試験 (有効性評価試験) における若齢成人を比較対照とした免疫ブリッジングで評価した。免疫原性の評価項目および統計的手法は 4.1 項に、免疫原性の結果は 4.3 項に要約した。

C4591007 試験では、潜在的 COVID-19 症例 (COVID-19 およびその重度の基準または MIS-C の基準を満たす症例) の継続的な追跡により COVID-19 確定例を特定し有効性を評価した。2 回目接種後および 3 回目接種後に報告された COVID-19 確定例に基づく有効性の記述的な解析を実施した。有効性の評価項目および統計的手法は 4.2 項に、有効性の結果は 4.4 項に要約した。

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

免疫原性の解析は、全利用可能免疫原性集団および評価可能免疫原性集団について、第 1 相部分の免疫原性集団および第 2/3 相部分の免疫ブリッジングの部分集団を対象に実施した。第 1 相部分は 2 回目接種後 7 日時まで、第 2/3 相部分は 3 回目接種後 1 ヶ月時までのデータを解析に含めた。

第 2/3 相部分における免疫原性の主要目的は、C4591007 試験の 2～5 歳未満および 6 ヶ月齢～2 歳未満の小児被験者と C4591001 試験の第 3 相部分における 16～25 歳の若齢被験者の SARS-CoV-2 の野生株に対する免疫応答を比べて、免疫応答ブリッジングを示すことであった。初回解析は 2 回目接種後 1 ヶ月時までの免疫応答について、また、小児被験者に対する 3 回目接種の追加後に、小児被験者の 3 回目接種後 1 ヶ月時の免疫応答について若齢被験者の 2 回目接種後 1 ヶ月時の免疫応答に対する免疫ブリッジング解析を実施した (2 回接種および 3 回接種の免疫ブリッジング集団に重複被験者は含まれていない)。

2 回目接種後の免疫ブリッジングの部分集団は、C4591007 試験の BNT162b2 群約 300 例およびプラセボ群 150 例 (小児の各年齢層) で構成された。免疫ブリッジング解析の対照データは、C4591001 試験から無作為に選択された若齢層 (16～25 歳) の部分集団である BNT162b2 群約 300 例およびプラセボ群 50 例から得られた。小児の各年齢層における免疫ブリッジング解析には、C4591001 試験から異なる被験者集団が選択された。なお、本免疫ブリッジング解析の対象は、2 回目接種後 1 ヶ月時までに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とした。

3 回目接種後の免疫ブリッジングの部分集団は、3 回目接種後 1 ヶ月時の来院を完了し採血を実施した被験者のうち、最初に BNT162b2 (3 µg) の 3 回目接種を受けた約 200 例 (C4591007 試験の小児の各年齢層) およびプラセボの接種を受けた 100 例で構成された (2 回目接種後の免疫ブリッジングの部分集団との重複被験者は含まれていない)。免疫ブリッジング解析の比較対照集団は、BNT162b2 (30 µg) の 2 回目接種を受けた 16～25 歳の若齢層 (C4591001 試験) 200 例およびプラセボの接種を受けた 50 例で構成された (2 回目接種後の免疫ブリッジング解析の比較対照集団とは異なる集団である)。免疫ブリッジング解析の対象は、以下に基づく SARS-CoV-2 感染歴がない被験者とした。

- 血清学的検査 (N 結合抗体) : 1 回目接種来院時 (ベースライン) , 2 回目接種後 1 ヶ月時 (C4591001 試験のみ) , 3 回目接種時および 3 回目接種後 1 ヶ月時 (C4591007 試験のみ)

- 鼻腔スワブ検体を用いたウイルス学的検査 [核酸増幅検査 (NAAT)] : 1 回目接種, 2 回目接種および 3 回目接種の来院時 (C4591007 試験のみ), および疾患に伴う規定外来院時

バリデートされた SARS-CoV-2 中和抗体アッセイを用いて野生株に対する抗体価を測定した。比較のため若齢被験者と小児被験者のサンプルを同時に測定した。免疫ブリッジングの成功基準は 50%中和抗体価の GMR および中和抗体陽転率に基づくものとした。

**GMR** : 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 (治験実施計画書の規定) または 1 以上 (FDA からの要求) であった場合, GMR に基づく免疫ブリッジングが達成されたとした。

**中和抗体陽転率** : ベースライン (1 回目接種前) から SARS-CoV-2 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, 治験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ブリッジングの成功は, GMR に基づく免疫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信頼区間の下限が-10%を上回った場合とした。

GMT および GMFR は両側 95%信頼区間を用いて要約した。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。抗体価が LLOQ 未満の場合は LLOQ の 0.5 倍の値を用いた。

### 変異株に対する中和抗体アッセイ

オミクロン変異株に対する中和抗体アッセイの部分集団を用いて SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体の記述的な解析を実施した。この部分集団は, C4591007 試験 (第 2/3 相部分) の小児の各年齢層において, 治験ワクチンを 3 回接種し, 3 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がなく, 3 回目接種時および 3 回目接種後 1 ヶ月時の採血を実施した免疫ブリッジングの部分集団から無作為に選択された BNT162b2 (3 µg) 群約 40 例およびプラセボ群 5 例で構成された。比較対照集団は, C4591001 試験 (第 3 相部分) の成人被験者 (18~55 歳) において, 2 回目接種後 6 ヶ月以降に BNT162b2 (30 µg) のブースター (3 回目) 接種を受け, 3 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない C4591001 試験の評価可能免疫原性集団から無作為に選択された 40 例で構成された。比較に用いた検体 (C4591007 試験の小児および C4591001 試験の成人) は同時期に測定を実施した。

蛍光焦点減少中和試験 (FFRNT) <sup>18,19</sup>を用いて, 3 回目接種前および 3 回目接種後 1 ヶ月時の SARS-CoV-2 血清中和抗体価を測定した。FFRNT は, 標準株およびその他の変異株<sup>20,21</sup>の確認に使用されている 50%ブラック減数中和試験 (PRNT) アッセイに類似したバリデートされていないアッセイである。FFRNT アッセイはスループットが高く, PRNT アッセイと相関がある。結果の同等性を保証するため, すべての検体を同時に測定した。

組換え USA-WA1/2020 野生型標準株 (2020 年 1 月に分離した臨床株) および USA-WA1/2020 の遺伝的背景にあるデルタまたはオミクロン変異体フルスパイク遺伝子を有する組換えウイルス

(BA.1) 変異株に対する 50%FFRNT 抗体価を測定した。FFRNT アッセイから算出した抗体価は、GMT および GMFR として報告した。

#### 4.2. 有効性の評価項目および統計的手法 (C4591007 試験)

年齢層毎の全利用可能有効性集団 (mITT) および評価可能有効性集団において、有効性の記述的な解析を実施した。第 2/3 相部分のデータには、データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに集積された COVID-19 症例を含めた。

有効性の評価項目は以下のとおり：

- 3 回目接種後 7 日時以降または 1 回目接種からデータカットオフ日までの追跡調査期間中 (盲検下) の 1000 人年あたりの COVID-19 確定例の発症率
- 規定期間中の、オリジナル BNT162b2 群における 3 回目接種後 7 日時以降の追跡調査期間中の 1000 人年あたりの COVID-19 確定例の発症率、および非盲検下で BNT162b2 の 2 回接種を受けたオリジナルプラセボ群における 2 回目接種後 7 日時以降の追跡調査期間中の 1000 人年あたりの COVID-19 確定例の発症率
  - 規定期間の開始日：2022 年 2 月 7 日 (オリジナル BNT162b2 群における最初の BNT162b2 の 3 回目接種後 7 日時)
  - 規定期間の終了日：2022 年 4 月 29 日 (本承認申請のデータカットオフ日)
- 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 感染歴がない、または感染歴を問わない各年齢層における 2 回目接種後 7 日時以降、3 回目接種前 (～データカットオフ日) までの追跡調査期間中 (盲検下) の 1000 人年あたりの COVID-19 確定例の発症率
  - 評価可能有効性集団の 2 回目接種後 7 日時以降、3 回目接種前までの COVID-19 症例に関して全体および懸念される変異株 (前述のとおり確認された株の配列に基づく<sup>22)</sup>) に対する有効性を推定した。なお、2021 年 12 月 20 日以降に報告された症例では、株の配列が確認できない変異株はオミクロン変異株とした。

#### COVID-19 症例の調査および基準

第 2/3 相部分では、COVID-19 の疑いがある症例について継続的に追跡した。被験者が症状を伴う急性疾患を発症した場合、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し、RT-PCR 検査 [Cepheid 社、FDA が EUA 権限下で認可] 用の鼻腔 (前鼻孔) スワブ検体を採取した。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した。中央測定機関でのバリデートされた PCR 検査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、治験実施計画書で規定した以下の測定法により各地域の治験実施医療機関で実施した NAAT の結果 (治験実施計画書の規定された許容期間内) 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)

SARS-CoV-2 感染は、1 回目接種来院時 (ベースライン)、2 回目接種後 1 ヶ月時、3 回目接種時、3 回目接種後 1 ヶ月時の血清学的検査 (N 結合抗体)、ならびに 1 回目接種、2 回目接種および 3 回目接種の来院時、および疾患に伴う規定外来院時の鼻腔スワブ検体を用いたウイルス学的検査 (NAAT) により判定した。

症例判定では、SARS-CoV-2 関連症例、SARS-CoV-2 重症例および MIS-C 症例 (CDC による定義) を評価した。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、それらの症状は一連の感染の一部とみなした。

COVID-19 確定例 (COVID-19 複数回発症、COVID-19 重症例を含む) の叙述は治験総括報告書に示した [M5.3.5.1 C4591007 (6 Months to <5 Years) Interim CSR] 。

治験実施計画書による COVID-19 確定例の定義 (Table 1)、治験実施計画書および CDC による COVID-19 重症例の定義 (Table 2)、CDC による MIS-C 症例の定義 (Table 4) に基づく判定の基準を要約した。治験実施計画書による COVID-19 重症例の定義は、FDA の定義に基づき重症の可能性のある症例を保守的に特定する方向に改訂した。

**Table 1. Confirmed COVID-19 Case Criteria**

Presence of at least 1 of the following symptoms and SARS-CoV-2 NAAT positive during or within 4 days before or after the symptomatic period, from the central laboratory or local testing facility using an acceptable test, which triggered a potential COVID-19 illness visit:	
• Fever	• New loss of taste or smell
• New or increased cough	• Sore throat
• New or increased shortness of breath	• Diarrhea, as defined by $\geq 3$ loose stools/day
• Chills	• Vomiting
• New or increased muscle pain	• Inability to eat/poor feeding

Case confirmation based on C4591007 protocol definition.

**Table 2. Severe Illness COVID-19 Case Criteria**

<p><b>Protocol definition of severe illness (adapted from FDA definition, modified for children)<sup>23</sup></b> Confirmed COVID-19 and presence of <u>at least 1</u> of the following that triggered a potential COVID-19 illness visit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical signs at rest indicative of severe systemic illness: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Respiratory rate (breaths/min) and heart rate (beats/min) outside normal range<sup>24</sup> (see Table 3)</li> <li>– SpO<sub>2</sub> ≤92% on room air, &gt;50% FiO<sub>2</sub> to maintain ≥92%, or PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300 mm Hg</li> </ul> </li> <li>• Respiratory failure: needing high-flow oxygen including CPaP, BiPaP, noninvasive ventilation, mechanical ventilation, or ECMO</li> <li>• Evidence of shock or cardiac failure: <ul style="list-style-type: none"> <li>– SBP (mm Hg); &lt;70 + (age in years × 2) for age up to 10 years, &lt;90 for age ≥10 years</li> <li>– Requiring vasoactive drugs to maintain blood pressure in the normal range</li> </ul> </li> <li>• Significant acute renal failure: serum creatinine ≥2-times ULN for age or 2-fold increase in baseline creatinine</li> <li>• Significant gastrointestinal/hepatic failure: total bilirubin ≥4 mg/dL or ALT 2-times ULN for age</li> <li>• Significant neurological dysfunction: Glasgow Coma Scale score ≤11, or acute change in mental status with a decrease in Glasgow Coma Scale score ≥3 points from abnormal baseline<sup>25</sup></li> <li>• Admission to an intensive care unit (ICU)</li> <li>• Death</li> </ul> <p><b>CDC definition of severe illness<sup>23</sup></b> Included outcomes of hospitalization, admission to the ICU, intubation or mechanical ventilation, or death</p> <p>Protocol definition is modified to conservatively identify severe illness in children based on FDA definition: <a href="https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html">https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html</a> CDC definition: <a href="https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html">https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html</a></p>
---

**Table 3. Respiratory Rate and Heart Rate Indicative of Severe Systemic Illness by Age**

Participant Age	Respiratory Rate <sup>24</sup>	Heart Rate <sup>24</sup>
6 to <9 Months	>61	>168
9 Months to <12 months	>58	>161
12 to <18 Months	>53	>156
18 to <24 Months	>46	>149
2 to <3 Years	>38	>142
3 to <4 Years	>33	>136
4 to <6 Years	>29	>131
6 to <8 Years	>27	>123
8 to <12 Years	>25	>115

Based on data from: Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Lancet 2011;377(9770):1011-8.

**Table 4. MIS-C Case Criteria**

<p><b>CDC definition of MIS-C:<sup>26</sup></b> Met <u>all</u> of the below criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;21 years of age presenting with fever (<math>\geq 38.0</math> °C for <math>\geq 24</math> hours or report of fever lasting <math>\geq 24</math> hours)</li><li>• Laboratory evidence of inflammation including 1 or more of following: elevated CRP, ESR, fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, ferritin, LDH, or IL-6, elevated neutrophils, reduced lymphocytes, low albumin</li><li>• Evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (<math>\geq 2</math>) organ involvement:<ul style="list-style-type: none"><li>- Cardiac (eg, shock, elevated troponin, elevated BNP, abnormal echocardiogram, arrhythmia)</li><li>- Renal (eg, acute kidney injury)</li><li>- Respiratory (eg, pneumonia, ARDS, pulmonary embolism)</li><li>- Hematologic (eg, elevated D-dimers, thrombophilia, or thrombocytopenia)</li><li>- Gastrointestinal/hepatic (eg, elevated bilirubin, elevated liver enzymes, or diarrhea)</li><li>- Dermatologic (eg, rash, mucocutaneous lesions)</li><li>- Neurological (eg, CVA, aseptic meningitis, encephalopathy)</li></ul></li><li>• No alternative plausible diagnoses</li><li>• Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; <u>OR</u> COVID-19 exposure within 4 weeks prior to onset of symptoms</li></ul>
--

MIS-C criteria per CDC definition: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>

COVID-19 確定例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 は盲検下での BNT162b2 群の追跡調査期間中の 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 は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。

盲検解除を追跡調査期間終了とみなさないことを除き、同じ手法で、規定期間中に最初に報告された COVID-19 確定例の発症率を算出した。3 回接種を受けたオリジナル BNT162b2 群と非盲検下で BNT162b2 の 2 回接種を受けたオリジナルプラセボ群の追跡調査期間中の 1000 人年あたりの COVID-19 確定例の発症率の比である IRR を用いて、同じ手法で COVID-19 確定例に対する規定期間中の相対的有効性 (RVE) を算出した。なお、5 歳に達した被験者は、年齢に応じた用量である BNT162b2 10  $\mu\text{g}$  の接種を受けるために C4591007 試験で無作為化されていた治験ワクチン情報について盲検解除が行われ、解析から除外した。

#### 他病原体の同時感染

COVID-19 確定例の他の呼吸器病原体との同時感染について BioFire® Respiratory 2.1 パネル試薬を用いて確認した。BioFire®は呼吸器内の複数のウイルスおよび細菌性微生物 [エンテロウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス (地域固有)、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、メタニューモウイルス、RS ウイルス (RSV)、百日咳菌、パラ百日咳菌、肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ]<sup>27</sup>の核酸を同時定性検出し、鑑別することを目的とした多重核酸測定法である。本診断薬は、2021 年 3 月に FDA から販売許可を取得している<sup>28</sup>。他の呼吸器病原体との同時感染が認められた被験者を除き、COVID-19 確定例に基づく有効性の追加解析は上述の評価項目および手法を用いて実施した。

### 4.3. 免疫原性の結果 (C4591007 試験)

C4591007 試験の免疫原性データの詳細は治験総括報告書に示した [M5.3.5.1 C4591007 (6 Months to <5 Years) Interim CSR 4.1 項および 4.2 項 (第 1 相および第 2/3 相部分の試験対象集団), 5.1.1 項および 5.2.1 項 (第 1 相および第 2/3 相部分の免疫原性の結果)]。

本項には第 1 相部分および第 2/3 相部分の以下の免疫原性データを提示した。

#### 2～5 歳未満：

- 第 1 相部分：BNT162b2 の 10 µg および 3 µg の用量レベルにおける 2 回目接種後 7 日時までの免疫原性データ (4.3.1.1 項)
- 第 2/3 相部分：2 回目接種後の初回免疫ブリッジングの要約 (4.3.2 項)，3 回目接種の免疫ブリッジングの部分集団には、治験ワクチンを 3 回接種した SARS-CoV-2 感染歴なしの評価可能免疫原性集団 [BNT162b2 (3 µg) 群 204 例，プラセボ群 92 例] が含まれた (4.3.2.1 項)。
  - BNT162b2 (3 µg) の 3 回接種を受けた小児被験者 (2～5 歳未満) の中和抗体価 (3 回目接種後 1 ヶ月時) について BNT162b2 (30 µg) の 2 回接種を受けた若齢被験者 (16～25 歳) の中和抗体価 (2 回目接種後 1 ヶ月時) に対する免疫ブリッジング解析を含む SARS-CoV-2 野生株に対する中和抗体価の免疫応答
  - BNT162b2 (3 µg) の 3 回接種を受けた小児被験者 (2～5 歳未満) の変異株に対する中和抗体価を BNT162b2 (30 µg) の 3 回接種を受けた成人被験者 (18～55 歳) の変異株に対する中和抗体価と比較した，3 回目接種後 1 ヶ月時のオミクロンおよびデルタ変異株に対する中和抗体価の免疫応答

#### 6 ヶ月齢～2 歳未満：

- 第 1 相部分：BNT162b2 3 µg の用量レベルにおける 2 回目接種後 7 日時までの免疫原性データ (4.3.1.2 項)
- 第 2/3 相部分：2 回目接種後の初回免疫ブリッジングの要約 (4.3.2 項)，3 回目接種の免疫ブリッジングの部分集団には治験ワクチンを 3 回接種した SARS-CoV-2 感染歴なしの評価可能免疫原性集団 [BNT162b2 (3 µg) 群 132 例，プラセボ群 67 例] が含まれた (4.3.2.2 項)
  - BNT162b2 (3 µg) の 3 回接種を受けた小児被験者 (6 ヶ月齢～2 歳未満) の中和抗体価 (3 回目接種後 1 ヶ月時) について BNT162b2 (30 µg) の 2 回接種を受けた若齢被験者 (16～25 歳) の中和抗体価 (2 回目接種後 1 ヶ月時) に対する免疫ブリッジング解析を含む SARS-CoV-2 野生株に対する中和抗体価の免疫応答
  - BNT162b2 (3 µg) の 3 回接種を受けた小児被験者 (6 ヶ月齢～2 歳未満) の変異株に対する中和抗体価を BNT162b2 (30 µg) の 3 回接種を受けた成人被験者 (18～55 歳) の変異株に対する中和抗体価と比較した，3 回目接種後 1 ヶ月時のオミクロンおよびデルタ変異株に対する中和抗体価の免疫応答

### 4.3.1. 第 1 相部分の結果

#### 4.3.1.1. 2～5 歳未満 (第 1 相部分)

##### 免疫原性集団の特性

第 1 相部分 (2～5 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、BNT162b2 の 3 µg および 10 µg の用量レベルを接種した被験者で構成された。評価可能免疫原性集団 (第 1 相部分, 2～5 歳未満) の人種は大部分が白人 (80.4%) 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 (4.3%) , アジア人 (6.5%) , その他の人種 (10%未満) であった。また、ヒスパニック/ラテン系民族は 2.2% であった。年齢の中央値は 3.0 歳で、男性の割合は 56.5% であった。

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

##### SARS-CoV-2 血清中和抗体価

C4591007 試験の第 1 相部分 (2～5 歳未満) での免疫原性データは、評価可能免疫原性集団の SARS-CoV-2 感染歴がない被験者について、用量レベル別 (3 µg および 10 µg) 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と同様であった。

2 回目接種後 7 日時の GMT は、3 µg 群では 1350.4 (両側 95%信頼区間 : 973.1, 1873.9) , 10 µg 群では 2059.5 (両側 95%信頼区間 : 1679.1, 2526.0) であった。

#### 4.3.1.2. 6 ヶ月齢～2 歳未満 (第 1 相部分)

##### 免疫原性集団の特性

第 1 相部分 (6 ヶ月齢～2 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、BNT162b2 の 3 µg の用量レベルを接種した被験者で構成された。評価可能免疫原性集団 (第 1 相部分, 6 ヶ月齢～2 歳未満) の人種は大部分が白人 (92.3%) であった。その他の人種とその割合はアジア人 (7.7%) であった。また、ヒスパニック/ラテン系民族は 7.7% であった。月齢の中央値は 16.0 ヶ月で、男性の割合は 69.2% であった。

評価可能免疫原性集団の人口統計学的特性は、全利用可能免疫原性集団および安全性集団 (5.2.1.2 項) と同様であった。

##### SARS-CoV-2 血清中和抗体価

C4591007 試験の第 1 相部分 (6 ヶ月齢～2 歳未満) での免疫原性データは、評価可能免疫原性集団の SARS-CoV-2 感染歴がない BNT162b2 3 µg を接種した被験者について要約した。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と同様であった。

2 回目接種後 7 日時の GMT は、1643.8 (両側 95%信頼区間 : 1151.3, 2347.1) であった。

#### 4.3.1.3. 第 1 相部分のデータに基づく用量選択

第 1 相部分の SARS-CoV-2 感染歴がない 2～5 歳未満の年齢層において、BNT162b2 の 2 つの用量レベル (3  $\mu\text{g}$  および 10  $\mu\text{g}$ ) の接種のいずれにおいても、2 回目接種後 7 日時に頑健で同程度の SARS-CoV-2 50%中和抗体価が誘導された。

SARS-CoV-2 感染歴がない 6 ヲ月齢～2 歳未満の年齢層において、BNT162b2 3  $\mu\text{g}$  の接種により、2 回目接種後 7 日時に頑健な SARS-CoV-2 50%中和抗体価が誘導された。

第 1 相部分の全体として、5 歳未満の年齢層で BNT162b2 3  $\mu\text{g}$  の 2 回接種は頑健な免疫応答を誘導した。

#### 4.3.2. 第 2/3 相部分の結果

免疫原性については、治験ワクチンの 2 回目接種後に C4591007 試験の小児の各年齢層と C4591001 試験の若齢層 (16～25 歳) を比較した 2 回目接種後 1 ヲ月時の GMR および中和抗体陽転率を評価した。これらの解析結果とリアルワールドデータに基づき、6 ヲ月齢～5 歳未満の年齢層に対しては 3 回目接種を追加した。2 回接種の解析の要約および 3 回接種の免疫ブリッジング解析 (両年齢層でのすべての成功基準を達成した) について、年齢層毎に以下に示した。

#### 2 回目接種後の免疫原性の解析

##### 2～5 歳未満

2 回目接種後 1 ヲ月時までには SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、小児被験者 (2～5 歳未満、3  $\mu\text{g}$ ) と若齢被験者 (16～25 歳、30  $\mu\text{g}$ ) の SARS-CoV-2 野生株に対する中和抗体価の GMR は 0.61 (両側 95%信頼区間: 0.53, 0.70) であった。この集団における 2 回目接種後 1 ヲ月時に中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) を達成した被験者の割合は、2～5 歳未満の年齢層で 96.7%、若齢層で 97.6%であり、年齢層間 (小児－若齢) の中和抗体陽転率の差は-0.9% (両側 95%信頼区間: -4.3%, 2.3%) であった。

GMR の両側 95%信頼区間の下限は 0.67 未満、また、GMR の点推定値は 0.8 未満であったことから、事前に規定した GMR の成功基準 (定義は 4.1 項) を満たさず、2～5 歳未満の年齢層では GMR に基づく免疫ブリッジングは達成されなかった。中和抗体陽転率の差の両側 95%信頼区間の下限は-4.3%であり、これは事前に規定したマージンの-10%を上回っていた。しかし、GMR の成功基準は満たされなかったため、2～5 歳未満の年齢層における中和抗体陽転率に基づく免疫ブリッジングは達成されなかった。

##### 6 ヲ月齢～2 歳未満

2 回目接種後 1 ヲ月時までには SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、小児被験者 (6 ヲ月齢～2 歳未満、3  $\mu\text{g}$ ) と若齢被験者 (16～25 歳、30  $\mu\text{g}$ ) の SARS-CoV-2 野生株に対する中和抗体価の GMR は 1.03 (両側 95%信頼区間: 0.90, 1.19) であった。この集団における 2 回目接種後 1 ヲ月時に中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) を達成した被験者の割合は、6 ヲ月齢～2 歳未満の年齢層では 98.0%、若齢層では 96.2%であり、年齢層間 (小児－若齢) の中和抗体陽転率の差は 1.7% (両側 95%信頼区間: -1.4%, 5.2%) であった。

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 (治験実施計画書の規定) および 1 以上 (FDA からの要求) であったことから、事前に規定した 1.5 倍の非劣性マージンおよび GMR の成功基準 (定義は 4.1 項) を満たした。これより 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では GMR に基づく免疫ブリッジングは達成された。中和抗体陽転率の差の両側 95%信頼区間の下限は-1.4%であり、これは事前に規定したマージンの-10%を上回っていたことより 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層における中和抗体陽転率に基づく免疫ブリッジングは達成された。

#### 4.3.2.1.3 回目接種後の免疫原性の結果 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### 4.3.2.1.1. 免疫原性サブセット (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

###### 4.3.2.1.1.1. 被験者の内訳および解析データセット (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

3 回目接種の評価可能免疫原性集団 (2～5 歳未満) は、BNT162b2 群 (3 µg, 3 回接種) 204 例およびプラセボ群 92 例で構成された。このうち 3 回目接種後 1 ヶ月時までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者は、それぞれ 143 例および 59 例であった (Table 5)。

比較対照集団は、C4591001 試験の若齢被験者 (16～25 歳) の BNT162b2 (30 µg) 群 183 例およびプラセボ群 45 例で構成された。このうち 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は、それぞれ 170 例および 38 例であった。

3 回目接種の評価可能免疫原性集団から除外された被験者の割合は、BNT162b2 群間で同等であり、小児被験者は 6.4%、若齢被験者は 8.5%であった。また、大部分の除外理由は、3 回目または 2 回目接種後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。

BNT162b2 (3 µg) 群またはプラセボの 3 回接種を受けた免疫ブリッジングの部分集団 (2～5 歳未満) では、すべての被験者が 3 回目接種後 1 ヶ月時の来院を完了した (Table 6)。BNT162b2 (30 µg) 群またはプラセボの 2 回接種を受けた比較対照集団 (若齢被験者) では、大部分 (99.5%以上) が 2 回目接種後 1 ヶ月時の来院を完了した。

**Table 5. Immunogenicity Populations – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age**

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	3 µg 2 to <5 Years (C4591007)	30 µg 16-25 Years (C4591001)	2 to <5 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>	218 (100.0)	200 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)
Dose 2 all-available immunogenicity population		192 (96.0)		49 (98.0)
Participants excluded from Dose 2 all-available immunogenicity population		8 (4.0)		1 (2.0)
Reason for exclusion				
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result after Dose 2		8 (4.0)		1 (2.0)
Dose 3 all-available immunogenicity population	217 (99.5)		98 (99.0)	
Participants excluded from Dose 3 all-available immunogenicity population	1 (0.5)		1 (1.0)	
Reason for exclusion				
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result after Dose 3	1 (0.5)		1 (1.0)	
Dose 2 evaluable immunogenicity population		183 (91.5)		45 (90.0)
Without evidence of infection up to 1 month after Dose 2 <sup>c</sup>		170 (85.0)		38 (76.0)
Participants excluded from Dose 2 evaluable immunogenicity population		17 (8.5)		5 (10.0)
Reason for exclusion <sup>d</sup>				
Did not receive Dose 2 within window (within 19-42 days after Dose 1)		1 (0.5)		2 (4.0)
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result within 28-42 days after Dose 2		14 (7.0)		3 (6.0)
Did not have blood draw at 1-month post-Dose 2 visit		2 (1.0)		0
1-Month post-Dose 2 blood draw outside of window (28-42 days after Dose 2)		7 (3.5)		3 (6.0)

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	3 µg 2 to <5 Years (C4591007)	30 µg 16-25 Years (C4591001)	2 to <5 Years (C4591007)	16-25 Years (C4591001)
	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)
Had blood draw within the window but no valid and determinate immunogenicity result obtained in laboratory		5 (2.5)		0
Had important protocol deviation(s) as determined by the clinician		2 (1.0)		1 (2.0)
Dose 3 evaluable immunogenicity population	204 (93.6)		92 (92.9)	
Without evidence of infection up to 1 month after Dose 3 <sup>e</sup>	143 (65.6)		59 (59.6)	
Participants excluded from Dose 3 evaluable immunogenicity population	14 (6.4)		7 (7.1)	
Reason for exclusion <sup>d</sup>				
Did not receive Dose 2 within window (within 19-42 days after Dose 1)	0		1 (1.0)	
Did not receive Dose 3 within window (at least 60 days after Dose 2)	3 (1.4)		0	
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result within 28-42 days after Dose 3	10 (4.6)		5 (5.1)	
1-Month post-Dose 3 blood draw outside of window (28-42 days after Dose 3)	10 (4.6)		4 (4.0)	
Had blood draw within the window but no valid and determinate immunogenicity result obtained in laboratory	0		1 (1.0)	
Had important protocol deviation(s) as determined by the clinician	1 (0.5)		2 (2.0)	

**Table 5. Immunogenicity Populations – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age**

Vaccine Group (as Randomized)			
BNT162b2		Placebo	
3 µg 2 to <5 Years (C4591007)	30 µg 16-25 Years (C4591001)	2 to <5 Years (C4591007)	16-25 Years (C4591001)
n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)	n <sup>a</sup> (%)

Abbreviations: 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 with the specified characteristic.

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

c. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post-Dose 2 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1 and 1-month post-Dose 2 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1 and Dose 2 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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

e. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post-Dose 3 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post-Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (02:15)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s008\_immu\_pop\_p2\_5

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	3 µg 2 to <5 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =218) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =200) n <sup>b</sup> (%)	2 to <5 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =99) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =50) n <sup>b</sup> (%)
Randomized	218 (100.0)	200 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)
Not vaccinated	0	0	0	0
Vaccinated	218 (100.0)	200 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)
Dose 1	218 (100.0)	200 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)
Dose 2	218 (100.0)	200 (100.0)	99 (100.0)	50 (100.0)
Dose 3	218 (100.0)		99 (100.0)	
Completed 1-month post-Dose 2 visit (vaccination period)	218 (100.0)	199 (99.5)	99 (100.0)	50 (100.0)
Completed 1-month post-Dose 3 visit (vaccination period)	218 (100.0)		99 (100.0)	
Discontinued from vaccination period but continued in the study	0	0	0	0
Withdrawn from the study before 1-month post-Dose 3/Dose 2 visit	0	1 (0.5)	0	0
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	0	0	0	0
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	1 (0.5)	0	0
Withdrawn on or after 1-month post-Dose 2 visit and before Dose 3	0		0	
Withdrawn after Dose 3 and before 1-month post-Dose 3 visit	0		0	
Reason for withdrawal from the study				
Lost to follow-up	0	1 (0.5)	0	0

**Table 6. Disposition of All Randomized Participants – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (Through 1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (Through 1 Month After Dose 2)**

Vaccine Group (as Randomized)			
BNT162b2		Placebo	
3 µg 2 to <5 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =218) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =200) n <sup>b</sup> (%)	2 to <5 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =99) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =50) n <sup>b</sup> (%)

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: 20MAY2022 (02:34)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adds\_s002\_disp\_immu\_p2\_5

#### 4.3.2.1.1.2. 接種ワクチンおよび接種間隔 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

免疫ブリッジングの部分集団の BNT162b2 (3 µg) 群のすべての小児被験者 (2～5 歳未満) が 3 回接種を受け, 比較対照集団の BNT162b2 (30 µg) 群のすべての若齢被験者 (16～25 歳) が 2 回接種を受けた。大部分の小児および若齢被験者 (85%超) において, 1 回目接種と 2 回目接種の間隔は治験実施計画書の規定内である 19～23 日であった。

免疫ブリッジングの部分集団におけるすべての小児被験者では, BNT162b2 (3 µg) の 2 回目接種と 3 回目接種の間隔の範囲は 8 週以上であり, 最も多かった (84.4%) のは 8 週以上 13 週未満であった。2 回目接種と 3 回目接種の間隔の中央値は BNT162b2 群では 10.7 週 (範囲: 8.1～15.6 週), プラセボ群では 10.7 週 (範囲: 8.6～16.0 週) であった。

オミクロン変異株に対する中和抗体アッセイの部分集団 (2～5 歳未満) での BNT162b2 (3 µg) 群の 2 回目接種と 3 回目接種の間隔の中央値は 10.6 週 (範囲: 8.6～13.7 週) であった。BNT162b2 (30 µg) の 3 回目接種を受けた比較対照集団 (成人層) では, 2 回目接種と 3 回目接種の間隔の中央値は 27.1 週 (範囲: 23.0～30.0 週) であり, 小児被験者より大幅に長かった。

#### 4.3.2.1.1.3. 人口統計学的特性 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

BNT162b2 (3 µg) 群の 3 回目接種後 1 ヶ月時までに SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団 (2～5 歳未満) 143 例の人口統計学的特性を [Table 7](#) に示した。比較対照集団 (若齢被験者) の人口統計学的特性も示した。

人種は大部分が白人 (69.2%) 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 (5.6%), アジア人 (11.2%), 多人種 (複数の人種的背景) (11.9%), ヒスパニック/ラテン系民族 (11.2%) であった。年齢の中央値は 3.0 歳であり, 男性の割合は 44.1% であった。肥満の割合は, 6.3% であった。

評価可能免疫原性集団 (SARS-CoV-2 感染歴を問わない) のベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者の割合は, 5.4% (11/204 例) であった。

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, 他の免疫原性集団の人口統計学的特性と概して類似していた (SARS-CoV-2 感染歴を問わない評価可能免疫原性集団, 全利用可能免疫原性集団, オミクロン変異株に対する中和抗体アッセイの部分集団)。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 ([5.2.2.1.1.4 項](#))。

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	3 µg 2 to <5 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =143) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =170) n <sup>b</sup> (%)	2 to <5 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =59) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =38) n <sup>b</sup> (%)
<b>Sex</b>				
Male	63 (44.1)	79 (46.5)	26 (44.1)	16 (42.1)
Female	80 (55.9)	91 (53.5)	33 (55.9)	22 (57.9)
<b>Race</b>				
White	99 (69.2)	130 (76.5)	47 (79.7)	28 (73.7)
Black or African American	8 (5.6)	15 (8.8)	2 (3.4)	5 (13.2)
American Indian or Alaska Native	0	3 (1.8)	0	0
Asian	16 (11.2)	13 (7.6)	4 (6.8)	3 (7.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.6)	0	0
Multiracial	17 (11.9)	7 (4.1)	6 (10.2)	2 (5.3)
Not reported	3 (2.1)	1 (0.6)	0	0
<b>Ethnicity</b>				
Hispanic/Latino	16 (11.2)	51 (30.0)	5 (8.5)	7 (18.4)
Non-Hispanic/Non-Latino	126 (88.1)	119 (70.0)	54 (91.5)	31 (81.6)
Not reported	1 (0.7)	0	0	0
<b>Country</b>				
Argentina	0	24 (14.1)	0	4 (10.5)
Brazil	0	13 (7.6)	0	1 (2.6)
Germany	0	0	0	2 (5.3)
South Africa	0	6 (3.5)	0	5 (13.2)
Turkey	0	1 (0.6)	0	0
USA	143 (100.0)	126 (74.1)	59 (100.0)	26 (68.4)
<b>Age at vaccination (years)</b>				
Mean (SD)	2.7 (0.76)	21.2 (2.95)	3.1 (0.75)	21.0 (3.30)
Median	3.0	22.0	3.0	21.5
Min, max	(2, 4)	(16, 25)	(2, 4)	(16, 25)
<b>Obese<sup>c</sup></b>				
Yes	9 (6.3)	30 (17.6)	3 (5.1)	7 (18.4)
No	134 (93.7)	140 (82.4)	56 (94.9)	31 (81.6)

**Table 7. Demographic Characteristics – Immunobridging Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Vaccine Group (as Randomized)			
BNT162b2		Placebo	
3 µg 2 to <5 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =143) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =170) n <sup>b</sup> (%)	2 to <5 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =59) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =38) n <sup>b</sup> (%)

Abbreviations: CDC = Centers for Disease Control and Prevention; NAAT = nucleic acid amplification test; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
 Note: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.  
 Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

a. N = number of participants in the specified group. 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 95th percentile according to the growth chart for participants 2 to <5 years of age or BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> for participants 16 to 25 years of age. 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).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 18MAY2022 (21:39)  
 (Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output  
 File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adsl\_s005\_demo\_p2\_5\_weoi\_ev1

**4.3.2.1.2. 免疫ブリッジングの結果 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)**

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団における免疫ブリッジングの結果には、野生株に対する 50% SARS-CoV-2 中和抗体価を示した。

免疫ブリッジングの成功基準は、2～5 歳未満の年齢層の中和抗体価 (3 回目接種後 1 ヶ月時) と若齢層の中和抗体価 (2 回目接種後 1 ヶ月時) を比較した GMR および中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) の差に基づくものとした。

### SARS-CoV-2 血清中和抗体価の GMR (2～5 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団において、2～5 歳未満の年齢層 (3 µg, 3 回目接種後 1 ヶ月時) の 16～25 歳の若齢層 (30 µg, 2 回目接種後 1 ヶ月時) に対する SARS-CoV-2 50%中和抗体価の GMR は、1.30 (両側 95%信頼区間: 1.13, 1.50) であった (Table 8)。

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 (治験実施計画書に基づく) および 1 以上 (FDA からの要求) であったことから、事前に規定した GMR の成功基準を満たした。

### 中和抗体陽転率の差 (2～5 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団において、2～5 歳未満の年齢層 (3 µg, 3 回目接種後 1 ヶ月時) の 16～25 歳の若齢層 (30 µg, 2 回目接種後 1 ヶ月時) に対する中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) の差は 1.2% (両側 95%信頼区間: -1.5%, 4.2%) であった (Table 9)。

中和抗体陽転率の差の両側 95%信頼区間の下限は-10%を上回り、GMR に基づく免疫ブリッジングは達成されたことから、事前に規定した中和抗体陽転率の差に基づく免疫ブリッジングの成功基準を達成した。

**Table 8. Summary of Geometric Mean Ratios – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Vaccine Group (as Randomized)								
	BNT162b2								
	3 µg 2 to <5 Years (C4591007) (1 Month After Dose 3)			30 µg 16-25 Years (C4591001) (1 Month After Dose 2)			2 to <5 Years/16-25 Years		
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup>	(95% CI) <sup>b</sup>	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup>	(95% CI) <sup>b</sup>	GMR <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>	Met Immunobridging Objective <sup>d</sup> (Yes/No)
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	143	1535.2	(1388.2, 1697.8)	170	1180.0	(1066.6, 1305.4)	1.30	(1.13, 1.50)	Yes

Abbreviations: 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 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
 Note: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.  
 Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

a. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given dose/sampling time point.  
 b. 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.  
 c. GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithms of the titers ([2 years to <5 years] - [16-25 years]) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).  
 d. 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: 18MAY2022 (21:22)  
 (Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s004\_gmr\_p2\_5\_evl

**Table 9. Difference in Percentages of Participants With Seroreponse – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Comparison of Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Vaccine Group (as Randomized)						Difference (95% CI <sup>e</sup> )	
	BNT162b2							
	N <sup>a</sup>	3 µg 2 to <5 Years (C4591007) (1 Month After Dose 3)		30 µg 16-25 Years (C4591001) (1 Month After Dose 2)		N <sup>a</sup>	% <sup>d</sup>	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )				
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	141	141 (100.0)	(97.4, 100.0)	170	168 (98.8)	(95.8, 99.9)	1.2	(-1.5, 4.2)

Abbreviations: 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: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

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 included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

a. 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.

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

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

d. Difference in proportions, expressed as a percentage (2 to <5 years – 16-25 years).

e. 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: 20MAY2022 (05:45)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s003\_diff\_serop2\_5\_evl

#### 4.3.2.1.3. SARS-CoV-2 血清中和抗体価 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分, 野生株)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団における野生株に対する SARS-CoV-2 50%中和抗体価について示した。評価可能免疫原性集団 (SARS-CoV-2 感染歴を問わない) と全利用可能免疫原性集団の結果はおおむね類似していた。なお, 一般的に SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者を含めた場合, SARS-CoV-2 感染歴がない被験者と比べてベースライン時 (ワクチン接種前) およびワクチン接種後の中和抗体価は高い。

全般的に, ベースライン時の人口統計学的特性に基づく部分集団解析では免疫原性プロファイルに意味のある差は認められなかった。感染後にワクチン接種を行うという背景から推測されるとおり, ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴を有する部分集団 (ベースライン陽性) は, ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴がない部分集団 (ベースライン陰性) と比べてベースライン時 (ワクチン接種前) およびワクチン接種後の両方で全体的に高い中和抗体価を示した。いくつかの部分集団では解析対象例数が少ないため慎重に解釈すべきである。

2～5 歳未満の年齢層における 1 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時まで, および若齢層における 1 回目接種前から 2 回目接種後 1 ヶ月時までの中和抗体価を以下に要約した。

##### GMT (2～5 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団 (2～5 歳未満) の GMT は, 1 回目接種前は 20.7 で, 2 回目接種後および 3 回目接種前 (401.1) は依然として頑健であり, その後 3 回目接種後 1 ヶ月時には大幅に上昇 (1535.2) した (Figure 4, Table 10)。比較対照集団 (16～25 歳) の GMT は, 1 回目接種前には 21.3 であったが, 2 回目接種後 1 ヶ月時には 1180.0 まで大幅に上昇した。

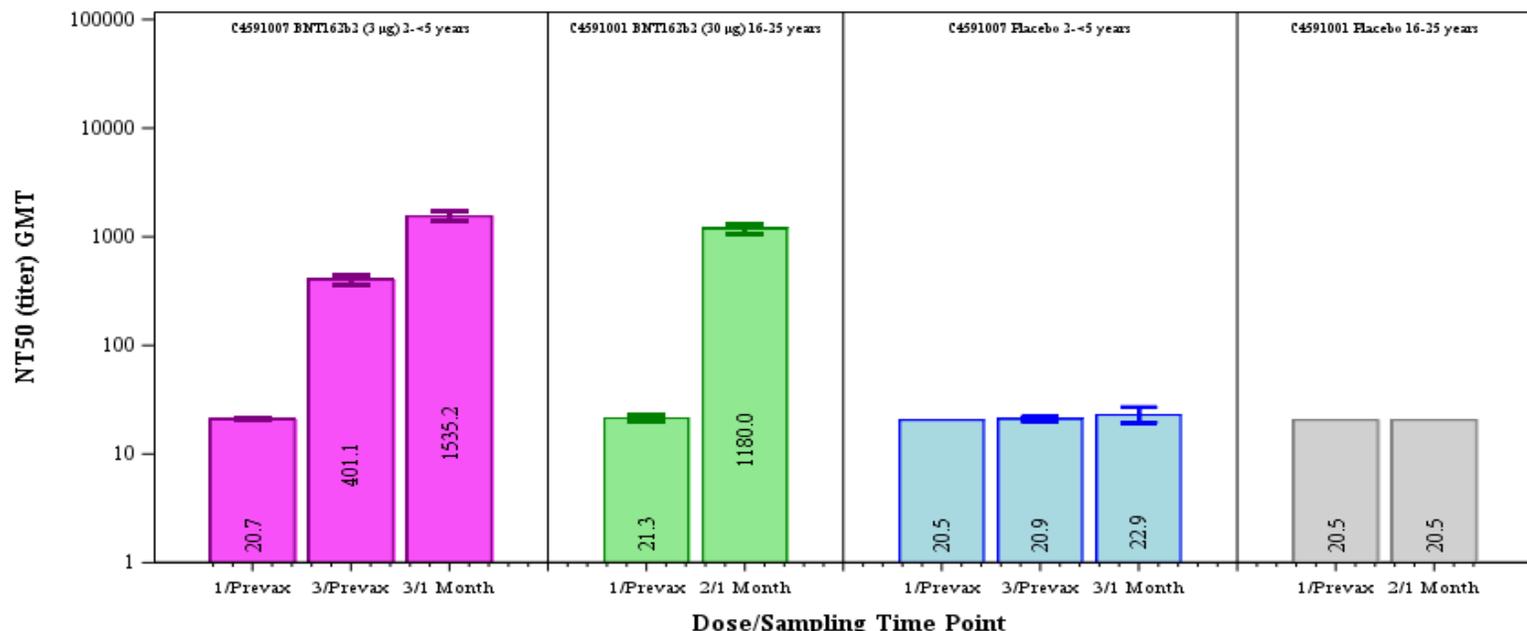
##### GMFR (2～5 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団 (2～5 歳未満) では, 1 回目接種前から 3 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 73.3 であった (両側 95%信頼区間: 66.3, 81.1) (Table 11)。3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの GMFR は 3.8 であった (両側 95%信頼区間: 3.5, 4.2)。比較対照集団 (16～25 歳) では, 1 回目接種前から 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 55.3 であった (両側 95%信頼区間: 49.6, 61.6)。

##### 中和抗体陽転率 (2～5 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団 (2～5 歳未満) では, 3 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) は 100% (両側 95%信頼区間: 97.4%, 100%) であった (Table 12)。比較対照集団 (16～25 歳) では, 2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は 98.8% (両側 95%信頼区間: 95.8%, 99.9%) であった。

**Figure 4. Geometric Mean Titers and 95% CIs – SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Participants Without Evidence of Infection - Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**



Abbreviations: 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: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

Note: Number within each bar denotes geometric mean.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Date of Generation: 18MAY2022 (21:50)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022])

Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_f002\_sars\_50\_p2\_5\_evl

**Table 10. Summary of Geometric Mean Titers – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)											
		BNT162b2						Placebo					
		3 µg 2 to <5 Years (C4591007)			30 µg 16-25 Years (C4591001)			2 to <5 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	141	20.7	(20.3, 21.2)	170	21.3	(20.0, 22.8)	57	20.5	(20.5, 20.5)	38	20.5	(20.5, 20.5)
	2/1 Month				170	1180.0	(1066.6, 1305.4)				38	20.5	(20.5, 20.5)
	3/Prevax	143	401.1	(361.7, 444.7)				59	20.9	(20.1, 21.8)			
	3/1 Month	143	1535.2	(1388.2, 1697.8)				59	22.9	(19.5, 26.8)			

Abbreviations: 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; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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: 18MAY2022 (21:50)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s001\_gmt\_p2\_5\_ev1

**Table 11. Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)											
		BNT162b2						Placebo					
		3 µg 2 to <5 Years (C4591007)			30 µg 16-25 Years (C4591001)			2 to <5 Years (C4591007)			16-25 Years (C4591001)		
		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				170	55.3	(49.6, 61.6)				38	1.0	(1.0, 1.0)
	3/Prevax	141	19.2	(17.4, 21.3)				57	1.0	(1.0, 1.1)			
	3/1 Month	141	73.3	(66.3, 81.1)				57	1.1	(0.9, 1.3)			

Abbreviations: 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: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as

having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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 and 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: 18MAY2022 (21:22)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/advas\_s001\_gmfr\_p2\_5\_weoi\_ev1

**Table 12. Number (%) of Participants With Seroreponse, Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)															
		BNT162b2						Placebo									
		N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	3 µg 2 to <5 Years (C4591007)			N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	30 µg 16-25 Years (C4591001)			2 to <5 Years (C4591007)			16-25 Years (C4591001)		
% (95% CI <sup>d</sup> )				% (95% CI <sup>d</sup> )					% (95% CI <sup>d</sup> )			% (95% CI <sup>d</sup> )					
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	2/1 Month				170	168	98.8 (95.8, 99.9)						38	0	0.0 (0.0, 9.3)		
	3/Prevax	141	128	90.8 (84.7, 95.0)						57	0	0.0 (0.0, 6.3)					
	3/1 Month	141	141	100.0 (97.4, 100.0)						57	1	1.8 (0.0, 9.4)					

Abbreviations: 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: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

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 included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 20MAY2022 (04:07)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s003\_fr4\_p2\_5\_wout\_ev1

#### 4.3.2.1.4. SARS-CoV-2 血清中和抗体価 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分, オミクロンおよびデルタ変異株)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団におけるオミクロン変異株に対する中和抗体アッセイの部分集団における FFRNT アッセイの結果を以下に要約した。オミクロンおよびデルタ変異株, 野生型標準株に対する抗体価を FFRNT アッセイに基づき測定した。

評価可能免疫原性集団 (SARS-CoV-2 感染歴を問わない) と全利用可能免疫原性集団の結果はおおむね類似していた。なお, 一般的に SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者を含めた場合, SARS-CoV-2 感染歴がない被験者と比べてベースライン時 (ワクチン接種前) およびワクチン接種後の中和抗体価は高い。

#### GMT (2～5 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない小児被験者 (2～5 歳未満, 3  $\mu$ g を 3 回接種) 34 例のデルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価の GMT は, 3 回目接種前にはそれぞれ 68.0 および 14.0 であったが, 3 回目接種後 1 ヶ月時にはそれぞれ 471.4 および 82.5 に上昇した (Figure 5, Table 13)。同様に, 標準株に対する中和抗体価の GMT も 3 回目接種前 (70.1) から 3 回目接種後 1 ヶ月時 (471.4) に上昇した。

SARS-CoV-2 感染歴がない成人被験者 (18～55 歳, 30  $\mu$ g を 3 回接種) 40 例でも同様の傾向が認められ, デルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価の GMT は, 3 回目接種前にはそれぞれ 36.4 および 12.7 であったが, 3 回目接種後 1 ヶ月時にはそれぞれ 1153.6 および 340.0 に上昇した。同様に, 標準株に対する中和抗体価の GMT も, 3 回目接種前 (33.9) から 3 回目接種後 1 ヶ月時 (1067.1) に上昇した。

2 回目接種と 3 回目接種の接種間隔は, 成人層では約 6 ヶ月であったのに対し, 小児の年齢層では約 2～3 ヶ月であった。小児より成人で GMT が高かったことは, より長い接種間隔および抗体の経時的な減衰の潜在的な違いが寄与している可能性がある。

#### GMFR (2～5 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない小児被験者 (2～5 歳未満, 3  $\mu$ g を 3 回接種) では, デルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価 (FFRNT アッセイに基づく) は 3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時にかけてそれぞれ 6.9 倍, 5.9 倍増加した (Table 14)。3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時の標準株の GMFR は 6.7 であった。

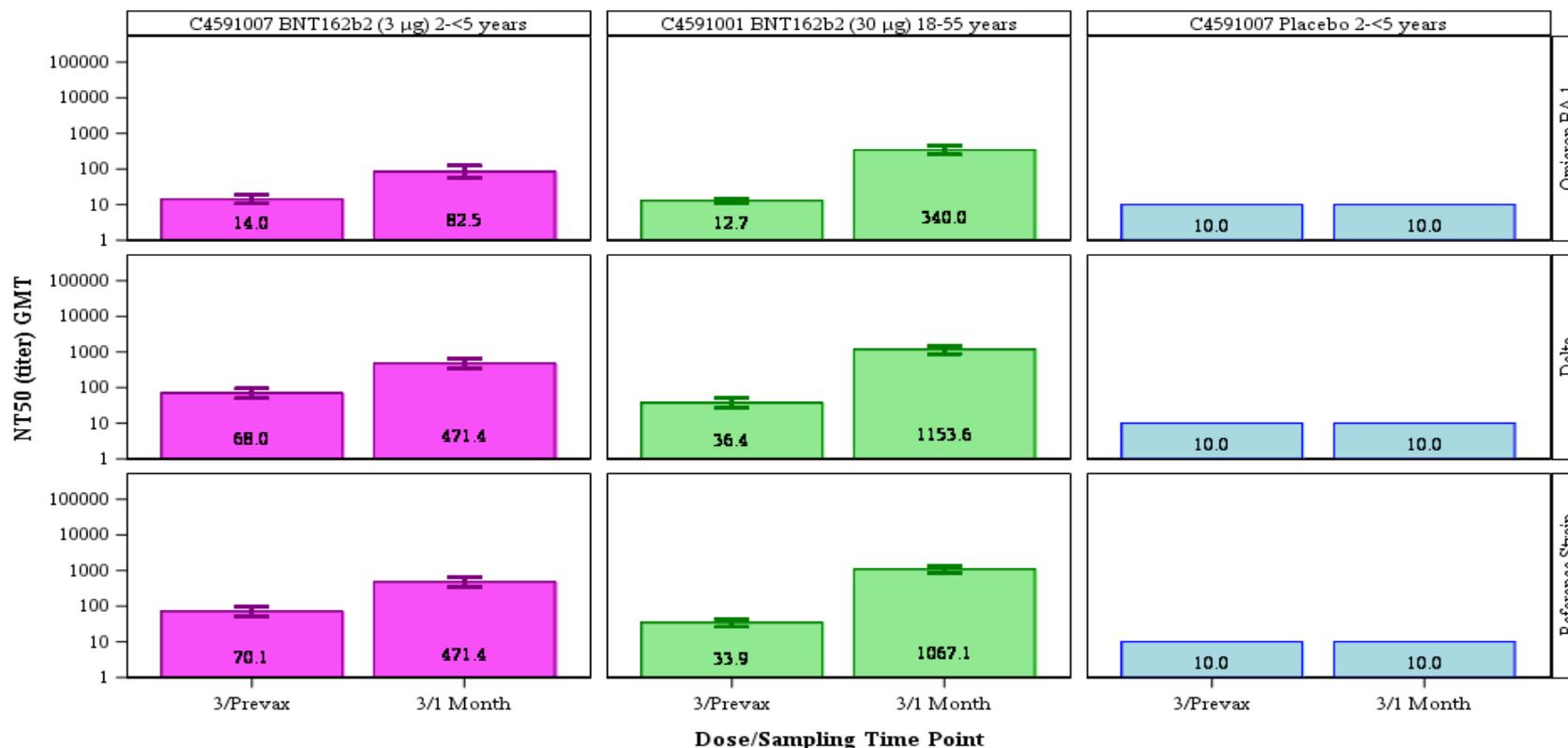
SARS-CoV-2 感染歴がない成人被験者 (18～55 歳, 30  $\mu$ g を 3 回接種) では, デルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価 (FFRNT アッセイに基づく) は 3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時にかけてそれぞれ 31.7 倍, 26.7 倍増加した。3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時の標準株の GMFR は 31.5 であった。

小児より成人で GMFR が高かったことは, 抗体価が低下し, 3 回目接種の効果がより顕著となる 2 回目接種と 3 回目接種の接種間隔が, 小児 (約 2～3 ヶ月) と比べて成人 (約 6 ヶ月) で長かったことが寄与している可能性がある。

### アップデートされた **Supportive Analysis**

FFRNT アッセイを用いてオミクロン変異株に対する中和抗体価の記述的な免疫原性の解析を実施し、2 回目接種と 3 回目接種の間隔が同様の接種間隔で BNT162b2 の 3 回目接種を受けた成人被験者と小児被験者を比較した。本解析では、C4591007 試験の第 2/3 相部分の小児被験者と C4591017 試験 (lot consistency 試験) の第 3 相部分の初回免疫の接種後、BNT162b2 (30 µg) の 3 回目接種を受けた成人被験者 (18～50 歳) の部分集団とを比較した。2 回目接種と 3 回目接種の接種間隔の中央値は、2～5 歳未満の年齢層では 10.6 週 (範囲：8.6～13.7 週)、成人層 (18～50 歳) では 13.0 週 (範囲：11.9～14.3 週) であった。3 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体価の GMT は、SARS-CoV-2 感染歴がない 2～5 歳未満の年齢層 (34 例) では 114.3、SARS-CoV-2 感染歴がない成人層 (18～50 歳) (27 例) では 164.2 であった。比較可能な接種間隔で BNT162b2 の 3 回接種 (年齢に応じた用量) を受けた場合のオミクロン変異株に対する特異的中和抗体価は、小児集団と高い有効性が認められた成人集団で非常に類似していた。詳細は、免疫原性の結論 (4.3.2.3 項) を参照のこと。

**Figure 5. Summary of Geometric Mean Titers – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**



Abbreviations: 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 included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post-Dose 3 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post-Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Date of Generation: 18MAY2022 (23:22)

(Cutoff Date: C4591001 [22NOV2021]/C4591007 [29APR2022])

Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_f002\_sars\_om\_50\_p2\_5\_evl

**Table 13. Summary of Geometric Mean Titers – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)											
		BNT162b2						Placebo					
		n <sup>b</sup>	3 µg 2 to <5 Years (C4591007)			n <sup>b</sup>	30 µg 18-55 Years (C4591001)		n <sup>b</sup>	2 to <5 Years (C4591007)			
			GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>e</sup> )			GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>e</sup> )		GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>e</sup> )		
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	3/Prevax	34	14.0	(10.6, 18.5)		40	12.7	(11.0, 14.8)		4	10.0	(10.0, 10.0)	
	3/1 Month	34	82.5	(55.4, 122.9)		40	340.0	(253.8, 455.6)		4	10.0	(10.0, 10.0)	
SARS-CoV-2 FFRNT - Delta - NT50 (titer)	3/Prevax	34	68.0	(49.5, 93.3)		40	36.4	(26.5, 49.9)		4	10.0	(10.0, 10.0)	
	3/1 Month	34	471.4	(341.2, 651.1)		40	1153.6	(886.4, 1501.4)		4	10.0	(10.0, 10.0)	
SARS-CoV-2 FFRNT - reference strain - NT50 (titer)	3/Prevax	34	70.1	(51.1, 96.0)		40	33.9	(26.1, 44.1)		4	10.0	(10.0, 10.0)	
	3/1 Month	34	471.4	(344.6, 644.8)		40	1067.1	(834.4, 1364.5)		4	10.0	(10.0, 10.0)	

**Table 13. Summary of Geometric Mean Titers – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)										
		BNT162b2						Placebo				
		n <sup>b</sup>	3 µg 2 to <5 Years (C4591007)			n <sup>b</sup>	30 µg 18-55 Years (C4591001)			n <sup>b</sup>	2 to <5 Years (C4591007)	
			GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>c</sup> )			GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>c</sup> )			GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>c</sup> )

Abbreviations: FFRNT = fluorescent focus reduction neutralization test; 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; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post-Dose 3 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post-Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab)

result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assays 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  $0.5 \times \text{LLOQ}$ .

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 18MAY2022 (21:50)

(Cutoff Date: C4591001 [22NOV2021]/C4591007 [29APR2022]) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s001\_gm\_om\_p23\_wout\_ev15

**Table 14. Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Dose 3 to 1 Month After Dose 3 – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 2 to <5 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)								
		BNT162b2						Placebo		
		n <sup>b</sup>	3 µg 2 to <5 Years (C4591007)		n <sup>b</sup>	30 µg 18-55 Years (C4591001)		n <sup>b</sup>	2 to <5 Years (C4591007)	
	GMFR <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>		GMFR <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>		GMFR <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>		
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	3/1 Month	34	5.9	(3.9, 9.0)	40	26.7	(20.2, 35.2)	4	1.0	(1.0, 1.0)
SARS-CoV-2 FFRNT - Delta - NT50 (titer)	3/1 Month	34	6.9	(4.9, 9.8)	40	31.7	(23.3, 43.2)	4	1.0	(1.0, 1.0)
SARS-CoV-2 FFRNT - reference strain - NT50 (titer)	3/1 Month	34	6.7	(5.1, 8.9)	40	31.5	(23.6, 41.9)	4	1.0	(1.0, 1.0)

Abbreviations: FFRNT = fluorescent focus reduction neutralization test; 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 included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post-Dose 3 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post-Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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 before Dose 3 and 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: 18MAY2022 (22:52)

(Cutoff Date: C4591001 [22NOV2021]/C4591007 [29APR2022]) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/advas\_s001\_gmfr\_om\_weoi\_ev15

#### 4.3.2.2.3 回目接種後の免疫原性の結果 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### 4.3.2.2.1. 免疫原性サブセット (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

###### 4.3.2.2.1.1. 被験者の内訳および解析データセット (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

3 回目接種の評価可能免疫原性集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満) は, BNT162b2 群 (3 µg, 3 回接種) の 132 例およびプラセボ群の 67 例で構成された。このうち 3 回目接種後 1 ヶ月時までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者はそれぞれ 82 例および 49 例であった (Table 15)。

比較対照集団 (16～25 歳) は, C4591001 試験の BNT162b2 (30 µg) 群の 183 例およびプラセボ群の 45 例で構成された。このうち 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はそれぞれ 170 例および 38 例であった (本集団は, 4.3.2.1.1 項の 2～5 歳未満の年齢層における免疫ブリッジング解析の比較対照集団と同じである)。

3 回目接種の評価可能免疫原性集団から除外された被験者の割合は, BNT162b2 群間で同等であり, 小児被験者は 10.8%, 若齢被験者は 8.5%であった。また, 大部分の除外理由は, 3 回目または 2 回目接種後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。

BNT162b2 (3 µg) またはプラセボの 3 回接種を受けた免疫ブリッジングの部分集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満) では, すべての被験者が 3 回目接種後 1 ヶ月時の来院を完了した (Table 16)。BNT162b2 (30 µg) またはプラセボの 2 回接種を受けた比較対照集団 (若齢被験者) では, 大部分の被験者 (99.5%超) が 2 回目接種後 1 ヶ月時の来院を完了した。

**Table 15. Immunogenicity Populations – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age**

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007) n <sup>a</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) n <sup>a</sup> (%)	6 Months to <2 Years (C4591007) n <sup>a</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) n <sup>a</sup> (%)
Randomized <sup>b</sup>	148 (100.0)	200 (100.0)	74 (100.0)	50 (100.0)
Dose 2 all-available immunogenicity population		192 (96.0)		49 (98.0)
Participants excluded from Dose 2 all-available immunogenicity population		8 (4.0)		1 (2.0)
Reason for exclusion				
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result after Dose 2		8 (4.0)		1 (2.0)
Dose 3 all-available immunogenicity population	146 (98.6)		73 (98.6)	
Participants excluded from Dose 3 all-available immunogenicity population	2 (1.4)		1 (1.4)	
Reason for exclusion				
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result after Dose 3	2 (1.4)		1 (1.4)	
Dose 2 evaluable immunogenicity population		183 (91.5)		45 (90.0)
Without evidence of infection up to 1 month after Dose 2 <sup>c</sup>		170 (85.0)		38 (76.0)
Participants excluded from Dose 2 evaluable immunogenicity population		17 (8.5)		5 (10.0)
Reason for exclusion <sup>d</sup>				
Did not receive Dose 2 within window (within 19-42 days after Dose 1)		1 (0.5)		2 (4.0)
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result within 28-42 days after Dose 2		14 (7.0)		3 (6.0)
Did not have blood draw at 1-month post–Dose 2 visit		2 (1.0)		0
1-Month post–Dose 2 blood draw outside of window (28-42 days after Dose 2)		7 (3.5)		3 (6.0)
Had blood draw within the window but no valid and determinate immunogenicity result obtained in laboratory		5 (2.5)		0
Had important protocol deviation(s) as determined by the clinician		2 (1.0)		1 (2.0)
Dose 3 evaluable immunogenicity population	132 (89.2)		67 (90.5)	
Without evidence of infection up to 1 month after Dose 3 <sup>c</sup>	82 (55.4)		49 (66.2)	
Participants excluded from Dose 3 evaluable immunogenicity population	16 (10.8)		7 (9.5)	
Reason for exclusion <sup>d</sup>				
Did not receive Dose 2 within window (within 19-42 days after Dose 1)	4 (2.7)		1 (1.4)	
Did not receive Dose 3 within window (at least 60 days after Dose 2)	0		1 (1.4)	

**Table 15. Immunogenicity Populations – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age**

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007) n <sup>a</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) n <sup>a</sup> (%)	6 Months to <2 Years (C4591007) n <sup>a</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) n <sup>a</sup> (%)
Did not have at least 1 valid and determinate immunogenicity result within 28-42 days after Dose 3	11 (7.4)		5 (6.8)	
1-Month post–Dose 3 blood draw outside of window (28-42 days after Dose 3)	10 (6.8)		4 (5.4)	
Had blood draw within the window but no valid and determinate immunogenicity result obtained in laboratory	1 (0.7)		1 (1.4)	
Had important protocol deviation(s) as determined by the clinician	4 (2.7)		2 (2.7)	

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

- n = Number of participants with the specified characteristic.
- These values are the denominators for the percentage calculations.
- Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post–Dose 2 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1 and 1-month post–Dose 2 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1 and Dose 2 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post–Dose 2 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.
- Participants may have been excluded for more than 1 reason.
- Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post–Dose 3 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post–Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post–Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post–Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (02:15)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s008\_immu\_pop\_p2\_2

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =148) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =200) n <sup>b</sup> (%)	6 Months to <2 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =74) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =50) n <sup>b</sup> (%)
Randomized	148 (100.0)	200 (100.0)	74 (100.0)	50 (100.0)
Not vaccinated	0	0	0	0
Vaccinated	148 (100.0)	200 (100.0)	74 (100.0)	50 (100.0)
Dose 1	148 (100.0)	200 (100.0)	74 (100.0)	50 (100.0)
Dose 2	148 (100.0)	200 (100.0)	74 (100.0)	50 (100.0)
Dose 3	148 (100.0)		74 (100.0)	
Completed 1-month post-Dose 2 visit (vaccination period)	148 (100.0)	199 (99.5)	74 (100.0)	50 (100.0)
Completed 1-month post-Dose 3 visit (vaccination period)	148 (100.0)		74 (100.0)	
Discontinued from vaccination period but continued in the study	0	0	0	0
Withdrawn from the study before 1-month post-Dose 3/Dose 2 visit	0	1 (0.5)	0	0
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	0	0	0	0
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	1 (0.5)	0	0
Withdrawn on or after 1-month post-Dose 2 visit and before Dose 3	0		0	
Withdrawn after Dose 3 and before 1-month post-Dose 3 visit	0		0	
Reason for withdrawal from the study				
Lost to follow-up	0	1 (0.5)	0	0

**Table 16. Disposition of All Randomized Participants – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (Through 1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (Through 1 Month After Dose 2)**

Vaccine Group (as Randomized)			
BNT162b2		Placebo	
3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =148) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =200) n <sup>b</sup> (%)	6 Months to <2 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =74) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =50) n <sup>b</sup> (%)

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: 20MAY2022 (02:34)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adds\_s002\_disp\_immu\_p2\_2

#### 4.3.2.2.1.2. 接種ワクチンおよび接種間隔 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

免疫ブリッジングの部分集団の BNT162b2 (3 µg) 群のすべての小児被験者 (6 ヶ月齢～2 歳未満) は 3 回接種し, 比較対照集団の BNT162b2 (30 µg) 群のすべての若齢被験者 (16～25 歳) も 2 回接種した。大部分の小児および若齢被験者 (88.5%超) の 1 回目接種と 2 回目接種の間隔は治験実施計画書の規定内である 19～23 日であった。

免疫ブリッジングの部分集団におけるすべての小児被験者では, BNT162b2 (3 µg) の 2 回目接種と 3 回目接種の間隔の範囲は 8 週以上であり, 最も多かった (50.0%) のは 8 週以上 13 週未満であった。2 回目接種と 3 回目接種の間隔の中央値は BNT162b2 群では 12.9 週 (範囲: 8.6～20.0 週), プラセボ群では 12.2 週 (範囲: 8.4～20.0 週) であった。

オミクロン変異株に対する中和抗体アッセイの部分集団 (2～5 歳未満) の BNT162b2 (3 µg) 群では, 2 回目接種と 3 回目接種の間隔の中央値は 12.9 週 (範囲: 8.6～20.0 週) であった。BNT162b2 (30 µg) の 3 回目接種を受けた比較対照集団では, 2 回目接種と 3 回目接種の間隔の中央値は 27.1 週 (範囲: 23.0～30.0 週) であり小児被験者より大幅に長かった。

#### 4.3.2.2.1.3. 人口統計学的特性 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

BNT162b2 (3 µg) 群の 3 回目接種後 1 ヶ月時までに SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満) 82 例の人口統計学的特性を [Table 17](#) に示した。比較対照集団 (若齢被験者) の人口統計学的特性も示した。

人種は大部分が白人 (72.0%) 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 (1.2%), アジア人 (13.4%), 多人種 (複数の人種的背景) (12.2%) であった。また, ヒスパニック/ラテン系民族の割合は 15.9% であった。月齢の中央値は 16.0 ヶ月であり, 男性の割合は 62.2% であった。

評価可能免疫原性集団 (SARS-CoV-2 感染歴を問わない) のベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者の割合は 4.5% (6/132 例) であった。

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, 他の免疫原性集団の人口統計学的特性と概して類似していた (SARS-CoV-2 感染歴を問わない評価可能免疫原性集団, 全利用可能免疫原性集団)。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 (5.2.2.2.1.4 項)。

	Vaccine Group (as Randomized)			
	BNT162b2		Placebo	
	3 µg 6 Months to <2 Years (N <sup>a</sup> =82) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =170) n <sup>b</sup> (%)	6 Months to <2 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =49) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =38) n <sup>b</sup> (%)
Sex				
Male	51 (62.2)	79 (46.5)	23 (46.9)	16 (42.1)
Female	31 (37.8)	91 (53.5)	26 (53.1)	22 (57.9)
Race				
White	59 (72.0)	130 (76.5)	33 (67.3)	28 (73.7)
Black or African American	1 (1.2)	15 (8.8)	3 (6.1)	5 (13.2)
American Indian or Alaska Native	1 (1.2)	3 (1.8)	0	0
Asian	11 (13.4)	13 (7.6)	7 (14.3)	3 (7.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.6)	0	0
Multiracial	10 (12.2)	7 (4.1)	6 (12.2)	2 (5.3)
Not reported	0	1 (0.6)	0	0
Ethnicity				
Hispanic/Latino	13 (15.9)	51 (30.0)	3 (6.1)	7 (18.4)
Non-Hispanic/Non-Latino	69 (84.1)	119 (70.0)	46 (93.9)	31 (81.6)
Country				
Argentina	0	24 (14.1)	0	4 (10.5)
Brazil	0	13 (7.6)	0	1 (2.6)
Germany	0	0	0	2 (5.3)
South Africa	0	6 (3.5)	0	5 (13.2)
Turkey	0	1 (0.6)	0	0
USA	82 (100.0)	126 (74.1)	49 (100.0)	26 (68.4)
Age at vaccination <sup>c</sup>				
Mean (SD)	15.7 (4.84)	21.2 (2.95)	15.8 (5.54)	21.0 (3.30)
Median	16.0	22.0	16.0	21.5
Min, max	(6, 23)	(16, 25)	(6, 23)	(16, 25)

**Table 17. Demographic Characteristics – Immunobridging Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Vaccine Group (as Randomized)			
BNT162b2		Placebo	
3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =82) n <sup>b</sup> (%)	30 µg 16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =170) n <sup>b</sup> (%)	6 Months to <2 Years (C4591007) (N <sup>a</sup> =49) n <sup>b</sup> (%)	16-25 Years (C4591001) (N <sup>a</sup> =38) n <sup>b</sup> (%)

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

Note: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as

having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and at any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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

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

c. Age at vaccination in months for C4591007 6 months to <2 years age group, age at vaccination in years for C4591001 16 through 25 years age group.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 18MAY2022 (21:39)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adsl\_s005\_demo\_p2\_2\_weoi\_ev1

#### 4.3.2.2.2. 免疫ブリッジングの結果 (6 ヲ月齡〜2 歳未満, 第 2/3 相部分)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団における免疫ブリッジングの結果には、野生株に対する SARS-CoV-2 50%中和抗体価を示した。

免疫ブリッジングの成功基準は、6 ヲ月齡〜2 歳未満の年齢層の中和抗体価 (3 回目接種後 1 ヲ月時) と若齡層の中和抗体価 (2 回目接種後 1 ヲ月時) を比較した GMR および中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) の差に基づくものとした。

#### SARS-CoV-2 血清中和抗体価の GMR (6 ヲ月齡〜2 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団において、6 ヲ月齡〜2 歳未満の年齢層 (3 µg, 3 回目接種後 1 ヲ月時) の 16〜25 歳の若齡層 (30 µg 接種, 2 回目接種後 1 ヲ月時) に対する SARS-CoV-2 50%中和抗体価の GMR は 1.19 (両側 95%信頼区間: 1.00, 1.42) であった (Table 18)。

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 (治験実施計画書に基づく) および 1 以上 (FDA からの要求) であったことから、事前に規定した GMR の成功基準を満たした。

#### 中和抗体陽転率の差 (6 ヲ月齡〜2 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団において、6 ヲ月齡〜2 歳未満の年齢層 (3 µg, 3 回目接種後 1 ヲ月時) の 16〜25 歳の若齡層 (30 µg, 2 回目接種後 1 ヲ月時) に対する中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) の差は 1.2% (両側 95%信頼区間: -3.4%, 4.2%) であった (Table 19)。

中和抗体陽転率の差の両側 95%信頼区間の下限は-10%を上回り、GMR に基づく免疫ブリッジングは達成されたことから、事前に規定した中和抗体陽転率の差に基づく免疫ブリッジングの成功基準を達成した。

**Table 18. Summary of Geometric Mean Ratios – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Vaccine Group (as Randomized)								
	BNT162b2						6 Months to <2 Years/16-25 Years		
	n <sup>a</sup>	3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007) (1 Month After Dose 3)		n <sup>a</sup>	30 µg 16-25 Years (C4591001) (1 Month After Dose 2)		GMR <sup>c</sup>	(95% CI <sup>c</sup> )	Met Immunobridging Objective <sup>d</sup> (Yes/No)
GMT <sup>b</sup>		(95% CI <sup>b</sup> )	GMT <sup>b</sup>		(95% CI <sup>b</sup> )				
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	82	1406.5	(1211.3, 1633.1)	170	1180.0	(1066.6, 1305.4)	1.19	(1.00, 1.42)	Yes

Abbreviations: 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 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.  
 Note: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.  
 Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

a. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given dose/sampling time point.  
 b. 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.  
 c. GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean difference of the logarithms of the titers ([6 months to <2 years] - [16-25 years]) and the corresponding CI (based on the Student t distribution).  
 d. 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: 18MAY2022 (21:22)  
 (Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s004\_gmr\_p2\_2\_ev1

**Table 19. Difference in Percentages of Participants With Seroreponse – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Comparison of Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Vaccine Group (as Randomized)							Difference (95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2							
	N <sup>a</sup>	3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007) (1 Month After Dose 3)		30 µg 16-25 Years (C4591001) (1 Month After Dose 2)		N <sup>a</sup>	% <sup>d</sup>	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )				
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	80	80 (100.0)	(95.5, 100.0)	170	168 (98.8)	(95.8, 99.9)	1.2	(-3.4, 4.2)

Abbreviations: 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: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

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 included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

a. 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.

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

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

d. Difference in proportions, expressed as a percentage (6 months to <2 years – 16-25 years).

e. 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: 20MAY2022 (05:45)  
(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s003\_diff\_serop2\_2\_ev1

#### 4.3.2.2.3. SARS-CoV-2 血清中和抗体価 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分, 野生株)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団における野生株に対する SARS-CoV-2 50%中和抗体価について示した。評価可能免疫原性集団 (SARS-CoV-2 感染歴を問わない) と全利用可能免疫原性集団での結果はおおむね類似していた。なお、一般的に SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者を含めた場合、SARS-CoV-2 感染歴がない被験者と比べてベースライン時 (ワクチン接種前) およびワクチン接種後の中和抗体価は高い。

全般的に、ベースライン時の人口統計学的特性に基づく部分集団解析では免疫原性プロファイルに意味のある差は認められなかった。感染後にワクチン接種を行うという背景から推測されるとおり、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴を有する部分集団 (ベースライン陽性) は、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴がない部分集団 (ベースライン陰性) と比べてベースライン時 (治験ワクチン接種前) および治験ワクチン接種後の両方において全体的に高い中和抗体価を示した。いくつかの部分集団では解析対象例数が少ないため慎重に解釈すべきである。

6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層における 1 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時まで、および若齢層における 1 回目接種前から 2 回目接種後 1 ヶ月時まででの中和抗体価を以下に要約した。

#### GMT (6 ヶ月齢～2 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満) の GMT は、1 回目接種前は 20.8、2 回目接種後および 3 回目接種前 (317.0) は依然として頑健であり、その後 3 回目接種後 1 ヶ月時には大幅に上昇 (1406.5) した (Figure 6, Table 20)。比較対照集団 (16～25 歳) の GMT は、1 回目接種前には 21.3 であったが、2 回目接種後 1 ヶ月時には 1180.0 まで大幅に上昇した。

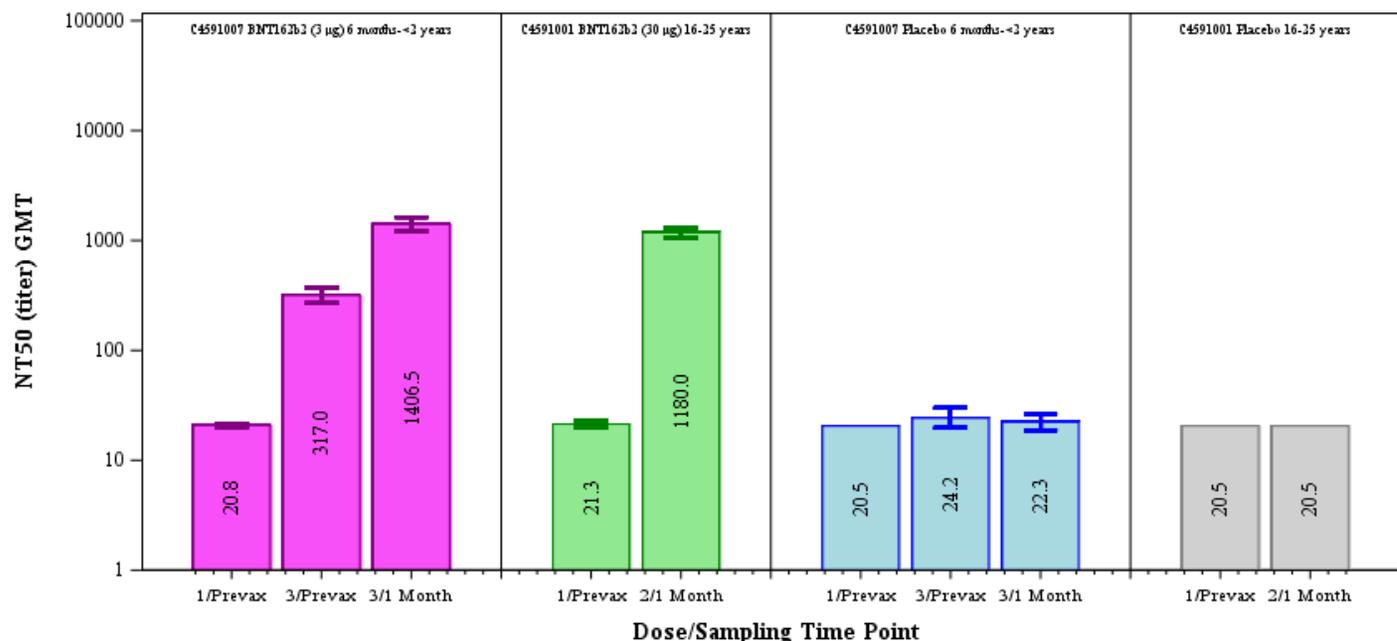
#### GMFR (6 ヶ月齢～2 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満) では、1 回目接種前から 3 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 68.4 (両側 95%信頼区間: 58.2, 80.4) であり (Table 21)、3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの GMFR は 4.4 (両側 95%信頼区間: 3.8, 5.2) であった。比較対照集団 (16～25 歳) では、1 回目接種前から 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 55.3 (両側 95%信頼区間: 49.6, 61.6) であった。

#### 中和抗体陽転率 (6 ヶ月齢～2 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満) では、3 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) は 100% (両側 95%信頼区間: 95.5%, 100%) であった (Table 22)。比較対照集団 (16～25 歳) では、2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体陽転率は 98.8% (両側 95%信頼区間: 95.8%, 99.9%) であった。

**Figure 6. Geometric Mean Titers and 95% CIs – SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Participants Without Evidence of Infection - Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**



Abbreviations: 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: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

Note: Number within each bar denotes geometric mean.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Date of Generation: 18MAY2022 (21:50)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022])

Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_f002\_sars\_50\_p2\_2\_evl

**Table 20. Summary of Geometric Mean Titers – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)											
		BNT162b2						Placebo					
		3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007)			30 µg 16-25 Years (C4591001)			6 Months to <2 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	80	20.8	(20.2, 21.5)	170	21.3	(20.0, 22.8)	48	20.5	(20.5, 20.5)	38	20.5	(20.5, 20.5)
	2/1 Month				170	1180.0	(1066.6, 1305.4)				38	20.5	(20.5, 20.5)
	3/Prevax	81	317.0	(268.8, 373.9)				49	24.2	(19.7, 29.8)			
	3/1 Month	82	1406.5	(1211.3, 1633.1)				49	22.3	(18.8, 26.4)			

Abbreviations: 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; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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: 18MAY2022 (21:50)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s001\_gmt\_p2\_2\_ev1

**Table 21. Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Vaccination to Each Subsequent Time Point – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)											
		BNT162b2					Placebo						
		n <sup>b</sup>	3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007)		30 µg 16-25 Years (C4591001)		6 Months to <2 Years (C4591007)			16-25 Years (C4591001)			
	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				170	55.3	(49.6, 61.6)				38	1.0	(1.0, 1.0)
	3/Prevax	79	15.4	(12.9, 18.3)				48	1.2	(1.0, 1.5)			
	3/1 Month	80	68.4	(58.2, 80.4)				48	1.1	(0.9, 1.3)			

Abbreviations: 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: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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 and 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: 18MAY2022 (21:22)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output

File: .nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/advas\_s001\_gmfr\_p2\_2\_weoi\_evl

**Table 22. Number (%) of Participants With Seroreponse, Participants Without Evidence of Infection – Immunobridging Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age (1 Month After Dose 3) and Study C4591001 Phase 2/3 16 Through 25 Years of Age (1 Month After Dose 2) – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)											
		BNT162b2						Placebo					
		3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007)			30 µg 16-25 Years (C4591001)			6 Months to <2 Years (C4591007)			16-25 Years (C4591001)		
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				170	168	98.8 (95.8, 99.9)				38	0	0.0 (0.0, 9.3)
	3/Prevax	79	65	82.3 (72.1, 90.0)				48	2	4.2 (0.5, 14.3)			
	3/1 Month	80	80	100.0 (95.5, 100.0)				48	1	2.1 (0.1, 11.1)			

Abbreviations: 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: Evaluable population refers to Dose 3 evaluable immunogenicity population for C4591007 and Dose 2 evaluable immunogenicity population for C4591001.

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.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, Dose 3 (C4591007), and 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 (C4591007) study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 2 (C4591001) or 1-month post-Dose 3 (C4591007) study blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 20MAY2022 (04:07)

(Cutoff Date: C4591001 [31AUG2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s003\_fr4\_p2\_2\_wout\_ev1

#### 4.3.2.2.4. SARS-CoV-2 血清中和抗体価 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分, オミクロンおよびデルタ変異株)

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団におけるオミクロン変異株に対する中和抗体アッセイの部分集団における FFRNT アッセイの結果を以下に要約した。オミクロンおよびデルタ変異株, 野生型標準株に対する抗体価を FFRNT アッセイに基づき測定した。

評価可能免疫原性集団 (SARS-CoV-2 感染歴を問わない) と全利用可能免疫原性集団での結果はおおむね類似していた。なお, 一般的に SARS-CoV-2 感染歴を有する被験者を含めた場合, SARS-CoV-2 感染歴がない被験者と比べてベースライン時 (治験ワクチン接種前) および治験ワクチン接種後の中和抗体価は高い。

本解析の比較対照集団に用いた 3 回目接種を受けた成人被験者は 4.3.2.1.4 項の 2～5 歳未満の年齢層の比較対照集団と同じである。

#### GMT (6 ヶ月齢～2 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない小児被験者 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 3 µg を 3 回接種) 32 例のデルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価の GMT は, 3 回目接種前にはそれぞれ 94.1 および 16.3 であったが, 3 回目接種後 1 ヶ月時にはそれぞれ 606.3 および 127.5 に上昇した (Figure 7, Table 23)。同様に, 標準株に対する中和抗体価の GMT も, 3 回目接種前 (103.7) から 3 回目接種後 1 ヶ月時 (640.0) に上昇した。

SARS-CoV-2 感染歴がない成人被験者 (18～55 歳, 30 µg を 3 回接種) 40 例でも同様の傾向が認められ, デルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価の GMT は, 3 回目接種前にはそれぞれ 36.4 および 12.7 であったが, 3 回目接種後 1 ヶ月時には 1153.6 および 340.0 に上昇した。同様に, 標準株に対する中和抗体価の GMT も, 3 回目接種前 (33.9) から 3 回目接種後 1 ヶ月時 (1067.1) に上昇した。

2 回目接種と 3 回目接種の接種間隔は, 成人では約 6 ヶ月であったのに対し, 小児の年齢層では約 2～3 ヶ月であった。小児より成人で GMT が高かったことは, より長い接種間隔および抗体の経時的な減衰の潜在的な違いが寄与している可能性がある。

#### GMFR (6 ヶ月齢～2 歳未満)

SARS-CoV-2 感染歴がない小児被験者 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 3 µg を 3 回接種) では, デルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価 (FFRNT アッセイに基づく) は 3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時にかけてそれぞれ 6.4 倍, 7.8 倍増加した (Table 24)。3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時の標準株の GMFR は 6.2 であった。

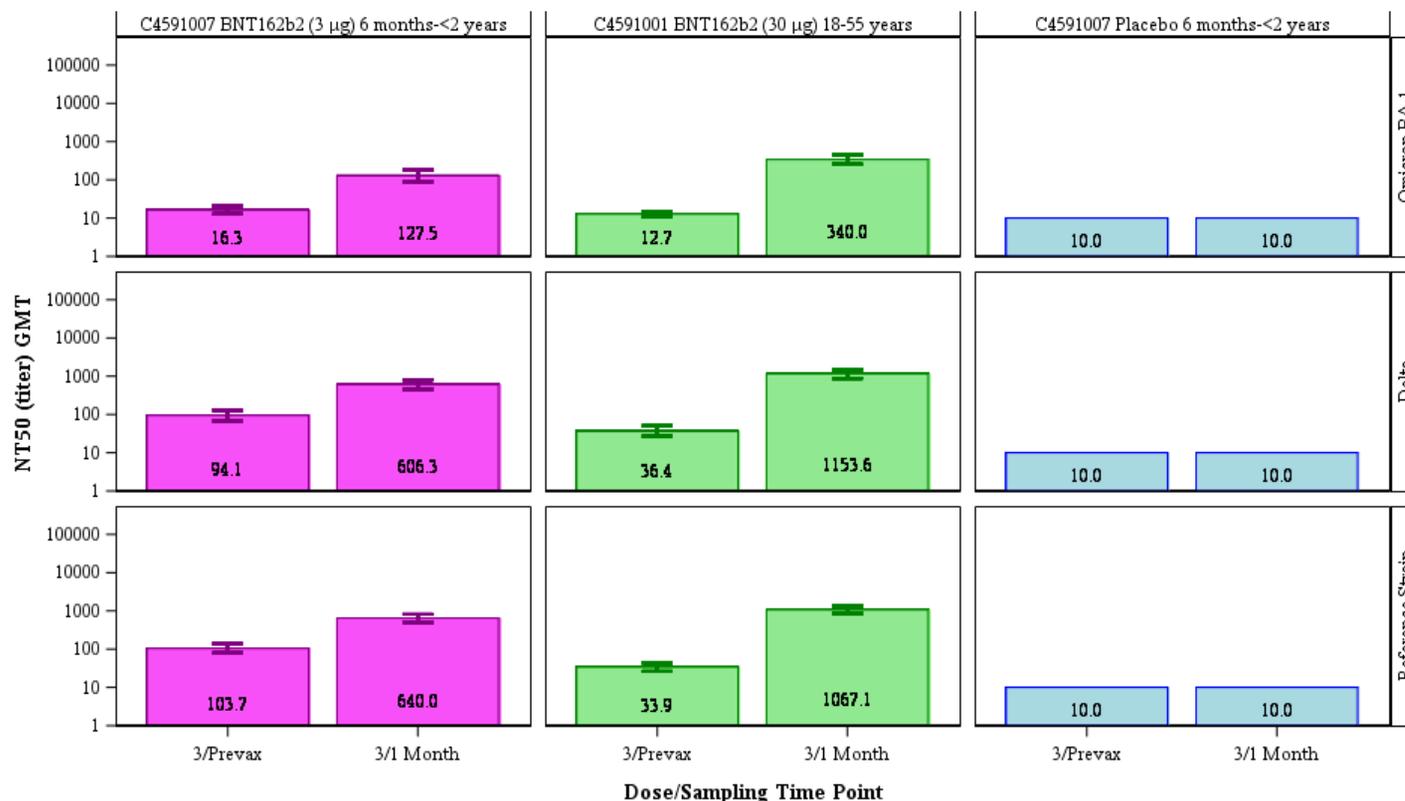
SARS-CoV-2 感染歴がない成人被験者 (18～55 歳, 30 µg を 3 回接種) では, デルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価 (FFRNT アッセイに基づく) は 3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時にかけてそれぞれ 31.7 倍, 26.7 倍増加した。3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時の標準株の GMFR は 31.5 であった。

小児より成人で GMFR が高かったことは、抗体価が低下し、3 回目接種の効果がより顕著となる 2 回目接種と 3 回目接種の接種間隔が、小児 (約 2～3 ヶ月) と比べて成人 (約 6 ヶ月) で長かったことが寄与している可能性がある。

#### アップデートされた Supportive Analysis

FFRNT アッセイを用いてオミクロン変異株に対する中和抗体価の記述的な免疫原性の解析を実施し、2 回目接種と 3 回目接種の間隔が同様の接種間隔で BNT162b2 の 3 回目接種を受けた成人被験者と小児被験者を比較した。本解析では、C4591007 試験の第 2/3 相部分の小児被験者と C4591017 試験 (lot consistency 試験) の第 3 相部分の初回免疫の接種後、BNT162b2 (30 µg) の 3 回目接種を受けた成人被験者 (18～50 歳) の部分集団とを比較した。2 回目接種と 3 回目接種の接種間隔の中央値は、6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では 12.9 週 (8.6～20.0 週)、成人層 (18～50 歳) では 13.0 週 (範囲: 11.9～14.3 週) であった。3 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体価の GMT は、SARS-CoV-2 感染歴がない 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層 (32 例) では 128.8、SARS-CoV-2 感染歴がない成人層 (18～50 歳) (27 例) では 164.2 であった。比較可能な接種間隔で BNT162b2 の 3 回接種 (年齢に応じた用量) を受けた場合のオミクロン変異株に対する特異的中和抗体価は、小児集団と高い有効性が認められた成人集団で非常に類似していた。詳細は、免疫原性の結論 (4.3.2.3 項) を参照のこと。

**Figure 7. Summary of Geometric Mean Titers - Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**



Abbreviations: 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 included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post-Dose 3 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post-Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Date of Generation: 18MAY2022 (23:22)

(Cutoff Date: C4591001 [22NOV2021]/C4591007 [29APR2022])

Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_f002\_sars\_om\_50\_p2\_2\_ev1

**Table 23. Summary of Geometric Mean Titers – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)								
		BNT162b2						Placebo		
		3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007)			30 µg 18-55 Years (C4591001)			6 Months to <2 Years (C4591007)		
		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> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup>	(95% CI <sup>e</sup> )
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	3/Prevax	32	16.3	(12.8, 20.8)	40	12.7	(11.0, 14.8)	5	10.0	(10.0, 10.0)
	3/1 Month	32	127.5	(90.2, 180.1)	40	340.0	(253.8, 455.6)	5	10.0	(10.0, 10.0)
SARS-CoV-2 FFRNT - Delta - NT50 (titer)	3/Prevax	32	94.1	(67.9, 130.5)	40	36.4	(26.5, 49.9)	5	10.0	(10.0, 10.0)
	3/1 Month	32	606.3	(455.5, 806.9)	40	1153.6	(886.4, 1501.4)	5	10.0	(10.0, 10.0)
SARS-CoV-2 FFRNT - reference strain - NT50 (titer)	3/Prevax	32	103.7	(78.4, 137.3)	40	33.9	(26.1, 44.1)	5	10.0	(10.0, 10.0)
	3/1 Month	32	640.0	(502.6, 815.0)	40	1067.1	(834.4, 1364.5)	5	10.0	(10.0, 10.0)

**Table 23. Summary of Geometric Mean Titers – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)								
		BNT162b2						Placebo		
		3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007)			30 µg 18-55 Years (C4591001)			6 Months to <2 Years (C4591007)		
		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>

Abbreviations: FFRNT = fluorescent focus reduction neutralization test; 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; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post-Dose 3 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post-Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

a. Protocol-specified timing for blood sample collection.

b. n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assays 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  $0.5 \times \text{LLOQ}$ .

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 18MAY2022 (21:50)

(Cutoff Date: C4591001 [22NOV2021]/C4591007 [29APR2022]) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/adva\_s001\_gm\_om\_p23\_wout\_ev12

**Table 24. Summary of Geometric Mean Fold Rises From Before Dose 3 to 1 Month After Dose 3 – Omicron Neutralization Subset – Participants Without Evidence of Infection – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <2 Years of Age and Study C4591001 Phase 3 Booster 18 Through 55 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**

Assay	Dose/ Sampling Time Point <sup>a</sup>	Vaccine Group (as Randomized)								
		BNT162b2						Placebo		
		n <sup>b</sup>	3 µg 6 Months to <2 Years (C4591007)		n <sup>b</sup>	30 µg 18-55 Years (C4591001)		n <sup>b</sup>	6 Months to <2 Years (C4591007)	
GMFR <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>		GMFR <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>		GMFR <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>			
SARS-CoV-2 FFRNT - Omicron BA.1 - NT50 (titer)	3/1 Month	32	7.8	(6.0, 10.2)	40	26.7	(20.2, 35.2)	5	1.0	(1.0, 1.0)
SARS-CoV-2 FFRNT - Delta - NT50 (titer)	3/1 Month	32	6.4	(4.6, 9.1)	40	31.7	(23.3, 43.2)	5	1.0	(1.0, 1.0)
SARS-CoV-2 FFRNT - reference strain - NT50 (titer)	3/1 Month	32	6.2	(4.7, 8.2)	40	31.5	(23.6, 41.9)	5	1.0	(1.0, 1.0)

Abbreviations: FFRNT = fluorescent focus reduction neutralization test; 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 included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1-month post-Dose 3 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post-Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab)

result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19.

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 before Dose 3 and 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  $0.5 \times$  LLOQ in the analysis.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Table Generation: 18MAY2022 (22:52)

(Cutoff Date: C4591001 [22NOV2021]/C4591007 [29APR2022]) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_BRIDG\_EUA\_MAY2022/advas\_s001\_gmfr\_om\_weoi\_ev12

#### 4.3.2.3. 免疫原性に関する結論 (第 2/3 相部分)

小児の各年齢層と若齢層 (16～25 歳) を比較した初回の 2 回目接種後の免疫ブリッジング解析では、6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層ではすべての成功基準を満たしたが、2～5 歳未満の年齢層では成功基準を十分に満たさなかった。この結果に加え、オミクロン変異株の流行および成人被験者を対象とした 3 回目接種がオミクロン変異株に効果を示したことより、6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層を対象として 3 回目接種を追加することとした。

SARS-CoV-2 感染歴がない評価可能免疫原性集団において、2～5 歳未満の年齢層 (BNT162b2 群 204 例, プラセボ群 92 例) および 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層 (132 例, 67 例) に対する BNT162b2 (3 µg) の 3 回接種は SARS-CoV-2 野生株に対する頑健な中和抗体価を誘導した。免疫ブリッジングの成功基準は GMR および中和抗体陽転率 (定義は 4.1 項) の差に基づくものであった。GMR の成功基準は、両側 95%信頼区間の下限が 0.67 を上回る、かつ GMR の点推定値が 1 以上 (FDA からの要求) であり、中和抗体陽転率の成功基準は、GMR の成功基準を満たした上での中和抗体陽転率の差の信頼区間の下限が -10% を上回る、であった。

#### 免疫ブリッジングの結果

BNT162b2 (3 µg) を 3 回接種した C4591007 試験の小児の各年齢層の GMR および中和抗体陽転率と、BNT162b2 (30 µg) を 2 回接種した C4591001 試験の若齢層 (16～25 歳) との比較により、いずれの年齢層でも免疫ブリッジングの成功基準を達成した。なお、GMR の信頼区間の下限値が 1 以上の場合、統計学的有意を意味する。

- SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、2～5 歳未満の年齢層 (3 µg, 3 回目接種後 1 ヶ月時) の 16～25 歳の若齢層 (30 µg, 2 回目接種後 1 ヶ月時) に対する中和抗体価の GMR は 1.30 (両側 95%信頼区間: 1.13, 1.50) であり、中和抗体陽転率の差は 1.2% (両側 95%信頼区間: -1.5%, 4.2%) であった。
- SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層 (3 µg, 3 回目接種後 1 ヶ月時) の 16～25 歳の若齢層 (30 µg, 2 回目接種後 1 ヶ月時) に対する中和抗体価の GMR は 1.19 (両側 95%信頼区間: 1.00, 1.42) であり、中和抗体陽転率の差は 1.2% (両側 95%信頼区間: -3.4%, 4.2%) であった。

#### 野生株に対する SARS-CoV-2 血清中和抗体価

小児の年齢層における BNT162b2 (3 µg) , 若齢層における BNT162b2 (30 µg) の 3 回接種は SARS-CoV-2 野生株に対する頑健な免疫応答を誘導した。

- SARS-CoV-2 感染歴がない 2～5 歳未満の年齢層の GMT は、1 回目接種前 (20.7) から 3 回目接種前 (401.1) に上昇し、その後 3 回目接種後 1 ヶ月時には大幅に上昇 (1535.2) した。3 回目接種後 1 ヶ月時の GMFR は 73.3, 中和抗体陽転率は 100%であった。
- SARS-CoV-2 感染歴がない 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層の GMT は、ワクチン接種前 (20.8) から 3 回目接種前 (317.0) に上昇し、その後 3 回目接種後 1 ヶ月時には大幅に上昇 (1406.5) した。3 回目接種後 1 ヶ月時の GMFR は 68.4, 中和抗体陽転率は 100%であった。

野生株に対する SARS-CoV-2 中和抗体価は、小児の 3 回目接種後 1 ヶ月時と若齢層 (16～25 歳) の 2 回目接種後 1 ヶ月時とでおおむね類似していた。

#### オミクロン変異株に対する SARS-CoV-2 血清中和抗体価

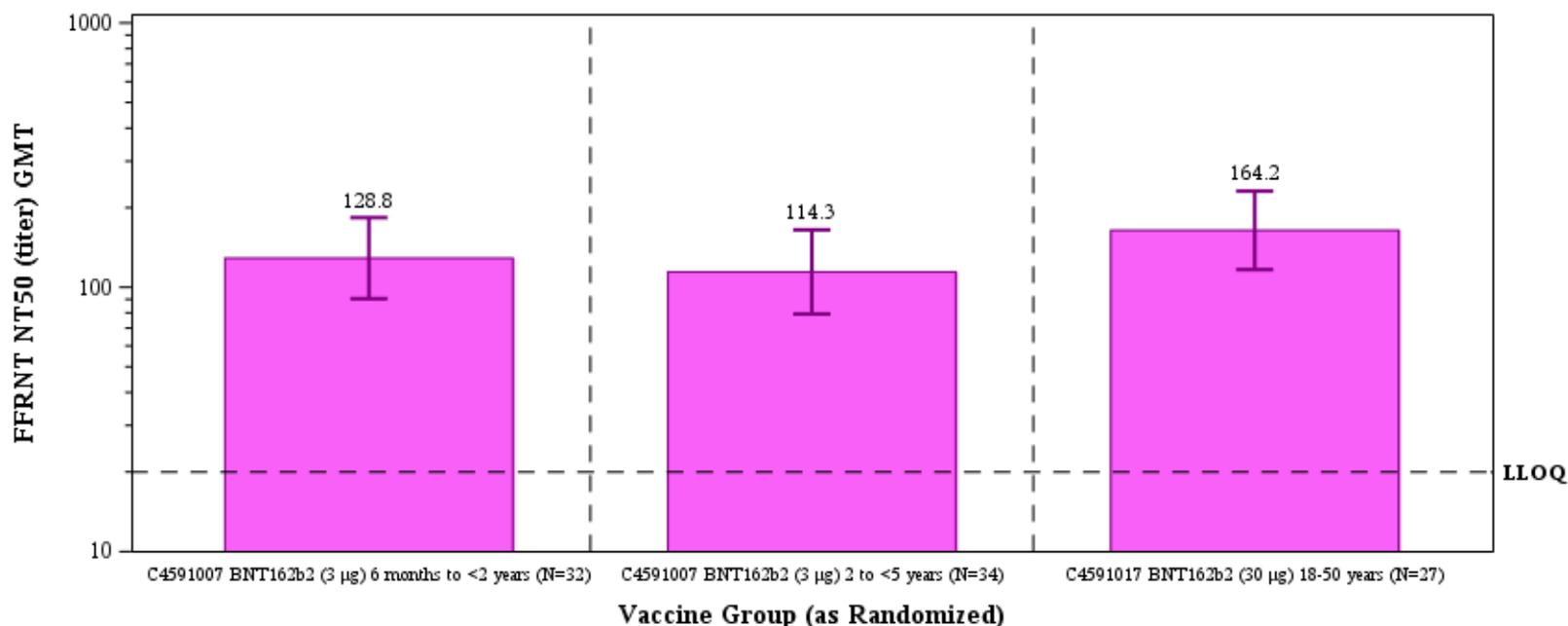
小児の年齢層における BNT162b2 (3 µg) , 若齢層における BNT162b2 (30 µg) の 3 回接種により、オミクロンおよびデルタ変異株に対する中和抗体価が上昇した。

- SARS-CoV-2 感染歴がない 2～5 歳未満の年齢層 (3 µg を 3 回接種) では、FFRNT アッセイに基づく組み換えオミクロン変異株に対する中和抗体価は、3 回目接種前 (14.0) から 3 回目接種後 1 ヶ月時 (82.5) までに上昇した。オミクロン変異株に対する中和抗体価は 3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時にかけて 5.9 倍上昇した。
- SARS-CoV-2 感染歴がない 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では、FFRNT アッセイに基づく組み換えオミクロン変異株に対する中和抗体価は、3 回目接種前 (16.3) から 3 回目接種後 1 ヶ月時 (127.5) までに上昇した。オミクロン変異株に対する中和抗体価は 3 回目接種前から 3 回目接種後 1 ヶ月時にかけて 7.8 倍上昇した。
- 小児のいずれの年齢層においても、組み換えデルタ変異株および野生型標準株に対する中和抗体価は 2 回目および 3 回目接種後に大幅に上昇した。

変異株および標準株に対する中和抗体価のパターンは、小児の年齢層と成人層 (18～55 歳, 30 µg を 3 回接種) とでおおむね類似していた。3 回目接種後の中和抗体価は全般的に小児と比べて成人で高かった。しかし、成人および小児の両方において、3 回目接種により SARS-CoV-2 野生株、デルタおよびオミクロン変異株に対する中和抗体価を高める効果が認められた。抗体価が低下し、3 回目接種の効果がより顕著となる 2 回目接種と 3 回目接種の接種間隔が、小児 (約 2～3 ヶ月) と比べて成人 (約 6 ヶ月) で長かった。

2 回目接種と 3 回目接種の間隔が同様の接種間隔 (約 2～3 ヶ月) で BNT162b2 の 3 回目接種 (年齢に応じた用量) を受けた小児の各年齢層と成人層を比較した解析では、オミクロン変異株に対する中和抗体価の GMT は類似していた (範囲: 約 114～164) (Figure 8)。これらのデータは、比較可能な接種間隔でワクチンの 3 回接種を受けた場合のオミクロン変異株に対する特異的中和抗体価は、小児集団と高い有効性が認められた成人集団で非常に類似していた。

**Figure 8. Geometric Mean Titers and 95% CIs – NT50 – Participants Without Evidence of Infection – Omicron Neutralization Subset – Study C4591007 Phase 2/3 6 Months to <5 Years of Age and Study C4591017 Booster Study 18 Through 50 Years of Age – Evaluable Immunogenicity Population**



Abbreviations: FFRNT = fluorescent focus reduction neutralization test; 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; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Note: Participants included in this analysis had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study blood sample collection. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study visit for C4591007 was defined as having a negative N-binding antibody (serum) result at the Dose 1, 1-month post-Dose 2 (if available), Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits; a negative NAAT (nasal swab) result at the Dose 1, Dose 2, and Dose 3 study visits and any unscheduled visit prior to the 1-month post-Dose 3 blood sample collection; and no medical history of COVID-19. Having no evidence of past SARS-CoV-2 infection up to the 1-month post-Dose 3 study visit for C4591017 was defined as having negative N-binding antibody (serum) and negative NAAT (nasal swab) results at Dose 1, 1-month post-Dose 2, Dose 3, and 1-month post-Dose 3 study visits.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adva Date of Generation: 22JUN2022 (22:46)

(Cutoff Date: C4591007 [29APR2022])

Output File: .nda2 ubped/C4591007 6M LT5 EUA OMICRON BRIDG MAY2022/adva f002 sars om 50 p2 2 evl

#### 4.4. 有効性の結果 (C4591007 試験)

##### 4.4.1. 第 2/3 相部分の結果

有効性の結果の詳細は治験総括報告書に示した [M5.3.5.1 C4591007 (6 Months to <5 Years) Interim CSR 4.2 項 (第 2/3 相部分の試験対象集団), 5.2.2 項 (第 2/3 相部分の有効性の結果)]。

本項には、C4591007 試験の第 2/3 相部分の以下の有効性データを示した。

##### 6 ヶ月齢～5 歳未満 (2～5 歳未満と 6 ヶ月齢～2 歳未満を合算した解析) :

BNT162b2 (3 µg) 群とプラセボ群に割付比 2:1 で無作為化した 6 ヶ月齢～5 歳未満のすべての被験者における盲検下 (プラセボ対照) での追跡調査期間中の 3 回目接種後 7 日時以降の有効性 (3 回接種を受けた被験者 : BNT162b2 群 992 例, プラセボ群 464 例) および 2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間における BNT162b2 の 3 回接種と 2 回接種の比較による RVE (4.4.1.1 項)。

##### 2～5 歳未満 :

1 回目接種の全利用可能有効性集団には、BNT162b2 群の 1835 例およびプラセボ群の 915 例が含まれ、このうち 3 回接種を受けたそれぞれ 606 例および 280 例を 3 回目接種の全利用可能有効性集団に含めた (4.4.1.2 項)。

- 3 回目接種後 7 日時以降の COVID-19 症例、2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間の BNT162b2 の 3 回接種と 2 回接種の比較による RVE, 1 回目接種後 (呼吸器病原菌との同時感染のエピデミオロジーを有する被験者を除外した有効性を含む) または 2 回目接種後 7 日時以降 3 回目接種前までの COVID-19 症例に基づく有効性
- 報告されたすべての徴候および症状、同一被験者で複数のエピソードがウイルス学的および臨床的に確認された症例、COVID-19 重症例または MIS-C 症例の基準に合致した症例

##### 6 ヶ月齢～2 歳未満 :

1 回目接種の全利用可能有効性集団には、BNT162b2 群の 1178 例およびプラセボ群の 598 例が含まれ、このうち 3 回接種を受けたそれぞれ 386 例および 184 例を 3 回目接種の全利用可能有効性集団に含めた (4.4.1.3 項)。

- 3 回目接種後 7 日時以降の COVID-19 症例、2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間の BNT162b2 の 3 回接種と 2 回接種の比較による RVE, 1 回目接種後 (呼吸器病原菌との同時感染のエピデミオロジーを有する被験者を除外した有効性を含む) または 2 回目接種後 7 日時以降 3 回目接種前までの COVID-19 症例に基づく有効性
- 報告されたすべての徴候および症状、同一被験者で複数のエピソードがウイルス学的および臨床的に確認された症例、COVID-19 重症例または MIS-C 症例の基準に合致した症例

#### 4.4.1.1.6 ヶ月齢～5 歳未満 (第 2/3 相部分)

BNT162b2 (3 µg) 群とプラセボ群の 3 回接種に割付比 2:1 で無作為化した 6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層を合算した集団における 3 回目接種後 7 日時からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの有効性を評価した。また、規定期間中の BNT162b2 の 3 回接種と 2 回接種を比較した RVE を評価した。

合算した集団の有効性解析は、治験ワクチンの 3 回接種をすべて受けた BNT162b2 群 992 例およびプラセボ群 464 例を対象に、盲検下での追跡調査期間中に報告された COVID-19 確定例に基づき実施した。

RVE 解析では、オリジナル BNT162b2 群において 3 回接種を受けた被験者のうち 3 回目接種後 7 日時以降の COVID-19 確定例と、オリジナルプラセボ群において非盲検下で BNT162b2 の 2 回接種を受けた被験者のうち 2 回目接種後 7 日時以降の COVID-19 確定例を規定期間内で比較した。合算した集団の解析は、治験ワクチンを 1 回以上接種した被験者である BNT162b2 群の 3013 例およびプラセボ群の 1513 例のうち、これらの基準を満たした被験者で報告された COVID-19 確定例に基づき実施した。

2～5 歳未満および 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層の試験対象集団およびベースライン特性は、それぞれ 4.4.1.2.1 項および 4.4.1.3.1 項に示した。

#### 3 回目接種後 7 日時以降～データカットオフ日

6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層における 3 回目接種後 7 日時以降データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの COVID-19 確定例は、BNT162b2 群 3 例およびプラセボ群 7 例であり、追跡調査期間で調整した VE は 80.3% (両側 95%信頼区間: 13.9%, 96.7%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1) (Table 25, Figure 9)。3 回目接種を受けた被験者ではいずれも 2022 年 2 月～4 月に報告されており、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴はなかった。

#### 相対的有效性 (3 回接種 対 2 回接種)

2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間中、3 回目接種後 7 日時以降に報告された 4 例 (オリジナル BNT162b2 群, 3 回接種) と 2 回目接種後 7 日時以降に報告された 6 例 (オリジナルプラセボ群, 非盲検下で BNT162b2 を 2 回接種) に基づく症候性 COVID-19 に対する BNT162b2 (3 µg) の RVE は 76.2% (両側 95%信頼区間: -0.5%, 95.1%) (Table 26) であった。

**Table 25. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <5 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =992)			Placebo (N <sup>a</sup> =464)		
	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 3	3	0.086 (758)	7	0.039 (348)	80.3	(13.9, 96.7)

Abbreviations: 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 3 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: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adc19ef Table Generation: 22MAY2022 (23:24)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output

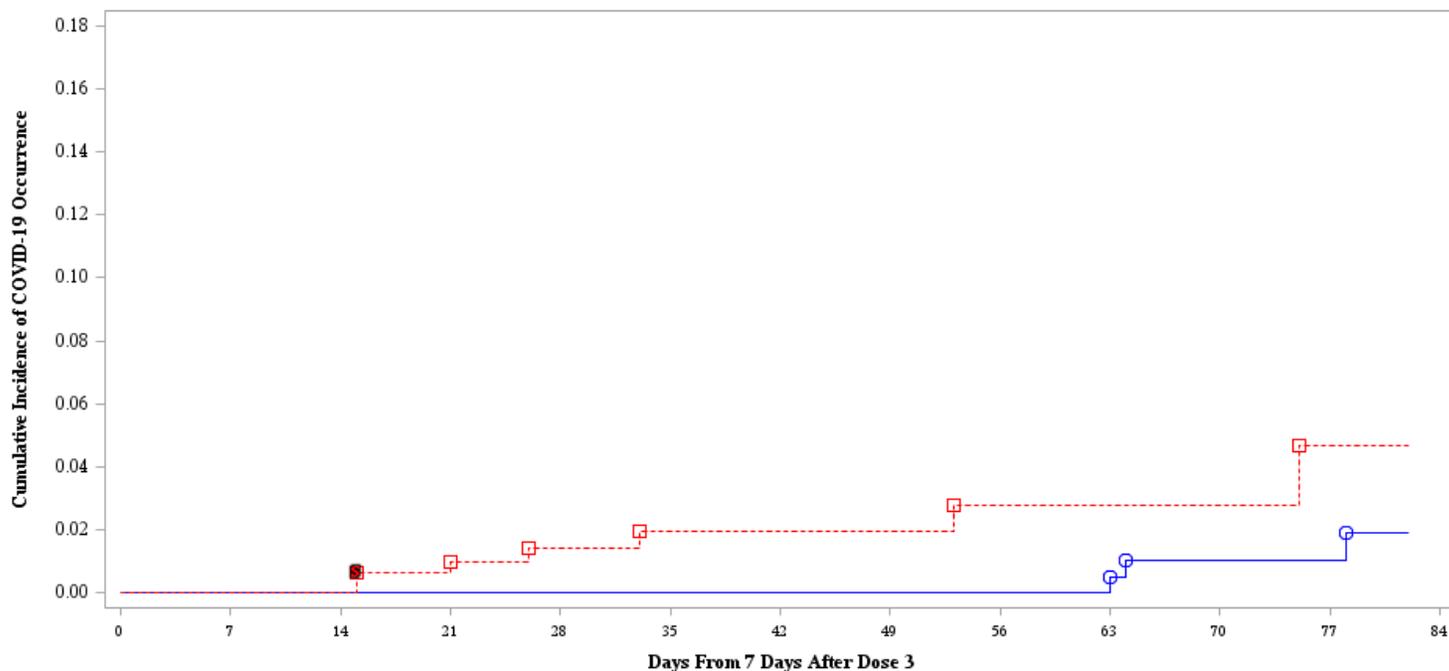
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_pd1\_ep3\_d3aa\_25

Efficacy Endpoint	Vaccine Group				RVE (%)	(95% CI <sup>d</sup> )
	Original BNT162b2 (3 µg) n1 <sup>a</sup>	Surveillance Time <sup>b</sup> (n2 <sup>c</sup> )	Placebo Crossover to BNT162b2 (3 µg) n1 <sup>a</sup>	Surveillance Time <sup>b</sup> (n2 <sup>c</sup> )		
First COVID-19 occurrence from 7 days after the third dose of BNT162b2 (original BNT162b2) or second dose of BNT162b2 (placebo crossover) and from 07FEB2022 <sup>e</sup> to 29APR2022 <sup>f</sup>	4	0.170 (1212)	6	0.061 (516)	76.2	(-0.5, 95.1)

Abbreviation: RVE = relative vaccine efficacy.  
 Note: Participants who turned 5 years of age and received BNT162b2 10 µg at Dose 2, Dose 3, or crossover Dose 1 or Dose 2 are excluded.  
 a. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.  
 b. 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 latest of 7 days after the third dose of BNT162b2 (original BNT162b2) or second dose of BNT162b2 (placebo crossover to BNT162b2) and 07FEB2022 to the earliest of confirmed case, death, withdrawn from the study, third dose of BNT162b2 (placebo crossover only), or 29APR2022.  
 c. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.  
 d. Confidence interval (CI) for RVE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.  
 e. Date of 7 days after the first Dose 3 BNT162b2 vaccination in original BNT162b2 participants.  
 f. Data cutoff date of this analysis.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adc19eu Table Generation: 22MAY2022 (23:42)  
 (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_rve\_cov\_bnt\_aa25

**Figure 9. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <5 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population**

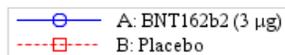


Participants at Risk

A:	758	724	675	625	454	375	345	274	241	196	163	115	0
B:	348	332	313	289	209	178	160	126	110	81	69	46	0

Cumulative Number of Events

A:	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3
B:	0	0	0	3	4	5	5	5	6	6	6	7	7



Note: "S" indicates participants with severe COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adc19ef Table Generation: 21MAY2022 (14:40)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_f001\_pd1\_aa25

#### 4.4.1.2. 2～5 歳未満 (第 2/3 相部分)

##### 4.4.1.2.1. 有効性解析対象集団 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

###### 4.4.1.2.1.1. 被験者の内訳および解析データセット (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

第 2/3 相部分における 1 回目接種の全利用可能有効性集団 (2～5 歳未満) は, BNT162b2 群の 1835 例およびプラセボ群の 915 例であり (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1), このうちそれぞれ 606 例および 280 例が 3 回接種を受け, 3 回目接種の全利用可能有効性集団に含まれた (Table 27)。

3 回目接種の全利用可能有効性集団から除外された被験者 (BNT162b2 群 67.0%, プラセボ群 69.4%) の除外理由は, 3 回目接種を受けなかったため (43.3%, 69.4%), または 3 回目接種後 7 日時以前に盲検が解除されたため (23.7%, 0.0%) であった。

現在登録されている被験者は 2022 年 1 月 31 日に 3 回目接種を開始しており, 本承認申請時点で新たな登録を継続中である。

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
Randomized <sup>b</sup>	1835 (100.0)	915 (100.0)	2750 (100.0)
Dose 1 all-available efficacy population	1835 (100.0)	915 (100.0)	2750 (100.0)
Dose 2 all-available efficacy population	1819 (99.1)	907 (99.1)	2726 (99.1)
Participants excluded from Dose 2 all-available efficacy population	16 (0.9)	8 (0.9)	24 (0.9)
Reason for exclusion <sup>c</sup>			
Did not receive 2 vaccinations	15 (0.8)	8 (0.9)	23 (0.8)
Unblinded on or before 7 days post Dose 2	1 (0.1)	0	1 (0.0)
Dose 3 all-available efficacy population	606 (33.0)	280 (30.6)	886 (32.2)
Participants excluded from Dose 3 all-available efficacy population	1229 (67.0)	635 (69.4)	1864 (67.8)
Reason for exclusion <sup>c</sup>			
Did not receive 3 vaccinations	794 (43.3)	635 (69.4)	1429 (52.0)
Unblinded on or before 7 days post Dose 3	435 (23.7)	0	435 (15.8)
Evaluable efficacy (2-Dose) population	1778 (96.9)	893 (97.6)	2671 (97.1)
Participants without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2	1495 (81.5)	745 (81.4)	2240 (81.5)
Participants excluded from evaluable efficacy (2-Dose) population	57 (3.1)	22 (2.4)	79 (2.9)
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)	38 (2.1)	20 (2.2)	58 (2.1)
Had other important protocol deviations on or prior to 7 days after Dose 2	21 (1.1)	6 (0.7)	27 (1.0)
Unblinded on or before 7 days post Dose 2	1 (0.1)	0	1 (0.0)

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: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (22:47)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adsl\_eff\_pop\_p23\_5

4.4.1.2.1.2. 人口統計学的特性 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

3 回目接種の全利用可能有効性集団 (2～5 歳未満) の人口統計学的特性は, BNT162b2 群とプラセボ群でおおむね類似していた (Table 28)。

人種は大部分 (76.1%) が白人であった。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 (4.7%), アジア人 (10.2%), 多人種 (複数の人種的背景) (8.1%), その他の人種の割合は 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 12.8%であった。年齢の中央値は 3.0 歳, 男性の割合は 46.7%であった。ベースライン時に COVID-19 重症化リスクを高める合併症<sup>29</sup> (肥満を含む) を有していた被験者の割合は BNT162b2 群 (11.7%) とプラセボ群 (15.0%) で同程度であった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者の割合は, BNT162b2 群で 9.9%およびプラセボ群で 12.9%であった。

1 回目接種の全利用可能有効性集団の人口統計学的特性は, BNT162b2 群とプラセボ群間で同様であり, 3 回目接種の全利用可能有効性集団の人口統計学的特性とおおむね同様であった。

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =606) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =280) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =886) n <sup>b</sup> (%)
Sex			
Male	290 (47.9)	124 (44.3)	414 (46.7)
Female	316 (52.1)	156 (55.7)	472 (53.3)
Race			
White	455 (75.1)	219 (78.2)	674 (76.1)
Black or African American	29 (4.8)	13 (4.6)	42 (4.7)
American Indian or Alaska Native	0	2 (0.7)	2 (0.2)
Asian	64 (10.6)	26 (9.3)	90 (10.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Multiracial	53 (8.7)	19 (6.8)	72 (8.1)
Not reported	4 (0.7)	1 (0.4)	5 (0.6)
Ethnicity			
Hispanic/Latino	77 (12.7)	36 (12.9)	113 (12.8)
Non-Hispanic/Non-Latino	528 (87.1)	244 (87.1)	772 (87.1)
Not reported	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Country			
Poland	23 (3.8)	10 (3.6)	33 (3.7)
USA	583 (96.2)	270 (96.4)	853 (96.3)
Age group (at vaccination)			
2 years	227 (37.5)	95 (33.9)	322 (36.3)
3 years	235 (38.8)	120 (42.9)	355 (40.1)

**Table 28. Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population**

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =606) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =280) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =886) n <sup>b</sup> (%)
4 years	144 (23.8)	65 (23.2)	209 (23.6)
Age at vaccination (years)			
Mean (SD)	2.9 (0.77)	2.9 (0.75)	2.9 (0.76)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, max	(2, 4)	(2, 4)	(2, 4)
Obese <sup>c</sup>			
Yes	33 (5.4)	13 (4.6)	46 (5.2)
No	572 (94.4)	267 (95.4)	839 (94.7)
Missing	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Comorbidities <sup>d</sup>			
Yes	71 (11.7)	42 (15.0)	113 (12.8)
No	535 (88.3)	238 (85.0)	773 (87.2)
Baseline SARS-CoV-2 status			
Positive <sup>e</sup>	60 (9.9)	36 (12.9)	96 (10.8)
Negative <sup>f</sup>	546 (90.1)	241 (86.1)	787 (88.8)
Missing	0	3 (1.1)	3 (0.3)

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.

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).

e. Positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19.

f. Negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (19:14)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adsl\_s005\_p23\_5\_d3aa

4.4.1.2.2. 症候性 COVID-19 に対する有効性 (2〜5 歳未満, 第 2/3 相部分)

4.4.1.2.2.1. 有効性 (3 回目接種後 7 日時〜データカットオフ日, 2〜5 歳未満, 第 2/3 相部分)

3 回目接種の全利用可能有効性集団 (2〜5 歳未満)

2〜5 歳未満の年齢層における 3 回目接種後 7 日時からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの COVID-19 確定例は BNT162b2 群 2 例, プラセボ群 5 例であり, 追跡調査期間で調整した VE は 82.3% (両側 95%信頼区間: -8.0%, 98.3%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1) (Table 29)。3 回目接種を受けた被験者ではいずれも 2022 年 3 月〜4 月に報告されており, ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴はなかった。

他の呼吸器病原菌との同時感染が認められた被験者を除外すると, 2〜5 歳未満の年齢層における BNT162b2 (3 µg) の 3 回目接種後の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 1 例, プラセボ群 4 例であり, 追跡調査期間で調整した VE は 89.0% (両側 95%信頼区間: -11.6%, 99.8%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)。

BNT162b2 群およびプラセボ群の各 1 例に同時感染 [アデノウイルス, パラインフルエンザウイルス, コロナウイルス (地域固有)] が認められ, 除外した。

**Table 29. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =606)		Placebo (N <sup>a</sup> =280)			
	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 3	2	0.056 (481)	5	0.025 (209)	82.3	(-8.0, 98.3)

Abbreviations: 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 3 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: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adc19ef Table Generation: 22MAY2022 (23:24)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output

File: .nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_pd1\_ep3\_d3aa\_5

**4.4.1.2.2.2. 相対的有効性 (3 回接種 対 2 回接種, 2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)**

2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間中, 3 回目接種後 7 日時以降に報告された 2 例 (オリジナル BNT162b2 群) と 2 回目接種後 7 日時以降に報告された 4 例 (オリジナルプラセボ群, 非盲検下で BNT162b2 を接種) の症候性 COVID-19 に対する BNT162b2 (3 µg) の RVE は 84.0% (両側 95%信頼区間: -11.8%, 98.6%) であった (Table 30)。

**Table 30. Relative Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 07FEB2022 to 29APR2022 – Participants Who Received Three Doses of BNT162b2 or Placebo Crossover Participants Who Received Two Doses of BNT162b2 – 2 to <5 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint	Vaccine Group				RVE (%)	(95% CI <sup>d</sup> )
	Original BNT162b2 (3 µg)		Placebo Crossover to BNT162b2 (3 µg)			
	n1 <sup>a</sup>	Surveillance Time <sup>b</sup> (n2 <sup>c</sup> )	n1 <sup>a</sup>	Surveillance Time <sup>b</sup> (n2 <sup>c</sup> )		
First COVID-19 occurrence from 7 days after the third dose of BNT162b2 (original BNT162b2) or second dose of BNT162b2 (placebo crossover) and from 07FEB2022 <sup>e</sup> to 29APR2022 <sup>f</sup>	2	0.096 (692)	4	0.031 (254)	84.0	(-11.8, 98.6)

Abbreviation: RVE = relative vaccine efficacy.

Note: Participants who turned 5 years of age and received BNT162b2 10 µg at Dose 2, Dose 3, or crossover Dose 1 or Dose 2 are excluded.

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

b. 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 latest of 7 days after the third dose of BNT162b2 (original BNT162b2) or second dose of BNT162b2 (placebo crossover to BNT162b2) and 07FEB2022 to the earliest of confirmed case, death, withdrawn from the study, third dose of BNT162b2 (placebo crossover only), or 29APR2022.

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

d. Confidence interval (CI) for RVE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

e. Date of 7 days after the first Dose 3 BNT162b2 vaccination in original BNT162b2 participants.

f. Data cutoff date of this analysis.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adc19eu Table Generation: 22MAY2022 (23:42)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_rve\_cov\_bnt\_aa5

#### 4.4.1.2.2.3. 有効性 (1 回目接種～データカットオフ日, 2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### 1 回目接種の全利用可能有効性集団 (2～5 歳未満)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点での, 2～5 歳未満の年齢層の 1 回目接種の全利用可能有効性集団 (治験ワクチンを 1 回以上接種したすべての無作為化された被験者) における 1 回目接種後の COVID-19 確定例は BNT162b2 (3 µg) 群 127 例, プラセボ群 92 例であり, 追跡調査期間で調整した VE は 32.6% (両側 95%信頼区間: 10.8%, 48.8%) であった

(BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1) (Table 31, Figure 10)。

他の呼吸器病原菌との同時感染が認められた被験者を除くと, BNT162b2 (3 µg) の接種を受けた小児被験者 (2～5 歳未満) における 1 回目接種後の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 97 例, プラセボ群 74 例であり, 追跡調査期間で調整した VE は 36.0% (両側 95%信頼区間: 12.2%, 53.2%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)。

BNT162b2 群 30 例およびプラセボ群 18 例に同時感染 [エンテロウイルス, アデノウイルス, メタニューモウイルス, パラインフルエンザウイルス, コロナウイルス (地域固有), RSV, 肺炎マイコプラズマ] が認められ, 除外した。

上述の盲検下でのプラセボ対照比較の解析に含まれる症例に加え, データカットオフ日時点で盲検解除後に確認された症例は, オリジナル BNT162b2 群の 43 例およびオリジナルプラセボ群の 25 例であった。いずれも 2021 年 12 月 24 日以降 (大部分が 2022 年 1 月以降) に確認された。

- BNT162b2 群で盲検解除後に確認された症例の確認時期は, 1 例が 3 回目接種後 (3 回目接種後 5 日時), その他のすべての症例は 2 回目接種から長期間経過後 (2 回目接種後 180 日超時) であった。
- プラセボ群で盲検解除後に確認された症例の確認時期は, 2 例が 2 回目接種後 180 日以降, その他すべての症例は非盲検下での BNT162b2 の 1 回接種後または 2 回接種後 (大部分は BNT162b2 の 2 回目接種後 30 日以内) であった。BNT162b2 の 3 回目接種後に確認された症例はいなかった。

**Table 31. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835)		Placebo (N <sup>a</sup> =915)			
	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	127	0.661 (1673)	92	0.323 (834)	32.6	(10.8, 48.8)
Dose 1 to before Dose 2	21	0.100 (1673)	8	0.050 (834)	-32.1	(-244.8, 43.8)
Dose 2 to <7 days after Dose 2	4	0.031 (1639)	5	0.016 (819)	60.1	(-85.6, 92.1)
≥7 Days after Dose 2 to before Dose 3	100	0.464 (1630)	74	0.228 (814)	33.6	(9.1, 51.3)
Dose 3 to <7 days after Dose 3	0	0.010 (553)	0	0.004 (222)	NE	NE
≥7 Days after Dose 3	2	0.056 (481)	5	0.025 (209)	82.3	(-8.0, 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.

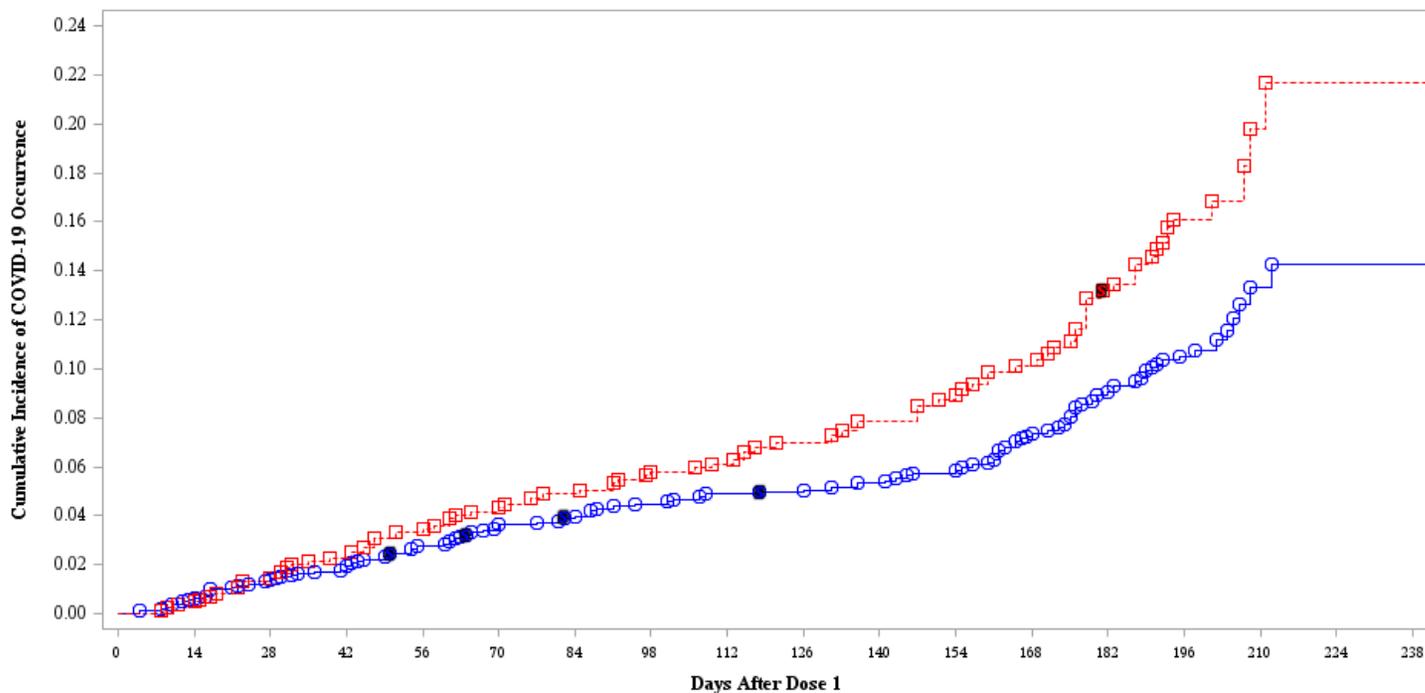
d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

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: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adc19ef Table Generation: 22MAY2022 (23:24)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_pd1\_ep3\_d1aa\_5

**Figure 10. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period –Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

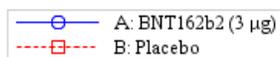


Participants at Risk

A:	1673	1662	1644	1557	1444	1373	1323	1300	1166	1110	964	839	754	676	539	108	65	22
B:	834	831	820	772	718	673	644	626	573	532	467	410	365	327	262	49	23	8

Cumulative Number of Events

A:	0	11	23	33	45	57	62	69	74	76	79	84	97	110	120	136	127	127
B:	0	4	12	19	28	34	38	44	46	51	56	61	66	78	88	91	92	92



Note: "S" indicates participants with severe COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adc19ef Table Generation: 21MAY2022 (14:40)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_f001\_pdl\_aa5

## 2 回目接種の評価可能有効性集団 (2～5 歳未満)

### *SARS-CoV-2 感染歴がない被験者*

1 回目接種前または接種期間中に SARS-CoV-2 感染歴がない 2～5 歳未満の年齢層における 2 回目接種後 7 日時から 3 回目接種前までの COVID-19 確定例は BNT162b2 群 90 例、プラセボ群 69 例であり、追跡調査期間で調整した VE は 35.9% (両側 95%信頼区間：11.0%, 53.7%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)。

本集団の年齢別の部分集団 (2 歳, 3 歳, 4 歳) における VE は、年齢による傾向を示さなかった。

本集団におけるデルタ変異株の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 8 例、プラセボ群 9 例、VE は 56.3% (両側 95%信頼区間：-27.5%, 85.3%)、オミクロン変異株の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 82 例、プラセボ群 60 例、VE は 32.9% (両側 95%信頼区間：4.7%, 52.5%) であった。

### *SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者*

1 回目接種前または接種期間中の SARS-CoV-2 感染歴を問わない 2～5 歳未満の年齢層における 2 回目接種後 7 日時から 3 回目接種前までの COVID-19 確定例は BNT162b2 群 97 例、プラセボ群 73 例であり、追跡調査期間で調整した VE は 34.3% (両側 95%信頼区間：9.7%, 52.0%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)。

本集団におけるデルタ変異株の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 8 例、プラセボ群 9 例、VE は 56.0% (両側 95%信頼区間：-28.4%, 85.2%)、オミクロン変異株の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 89 例、プラセボ群 64 例、VE は 31.2% (両側 95%信頼区間：3.6%, 50.7%) であった。

#### 4.4.1.2.2.4. COVID-19 の徴候および症状 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

COVID-19 の徴候および症状を治験実施計画書の基準に従って要約した (4.2 項)。

1 回目接種後に COVID-19 の徴候および症状が報告された 2～5 歳未満の年齢層は、BNT162b2 群では 127 例およびプラセボ群では 92 例であった (Table 32)。報告された徴候および症状は、両群でおおむね同様であり、主な徴候および症状は、治験実施計画書で定義した症状である発熱 (58.0%) および新たな咳嗽または咳嗽の悪化 (65.8%) ならびに追加で CDC により定義された症状である鼻閉または鼻汁 (33.8%) であった。いずれの群においても大部分の被験者で報告された徴候および症状の数は 3 つ以下であった。

年齢別の部分集団 (2 歳, 3 歳, 4 歳) において報告された徴候および症状はおおむね類似していた。

Signs and Symptoms	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =127) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =92) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =219) n <sup>b</sup> (%)
Participants with specific signs and symptoms of COVID-19	127 (100.0)	92 (100.0)	219 (100.0)
Fever	71 (55.9)	56 (60.9)	127 (58.0)
New or increased cough	91 (71.7)	53 (57.6)	144 (65.8)
New or increased shortness of breath	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)
Chills	6 (4.7)	8 (8.7)	14 (6.4)
New or increased muscle pain	6 (4.7)	5 (5.4)	11 (5.0)
Sore throat	17 (13.4)	13 (14.1)	30 (13.7)
Diarrhea	17 (13.4)	7 (7.6)	24 (11.0)
Vomiting	11 (8.7)	7 (7.6)	18 (8.2)
Inability to eat/poor feeding	10 (7.9)	14 (15.2)	24 (11.0)
Additional CDC-defined symptoms			
Fatigue	17 (13.4)	12 (13.0)	29 (13.2)
Headache	5 (3.9)	5 (5.4)	10 (4.6)
Nasal congestion or runny nose	46 (36.2)	28 (30.4)	74 (33.8)
Nausea or abdominal pain	7 (5.5)	12 (13.0)	19 (8.7)
Lethargy	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
Participants with specific number of signs and symptoms			
1	31 (24.4)	26 (28.3)	57 (26.0)
2	49 (38.6)	30 (32.6)	79 (36.1)
3	26 (20.5)	22 (23.9)	48 (21.9)
4	12 (9.4)	5 (5.4)	17 (7.8)
5	6 (4.7)	6 (6.5)	12 (5.5)
>5	3 (2.4)	3 (3.3)	6 (2.7)

Abbreviation: CDC = Centers for Disease Control and Prevention (United States).

a. N = number of participants with COVID-19 occurrence after Dose 1 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: 12MAY2022 (08:23) Source Data: adc19ef Table Generation: 19MAY2022 (04:05)  
 (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
 File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adsympt\_pdl\_p23\_5\_d1aa

#### 4.4.1.2.2.5. 治験期間中の COVID-19 の複数回発症例 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点で, ウイルス学的および臨床的に COVID-19 のエピソードが複数回認められた小児被験者 (2～5 歳未満) はわずかであった。

- BNT162b2 群: 2 例の初回発症は 2021 年 9 月, 再発症は 2022 年 1 月であった。また 3 例では 2022 年 1 月または 2022 年 2 月に初回発症および再発症した。
- プラセボ群: 1 例の初回発症は 2022 年 1 月, 再発症は 2022 年 3 月であった。

なお, COVID-19 確定を示す PCR 陽性の結果が複数回確認された被験者は数名であった。初回 COVID-19 確定時に最後に報告された症状については, 短期間 (1 ヶ月以内), その後の PCR 陽性の結果および新たな関連症状の報告を調査した。このような症例は別の疾患に該当するとは考えにくいものであった。これらの基準を満たす被験者では, 症状および PCR 結果はいずれも 2022 年 1 月または 2 月に報告された。

BNT162b2 (3 µg) の 2 回接種を受けた BNT162b2 群の 1 例を除き, 複数のエピソードが報告された小児被験者はいずれも無作為化された治験ワクチンの 3 回接種を受けていた。

報告された初回および後続エピソードに関連する徴候および症状は, 概して BNT162b2 群およびプラセボ群の疾患の重症度 (軽度から中等度) を反映していた。

BNT162b2 群の 1 例は複数のエピソードが認められ, 初回 COVID-19 確定時の 2021 年 9 月に治験実施計画書で規定した COVID-19 重症度の基準である心拍数増加 (150 拍) に合致し (4.4.1.2.2.6 項), その後 2022 年 1 月に非重度の疾患を発症した。

複数回 COVID-19 のエピソードが認められた被験者のうち, BNT162b2 群の 3 例 (エンテロウイルス, RSV) およびプラセボ群の 1 例 (メタニューモウイルス) に, 他の呼吸器病原菌との同時感染が報告された。複数回エピソードが認められた被験者はいずれもベースライン時に血清学的またはウイルス学的に SARS-CoV-2 感染歴はなかった。

#### 4.4.1.2.2.6. COVID-19 重症例および MIS-C 症例 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点で, 2～5 歳未満の年齢層の 7 例 (BNT162b2 群 6 例, プラセボ群 1 例) が 1 つ以上の COVID-19 重症例の基準 (4.2 項) に合致した。

データカットオフ日時点で, 2～5 歳未満の年齢層では MIS-C 症例は報告されていない (基準は 4.2 項)。

なお, 治験実施計画書で定義した COVID-19 重症例の単一の基準に合致した被験者については, 来院時の身体検査, バイタルサインが正常値に近いこと (Table 3), 身体検査中の状況 (小児被験者が泣いている) などにに基づき, 治験担当医師によりこれらの症状はいずれも臨床的に意味がないと判断された。治験実施計画書の基準は FDA の定義が採用され, COVID-19 重症例に該当する可能性のある疾患を保守的に特定している。

BNT162b2 群の COVID-19 重症例の基準に合致した 6 例について以下に要約した。

- 治験実施計画書および FDA の定義 (小児改訂版) の COVID-19 重症例の単一の基準である心拍数増加 [2 例 (150 または 132 拍)] または呼吸数増加 [3 例 (いずれも 32 呼吸/分)] のいずれかに合致した被験者は 5 例であり、このうち 2 例は盲検解除後に報告された。さらに、心拍数の基準に合致した 1 例は COVID-19 のエピソードが複数回認められ (4.4.1.2.2.5 項)、2021 年 9 月に重度の疾患、2022 年 1 月に 2 回目の非重度の疾患が認められた。基準に合致した残りの症例はいずれも 2022 年 1 月～4 月に認められ、すべての症例は 2 回目接種後 (範囲: 接種後 32～208 日) に認められた。いずれの症例も COVID-19 確定時点で呼吸器病原菌の同時感染は認められず、ベースライン時に血清学的またはウイルス学的に SARS-CoV-2 感染歴はなかった。
- BNT162b2 群の 1 例が治験実施計画書および FDA の定義 (小児改訂版) で規定された COVID-19 重症例の複数の基準 [心拍数増加 (150 拍)、呼吸数増加 (40 呼吸/分)、大気下の酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 91%、室内気]、さらに 2 回目接種後 100 日目 (2022 年 4 月 17 日) の PCR 検査により COVID-19 が確定し、CDC の基準である COVID-19 に伴う入院に合致した。本被験者は、COVID-19 確定時点でパラインフルエンザウイルスによる同時感染のエビデンスが認められ、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴はなかった。

プラセボ群では、1 例が治験実施計画書の基準である SpO<sub>2</sub> 低下 (88%、室内気) を満たし、COVID-19 確定時点で呼吸器病原菌の同時感染のエビデンスは認められなかった。本症例は、2022 年 1 月の 2 回目接種後 162 日時に報告され、ベースライン時に血清学的に SARS-CoV-2 感染歴を有していた。

#### 4.4.1.3. 6 ヲ月齢～2 歳未満 (第 2/3 相部分)

##### 4.4.1.3.1. 有効性解析対象集団 (6 ヲ月齢～2 歳未満、第 2/3 相部分)

###### 4.4.1.3.1.1. 被験者の内訳および解析データセット (6 ヲ月齢～2 歳未満、第 2/3 相部分)

第 2/3 相部分における 1 回目接種の全利用可能有効性集団 (6 ヲ月齢～2 歳未満) は、BNT162b2 群 1178 例、プラセボ群 598 例であり (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)、このうちそれぞれ 386 例および 184 例が 3 回接種を受け、3 回目接種の全利用可能有効性集団に含まれた (Table 33)。

3 回目接種の全利用可能有効性集団から除外された被験者 (BNT162b2 群 67.2%、プラセボ群 69.2%) の除外理由は、3 回目接種を受けなかったため (35.7%、69.2%)、または 3 回目接種後 7 日時に盲検が解除されたため (31.6%、0.0%) であった。

現在登録されている被験者は 2022 年 1 月 31 日に 3 回目接種を開始しており、本承認申請時点で新たな登録を継続中である。

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
Randomized <sup>b</sup>	1178 (100.0)	598 (100.0)	1776 (100.0)
Dose 1 all-available efficacy population	1178 (100.0)	598 (100.0)	1776 (100.0)
Dose 2 all-available efficacy population	1166 (99.0)	596 (99.7)	1762 (99.2)
Participants excluded from Dose 2 all-available efficacy population	12 (1.0)	2 (0.3)	14 (0.8)
Reason for exclusion <sup>c</sup>			
Did not receive 2 vaccinations	11 (0.9)	2 (0.3)	13 (0.7)
Unblinded on or before 7 days post Dose 2	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Dose 3 all-available efficacy population	386 (32.8)	184 (30.8)	570 (32.1)
Participants excluded from Dose 3 all-available efficacy population	792 (67.2)	414 (69.2)	1206 (67.9)
Reason for exclusion <sup>c</sup>			
Did not receive 3 vaccinations	420 (35.7)	414 (69.2)	834 (47.0)
Unblinded on or before 7 days post Dose 3	372 (31.6)	0	372 (20.9)
Evaluable efficacy (2-Dose) population	1132 (96.1)	588 (98.3)	1720 (96.8)
Participants without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2	1012 (85.9)	514 (86.0)	1526 (85.9)
Participants excluded from evaluable efficacy (2-Dose) population	46 (3.9)	10 (1.7)	56 (3.2)
Reason for exclusion <sup>c</sup>			
Did not receive all vaccinations as randomized or did not receive Dose 2	31 (2.6)	9 (1.5)	40 (2.3)
within the predefined window (19-42 days after Dose 1)			
Had other important protocol deviations on or prior to 7 days after Dose 2	18 (1.5)	1 (0.2)	19 (1.1)
Unblinded on or before 7 days post Dose 2	1 (0.1)	0	1 (0.1)

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: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (22:53)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adsl\_eff\_pop\_p23\_2

#### 4.4.1.3.1.2. 人口統計学的特性 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

3 回目接種の全利用可能有効性集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満) の人口統計学的特性は BNT162b2 群およびプラセボ群でおおむね同様であった (Table 34)。

人種は大部分が白人 (74.7%) , 黒人またはアフリカ系アメリカ人 (3.7%) , アジア人 (10.4%) , 多人種 (複数の人種的背景) (10.9%) およびその他の人種 (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 9.3%であった。月齢の中央値は 16.0 ヶ月で, 男性の割合は 47.0%であった。ベースライン時に COVID-19 重症化リスクを高める合併症<sup>29</sup> (この年

年齢層では肥満は含まれない) を有していた被験者の割合は、BNT162b2 群 (4.4%) とプラセボ群 (4.9%) で同程度であった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者の割合は BNT162b2 群では 5.2%、プラセボ群では 3.8%であった。

1 回目接種の全利用可能有効性集団の人口統計学的特性は、BNT162b2 群とプラセボ群と同様であり、3 回目接種の全利用可能有効性集団の人口統計学的特性とおおむね同様であった。

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =386) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =184) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =570) n <sup>b</sup> (%)
Sex			
Male	189 (49.0)	79 (42.9)	268 (47.0)
Female	197 (51.0)	105 (57.1)	302 (53.0)
Race			
White	290 (75.1)	136 (73.9)	426 (74.7)
Black or African American	10 (2.6)	11 (6.0)	21 (3.7)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Asian	42 (10.9)	17 (9.2)	59 (10.4)
Multiracial	43 (11.1)	19 (10.3)	62 (10.9)
Not reported	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Ethnicity			
Hispanic/Latino	40 (10.4)	13 (7.1)	53 (9.3)
Non-Hispanic/Non-Latino	344 (89.1)	169 (91.8)	513 (90.0)
Not reported	2 (0.5)	2 (1.1)	4 (0.7)
Country			
Poland	10 (2.6)	4 (2.2)	14 (2.5)
USA	376 (97.4)	180 (97.8)	556 (97.5)
Age group (at vaccination)			
6 to <12 Months	97 (25.1)	52 (28.3)	149 (26.1)
12 to <18 Months	139 (36.0)	60 (32.6)	199 (34.9)
18 to <24 Months	150 (38.9)	72 (39.1)	222 (38.9)
Age at vaccination (months)			
Mean (SD)	15.4 (4.92)	15.2 (5.14)	15.3 (4.99)
Median	16.0	15.5	16.0
Min, max	(6, 23)	(6, 23)	(6, 23)
Comorbidities <sup>c</sup>			
Yes	17 (4.4)	9 (4.9)	26 (4.6)
No	369 (95.6)	175 (95.1)	544 (95.4)
Baseline SARS-CoV-2 status			
Positive <sup>d</sup>	20 (5.2)	7 (3.8)	27 (4.7)

**Table 34. Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population**

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =386) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =184) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =570) n <sup>b</sup> (%)
Negative <sup>c</sup>	362 (93.8)	173 (94.0)	535 (93.9)
Missing	4 (1.0)	4 (2.2)	8 (1.4)

Abbreviations: 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. 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.

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.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (19:14)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: .nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adsl\_s005\_p23\_2\_d3aa

#### 4.4.1.3.2. 症候性の COVID-19 に対する有効性 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### 4.4.1.3.2.1. 有効性 (3 回目接種後 7 日時～データカットオフ日, 6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### 3 回目接種の全利用可能有効性集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満)

6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層における 3 回目接種後 7 日時からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの COVID-19 確定例は BNT162b2 群 1 例, プラセボ群 2 例であり, 追跡調査期間で調整した VE は 75.5% (両側 95%信頼区間: -370.1%, 99.6%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1) (Table 35)。3 回目接種を受けた被験者ではいずれも 2022 年 2 月～4 月に報告され, ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴はなかった。

他の呼吸器病原菌による同時感染が認められた被験者を除外すると, 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層における BNT162b2 (3 µg) の 3 回目接種後の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 0 例, プラセボ群 1 例であり, 追跡調査期間で調整した VE は 100.0% (両側 95%信頼区間: -1808.9%, 100.0%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)。

BNT162b2 群およびプラセボ群の各 1 例で同時感染 (アデノウイルス, エンテロウイルス) が認められ, 除外した。

**Table 35. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 3 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 3 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =386)		Placebo (N <sup>a</sup> =184)			
	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 3	1	0.030 (277)	2	0.015 (139)	75.5	(-370.1, 99.6)

Abbreviations: 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 3 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: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adc19ef Table Generation: 22MAY2022 (23:24)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_pd1\_ep3\_d3aa\_2

#### 4.4.1.3.2.2. 相対的有効性 (3 回接種 対 2 回接種, 6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間中, 3 回目接種後 7 日時以降に報告された 2 例 (オリジナル BNT162b2 群) と 2 回目接種後 7 日時以降に報告された 2 例 (オリジナルプラセボ群, 非盲検下で BNT162b2 を接種) の症候性 COVID-19 に対する BNT162b2 (3 µg) の RVE は, 59.4% (両側 95%信頼区間: -459.5%, 97.1%) であった (Table 36)。

**Table 36. Relative Vaccine Efficacy - First COVID-19 Occurrence From 07FEB2022 to 29APR2022 - Participants Who Received Three Doses of BNT162b2 or Placebo Crossover Participants Who Received Two Doses of BNT162b2 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint	Vaccine Group				RVE (%)	(95% CI <sup>d</sup> )
	Original BNT162b2 (3 µg)		Placebo Crossover to BNT162b2 (3 µg)			
	n1 <sup>a</sup>	Surveillance Time <sup>b</sup> (n2 <sup>c</sup> )	n1 <sup>a</sup>	Surveillance Time <sup>b</sup> (n2 <sup>c</sup> )		
First COVID-19 occurrence from 7 days after the third dose of BNT162b2 (original BNT162b2) or second dose of BNT162b2 (placebo crossover) and from 07FEB2022 <sup>e</sup> to 29APR2022 <sup>f</sup>	2	0.074 (520)	2	0.030 (262)	59.4	(-459.5, 97.1)

Abbreviation: RVE = relative vaccine efficacy.

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

b. 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 latest of 7 days after the third dose of BNT162b2 (original BNT162b2) or second dose of BNT162b2 (placebo crossover to BNT162b2) and 07FEB2022 to the earliest of confirmed case, death, withdrawn from the study, third dose of BNT162b2 (placebo crossover only), or 29APR2022.

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

d. Confidence interval (CI) for RVE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

e. Date of 7 days after the first Dose 3 BNT162b2 vaccination in original BNT162b2 participants.

f. Data cutoff date of this analysis.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adc19eu Table Generation: 22MAY2022 (23:42)  
 (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2 ubped/C4591007 6M LT5Y EFF CORE MAY2022/adc19ef rve cov bnt aa2

#### 4.4.1.3.2.3. 有効性 (1 回目接種～データカットオフ日, 6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### 1 回目接種の全利用可能有効性集団 (6 ヶ月齢～2 歳未満)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点で, 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層における 1 回目接種の全利用可能有効性集団 (治験ワクチンを 1 回以上接種したすべての無作為化された被験者) における 1 回目接種後の COVID-19 確定例は, BNT162b2 (3 µg) 群 98 例, プラセボ群 58 例であり, 追跡調査期間で調整した VE は 14.0% (両側 95%信頼区間: -21.2%, 38.4%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1) (Table 37, Figure 11)。

他の呼吸器病原菌による同時感染が認められた被験者を除くと, BNT162b2 (3 µg) の接種を受けた小児被験者 (6 ヶ月齢～2 歳未満) の 1 回目接種後の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 75 例, プラセボ群 41 例であり, 追跡調査期間で調整した VE は 6.8% (両側 95%信頼区間: -39.8%, 37.2%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)。

BNT162b2 群 23 例およびプラセボ群 17 例で同時感染 [アデノウイルス, エンテロウイルス, パラインフルエンザウイルス, コロナウイルス (地域固有)] が認められ, 除外した。

上述の盲検下でのプラセボ比較対照の解析に含まれる症例に加え, データカットオフ日時点で盲検解除後に確認された症例は, オリジナル BNT162b2 群の 28 例およびオリジナルプラセボ群の 13 例であった。いずれも 2022 年 1 月～4 月に確認された。

- BNT162b2 群で盲検解除後に確認された症例の確認時期は, 1 例が 3 回目接種後 (3 回目接種後 15 日時), その他の大部分の症例は 2 回目接種から長期間経過後 (2 回目接種後 180 日超時) であった。
- プラセボ群で盲検解除後に確認された症例の確認時期は, 3 例がプラセボの 2 回目接種後 180 日以降, その他すべての症例は非盲検下での BNT162b2 の 1 回接種後または 2 回接種後 (すべてが BNT162b2 の 2 回目接種後 32 日以内) であった。BNT162b2 の 3 回目接種後に確認された症例はいなかった。

**Table 37. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI <sup>e</sup> )
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178)		Placebo (N <sup>a</sup> =598)			
	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	98	0.456 (1027)	58	0.232 (524)	14.0	(-21.2, 38.4)
Dose 1 to before Dose 2	13	0.063 (1027)	5	0.032 (524)	-29.7	(-364.7, 56.6)
Dose 2 to <7 days after Dose 2	3	0.019 (1002)	3	0.010 (517)	48.4	(-285.0, 93.1)
≥7 Days after Dose 2 to before Dose 3	80	0.338 (998)	48	0.173 (512)	14.5	(-24.9, 41.0)
Dose 3 to <7 days after Dose 3	1	0.006 (336)	0	0.003 (147)	UND	(NA, NA)
≥7 Days after Dose 3	1	0.030 (277)	2	0.015 (139)	75.5	(-370.1, 99.6)

Abbreviations: NA = not applicable; UND = undefined; 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.

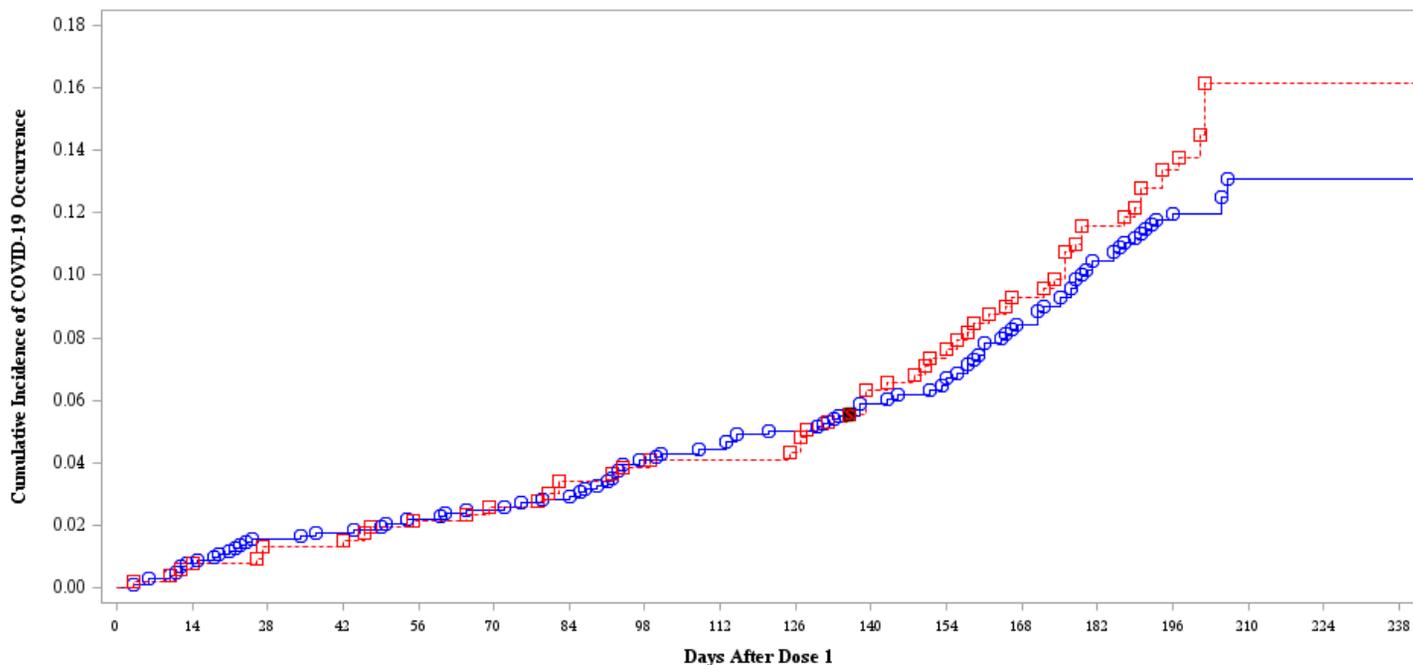
d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

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: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adc19ef Table Generation: 22MAY2022 (23:34)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_pd1\_ep3\_d1aa\_2

**Figure 11. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period –Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

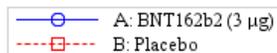


Participants at Risk

A:	1027	1019	1009	961	922	896	871	844	795	771	722	677	641	609	540	121	69	39
B:	524	521	516	501	473	461	445	438	417	399	365	338	326	309	268	48	27	7

Cumulative Number of Events

A:	0	8	16	18	22	25	29	39	42	47	54	60	72	86	96	98	98	98
B:	0	4	7	8	11	13	17	19	20	21	29	34	40	48	54	58	58	58



Note: "S" indicates participants with severe COVID-19.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adc19ef Table Generation: 21MAY2022 (14:40)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: /nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adc19ef\_f001\_pd1\_aa2

## 2 回目接種の評価可能有効性集団 (6 ヲ月齢～2 歳未満)

### *SARS-CoV-2 感染歴がない被験者*

1 回目接種前または接種期間中の SARS-CoV-2 感染歴がない 6 ヲ月齢～2 歳未満の年齢層における 2 回目接種後 7 日時から 3 回目接種前までの COVID-19 確定例は、BNT162b2 群 73 例、プラセボ群 44 例であり、追跡調査期間で調整した VE は 16.1% (両側 95%信頼区間: -24.9%, 43.1%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)。

本集団の月齢別の部分集団 (6～12 ヲ月未満, 12～18 ヲ月未満または 18～24 ヲ月未満) の VE は、月齢による傾向を示さなかった。

本集団におけるデルタ変異株の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 1 例、プラセボ群 6 例、VE は 91.6% (両側 95%信頼区間: 30.6%, 99.8%)、オミクロン変異株の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 72 例、プラセボ群 38 例、VE は 4.2% (両側 95%信頼区間: -45.9%, 36.2%) であった。

### *SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者*

1 回目接種前または接種期間中の SARS-CoV-2 感染歴を問わない 6 ヲ月齢～2 歳未満の年齢層における 2 回目接種後 7 日時以降 3 回目接種前までの COVID-19 確定例は、BNT162b2 群 76 例、プラセボ群 47 例であり、追跡調査期間で調整した VE は 15.6% (両側 95%信頼区間: -24.2%, 42.1%) であった (BNT162b2 群とプラセボ群の割付比 2:1)。

本集団におけるデルタ変異株の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 2 例、プラセボ群 6 例、VE は 82.6% (両側 95%信頼区間: 2.7%, 98.3%)、オミクロン変異株の COVID-19 確定例は BNT162b2 群 74 例、プラセボ群 41 例であり、VE は 5.7% (両側 95%信頼区間: -41.6%, 36.5%) であった。

#### 4.4.1.3.2.4. COVID-19 の徴候および症状 (6 ヲ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

COVID-19 の徴候および症状は、治験実施計画書の基準に従って要約した (4.2 項)。

1 回目接種後に COVID-19 の徴候および症状が報告された 6 ヲ月齢～2 歳未満の年齢層は、BNT162b2 群では 98 例、プラセボ群では 58 例であった (Table 38)。報告された徴候および症状は、両群でおおむね同様であり、主な徴候および症状は治験実施計画書で定義した症状である発熱 (63.5%) および新たな咳嗽または咳嗽の悪化 (70.5%) ならびに追加で CDC により定義された症状である鼻閉または鼻汁 (45.5%) であった。いずれの群においても大部分の被験者で報告された徴候および症状の数は 3 つ以下であった。

本集団の月齢の部分集団 (6～12 ヲ月未満, 12～18 ヲ月未満または 18～24 ヲ月未満) で報告された徴候および症状はおおむね同様であった。

**Table 38. Summary of Signs and Symptoms for First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Blinded Follow-Up Period – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Dose 1 All-Available Efficacy Population**

Signs and Symptoms	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =98) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =58) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =156) n <sup>b</sup> (%)
Participants with specific signs and symptoms of COVID-19	98 (100.0)	58 (100.0)	156 (100.0)
Fever	61 (62.2)	38 (65.5)	99 (63.5)
New or increased cough	76 (77.6)	34 (58.6)	110 (70.5)
New or increased shortness of breath	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Chills	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.6)
New or increased muscle pain	2 (2.0)	1 (1.7)	3 (1.9)
Sore throat	7 (7.1)	2 (3.4)	9 (5.8)
Diarrhea	11 (11.2)	10 (17.2)	21 (13.5)
Vomiting	6 (6.1)	10 (17.2)	16 (10.3)
Inability to eat/poor feeding	11 (11.2)	6 (10.3)	17 (10.9)
Additional CDC-defined symptoms			
Fatigue	7 (7.1)	5 (8.6)	12 (7.7)
Headache	2 (2.0)	1 (1.7)	3 (1.9)
Nasal congestion or runny nose	44 (44.9)	27 (46.6)	71 (45.5)
Lethargy	1 (1.0)	2 (3.4)	3 (1.9)
Participants with specific number of signs and symptoms			
1	22 (22.4)	12 (20.7)	34 (21.8)
2	42 (42.9)	22 (37.9)	64 (41.0)
3	21 (21.4)	18 (31.0)	39 (25.0)
4	8 (8.2)	3 (5.2)	11 (7.1)
5	3 (3.1)	3 (5.2)	6 (3.8)
>5	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)

Abbreviation: CDC = Centers for Disease Control and Prevention (United States).

a. N = number of participants with COVID-19 occurrence after Dose 1 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: 12MAY2022 (08:23) Source Data: adc19ef Table Generation: 19MAY2022 (04:06)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_EFF\_CORE\_MAY2022/adsympt\_pd1\_p23\_2\_d1aa

#### 4.4.1.3.2.5. 治験期間中の COVID-19 の複数回発症例 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点で, ウイルス学のおよび臨床的に COVID-19 のエピソードが複数回認められた小児被験者 (6 ヶ月齢～2 歳未満) はわずかであった。

- BNT162b2 群: 全 3 例の初回発症はいずれも 2021 年 12 月 28 日以降であり, 再発症は 2022 年 1 月または 3 月であった。
- プラセボ群: 1 例の初回発症は 2021 年 8 月, 再発症は 2021 年 9 月であった。他の 2 例の初回発症は 2022 年 1 月, 再発症は 2022 年 2 月であった。

なお, COVID-19 確定を示す PCR 陽性の結果が複数回確認された被験者は数名であった。初回 COVID-19 確定時に最後に報告された症状については, 短期間 (1 ヶ月以内), その後の PCR 陽性の結果および新たな関連症状の報告を調査した。このような症例は別の疾患に該当するとは考えにくいものであった。これらの基準を満たす被験者では, 症状および PCR 結果はいずれも 2021 年 8 月～9 月, 2021 年 12 月～2022 年 1 月, または 2022 年 1 月または 2 月に報告された。

BNT162b2 群で複数のエピソードが報告された小児被験者はいずれも治験ワクチンの 3 回接種を受けていた。プラセボ群では 1 例がプラセボの 2 回接種のみを受け, 2 例がプラセボを 2 回接種後, 非盲検下で BNT162b2 (3 µg) の 3 回目接種を受けていた。

報告された初回および後続エピソードに関連する徴候および症状は, 概して BNT162b2 群およびプラセボ群の疾患の重症度 (軽度から中等度) を反映していた。

複数回 COVID-19 のエピソードが認められた被験者のうち, BNT162b2 群の 1 例 (エンテロウイルス) およびプラセボ群の 3 例 [アデノウイルス, エンテロウイルス, コロナウイルス (地域固有), RSV] に, 他の呼吸器病原菌による同時感染が報告された。複数回エピソードが認められた被験者はいずれもベースライン時に血清学的またはウイルス学的に SARS-CoV-2 感染歴はなかった。

#### 4.4.1.3.2.6. COVID-19 重症例および MIS-C 症例 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点で, プラセボの接種を受けた COVID-19 確定例 (6 ヶ月齢～2 歳未満) の 1 例が治験実施計画書および FDA の定義 (小児改訂版) で規定された COVID-19 重症例の単一の基準である心拍数増加 [治験実施計画書による本年齢層の基準: 156 拍超 (Table 3)] を満たした (172 拍)。本被験者は, 3 回目接種後 44 日時 (2022 年 4 月) の COVID-19 確定時にエンテロウイルスとの同時感染が認められた。ベースライン時に血清学的またはウイルス学的に SARS-CoV-2 感染歴はなく, CDC 基準に基づく COVID-19 重症例の基準には合致しなかった。

BNT162b2 群では, COVID-19 重症例の基準 (治験実施計画書による基準) を満たした症例はなかった。

データカットオフ日時点で, 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では MIS-C 症例は報告されていない。COVID-19 重症例および MIC-C 症例の基準は 4.2 項参照のこと。

#### 4.4.1.4. 有効性の結論 (第 2/3 相部分)

1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点までの症候性 COVID-19 症例に基づき、C4591007 試験の第 2/3 相部分の 6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層を対象として有効性の記述的な解析を実施した。これらは被験者の登録中の試験において利用可能なデータである。

#### 6 ヶ月齢～5 歳未満 (2～5 歳未満と 6 ヶ月齢～2 歳未満を合算した解析)

BNT162b2 (3 µg) 群とプラセボ群に割付比 2:1 で無作為化された 6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層の VE を推定した。治験ワクチンを 3 回接種した被験者は BNT162b2 群とプラセボ群で 992 例および 464 例であった。

3 回目接種後 7 日時からデータカットオフ日までの COVID-19 確定例に基づく VE は 80.3% (両側 95%信頼区間 : 13.9%, 96.7%) であった。1 回目接種後以降の COVID-19 確定例に基づく VE は 25.5% (両側 95%信頼区間 : 7.7%, 39.6%) であった。

2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間中、3 回目接種後 7 日時以降に報告された 4 例 (オリジナル BNT162b2 群) と 2 回目接種後 7 日時以降に報告された 6 例 (オリジナルプラセボ群, 非盲検下で BNT162b2 を接種) の RVE は 76.2% (両側 95%信頼区間 : -0.5%, 95.1%) であった。なお、この期間はオミクロンが主な SARS-CoV-2 変異株であった。

#### 年齢層ごと (2～5 歳未満, 6 ヶ月齢～2 歳未満)

3 回目接種後 7 日時以降または 1 回目接種後からデータカットオフ日までの COVID-19 確定例に基づく VE を年齢層ごとに推定した。1 回目接種後または 3 回目接種後 7 日時以降の COVID-19 確定例に基づく VE は、他の呼吸器病原菌との同時感染が認められた症例を除外することにより、意味のある影響を受けなかった。

2～5 歳未満の年齢層では、BNT162b2 群 1835 例およびプラセボ群 915 例の COVID-19 確定例を対象に VE を推定した。このうち 3 回接種を受けた被験者は、BNT162b2 群 606 例およびプラセボ群 280 例であった。3 回目接種後 7 日時からデータカットオフ日までの COVID-19 確定例に基づく VE は 82.3% (両側 95%信頼区間 : -8.0%, 98.3%)、1 回目接種以降の COVID-19 確定例に基づく VE は 32.6% (両側 95%信頼区間 : 10.8%, 48.8%) であった。

6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では、BNT162b2 群 1178 例およびプラセボ群 598 例の COVID-19 確定例を対象に VE を推定した。このうち 3 回接種を受けた被験者は、BNT162b2 群 386 例およびプラセボ群 184 例であった。3 回目接種後 7 日時以降データカットオフ日までの COVID-19 確定例に基づく VE は 75.5% (両側 95%信頼区間 : -37.1%, 99.6%)、1 回目接種以降の COVID-19 確定例に基づく VE は 14.0% (両側 95%信頼区間 : -21.2%, 38.4%) であった。

#### 相対的有效性 (3 回接種 対 2 回接種, 各年齢層)

2～5 歳未満の年齢層では、2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間中、3 回目接種後 7 日時以降に報告された 2 例 (オリジナル BNT162b2 群) と 2 回目接種後 7 日時以降に報告された 4 例 (オリジナルプラセボ群, 非盲検下で BNT162b2 を接種) の RVE は 84.0% (両側 95%信頼区間 : -11.8%, 98.6%) であった。

6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では、2022 年 2 月 7 日～4 月 29 日の期間中、3 回目接種後 7 日時以降に報告された 2 例 (オリジナル BNT162b2 群) と 2 回目接種後 7 日時以降に報告された 2 例 (オリジナルプラセボ群。非盲検下で BNT162b2 を接種) の RVE は 59.4% (両側 95%信頼区間: -459.5%, 97.1%) であった。

### COVID-19 確定例の特性

データカットオフ日までに報告された COVID-19 確定例に関連する徴候および症状は、主に軽度から中等度の疾患を反映したものであり、両年齢層とも BNT162b2 群およびプラセボ群でおおむね同様であった。

いずれの年齢層においてもウイルス学および臨床的に COVID-19 のエピソードが複数回認められた被験者はわずかであった。複数回 COVID-19 のエピソードが認められた被験者は 1 例を除きいずれも軽度から中等度であった。軽度から中等度以外であった 2～5 歳未満の 1 例は、2021 年 9 月に治験実施計画書の基準である COVID-19 重症例の症状 (心拍数増加) を初回発症し、その後 2022 年 1 月に非重度の疾患を発症した。複数回のエピソードを有した大部分の小児被験者は他の呼吸器病原菌との同時感染が認められ、大部分の疾患は 2022 年 1 月以降に報告された。

2～5 歳未満の年齢層では、7 例が COVID-19 重症例の基準 [治験実施計画書, FDA の定義 (小児改訂版)] に該当した。このうち BNT162b2 群の 6 例中 5 例は、心拍数の増加または呼吸数の増加のいずれかの単一基準に該当し、プラセボ群の 1 例は SpO<sub>2</sub> 低下 (88%, 室内気) の単一基準に該当した。これらの症状は、来院時の身体検査、バイタルサインが正常値に近いこと、身体検査中の状況 (小児被験者が泣いている) などから、治験担当医師によりいずれも臨床的に意味はないと判断された。なお、治験実施計画書の基準には FDA の定義を採用し、小児における COVID-19 重症例の可能性のある疾患を保守的に特定している。BNT162b2 群の残りの症例は、低酸素血症 (91%, 室内気) のため入院し、パラインフルエンザウイルスに同時感染し、心拍数および呼吸数の増加が認められた。6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では、プラセボ群の 1 例が治験実施計画書の COVID-19 重症例の単一の基準である心拍数の増加 (172 拍) に該当し、エンテロウイルスに同時感染していた。BNT162b2 群では COVID-19 重症例の基準に該当した症例はなかった。いずれの年齢層においても MIS-C 症例の報告はなかった。

## 5. 安全性の概括評価

M2.5.5 項では、C4591007 試験 (第 1 相部分および第 2/3 相部分) で BNT162b2 の接種を受けた 6 ヶ月齢～5 歳未満の被験者の安全性データを提示する。安全性の評価項目および統計的手法を 5.1 項に、安全性の結果を 5.2 項に示した。

### 5.1. 安全性の評価項目および統計的手法 (C4591007 試験)

安全性の解析は安全性集団を対象として実施した。第 1 相部分は 2 回目接種後 1 ヶ月時までの解析結果を、第 2/3 相部分は 3 回目接種後 1 ヶ月時までとデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの解析結果を提示する。

被験者は治験ワクチン接種後 7 日間にわたり、反応原性 (局所反応および全身反応) および解熱鎮痛薬の使用状況について電子日誌 (e-diary) に記録した。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 は特定の時間帯にのみ記録可能とした。グレード尺度は FDA ガイダンス<sup>30</sup>に基づいた。

以下の事象を反応原性事象とした。

#### 2～5 歳未満の子供

- 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

#### 6 ヶ月齢～2 歳未満の子供

- 局所反応：注射部位の圧痛、発赤および腫脹
- 全身反応：発熱、食欲減退、傾眠状態および易刺激性

有害事象の収集期間は治験ワクチンの 1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時まで、および 3 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までとし、重篤な有害事象については治験ワクチンの 1 回目接種から 3 回目接種後 6 ヶ月時までとした。死亡は治験の終了時まで記録することとした。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、最大重症度、重篤性および治験ワクチン接種との関連性 (治験担当医師判定) について示した。また、Tier 1 (事前に規定した臨床的に重要な事象。ただし、現時点で規定した事象はない) および Tier 2 (いずれかの接種群において基本語レベルの集計で発現頻度 1%以上の事象) に該当する有害事象を示した。

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に記載している。そのほかの臨床的に注目する有害事象として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る。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 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。

SARS-CoV-2 感染歴の判定のため、ベースライン (1 回目接種時来院) 時に鼻腔スワブ検体を用いたウイルス学的検査 (SARS-CoV-2 NAAT) および血清学的検査 (SARS-CoV-2 N 抗原に対するアッセイ) を実施した。さらに病歴で COVID-19 の有無を確認した。

死亡例、治験ワクチン接種と関連のある重篤な有害事象発現例、安全性に関連した治験中止例および特に注目すべき有害事象発現例について、個別有害事象の文章による説明 (叙述) を作成した。

安全性データは記述統計により示した。記述統計には、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。データカットオフ日までの安全性データを用いて、追跡調査期間で調整した 1000 人年あたりの発症率を求めた。反応原性に関する e-diary のデータ欠測は補完しなかった。

## 5.2. 安全性の結果 (C4591007 試験)

C4591007 試験の安全性データの詳細は治験総括報告書に示した [M5.3.5.1 C4591007 (6 Months to <5 Years) Interim CSR 4.1 項 (第 1 相部分, 試験対象集団), 4.2 項 (第 2/3 相部分, 試験対象集団), 5.1.2 項 (第 1 相部分, 安全性の結果), 5.2.3 項 (第 2/3 相部分, 安全性の結果)]。

本項では C4591007 試験の第 1 相部分および第 2/3 相部分の以下の安全性データを示した。

### 2～5 歳未満：

- 第1相部分：BNT162b2の用量別 (3 µg, 10 µg) に、1, 2回目の各回接種後7日間の反応原性および2回目接種後1ヵ月時までの有害事象 (5.2.1.1項)
- 第2/3相部分：BNT162b2 (3 µg) 群またはプラセボ群に無作為割り付け (割付比2:1) した 2750例 (安全性集団) を対象とした以下の安全性データ (BNT162b2群は1835例で、このうち606例が3回接種を完了した) (5.2.2.1項)
  - 1～3回目の各回接種後の反応原性 (局所反応および全身反応)
  - 3回目接種後1ヵ月時まで、およびデータカットオフ日 (2022年4月29日) までの有害事象 (データカットオフ日において、3回目接種後の追跡調査期間の中央値は2.1ヵ月で、この期間には盲検下および非盲検下での追跡調査期間が含まれる。)

### 6 ヶ月齢～2 歳未満：

- 第1相部分：BNT162b2 (3 µg) 接種における、1, 2回目の各回接種後7日間の反応原性および2回目接種後1ヵ月時までの有害事象 (5.2.1.2項)
- 第2/3相部分：BNT162b2 (3 µg) 群またはプラセボ群に無作為割り付け (割付比2:1) した 1776例 (安全性集団) を対象とした以下の安全性データ (BNT162b2群は1178例で、このうち386例が3回接種を完了した) (5.2.2.2項)
  - 1～3回目の各回接種後の反応原性 (局所反応および全身反応)

- 3回目接種後1ヵ月時まで、およびデータカットオフ日 (2022年4月29日) までの有害事象 [データカットオフ日において、3回目接種後の追跡調査期間の中央値は2.1ヵ月 (この期間には盲検下および非盲検下での追跡調査期間が含まれる) ]

### 5.2.1. 第1相部分の結果

#### 5.2.1.1. 2～5歳未満 (第1相部分)

##### 被験者の内訳および解析データセット (2～5歳未満)

第1相部分において2～5歳未満の49例をBNT162b2の二つの用量 (3 µg または 10 µg) のいずれかに無作為に割り付けた (割付比 1:1)。48例 (3 µg 群 16例, 10 µg 群 32例) が2回接種を受け、この48例を安全性集団 (第1相, 2～5歳未満) とした。治験中止例はいなかった。また、治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

ほぼすべての被験者が割り付けどおりBNT162b2の接種を受けた。2回接種を受けた48例において、2回目接種の時期は大部分の被験者 (3 µg 群 93.8%, 10 µg 群 97.0%) が1回目接種後19～23日であった。

##### 人口統計学的特性 (2～5歳未満)

安全性集団 (第1相, 2～5歳未満) の人種は大部分が白人 (79.2%) であった。黒人またはアフリカ系アメリカ人の割合は4.2%, アジア人の割合は6.3%で、その他の人種はいずれも10.0%以下であった。また、ヒスパニック/ラテン系民族の割合は2.1%であった。年齢の中央値は3.0歳で、男性の割合は58.3%であった。

安全性集団 (第1相, 2～5歳未満) に認められた病歴のプロファイルは、同年代の一般的な集団に認められるプロファイルと同様であった。1回目接種後に他のワクチンの接種を受けた被験者はいなかった。

##### 局所反応 (2～5歳未満)

2用量 (3 µg または 10 µg) のBNT162b2を接種したとき、局所反応の発現頻度または重症度は用量増加に伴い高くなる傾向があった。局所反応は大部分が軽度または中等度であり、短時間で回復した。

3 µg 群および10 µg 群のいずれにおいても、接種後7日間の主な局所反応は注射部位疼痛であり、その発現頻度 (1回目または2回目の各回接種後の発現割合) は31.3%～62.5%であった。同様に発赤および腫脹の発現頻度はそれぞれ0.0%～28.1%および0.0%～9.4%であった。局所反応の発現頻度および重症度は、接種回数による明らかな影響は認められなかったが、発現頻度は3 µg 群と比較し10 µg 群で高く、用量による影響が認められた [局所反応の発現頻度 (接種回を問わない) : 注射部位疼痛 (3 µg 群 43.8%, 10 µg 群 65.6%, 以下同順), 発赤 (0.0%, 28.1%), 腫脹 (0.0%, 12.5%) ]。

報告された局所反応の重症度は軽度または中等度であった。2用量のいずれにおいてもグレード4の局所反応の報告はなかった。2用量群を通じて、大部分の局所反応で発現時期の中央値は1回目または2回目接種後1～2日であり、大部分が発現から1～2日で回復した。

### 全身反応 (2～5 歳未満)

2 用量 (3 µg または 10 µg) の BNT162b2 を接種したとき、全身反応の発現頻度または重症度は用量増加および接種回数を重ねると高くなる傾向があった。全身反応は大部分が軽度または中等度であり、短期間で回復した。

3 µg 群および 10 µg 群のいずれにおいても、接種後 7 日間の主な全身反応は疲労であり、その発現頻度 (1 回目または 2 回目の各回接種後の発現割合) は 25.0%～59.4%であった。疲労の発現頻度および重症度は接種回数を重ねると高くなり、発現頻度は 3 µg 群よりも 10 µg 群で高かった。その他の全身反応の発現頻度は全般的に低かった。頭痛、嘔吐、下痢および筋肉痛の発現頻度または重症度は用量増加または接種回数を重ねると高くなったが、悪寒および関節痛の発現頻度または重症度は接種回数または用量の明らかな影響は認められなかった。

発熱は 10 µg 群では 1 回目接種および 2 回目接種のいずれにおいても 6 例に報告された。各回とも 6 例中 2 例が 38.9°C 超～40.0°C の発熱であった。3 µg 群では 1 例に報告され、2 回目接種後に 38.4°C 超～38.9°C の発熱であった。

解熱鎮痛薬を使用した被験者の割合は、2 用量群を通じて 1 回目または 2 回目の各回接種後に 25.0%～31.3%であり、1 回目および 2 回目接種後のいずれにおいても 3 µg 群よりも 10 µg 群で高かった。

報告された全身反応の重症度は軽度または中等度であった。2 用量群のいずれにおいてもグレード 4 の全身反応の報告はなかった。2 用量群を通じて、大部分の全身反応で発現時期の中央値は 1 回目または 2 回目接種後 1～2 日であり、大部分が発現から 1～2 日で回復した。

### 有害事象 (2～5 歳未満)

1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時までには、有害事象は 3 µg 群で 4 例 (25.0%)、10 µg 群で 12 例 (37.5%) に報告された。このうち、治験ワクチン接種との関連があると判断された有害事象は 3 µg 群で 2 例 (12.5%)、10 µg 群で 7 例 (21.9%) に報告された。データカットオフ日 (2021 年 7 月 16 日、追跡調査期間は最長で約 3 ヶ月) 時点で、死亡、重篤な有害事象または治験中止に至った有害事象の報告はなかった。

データカットオフ日 (2021 年 7 月 16 日) 時点で、報告された有害事象はすべて軽度または中等度であった。急性反応 (接種後 30 分以内に発現する有害事象) として注射部位疼痛が 1 回目接種後に 2 例 (3 µg 群および 10 µg 群各 1 例)、2 回目接種後に 1 例 (10 µg 群) 報告された。アナフィラキシー、虫垂炎、ベル麻痺、心筋炎/心膜炎または MIS-C の報告はなかった。

リンパ節症は 1 例に報告された。この被験者は白人の 5 歳女児で、BNT162b2 (10 µg) の 1 回目接種後 21 日目に左腋窩リンパ節症 (グレード 2) が発現した。発現から 5 日後に回復し、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。

### 5.2.1.2.6 ヶ月齢～2 歳未満 (第 1 相部分)

#### 被験者の内訳および解析データセット (6 ヶ月齢～2 歳未満)

第 1 相部分において 6 ヶ月齢～2 歳未満の 16 例を BNT162b2 (3 µg) 接種に割り付けた。16 例全例が BNT162b2 (3 µg) の 2 回接種を受け、この 16 例を安全性集団 (第 1 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) とした。治験中止例はいなかった。また、治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

すべての被験者が割り付けどおり BNT162b2 の接種を受けた。2 回接種を受けた 16 例全例において、2 回目接種の時期は 1 回目接種後 19～23 日であった。

#### 人口統計学的特性 (6 ヶ月齢～2 歳未満)

安全性集団 (第 1 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) の人種は大部分が白人 (87.5%) であった。アジア人および多人種 (複数の人種的背景) の割合が各 6.3% であった。また、ヒスパニック/ラテン系民族の割合は 18.8% であった。月齢の中央値は 15.5 ヶ月で、男性の割合は 62.5% であった。

安全性集団 (第 1 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) に認められた病歴のプロファイルは、同年代の一般的な集団に認められるプロファイルと同様であった。1 回目接種後に他のワクチンの接種を受けた被験者はいなかった。

#### 局所反応 (6 ヶ月齢～2 歳未満)

6 ヶ月齢～2 歳未満では、2～5 歳未満の反応原性プロファイルに基づき、3 µg 接種のみを行った。

接種後 7 日間の局所反応はすべて軽度であり、短期間で回復した。

報告された局所反応は、1 回目接種後が軽度の注射部位の発赤 (18.8%) および腫脹 (6.3%) であり、2 回目接種後が軽度の注射部位の圧痛 (6.3%) であった。

報告された局所反応の重症度はすべて軽度であった。中等度、高度およびグレード 4 の局所反応の報告はなかった。大部分の局所反応で発現時期の中央値は 1 回目または 2 回目接種後 1 日未満であり、大部分が発現から 1～4 日で回復した。

#### 全身反応 (6 ヶ月齢～2 歳未満)

全身反応のうち、食欲減退および発熱の発現頻度は接種回数を重ねると高くなった。一方で易刺激性および傾眠状態の発現頻度は 2 回目接種後よりも 1 回目接種後で高かった。全身反応はすべて軽度または中等度であり、短期間で回復した。

1 回目接種および 2 回目接種のいずれにおいても接種後 7 日間の主な全身反応は易刺激性であった。全身反応について注目すべき点はその重症度であり、1 回目接種後は軽度または中等度であったが、2 回目接種後ではすべて軽度であった。

全身反応の発現頻度を以下に示した (1 回目接種後, 2 回目接種後の順)

- 易刺激性 43.8%, 31.3%
- 傾眠状態 25.0%, 6.3%
- 食欲減退 6.3%, 12.5%
- 発熱 6.3%, 12.5%

発熱は 1 回目接種後に 1 例, 2 回目接種後に 2 例に報告された。いずれの発熱も 38.4°C未満であった。

解熱鎮痛薬を使用した被験者の割合は, 接種回数で異なり 1 回目接種後で 18.8%, 2 回目接種後で 0%であった。

1 回目接種後および 2 回目接種後に報告された全身反応の重症度はすべて軽度または中等度であった。高度またはグレード 4 の全身反応の報告はなかった。大部分の全身反応で発現時期の中央値は 1 回目または 2 回目接種後 1～2 日であり, 大部分が発現から 1～3 日で回復した。

#### 有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満)

1 回目接種から 2 回目接種後 1 ヶ月時まで, 有害事象は 2 例 (12.5%) に報告された。このうち, 1 例 (6.3%) は治験ワクチン接種との関連があると判断された。データカットオフ日 (2021 年 7 月 16 日, 追跡調査期間は最長で約 3 ヶ月) 時点で, 死亡, 重篤な有害事象または治験中止に至った有害事象の報告はなかった。

データカットオフ日 (2021 年 7 月 16 日) 時点で, 報告された有害事象はすべて軽度または中等度であった。急性反応 (接種後 30 分以内に発現する有害事象) の報告はなく, アナフィラキシー, 虫垂炎, ベル麻痺, 心筋炎/心膜炎または MIS-C の報告もなかった。

##### 5.2.1.3. 第 1 相部分のデータに基づく用量選択

2～5 歳未満の年齢層において, BNT162b2 の反応原性の発現頻度および重症度は 3 µg 接種よりも 10 µg 接種で高かった。これは, この年齢層で第 2/3 相部分に移行する用量として 3 µg を選択する判断根拠の一つとなった。

6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では, 2～5 歳未満の安全性の結果に基づき 3 µg 接種のみを行った。6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層において, 3 µg 接種の忍容性は良好であり, その安全性プロファイルからもこの年齢層で第 2/3 相部分に移行する用量として 3 µg を選択することが支持された。

第 1 相部分全体として, 5 歳未満の年齢層で BNT162b2 (3 µg) 2 回接種の忍容性は良好であることが示された。

両年齢層とも最終的な用量選択にあたっては, 各用量レベルでの免疫原性データも根拠とした (4.3.1.3 項)。

2～5 歳未満の年齢層では、2 回目接種後 7 日時の GMT を指標とした免疫原性データは 3 µg 接種と 10 µg 接種で類似していた。反応原性プロファイルは 10 µg 接種よりも 3 µg 接種で良好であった。これらの結果からこの年齢層で第 2/3 相部分に移行する用量として 3 µg を選択した。

第 1 相部分は段階的に用量を減量する試験デザインであったため、6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では用量として 3 µg のみを評価した。この年齢層において 3 µg 接種時の強力な免疫応答と良好な免疫原性プロファイルが示された。

## 5.2.2. 第 2/3 相部分の結果

### 5.2.2.1. 2～5 歳未満 (第 2/3 相部分)

#### 5.2.2.1.1. 安全性集団の特性 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 2～5 歳未満) は 2750 例で、接種群別の内訳は割付比 2:1 を反映し BNT162b2 群 1835 例, プラセボ群 915 例であった。安全性集団からの除外例はいなかった。また、この集団に HIV 陽性者はいなかった (Table 39)。

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup>	Placebo n <sup>a</sup>	Total n <sup>a</sup> (%)
Randomized <sup>b</sup>			2750
Vaccinated	1835	915	2750 (100.0)
Safety population	1835	915	2750 (100.0)
HIV-positive	0	0	0
Excluded from safety population			0

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: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 13MAY2022 (20:25)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adsl\_s008\_saf\_pop\_p2\_5

#### 5.2.2.1.1.1. 追跡調査期間 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

両群合わせた全体として、安全性集団 (第 2/3 相, 2～5 歳未満) における 3 回目接種からの追跡調査期間の中央値は盲検下プラセボ対照期間が 1.4 ヶ月 (範囲: 0.0～3.2 ヶ月) で、盲検解除後の非盲検下期間も含めると 2.1 ヶ月 (範囲: 0.0～3.2 ヶ月) であった (Table 40)。

また、2 回目接種から 3 回目接種 (またはデータカットオフ日) までの追跡調査期間の中央値は盲検下プラセボ対照期間が 4.0 ヶ月 (範囲: 0.0～10.4 ヶ月) で、これは群別の期間でも同程度

2.5 臨床に関する概括評価

であった。非盲検下期間も含めると追跡調査期間の中央値は 4.3 ヶ月 (範囲 : 0.0～10.4 ヶ月) であり、群別の期間も同程度であった (Table 40)。

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
<b>Original blinded placebo-controlled follow-up period</b>			
Time from Dose 2 to Dose 3 or cutoff date			
N <sup>b</sup>	1819	907	2726
<1 Month	162 (8.9)	75 (8.3)	237 (8.7)
≥1 -<2 Months	116 (6.4)	67 (7.4)	183 (6.7)
≥2 -<3 Months	427 (23.5)	203 (22.4)	630 (23.1)
≥3 -<4 Months	204 (11.2)	103 (11.4)	307 (11.3)
≥4 -<5 Months	158 (8.7)	79 (8.7)	237 (8.7)
≥5 -<6 Months	78 (4.3)	41 (4.5)	119 (4.4)
≥6 -<7 Months	655 (36.0)	329 (36.3)	984 (36.1)
≥7 -<8 Months	12 (0.7)	7 (0.8)	19 (0.7)
≥8 -<9 Months	4 (0.2)	3 (0.3)	7 (0.3)
≥9 -<10 Months	1 (0.1)	0	1 (0.0)
≥10 Months	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Mean (SD)	4.1 (2.07)	4.1 (2.06)	4.1 (2.07)
Median	4.0	4.0	4.0
Min, max	(0.0, 10.4)	(0.3, 8.8)	(0.0, 10.4)
Time from Dose 3 to cutoff date			
N <sup>c</sup>	606	280	886
<1 Month	143 (23.6)	64 (22.9)	207 (23.4)
≥1-<2 Months	252 (41.6)	117 (41.8)	369 (41.6)
≥2-<3 Months	115 (19.0)	62 (22.1)	177 (20.0)
≥3 Months	96 (15.8)	37 (13.2)	133 (15.0)
Mean (SD)	1.7 (0.95)	1.7 (0.95)	1.7 (0.95)
Median	1.4	1.6	1.4
Min, max	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.2)
<b>Blinded and open-label period</b>			
Time from Dose 2 to Dose 3 or cutoff date			
N <sup>b</sup>	1820	907	2727
<1 Month	157 (8.6)	74 (8.2)	231 (8.5)
≥1 -<2 Months	112 (6.2)	67 (7.4)	179 (6.6)
≥2 -<3 Months	410 (22.5)	198 (21.8)	608 (22.3)
≥3 -<4 Months	167 (9.2)	102 (11.2)	269 (9.9)

**Table 40. Follow-Up Time After Dose 2 or Dose 3 – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
≥4 -<5 Months	129 (7.1)	82 (9.0)	211 (7.7)
≥5 -<6 Months	61 (3.4)	43 (4.7)	104 (3.8)
≥6 -<7 Months	256 (14.1)	285 (31.4)	541 (19.8)
≥7 -<8 Months	175 (9.6)	35 (3.9)	210 (7.7)
≥8 -<9 Months	205 (11.3)	17 (1.9)	222 (8.1)
≥9 -<10 Months	56 (3.1)	2 (0.2)	58 (2.1)
≥10 Months	92 (5.1)	2 (0.2)	94 (3.4)
Mean (SD)	4.9 (2.92)	4.2 (2.20)	4.7 (2.72)
Median	4.4	4.1	4.3
Min, max	(0.0, 10.4)	(0.3, 10.4)	(0.0, 10.4)
Time from Dose 3 to cutoff date			
N <sup>c</sup>	1041	280	1321
<1 Month	173 (16.6)	63 (22.5)	236 (17.9)
≥1-<2 Months	272 (26.1)	113 (40.4)	385 (29.1)
≥2-<3 Months	470 (45.1)	66 (23.6)	536 (40.6)
≥3 Months	126 (12.1)	38 (13.6)	164 (12.4)
Mean (SD)	2.0 (0.87)	1.7 (0.95)	1.9 (0.90)
Median	2.2	1.6	2.1
Min, max	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.2)

Note: “Original blinded placebo-controlled follow-up period” is defined as period from the first dose of study vaccination to before the participant was unblinded. If the unblinding date is missing, consider the cutoff date as the period end date.

“Blinded and open-label period” is defined as the period from the first dose of study vaccination to the cutoff date (original BNT162b2 group) or before the first dose of open-label BNT162b2 (original placebo group).

If the date of open-label BNT162b2 is missing for original placebo group, consider the cutoff date as the period end date.

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

b. N = number of participants who received Dose 2 in the specified group, or the total sample. These values are the denominators for the percentage and summary statistics calculations.

c. N = number of participants who received Dose 3 in the specified group, or the total sample. These values are the denominators for the percentage and summary statistics calculations.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (20:39) Source Data: adsl Table Generation: 14MAY2022 (20:38)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adsl\_s005\_fup\_time\_5

### 5.2.2.1.1.2. 被験者の内訳 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点で, 2 回目接種を受けた被験者の割合は BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても 99%超であり, 盲検解除前に 3 回目接種を受けた被験者の割合は両群合わせて 32.2%であった (Table 41)。プラセボ群では有害事象のため治験ワクチンの接種を中止した被験者が認められた (5.2.2.1.6 項)。

治験を中止した被験者の割合は両群合わせて 1.6%であった。主な中止理由は親 (保護者) の意思 [具体的には治験への継続参加を希望しない, または自己都合 (詳細不明)] であった。

治験開始時に BNT162b2 群に割り付けられた被験者のうち盲検解除 (治験実施計画書では 2 回目接種後 6 ヶ月時または 5 歳に達した時と規定) 後に, 非盲検下で 2 回目接種を受けた被験者は 1 例 (0.1%) で, 非盲検下で 3 回目接種を受けた被験者は 435 例 (51.7%) であった。一方, 治験開始時にプラセボ群に割り付けられた被験者のうち盲検解除後に BNT162b2 の 1 回目接種を受けた被験者は 370 例 (87.3%), 2 回目接種を受けた被験者は 350 例 (82.5%), 3 回目接種を受けた被験者は 98 例 (23.1%) であった。プラセボ群では盲検解除後に BNT162b2 接種を開始し, BNT162b2 の 3 回目接種後 1 ヶ月時来院を完了した被験者の割合は 5.0%であった。

この年齢層では, 盲検解除後に BNT162b2 を接種する場合, 接種時の年齢に適した用量 (5 歳未満は 3 µg, 5 歳は 10 µg) を用いた。5 歳に達した被験者に対する 10 µg の接種状況については Table 42 に示した。

盲検解除例については盲検解除時点までのデータを安全性評価項目の解析に含めた。安全性解析は盲検下プラセボ対照期間に得られたデータに焦点を当てた。盲検解除後の安全性データについては反応原性および有害事象について別途解析を実施した。

**Table 41. Disposition of All Randomized Participants Prior to Unblinding – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age**

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
Randomized <sup>b</sup>	1835 (100.0)	915 (100.0)	2750 (100.0)
Not vaccinated	0	0	0
Vaccinated	1835 (100.0)	915 (100.0)	2750 (100.0)
Dose 1	1835 (100.0)	915 (100.0)	2750 (100.0)
Dose 2	1819 (99.1)	907 (99.1)	2726 (99.1)
Dose 3	606 (33.0)	280 (30.6)	886 (32.2)
Completed 1-month post–Dose 2 visit (vaccination period)	1814 (98.9)	907 (99.1)	2721 (98.9)
Completed 1-month post–Dose 3 visit (vaccination period)	503 (27.4)	274 (29.9)	777 (28.3)
Discontinued from vaccination period but continued in the study	0	3 (0.3)	3 (0.1)
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Discontinued after Dose 2 and before 1-month post–Dose 2 visit	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Discontinued after Dose 3 and before 1-month post–Dose 3 visit	0	0	0
Reason for discontinuation from vaccination period			
Adverse event	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Withdrawal by participant	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Other	0	1 (0.1)	1 (0.0)
Withdrawn from study	24 (1.3)	21 (2.3)	45 (1.6)
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	6 (0.3)	4 (0.4)	10 (0.4)
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post–Dose 2 visit	0	0	0
Withdrawn on or after 1-month post–Dose 2 visit and before Dose 3	14 (0.8)	16 (1.7)	30 (1.1)
Withdrawn after Dose 3 and before 1-month post–Dose 3 visit	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Withdrawn on or after 1-month post–Dose 3 visit	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Reason for withdrawal from study			
Adverse event	1 (0.1)	0	1 (0.0)
Lost to follow-up	4 (0.2)	3 (0.3)	7 (0.3)
Protocol deviation	2 (0.1)	3 (0.3)	5 (0.2)
Withdrawal by participant	4 (0.2)	2 (0.2)	6 (0.2)
Withdrawal by parent/guardian	13 (0.7)	13 (1.4)	26 (0.9)

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

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

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adds Table Generation: 15MAY2022 (17:31)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output

File: ./nda2 ubped/C4591007 6M LT5Y SAF IMM EUA MAY2022/adds s002 disp p2 5

### 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 41 例 (2.2%) , プラセボ群 16 例 (1.7%) に報告された。BNT162b2 群の主な逸脱は治験ワクチン関連 23 例 (1.3%) [ プラセボ群 9 例 (1.0%) ] であった。治験ワクチン関連の逸脱として、接種過誤、治験ワクチン以外のワクチン接種と関連した、治験ワクチン接種の延期基準からの逸脱、不適切な使用 (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) が報告された。

#### 5.2.2.1.1.3. 接種ワクチンおよび接種間隔 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

治験開始時に BNT162b2 群に割り付けられた被験者 (1835 例) において、データカットオフ日時点で割り付けどおりに BNT162b2 の接種を受けた被験者の割合は、1 回目接種で 100%、2 回目接種で 99.1% および 3 回目接種で 50.1% であった (Table 42)。BNT162b2 群の 1 回目接種ではすべての被験者が割り付けられた年齢に適した用量 (3 µg) で接種を受けた。被験者が治験ワクチン接種前に 5 歳に達した場合、その被験者の盲検を解除し年齢 (5 歳) に適した用量 (10 µg) を接種することとした。そのため 2 回目接種では 1 例 (0.1%) が、3 回目接種では 121 例 (6.6%) が BNT162b2 (10 µg) の接種を受けた。

治験開始時にプラセボ群に割り付けられた被験者 (915 例) において、割り付けどおりに盲検下でプラセボの接種を受けた被験者の割合は、1 回目接種で 100%、2 回目接種で 99.1% および 3 回目接種で 30.6% であった。治験実施計画書に則って盲検を解除し、実薬 (BNT162b2) 接種に変更した被験者における BNT162b2 の用量別被験者数は、1 回目接種では 3 µg が 305 例 (33.3%)、10 µg が 65 例 (7.1%)、2 回目接種では 3 µg が 284 例 (31.0%)、10 µg が 66 例 (7.2%) であった。データカットオフ日時点で BNT162b2 の 3 回目接種を受けた被験者は少なく、3 回目接種では 3 µg が 89 例 (9.7%)、10 µg が 9 例 (1.0%) であった。

被験者の大部分 (BNT162b2 群 89.5%、プラセボ群 88.7%) は治験実施計画書の規定内の間隔 (1 回目接種後 19～23 日) で 2 回目接種を受けた。3 回目接種は治験実施計画書では 2 回目接種後少なくとも 8 週間で接種することと規定していたが、2 回目接種後 8～12 週で 3 回目接種を受けた被験者は少なかった (BNT162b2 群 22.1%、プラセボ群 20.1%)。2 回目接種後 3 回目接種までの期間の中央値は BNT162b2 群で 21.4 週 (範囲: 6.0～41.3 週)、プラセボ群で 11.0 週 (範囲: 6.3～31.1 週) であった。

Vaccine (as Administered)	Vaccine Group (as Randomized)	
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =915) n <sup>b</sup> (%)
Original placebo-controlled period		
Vaccinated	1835 (100.0)	915 (100.0)
Dose 1		
BNT162b2 (3 µg)	1835 (100.0)	0
Placebo	0	915 (100.0)
Dose 2 <sup>c</sup>		
BNT162b2 (3 µg)	1819 (99.1)	0
BNT162b2 (10 µg)	1 (0.1)	0
Placebo	0	907 (99.1)
Dose 3		
BNT162b2 (3 µg)	920 (50.1)	0
BNT162b2 (10 µg)	121 (6.6)	0
Placebo	0	280 (30.6)
Open-label BNT162b2 vaccination for original placebo recipients		
First crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		305 (33.3)
BNT162b2 (10 µg)		65 (7.1)
Second crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		284 (31.0)
BNT162b2 (10 µg)		66 (7.2)
Third crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		89 (9.7)
BNT162b2 (10 µg)		9 (1.0)

a. N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.  
b. n = Number of participants with the specified characteristic.  
c. Participants who turned 5 years of age received the age appropriate dose of BNT162b2 10 µg.  
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (02:26)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/advx\_s002\_adm\_p2\_5

5.2.2.1.1.4. 人口統計学的特性 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 2～5 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 43)。両群合わせた全体として, 被験者の人種は大部分が白人 (79.6%) 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 (4.9%), アジア人 (7.4%), 多人種 (複数の人種的背景) (7.3%), 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 14.0%であった。年齢の中央値は 3.0 歳で, 男性の割合は 49.9%であった。肥満の割合は 6.0%であった。ベースライン時に COVID-19 重症化リスクを高める合併症 (肥満を含む) を有していた被験者の割合は 12.8%で, ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者の割合は 13.0%であった。

ベースライン時に COVID-19 重症化リスクを高める合併症<sup>29</sup> (肥満を除く) を有していた被験者の割合は BNT162b2 群で 6.4%, プラセボ群で 9.7%であり, 両群で同程度であった。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2.8%, プラセボ群4.7%)
- 障がい者 (BNT162b2群0.9%, プラセボ群1.4%)
- 早産児 (BNT162b2群1.1%, プラセボ群1.0%)

BNT162b2 群の 1 例にベースライン時の免疫不全状態 (好中球減少症) が報告された。

治験開始時にプラセボ群に割り付けられ, 盲検を解除し BNT162b2 の接種に変更した被験者の人口統計学的特性は, 盲検下の治験ワクチン群の人口統計学的特性と全般的に同様であった。

**Table 43. Demographic Characteristics – Phase 2/3 – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =915) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =2750) n <sup>b</sup> (%)
Sex			
Male	901 (49.1)	471 (51.5)	1372 (49.9)
Female	934 (50.9)	444 (48.5)	1378 (50.1)
Race			
White	1469 (80.1)	720 (78.7)	2189 (79.6)
Black or African American	94 (5.1)	41 (4.5)	135 (4.9)
American Indian or Alaska Native	3 (0.2)	4 (0.4)	7 (0.3)
Asian	127 (6.9)	76 (8.3)	203 (7.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Multiracial	131 (7.1)	69 (7.5)	200 (7.3)
Not reported	9 (0.5)	4 (0.4)	13 (0.5)
Ethnicity			
Hispanic/Latino	264 (14.4)	120 (13.1)	384 (14.0)
Non-Hispanic/Non-Latino	1568 (85.4)	795 (86.9)	2363 (85.9)
Not reported	3 (0.2)	0	3 (0.1)

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =915) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =2750) n <sup>b</sup> (%)
Country			
Finland	63 (3.4)	30 (3.3)	93 (3.4)
Poland	205 (11.2)	103 (11.3)	308 (11.2)
Spain	73 (4.0)	35 (3.8)	108 (3.9)
USA	1494 (81.4)	747 (81.6)	2241 (81.5)
Age at vaccination (years)			
Mean (SD)	3.0 (0.79)	3.0 (0.79)	3.0 (0.79)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, max	(2, 4)	(2, 4)	(2, 4)
Obese <sup>c</sup>			
Yes	120 (6.5)	45 (4.9)	165 (6.0)
No	1712 (93.3)	870 (95.1)	2582 (93.9)
Missing	3 (0.2)	0	3 (0.1)
Baseline SARS-CoV-2 status			
Positive <sup>d</sup>	233 (12.7)	125 (13.7)	358 (13.0)
Negative <sup>e</sup>	1597 (87.0)	783 (85.6)	2380 (86.5)
Missing	5 (0.3)	7 (0.8)	12 (0.4)
Comorbidities <sup>f</sup>			
Yes	222 (12.1)	130 (14.2)	352 (12.8)
No	1613 (87.9)	785 (85.8)	2398 (87.2)

Abbreviations: CDC = Centers for Disease Control and Prevention; 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 95th 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. 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 1 of the prespecified comorbidities based on MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2020;69(32):1081-8 and/or obesity (BMI ≥ 95th percentile).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 13MAY2022 (01:31)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adsl\_s005\_demo\_p2\_5

## 病歴

安全性集団（第 2/3 相，2～5 歳未満）に認められた病歴のプロファイルは，一般的な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／基本語と各群の被験者割合を以下に示した。

- 免疫系障害 (BNT162b2群13.6%, プラセボ群16.5%, 以下同順) : 主に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 (1.7%, 2.8%) やアナフィラキシー反応 (0.1%, 0.2%) も報告されている。
- 感染症および寄生虫症 (10.6%, 12.0%) : 同年代の集団によく見られるウイルス性または細菌性の感染症が報告されている。病歴としてCOVID-19が報告された被験者の割合は BNT162b2群0.9% (17例), プラセボ群0.9% (8例) であった。
- 皮膚および皮下組織障害 (9.0%, 10.1%) : 主に湿疹 (5.1%, 5.9%) が報告されており, そのほか同年代の集団によく見られる様々な発疹または皮膚炎が報告されている。
- 神経系障害 (2.8%, 2.2%) : 同年代の集団によく見られる様々なてんかん, 感覚障害, 発達障害が報告されている。
- 精神障害 (1.4%, 1.2%) : 同年代の集団によく見られる自閉症スペクトラム障害 (0.5%, 0.7%), 注意欠如・多動性障害 (BNT162b2群0.2%) や様々な行動障害が報告されている。
- 心臓障害 (0.3%, 0.4%) : 徐脈, 頻脈, 上室性頻脈 (BNT162b2群で各1例), 肺動脈弁狭窄 (BNT162b2群2例, プラセボ群1例) が報告されている。また, 先天性心臓疾患 (心房中隔欠損症, 心室中隔欠損症, 肺動脈弁障害, 動脈管開存症, 心筋症, プラダーウィリ症候群など) が両群ともに1%未満で報告されている。

### 併用ワクチンの接種

治験ワクチン 1 回目接種後に他のワクチン接種を受けた被験者の割合は BNT162b2 群で 13.1%, プラセボ群で 11.6%であった。主な併用ワクチンはインフルエンザワクチンおよび乳幼児期に受ける定期予防接種ワクチンであった。

#### 5.2.2.1.2. 反応原性 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

2～5 歳未満の被験者を対象として, 治験ワクチンの 1～3 回目の各回接種後 7 日間の局所反応および全身反応を評価した。e-diary データが得られた被験者数は BNT162b2 群では 1 回目接種後 1825 例, 2 回目接種後 1779 例, 3 回目接種後 552 例であり, プラセボ群では 1 回目接種後 909 例, 2 回目接種後 878 例, 3 回目接種後 262 例であった。

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 (陽性, 陰性) で部分集団解析を実施した結果, 部分集団間で反応原性プロファイルに意味のある差異は認められなかった。ただし, 該当者数が少ない部分集団があることから, 部分集団解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

#### 局所反応 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

治験ワクチン 1～3 回目の各回接種後 7 日間の主な局所反応は注射部位疼痛であり, それに比べ注射部位の腫脹および発赤の発現頻度は低かった (Figure 12)。3 回目接種後の各局所反応事象の発現頻度は 1 回目または 2 回目接種後の発現頻度と同程度かわずかに低かった。局所反応の発現頻度はプラセボ群よりも BNT162b2 群で高かった。

局所反応の発現頻度を以下に示した (接種回別)。

	1回目接種		2回目接種		3回目接種	
	BNT162b2	プラセボ	BNT162b2	プラセボ	BNT162b2	プラセボ
• 注射部位疼痛	30.8%	20.6%	31.0%	20.3%	26.7%	13.4%
• 注射部位発赤	8.8%	8.5%	11.4%	5.7%	10.9%	3.4%
• 注射部位腫脹	3.7%	2.9%	5.7%	2.1%	3.1%	1.1%

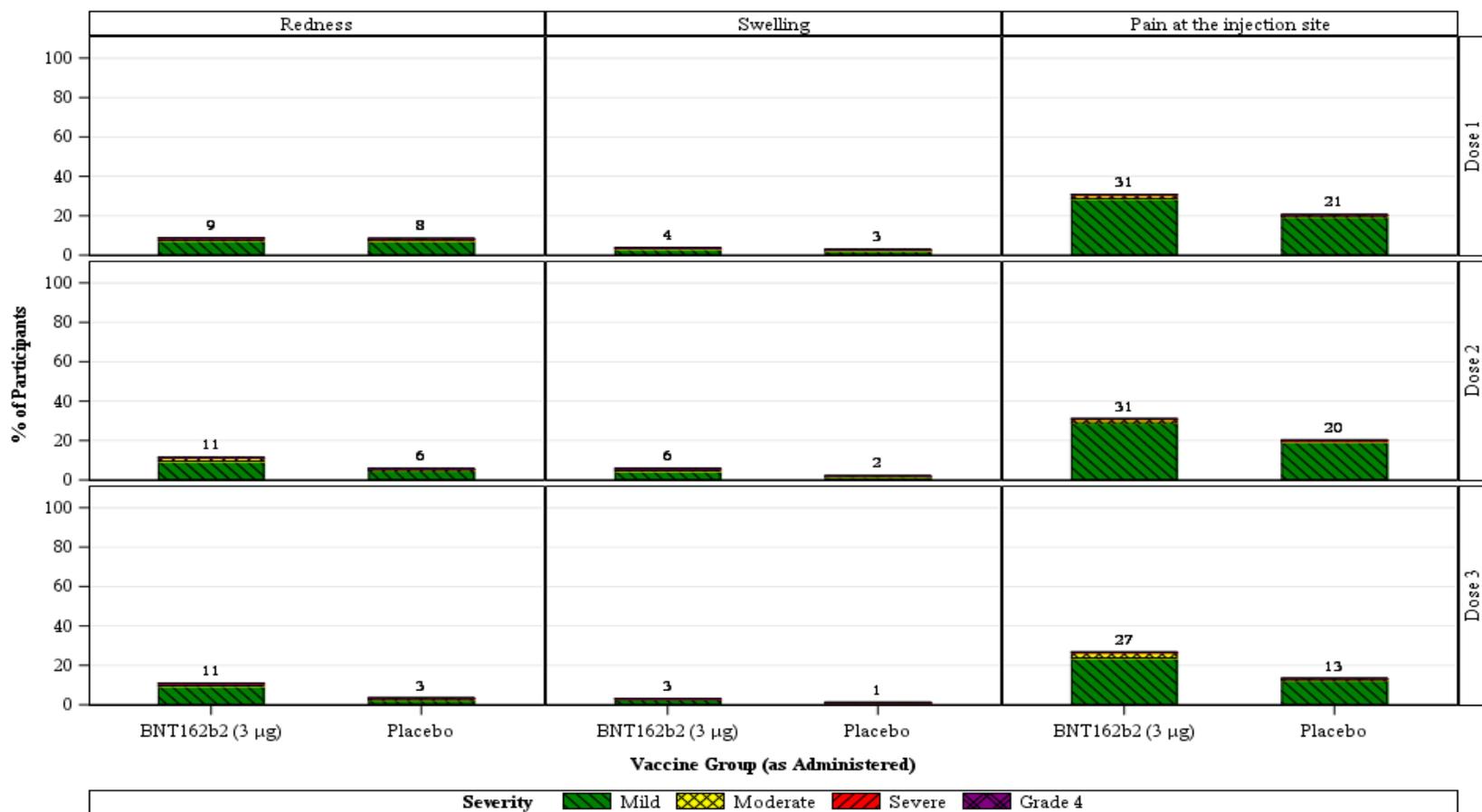
局所反応の重症度は大部分が軽度または中等度であった。高度の局所反応の発現頻度は低く、いずれの接種回でも 0.1%以下であった。1～3 回目の各回接種後にグレード 4 の局所反応の報告はなかった。BNT162b2 群では、すべての局所反応は発現時期の中央値が 1～2 日であり、発現から回復までの期間の中央値は 1 日であった。

盲検解除後に報告された局所反応 (e-diary データ) も含めて追加解析した結果、反応原性プロファイルに意味のある差異は示唆されなかった。

1 回目および 2 回目接種で BNT162b2 の 3 µg 接種を受け、3 回目接種前に 5 歳に達したため盲検を解除し 3 回目接種で BNT162b2 の 10 µg 接種を受けた 120 例を対象として、e-diary データから局所反応の追加解析を実施した。高用量 (10 µg) で 3 回目接種を受けた被験者では局所反応の発現頻度は 2 回目接種後と比較し 3 回目接種後で高かった (Figure 13)。

2～5 歳未満の年齢層では、BNT162b2 の 3 回目接種後の主な局所反応 (注射部位疼痛) の発現頻度は、これまでに得られた、他の年齢層での発現頻度よりも大幅に低かった (5.2.2.3 項)。

**Figure 12. Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**



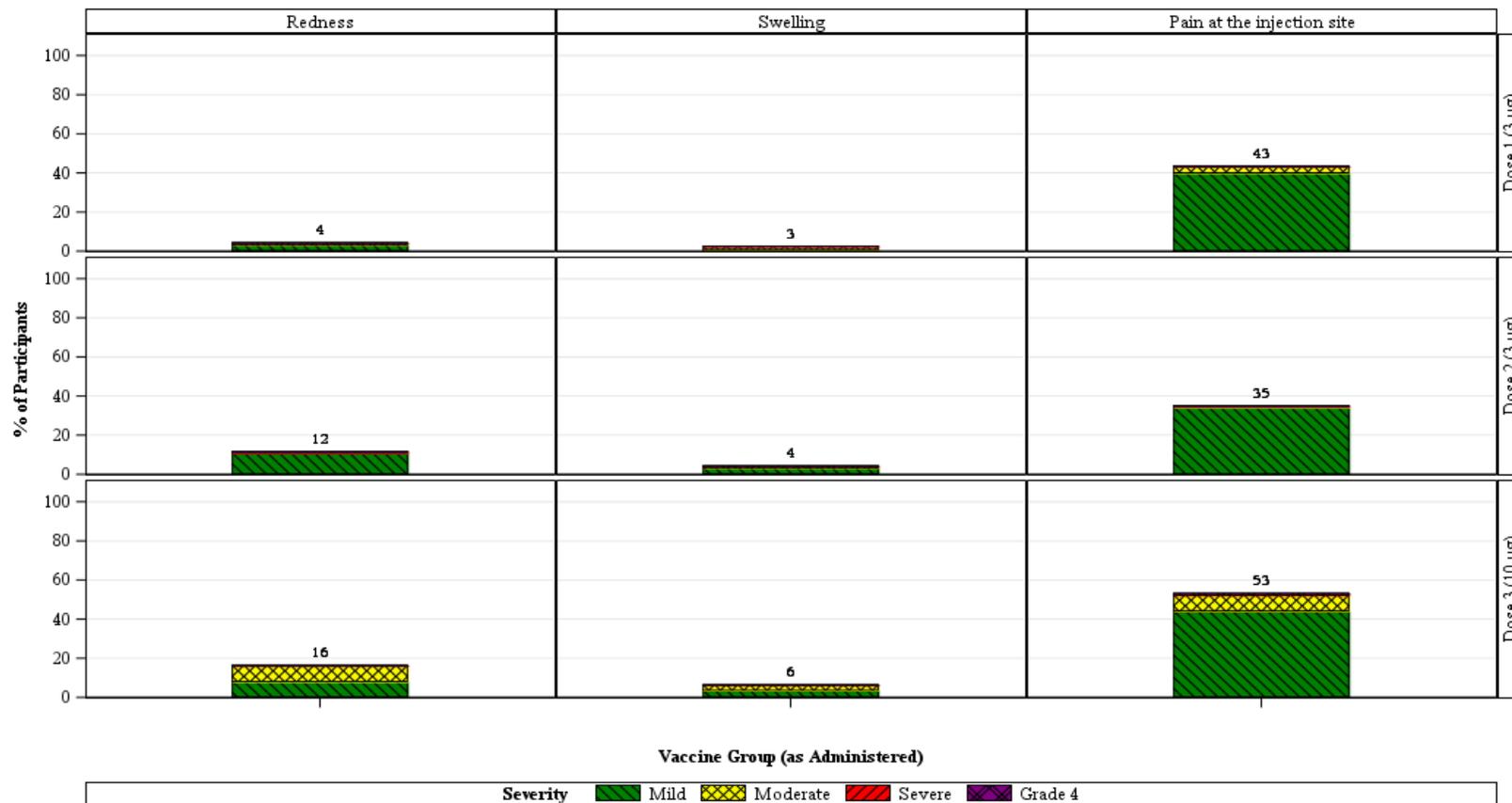
Note: The number above each bar denotes the percentage of participants reporting the reaction with any severity.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:23) Source Data: adfacevd

Table Generation: 12MAY2022 (22:59) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: .

/nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adce\_f001\_lr\_p2\_5

**Figure 13. Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Participants Who Turned 5 Years of Age and Received BNT162b2 10 µg at Dose 3 – Phase 2/3 – Blinded and Open-Label Period – 2 to <5 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: 12MAY2022 (08:23) Source Data: adfacevd

Table Generation: 12MAY2022 (22:59) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: .

/nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adce\_f001\_lr\_bol\_bnt\_p2\_5

### 全身反応 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

治験ワクチン 1～3 回目の各回接種後 7 日間で最もよくみられた全身反応は疲労であり, その発現頻度は BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった (Figure 14)。その他の全身反応の発現頻度は比較的 low, BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった。解熱鎮痛薬を使用した被験者の割合は接種回数を重ねるごとに低くなり (または同程度), BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった。

全身反応の発現頻度および解熱鎮痛薬を使用した被験者の割合を以下に示した (接種回別)。

	1回目接種		2回目接種		3回目接種	
	BNT162b2	プラセボ	BNT162b2	プラセボ	BNT162b2	プラセボ
• 疲労	29.7%	30.6%	25.7%	22.9%	24.5%	21.8%
• 下痢	7.7%	8.0%	6.7%	7.3%	5.1%	5.0%
• 発熱	5.2%	5.3%	4.9%	5.2%	5.1%	4.2%
• 頭痛	4.5%	4.9%	4.6%	4.1%	4.9%	4.2%
• 嘔吐	3.0%	2.7%	3.4%	3.3%	1.6%	3.8%
• 悪寒	2.3%	2.4%	3.0%	2.6%	3.3%	2.7%
• 筋肉痛	2.4%	1.7%	2.6%	2.4%	2.0%	1.5%
• 関節痛	0.8%	2.0%	1.4%	1.0%	1.3%	0.8%
• 解熱鎮痛薬の使用	10.8%	9.1%	9.9%	8.4%	8.5%	6.9%

全身反応の重症度は大部分が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低く, いずれの接種回でも 0.6%以下であった。1～3 回目の各回接種後にグレード 4 の全身反応の報告はなかった。報告された各全身反応のうち, 大部分の全身反応は発現時期の中央値が 2 日であり (いくつかの全身反応事象では発現時期の中央値が接種後最長 6 日であり, それらは BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった), 発現から回復までの期間の中央値は 1 日であった。

治験ワクチン 1～3 回目の各回接種後に 38.9°C～40°Cの発熱が発現した頻度は BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても 1.1%以下であった。両群ともに発熱の発現時期の中央値は接種後 4～5 日であり, 回復までの期間の中央値は 1～1.5 日であった。

BNT162b2 群の 3 例に 1 回目または 2 回目接種後に 40°C超の発熱が発現した。このうち 1 例では臨床像的にウイルス性発疹が示唆された。

- 1歳女児, 白人, 非ヒスパニック/非ラテン系民族: 1回目接種後2日目に40.8°Cの発熱が発現し, 発熱は5日目まで持続した (3～5日目の体温は40.7°C, 40.5°C, 38.4°C)。解熱鎮痛薬を使用し6日目に37.7°Cまで下がった。この発熱は非重篤な有害事象として報告され, 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。被験者は発熱のため治験を中止した (5.2.2.1.6項)。そのほかに有害事象またはグレード3の全身反応の発現はなかった。
- 1歳男児, 白人, 非ヒスパニック/非ラテン系民族: 2回目接種後3日目に発熱が発現し, 7日目まで持続した (3～7日目の体温は39.5°C, 40.3°C, 39.6°C, 39.1°C, 38.0°C)。この発熱は非重篤な有害事象として報告され, 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。被験者は発熱のため治験を中止した (5.2.2.1.6項)。そのほかに有害事象またはグレード3の全身反応の発現はなかった。

熱は高度で重篤な有害事象として報告された。併発した有害事象として四肢痛（ふくらはぎ痛）（重篤，2回目接種後6日目に発現），発疹（胸部，上背部および耳）（非重篤，2回目接種後7日目に発現）が報告された。これらの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関連があると判断され，発現から2～4日以内に回復した。これらの事象に対して解熱鎮痛薬が使用された。そのほか有害事象またはグレード3の全身反応の発現はなかった。高度の有害事象（5.2.2.1.3.2項），重篤な有害事象（5.2.2.1.5項），特に注目すべき有害事象（5.2.2.1.7項）としても示した。臨床像的には（すなわち，解熱して顔面および胸部の発疹が発現）ばら疹のようなウイルス性発疹の可能性も考えられた（治験依頼者評価）。

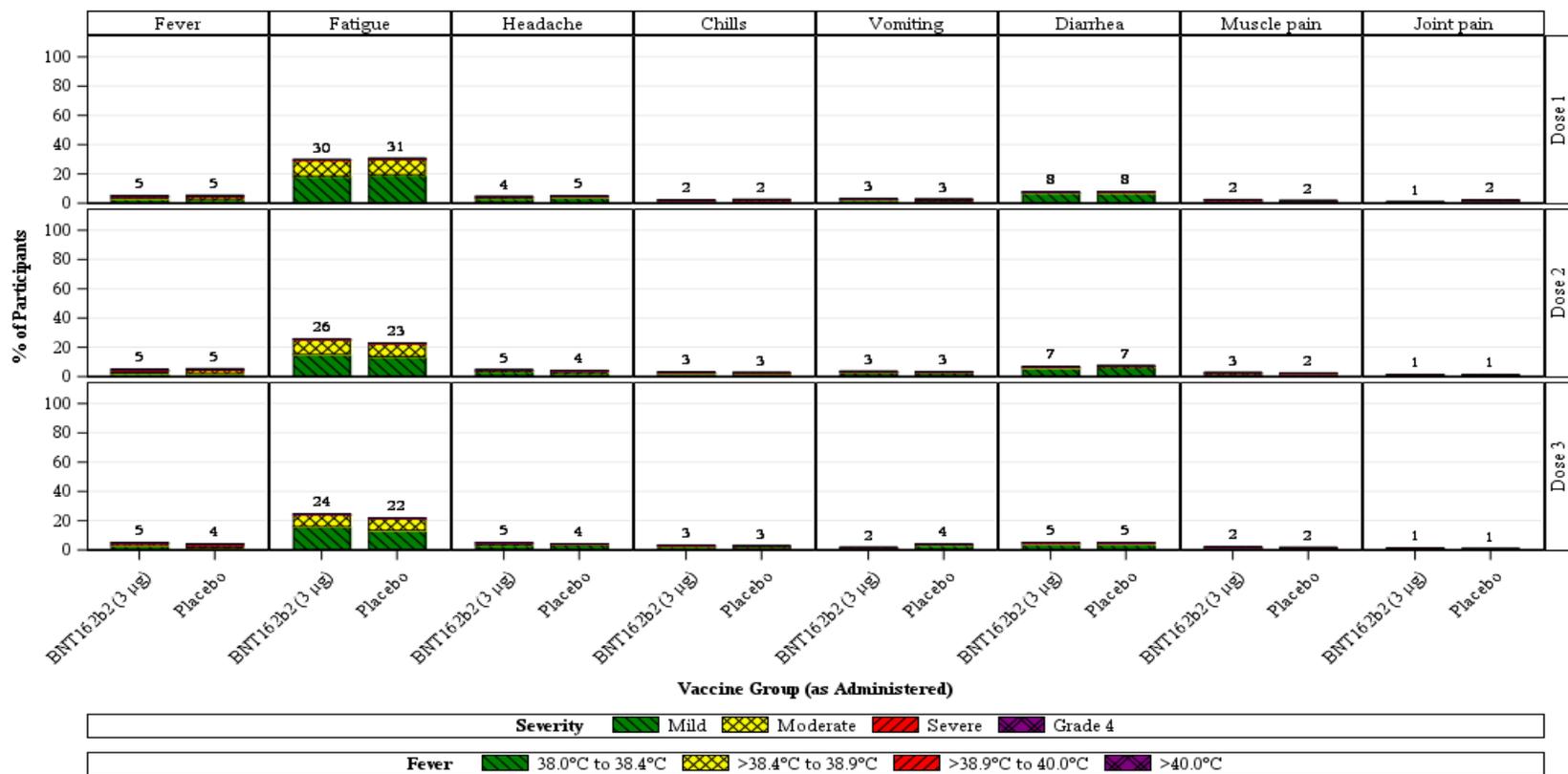
- 1歳男児，白人，非ヒスパニック／非ラテン系民族：2回目接種後5日目に39.9℃の発熱が発現し，発熱は7日目まで持続した（6，7日目の体温は40.3℃，38.7℃）。そのほか有害事象またはグレード3の全身反応の発現はなかった。解熱鎮痛薬は使用されなかった。

盲検解除後に報告された全身反応（e-diary データを含む）を追加解析した結果，反応原性プロファイルに意味のある差異は示唆されなかった。

1回目および2回目接種で BNT162b2 の 3 μg 接種を受け，3回目接種前に5歳に達したため盲検を解除し3回目接種で BNT162b2 の 10 μg 接種を受けた120例を対象として，e-diary データから全身反応の追加解析を実施した。高用量（10 μg）で3回目接種を受けた被験者では全身反応のうち，発熱，疲労，頭痛および悪寒の発現頻度が2回目接種後と比較し3回目接種後で高かった。その他の全身反応事象は同程度か，明らかな傾向は認められなかった（Figure 15）。

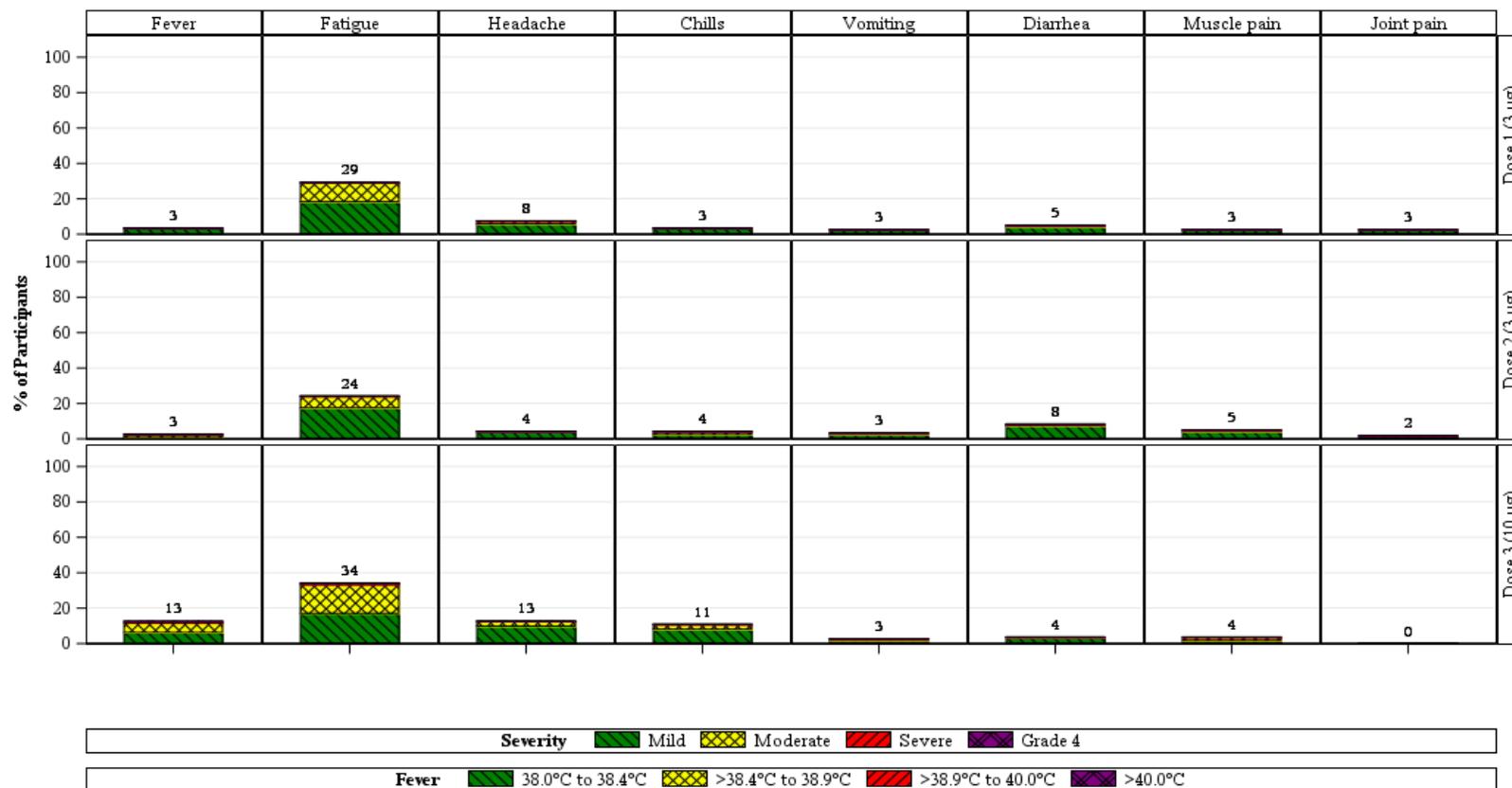
2～5歳未満の年齢層では，BNT162b2 の3回目接種後の主な全身反応（疲労）の発現頻度は，これまでに得られた，他の年齢層での発現頻度よりも低いか（5～12歳未満と比較），大幅に低かった（18～55歳と比較）（5.2.2.3項）。

**Figure 14. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 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: 12MAY2022 (08:23) Source Data: adfacevd  
 Table Generation: 12MAY2022 (22:59) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: .  
 /nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adce\_f001\_se\_p2\_5

**Figure 15. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Participants Who Turned 5 Years of Age and Received BNT162b2 10 µg at Dose 3 – Phase 2/3 – Blinded and Open-Label Period – 2 to <5 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: 12MAY2022 (08:23) Source Data: adfacevd

Table Generation: 12MAY2022 (22:59) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: .

/nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adce\_f001\_se\_bol\_bnt\_p2\_5

### 5.2.2.1.3. 有害事象 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

#### 5.2.2.1.3.1. 有害事象の概要 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

第 2/3 相部分の盲検下プラセボ対照期間中の有害事象の概要について、1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時まで、および 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの 2 つの集計期間で提示する。

第 2/3 相部分の有害事象 (3 回目接種後 1 ヶ月時まで) について、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 (陽性、陰性) で部分集団解析を実施した結果、部分集団間で有害事象プロファイルに意味のある差異は認められなかった。ただし、該当者数が少ない部分集団があることから、部分集団解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

#### 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月までで発現した有害事象 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 2～5 歳未満) において 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月までで発現した有害事象の概要を Table 44 に示した。全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群 (18.7%) とプラセボ群 (18.7%) 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 群とプラセボ群のいずれにおいてもそれぞれ 2.0%, 0.7%以下, 0.9%以下であった。有害事象による治験中止例の割合は両群ともに 0.2%以下であった。死亡例はいなかった。1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月までで発現した個々の有害事象については 5.2.2.1.3.2 項に示した。

**Table 44. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =915) n <sup>b</sup> (%)
Any adverse event	344 (18.7)	171 (18.7)
Related <sup>c</sup>	37 (2.0)	18 (2.0)
Severe	9 (0.5)	6 (0.7)
Life-threatening	0	0
Any serious adverse event	12 (0.7)	8 (0.9)
Related <sup>c</sup>	1 (0.1)	0
Severe	5 (0.3)	3 (0.3)
Life-threatening	0	0
Any nonserious adverse event	339 (18.5)	169 (18.5)
Related <sup>c</sup>	37 (2.0)	18 (2.0)
Severe	4 (0.2)	3 (0.3)
Life-threatening	0	0
Any adverse event leading to withdrawal	3 (0.2)	1 (0.1)
Related <sup>c</sup>	2 (0.1)	1 (0.1)
Serious	1 (0.1)	0
Severe	1 (0.1)	1 (0.1)
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 the study intervention.  
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adae Table Generation: 14MAY2022 (21:46)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adae\_s130\_d1tod3\_p2\_5

### 1 回目接種からデータカットオフ日までに発現した有害事象 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 2～5 歳未満) において 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに報告された有害事象の発現頻度は BNT162b2 群 (18.8%) とプラセボ群 (18.9%) で同程度であった。3 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。データカットオフ日時点において、治験ワクチン接種と関連のある有害事象および高度の有害事象の発現頻度は BNT162b2 群とプラセボ群のいずれにおいてもそれぞれ 2.0%, 0.7%以下であった。3 回目接種後 1 ヶ月時以降に新たな重篤な有害事象発現例または有害事象による治験中止例はいなかった。死亡例はいなかった。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 5.2.2.1.3.2 項に示した。

1 回目接種からデータカットオフ日までの有害事象として、盲検解除後に報告された有害事象あるいは治験開始時にプラセボ群に割り付けられ、その後盲検解除後に BNT162b2 接種を受けた被験者に報告された有害事象を含めて追加解析した結果、安全性プロファイルに意味のある差異は認められなかった。

#### 5.2.2.1.3.2. 有害事象の解析 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

第 2/3 相部分 (2～5 歳未満) の盲検下プラセボ対照期間中の個々の有害事象について、1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時まで、および 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの 2 つの集計期間で提示する。

#### 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までに発現した有害事象 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### MedDRA 器官別大分類および基本語別の有害事象 (1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時まで) (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 2～5 歳未満) において 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までに発現した有害事象を [Table 45](#) に示した。

全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 18.7%、プラセボ群で 18.7%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 (嘔吐, 下痢および発熱など) であり、これらの反応原性について両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

器官別大分類の「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現頻度は、プラセボ群よりも BNT162b2 群で数値的に高かった (BNT162b2 群 4.3%、プラセボ群 3.9%)。この差は主に注射部位反応および疲労での差を反映していた。

この年齢層に典型的な感染症および疾患については両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。多くの事象が反応原性事象または同年代の一般的な集団に認められる事象であり、このような有害事象プロファイルは、他の年齢層で既知のプロファイルと全般的に同様であると考えられた。

臨床的に注目すべき有害事象 (リンパ節症, 虫垂炎, 過敏症, 発疹および痙攣など) については [5.2.2.1.7](#) 項に要約した。

**Table 45. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835)		Placebo (N <sup>a</sup> =915)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Any adverse event	344 (18.7)	(17.0, 20.6)	171 (18.7)	(16.2, 21.4)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Anaemia	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Lymphadenopathy	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Congenital, familial and genetic disorders	4 (0.2)	(0.1, 0.6)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Ankyloglossia congenital	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Dermoid cyst	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Familial mediterranean fever	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Pectus excavatum	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Phimosis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Ear and labyrinth disorders	11 (0.6)	(0.3, 1.1)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Ear pain	4 (0.2)	(0.1, 0.6)	0	(0.0, 0.4)
Cerumen impaction	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Deafness bilateral	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Ear disorder	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Ear inflammation	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
External ear inflammation	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Hypoacusis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Motion sickness	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Noninfective myringitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Otorrhoea	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Eye disorders	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Astigmatism	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Corneal erosion	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Papilloedema	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Strabismus	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Swelling of eyelid	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Gastrointestinal disorders	83 (4.5)	(3.6, 5.6)	53 (5.8)	(4.4, 7.5)
Vomiting	50 (2.7)	(2.0, 3.6)	30 (3.3)	(2.2, 4.6)
Diarrhoea	26 (1.4)	(0.9, 2.1)	18 (2.0)	(1.2, 3.1)
Constipation	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	4 (0.4)	(0.1, 1.1)
Abdominal pain	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Dyspepsia	0	(0.0, 0.2)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Nausea	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Umbilical hernia	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Abdominal distension	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Anal incontinence	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)

**Table 45. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835)		Placebo (N <sup>a</sup> =915)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Coeliac disease	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Defaecation disorder	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Dental caries	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Gastroesophageal reflux disease	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Stomatitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Teething	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
General disorders and administration site conditions	79 (4.3)	(3.4, 5.3)	36 (3.9)	(2.8, 5.4)
Pyrexia	55 (3.0)	(2.3, 3.9)	27 (3.0)	(2.0, 4.3)
Injection site pain	11 (0.6)	(0.3, 1.1)	5 (0.5)	(0.2, 1.3)
Fatigue	12 (0.7)	(0.3, 1.1)	3 (0.3)	(0.1, 1.0)
Injection site erythema	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Injection site swelling	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Chills	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Adverse drug reaction	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Asthenia	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Developmental delay	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Injection site bruising	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Injection site induration	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Injection site rash	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Injection site warmth	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Injury associated with device	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Swelling face	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Immune system disorders	6 (0.3)	(0.1, 0.7)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Seasonal allergy	5 (0.3)	(0.1, 0.6)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Allergy to arthropod sting	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Hypersensitivity	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Infections and infestations	87 (4.7)	(3.8, 5.8)	41 (4.5)	(3.2, 6.0)
Rhinitis	21 (1.1)	(0.7, 1.7)	13 (1.4)	(0.8, 2.4)
Ear infection	12 (0.7)	(0.3, 1.1)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Otitis media	8 (0.4)	(0.2, 0.9)	4 (0.4)	(0.1, 1.1)
Conjunctivitis	5 (0.3)	(0.1, 0.6)	3 (0.3)	(0.1, 1.0)
Hand-foot-and-mouth disease	6 (0.3)	(0.1, 0.7)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Upper respiratory tract infection	4 (0.2)	(0.1, 0.6)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Gastroenteritis	4 (0.2)	(0.1, 0.6)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Gastroenteritis viral	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Otitis media acute	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Urinary tract infection	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Croup infectious	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)

**Table 45. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835)		Placebo (N <sup>a</sup> =915)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Impetigo	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.4)
Otitis externa	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Sinusitis	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Appendicitis	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Cellulitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Gastroenteritis rotavirus	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Nasopharyngitis	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Tonsillitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Acute sinusitis	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Body tinea	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Bronchitis	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Focal peritonitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Gastroenteritis adenovirus	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Gianotti-Crosti syndrome	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Hordeolum	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Infection	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Laryngitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Lower respiratory tract infection	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Molluscum contagiosum	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Oral herpes	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Periorbital cellulitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Pharyngitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Pharyngitis streptococcal	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Pharyngotonsillitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Pneumonia	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Pyelonephritis	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Roseola	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Skin bacterial infection	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Tooth abscess	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Viral infection	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Vulvovaginal mycotic infection	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (0.9)	(0.5, 1.5)	11 (1.2)	(0.6, 2.1)
Fall	6 (0.3)	(0.1, 0.7)	5 (0.5)	(0.2, 1.3)
Skin laceration	4 (0.2)	(0.1, 0.6)	5 (0.5)	(0.2, 1.3)
Head injury	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Arthropod bite	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Animal bite	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)

**Table 45. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835)		Placebo (N <sup>a</sup> =915)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Animal scratch	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Clavicle fracture	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Foreign body	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Humerus fracture	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Limb injury	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Lip injury	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Mouth injury	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Scratch	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Skin abrasion	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Stress fracture	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Thermal burn	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Tooth fracture	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Investigations	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Body temperature increased	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Anti-transglutaminase antibody increased	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Cardiac murmur functional	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Metabolism and nutrition disorders	5 (0.3)	(0.1, 0.6)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Decreased appetite	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Dehydration	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Failure to thrive	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Hypoglycaemia	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (0.4)	(0.2, 0.8)	4 (0.4)	(0.1, 1.1)
Pain in extremity	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Arthralgia	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Myalgia	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Neck pain	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Synovitis	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Nervous system disorders	7 (0.4)	(0.2, 0.8)	5 (0.5)	(0.2, 1.3)
Febrile convulsion	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Headache	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Epilepsy	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Speech disorder developmental	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Paraesthesia	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Somnolence	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Status epilepticus	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Psychiatric disorders	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	6 (0.7)	(0.2, 1.4)
Irritability	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	3 (0.3)	(0.1, 1.0)

**Table 45. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835)		Placebo (N <sup>a</sup> =915)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Attention deficit hyperactivity disorder	0	(0.0, 0.2)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Insomnia	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Renal and urinary disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	2 (0.2)	(0.0, 0.8)
Dysuria	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Pollakiuria	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Urinary incontinence	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	72 (3.9)	(3.1, 4.9)	30 (3.3)	(2.2, 4.6)
Cough	32 (1.7)	(1.2, 2.5)	12 (1.3)	(0.7, 2.3)
Rhinorrhoea	19 (1.0)	(0.6, 1.6)	11 (1.2)	(0.6, 2.1)
Nasal congestion	9 (0.5)	(0.2, 0.9)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Oropharyngeal pain	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	4 (0.4)	(0.1, 1.1)
Tonsillar hypertrophy	5 (0.3)	(0.1, 0.6)	0	(0.0, 0.4)
Asthma	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Rhinitis allergic	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Adenoidal hypertrophy	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Allergic cough	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Bronchial hyperreactivity	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Obstructive sleep apnoea syndrome	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Productive cough	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Respiratory disorder	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Sneezing	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Upper-airway cough syndrome	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (1.1)	(0.7, 1.7)	7 (0.8)	(0.3, 1.6)
Urticaria	6 (0.3)	(0.1, 0.7)	3 (0.3)	(0.1, 1.0)
Rash	4 (0.2)	(0.1, 0.6)	0	(0.0, 0.4)
Dermatitis atopic	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Dermatitis contact	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Erythema	2 (0.1)	(0.0, 0.4)	0	(0.0, 0.4)
Miliaria	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Dermatitis	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Dermatitis diaper	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Eczema	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Rash erythematous	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Rash macular	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Rash maculo-papular	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Surgical and medical procedures	3 (0.2)	(0.0, 0.5)	3 (0.3)	(0.1, 1.0)

**Table 45. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835)		Placebo (N <sup>a</sup> =915)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Adenoidectomy	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Circumcision	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Nail operation	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Orchidopexy	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Removal of foreign body	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Tongue tie operation	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Tonsillectomy	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Tooth extraction	0	(0.0, 0.2)	1 (0.1)	(0.0, 0.6)
Vascular disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)
Haematoma	1 (0.1)	(0.0, 0.3)	0	(0.0, 0.4)

Note: MedDRA (v25.0) coding dictionary applied.  
 Note: Preferred terms with @@ denote uncoded terms.  
 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: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adae Table Generation: 12MAY2022 (22:25)  
 (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
 File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adae\_s150\_d1md3\_soc\_p2\_5

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3回目接種後1ヵ月時まで）（2～5歳未満，第2/3相部分）

1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの期間で，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 BNT162b2 群で 2.0%，プラセボ群で 2.0%であり，両群で同程度であった。

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 1.4%，プラセボ群 1.2%）であった。

治験ワクチン接種と関連があると判断された特に注目すべき有害事象（リンパ節症，過敏症および発疹など）については 5.2.2.1.7 項に要約した。

急性反応（即時型有害事象）（各回接種後）（2～5歳未満，第2/3相部分）

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のいずれの接種回においても 0.3%以下で低かった。いずれのワクチン接種においてもアナフィラキシー関連の即時型事象の報告はなかった。

1 回目接種後の即時型有害事象として、BNT162b2 群では皮膚擦過傷、紅斑、注射部位内出血、医療機器関連損傷（各 0.1%）が、プラセボ群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹（各 0.1%）が報告された。

2 回目接種後の即時型有害事象として、BNT162b2 群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、紅斑性皮疹、蕁麻疹（各 0.1%）が、プラセボ群では注射部位紅斑、注射部位腫脹（各 0.1%）が報告された。

3 回目接種後では BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても即時型有害事象の報告はなかった。

過敏症（発疹、蕁麻疹）の詳細については臨床的に注目すべき有害事象（5.2.2.1.7 項）に要約した。

#### 高度または生命を脅かす有害事象（1回目接種から3回目接種後1ヵ月時まで）（2～5歳未満，第2/3相部分）

1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの期間で、高度の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 0.7%以下であり、その多くは高度で治験ワクチン接種と因果関係のない重篤な有害事象であった。生命を脅かす有害事象（グレード 4）の報告はなかった。

BNT162b2 群で報告された高度の有害事象は発熱、両耳難聴、虫垂炎、ウイルス性胃腸炎、皮膚裂傷、てんかん、てんかん重積状態、アデノイド肥大（各 0.1%）であった。

- てんかん重積状態はBNT162b2と因果関係のない重篤な有害事象（5.2.2.1.5項）で、治験中止に至った有害事象（5.2.2.1.6項）としても報告された。
- てんかん、虫垂炎、ウイルス性胃腸炎はBNT162b2と因果関係のない重篤な有害事象（5.2.2.1.5項）としても報告された。
- 発熱はBNT162b2と関連のある重篤な有害事象（5.2.2.1.5項）で、全身反応としてe-diaryに記録された（5.2.2.1.2項）。
- 両耳難聴はBNT162b2と因果関係のない有害事象であった。てんかんおよび虫垂炎は特に注目すべき有害事象（5.2.2.1.7項）としても記述した。

プラセボ群で報告された高度の有害事象は斑状皮疹、気管支反応性亢進、てんかん、熱性痙攣、転倒、結膜炎（各 0.1%）であった。

- 気管支反応性亢進、てんかん、熱性痙攣は、プラセボと因果関係のない重篤な有害事象 (5.2.2.1.5項) として報告された。てんかん、熱性痙攣は特に注目すべき有害事象 (5.2.2.1.7項) としても記述した。

### 1 回目接種からデータカットオフ日までに発現した有害事象 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

#### MedDRA 器官別大分類および基本語別の有害事象

1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの期間で集計したとき、追加報告された有害事象は少なかった。

全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 18.8%、プラセボ群で 18.9%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 (嘔吐、発熱および疲労など) であった。3 回目接種後 1 ヶ月時以降に新たに報告された有害事象は主に治験ワクチン接種と関連のないウイルス感染症、発熱、その他軽症の疾患および損傷であり、同年代の一般的な集団にも認められる事象であった。

1 回目接種からデータカットオフ日までの有害事象として、盲検解除後に報告された有害事象あるいは治験開始時にプラセボ群に割り付けられ、その後盲検解除後に BNT162b2 の接種を受けた被験者に報告された有害事象を含めて追加解析した結果、安全性プロファイルに意味のある差異は示唆されなかった。

#### 5.2.2.1.4. 死亡 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに死亡例はいなかった。

#### 5.2.2.1.5. 重篤な有害事象 (2～5 歳未満, 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発現した重篤な有害事象

第 2/3 相部分の盲検下プラセボ対照期間において、安全性集団 (第 2/3 相, 2～5 歳未満) の 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに報告された重篤な有害事象の発現頻度は BNT162b2 群 (0.7%) とプラセボ群 (0.9%) で同程度であった (Table 46)。重篤な有害事象の大部分は胃腸障害または呼吸器感染/疾患であり、両群間に意味のある違いは認められなかった。

BNT162b2 群の 1 例に治験担当医師により BNT162b2 接種と関連があると判断された重篤な有害事象が 2 件報告された。報告された事象は発熱 (全身反応として e-diary にも記録された。5.2.2.1.2 項) で、2 回目接種後にウイルス性発疹とともに発現した。この被験者には発疹の既往歴があり、その発疹はウイルス感染に起因するもので治験ワクチン接種との因果関係は否定されていた。

治験ワクチン接種との因果関係を否定されたが治験中止に至った重篤な有害事象が 1 件報告された (5.2.2.1.6 項)。報告された事象は高度のてんかん重積状態で、BNT162b2 の 1 回目接種後 18 日目に発現し、発現から 3 日以内に回復した。治験担当医師は尿路感染に起因すると判断した。

2.5 臨床に関する概括評価

重篤な有害事象のうち臨床的に注目すべき有害事象 (てんかん, 熱性痙攣, 虫垂炎) について治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係を否定した (5.2.2.1.7 項)。

**Table 46. Number (%) and Incidence Rate of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (29APR2022), by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)							
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835, TE <sup>b</sup> =7.6)			Placebo (N <sup>a</sup> =915, TE <sup>b</sup> =3.8)				
	n <sup>c</sup>	% (95% CI <sup>d</sup> )	IR (/100 PY <sup>e</sup> )	(95% CI <sup>f</sup> )	n <sup>c</sup>	% (95% CI <sup>d</sup> )	IR (/100 PY <sup>e</sup> )	(95% CI <sup>f</sup> )
Any adverse event	12	0.7 (0.3, 1.1)	1.6	(0.8, 2.8)	8	0.9 (0.4, 1.7)	2.1	(0.9, 4.2)
EYE DISORDERS	0	0.0 (0.0, 0.2)	0.0	(0.0, 0.5)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
Papilloedema	0	0.0 (0.0, 0.2)	0.0	(0.0, 0.5)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
Diarrhoea	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
Pyrexia	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	6	0.3 (0.1, 0.7)	0.8	(0.3, 1.7)	3	0.3 (0.1, 1.0)	0.8	(0.2, 2.3)
Appendicitis	2	0.1 (0.0, 0.4)	0.3	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
Focal peritonitis	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
Gastroenteritis	0	0.0 (0.0, 0.2)	0.0	(0.0, 0.5)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
Gastroenteritis adenovirus	0	0.0 (0.0, 0.2)	0.0	(0.0, 0.5)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
Gastroenteritis rotavirus	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
Gastroenteritis viral	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
Lower respiratory tract infection	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
Upper respiratory tract infection	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	0.0 (0.0, 0.2)	0.0	(0.0, 0.5)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
Foreign body	0	0.0 (0.0, 0.2)	0.0	(0.0, 0.5)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	2	0.1 (0.0, 0.4)	0.3	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
Dehydration	2	0.1 (0.0, 0.4)	0.3	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
Pain in extremity	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3	0.2 (0.0, 0.5)	0.4	(0.1, 1.2)	2	0.2 (0.0, 0.8)	0.5	(0.1, 1.9)
Epilepsy	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
Febrile convulsion	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	1	0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
Status epilepticus	1	0.1 (0.0, 0.3)	0.1	(0.0, 0.7)	0	0.0 (0.0, 0.4)	0.0	(0.0, 1.0)

**Table 46. Number (%) and Incidence Rate of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (29APR2022), by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 2 to <5 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)					
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835, TE <sup>b</sup> =7.6)			Placebo (N <sup>a</sup> =915, TE <sup>b</sup> =3.8)		
	n <sup>c</sup> % (95% CI <sup>d</sup> )	IR (/100 PY <sup>e</sup> )	(95% CI <sup>f</sup> )	n <sup>c</sup> % (95% CI <sup>d</sup> )	IR (/100 PY <sup>e</sup> )	(95% CI <sup>f</sup> )
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0 0.0 (0.0, 0.2)	0.0	(0.0, 0.5)	1 0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)
Bronchial hyperreactivity	0 0.0 (0.0, 0.2)	0.0	(0.0, 0.5)	1 0.1 (0.0, 0.6)	0.3	(0.0, 1.5)

Note: MedDRA (v25.0) coding dictionary applied.

- N = number of participants in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
- TE = total exposure time in 100 person-years (PY) across all participants in the specified group. Exposure time for a participant is the time from dose 1 through unblinding or cutoff date. This value is the denominator for the incidence rate (IR) calculation.
- n = Number of participants reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any adverse event," n = number of participants reporting at least 1 occurrence of any event.
- 2-Sided CI based on Clopper-Pearson.
- IR is calculated as number of participants reporting the event/total exposure time in 100 PY across all participants in the specified group.
- 2-Sided CI based on Poisson distribution.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adae Table Generation: 15MAY2022 (17:53)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output

File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adae\_s150\_d1cut\_soc\_ser\_p2\_5

#### 5.2.2.1.6. 治験中止に至った有害事象 (2～5 歳未満, 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発現した治験中止に至った有害事象

第 2/3 相部分の盲検下プラセボ対照期間において、安全性集団（第 2/3 相, 2～5 歳未満）の 1 回目接種からデータカットオフ日（2022 年 4 月 29 日）までに報告された治験中止に至った有害事象の発現頻度は BNT162b2 群（0.2%）とプラセボ群（0.1%）で同程度であった。治験中止に至った有害事象は BNT162b2 群では発熱、てんかん重積状態、蕁麻疹（各 1 例）、プラセボ群では顔面腫脹、斑状皮疹（各 1 例, 同一被験者）であった。各事象を以下に要約した。

##### BNT162b2 群

- 発熱（非重篤）のため 1 例が治験を中止した。発熱は 1 回目接種後 2 日目に発現し、発現から 5 日以内に回復した。全身反応として e-diary に記録された（5.2.2.1.2 項）。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。
- てんかん重積状態（重篤, 5.2.2.1.5 項）のため 1 例が治験を中止した。てんかん重積状態は 1 回目接種後 18 日目に発現した。治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係を否定した。特に注目すべき有害事象として 5.2.2.1.7 項にも示した。

- 軽度の蕁麻疹 (非重篤) のため1例が治験を中止した。蕁麻疹は1回目接種後2日目に発現し、発現から4日以内に回復した。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。特に注目すべき有害事象として5.2.2.1.7項にも示した。

#### プラセボ群

- 1例が顔面腫脹および斑状皮疹 (いずれも非重篤) のため治験を中止した。顔面腫脹および斑状皮疹は1回目接種後1日目に発現し、同日中に回復した。特に注目すべき有害事象として5.2.2.1.7項にも示した。

#### 5.2.2.1.7. その他の重要な有害事象 (2～5 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### 特に注目すべき有害事象

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに 2～5 歳未満の年齢層において、心筋炎、心膜炎、ベル麻痺 (または顔面麻痺, 顔面不全麻痺), 治験ワクチンとの関連が疑われるアナフィラキシーの報告はなかった。データカットオフ日までに安全性データベースに基づいて臨床的に注目すべき有害事象としてリンパ節症および虫垂炎が特定された。これらの事象について以下に要約した。

##### リンパ節症

リンパ節症は BNT162b2 の副反応であり、現行の添付文書に記載している。1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの盲検下プラセボ対照期間中にリンパ節症は BNT162b2 群で 1 例 (0.1%) に報告された。プラセボ群では発現例の報告はなかった。

これまでに見られたリンパ節症の発現頻度は 5 歳以上 (3 回目接種後) で約 2%～5%であることから、この年齢層での発現頻度には注目すべき違いが認められた (5.2.2.3 項)。

##### 虫垂炎

虫垂炎は BNT162b2 群の 2 例に報告された。いずれも治験ワクチン接種と因果関係のない重篤な有害事象であった (5.2.2.1.5 項)。1 例では 2 回目接種後 105 日目に急性虫垂炎および限局性腹膜炎が発現し、翌日にいずれの事象も回復した。別の 1 例では 2 回目接種後 11 日目に虫垂炎が発現し、同日回復した。

#### MedDRA 標準検索式 (SMQ) を用いた評価

BNT162b2 の過去の承認申請での FDA からの照会 (臨床的に注目すべき有害事象に関して) に基づき、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「血管浮腫」, 「関節炎」, 「痙攣」, 「脱髄」, 「過敏症」, 「末梢性ニューロパチー」および「血管炎」を用いて安全性データを評価した。これらのうち「脱髄」, 「末梢性ニューロパチー」および「血管炎」に該当する有害事象は認められなかった。その他、重要な陰性所見 (すなわち、データカットオフ日までに本集団において報告のなかった事象) として、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、髄膜炎、脳炎、神経炎、川崎病、MIS-C、急性呼吸窮迫症候群が含まれた。

MedDRA SMQ「血管浮腫」, 「過敏症」, 「関節炎」および「痙攣」に該当する有害事象を Table 47 に示し, 以下に要約した。SMQ を用いた評価には, 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの盲検下プラセボ対照期間中の有害事象データ (5.2.2.1.3.2 項) を用いた。

#### 血管浮腫または過敏症

血管浮腫 (SMQ) の発現頻度は BNT162b2 群 (0.4%) とプラセボ群 (0.4%) で同程度であった。また, 過敏症 (SMQ) の発現頻度はプラセボ群 (0.4%) よりも BNT162b2 群 (0.9%) で高かった。これらのうち BNT162b2 接種後に報告された事象について以下に要約した。

発疹は BNT162b2 の副反応であり, 現行の添付文書に記載している。2～5 歳未満の年齢層を対象とした MedDRA SMQ を用いた評価において発疹の発現頻度は比較的 low, また, プラセボ群 (0.1%) よりも BNT162b2 群 (0.4%) でわずかに高かった。BNT162b2 群において発疹 (7 例) に含めた事象は注射部位発疹, 発疹, 紅斑性皮疹, 斑状丘疹状皮疹で, このうち 2 例 (発疹, 紅斑性皮疹) は治験担当医師により治験ワクチン接種との関連があると判断された。治験ワクチン接種と関連のある発疹は, 通常, 軽度または中等度で, 発現部位は四肢 (上肢および下肢), 上胸部, 上半身または腹部であり, 接種後 1～7 日目に発現し, 大部分が発現から 2 日以内に回復した。

1 例の発疹 (胸部, 上背部および耳) は 2 回目接種後 7 日目に発現し, 発現から 2 日以内に回復した。この発疹は, 併発した発熱および四肢痛 (ふくらはぎ痛) (いずれも治験ワクチン接種と関連のある重篤な有害事象) と関連していた (5.2.2.1.2 項, 5.2.2.1.5 項)。この被験者は解熱して発疹 (顔面, 胸部) が発現したので, 診断としては, ばら疹のようなウイルス性発疹の可能性も考えられた (治験依頼者評価)。

この年齢層の発疹の特徴は, 5 歳以上の者に認められた既知の特徴と全般的に類似していた (5.2.2.3 項)。

この SMQ において, BNT162b2 群に報告されたその他の有害事象は, 蕁麻疹 (6 例), 接触皮膚炎 (2 例), アトピー性皮膚炎 (2 例), 湿疹 (1 例), 眼瞼腫脹 (1 例), アレルギー性咳嗽 (2 例), アレルギー性鼻炎 (2 例) であった。このうち, 蕁麻疹 4 例が治験ワクチン接種と関連があると判断され, それら以外は治験ワクチン接種との因果関係は否定された。

#### 関節炎

BNT162b2 群の 1 例 (■ 歳女児, 白人, 非ヒスパニック/非ラテン系民族) に右股関節部の一過性の滑膜炎 (中等度) が報告された。滑膜炎は 2 回目接種後 10 日目に発現し, 発現から 9 日以内に回復した。治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係を否定した。この被験者には他に有害事象は認められず, 他のワクチンの使用はなかった。治験ワクチンはすべて左上腕に接種されていた。

#### 痙攣

痙攣 (SMQ) の発現頻度は BNT162b2 群とプラセボ群で同じ (0.2%) であった。BNT162b2 群では, てんかん重積状態 (1 回目接種後 18 日目に発現) が 1 例に報告された。この被験者は病歴として尿路感染症を背景とする痙攣発作を有していた。てんかん重積状態は治験ワクチン接

種との因果関係を否定されたが、治験の中止に至った重篤な有害事象として報告された

(5.2.2.1.6 項)。また、BNT162b2 群では、重篤な有害事象であるてんかん (2 回目接種後 48 日目に発現) が 1 例、熱性痙攣が 2 例 (1 例は 1 回目接種後 21 日目に発現した重篤な有害事象、別の 1 例は 2 回目接種後 43 日目に発現した非重篤な有害事象) に報告された。いずれも治験担当医師により治験ワクチン接種との因果関係を否定された。重篤な有害事象については 5.2.2.1.5 項にも示した。

**Table 47. Selected Standardised MedDRA Queries From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – 2 to <5 Years of Age – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – Safety Population**

SMQ	Overall SMQ System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)	
		BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =915) n <sup>b</sup> (%)
Angioedema (SMQ)	Participants with any unsolicited adverse events within SMQ	27 (1.47)	9 (0.98)
	Any unsolicited adverse events within Angioedema (SMQ)	7 (0.38)	4 (0.44)
	Eye disorders	1 (0.05)	0
	Swelling of eyelid	1 (0.05)	0
	General disorders and administration site conditions	0	1 (0.11)
	Swelling face	0	1 (0.11)
	Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (0.33)	3 (0.33)
Arthritis (SMQ)	Urticaria	6 (0.33)	3 (0.33)
	Any unsolicited adverse events within Arthritis (SMQ)	1 (0.05)	0
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.05)	0
Convulsions (SMQ)	Synovitis	1 (0.05)	0
	Any unsolicited adverse events within Convulsions (SMQ)	4 (0.22)	2 (0.22)
	Nervous system disorders	4 (0.22)	2 (0.22)
	Epilepsy	1 (0.05)	1 (0.11)
	Febrile convulsion	2 (0.11)	1 (0.11)
Demyelination (SMQ)	Status epilepticus	1 (0.05)	0
	Any unsolicited adverse events within Demyelination (SMQ)	0	0
Hypersensitivity (SMQ)	Any unsolicited adverse events within Hypersensitivity (SMQ)	16 (0.87)	4 (0.44)
	General disorders and administration site conditions	1 (0.05)	0
	Injection site rash	1 (0.05)	0
	Immune system disorders	0	1 (0.11)
	Hypersensitivity	0	1 (0.11)

**Table 47. Selected Standardised MedDRA Queries From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – 2 to <5 Years of Age – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – Safety Population**

SMQ	Overall SMQ System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)	
		BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1835) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =915) n <sup>b</sup> (%)
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (0.22)	1 (0.11)
	Allergic cough	2 (0.11)	0
	Rhinitis allergic	2 (0.11)	1 (0.11)
	Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (0.60)	2 (0.22)
	Dermatitis	0	1 (0.11)
	Dermatitis atopic	2 (0.11)	0
	Dermatitis contact	2 (0.11)	0
	Eczema	1 (0.05)	0
	Rash	4 (0.22)	0
	Rash erythematous	1 (0.05)	0
	Rash macular	0	1 (0.11)
	Rash maculo-papular	1 (0.05)	0
Peripheral neuropathy (SMQ)	Any unsolicited adverse events within Peripheral neuropathy (SMQ)	0	0
Vasculitis (SMQ)	Any unsolicited adverse events within Vasculitis (SMQ)	0	0

Abbreviation: SMQ = standardised MedDRA query.

Note: MedDRA (v25.0) 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 category. For "any unsolicited adverse events within SMQ," n = the number of participants reporting at least 1 occurrence of any unsolicited adverse events within SMQ.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adae Table Generation: 14MAY2022 (09:30)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adae\_smq\_p5\_saf

5.2.2.2. 6 ヶ月齢～2 歳未満 (第 2/3 相部分)

5.2.2.2.1. 安全性集団の特性 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) は 1776 例で, 接種群別の内訳は割付比 2:1 を反映し BNT162b2 群 1178 例, プラセボ群 598 例であった。安全性集団からの除外例はいなかった。また, この集団に HIV 陽性者はいなかった (Table 48)。

	Vaccine Group (as Administered)		Total n <sup>a</sup> (%)
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup>	Placebo n <sup>a</sup>	
Randomized <sup>b</sup>			1776
Vaccinated	1178	598	1776 (100.0)
Safety population	1178	598	1776 (100.0)
HIV-positive	0	0	0
Excluded from safety population			0

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: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 13MAY2022 (20:25)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adsl\_s008\_saf\_pop\_p2\_2

5.2.2.2.1.1. 追跡調査期間 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

両群合わせた全体として, 安全性集団 (第 2/3 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) における 3 回目接種からの追跡調査期間の中央値は盲検下プラセボ対照期間が 1.3 ヶ月 (範囲: 0.0～3.2 ヶ月) で, 盲検解除後の非盲検下期間も含めると 2.1 ヶ月 (範囲: 0.0～3.2 ヶ月) であった (Table 49)。

また, 2 回目接種から 3 回目接種 (またはデータカットオフ日) までの追跡調査期間の中央値は盲検下プラセボ対照期間が 6.3 ヶ月 (範囲: 0.1～10.4 ヶ月) で, これは群別の期間でも同程度であった。非盲検下期間も含めると追跡調査期間の中央値は 6.3 ヶ月 (範囲: 0.1～10.4 ヶ月) であった (Table 49)。

**Table 49. Follow-Up Time After Dose 2 or Dose 3 – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
Original blinded placebo-controlled follow-up period			
Time from Dose 2 to Dose 3 or cutoff date			
N <sup>b</sup>	1166	596	1762
<1 Month	68 (5.8)	36 (6.0)	104 (5.9)
≥1 -<2 Months	51 (4.4)	27 (4.5)	78 (4.4)
≥2 -<3 Months	160 (13.7)	77 (12.9)	237 (13.5)
≥3 -<4 Months	86 (7.4)	50 (8.4)	136 (7.7)
≥4 -<5 Months	102 (8.7)	42 (7.0)	144 (8.2)
≥5 -<6 Months	63 (5.4)	39 (6.5)	102 (5.8)
≥6 -<7 Months	615 (52.7)	317 (53.2)	932 (52.9)
≥7 -<8 Months	18 (1.5)	6 (1.0)	24 (1.4)
≥8 -<9 Months	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
≥10 Months	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Mean (SD)	4.8 (1.96)	4.8 (1.98)	4.8 (1.97)
Median	6.3	6.3	6.3
Min, max	(0.2, 8.6)	(0.1, 10.4)	(0.1, 10.4)
Time from Dose 3 to cutoff date			
N <sup>c</sup>	386	184	570
<1 Month	64 (16.6)	29 (15.8)	93 (16.3)
≥1 -<2 Months	196 (50.8)	100 (54.3)	296 (51.9)
≥2 -<3 Months	86 (22.3)	36 (19.6)	122 (21.4)
≥3 Months	40 (10.4)	19 (10.3)	59 (10.4)
Mean (SD)	1.6 (0.87)	1.6 (0.82)	1.6 (0.85)
Median	1.3	1.3	1.3
Min, max	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.2)
Blinded and open-label period			
Time from Dose 2 to Dose 3 or cutoff date			
N <sup>b</sup>	1167	596	1763
<1 Month	67 (5.7)	36 (6.0)	103 (5.8)
≥1 -<2 Months	51 (4.4)	27 (4.5)	78 (4.4)
≥2 -<3 Months	160 (13.7)	77 (12.9)	237 (13.4)
≥3 -<4 Months	85 (7.3)	50 (8.4)	135 (7.7)
≥4 -<5 Months	102 (8.7)	41 (6.9)	143 (8.1)
≥5 -<6 Months	63 (5.4)	39 (6.5)	102 (5.8)
≥6 -<7 Months	249 (21.3)	276 (46.3)	525 (29.8)
≥7 -<8 Months	158 (13.5)	34 (5.7)	192 (10.9)
≥8 -<9 Months	152 (13.0)	10 (1.7)	162 (9.2)
≥9 -<10 Months	33 (2.8)	4 (0.7)	37 (2.1)

**Table 49. Follow-Up Time After Dose 2 or Dose 3 – Phase 2/3 – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
≥10 Months	47 (4.0)	2 (0.3)	49 (2.8)
Mean (SD)	5.5 (2.66)	5.0 (2.14)	5.4 (2.51)
Median	6.3	6.3	6.3
Min, max	(0.2, 10.4)	(0.1, 10.4)	(0.1, 10.4)
Time from Dose 3 to cutoff date			
N <sup>c</sup>	758	184	942
<1 Month	101 (13.3)	28 (15.2)	129 (13.7)
≥1-<2 Months	196 (25.9)	88 (47.8)	284 (30.1)
≥2-<3 Months	388 (51.2)	46 (25.0)	434 (46.1)
≥3 Months	73 (9.6)	22 (12.0)	95 (10.1)
Mean (SD)	2.1 (0.83)	1.7 (0.85)	2.0 (0.85)
Median	2.2	1.5	2.1
Min, max	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.2)

Note: “Original blinded placebo-controlled follow-up period” is defined as period from the first dose of study vaccination to before the participant was unblinded. If the unblinding date is missing, consider the cutoff date as the period end date.  
 “Blinded and open-label period” is defined as the period from the first dose of study vaccination to the cutoff date (original BNT162b2 group) or before the first dose of open-label BNT162b2 (original placebo group).  
 If the date of open-label BNT162b2 is missing for original placebo group, consider the cutoff date as the period end date.

a. n = Number of participants with the specified characteristic.  
 b. N = number of participants who received Dose 2 in the specified group, or the total sample. These values are the denominators for the percentage and summary statistics calculations  
 c. N = number of participants who received Dose 3 in the specified group, or the total sample. These values are the denominators for the percentage and summary statistics calculations.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (20:39) Source Data: adsl Table Generation: 14MAY2022 (20:38)  
 (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
 File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adsl\_s005\_fup\_time\_2

**5.2.2.2.1.2. 被験者の内訳 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)**

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) 時点で, 2 回目接種を受けた被験者の割合は BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても 99%超であり, 盲検解除前に 3 回目接種を受けた被験者の割合は両群合わせて 32.1%であった (Table 50)。BNT162b2 群では有害事象のため治験ワクチンの接種を中止した被験者が 1 例認められた (5.2.2.2.6 項)。

治験を中止した被験者の割合は両群合わせて 0.7%であった。主な中止理由は親 (保護者) の意思 (具体的には治験への継続参加を希望しない, または治験ワクチンの副反応への懸念) であった。

治験開始時に BNT162b2 群に割り付けられた被験者のうち盲検解除 (治験実施計画書では 2 回目接種後 6 ヲ月時と規定) 後に、非盲検下で 2 回目接種を受けた被験者は 1 例 (0.1%) で、非盲検下で 3 回目接種を受けた被験者は 372 例 (52.0%) であった。一方、治験開始時にプラセボ群に割り付けられた被験者のうち盲検解除後に BNT162b2 の 1 回目接種を受けた被験者は 344 例 (91.2%)、2 回目接種を受けた被験者は 296 例 (78.5%)、3 回目接種を受けた被験者は 77 例 (20.4%) であった。プラセボ群では盲検解除後に BNT162b2 接種を開始し、BNT162b2 の 3 回目接種後 1 ヲ月時来院を完了した被験者の割合は 4.0% であった。

盲検解除例については盲検解除時点までのデータを安全性評価項目の解析に含めた。安全性解析は盲検下プラセボ対照期間に得られたデータに焦点を当てた。盲検解除後の安全性データについては反応原性および有害事象について別途解析を実施した。

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (3 µg) n <sup>a</sup> (%)	Placebo n <sup>a</sup> (%)	Total n <sup>a</sup> (%)
Randomized <sup>b</sup>	1178 (100.0)	598 (100.0)	1776 (100.0)
Not vaccinated	0	0	0
Vaccinated	1178 (100.0)	598 (100.0)	1776 (100.0)
Dose 1	1178 (100.0)	598 (100.0)	1776 (100.0)
Dose 2	1166 (99.0)	596 (99.7)	1762 (99.2)
Dose 3	386 (32.8)	184 (30.8)	570 (32.1)
Completed 1-month post-Dose 2 visit (vaccination period)	1165 (98.9)	596 (99.7)	1761 (99.2)
Completed 1-month post-Dose 3 visit (vaccination period)	262 (22.2)	179 (29.9)	441 (24.8)
Discontinued from vaccination period but continued in the study	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Discontinued after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	0	0
Discontinued after Dose 3 and before 1-month post-Dose 3 visit	0	0	0
Reason for discontinuation from vaccination period			
Adverse event	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Withdrawn from study	9 (0.8)	4 (0.7)	13 (0.7)
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	5 (0.4)	0	5 (0.3)
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	0	0
Withdrawn on or after 1-month post-Dose 2 visit and before Dose 3	3 (0.3)	3 (0.5)	6 (0.3)
Withdrawn after Dose 3 and before 1-month post-Dose 3 visit	0	0	0
Withdrawn on or after 1-month post-Dose 3 visit	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)
Reason for withdrawal from study			
Adverse event	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lost to follow-up	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Withdrawal by participant	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Withdrawal by parent/guardian	5 (0.4)	4 (0.7)	9 (0.5)

a. n = Number of participants with the specified characteristic.  
b. These values are the denominators for the percentage calculations.  
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adds Table Generation: 16MAY2022 (09:29)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adds\_s002\_disp\_p2\_2

### 治験実施計画書からの逸脱 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

治験実施計画書からの重大な逸脱は BNT162b2 群 22 例 (1.9%) , プラセボ群 8 例 (1.3%) に報告された。BNT162b2 群の主な逸脱は治験ワクチン関連 17 例 (1.4%) [プラセボ群 4 例 (0.7%) ] であった。治験ワクチン関連の逸脱として、接種過誤、治験ワクチン以外のワクチン接種と関連した治験ワクチン接種の延期基準からの逸脱、不適切な使用 (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) が報告された。

#### 5.2.2.2.1.3. 接種ワクチンおよび接種間隔 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

治験開始時に BNT162b2 群に割り付けられた被験者 (1178 例) において、データカットオフ日時点で割り付けどおりに BNT162b2 の接種を受けた被験者の割合は、1 回目接種で 100% , 2 回目接種で 99.1% および 3 回目接種で 64.3% であった (Table 51) 。

治験開始時にプラセボ群に割り付けられた被験者 (598 例) において、割り付けどおりに盲検下でプラセボの接種を受けた被験者の割合は、1 回目接種で 100% , 2 回目接種で 99.7% および 3 回目接種で 30.8% であった。治験実施計画書に則って盲検を解除し、実薬 (BNT162b2) 接種に変更した被験者に対して、データカットオフ日時点で、BNT162b2 の 1 回目接種は 344 例 (57.5%) , 2 回目接種は 296 例 (49.5%) , 3 回目接種は 77 例 (12.9%) に行われた。

被験者の大部分 (BNT162b2 群 87.7% , プラセボ群 88.1%) は治験実施計画書の規定内の間隔 (1 回目接種後 19～23 日) で 2 回目接種を受けた。3 回目接種は治験実施計画書では 2 回目接種後少なくとも 8 週間で接種することと規定していたが、2 回目接種後 8～12 週で 3 回目接種を受けた被験者は少なかった (BNT162b2 群 12.3% , プラセボ群 12.7%) 。2 回目接種後 3 回目接種までの期間の中央値は BNT162b2 群で 25.3 週 (範囲 : 8.0～41.0 週) , プラセボ群で 15.8 週 (範囲 : 8.0～35.0 週) であった。

Vaccine (as Administered)	Vaccine Group (as Randomized)	
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =598) n <sup>b</sup> (%)
Original placebo-controlled period		
Vaccinated	1178 (100.0)	598 (100.0)
Dose 1		
BNT162b2 (3 µg)	1178 (100.0)	0
Placebo	0	598 (100.0)
Dose 2		
BNT162b2 (3 µg)	1167 (99.1)	0
Placebo	0	596 (99.7)
Dose 3		
BNT162b2 (3 µg)	758 (64.3)	0
Placebo	0	184 (30.8)
Open-label BNT162b2 vaccination for original placebo recipients		
First crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		344 (57.5)
Second crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		296 (49.5)
Third crossover dose		
BNT162b2 (3 µg)		77 (12.9)

a. N = number of 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 SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 20MAY2022 (02:26)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/advx\_s002\_adm\_p2\_2

**5.2.2.2.1.4. 人口統計学的特性 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)**

安全性集団 (第 2/3 相, 6 ヶ月齢～2 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 52)。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 (3.7%), アジア人 (7.4%), 多人種 (複数の人種的背景) (9.3%), 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 12.7%であった。月齢の中央値は 16.0 ヶ月で, 男性の割合は 49.5%であった。ベースライン時に COVID-19 重症化リスクを高める合併症<sup>29</sup> (この年齢層では肥満は含まれない) を有していた被験者の割合は 4.7%で, ベースライン時の SARS-CoV-2 感染陽性者の割合は 7.5%であった。

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 BNT162b2 群で 4.2%, プラセボ群で 5.7%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。

- 早産児 (BNT162b2群1.6%, プラセボ群2.0%)
- 喘息 (BNT162b2群0.8%, プラセボ群0.8%)
- 先天性心臓疾患 (BNT162b2群0.8%, プラセボ群1.8%)

ベースライン時に免疫不全状態であった被験者はいなかった。

治験開始時にプラセボ群に割り付けられ, 盲検を解除し BNT162b2 の接種に変更した被験者の人口統計学的特性は, 盲検下の治験ワクチン群の人口統計学的特性と全般的に同様であった。

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =598) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =1776) n <sup>b</sup> (%)
Sex			
Male	589 (50.0)	291 (48.7)	880 (49.5)
Female	589 (50.0)	307 (51.3)	896 (50.5)
Race			
White	922 (78.3)	480 (80.3)	1402 (78.9)
Black or African American	42 (3.6)	24 (4.0)	66 (3.7)
American Indian or Alaska Native	3 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
Asian	91 (7.7)	40 (6.7)	131 (7.4)
Multiracial	117 (9.9)	49 (8.2)	166 (9.3)
Not reported	3 (0.3)	4 (0.7)	7 (0.4)
Ethnicity			
Hispanic/Latino	161 (13.7)	64 (10.7)	225 (12.7)

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =598) n <sup>b</sup> (%)	Total (N <sup>a</sup> =1776) n <sup>b</sup> (%)
Non-Hispanic/Non-Latino	1014 (86.1)	530 (88.6)	1544 (86.9)
Not reported	3 (0.3)	4 (0.7)	7 (0.4)
Country			
Brazil	0	2 (0.3)	2 (0.1)
Finland	54 (4.6)	26 (4.3)	80 (4.5)
Poland	125 (10.6)	63 (10.5)	188 (10.6)
Spain	42 (3.6)	22 (3.7)	64 (3.6)
USA	957 (81.2)	485 (81.1)	1442 (81.2)
Age at vaccination (months)			
Mean (SD)	15.2 (4.97)	15.4 (5.06)	15.3 (5.00)
Median	16.0	16.0	16.0
Min, max	(6, 23)	(6, 23)	(6, 23)
Baseline SARS-CoV-2 status			
Positive <sup>c</sup>	89 (7.6)	44 (7.4)	133 (7.5)
Negative <sup>d</sup>	1078 (91.5)	541 (90.5)	1619 (91.2)
Missing	11 (0.9)	13 (2.2)	24 (1.4)
Comorbidities <sup>e</sup>			
Yes	50 (4.2)	34 (5.7)	84 (4.7)
No	1128 (95.8)	564 (94.3)	1692 (95.3)

Abbreviations: 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. Positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19.

d. Negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.

e. 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 1 of the prespecified comorbidities based on MMWR Morb Mortal Wkly Rep.2020;69(32):1081-8.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (06:32) Source Data: adsl Table Generation: 13MAY2022 (01:31)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adsl\_s005\_demo\_p2\_2

## 病歴

安全性集団（第 2/3 相，6 ヶ月齢～2 歳未満）に認められた病歴のプロファイルは，一般的な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9.8%, プラセボ群8.7%, 以下同順) : 主に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 (0.8%, 0.8%) も報告されている。
- 皮膚および皮下組織障害 (9.3%, 11.5%) : 主に湿疹 (5.5%, 6.9%) が報告されており, そのほか同年代の集団によく見られる様々な発疹および皮膚炎が報告されている。
- 感染症および寄生虫症 (9.3%, 10.2%) : 主に同年代の集団によく見られるウイルス性または細菌性の感染症が報告されている。病歴としてCOVID-19 (無症候性COVID-19を含む) が報告された被験者の割合はBNT162b2群0.7% (8例) , プラセボ群1.3% (8例) であった。
- 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (3.3%, 3.2%) : 同年代の集団によく見られる喘息, そのほか呼吸器疾患が報告されている。
- 神経系障害 (1.1%, 0.7%) : 同年代の集団によく見られる痙攣発作, 発達障害が報告されている。
- 心臓障害 : BNT162b2群で6例に報告されており, 内訳は大動脈弁狭窄, 心臓弁膜疾患, 冠動脈疾患, 左室肥大, QT延長症候群, 肺動脈弁狭窄 (各1例) であった。プラセボ群では1例に心臓障害 (詳細不明) が報告された。また, 先天性心臓疾患 (心房中隔欠損症, 心室中隔欠損症, 大動脈または大動脈弁欠損, 心筋症, ファロー四徴など) が両群ともに1%未滿で報告されている。

### 併用ワクチンの接種

治験ワクチン 1 回目接種後に他のワクチン接種を受けた被験者の割合は BNT162b2 群で 27.2%, プラセボ群で 28.8%であった。主な併用ワクチンはインフルエンザワクチンおよび乳幼児期に受ける定期予防接種ワクチンであった。

#### 5.2.2.2.2. 反応原性 (6 ヶ月齢～2 歳未滿, 第 2/3 相部分)

6 ヶ月齢～2 歳未滿の被験者を対象として, 治験ワクチンの 1～3 回目の各回接種後 7 日間の局所反応および全身反応を評価した。e-diary データが得られた被験者数は BNT162b2 群では 1 回目接種後 1173 例, 2 回目接種後 1147 例, 3 回目接種後 365 例であり, プラセボ群では 1 回目接種後 595 例, 2 回目接種後 591 例, 3 回目接種後 170 例であった。

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 (陽性, 陰性) で部分集団解析を実施した結果, 部分集団間で反応原性プロファイルに意味のある差異は認められなかった。ただし, 該当者数が少ない部分集団があることから, 部分集団解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

#### 局所反応 (6 ヶ月齢～2 歳未滿, 第 2/3 相部分)

治験ワクチン 1～3 回目の各回接種後 7 日間の主な局所反応は注射部位圧痛であり, それに比べ注射部位の腫脹および発赤の発現頻度は低かった (Figure 16)。3 回目接種後の各局所反応事象の発現頻度は 1 回目または 2 回目接種後の発現頻度と同程度かわずかに低かった。局所反応の発現頻度はプラセボ群よりも BNT162b2 群で高かった。

局所反応の発現頻度を以下に示した (接種回別)。

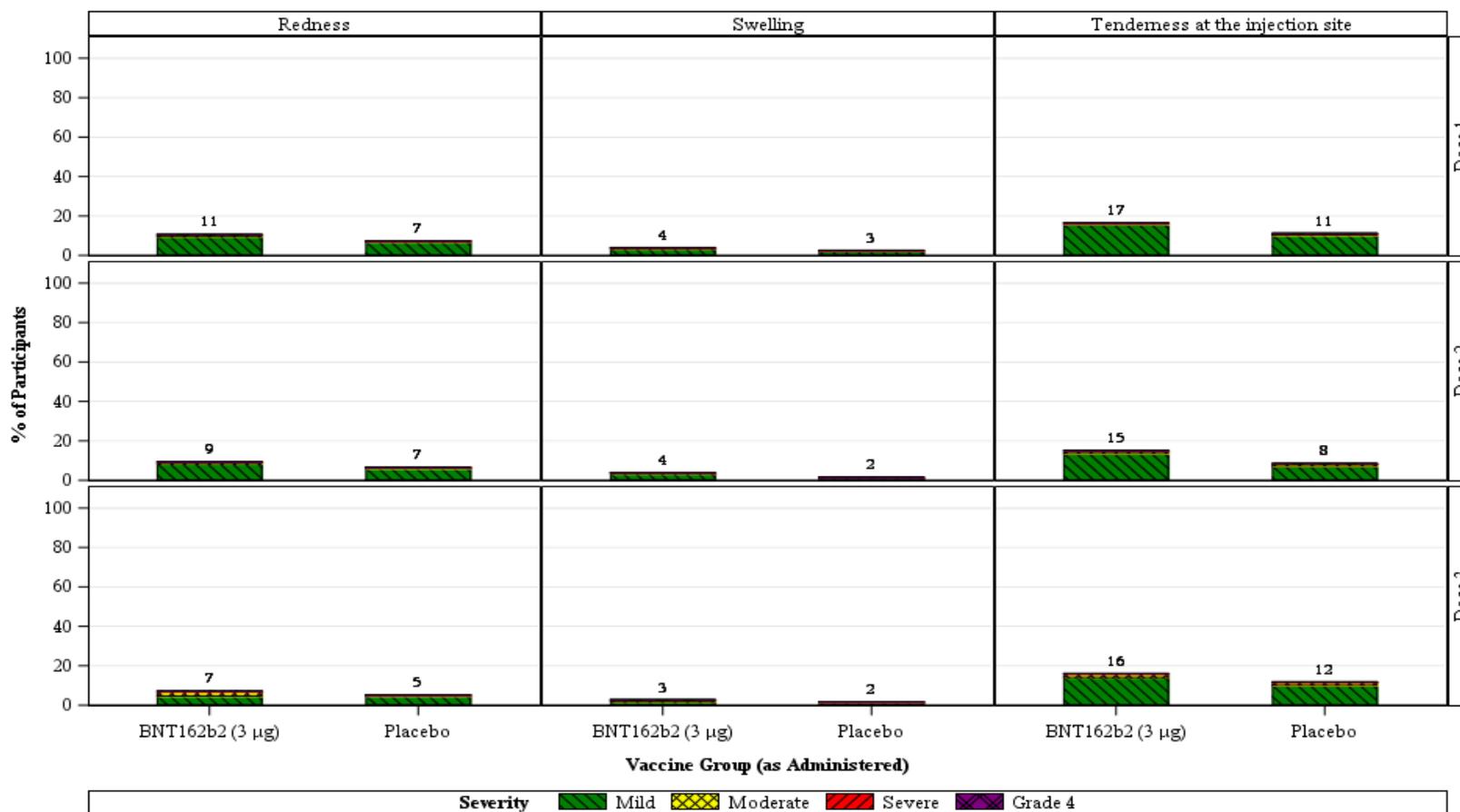
	1回目接種		2回目接種		3回目接種	
	BNT162b2	プラセボ	BNT162b2	プラセボ	BNT162b2	プラセボ
• 注射部位圧痛	16.6%	11.2%	15.0%	8.5%	16.0%	11.8%
• 注射部位発赤	10.6%	7.4%	9.3%	6.6%	7.1%	5.3%
• 注射部位腫脹	3.9%	2.5%	3.9%	1.5%	2.7%	1.8%

局所反応の重症度は大部分が軽度または中等度であった。高度の局所反応の発現頻度は低く、いずれの接種回でも 0.3%以下であった。1～3 回目の各回接種後にグレード 4 の局所反応の報告はなかった。BNT162b2 群では、すべての局所反応は発現時期の中央値が 1～2 日であり、大部分の局所反応において発現から回復までの期間の中央値は 1 日であった。

盲検解除後に報告された局所反応 (e-diary データ) も含めて追加解析した結果、反応原性プロファイルに意味のある差異は示唆されなかった。

6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では、BNT162b2 の 3 回目接種後の主な局所反応 (注射部位圧痛) の発現頻度は、これまでに得られた、他の年齢層における発現頻度よりも大幅に低かった (5.2.2.3 項)。

**Figure 16. Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 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: 12MAY2022 (08:23) Source Data: adfacevd

Table Generation: 12MAY2022 (22:59) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: .

/nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adce\_f001\_lr\_p2\_2

### 全身反応 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

治験ワクチン 1～3 回目の各回接種後 7 日間で最もよくみられた全身反応は易刺激性であり、次いで傾眠状態、食欲減退であった (Figure 17)。発熱の発現頻度は比較的 low、1～3 回目の接種回間で同程度であり、また、BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった。発熱を除き、全身反応の発現頻度はプラセボ群よりも BNT162b2 群で高かった。解熱鎮痛薬を使用した被験者の割合は接種回数を重ねるごとに低くなり (または同程度)、BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった。

全身反応の発現頻度および解熱鎮痛薬を使用した被験者の割合を以下に示した (接種回別)。

	1回目接種		2回目接種		3回目接種	
	BNT162b2	プラセボ	BNT162b2	プラセボ	BNT162b2	プラセボ
• 易刺激性	51.2%	47.2%	47.4%	40.7%	43.6%	37.6%
• 傾眠状態	27.0%	29.3%	23.8%	21.2%	19.9%	12.9%
• 食欲減退	22.2%	21.2%	22.2%	18.0%	20.2%	13.5%
• 発熱	7.2%	7.2%	7.4%	6.1%	6.8%	5.9%
• 解熱鎮痛薬の使用	24.0%	19.7%	21.2%	18.8%	19.2%	16.5%

全身反応の重症度は大部分が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低く、いずれの接種回でも 1.1%以下であった。1～3 回目の各回接種後にグレード 4 の全身反応の報告はなかった。報告された各全身反応のうち、大部分の全身反応は発現時期の中央値が 2 日であり (いくつかの全身反応事象では発現時期の中央値が接種後最長 4.5 日であり、それらは BNT162b2 群とプラセボ群で同程度であった)、発現から回復までの期間の中央値は 1～2 日であった。

治験ワクチン 1～3 回目の各回接種後に 38.9°C～40°C の発熱が発現した頻度は BNT162b2 群では 2.0%以下、プラセボ群では 1.2%以下であった。両群ともに発熱の発現時期の中央値は接種後 2～4.5 日であり、回復までの期間の中央値は 1 日であった。

BNT162b2 群の 3 例に 40°C 超の発熱が発現した (1～3 回目の各回接種後各 1 例)。3 例中 2 例ではウイルス感染 (ばら疹または不明) の併発が報告された。

- ヶ月齢の男児、白人、非ヒスパニック／非ラテン系民族：1回目接種後2日目に40.6°Cの発熱が発現し、発熱は4日目まで持続した (3, 4日目の体温は39.0°C, 38.1°C)。解熱鎮痛薬を使用し5日目に37.2°Cまで下がった。この発熱は高度で非重篤な有害事象として報告され、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。被験者は発熱のため治験を中止した (5.2.2.2.6項)。併発した有害事象として突発性発疹 (ウイルス感染に起因) が報告された。治験ワクチン接種との因果関係は否定され、発現から4日以内に回復した。そのほかに有害事象またはグレード3の全身反応の発現はなかった。
- ヶ月齢の女児、白人、非ヒスパニック／非ラテン系民族：2回目接種後1日目に発熱が発現し、5日目まで持続した (1～5日目の体温は39.2°C, 39.5°C, 40.5°C, 38.4°C, 39.1°C)。解熱鎮痛薬を使用し6日目に37.1°Cまで下がった。そのほかにグレード3の全身反応として、2回目接種後1～2日目および5～6日目に傾眠状態が、2回目接種後2日目および

び5日目に易刺激性が報告された。規定外来院時の臨床像に基づきばら疹と診断された。盲検下プラセボ対照期間中に有害事象の報告はなく、盲検解除後、2回目接種後（非盲検下での3回目接種前）に嘔吐（食物摂取に起因、治験ワクチン接種と関連なし）が報告された。

- ■ ヶ月齢の女兒，白人，ヒスパニック／ラテン系民族：3回目接種後3日目に40.5°Cの発熱が発現し，発熱は4日目まで持続した（3，4日目の体温は40.5°C，39.5°C，5日目の体温の報告はなかった）。6日目に37.8°Cまで下がった。発熱は高度で，被験者は発熱のため治験を中止した（5.2.2.2.3.2項，5.2.2.2.6項）。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。そのほか有害事象またはグレード3の全身反応の発現はなかった。解熱鎮痛薬は使用されなかった。

プラセボ群の1例に40°C超の発熱が発現した（1回目接種後）。

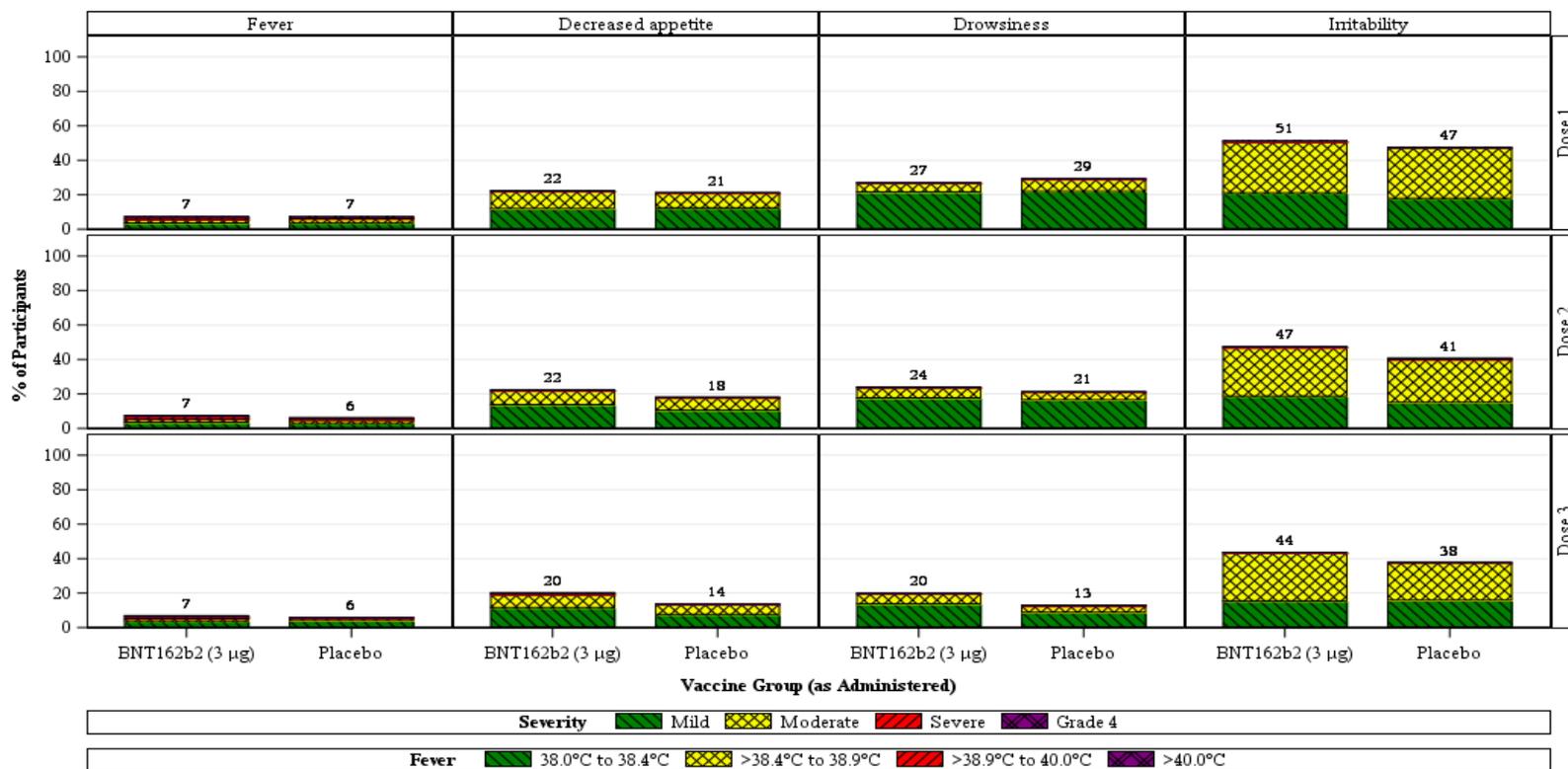
- ■ ヶ月齢の男児，白人，非ヒスパニック／非ラテン系民族：1回目接種後5日目に40.4°Cの発熱が発現した。6日目に37.5°Cまで下がった。そのほか有害事象またはグレード3の全身反応の発現はなかった。

6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層において，発熱の症状回復に関する eCRF データ収集に異常が認められ，反応原性観察期間の7日目に発熱が持続した場合，その期間は「不明」とされた。このデータ収集上の問題点は，この年齢層に対する今後の承認申請までに解決できる品質イベントとして記録された。

盲検解除後に報告された全身反応（e-diary データ）も含めて追加解析した結果，反応原性プロファイルに意味のある差異は示唆されなかった。

6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層では，BNT162b2 の3 回目接種後の主な全身反応（易刺激性）の発現頻度は，これまでに得られた5～12 歳未満の年齢層の発現頻度（疲労）と同程度で，18～55 歳の発現頻度（疲労）より大幅に低かった（5.2.2.3 項）。

**Figure 17. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 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: 12MAY2022 (08:23) Source Data: adfacevd

Table Generation: 12MAY2022 (22:59) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: .

/nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adce\_f001\_se\_p2\_2

### 5.2.2.2.3. 有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

#### 5.2.2.2.3.1. 有害事象の概要 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

第 2/3 相部分の盲検下プラセボ対照期間中の有害事象の概要について、1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時まで、および 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの 2 つの集計期間で提示する。

第 2/3 相部分の有害事象 (3 回目接種後 1 ヶ月時まで) について、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 (陽性、陰性) で部分集団解析を実施した結果、部分集団間で有害事象プロファイルに意味のある差異は認められなかった。ただし、該当者数が少ない部分集団があることから、部分集団解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

#### 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月までで発現した有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) において 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月までで発現した有害事象の概要を [Table 53](#) に示した。全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群 (30.1%) とプラセボ群 (27.1%) 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 群とプラセボ群のいずれにおいてもそれぞれ 4.7%以下、1.7%以下、2.3%以下であった。有害事象による治験中止例の割合は両群ともに 0.3%以下であった。死亡例はいなかった。1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月までで発現した個々の有害事象については [5.2.2.2.3.2](#) 項に示した。

**Table 53. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =598) n <sup>b</sup> (%)
Any adverse event	355 (30.1)	162 (27.1)
Related <sup>c</sup>	55 (4.7)	21 (3.5)
Severe	12 (1.0)	10 (1.7)
Life-threatening	0	1 (0.2)
Any serious adverse event	17 (1.4)	14 (2.3)
Related <sup>c</sup>	0	1 (0.2)
Severe	8 (0.7)	9 (1.5)
Life-threatening	0	1 (0.2)
Any nonserious adverse event	343 (29.1)	157 (26.3)
Related <sup>c</sup>	55 (4.7)	20 (3.3)
Severe	5 (0.4)	1 (0.2)
Life-threatening	0	0
Any adverse event leading to withdrawal	3 (0.3)	0
Related <sup>c</sup>	3 (0.3)	0
Serious	0	0
Severe	1 (0.1)	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 the study intervention.  
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adae Table Generation: 14MAY2022 (21:37)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adae\_s130\_d1tod3\_p2\_2

### 1 回目接種からデータカットオフ日までに発現した有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) において 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに報告された有害事象の発現頻度は BNT162b2 群 (30.3%) とプラセボ群 (27.3%) で同程度であった。3 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。データカットオフ日時点において, 治験ワクチン接種と関連のある有害事象および高度の有害事象の発現頻度は BNT162b2 群とプラセボ群のいずれにおいてもそれぞれ 4.7%以下, 1.7%以下であった。3 回目接種後 1 ヶ月時以降に新たな重篤な有害

事象発現例または有害事象による治験中止例はいなかった。死亡例はいなかった。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 5.2.2.2.3.2 項に示した。

1 回目接種からデータカットオフ日までの有害事象として、盲検解除後に報告された有害事象あるいは治験開始時にプラセボ群に割り付けられ、その後盲検解除後に BNT162b2 接種を受けた被験者に報告された有害事象を含めて追加解析した結果、安全性プロファイルに意味のある差異は認められなかった。

#### 5.2.2.2.3.2. 有害事象の解析 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

第 2/3 相部分 (6 ヶ月齢～2 歳未満) の盲検下プラセボ対照期間中の個々の有害事象について、1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時まで、および 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの 2 つの集計期間で提示する。

#### 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月までに発現した有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

MedDRA 器官別大分類および基本語別の有害事象 (1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時まで) (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

安全性集団 (第 2/3 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) において 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月までに発現した有害事象を [Table 54](#) に示した。

全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 30.1%, プラセボ群で 27.1%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 (嘔吐, 下痢および発熱など) であり、これらの反応原性の発現頻度はプラセボ群よりも BNT162b2 群で数値的に高かった。この差が生じる原因となった有害事象の種類 (基本語) は限定的であった。反応原性が多く報告された MedDRA 器官別大分類の発現頻度を以下に示した。

- 一般・全身障害および投与部位の状態 : BNT162b2群5.7%, プラセボ群5.0%  
(含まれる反応原性は注射部位反応)
- 精神障害 : BNT162b2群1.4%, プラセボ群0.8%  
(含まれる反応原性は易刺激性)
- 神経系障害 : BNT162b2群1.2%, プラセボ群0.5%  
(含まれる反応原性は傾眠状態, 頭痛)

この年齢層に典型的な感染症および疾患については両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。多くの事象が反応原性事象または同年代の一般的な集団に認められる事象であり、このような有害事象プロファイルは、他の年齢層で既知のプロファイルと全般的に同様であると考えられた。

臨床的に注目すべき有害事象 (リンパ節症, 過敏症, 発疹および痙攣など) については [5.2.2.2.7](#) 項に要約した。

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178)		Placebo (N <sup>a</sup> =598)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI <sup>c</sup> )
Any adverse event	355 (30.1)	(27.5, 32.8)	162 (27.1)	(23.6, 30.8)
Blood and lymphatic system disorders	7 (0.6)	(0.2, 1.2)	0	(0.0, 0.6)
Iron deficiency anaemia	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	0	(0.0, 0.6)
Lymphadenopathy	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	0	(0.0, 0.6)
Leukopenia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Neutropenia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Pancytopenia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Thrombocytopenia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Dermoid cyst	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Familial mediterranean fever	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Ear and labyrinth disorders	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	5 (0.8)	(0.3, 1.9)
Ear pain	0	(0.0, 0.3)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)
Ear inflammation	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Eustachian tube dysfunction	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Otorrhoea	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Tympanic membrane perforation	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Vertigo	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Eye disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Eye swelling	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Swelling of eyelid	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Gastrointestinal disorders	105 (8.9)	(7.3, 10.7)	52 (8.7)	(6.6, 11.2)
Vomiting	47 (4.0)	(2.9, 5.3)	29 (4.8)	(3.3, 6.9)
Diarrhoea	39 (3.3)	(2.4, 4.5)	17 (2.8)	(1.7, 4.5)
Teething	12 (1.0)	(0.5, 1.8)	8 (1.3)	(0.6, 2.6)
Dyspepsia	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Constipation	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	0	(0.0, 0.6)
Faeces discoloured	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Abdominal pain	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Abdominal pain upper	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Anal erythema	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Bowel movement irregularity	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Inguinal hernia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Oral mucosal eruption	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Stomatitis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Toothache	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
General disorders and administration site conditions	67 (5.7)	(4.4, 7.2)	33 (5.5)	(3.8, 7.7)
Pyrexia	54 (4.6)	(3.5, 5.9)	28 (4.7)	(3.1, 6.7)
Fatigue	8 (0.7)	(0.3, 1.3)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)
Injection site erythema	9 (0.8)	(0.3, 1.4)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Injection site pain	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178)		Placebo (N <sup>a</sup> =598)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Adverse food reaction	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Chills	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Gait disturbance	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Injection site haemorrhage	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Injection site swelling	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Injection site warmth	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Irritability postvaccinal	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Vessel puncture site rash	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Immune system disorders	7 (0.6)	(0.2, 1.2)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Seasonal allergy	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Anaphylactic reaction	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Allergy to arthropod sting	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Drug hypersensitivity	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Food allergy	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Hypersensitivity	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Serum sickness	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Infections and infestations	116 (9.8)	(8.2, 11.7)	58 (9.7)	(7.4, 12.4)
Otitis media	19 (1.6)	(1.0, 2.5)	13 (2.2)	(1.2, 3.7)
Hand-foot-and-mouth disease	18 (1.5)	(0.9, 2.4)	13 (2.2)	(1.2, 3.7)
Ear infection	12 (1.0)	(0.5, 1.8)	8 (1.3)	(0.6, 2.6)
Rhinitis	10 (0.8)	(0.4, 1.6)	5 (0.8)	(0.3, 1.9)
Conjunctivitis	11 (0.9)	(0.5, 1.7)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)
Otitis media acute	6 (0.5)	(0.2, 1.1)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Upper respiratory tract infection	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Gastroenteritis	5 (0.4)	(0.1, 1.0)	0	(0.0, 0.6)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	4 (0.3)	(0.1, 0.9)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Fungal skin infection	4 (0.3)	(0.1, 0.9)	0	(0.0, 0.6)
Sinusitis	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)
Gastroenteritis viral	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	0	(0.0, 0.6)
Impetigo	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	0	(0.0, 0.6)
Nasopharyngitis	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Urinary tract infection	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Viral upper respiratory tract infection	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	0	(0.0, 0.6)
Bronchiolitis	0	(0.0, 0.3)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)
Gastroenteritis rotavirus	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Genital candidiasis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Hordeolum	0	(0.0, 0.3)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)
Oral herpes	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	0	(0.0, 0.6)
Otitis media chronic	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Pneumonia	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	0	(0.0, 0.6)
Roseola	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Viral infection	0	(0.0, 0.3)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)

**Table 54. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178)		Placebo (N <sup>a</sup> =598)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Anal abscess	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Body tinea	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Boston exanthema	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Cellulitis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Coxsackie viral infection	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Enterobiasis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Enterovirus infection	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Erythema infectiosum	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Exanthema subitum	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Furuncle	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Gastroenteritis norovirus	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Large intestine infection	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Lower respiratory tract infection	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Lower respiratory tract infection viral	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Mastoiditis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Metapneumovirus infection	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Molluscum contagiosum	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Oral candidiasis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Penile infection	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Pharyngitis streptococcal	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Respiratory syncytial virus infection	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Rhinovirus infection	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Staphylococcal skin infection	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Subcutaneous abscess	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Tinea infection	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Tinea versicolour	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Tonsillitis	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Viral rash	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	22 (1.9)	(1.2, 2.8)	15 (2.5)	(1.4, 4.1)
Fall	5 (0.4)	(0.1, 1.0)	4 (0.7)	(0.2, 1.7)
Head injury	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	4 (0.7)	(0.2, 1.7)
Thermal burn	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Limb injury	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Skin laceration	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	0	(0.0, 0.6)
Upper limb fracture	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Accidental overdose	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Animal bite	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Animal scratch	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Arthropod bite	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Burns second degree	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Contusion	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Craniocerebral injury	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)

**Table 54. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178)		Placebo (N <sup>a</sup> =598)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Environmental exposure	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Exposure to lead	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Eye abrasion	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Femur fracture	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Foreign body ingestion	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Joint dislocation	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Ligament sprain	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Lip injury	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Periorbital haematoma	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Post procedural discomfort	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Radial head dislocation	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Scratch	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Skin abrasion	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Tibia fracture	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Wound	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Investigations	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Body temperature increased	0	(0.0, 0.3)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Electrocardiogram abnormal	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Metabolism and nutrition disorders	7 (0.6)	(0.2, 1.2)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Decreased appetite	4 (0.3)	(0.1, 0.9)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Feeding disorder	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	0	(0.0, 0.6)
Feeding intolerance	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Hypoglycaemia	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Lactose intolerance	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Hypermobility syndrome	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Muscular weakness	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Haemangioma of breast	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Nervous system disorders	14 (1.2)	(0.7, 2.0)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Somnolence	5 (0.4)	(0.1, 1.0)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Seizure	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Febrile convulsion	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	0	(0.0, 0.6)
Headache	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	0	(0.0, 0.6)
Lethargy	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Hypoglossal nerve disorder	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Hypotonia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Product issues	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Device dislocation	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Psychiatric disorders	17 (1.4)	(0.8, 2.3)	5 (0.8)	(0.3, 1.9)
Irritability	16 (1.4)	(0.8, 2.2)	5 (0.8)	(0.3, 1.9)

**Table 54. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178)		Placebo (N <sup>a</sup> =598)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Staring	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Renal and urinary disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Pollakiuria	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Balanoposthitis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	59 (5.0)	(3.8, 6.4)	21 (3.5)	(2.2, 5.3)
Rhinorrhoea	26 (2.2)	(1.4, 3.2)	10 (1.7)	(0.8, 3.1)
Cough	19 (1.6)	(1.0, 2.5)	6 (1.0)	(0.4, 2.2)
Nasal congestion	12 (1.0)	(0.5, 1.8)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Sneezing	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Asthma	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	0	(0.0, 0.6)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Childhood asthma	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Choking	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Dysphonia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Pneumomediastinum	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Respiratory distress	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Tonsillar hypertrophy	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Upper-airway cough syndrome	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	35 (3.0)	(2.1, 4.1)	17 (2.8)	(1.7, 4.5)
Rash	8 (0.7)	(0.3, 1.3)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Urticaria	8 (0.7)	(0.3, 1.3)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Eczema	5 (0.4)	(0.1, 1.0)	4 (0.7)	(0.2, 1.7)
Dermatitis diaper	3 (0.3)	(0.1, 0.7)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Rash macular	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)
Rash maculo-papular	2 (0.2)	(0.0, 0.6)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Rash papular	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	2 (0.3)	(0.0, 1.2)
Alopecia	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Dermatitis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Dermatitis atopic	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Dermatitis contact	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Drug eruption	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Ecchymosis	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Erythema	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Petechiae	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Rash erythematous	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)
Rash pruritic	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Vascular disorders	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	4 (0.7)	(0.2, 1.7)
Cyanosis	0	(0.0, 0.3)	3 (0.5)	(0.1, 1.5)
Flushing	0	(0.0, 0.3)	1 (0.2)	(0.0, 0.9)
Haematoma	1 (0.1)	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.6)

**Table 54. Number (%) of Participants Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 3, by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)			
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178)		Placebo (N <sup>a</sup> =598)	
	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% CI) <sup>c</sup>
Note: MedDRA (v25.0) 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: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adae Table Generation: 12MAY2022 (22:25) (Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2_ubped/C4591007_6M_LT5Y_SAF_IMM_EUA_MAY2022/adae_s150_d1md3_soc_p2_2				

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3回目接種後1ヵ月時まで) (6ヵ月齢～2歳未満, 第2/3相部分)

1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの期間で、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 (3.5%) よりも BNT162b2 群 (4.7%) でわずかに高かった。

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 器官別大分類では両群ともに「一般・全身障害および投与部位の状態」(BNT162b2 群 1.6%, プラセボ群 0.7%) および「胃腸障害」(BNT162b2 群 1.4%, プラセボ群 1.3%) であった。

治験ワクチン接種と関連があると判断された特に注目すべき有害事象 (リンパ節症, 過敏症および発疹など) については 5.2.2.2.7 項に要約した。

急性反応 (即時型有害事象) (各回接種後) (6ヵ月齢～2歳未満, 第2/3相部分)

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のいずれの接種回においても 0.5%以下で低かった。いずれのワクチン接種においてもアナフィラキシー関連の即時型事象の報告はなかった。

1 回目接種後の即時型有害事象として、BNT162b2 群では嘔吐, 注射部位紅斑および血腫 (各 0.1%) が報告された。プラセボ群での報告はなかった。

2 回目接種後の即時型有害事象として、BNT162b2 群では注射部位紅斑 (0.2%), 注射部位腫脹および発疹 (各 0.1%) が、プラセボ群では嘔吐, 注射部位紅斑, 引っかき傷, 潮紅 (各 0.2%) が報告された。

3 回目接種後では BNT162b2 群およびプラセボ群のいずれにおいても即時型有害事象の報告はなかった。

過敏症および発疹の詳細については臨床的に注目すべき有害事象 (5.2.2.2.7 項) に要約した。

高度または生命を脅かす有害事象 (1回目接種から3回目接種後1ヵ月時まで) (6ヵ月齢～2歳未満, 第2/3相部分)

1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの期間で、高度の有害事象の発現頻度は BNT162b2 群 (1.0%) とプラセボ群 (1.8%) で同程度であった。高度の有害事象の多くは治験ワクチン接種と因果関係のない重篤な有害事象として報告された胃腸障害または呼吸器感染/疾患であり、両群間に意味のある違いは認められなかった。

生命を脅かす有害事象 (グレード 4) がプラセボ群に 1 例報告された。報告された事象は熱傷で、これは熱いコーヒーをこぼしたことが原因であった。この事象は重篤な有害事象としても報告された (5.2.2.2.5 項)。

BNT162b2 群で報告された注目すべき高度の有害事象を以下に示した。

- 好中球減少症 (原因不明) 1例: 高度で非重篤な有害事象として報告された。2回目接種後 20 日目に発現し、発現から 36 日目に回復した。治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係を否定した。
- 発熱 1例: 1回目接種後 2 日目に発現し、治験中止に至った (5.2.2.2.6 項)。全身反応として e-diary に記録された (5.2.2.2.2 項)。治験担当医師は高度の有害事象で、治験ワクチン接種と関連があると判断した。同時期に突発性発疹 (ウイルス感染に起因) が発現し、治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係を否定した。いずれの事象も 4 日以内に回復した。
- アナフィラキシー反応 1例: 病歴としてピーナツアレルギーを有していた。くるみアレルギーを原因とするアナフィラキシー反応が発現した (治験ワクチン接種との因果関係は否定された)。重篤な有害事象として報告された (5.2.2.2.5 項)。特に注目すべき有害事象 (5.2.2.2.7 項) としても記述した。
- 熱性痙攣および痙攣発作各 1例: 高度の有害事象として報告され、治験ワクチン接種との因果関係は否定された。特に注目すべき有害事象 (5.2.2.2.7 項) としても記述した。
- プラセボ群では高度の有害事象としてチアノーゼ (2例) が報告された。2例とも重篤な有害事象として報告された (5.2.2.2.5 項)。原因として 1例は腹痛に起因する可能性があるとして報告され、別の 1例は不明と報告された。

**1 回目接種からデータカットオフ日までに発現した有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)**

MedDRA 器官別大分類および基本語別の有害事象

1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの期間で集計したとき、追加報告された有害事象は少なかった。

全有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 30.3%、プラセボ群で 27.3%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 (嘔吐、発熱および疲労など) であった。3 回目接種後 1 ヶ月時以降に新たに報告された有害事象は主に治験ワクチン接種と関連のないウイルス感染症、発熱、その他軽症の疾患および損傷であり、同年代の一般的な集団にも認められる事象であった。

1 回目接種からデータカットオフ日までの有害事象として、盲検解除後に報告された有害事象あるいは治験開始時にプラセボ群に割り付けられ、その後盲検解除後に BNT162b2 接種を受けた被験者に報告された有害事象を含めて追加解析した結果、安全性プロファイルに意味のある差異は示唆されなかった。

BNT162b2 群の 1 例に非重篤なアナフィラキシー反応が報告された。治験ワクチン接種との因果関係は否定された。盲検解除後の被験者に発現しており、盲検下プラセボ対照期間中の有害事象の解析帳票には集計されない事象であった。

- 6 ヶ月齢の男児、多人種 (複数の人種的背景)、非ヒスパニック/非ラテン系民族: 複数の食物アレルギー (じゃがいも、乳製品、卵、カシュー、ピスタチオ、甲殻類・貝類、オーツ麦) を有していた。3 回目接種後 65 日目に軽度のアナフィラキシー反応 (誘発物不明) が発現した。嘔吐およびそう痒の症状があり、被験者の両親は過去にアレルギー反応が発現したときと同様の症状だと報告した。自宅で処置薬として Zyrtec、Benadryl および エピネフリンが投与された。その後、嘔吐のため救急外来を受診し、Benadryl および Zofran の投与を受けた。経過観察後、同日中に帰宅した。すべての症状は 1 時間以内に消失し、同日中に回復した。その他にこの被験者に発現した有害事象の報告はなかった。

#### 5.2.2.2.4. 死亡 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに死亡例はいなかった。

#### 5.2.2.2.5. 重篤な有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 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発現した重篤な有害事象

第 2/3 相部分の盲検下プラセボ対照期間において、安全性集団 (第 2/3 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) の 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに報告された重篤な有害事象の発現頻度は BNT162b2 群で 1.4%、プラセボ群で 2.3%であった (Table 55)。重篤な有害事象の大部分は胃腸障害または呼吸器感染/疾患であり、両群間に意味のある違いは認められなかった。

重篤な有害事象のうち臨床的に注目すべき有害事象 (アナフィラキシー反応、熱性痙攣、痙攣発作) について治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係を否定した (5.2.2.2.7 項)。

**Table 55. Number (%) and Incidence Rate of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (29APR2022), by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)							
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178, TE <sup>b</sup> =5.5)				Placebo (N <sup>a</sup> =598, TE <sup>b</sup> =2.8)			
	n <sup>c</sup>	% (95% CI <sup>d</sup> )	IR (/100 PY <sup>e</sup> )	(95% CI <sup>f</sup> )	n <sup>c</sup>	% (95% CI <sup>d</sup> )	IR (/100 PY <sup>e</sup> )	(95% CI <sup>f</sup> )
Any adverse event	17	1.4 (0.8, 2.3)	3.1	(1.8, 4.9)	14	2.3 (1.3, 3.9)	5.0	(2.7, 8.4)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Vomiting	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Anaphylactic reaction	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	13	1.1 (0.6, 1.9)	2.4	(1.3, 4.0)	6	1.0 (0.4, 2.2)	2.1	(0.8, 4.7)
Anal abscess	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Bronchiolitis	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	2	0.3 (0.0, 1.2)	0.7	(0.1, 2.6)
Enterovirus infection	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Gastroenteritis	2	0.2 (0.0, 0.6)	0.4	(0.0, 1.3)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Gastroenteritis norovirus	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Gastroenteritis rotavirus	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Gastroenteritis viral	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Large intestine infection	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Lower respiratory tract infection	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Lower respiratory tract infection viral	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Metapneumovirus infection	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Pneumonia	2	0.2 (0.0, 0.6)	0.4	(0.0, 1.3)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	4	0.3 (0.1, 0.9)	0.7	(0.2, 1.9)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Respiratory syncytial virus infection	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Rhinovirus infection	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Tonsillitis	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Viral infection	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	3	0.5 (0.1, 1.5)	1.1	(0.2, 3.1)
Accidental overdose	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Burns second degree	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Head injury	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Thermal burn	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	2	0.3 (0.0, 1.2)	0.7	(0.1, 2.6)

**Table 55. Number (%) and Incidence Rate of Participants Reporting at Least 1 Serious Adverse Event From Dose 1 Through Cutoff Date (29APR2022), by System Organ Class and Preferred Term – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – 6 Months to <2 Years of Age – Safety Population**

System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)							
	BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178, TE <sup>b</sup> =5.5)				Placebo (N <sup>a</sup> =598, TE <sup>b</sup> =2.8)			
	n <sup>c</sup>	% (95% CI <sup>d</sup> )	IR (/100 PY <sup>e</sup> )	(95% CI <sup>f</sup> )	n <sup>c</sup>	% (95% CI <sup>d</sup> )	IR (/100 PY <sup>e</sup> )	(95% CI <sup>f</sup> )
Feeding intolerance	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Hypoglycaemia	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2	0.2 (0.0, 0.6)	0.4	(0.0, 1.3)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Febrile convulsion	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
Seizure	1	0.1 (0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.0)	0	0.0 (0.0, 0.6)	0.0	(0.0, 1.3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Pneumomediastinum	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
Respiratory distress	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	1	0.2 (0.0, 0.9)	0.4	(0.0, 2.0)
VASCULAR DISORDERS	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	2	0.3 (0.0, 1.2)	0.7	(0.1, 2.6)
Cyanosis	0	0.0 (0.0, 0.3)	0.0	(0.0, 0.7)	2	0.3 (0.0, 1.2)	0.7	(0.1, 2.6)

Note: MedDRA (v25.0) coding dictionary applied.

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

b. TE = total exposure time in 100 person-years (PY) across all participants in the specified group. Exposure time for a participant is the time from dose 1 through unblinding or cutoff date. This value is the denominator for the incidence rate (IR) calculation.

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

d. 2-Sided CI based on Clopper-Pearson.

e. IR is calculated as number of participants reporting the event/total exposure time in 100 PY across all participants in the specified group.

f. 2-Sided CI based on Poisson distribution.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adae Table Generation: 15MAY2022 (17:53)  
(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output  
File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adae\_s150\_d1cut\_soc\_ser\_p2\_2

5.2.2.2.6. 治験中止に至った有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 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発現した治験中止に至った有害事象

第 2/3 相部分の盲検下期間において、安全性集団 (第 2/3 相, 6 ヶ月齢～2 歳未満) の 1 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに報告された治験中止に至った有害事象は BNT162b2 群 3 例に報告された。治験中止に至った有害事象は発熱 2 例, 発疹 1 例で、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。各事象を以下に要約した。

- 発熱 (40°C超) のため2例が治験を中止した。これらの発熱は全身反応としてe-diaryに記録され (5.2.2.2.2項) , 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。1例の発熱は1回目接種後2日目に発現し, 発現から3日以内に回復した。この被験者はウイルス感染に起因する突発性発疹 (治験担当医師は治験ワクチン接種との因果関係を否定した) を併発していた。突発性発疹は発現から4日以内に回復した。別の1例の発熱は3回目接種後3日目に発現し, 発現から3日以内に回復した。
- 発疹 (顔面および体幹に発現した全身性皮疹) のため1例が治験を中止した。この発疹は1回目接種後6日目に発現し, 発現から4日以内に回復した。治験担当医師により発疹は治験ワクチン接種と関連があると判断された。特に注目すべき有害事象として5.2.2.2.7項にも示した。

#### 5.2.2.2.7. その他の重要な有害事象 (6 ヶ月齢～2 歳未満, 第 2/3 相部分)

##### 特に注目すべき有害事象

データカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層において, 心筋炎, 心膜炎, ベル麻痺 (または顔面麻痺, 顔面不全麻痺) , 虫垂炎, 治験ワクチンとの関連が疑われるアナフィラキシーの報告はなかった。データカットオフ日までに安全性データベースに基づいて臨床的に注目すべき有害事象としてリンパ節症が特定された。この事象について以下に要約した。

##### リンパ節症

リンパ節症は BNT162b2 の副反応であり, 現行の添付文書に記載している。1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの盲検下プラセボ対照期間においてリンパ節症は BNT162b2 群で 2 例 (0.2%) に報告された。プラセボ群では発現例の報告はなかった (Table 54) 。

これまでに見られたリンパ節症の発現頻度は 5 歳以上 (3 回目接種後) で約 2%～5%であることから, この年齢層での発現頻度には注目すべき違いが認められた (5.2.2.3 項) 。

##### MedDRA 標準検索式 (SMQ) を用いた評価

BNT162b2 の過去の承認申請での FDA からの照会 (臨床的に注目すべき有害事象に関して) に基づき, MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「血管浮腫」, 「関節炎」, 「痙攣」, 「脱髄」, 「過敏症」, 「末梢性ニューロパチー」および「血管炎」を用いて安全性データを評価した。これらのうち「関節炎」, 「脱髄」, 「末梢性ニューロパチー」および「血管炎」に該当する有害事象は認められなかった。その他, 重要な陰性所見 (すなわち, データカットオフ日までに本集団において報告のなかった事象) として, 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, 髄膜炎, 脳炎, 神経炎, 川崎病, MIS-C, 急性呼吸窮迫症候群が含まれた。

MedDRA SMQ 「血管浮腫」, 「過敏症」および「痙攣」に該当する有害事象を Table 56 に示し, 以下に要約した。SMQ を用いた評価には, 1 回目接種から 3 回目接種後 1 ヶ月時までの盲検下プラセボ対照期間の有害事象データ (5.2.2.2.3.2 項) を用いた。

### 血管浮腫または過敏症

血管浮腫 (SMQ) の発現頻度は BNT162b2 群 (0.8%) とプラセボ群 (0.7%) で同程度であった。また過敏症 (SMQ) の発現頻度も BNT162b2 群 (2.1%) とプラセボ群 (2.0%) で同程度であった。

発疹は BNT162b2 の副反応であり、現行の添付文書に記載している。6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層を対象とした MedDRA SMQ を用いた評価において発疹の発現頻度は比較的 low、BNT162b2 群 (1.1%) とプラセボ群 (1.2%) で同程度であった。BNT162b2 群において発疹は 13 例 (血管穿刺部位発疹, 発疹, 紅斑性皮疹, 斑状皮疹, 斑状丘疹状皮疹) に報告され、このうち 7 例が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。治験ワクチン接種と関連のある発疹は、通常、軽度または中等度で、発現部位は四肢 (上肢および下肢)、胴体または顔面であり、接種後 1～5 日目に発現し、多くが発現から 6 日以内に回復した。

BNT162b2 群の 1 例の発疹 (顔面および体幹に発現した全身性皮疹) は 1 回目接種後 6 日目に発現し、発現から 4 日以内に回復した。この発疹のため被験者は治験を中止した (5.2.2.2.6 項)。

この年齢層の発疹の特徴は、5 歳以上の者に認められた既知の特徴と類似していた (5.2.2.3 項)。

この SMQ において、BNT162b2 群に報告されたその他の有害事象は、蕁麻疹 (8 例)、皮膚炎 (1 例)、接触皮膚炎 (1 例)、アトピー性皮膚炎 (1 例)、湿疹 (1 例)、眼瞼腫脹 (1 例) であった。このうち、蕁麻疹 1 例が治験ワクチン接種と関連があると判断され、それ以外は治験ワクチン接種との因果関係は否定された。

治験ワクチン接種との因果関係がない、高度のアナフィラキシー反応が 2 例 (BNT162b2 群 1 例、プラセボ群 1 例) に報告された。被験者は病歴として食物アレルギーを有しており、アナフィラキシー反応はくるみまたは卵に対する食物アレルギー反応と考えられた。2 例とも重篤な有害事象として報告された (5.2.2.2.5 項)。また、BNT162b2 群では治験ワクチン接種との因果関係がない、軽度の血清病 (全身の発疹) が 1 例に報告された。アモキシシリン投与が原因と考えられた。血清病は 2 回目接種後 31 日目に発現し、発現から 6 日目に回復した。さらに BNT162b2 群では治験ワクチン接種との因果関係がない、薬疹が 1 例に報告された。アモキシシリンに対するアレルギーと考えられた。薬疹は 2 回目接種後 30 日目に発現し、発現から 3 日以内に回復した。

BNT162b2 群に治験ワクチン接種との因果関係がない過敏症が 1 例報告された。原因は不明であった。過敏症は 2 回目接種後 59 日目に発現し、同日回復した。プラセボ群では治験ワクチン接種との因果関係がない、軽度の薬物過敏症が 1 例報告された。ペニシリンに対する新たな薬物アレルギーと考えられた。蕁麻疹 (体幹、顔面、両四肢の発疹) を併発した。薬物過敏症は 1 回目接種後 15 日目に発現し 5 日後に回復した。

### 痙攣

痙攣 (SMQ) の発現頻度は BNT162b2 群 (0.3%) とプラセボ群 (0.2%) で同程度であった。BNT162b2 群では痙攣発作 2 例、熱性痙攣 2 例が報告された。痙攣発作 2 例のうち 1 例は 2 回目

接種後 3 日目に発現し、重篤な有害事象として報告された (5.2.2.2.5 項)。別の 1 例では 2 回目接種後 164 日目に発現し、非重篤な有害事象であった。熱性痙攣は 2 例とも治験ワクチン接種後 30 日以降に発現し、このうち 1 例は重篤な有害事象として報告された (5.2.2.2.5 項)。すべての事象が治験担当医師により治験ワクチン接種との因果関係を否定された。

**Table 56. Selected Standardised MedDRA Queries From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – 6 Months to <2 Years of Age – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – Safety Population**

SMQ	Overall SMQ System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)	
		BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =598) n <sup>b</sup> (%)
Angioedema (SMQ)	Participants with any unsolicited adverse events within SMQ	38 (3.23)	16 (2.68)
	Any unsolicited adverse events within Angioedema (SMQ)	9 (0.76)	4 (0.67)
	Eye disorders	1 (0.08)	1 (0.17)
	Eye swelling	0	1 (0.17)
	Swelling of eyelid	1 (0.08)	0
	Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (0.68)	3 (0.50)
Arthritis (SMQ)	Urticaria	8 (0.68)	3 (0.50)
	Any unsolicited adverse events within Arthritis (SMQ)	0	0
Convulsions (SMQ)	Any unsolicited adverse events within Convulsions (SMQ)	4 (0.34)	1 (0.17)
	Nervous system disorders	4 (0.34)	1 (0.17)
	Febrile convulsion	2 (0.17)	0
	Seizure	2 (0.17)	1 (0.17)
Demyelination (SMQ)	Any unsolicited adverse events within Demyelination (SMQ)	0	0
Hypersensitivity (SMQ)	Any unsolicited adverse events within Hypersensitivity (SMQ)	25 (2.12)	12 (2.01)
	General disorders and administration site conditions	1 (0.08)	0
	Vessel puncture site rash	1 (0.08)	0
	Immune system disorders	3 (0.25)	2 (0.33)
	Anaphylactic reaction	1 (0.08)	1 (0.17)
	Drug hypersensitivity	0	1 (0.17)
	Hypersensitivity	1 (0.08)	0
	Serum sickness	1 (0.08)	0
	Skin and subcutaneous tissue disorders	21 (1.78)	10 (1.67)

**Table 56. Selected Standardised MedDRA Queries From Dose 1 to 1 Month After Dose 3 – 6 Months to <2 Years of Age – Phase 2/3 – Blinded Placebo-Controlled Follow-Up Period – Safety Population**

SMQ	Overall SMQ System Organ Class Preferred Term	Vaccine Group (as Administered)	
		BNT162b2 (3 µg) (N <sup>a</sup> =1178) n <sup>b</sup> (%)	Placebo (N <sup>a</sup> =598) n <sup>b</sup> (%)
	Dermatitis	1 (0.08)	0
	Dermatitis atopic	1 (0.08)	0
	Dermatitis contact	1 (0.08)	0
	Drug eruption	1 (0.08)	0
	Eczema	5 (0.42)	4 (0.67)
	Rash	8 (0.68)	3 (0.50)
	Rash erythematous	1 (0.08)	0
	Rash macular	1 (0.08)	2 (0.33)
	Rash maculo-papular	2 (0.17)	1 (0.17)
	Rash pruritic	0	1 (0.17)
Peripheral neuropathy (SMQ)	Any unsolicited adverse events within Peripheral neuropathy (SMQ)	0	0
Vasculitis (SMQ)	Any unsolicited adverse events within Vasculitis (SMQ)	0	0

Abbreviation: SMQ = standardised MedDRA query.

Note: MedDRA (v25.0) 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 category. For "any unsolicited adverse events within SMQ," n = the number of participants reporting at least 1 occurrence of any unsolicited adverse events within SMQ.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2022 (08:22) Source Data: adae Table Generation: 14MAY2022 (09:30)

(Cutoff Date: 29APR2022, Snapshot Date: 11MAY2022) Output File: ./nda2\_ubped/C4591007\_6M\_LT5Y\_SAF\_IMM\_EUA\_MAY2022/adae\_smq\_p2\_saf

### 5.2.2.3. 安全性に関する結論（第 2/3 相部分）

6 ヶ月齢～5 歳未満の 4526 例（6 ヶ月齢～2 歳未満：1776 例，2～5 歳未満：2750 例）を BNT162b2（3 µg）またはプラセボに無作為に割り付け（割付比 2:1），安全性を評価した。3 回目接種後 1 ヶ月時までの安全性データ [有害事象はデータカットオフ日（2022 年 4 月 29 日）までのデータ] から BNT162b2（3 µg）の忍容性は良好であった。データカットオフ日時点で治験ワクチンの 3 回接種完了者の 3 回目接種後の追跡調査期間の中央値は 2.1 ヶ月であった（追跡調査期間には盲検下および非盲検下の期間を含む）。6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層における反応原性プロファイルおよび有害事象プロファイルは，BNT162b2 が安全で良好な忍容性であることを示した。

#### 反応原性プロファイル

6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層において，BNT162b2 の 3 回接種後の反応原性は大部分が軽度または中等度であり短時間で回復した。また，規定の反応原性事象の多くで 3 回目接種後の発現頻度は 2 回目接種後の発現頻度と同程度か，低かった。1～3 回目の各回接種後の反応原性の発現時期（中央値）は通常 1～2 日であり，大部分が発現から 1～2 日で回復した。

3 回目接種後の反応原性データ（2～5 歳未満 552 例，6 ヶ月齢～2 歳未満 365 例）を 5～12 歳未満（C4591007 試験の 401 例）および 18～55 歳（C4591001 試験の 306 例）の年齢層と比較すると，BNT162b2 接種後の主な局所反応および全身反応の発現頻度は，全般的に大幅に低かった。

	BNT162b2/3 µg 6 ヶ月齢～2 歳未満		BNT162b2/3 µg 2～5 歳未満		BNT162b2/10 µg 5～12 歳未満		BNT162b2/30 µg 18～55 歳	
	2回目	3回目	2回目	3回目	2回目	3回目	2回目	3回目
注射部位疼痛／圧痛	15.0%	16.0%	31.0%	26.7%	72.2%	73.9%	78.3%	83.0%
易刺激性	47.4%	43.6%	—	—	—	—	—	—
疲労	—	—	25.7%	24.5%	46.6%	45.6%	61.5%	63.7%
頭痛	—	—	4.6%	4.9%	30.1%	34.0%	54.0%	48.4%
筋肉痛	—	—	2.6%	2.0%	12.5%	18.3%	39.3%	39.1%
悪寒	—	—	3.0%	3.3%	10.3%	10.5%	37.8%	29.1%
関節痛	—	—	1.4%	1.3%	5.5%	6.7%	23.8%	25.3%
発熱	7.4%	6.8%	4.9%	5.1%	8.8%	6.7%	16.4%	8.7%

注：全身反応のうち，易刺激性は 6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層に適用し，疲労，頭痛，筋肉痛，悪寒および関節痛は 2 歳以上の年齢層に適用した。

#### 有害事象プロファイル

C4591007 試験で得られた有害事象プロファイルから，6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層に対する BNT162b2（3 µg）の 3 回接種について重篤な安全性の懸念は示唆されなかった。3 回目接種後 1 ヶ月時までに報告された有害事象の多くは反応原性事象または同年代の一般的な集団にも認められる感染症や疾患であった。死亡例の報告はなく，重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象も少なかった。臨床的に注目すべき有害事象（主にリンパ節症および発疹）が少数例に認められたが BNT162b2 との関連が疑われるアナフィラキシーや心筋炎，心膜炎は認められなかった。

リンパ節症および発疹は BNT162b2 の副反応であり、BNT162b2 (3 µg) を接種した 6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層での発現状況は以下のとおりであった。

- リンパ節症：1回目接種から3回目接種後1ヵ月時までに2～5歳未満の年齢層で1例 (0.1%)，6ヵ月齢～2歳未満の年齢層で2例 (0.2%) に報告された。BNT162b2 (3 µg) 3 回目接種後の発現頻度は、2回目接種後の発現頻度 (0.1%) よりもわずかに高かった。しかしながら、5歳未満の年齢層におけるリンパ節症の発現頻度は、5～12歳未満 [BNT162b2 (10 µg) 3回目接種後で2.5%] および18歳以上 [BNT162b2 (30 µg) 3回目接種後で5.2%] と比べ大幅に低かった。3回目接種後にリンパ節症の発現頻度が高くなることは全年齢層を通じて一致しており、これは3回目接種による免疫応答の増強に起因する可能性があると考えられる。年齢に適した用量で3回接種を受けた5歳未満の年齢層ではリンパ節症の発現頻度は著しく低くなっている。
- 発疹：1回目接種から3回目接種後1ヵ月時までに2～5歳未満の年齢層で7例 (0.4%)，6ヵ月齢～2歳未満の年齢層で13例 (1.1%) に報告された。すべての年齢層において、典型的に発疹は軽度であり、発現から約1週間で回復した。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発疹は少なかった。

### 5.2.3. その他の安全性評価

#### 5.2.3.1. 副反応

副反応は臨床試験の安全性データおよび承認後の安全性調査で得たデータから、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であり、現行の添付文書に記載されている。

6 ヶ月齢から 5 歳未満の年齢層から得られた安全性データを評価した結果、C4591007 試験で 6 ヶ月齢から 2 歳未満の年齢層に対し BNT162b2 (3 µg) を 3 回接種した後の安全性データに基づき、副反応として「易刺激性」が特定された。「易刺激性」はこの年齢集団に特有の副反応であると考えられた。

### 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 (C4591031 試験 Sub study A および C4591001 試験第 1 相部分でブースター接種を受けた約 2300 例を含む)、それら高齢者から得られたデータは全般的な安全性評価および有効性評価に用いられている。その臨床データから、高齢者での反応原性は、全般的にまた若齢成人と比較して主に軽度であることが示された。いずれの年齢層においてもブースター接種時のデータに基づく新たな副反応は特定されなかった。また、高齢者において BNT162b2 の 2 回接種後および 3 回接種後に頑健な免疫応答と若齢成人と同程度の有効性 (>90%) が認められた。

#### 5.3.2. 小児

C4591007 試験では 5～12 歳未満の約 3000 例を対象に BNT162b2 (10 µg) の 2 回接種を評価し、さらに約 400 例を対象に BNT162b2 (10 µg) の 3 回目接種を評価した。また、C4591007 試

験では 6 ヶ月齢から 5 歳未満の約 3000 例を対象に BNT162b2 (3 µg) の接種を評価した。このうち約 1000 例は本申請時点で計画どおり 3 回接種を受けた。

C4591001 試験では 12～15 歳の青少年約 2200 例を対象に BNT162b2 (30 µg) の 2 回接種を評価し、リアルワールドデータによりこの年齢層のブースター (3 回目) 接種が支持された。

臨床試験では、これら子供および青少年での反応原性は主に軽度から中等度であることが示され、また、BNT162b2 の 2 回接種後および 3 回接種後に、若齢成人と同程度の頑健な免疫応答が認められ、5 歳以上の子供および青少年では初回免疫後に高い有効性 (>90%～100%) が認められた。

### 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. 免疫不全を有する者

ワクチン接種時に免疫不全状態の者または免疫抑制療法を受けている者はワクチン接種による免疫応答が減弱することがある。C4591007 試験、C4591001 試験および C4591031 試験には、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および効果に関するデータは限られている。

5 歳以上の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。

12 歳以上の特定の免疫不全状態の者に対し、BNT162b2 (30 µg) の 2 回目のブースター接種 (4 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留意事項

#### 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 試験において BNT162b2 の過量接種は認められなかった。

#### 薬物乱用、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. 承認後の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。

定期的安全性最新報告 (PSUR) : BNT162b2 の安全性と有効性のデータに基づいて、シグナル検出と安全性データを評価した結果、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 Safety Report : 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、隔月で規制当局に提出されている。これらの報告書には、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。ファイザー社および BioNTech 社が提出した 14th Summary Monthly Safety Report (3rd Summary Bimonthly Safety Report) に対する European Medicines Agency Pharmacovigilance Risk Assessment Committee の最終評価報告書 (2022 年 6 月 8 日) をもって、本報告書の作成および提出を終了する。PSUR は、安全性とベネフィット・リスクを継続的かつ定期的に提供するための適切かつ十分な手段である。

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 歳以上の者における 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、5 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。

## 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

免疫原性データの解析の結果、6 ヶ月齢～5 歳未満の小児に対して BNT162b2 3 µg の 3 回接種により頑健な免疫応答が示された。この結果には SARS-CoV-2 野生株に対する中和抗体価を指標に、成人を対象とした有効性試験の若年層に対する免疫ブリッジングの成功基準の達成を含む。さらに、BNT162b2 3 µg の 3 回接種によりオミクロン変異株に対する中和抗体価が上昇し、応答パターンは成人の結果とおおむね類似していた。比較可能な接種間隔で、年齢に応じた用量の BNT162b2 (小児：3 µg, 成人：30 µg) を 3 回接種した被験者データを解析した結果、オミクロン変異株特異的中和抗体価は、小児集団と高い有効性を示した成人集団 (対照群) とで非常に類似していた。

利用可能なデータ全体から、6 ヶ月齢～5 歳未満の小児に BNT162b2 3 µg を 3 回接種した場合、オミクロン変異株の出現時期の 2022 年 4 月 29 日までに集積した COVID-19 症例の評価、ならびに SARS-CoV-2 野生株、デルタ変異株およびオミクロン変異株を含む複数の系統に対する中和抗体価の上昇が示されたことに基づき、症候性 COVID-19 に対する測定可能な防御が得られることが示唆される。なお、2 回または 3 回接種後に SARS-CoV-2 野生株およびデルタ変異株に対する高いワクチン有効性 (VE) が示されている。全体として、オミクロン変異株の出現時期に得られた臨床およびリアルワールドデータから、成人で明らかのように、BNT162b2 の 2 回接種後に認められたオミクロン変異株による症候性疾患に対する限定的な防御を改善するために、小児に対して BNT162b2 の 3 回接種が必要であることが示唆されている。

### 6.2. リスク

安全性データの解析結果から、6 ヶ月齢～5 歳未満の小児に BNT162b2 3 µg を 3 回接種したときの新たな安全性の懸念は特定されなかった。反応原性は大部分が軽度または中等度であり短期間で回復した。有害事象プロファイルは多くが反応原性またはこの年齢層でよく認められる小児疾患であった。安全性プロファイルは年齢層を通じて安全で良好な忍容性が引き続き示された。

### 6.3. ベネフィット・リスク評価

5 歳未満の小児に対する BNT162b2 3 µg の 3 回接種後の安全性および有効性 (effectiveness) プロファイルに基づくと、現時点で、既知および潜在的なリスクを上回る既知および潜在的なベネフィットが期待される。

BNT162b2 3 µg を接種した 5 歳未満の小児における現在利用可能なデータ (ほとんどの被験者において 3 回目接種後少なくとも 2 ヶ月の追跡調査データ) を含め、両年齢層で認められた BNT162b2 の安全性プロファイルは安全で良好な忍容性が引き続き示された。5 歳未満の小児における反応原性の発現割合は、5 歳を超える小児および成人と比べて全体的に低く、有害事象プロファイルはこれらの一般的な集団で認められることが予測される年齢相応の事象を反映するものであった。

小児の各年齢層と 16～25 歳の若齢成人を比較した初回の 2 回接種の免疫ブリッジング解析について、6 ヶ月齢～2 歳未満の年齢層ではすべての成功基準を満たしたが、2～5 歳未満の年齢層では成功基準を十分に満たさなかった。この結果に加え、オミクロン変異株の流行および成人を

対象とした 3 回目接種がオミクロン変異株に対する応答を改善したことより、6 ヶ月齢～5 歳未満の年齢層を対象として 3 回目接種を追加することとした。同時に、小児における 2 回目接種後の免疫原性について高齢者に対する非劣性解析を実施した (M5.3.5.1.3)。本解析では 2～5 歳未満の小児 (C4591007) と 65 歳以上の成人 (C4591001) との GMT を直接比較した。2～5 歳未満の小児に対する BNT162b2 3 µg の 2 回接種により、2 回目接種後 1 ヶ月時の中和抗体価は上昇し、BNT162b2 30 µg を 2 回接種した 65 歳以上の成人 (C4591001 試験で 90%を超える VE が示された) よりも高かった。2 回目接種後 1 ヶ月時の SARS-CoV-2 野生株に対する GMT は、2～5 歳未満の小児 (830.0) が 65 歳以上の成人 (431.8) よりも高く、両側 95%信頼区間の重なりはなかった。プラセボ群における GMT は両年齢層で非常に低かった (各年齢層で 20.5)。

BNT162b2 3 µg の 3 回接種により、3 回目接種後 1 ヶ月時まで SARS-CoV-2 感染歴がない 6 ヶ月齢～5 歳未満の小児における SARS-CoV-2 野生株、デルタ変異株およびオミクロン変異株に対する GMT は上昇した。免疫原性データの解析結果には、小児への BNT162b2 3 µg の 3 回接種時の SARS-CoV-2 野生株に対する中和抗体価について、有効性試験 (C4591001) における若齢成人への BNT162b2 30 µg の 2 回接種に対する免疫ブリッジングの成功基準を満たしたことが含まれる。比較可能な接種間隔で、年齢に応じた BNT162b2 の用量 (小児 : 3 µg, 成人 : 30 µg) を 3 回接種したときの免疫応答を評価した結果、小児における 3 回目接種後 1 ヶ月時のオミクロン変異株に対する中和抗体価は、高い有効性が示された成人 (対照群) と非常に類似していた。

重要な点として、オミクロン変異株の出現・パンデミック期に実施したリアルワールド下での有効性 (effectiveness) 試験は、オミクロン変異株に起因する症候性 COVID-19 に対する高いレベルのワクチンの有効性 (effectiveness) を達成するために、3 回目接種が必要であることを示している。

6 ヶ月齢～5 歳未満の小児において、3 回目接種後 7 日以降データカットオフまでに集積した COVID-19 確定例に基づく症候性疾患に対する VE は 80.3% (両側 95%信頼区間 : 13.9%, 96.7%) であった。また、2022 年 2 月 7 日から 2022 年 4 月 29 日の期間中、3 回目接種後 7 日以降に報告された 4 例 (オリジナル BNT162b2 群) と 2 回目接種後 7 日以降に報告された 6 例 (オリジナルプラセボ群, 非盲検下で BNT162b2 を接種) の RVE は 76.2% (両側 95%信頼区間 : -0.5%, 95.1%) であった。なお、この期間はオミクロン変異株が主な SARS-CoV-2 変異株であった。

ベネフィット・リスク評価により、既知および潜在的なリスクを上回る既知および潜在的なベネフィットが期待され、6 ヶ月齢～5 歳未満の小児に対する BNT162b2 3 µg の 3 回接種について、COVID-19 の予防に対するベネフィットを支持するものであった。(M5.3.5.1.2)。この年齢層に対する 3 回接種の承認により、国内においてもワクチン接種によって COVID-19 に対する防御を獲得する年齢層が拡大されることになる。

## 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 16 May 2022.
- 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. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>. Accessed 12 July 2022.
- 6 European Centre for Disease Prevention and Control (CDC). COVID-19 Situation Updates on COVID-19. Weekly COVID-19 Country Overview: Week 18, 2022. Regional indicators. Cases, deaths and testing. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>. Accessed 16 May 2022.
- 7 厚生労働省. データからわかる－新型コロナウイルス感染症情報－. Available at: <https://covid19.mhlw.go.jp/>. Accessed 12 July 2022.
- 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 16 May 2021.
- 10 Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker: COVID-19 Weekly Cases and Deaths per 100,000 Population by Age, Race/Ethnicity, and Sex 2022. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime>. Accessed 12 July 2022.
- 11 Wiemken TL, Niemotka SL, Clarke JA, et al. Estimating pediatric cases of COVID-19 over time in the United States: Filling in a gap in public use data. *Am J Infect Control*. 2021;50(1):4-7.
- 12 Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al. Waning 2-dose and 3-dose effectiveness of mRNA vaccines against COVID-19-associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance – VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(7):255-63.
- 13 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, et al. Immunocompromise and durability of BNT162b2 vaccine against severe outcomes due to omicron and delta variants. *Lancet Respir Med*. 2022;[Epub]:S2213-600(22)00170-9; doi:10.1016/S2213-2600(22)00170-9.
- 14 Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022;59(2):2101341; doi: 10.1183/13993003.01341-2021.

- 15 Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for newly diagnosed diabetes >30 days after SARS-CoV-2 infection among persons aged <18 Years – United States, March 1, 2020-June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(2):59-65.
- 16 Johns Hopkins University. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University 2022. Available at: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker: COVID-NET Laboratory-confirmed COVID-19 hospitalizations 2022. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalization-network>. Accessed 12 July 2022.
- 18 Zou J, Xia H, Xie X, et al. Neutralization against Omicron SARS-CoV-2 from previous non-Omicron infection. *Nat Commun.* 2022;13:852;[ePub]doi:10.1038/s41467-022-28544-w.
- 19 Kurhade C, Zou J, Xia H, et al. Neutralization of Omicron BA.1, BA.2, and BA.3 SARS-CoV-2 by 3 doses of BNT162b2 vaccine. *bioRxiv.* 2022;[ePub] doi:10.1101/2022.03.24.485633.
- 20 Liu Y, Liu J, Xia H, et al. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum. *N Engl J Med.* 2021;384:1466-8.
- 21 Muruato AE, Fontes-Garfias CR, Ren P, et al. A high-throughput neutralizing antibody assay for COVID-19 diagnosis and vaccine evaluation. *Nat Commun.* 2020;11:4059.
- 22 Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med.* 2021;385:1761-73; doi:10.1056/NEJMoa2110345. Supplemental appendix available at: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2110345/suppl\\_file/nejmoa2110345\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2110345/suppl_file/nejmoa2110345_appendix.pdf)
- 23 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed 09 December 2020.
- 24 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.
- 25 Goldstein B, Giroir B, Randolph A. 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.
- 26 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 09 December 2020.
- 27 BioFire® Respiratory 2.1 (RP2.1) Panel. Available at: <https://www.biofire.com/products/the-filmarray-panels/filmarrayrp/>.
- 28 US Food and Drug Administration. FDA News Release, 17 March 2021. FDA Permits Marketing of First SARS-CoV-2 Diagnostic Test Using Traditional Premarket Review Process. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-sars-cov-2-diagnostic-test-using-traditional-premarket-review-process>.

- <sup>29</sup> 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>.
- <sup>30</sup> Food and Drug Administration (FDA). Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials. Guidance for Industry. September 2007. Available at: <https://www.fda.gov/media/73679/download>.