

審議結果報告書

令和 3 年 11 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 コミナティ筋注
〔一 般 名〕 コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）
（有効成分名：トジナメラン）
〔申 請 者 名〕 ファイザー株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年 9 月 28 日

〔審 議 結 果〕

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 3 年 11 月 10 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、用法及び用量中「追加接種」とあるのを「追加免疫」に修正した上で、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 11 年 2 月 13 日まで）とされた。

〔承 認 条 件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
3. 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が

容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

特例承認に係る報告書

令和3年11月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] コミナティ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名: トジナメラン)
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日
[剤形・含量] 1バイアル中にトジナメラン 0.225 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた [「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて (依頼)」 (令和3年10月11日付け薬生薬審発1011第1号)]
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の追加接種について、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性について重大な懸念は認められておらず、許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

(変更なし)

[用法及び用量]

本剤を日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈する。

初回免疫の場合、1回 0.3 mL を合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

追加接種の場合、1回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加・変更)

〔承認条件等〕

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第14条の3第2項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第28条第3項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第2号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (2) 第3号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (3) 第4号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第79条第1項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 - (2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
 - (3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
 - (4) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく承認であるため、同法第75条の3の規定により、同法第14条の3第1項各号のいずれかに該当しなくなつたと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

特例承認に係る報告 (1)

令和 3 年 10 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] コミナティ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名：トジナメラン)
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 9 月 28 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトジナメラン 0.225 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

本剤を日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈する。

1 回 0.3 mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する。追加接種の場合、1 回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加・変更)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 報告 (1) 作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA を有効成分とするワクチンであり、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能・効果で、2021 年 2 月に本邦で製造販売承認されている。本邦では、2021 年 2 月より医療従事者への本剤接種が開始され、その後、高齢者等へと順次接種が進められ、同年 10 月 19 日時点で、国民の 6 割以上が SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種を完了している (<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (最終確認日 2021 年 10 月 19 日))。

世界的に SARS-CoV-2 ワクチン接種が進められている一方で、2021 年夏頃から世界各地で SARS-CoV-2 の感染再拡大が認められた (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-october-2021> (最終確認日 2021 年 10 月 19 日))。感染再拡大の要因として、感染対策措置解除等の社会活動の制限緩和のみならず、流行の主流が感染・伝播力が強いデルタ株となったこと (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10623-covid19-57.html> (最終確認日 2021 年 10 月 19 日)) や、一部の SARS-CoV-2 ワクチン既接種者での感染事例も認められていること (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/health-departments/breakthrough-cases.html> (最終確認日 2021 年 10 月 19 日)) 等から、SARS-CoV-2 ワクチンの予防効果の減弱も懸念された。

これらの状況を踏まえ、各国又は地域で感染再拡大を抑制するための保健衛生上の措置として、SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫後の者に対する追加接種が実施されている。例えば、イスラエルでは、他国に先行して 2021 年 7 月末から、本剤 2 回目接種から 5 カ月以上経過した高齢者を対象に本剤の追加接種が開始され、順次対象年齢が拡大されている (N Engl J Med 2021; 385: 1393-400)。

申請者は、本剤初回免疫に係る有効性及び安全性について検討する試験として 2020 年 4 月から実施中であった C4591001 試験の計画を変更し、本剤 2 回目接種から約 6 カ月後の被験者に対して、本剤を追加接種したときの免疫原性及び安全性について検討するサブスタディを 2021 年 2 月から開始した。当該試験成績等に基づき、米国では 2021 年 9 月 22 日に COVID-19 の重症化リスクの高い集団等に対して追加接種を可能とする緊急使用許可が承認され、欧州では同年 10 月 5 日に追加接種に関する条件付き製造販売承認の一部変更承認がなされている。本邦では、SARS-CoV-2 ワクチンとして本剤以外に、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注（武田薬品工業株式会社）及びバキスゼブリア筋注（アストラゼネカ株式会社）が製造販売承認されているが、2021 年 10 月 19 日時点で追加接種に係る用法・用量が承認されている SARS-CoV-2 ワクチンはない。

今般、本邦において、C4591001 試験成績を根拠として、追加接種に係る用法・用量を追加する本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本報告書では、SARS-CoV-2 ワクチン未接種の者に対する本剤 2 回接種を「初回免疫」、初回免疫から約 6 カ月後の 3 回目接種を「追加接種」とする。

本審査は、「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 3 年 10 月 11 日付け薬生薬審発 1011 第 1 号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中の中和抗体が、蛍光タンパク質レポーター遺伝子挿入 SARS-CoV-2（参照株）を用いた中和法（C4591001 試験：第Ⅱ/Ⅲ相パート）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請において「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 1 試験が提出された。C4591001 試験については、本剤の初回承認時に、初回免疫としての本剤 2 回接種に係る成績を評価済みであるが、本申請では、初回免疫後の追加接種に係るサブスタディの成績が提出された。

表 1 臨床試験の概要

実施国	試験名 相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
米国	C4591001 サブスタ ディ Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ	第Ⅰ相パート：初回免疫として、本剤又は BNT162b1 ^{a)} を 2 回接種された 18～55 歳及び 65～85 歳の健康人 第Ⅱ/Ⅲ相パート：初回免疫として、本剤を 2 回接種された 18～55 歳の健康人	第Ⅰ相パート：初回免疫時に本剤 30 µg 群であった被験者として 23 例 第Ⅱ/Ⅲ相パート：312 例（本剤群）	第Ⅰ相パート：初回免疫 6～12 カ月後に本剤 30 µg を 1 回筋肉内接種 第Ⅱ/Ⅲ相パート：初回免疫 5～7 カ月後に本剤 30 µg 又は BNT162b2 _{SA} ^{b)} 30 µg を 1 回筋肉内接種	免疫原性 安全性 忍容性

a) BNT162b1：SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の RBD をコードする mRNA を含有する候補ワクチン

b) BNT162b2_{SA}：ベータ株を標的とした候補ワクチン

7.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：C4591001 試験、実施期間 第Ⅰ相パート：2020 年 4 月～継続中（データカットオフ日 2021 年 5 月 13 日）、第Ⅱ/Ⅲ相パート：2020 年 7 月～継続中（データカットオフ日 2021 年 6 月 17 日））

C4591001 試験は、本剤の初回免疫に係る有効性、安全性等の検討を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験として開始された。初回免疫に係る計画概要は表 2 のとおりであり、初回免疫に係る有効性、安全性等の成績（2020 年 11 月 14 日データカットオフ）については、本剤の初回承認時に評価済みである（コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 2 月 8 日付け））。

表2 C4591001 試験：初回免疫に係る計画概要（評価済み）

実施国	パート	対象	目標例数	用法・用量	目的
米国	I	18～55 歳及び 65～85 歳健康人	本剤又は BNT162b1 ^{a)} の各用量及び年齢層（18～55 歳、65～85 歳）の組合せ：各群 ^{b)} 12 例 プラセボ群：各群 ^{b)} 3 例	本剤（10、20、30 µg）若しくは BNT162b1（10、20、30、100 µg）、又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 忍容性
米国を含む 海外 6 カ国	II/III	12 歳以上健康人	本剤群：21,999 例 プラセボ群：21,999 例	本剤 30 µg 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種	有効性 安全性

a) BNT162b1：SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の RBD をコードする mRNA を含有する候補ワクチン

b) 本剤及び BNT162b1 の 3 用量（10、20、30 µg）にそれぞれ 18～55 歳及び 65～85 歳の年齢層のグループ、BNT162b1 100 µg に 18～55 歳のグループが設定された。

初回免疫に係る計画として、治験薬 2 回接種後 24 カ月の観察期間が設定されていたが、観察期間中に、初回免疫から約 6 カ月後の追加接種に係るサブスタディの計画が追加された（治験実施計画書改訂日 第 I 相パート：20 年 月 日、第 II/III 相パート：20 年 月 日）¹⁾。

7.1.1 第 I 相パート－サブスタディ

C4591001 試験の第 I 相パートで、初回免疫として本剤又は BNT162b1 を 2 回接種された 18～55 歳及び 65～85 歳の被験者を対象に、初回免疫から 6～12 カ月後に本剤を追加接種したときの安全性等が探索的に検討された。本検討は米国 2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 30 µg を 1 回、筋肉内接種することとされた。

本申請に際しては、初回免疫に係る検討において本剤 30 µg 群に割り付けられた被験者に対して、本剤を追加接種したときの成績が提出されている。

初回免疫に係る検討において本剤 30 µg 群に割り付けられ、本剤 2 回接種された被験者 24 例のうち、追加接種の同意が得られなかった 1 例を除く 23 例（18～55 歳：11 例、65～85 歳：12 例）に本剤が追加接種され、23 例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の重症度は FDA のガイダンス「Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials」（2007 年 9 月）²⁾ に基づき評価された。

各観察期間は以下のとおりとされた。

- 反応原性事象（局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱（38℃以上）、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛））：追加接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（反応原性解析対象集団で追加接種後 7 日間に被験者日誌で収集される反応原性事象除く）及び重篤な有害事象：追加接種後 1 カ月

本剤追加接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 3 のとおりであった。

¹⁾ 本剤 30 µg を追加接種する検討以外にも、第 II/III 相パートでは、追加接種として BNT162b2_{SA} を 2 回接種する計画及び初回免疫として BNT162b2_{SA} を 2 回接種する計画（治験実施計画書改訂日 20 年 月 日）、並びに追加接種として本剤低用量（5 又は 10 µg）を 1 回接種する計画（治験実施計画書改訂日 20 年 月 日）が追加されているが、本申請ではこれらの成績は提出されていない。

²⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日）

表3 追加接種後7日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

事象名	18～55 歳 (N=11) n (%)	65～85 歳 (N=12) n (%)
局所反応（全体）	9 (81.8)	8 (66.7)
注射部位疼痛	9 (81.8)	8 (66.7)
腫脹	0	0
発赤	0	0
全身反応（全体）	10 (90.9)	8 (66.7)
疲労	7 (63.6)	5 (41.7)
筋肉痛	7 (63.6)	4 (33.3)
悪寒	7 (63.6)	2 (16.7)
頭痛	6 (54.5)	5 (41.7)
発熱	3 (27.3)	0
関節痛	2 (18.2)	2 (16.7)
下痢	1 (9.1)	0
嘔吐	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

本剤追加接種後1カ月までに有害事象は報告されなかった。

7.1.2 第Ⅱ/Ⅲ相パートーサブスタディ

C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで、初回免疫として本剤 30 µg を2回接種された被験者のうち、同意が得られた18～55歳の一部の被験者³⁾（約600例）⁴⁾を対象に、初回免疫の本剤2回目接種から5～7カ月後に本剤又はBNT162b2_{SA}を追加接種したときの安全性及び免疫原性が検討された。本検討は米国24施設で実施された。追加接種の検討に際して、被験者は本剤群とBNT162b2_{SA}群に1:1で無作為割付された（各群300例）。被験者、治験責任医師、その他の治験スタッフ（治験薬の管理者、調製者及び接種者を除く）及び治験依頼者（事前規定された本試験からは独立した一部のスタッフを除く）は盲検化された。

用法・用量は、本剤 30 µg 又はBNT162b2_{SA} 30 µg を1回、筋肉内接種することとされた。

本申請に際しては、本剤群の成績のみが提出され、BNT162b2_{SA}群の成績は提出されていない。

無作為化され、本剤群に割り付けられた312例のうち、本剤が追加接種された306例が安全性解析対象集団とされた。本剤追加接種後に1回以上の有効な免疫原性の結果が得られた306例が、全免疫原性解析対象集団とされた。また、312例のうち、44例（追加接種1カ月後までに治験実施計画書からの重大な逸脱があった30例、追加接種後の規定された期間内に1回以上の有効な免疫原性の結果が得られなかった15例、本剤の追加接種を受けなかった6例、初回免疫時の1回目接種と2回目接種の間隔が規定された範囲外であった1例（重複含む））を除く268例が評価可能免疫原性解析対象集団とされた。全免疫原性解析対象集団及び評価可能免疫原性解析対象集団の両集団が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、主要評価項目として、本剤追加接種1カ月後までに血清学的又はウイルス学的にSARS-CoV-2感染が確認されていない被験者におけるSARS-CoV-2（参照株）に対する血清中和抗体価（50%中和抗体価）に基づき、「本剤2回目接種1カ月後に対する本剤追加接種1カ月後の中和抗体価のGMR」及び「本剤2回目接種1カ月後と本剤追加接種1カ月後の中和抗体応答率（1回目接種前の中

³⁾ 米国の一部の試験実施施設において、初回免疫時と同じ組入基準・除外基準に加え、「2回目接種後1カ月時点の血清サンプルが得られていること」を満たす者

⁴⁾ 中和抗体価について、本剤の2回目接種後と追加接種後のGMRを1、対数変換した標準偏差を0.74と仮定し、有意水準を片側0.0125、非劣性マージンを0.67とした場合、各群240例で検出力は>99.9%となる。また、抗体応答率について、2回目接種後と追加接種後の抗体応答率を90%、2時点での抗体応答率が異なっている割合を10%と仮定すると、有意水準を片側0.0125、非劣性マージンを-10%とした場合、各群240例で検出力は99%となる。評価不能となる被験者の割合を20%と仮定し、目標例数を各群300例とした。

和抗体価（定量下限未満の場合は定量下限値）よりも4倍以上上昇した被験者の割合）の差」が設定され、両評価項目について本剤追加接種後の本剤2回目接種後に対する非劣性を検証する計画とされた。なお、検証の際の有意水準については、承認のために必要な要件として各規制当局により、GMRのみの非劣性評価、又はGMR及び抗体応答率の差の両方の非劣性評価のいずれかが求められていたことを考慮し、各評価項目を別々に評価する考えに基づき、それぞれ片側0.0125と設定された。

本剤追加接種1カ月後と本剤2回目接種1カ月後の血清中和抗体価について、結果は表4のとおりであった。GMRの両側97.5%CIの下限は非劣性マージンとされた0.67を上回り、点推定値は0.8以上であったことから、事前に設定された非劣性の成功基準が達成された。

表4 SARS-CoV-2 血清中和抗体価

解析対象集団	解析例数	GMT [両側 95%CI]		GMR [両側 97.5%CI] (追加接種後/2回目接種後)
		追加接種後	2回目接種後	
全免疫原性解析対象集団	236 例 ^{a)}	2382.4 [2140.8, 2651.3]	764.9 [670.4, 872.6]	3.11 [2.63, 3.68]
評価可能免疫原性解析対象集団	210 例 ^{a)}	2476.4 [2210.1, 2774.9]	753.7 [658.2, 863.1]	3.29 [2.76, 3.91]

a) 追加接種1カ月後までに血清学的又はウイルス学的にSARS-CoV-2感染が確認されておらず、2回目接種1カ月後及び追加接種1カ月後の中和抗体価が得られた被験者

本剤追加接種1カ月後と本剤2回目接種1カ月後の血清中和抗体応答率について、結果は表5のとおりであった。抗体応答率の差の両側97.5%CIの下限は非劣性マージンとされた-10%を上回ったことから、事前に設定された非劣性の成功基準が達成された。

表5 SARS-CoV-2 血清中和抗体応答率

解析対象集団	解析例数	抗体応答率 (例数)		抗体応答率の差 [両側 97.5%CI] ^{b)} (追加接種後-2回目接種後)
		追加接種後	2回目接種後	
全免疫原性解析対象集団	224 例 ^{a)}	99.6% (223/224 例)	98.2% (220/224 例)	1.3% [-0.6, 3.3]
評価可能免疫原性解析対象集団	198 例 ^{a)}	99.5% (197/198 例)	98.0% (194/198 例)	1.5% [-0.7, 3.7]

a) 追加接種1カ月後までに血清学的又はウイルス学的にSARS-CoV-2感染が確認されておらず、1回目接種前、2回目接種1カ月後及び追加接種1カ月後の中和抗体価が得られた被験者

b) 調整 Wald 法 (Stat Med 2005; 24: 729-40)

安全性について、有害事象の重症度評価に用いた評価尺度は第I相パートと同様である(7.1.1 参照)。各観察期間は以下のとおりとされた。

- 反応原性事象（局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱（38℃以上）、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛））：追加接種後7日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（追加接種後7日間に被験者日誌で収集される反応原性事象除く）：追加接種後1カ月
- 重篤な有害事象：追加接種後6カ月

安全性解析対象集団における追加接種からデータカットオフ日（2021年6月17日）までの観察期間の中央値は、2.6カ月（範囲1.1～2.8カ月、内訳：2カ月未満1例、2カ月以上305例）である。

被験者日誌が回収された289例における本剤追加接種後7日間に認められた反応原性事象は表6のとおりであった。

表 6 追加接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 (N=289) n (%)
局所反応（全体）	240 (83.0)
注射部位疼痛	240 (83.0)
腫脹	23 (8.0)
発赤	17 (5.9)
全身反応（全体）	223 (77.2)
疲労	184 (63.7)
頭痛	140 (48.4)
筋肉痛	113 (39.1)
悪寒	84 (29.1)
関節痛	73 (25.3)
下痢	25 (8.7)
発熱	25 (8.7)
嘔吐	5 (1.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

追加接種 1 カ月後までの有害事象及び副反応（治験薬との因果関係が否定されない有害事象、以下同様）の発現割合は、14.4%（44/306 例）及び 7.8%（24/306 例）であった。2 例以上に認められた有害事象及び副反応は表 7 のとおりであった。

表 7 追加接種後 1 カ月までに 2 例以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

事象名 (基本語: MedDRA ver.24.0)	本剤 (N=306)	
	有害事象 n (%)	副反応 n (%)
全体	44 (14.4)	24 (7.8)
リンパ節症	16 (5.2)	16 (5.2)
悪心	2 (0.7)	2 (0.7)
注射部位疼痛	2 (0.7)	2 (0.7)
疼痛	2 (0.7)	2 (0.7)
背部痛	2 (0.7)	0
頸部痛	2 (0.7)	1 (0.3)
頭痛	2 (0.7)	1 (0.3)
不安	2 (0.7)	0
接触皮膚炎	2 (0.7)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日（2021 年 6 月 17 日）までに、重篤な有害事象は 1 例（急性心筋梗塞）に認められ、転帰は後遺症を伴い回復又は消失であり、本剤との因果関係は否定された。

データカットオフ日（2021 年 6 月 17 日）までに、死亡及び治験中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 追加接種の臨床的意義について

申請者は、本剤追加接種の臨床的意義について、以下のように説明している。

本剤初回承認後に、初回免疫に係る本剤の有効性に関して、臨床試験や海外の報告等から以下の情報が得られた。

① C4591001 試験の成績

初回免疫から約 6 カ月後の有効性及び免疫原性の成績（データカットオフ：2021 年 3 月 13 日、CTD 5.3.5.1.2）が得られた。

有効性について、第Ⅱ/Ⅲ相パートで初回免疫に係る主要な評価対象集団であった有効性評価可能集団⁵⁾において、治験薬 2 回目接種後の追跡期間（中央値）が約 6 カ月時点の解析の結果、COVID-19 発症⁶⁾に基づく VE [両側 95%CI] は、SARS-CoV-2 感染歴⁷⁾がない被験者（本剤群 20,998 例、プラセボ群 21,096 例）で 91.3% [89.0, 93.2]、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者（本剤群 22,166 例、プラセボ群 22,320 例）で 91.1% [88.8, 93.0] であった。また、本剤 2 回目接種からの期間別の COVID-19 発症に基づく VE [両側 95%CI] は、7 日以上 2 カ月未満：96.2% [93.3, 98.1]、2 カ月以上 4 カ月未満：90.1% [86.6, 92.9]、4 カ月以上：83.7% [74.7, 89.9] であった（治験薬を 1 回以上接種された集団（本剤群 23,040 例、プラセボ群 23,037 例）での解析）。有効性評価可能集団における重症 COVID-19⁸⁾の発症に基づく VE [両側 95%CI] は SARS-CoV-2 感染歴がない被験者で 95.3% [71.0, 99.9]、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者で 95.3% [70.9, 99.9] であった。なお、初回承認時において、COVID-19 発症に基づく VE [95%信用区間] は、SARS-CoV-2 感染歴がない被験者 95.0% [90.3, 97.6] 及び SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者 94.6% [89.9, 97.3] であり、重症 COVID-19 に基づく VE [95%信用区間] は、それぞれ 66.4% [-124.8, 96.3] 及び 66.3% [-125.5, 96.3] であった（コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 2 月 8 日付け））。

免疫原性について、第Ⅰ相パートの被験者における、本剤 30 µg 2 回目接種後 6 カ月時点の中和抗体価の GMT [両側 95%CI] は 18～55 歳（10 例）で 54.7 [24.7, 121.1]、65～85 歳（11 例）で 29.0 [19.4, 43.5] であり、2 回目接種後 1 カ月時点（18～55 歳（11 例）で 179.2 [102.3, 313.8]、65～85 歳（11 例）で 151.6 [58.6, 392.1]）よりも低下した。

さらに、デルタ株の感染拡大時期（2021 年 7 月 1 日～同年 8 月 31 日）の COVID-19 発症について本剤接種時期との関係を検討した。C4591001 試験では、被験者を本剤群とプラセボ群に無作為割付けし、初回免疫の検討を行ったが、プラセボ群の被験者については、治験薬 2 回接種後の観察期間中に被験者の国又は地域で本剤若しくは他の SARS-CoV-2 ワクチンが承認された場合、又は治験薬 2 回接種後 6 カ月を経過した後に、希望者に対して本剤接種の適格性を確認の上、非盲検での本剤接種を可能とした。2021 年 9 月 2 日抽出データを用いて、16 歳以上の被験者で、試験の初期に本剤 2 回接種された集団（本

⁵⁾ 1 回目接種後 19～42 日に 2 回目の治験薬接種を受け、2 回目接種 7 日目までに治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者と定義された。

⁶⁾ 以下の症状が 1 つ以上認められ、鼻腔スワブでの核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された場合と定義：①発熱、②新たな咳嗽又は咳嗽の悪化、③新たな息切れ又は息切れの悪化、④悪寒、⑤新たな筋肉痛又は筋肉痛の悪化、⑥新たな味覚又は嗅覚の消失、⑦咽喉痛、⑧下痢、⑨嘔吐

⁷⁾ 治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前の感染歴

⁸⁾ COVID-19 発症の定義に合致し、以下の状態が 1 つ以上認められる状態と定義：①重度全身性疾患を示唆する安静時の臨床的徴候（呼吸数 30 回/分以上、心拍数 125 回/分以上、SpO₂ 93%以下又は PaO₂/ FiO₂ 300 mmHg 未満）、②呼吸不全（高流量酸素療法、非侵襲性換気、機械換気又は体外式膜型人工肺（ECMO）による治療が必要）、③ショック（収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満、又は昇圧剤の投与が必要）、④急性腎機能障害、肝機能障害又は神経系機能障害、⑤集中治療室への入室、⑥死亡

剤群に割り付けられ、本剤接種された集団 18,727 例）と、試験の後期に本剤 2 回接種された集団（プラセボ群に割り付けられ、後に本剤接種された集団 17,748 例）を対象として、事後解析として COVID-19 発症率を比較した。本剤 2 回目接種から 2021 年 7 月 1 日までの期間（中央値）は、初期に接種された集団で 10.1 カ月（約 97%で 8 カ月以上）、後期に接種された集団で 4.8 カ月（約 90%で 6 カ月未満）であった。COVID-19 発症率は、後期に接種された集団（51.6/1,000 人年）よりも初期に接種された集団（70.3/1,000 人年）で高かった。また、重症 COVID-19 は 3 例で認められ、すべて初期に接種された集団の被験者であった。

② 海外の報告

米国やイスラエルにおいては、2020 年 12 月から初回免疫としての本剤接種が開始され、2021 年 10 月 19 日時点の SARS-CoV-2 ワクチン接種完了率は全人口のそれぞれ 56%及び 64%とされている（<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations#frequently-asked-questions>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））。一方で、これらの国において、本剤 2 回目接種の約 6～8 カ月後に SARS-CoV-2 感染及び COVID-19 発症に対する有効性の低下が認められたとの報告がある（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 1163-6、medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317>、https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_two-dose-vaccination-data.pdf（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））。COVID-19 による入院や重症化に対する本剤の有効性は依然として高いとの報告があるが（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70:1306-11、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70:1156-62）、65 歳以上の集団で重症化に対する本剤の有効性が時間経過とともに低下したとの報告もある（COVID-19 Weekly Data. Division of Epidemiology Public Health Services 11/08/2021 (https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vpb-12082021/he/files_publications_corona_vpb-12082021-01.pdf（最終確認日 2021 年 10 月 19 日）））。

現在、COVID-19 に対して、複数の治療薬が使用可能な状況であるが、COVID-19 のパンデミックが継続している状況で、SARS-CoV-2 ワクチンによる予防対策は依然として重要である。

本剤初回免疫の COVID-19 に対する有効性の持続期間は不明であるが、C4591001 試験の事後解析や海外の報告から本剤の有効性が時間経過とともに低下することが示唆されている。また、C4591001 試験の追跡データから、時間経過に伴う中和抗体価の低下が示されている。医療従事者を対象とした調査では、中和抗体価の低下が本剤接種者における SARS-CoV-2 感染（ブレイクスルー感染）と相関しているとの報告があり（N Engl J Med 2021; 385: 1474-84）、低下した中和抗体価を本剤の追加接種により上昇させることで、COVID-19 に対する予防効果を強化できる可能性がある。

本剤の追加接種に係る検討のために、C4591001 試験のサブスタディを実施し、本剤初回免疫から約 6 カ月経過した被験者に本剤を追加接種したときの免疫原性及び安全性について検討した（7.1 参照）。その結果、追加接種により SARS-CoV-2 に対する高い中和抗体価が得られることが確認された。本剤初回免疫時に確認された有効性、デルタ株に対する中和抗体価及び追加接種に関する海外の報告も踏まえると、本剤追加接種による有効性は期待できると判断した（7.R.2 参照）。また、安全性について、C4591001 試験のサブスタディで、追加接種に係る安全性プロファイルは初回免疫時と同様であり、重大な懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。

これらのことから、本剤初回免疫から約 6 カ月経過した者に本剤を追加接種することで、ブレイクスルー感染による COVID-19 を予防し、デルタ株流行下でも COVID-19 に対する高い防御効果の持続が期待できると判断し、本剤追加接種の臨床的意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の初回審査時に開催された専門協議において、製造販売後に得られたデータから有効性の持続期間が明らかとなった場合は、追加接種の要否について検討する必要性が指摘されていた（コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 2 月 8 日付け））。現時点で本剤の予防効果の持続期間を判断するための指標や、予防効果が期待できる中和抗体価等の閾値は確立していない。C4591001 試験の追跡データから、本剤初回免疫から 6 カ月時点で中和抗体価が低下したとの結果が得られているが、COVID-19 発症予防効果が期待できない水準であるかは不明であり、本剤初回免疫の有効性の持続期間は現時点で明らかになっていない。しかしながら、事後的な解析における予備的な結果ではあるものの、C4591001 試験のデルタ株流行時期の解析において、試験の初期に接種された集団で後期に接種された集団よりも COVID-19 発症率が高い結果であり、その一因として時間経過による本剤の中和抗体価の低下が寄与している可能性は否定できない。

海外では、各国又は地域の保健衛生上の措置として SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫後の追加接種が実施されており、主な国又は地域での本剤追加接種の状況は以下のとおりである。

【イスラエル】

2021 年 7 月 30 日に、本剤による初回免疫を受けた高齢者に対して、本剤 2 回目接種から 5 カ月経過後の追加接種が開始され、順次対象年齢が拡大されている（N Engl J Med 2021; 385: 1393-400）。

【米国】

2021 年 9 月 22 日に、本剤の追加接種に関する緊急使用許可が承認され、本剤による初回免疫を受けた、65 歳以上の者、COVID-19 の重症化リスクが高い 18～64 歳の者、及び職業上又は施設内で SARS-CoV-2 に頻繁に曝露され、重症 COVID-19 を含む COVID-19 の重篤な合併症のリスクが高い 18～64 歳の者に対して、本剤 2 回目接種から少なくとも 6 カ月経過後に追加接種が可能となった。

その後 CDC は、デルタ株が流行の主流であること、米国内での COVID-19 症例が増加していることから、追加接種は、SARS-CoV-2 への曝露リスクが高い人や COVID-19 重症化による合併症のリスクが高い人での、重症化予防効果の増強に役立つとして、以下のように推奨している（<https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0924-booster-recommendations-.html>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））。

本剤 2 回目接種から少なくとも 6 カ月経過後に、

- ・ 65 歳以上の者及び長期療養施設の入所者は、本剤の追加接種を受けることを推奨する
- ・ 基礎疾患を有する 50～64 歳の者は、本剤の追加接種を受けることを推奨する
- ・ 基礎疾患を有する 18～49 歳の者は、個々のベネフィットとリスクを考慮して、本剤の追加接種を受けることができる
- ・ 職業上又は施設内の環境により COVID-19 への曝露及び感染のリスクが高い 18～64 歳の者は、個々のベネフィットとリスクを考慮して、本剤の追加接種を受けることができる

【欧州】

2021 年 10 月 5 日に、本剤による初回免疫を受けた 18 歳以上の者に対して、本剤 2 回目接種から少なくとも 6 カ月経過後に追加接種を可能とする条件付き製造販売承認の一部変更承認がなされた。EMA は、追加接種の使用に関する推奨については、有効性及び安全性データを踏まえて、各国で示すことが

できるとしている（<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））。

本邦では、初回免疫としての SARS-CoV-2 ワクチン接種が急速に進められ、また、新規感染者数も 2021 年 10 月 19 日時点で減少傾向である（<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））。しかしながら、本邦よりも先に SARS-CoV-2 ワクチン接種が開始された海外での感染再拡大の状況を踏まえると、SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫が多くの国民で完了し、複数の COVID-19 に対する治療選択が可能な状態を達成した後も、SARS-CoV-2 の大規模な感染が生じる可能性はあり、それに伴う医療体制の逼迫等も想定される。追加接種により、中和抗体価の時間経過に伴う低下や変異株の流行等の様々な要因により起こりうる COVID-19 に対する予防効果の低下を回復させる可能性を考慮すると、本邦でも今後発生し得る SARS-CoV-2 の感染拡大に対して、医療体制を維持するための対策の一環としても、追加接種に関する検討を行うことは重要である。

臨床試験成績等より、本剤の追加接種について一定の有効性が期待でき（7.R.2 参照）、安全性は忍容可能と判断するものの（7.R.3 参照）、追加接種によるベネフィットリスクバランスは、COVID-19 の流行状況や流行株、個々人の COVID-19 重症化リスクとなる背景因子の有無等により異なり、また、基本的に 12 歳以上のすべての者が接種対象となる初回免疫とも異なると考える。

本剤初回免疫後の時間経過とともに、SARS-CoV-2 感染や COVID-19 発症に対する予防効果の低下を示唆する報告があるが、重症化に対する予防効果は変異株によらず依然として高いとの報告がある（Lancet 2021; 398: 1377-80）。一方で、65 歳以上の集団では重症化に対する予防効果も低下したとする報告もある（COVID-19 Weekly Data, Division of Epidemiology Public Health Services 11/08/2021（https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vpb-12082021/he/files_publications_corona_vpb-12082021-01.pdf（最終確認日 2021 年 10 月 19 日）））。高齢者を含む COVID-19 の重症化リスクの高い者等においては、SARS-CoV-2 感染による重症化や重篤な転帰を防止する観点から、追加接種の一定の臨床的意義があると考えられるものの、現在の本邦における SARS-CoV-2 ワクチン接種状況、感染流行状況等を踏まえると、本剤の初回免疫を受けたすべての者において早急に追加接種が必要な状況ではない。

以上のことから、追加接種の要否については、SARS-CoV-2 の流行状況、流行株、個々の背景因子による COVID-19 の重症化リスクや SARS-CoV-2 への曝露リスクの程度等を踏まえ、追加接種によるベネフィットリスクバランスに基づき判断する必要がある。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 C4591001試験の計画

申請者は、C4591001 試験のサブスタディの計画について、以下のように説明している。

本剤の追加接種の開発に際し、初回免疫後の観察期間中であった C4591001 試験の計画を変更し、本剤 2 回目接種から約 6 カ月経過した 18～55 歳の被験者に対して、本剤追加接種時の免疫原性及び安全性を検討するサブスタディの計画を追加した（7.1.1 参照）。

サブスタディの計画は、FDA のガイダンス「Guidance for Industry: Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19」（計画時：2021 年 2 月発行版）⁹⁾ の変異株に対応するワクチンの開発に関する補遺「Appendix 2: Evaluation of vaccines to address emerging SARS-CoV-2 variants」が、初回

⁹⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日）

免疫と同じ親ワクチンの追加接種の開発にも適用可能であることを FDA に確認した上で、当該補遺に準拠して計画した。

追加接種の時期は、他の感染症ワクチンで初回接種から 6 カ月後に追加接種を行うことが多いこと等を考慮して、本剤 2 回目接種から約 6 カ月とした。

対象年齢は FDA ガイダンス補遺における記載を踏まえ、18～55 歳とした。本剤は初回免疫として、12 歳以上に対して承認されていることから、18～55 歳以外の年齢層には本サブスタディの結果を外挿可能と考えた。

主要評価項目は、FDA ガイダンス補遺における記載を踏まえて、本剤 2 回目接種 1 カ月後に対する本剤追加接種 1 カ月後の、参照株に対する中和抗体価の GMR 及び抗体応答率の差について、非劣性を検証する計画とした。医療従事者を対象とした調査で、本剤の初回免疫を受けた者における SARS-CoV-2 感染が中和抗体価の低下と関連しているとの報告があり (N Engl J Med 2021; 385: 1474-84)、本剤追加接種により中和抗体価を上昇させることで、COVID-19 に対する予防効果を強化できる可能性がある。本サブスタディにおいて追加接種時の有効性評価は計画していないが、本剤初回免疫による高い有効性が確認されていることを踏まえると、FDA ガイダンス補遺の記載に準拠した上述の試験計画に基づき免疫原性を評価し、本剤 2 回目接種 1 カ月後に対する本剤追加接種 1 カ月後の非劣性が示された場合には、本剤追加接種の有効性を説明可能と考える。

また、GMR に係る成功基準について、FDA との協議において、GMR の点推定値が低値となった場合の結果の解釈が困難になると指摘されたことも考慮し、1.5 倍の非劣性マージンを設定することに加えて、点推定値に係る基準を設定した。

機構は、以下のように考える。

追加接種における有効性の評価方法について、SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を評価可能な中和抗体価の閾値は確立していないものの、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の中和抗体価が COVID-19 発症予防効果と相関性を示すことが明らかとなりつつある (Vaccine 2021; 39: 4423-8、Nat Med 2021; 27: 1205-11)。本邦においても、「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方 (補遺 1) 変異株に対するワクチンの評価について」(令和 3 年 4 月 5 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部) で、変異株に対応するワクチンの追加接種後の有効性を、免疫原性の親ワクチンの初回免疫との比較に基づき評価する方法について示しており、SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫が完了した者に同一のワクチンを追加接種した場合の有効性評価については上記の考え方を準用可能と考える。

本剤の初回免疫による COVID-19 発症予防効果は既に確認されていることから、C4591001 試験のサブスタディにおいて免疫原性の評価を行い、本剤 2 回目接種後に対する非劣性を示すことで、本剤追加接種の有効性を説明するとの申請者の方針について一定の理解は可能である。ただし、本剤の有効性については、追加接種による変異株に対する免疫原性の評価や諸外国で得られた追加接種の有用性に関するデータ等も考慮した上で評価する必要がある。

なお、本剤の初回免疫では 16～17 歳や高齢者も含めて本剤の有効性、安全性及び免疫原性が確認されていることから、18～55 歳の成績に基づき他の年齢層での追加接種の有効性や安全性を評価するとの方針を採ることは可能と考えるが、追加接種の対象年齢については本剤の初回免疫の製造販売後に得られた安全性情報や海外の承認・接種状況等を踏まえて総合的に判断する (7.R.4 参照)。

その他、追加接種の時期や用法・用量の適切性については 7.R.4 で議論する。

7.R.2.2 追加接種時の有効性

本剤追加接種時の有効性について、申請者は以下のように説明している。

① C4591001 試験のサブスタディにおける免疫原性の結果

参照株に対する免疫原性について、第Ⅱ/Ⅲ相パートにおいて、本剤追加接種 1 カ月後と本剤 2 回目接種 1 カ月後の中和抗体価の GMR 及び抗体応答率の差について、追加接種後の 2 回目接種後に対する非劣性が示され、追加接種により 2 回目接種を大きく上回る中和抗体価が確認された（7.1.2 参照）。

変異株に対する免疫原性については、第Ⅰ相パートで探索的に評価し、サブスタディ計画時の流行株であったベータ株及び現在の流行株であるデルタ株に対する中和抗体価は表 8 のとおりであり、追加接種により、いずれの変異株でも 2 回目接種後を上回る上昇が確認された。

表 8 第Ⅰ相パートでの中和抗体価^{a)}（全免疫原性解析対象集団）

中和抗体価の測定に用いた中和用ウイルス株	18～55 歳（11 例）			65～85 歳（12 例）		
	GMT [両側 95%CI]		GMR [両側 95%CI] (追加接種後／ 2 回目接種後)	GMT [両側 95%CI]		GMR [両側 95%CI] (追加接種後／ 2 回目接種後)
	追加接種後	2 回目接種後		追加接種後	2 回目接種後	
参照株及びベータ株						
参照株	2119.0 [1229.1, 3653.4]	386.6 [247.4, 604.0]	5.48 [3.18, 9.46]	2031.9 [1232.6, 3349.3]	261.4 [151.9, 450.0]	7.77 [5.25, 11.51]
ベータ株	1546.4 [888.1, 2692.4]	102.9 [56.5, 187.4]	15.02 [8.27, 27.28]	1566.8 [875.2, 2804.7]	75.5 [30.3, 188.4]	20.75 [9.61, 44.78]
参照株及びデルタ株						
参照株	1546.4 [896.9, 2666.0]	310.1 [203.3, 473.0]	4.99 [2.81, 8.84]	1612.7 [875.5, 2970.8]	195.9 [114.7, 334.4]	8.23 [5.08, 13.35]
デルタ株	1321.0 [698.5, 2498.3]	241.0 [180.1, 322.4]	5.48 [3.12, 9.65]	1478.9 [734.9, 2975.8]	123.4 [70.2, 216.9]	11.99 [5.73, 25.08]

a) 中和抗体価は SARS-CoV-2（参照株）及びそのスパイクタンパク質遺伝子をベータ株又はデルタ株の遺伝子に置換したウイルスを用いたブラック減少中和法により測定された。

本剤接種により惹起されるベータ株及びデルタ株に対する抗体の中和活性は、参照株に対する中和活性よりも低いとの報告があるが（N Engl J Med 2021; 384: 1466-8、Nature 2021; 596: 273-5）、本試験の結果では、本剤追加接種後のベータ株及びデルタ株に対する中和抗体価は追加接種後の参照株に対する中和抗体価よりも低いものの、本剤 2 回目接種後の参照株に対する中和抗体価よりも十分高値であった。

なお、高齢者に本剤を追加接種したときの免疫原性については、参照株、ベータ株及びデルタ株のいずれに対しても、本剤追加接種により本剤 2 回目接種後を上回る中和抗体価の上昇が確認された（表 8）。

また、第Ⅰ相及び第Ⅱ/Ⅲ相パートのいずれでも、追加接種後に COVID-19 の発症が報告された被験者はいなかった。SARS-CoV-2 感染については、追加接種前に感染歴のない被験者 1 例で追加接種 40 日後に SARS-CoV-2 スクレオカプシド結合抗体が陽性であったが、無症状であった。

② 海外の疫学研究における結果

本剤追加接種後の有効性に関して、以下の報告等がある。

2021 年 9 月 2 日時点のイスラエル保健省のデータベースから抽出された、本剤初回免疫から 5 カ月以上経過した 60 歳以上の 1,137,804 人のデータに基づき、同年 7 月 30 日～8 月 31 日の期間における、12 日以上前に追加接種を受けた集団と追加接種を受けていない集団での SARS-CoV-2 感染及び重症 COVID-19 の発生率が比較されている（N Engl J Med 2021; 385: 1393-400）。その結果、追加接種を受け

た集団での SARS-CoV-2 感染及び重症 COVID-19 の発生率は、追加接種を受けていない集団よりも、それぞれ 11.3 倍及び 19.5 倍低かった。

対象は 60 歳以上に限定されているものの、本結果からデルタ株流行下における、本剤追加接種の COVID-19 の発症及び重症化に対する予防効果が示唆されていると申請者は考える。

以上より、本剤初回免疫による高い有効性が既に確認されており、C4591001 試験のサブスタディで参照株に対する中和抗体価の GMR 及び抗体応答率の差について、本剤追加接種後の 2 回目接種後に対する非劣性が確認されたこと、並びに探索的な検討ではあるがベータ株及びデルタ株に対しても、追加接種により 2 回目接種後よりも高い中和抗体価が確認されたこと、さらに、本剤追加接種の有効性を示唆するイスラエルの報告も踏まえると、本剤追加接種による有効性は期待できると考える。

なお、変異株については、ベータ株及びデルタ株と共に 2021 年 10 月時点で WHO により VOC に指定されているアルファ株及びガンマ株、並びに VOI に指定されているラムダ株に対する本剤接種後の血清における中和活性は、参照株とほぼ同程度との報告があることから（アルファ株及びガンマ株：N Engl J Med 2021; 384: 1466-8、ラムダ株：bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.13.460163>）、これらの変異株に対しても本剤追加接種の有効性は期待できると考える。なお、WHO により VOI に指定されているミュー株に対する中和活性については、現在、評価中である。

なお、本剤初回免疫から少なくとも 6 カ月経過した 16 歳以上の約 1 万例を対象として、本剤追加接種に係る無作為化プラセボ対照観察者盲検並行群間比較試験を 2021 年 7 月に開始し、現在実施中である。当該試験では、COVID-19 の発症や重症化に対する予防効果及び安全性を検討する計画である。

機構は、以下のように考える。

C4591001 試験において本剤初回免疫により高い COVID-19 発症予防効果が既に確認されている中で、当該試験のサブスタディにおいて、本剤追加接種後の参照株に対する中和抗体価の GMR 及び抗体応答率の差について、2 回目接種後に対する非劣性が確認され、追加接種後の中和抗体価は 2 回目接種よりも数倍高値であった。また、探索的な検討であるが、ベータ株及びデルタ株に対しても、追加接種により 2 回目接種を上回る中和抗体価の上昇が確認された。加えて、追加接種について COVID-19 発症等の臨床的なイベントに基づく有効性を評価した報告は非常に限られており、また、対象集団や観察期間が限定的であることや様々な要因により交絡しうることにより留意が必要であるものの、本剤の追加接種により SARS-CoV-2 感染や重症 COVID-19 の発生率が低下する傾向を示唆する報告もある。以上を総合的に考慮すると、本剤の追加接種により一定の有効性は期待できると判断できる。

ただし、現時点では追加接種後の短期間の免疫原性に係る情報が得られているのみであり、追加接種後の中和抗体価の経時推移や有効性の持続期間に関する情報は得られていない。追加接種を実施する国又は地域は国際社会において段階的に拡大してきており、追加接種を行った際の有効性等の知見も今後報告されると期待することから、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場への情報提供等、追加の対応の必要性について検討する必要がある。また、実施中の追加接種に係る無作為化プラセボ対照観察者盲検並行群間比較試験についても、当該成績が得られた場合には、医療現場への情報提供等、追加の対応を検討する必要がある。

また、次々と新たな変異株が出現していることから、今後も変異株の発現状況及び流行状況に注視し、変異株に対する本剤の有効性や免疫原性について情報収集し、適宜状況に応じた対応を検討する必要がある。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、C4591001 試験のサブスタディにおける本剤追加接種に係る安全性について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相パートで本剤追加接種後 7 日間に認められた反応原性事象について、初回免疫時の 55 歳以下の被験者における発現状況と比較した。結果は表 9 のとおりであり、追加接種後の発現割合はいずれも 2 回目接種後と同程度であり、Grade 3 以上の事象についても、発現割合が高くなる事象はなかった。事象発現日（追加接種日からの日数）（中央値）は、局所反応で 1 日、全身反応で 2～4 日、持続期間（中央値）は局所反応及び全身反応のいずれも 1～2 日であり、2 回目接種後の発現傾向と明らかな違いはなかった。

表 9 本剤接種後 7 日間ににおける接種回別の反応原性事象の発現状況（第Ⅱ/Ⅲ相パート、安全性解析対象集団、55 歳以下）

	追加接種		初回免疫（CTD 5.3.5.1.2）			
接種回	3 回目		1 回目		2 回目	
年齢層	18～55 歳		16～55 歳			
解析対象例数	289 例		2,899 例		2,682 例	
事象名	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
局所反応（全体）	240 (83.0)	—	2,444 (84.3)	—	2,108 (78.6)	—
注射部位疼痛	240 (83.0)	1 (0.3)	2,426 (83.7)	39 (1.3)	2,101 (78.3)	39 (1.5)
腫脹	23 (8.0)	1 (0.3)	184 (6.3)	6 (0.2)	183 (6.8)	7 (0.3)
発赤	17 (5.9)	0	156 (5.4)	7 (0.2)	151 (5.6)	11 (0.4)
全身反応（全体）	223 (77.2)	—	1,979 (68.3)	—	2,034 (75.8)	—
疲労	184 (63.7)	13 (4.5)	1,431 (49.4)	41 (1.4)	1,649 (59.4)	142 (5.3)
頭痛	140 (48.4)	3 (1.0)	1,262 (43.5)	33 (1.1)	1,448 (54.0)	91 (3.4)
筋肉痛	113 (39.1)	4 (1.4)	664 (22.9)	15 (0.5)	1,055 (39.3)	62 (2.3)
悪寒	84 (29.1)	3 (1.0)	479 (16.5)	15 (0.5)	1,015 (37.8)	69 (2.6)
関節痛	73 (25.3)	1 (0.3)	342 (11.8)	5 (0.2)	638 (23.8)	27 (1.0)
下痢	25 (8.7)	0	309 (10.7)	3 (0.1)	269 (10.0)	6 (0.2)
発熱 ^{a)}	25 (8.7)	1 (0.3)	119 (4.1)	8 (0.3)	440 (16.4)	40 (1.5)
嘔吐	5 (1.7)	0	34 (1.2)	0	58 (2.2)	4 (0.1)

発現例数 (%)

a) Grade 分類されていないが、本表では 38.9°C 超を Grade 3 以上とした

また、第Ⅱ/Ⅲ相パートで本剤追加接種後 1 カ月までの有害事象及び副反応の発現割合は 14.4% (44/306 例) 及び 7.8% (24/306 例) であった。主な有害事象はリンパ節症 5.2% (16/306 例) であり、初回免疫後の発現割合 (0.4% (83/21,926 例)、CTD 5.3.5.1.2) よりも高かった。リンパ節症 16 例はすべて本剤との因果関係ありと判断され、追加接種 1～4 日目に、主に腋窩リンパ節で発現し、大部分の症例で 5 日以内に回復した。Grade 3 以上のリンパ節症は 1 例で認められ、転帰は回復であった。リンパ節症の発現割合の増加は、追加接種後に 2 回接種後を上回る高い中和抗体価が認められたことに関連すると考えられるが、ほとんどの場合が軽度で治療を要せずに回復したことから追加接種の実施を妨げるものではないと考える。なお、反応原性事象も免疫応答に関連して発現すると考えるが、前述のとおり、反応原性事象の発現傾向は 2 回目接種と同様であった。

また、第Ⅰ相パートの65～85歳における本剤追加接種後7日間に認められた反応原性事象の発現状況について、初回免疫時と比較した結果は表10のとおりであった。追加接種後の頭痛、筋肉痛及び関節痛の発現割合は2回目接種後よりも高かったが、いずれも第Ⅰ相パート(表3)及び第Ⅱ/Ⅲ相パート(表9)での非高齢者の発現割合よりも低く、初回免疫時に確認された傾向と同様であった。第Ⅰ相パートで追加接種後1カ月までに有害事象は報告されなかった。

表10 本剤接種後7日間に於ける接種回別の反応原性事象の発現状況(第Ⅰ相パート、安全性解析対象集団、65～85歳)

接種回	追加接種		初回免疫(初回申請時CTD 5.3.5.1.1)			
	3回目		1回目		2回目	
解析対象例数	12例		12例		12例	
事象名	全体	Grade 3以上	全体	Grade 3以上	全体	Grade 3以上
局所反応(全体)	8(66.7)	—	9(75.0)	—	8(66.7)	—
注射部位疼痛	8(66.7)	0	9(75.0)	0	8(66.7)	0
腫脹	0	0	0	0	0	0
発赤	0	0	0	0	0	0
全身反応(全体)	8(66.7)	—	3(25.0)	—	7(58.3)	—
疲労	5(41.7)	0	3(25.0)	0	5(41.7)	0
頭痛	5(41.7)	0	0	0	3(25.0)	0
筋肉痛	4(33.3)	0	0	0	3(25.0)	0
悪寒	2(16.7)	0	0	0	2(16.7)	0
関節痛	2(16.7)	0	0	0	1(8.3)	0
下痢	0	0	0	0	0	0
発熱 ^{a)}	0	0	0	0	1(8.3)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0

発現例数(%)

a) Grade分類されていないが、本表では38.9℃超をGrade 3以上とした

重篤な有害事象は第Ⅱ/Ⅲ相パートで1例(急性心筋梗塞)に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

以上のC4591001試験のサブスタディの結果、被験者の多くに反応原性事象が認められ、その他の主な事象としてリンパ節症が認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、接種後短期間で消失していることが確認された。本剤追加接種に係る安全性プロファイルは初回免疫時と同様であり、追加接種において重大な懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られているC4591001試験のサブスタディの結果から、本剤の追加接種に係る安全性プロファイルは初回免疫時と概ね同様であることを確認し、現時点で追加接種において重大な懸念は認められていないと判断した。

ただし、サブスタディでの評価例数は限られていることから、海外情報も含め、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき、適切な対応を検討する必要がある。

また、本剤初回免疫時と同様に、被接種者の多くに認められ、日常生活に影響を及ぼす可能性がある反応原性事象や、本剤初回免疫時よりも発現割合が高かったリンパ節症については、発現時期や持続期間等も含め、医療従事者や被接種者等に対して適切に情報提供する必要がある。

なお、特定の集団における安全性や個別の事象については、以降の項に記載する。

7.R.3.2 基礎疾患を有する者における安全性について

機構は、基礎疾患を有する者における本剤の追加接種に係る安全性について、以下のように考える。

C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートには、基礎疾患（Charlson Comorbidity Index に示される疾患）を有する被験者及び COVID-19 の重症化リスクとされる肥満（BMI 30 kg/m² 以上）の被験者が組み入れられており、サブスタディでも同様に組み入れ可能とされている。初回免疫に係る審査時に、臨床試験に組み入れられた基礎疾患を有する被験者は比較的安定した状態であるが、当該集団における初回免疫時の安全性は全体集団の結果と同様であることを確認した（コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 2 月 8 日付け））。サブスタディにおける全体の評価例数が限られており、部分集団の情報は限定的であるが、全体集団の安全性プロファイルは初回免疫時に確認されたプロファイルと同様であり（7.R.3.1 参照）、現時点までの観察期間の範囲では、基礎疾患を有する者においても、追加接種に係る安全性プロファイルは初回免疫時と大きく異ならないと想定される。

また、本剤の初回免疫に係る製造販売後の安全性情報として第 1 回 PSUR（2021 年 8 月 19 日発行、報告期間：2020 年 12 月 19 日～2021 年 6 月 18 日）において、反応原性事象等において基礎疾患を有する者で、基礎疾患を有さない者よりも重症イベントが多く報告されているが、基礎疾患による影響が否定できず、現時点で初回免疫に関して、当該集団での特段のリスクを示唆するものではないと考える。

以上より、基礎疾患を有する者について、現時点で追加接種の可否に影響する明らかな懸念は認められていないと判断した。

7.R.3.3 その他

7.R.3.3.1 心筋炎・心膜炎

本剤の製造販売後情報等から、SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎のリスクが懸念されている。心筋炎・心膜炎について、申請者は以下のように説明している。

初回免疫における本剤接種後の心筋炎・心膜炎については、第 6 回 SMSR（2021 年 6 月 13 日発行、報告期間：同年 4 月 30 日～同年 5 月 31 日）で主に評価を行っている。申請者の安全性データベースで、2020 年 12 月 1 日～2021 年 5 月 25 日の期間における心筋炎又は心膜炎（MedDRA（基本語））の報告は 495 件（心筋炎 260 件、心膜炎 235 件）であった。心筋炎の報告について、Brighton's Collaboration の診断確実性基準（v.1.4.2）を用いた分類における確定診断例（レベル 1）は 18 件であった。心筋炎及び心膜炎の報告について、ウイルス感染やその他の要因に関する情報は十分得られていないが、報告症例の年齢や性別の傾向は、一般的な心筋炎及び心膜炎と一致しており、予想される背景罹患率を超えていなかった。本剤が 6 億回以上接種された中で、以上の発現状況等を総合的に考慮し、本剤と心筋炎及び心膜炎との関連は示されていないと判断した。当該報告以降も関連情報について情報収集し、毎月発行の SMSR において報告しているが、新たな安全性上の懸念は認められていない。

また、2020 年 12 月 1 日～9 月 30 日の自発報告（EEA 及び米国）における心筋炎又は心膜炎¹⁰⁾について、様々な背景罹患率を用いて、年齢層・性別ごとの O/E 比（接種後 14 日間及び 21 日間のリスクウィンドウ）を算出した。結果は表 11 及び表 12 のとおりであった。米国の報告に基づく解析では、低い背景罹患率を用いた場合は若年層の男女で、中程度又は高い背景罹患率を用いた場合は若年層の男性で、O/E 比が 1 を上回った。EEA の報告に基づく解析では、低い背景罹患率を用いた場合、ほぼすべての年

¹⁰⁾ MedDRA 基本語：心筋炎、好酸球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、過敏性心筋炎、自己免疫性心筋炎、免疫性心筋炎、心膜炎、自己免疫性心膜炎、癒着性心膜炎、収縮性心膜炎、胸膜心膜炎

年齢及び性別で O/E 比が 1 を上回り、中程度又は高い背景罹患率を用いた場合、若年層で O/E 比が 1 を上回った。

表 11 年齢別の心筋炎の O/E 比（累積）〔両側 95%CI〕（米国）

背景罹患率	Low ^{a)}		Mid ^{b)}		High ^{a)}	
年齢	男性	女性	男性	女性	男性	女性
リスクウインドウ：14 日間						
17 歳以下	31.012 [22.155, 42.229]	12.375 [2.552, 36.166]	3.383 [2.417, 4.607]	0.225 [0.046, 0.658]	1.802 [1.287, 2.454]	0.697 [0.144, 2.038]
18～24 歳	4.101 [2.943, 5.563]	2.324 [0.934, 4.788]	2.581 [1.853, 3.502]	0.391 [0.157, 0.805]	0.562 [0.404, 0.763]	0.378 [0.152, 0.779]
25～49 歳	1.196 [0.862, 1.617]	2.088 [1.338, 3.107]	0.674 [0.486, 0.911]	0.342 [0.219, 0.508]	0.198 [0.143, 0.268]	0.379 [0.243, 0.563]
50～59 歳	0.365 [0.099, 0.934]	1.246 [0.570, 2.365]	0.138 [0.038, 0.352]	0.275 [0.126, 0.521]	0.071 [0.019, 0.183]	0.349 [0.160, 0.663]
60～69 歳	0.408 [0.150, 0.887]	0.965 [0.463, 1.774]	0.220 [0.081, 0.478]	0.325 [0.156, 0.597]	0.201 [0.074, 0.438]	0.340 [0.163, 0.625]
70 歳以上	0.451 [0.195, 0.888]	0.537 [0.146, 1.375]	0.264 [0.114, 0.521]	0.117 [0.032, 0.300]	0.304 [0.131, 0.600]	0.107 [0.029, 0.273]
リスクウインドウ：21 日間						
17 歳以下	21.360 [15.328, 28.977]	11.088 [3.021, 28.389]	2.330 [1.672, 3.161]	0.202 [0.055, 0.516]	1.241 [0.891, 1.684]	0.625 [0.170, 1.599]
18～24 歳	3.159 [2.321, 4.200]	1.562 [0.628, 3.217]	1.989 [1.461, 2.644]	0.263 [0.106, 0.541]	0.433 [0.318, 0.576]	0.254 [0.102, 0.523]
25～49 歳	0.861 [0.628, 1.152]	1.578 [1.040, 2.296]	0.485 [0.354, 0.650]	0.258 [0.170, 0.376]	0.143 [0.104, 0.191]	0.286 [0.189, 0.416]
50～59 歳	0.245 [0.067, 0.628]	0.930 [0.446, 1.711]	0.092 [0.025, 0.237]	0.205 [0.098, 0.377]	0.048 [0.013, 0.123]	0.261 [0.125, 0.480]
60～69 歳	0.320 [0.128, 0.659]	0.648 [0.311, 1.192]	0.172 [0.069, 0.355]	0.218 [0.105, 0.401]	0.158 [0.063, 0.325]	0.228 [0.110, 0.420]
70 歳以上	0.341 [0.156, 0.647]	0.361 [0.098, 0.924]	0.200 [0.091, 0.379]	0.079 [0.021, 0.202]	0.230 [0.105, 0.437]	0.072 [0.020, 0.184]

a) ACCESS (vACCine Covid-19 monitoring readinESS) /VAC4EU (Vaccine monitoring Collaboration for Europe) により提供されている背景罹患率（2021 年 8 月 27 日アクセス時点）（<https://vac4eu.org/covid-19-tool/>、最終確認日 2021 年 10 月 19 日）

Low：PHARMO HOSP（オランダ）、High：ARS（イタリア）

b) J Intern Med 2007; 262: 545-54

表 12 年齢別の心筋炎の O/E 比（累積）〔両側 95%CI〕（EEA）

背景罹患率	Low ^{a)}		Mid ^{b)}		High ^{a)}	
年齢	男性	女性	男性	女性	男性	女性
リスクウインドウ：14 日間						
17 歳以下	74.170 [63.378, 86.273]	54.028 [34.249, 81.069]	8.091 [6.914, 9.412]	0.982 [0.623, 1.474]	4.310 [3.683, 5.013]	3.044 [1.930, 4.567]
18～24 歳	21.515 [19.317, 23.895]	13.097 [10.086, 16.724]	13.545 [12.161, 15.043]	2.203 [1.696, 2.813]	2.950 [2.649, 3.277]	2.130 [1.640, 2.720]
25～49 歳	6.151 [5.571, 6.776]	7.589 [6.478, 8.835]	3.467 [3.140, 3.819]	1.242 [1.060, 1.446]	1.019 [0.923, 1.123]	1.376 [1.175, 1.602]
50～59 歳	4.338 [3.497, 5.320]	4.652 [3.590, 5.929]	1.637 [1.319, 2.007]	1.025 [0.791, 1.307]	0.849 [0.685, 1.042]	1.304 [1.006, 1.662]
60～69 歳	1.570 [1.099, 2.173]	2.167 [1.509, 3.014]	0.845 [0.592, 1.170]	0.729 [0.508, 1.014]	0.775 [0.543, 1.073]	0.764 [0.532, 1.062]
70 歳以上	0.923 [0.650, 1.273]	1.725 [1.155, 2.477]	0.541 [0.381, 0.746]	0.376 [0.252, 0.541]	0.624 [0.439, 0.860]	0.343 [0.230, 0.492]
リスクウインドウ：21 日間						
17 歳以下	54.243 [46.608, 62.771]	41.688 [27.232, 61.083]	5.917 [5.084, 6.848]	0.758 [0.495, 1.111]	3.152 [2.708, 3.648]	2.349 [1.534, 3.441]
18～24 歳	15.147 [13.633, 16.784]	9.367 [7.274, 11.875]	9.536 [8.582, 10.566]	1.575 [1.223, 1.997]	2.077 [1.869, 2.302]	1.523 [1.183, 1.931]
25～49 歳	4.660 [4.245, 5.104]	5.583 [4.801, 6.456]	2.626 [2.393, 2.877]	0.914 [0.786, 1.056]	0.772 [0.703, 0.846]	1.013 [0.871, 1.171]
50～59 歳	3.188 [2.596, 3.873]	3.736 [2.953, 4.663]	1.203 [0.980, 1.461]	0.824 [0.651, 1.028]	0.624 [0.508, 0.758]	1.047 [0.828, 1.307]
60～69 歳	1.341 [0.982, 1.789]	1.698 [1.218, 2.303]	0.723 [0.529, 0.964]	0.571 [0.410, 0.775]	0.662 [0.485, 0.883]	0.598 [0.429, 0.812]
70 歳以上	0.734 [0.533, 0.985]	1.431 [1.002, 1.981]	0.430 [0.313, 0.578]	0.312 [0.219, 0.432]	0.496 [0.360, 0.665]	0.284 [0.199, 0.394]

a) ACCESS（vACCine Covid-19 monitoring readinESS）/VAC4EU（Vaccine monitoring Collaboration for Europe）により提供されている背景罹患率（2021 年 8 月 27 日アクセス時点）（<https://vac4eu.org/covid-19-tool/>、最終確認日 2021 年 10 月 19 日）

Low：PHARMO HOSP（オランダ）、High：ARS（イタリア）

b) J Intern Med 2007; 262: 545-54

C4591001 試験のサブスタディでは、本剤追加接種後の心筋炎及び心膜炎は、現時点までに認められていない¹¹⁾。心筋炎・心膜炎は本剤を含む SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの潜在的なリスクであるが、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を与えるものではなく、追加接種においても同様と考える。心筋炎及び心膜炎については、今後も、追加接種時の情報を含め、製造販売後の情報、臨床試験、研究報告等から引き続き情報収集し、必要に応じて適切な対応を行う。なお、今後、本剤接種後の心筋炎及び心膜炎のリスクについて評価する臨床試験を実施予定である。

機構は、以下の国内外の情報について確認した。

CDC により、2021 年 8 月 18 日時点で VAERS（Vaccine Adverse Event Reporting System）に報告された心筋炎又は心膜炎について、ワクチン別、性別、接種回別及び年齢別に解析されている（<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/03-COVID-Su-508.pdf>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））。本剤接種後 7 日以内の接種 100 万回当たりの報告頻度は表 13 のとおりであり、特に若年の男性で多く、2 回目接種後に多く報告されていた。

¹¹⁾ 2021 年 9 月 7 日に心筋炎・心膜炎のモニタリング（追加接種後 4 週間以内の心筋炎・心膜炎の臨床症状の観察、及び症状が報告された場合は心電図、トロポニン濃度の測定等）が試験計画に追加された。

表 13 本剤接種後 7 日以内の心筋炎・心膜炎の報告頻度（接種 100 万回当たり、米国）

年齢	男女		男性		女性	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
12～15 歳	2.6	20.9	4.8	42.6	0.5	4.3
16～17 歳	2.5	34.0	5.2	71.5	0.0	8.1
18～24 歳	1.1	18.5	2.4	37.1	0.0	2.6
25～29 歳	1.0	7.2	1.8	11.1	0.3	1.3
30～39 歳	0.8	3.4	1.1	6.8	0.6	1.0
40～49 歳	0.4	2.8	0.7	4.4	0.1	1.8
50～64 歳	0.2	0.5	0.2	0.5	0.3	0.8
65 歳以上	0.2	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/03-COVID-Su-508.pdf>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日）スライド 13 より「Pfizer」の結果を抜粋

本邦の製造販売後においては、接種開始（2021 年 2 月 17 日）から同年 10 月 3 日までに製造販売業者から 160 例の心筋炎関連事象疑いの報告があり、20 代の男性で報告頻度が高い傾向であった（表 14）。

表 14 本剤接種後の心筋炎・心膜炎の報告頻度（接種 100 万回当たり、国内）

年齢	男性		女性	
	1 回目+2 回目	2 回目	1 回目+2 回目	2 回目
10～19 歳	2.38	2.89	1.41	1.00
20～29 歳	5.75	10.74	0.65	0.51
30～39 歳	1.63	2.00	0.96	0.76
40～49 歳	0.98	0.85	0.58	0.43
50～59 歳	0.51	0.44	0.94	1.09
60～69 歳	1.26	1.03	0.76	0.77
70～79 歳	1.19	0.75	0.63	0.38
80 歳以上	1.02	0.77	1.11	1.19

第 70 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 3 年度第 19 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料 1-1-1 スライド 7（https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00032.html（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））

機構は、本剤接種後の心筋炎・心膜炎リスクについて以下のように考える。

本剤を含む SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種後に報告されている心筋炎・心膜炎は、若年層の男性では他の年齢層と比較して高いものの、頻度はまれであり、無症状又は軽症であることがほとんどであるとされている（Circulation 2021; 144: 471-84 等）。

第 70 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 3 年度第 19 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（2021 年 10 月 15 日合同開催、https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00032.html（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））において、本剤を含む SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの初回免疫後の心筋炎関連事象について議論され、mRNA ワクチン接種後の心筋炎関連事象の発症率は、COVID-19 に伴う心筋炎の発症率よりも低いことから、添付文書等で注意喚起を行った上で、若年層の男性も含め、引き続き接種可能と判断された（10 代・20 代の男性と保護者の方へのお知らせ 新型コロナワクチン接種後の心筋炎・心膜炎について（厚生労働省）<http://www.mhlw.go.jp/content/000844011.pdf>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））。

一方、これまでに本剤の追加接種を受けた例数は非常に限られており、本剤追加接種後の心筋炎・心膜炎の発現頻度、重症度、背景別のリスク等は現時点で不明である。心筋炎・心膜炎については、初回免疫と同様に注意喚起を行い、初回免疫における情報や海外情報も含め、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき、適切な対応を検討する必要がある。

7.R.3.3.2 本剤初回免疫時の安全性検討事項に関する内容について

申請者は、第1回 PSUR（2021年8月19日発行、報告期間：2020年12月19日～2021年6月18日）において、本剤初回免疫の製造販売後に認められた安全性情報を取りまとめており、初回承認時における重要な潜在的风险である VAED/VAERD¹²⁾ 及び重要な不足情報である妊婦又は授乳婦に接種した際の安全性に関して、以下の内容を報告し、新たな安全性シグナルは認められず、引き続き情報収集する旨を説明している。

① VAED/VAERD

VAED/VAERD の可能性のある症例として 631 例が報告された。そのうち 47 例は初回接種後早期に発症したため、VAED/VAERD に関連する事象ではないと判断された。残りの 584 例について、1,261 件¹³⁾ の重篤な事象が報告され、425 例で SARS-CoV-2 感染が確認されたが、明確に VAED/VAERD と判断可能な症例はなかった。

② 妊婦・授乳婦への接種

1,661 件の妊娠中の自発報告があり、妊娠中の母親の曝露（臨床症状を伴う事象なし）に関する報告 659 件、母親の臨床症状を伴う事象の報告 945 件、胎児・乳児の報告 57 件であった。母親の臨床症状を伴う事象の報告のうち、10 件以上で報告された妊娠関連事象は、自然流産 275 件、膣出血 27 件、稽留流産 21 件、胎児死亡 16 件であった。胎児・乳児の報告の内訳は、先天異常を伴わない出生児の報告 18 件、自然流産 14 件、先天異常を伴う出生児の報告 9 件、死産 9 件、選択的妊娠中絶 7 件であった。

966 件の授乳に関する自発報告があり、このうち乳児の報告は 802 件、母親の報告は 164 件であった。乳児の報告のうち 147 件が臨床症状を伴う事象の報告であり、10 件以上報告された事象は発熱 32 件、発疹 19 件、下痢 11 件、乳児易刺激性 11 件、倦怠感 10 件であった。

機構は、以下のように考える。

本剤初回承認時における重要な潜在的风险とされた VAED/VAERD 及び重要な不足情報とされた妊婦・授乳婦への接種に関して、製造販売後に認められた安全性情報を確認し、現時点で、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす懸念を示唆する情報は得られていないと考える。今後、追加接種時の情報や海外情報も含め、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき適切な対応を検討する必要がある。

なお、妊婦及び授乳婦における接種について、初回承認時にはヒトに本剤を接種した際の情報は限定的であったが、海外製造販売後情報の蓄積¹⁴⁾ や海外の関連学会等での SARS-CoV-2 ワクチン接種に関する推奨内容¹⁵⁾ 等を踏まえ、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会及び日本産婦人科感染症学会は妊産

¹²⁾ VAED/VAERD の検索条件：①ワクチン関連疾患増強又はワクチン関連重症化呼吸器疾患（MedDRA 基本語）、②ワクチンが無効との報告、且つ重症又は非特定の COVID-19 を示す可能性のある事象（呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、COVID-19 肺炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群等（MedDRA 基本語））のうち 1 つ以上の報告

¹³⁾ 主な事象名は、呼吸困難 180 件、COVID-19 肺炎 179 件、下痢 111 件、呼吸不全 52 件、嘔吐 50 件

¹⁴⁾ CDC : Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States (https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2F%2Finfo-by-product%2Fclinical-considerations.html#pregnant（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））

¹⁵⁾ The American College of Obstetricians and Gynecologists : Statement of Strong Medical Consensus for Vaccination of Pregnant Individuals Against COVID-19 (<https://www.acog.org/news/news-releases/2021/08/statement-of-strong-medical-consensus-for-vaccination-of-pregnant-individuals-against-covid-19?fbclid=IwAR00YKT64YvN5yq4NwuB-oiLuGs1H2vgPhqsydYsR9ZDAPyXYQpbKk090F4>（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））、COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding (https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/3040/COVID_vaccine_Patients_JULY_29_2021_final.pdf（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））

婦向けに「新型コロナウイルス（メッセンジャーRNA）ワクチンについて（第2報）」（令和3年8月14日付け）（https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210814_COVID19_02.pdf（最終確認日 2021 年 10 月 19 日））を公表し、妊婦及び授乳婦に対する SARS-CoV-2 ワクチンの接種を推奨している。

7.R.4 用法・用量について

申請時の追加接種に係る用法・用量は、1 回 0.3 mL を筋肉内接種と設定されている。また、添付文書における用法・用量に関連する注意の項において、「追加接種は 16 歳以上の者に、通常、2 回目の接種から約 6 カ月の間隔で接種できる。」と記載されている。

機構は、「7.R.1 追加接種の臨床的意義について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の検討、並びに 7.R.4.1～7.R.4.3 での検討の結果、以下のように考える。

追加接種に係る用法・用量について、1 回 0.3 mL を筋肉内接種と設定することは可能と判断した。

添付文書の用法・用量に関連する注意について、追加接種の時期等に関しては、通常、本剤 2 回目の接種から少なくとも 6 カ月経過した後に 3 回目接種できるとし、対象年齢は 18 歳以上とすることが適切と考える。また、SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットリスクバランスに基づき、追加接種の要否を判断する必要があることについても、用法・用量に関連する注意で注意喚起する必要がある（7.R.1 参照）。

7.R.4.1 用量設定について

申請者は、本剤の追加接種の用量設定について、以下のように説明している。

C4591001 試験のサブスタディの計画において、本剤の追加接種の用量として、初回免疫と同じ 30 µg を設定した。その結果、免疫原性の評価について事前に設定した基準を達成したこと等から有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性プロファイルについては、初回免疫時と概ね同様であり、重大な懸念は認められなかったことから（7.R.3 参照）、本申請において、本剤の追加接種の用量として 30 µg（接種量として 0.3 mL）を設定した。

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の検討を踏まえ、本剤の追加接種の用量として、初回免疫の用量と同じ、30 µg（接種量として 0.3 mL）を設定することは可能と判断した。

7.R.4.2 追加接種の時期（初回免疫と追加接種の間隔）について

申請者は、以下のように説明している。

C4591001 試験のサブスタディでは、他の感染症ワクチンで初回接種から 6 カ月後に追加接種を行う場合が多いこと等を考慮して、本剤 2 回目接種から約 6 カ月（第 I 相パートでは 6～12 カ月、第 II/III 相パートでは 5～7 カ月）経過した被験者に対して、追加接種を検討した。その結果、有効性は期待でき、良好な安全性プロファイルが確認された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。本剤 2 回目接種から追加接種までの実際の間隔（中央値（範囲））は、第 I 相パートでは 18～55 歳の集団で 8.2（7.9～8.8）カ月、65～85 歳の集団で 8.4（8.2～8.5）カ月、第 II/III 相パートでは 6.8（4.8～8.0）カ月であった。

また、C4591001 試験の初回免疫後の追跡データにおいて、本剤の初回免疫後の中和抗体価は、2 回目接種後 6 カ月時点で低下していることが確認され、海外の観察研究等において、本剤 2 回目接種後約 6～8 カ月で有効性が低下するとの報告がある（7.R.1 参照）。

以上を踏まえ、本剤 2 回目接種と追加接種の間隔として、約 6 カ月と設定することは適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

現時点で、本剤初回免疫後の有効性の持続期間について明確な結論は得られておらず、また、追加接種の時期について、他の期間を検討したデータは得られていないが、臨床試験での検討結果に加え、米国及び欧州で「本剤 2 回目接種から少なくとも 6 カ月後」に追加接種が可能とされていること等を踏まえると、本邦でも「本剤 2 回目接種から少なくとも 6 カ月後」と設定することは可能と考える。

ただし、適切な追加接種の時期は個々の COVID-19 に対するリスク等によって異なる可能性があることから、実際の運用については別途検討が必要である。

なお、初回免疫として他の SARS-CoV-2 ワクチンを接種された人に本剤を追加接種した場合のデータは得られていないことについて、添付文書等で適切に情報提供する必要がある。

7.R.4.3 対象年齢について

申請者は、対象年齢について、以下のように説明している。

本剤初回免疫については、12 歳以上で接種可能とされていることから、C4591001 試験のサブスタディにおける 18～55 歳の追加接種に係る成績を、その他の年齢層に外挿することとした（7.R.2.1 参照）。その上で、追加接種を可能とする対象年齢は、本剤初回免疫後少なくとも 6 カ月間の安全性が確認されている年齢層である 16 歳以上と設定した。

機構は、提出された成績、及び本審査は「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 3 年 10 月 11 日付け薬生薬審発 1011 第 1 号）に基づく審査であること等を踏まえ、現時点では、欧米と同様に対象年齢を 18 歳以上とすることが適切と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、C4591001 試験の成績から本剤追加接種に係る安全性プロファイルは初回免疫時と概ね同様であり、追加接種時の特有の安全性の懸念は認められていないことから、追加接種に関する製造販売後の情報収集は不要と考える旨説明している。

機構は、本剤追加接種に関する情報は限定的であり、日本人における情報は得られていないこと等を踏まえると、国内で本剤追加接種に係る安全性情報の収集を行い、適切に情報提供する必要があると考え、申請者に追加接種に係る製造販売後の対応について検討するよう求めた。

申請者は、機構の意見を理解し、国内使用実態下における安全性情報の収集について検討する旨回答した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

9. 報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する追加接種について、一定の有効性は期待でき、安全性について重大な懸念は認められておらず、許容可能と考える。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえたベネフィットリスクバランスの判断の下で、本品目の追加接種を可能とすることは、一定の臨床的意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

特例承認に係る報告（2）

令和3年11月2日

申請品目

[販 売 名] コミナティ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）
（有効成分名：トジナメラン）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20 達第8号）の規定により、指名した。

1.1 追加接種の臨床的意義について

専門協議では、専門委員から、報告（1）の「7.R.1 追加接種の臨床的意義について」の機構の判断を支持する意見に加えて、SARS-CoV-2 への曝露リスクが高い者、追加接種を希望する者等に対して、追加接種が可能な状況にしておく必要があるとの意見が出された。

1.2 有効性及び安全性について

専門協議では、専門委員から、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ・ 申請者が2021年10月21日付けで発出したプレスリリース（<https://www.businesswire.com/news/home/20211021005491/en/>（最終確認日 2021 年 10 月 29 日））で、本剤追加接種に係る無作為化プラセボ対照観察者盲検並行群間比較試験の有効性（COVID-19 の発症予防効果）に関する中間解析結果が公表されており、その内容からも本剤追加接種の有効性は支持される可能性があると考える。
- ・ 現時点では、本剤追加接種後の短期間かつ限られた集団のデータが得られているのみであり、本剤追加接種に係る有効性、免疫原性及び安全性については、今後も臨床試験、臨床研究、使用実態下の情報等から情報収集し、得られた情報を踏まえて適切に対応する必要がある。特に、本剤追加接種後の細胞性免疫に関しても、今後情報収集し、得られた情報は公表してほしい。

機構は、以上の専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は、今後も情報収集に努め、得られた知見を踏まえて、適切に対応する旨回答した。

1.3 用法・用量について

専門協議では、報告（1）の「7.R.4 用法・用量について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック、アナフィラキシー	・ 心筋炎、心膜炎 ・ ワクチン接種に伴う疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease（VAED））及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease（VAERD））	・ 妊婦又は授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 製造販売後臨床試験（C4591005 試験） ・ 承認後早期に接種される被接種者（医療従事者）を対象とした一般使用成績調査（追跡調査）（C4591006） ・ COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象とした特定使用成績調査（C4591019） ・ 海外第 2/3 相試験（C4591001 試験） ^{a)} ・ 妊婦対象海外第 2/3 相試験（C4591015 試験）	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ^{a)} ・ 被接種者向け資材（新型コロナワクチン コミナティを接種される方とご家族へ）の作成と提供 ^{a)} ・ 副反応発現状況の定期的な公表

a) 追加する用法及び用量に関しても実施

なお、報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」において、申請者は、国内使用実態下における安全性情報の収集について検討する旨説明していた。申請者は現時点の検討状況について、以下のように説明している。

本剤の初回免疫に関しては、2 回目接種後 28 日までの安全性情報の収集が「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）」（令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）として、国主導で実施された。仮に、本剤の追加接種でも同様の国主導のコホート調査等が実施される場合、申請者が別途調査を計画すると、目的や対象者が重複し、医療機関の負担になる可能性が懸念される。したがって、今後、追加接種に係る国主導のコホート調査等の計画の有無が判明次第、本剤追加接種の国内使用実態下の安全性情報収集の方策について決定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2. 特例承認に係る報告（1）の訂正事項

報告（1）について、以下のとおり訂正した。なお、本訂正後も報告（1）の結論に影響はない。

頁	行	訂正前	訂正後
2	23	欧州では同年 10 月 8 日に追加接種に	欧州では同年 10 月 5 日に追加接種に
10	37～ 38	【欧州】 2021 年 10 月 8 日に、本剤による初回免疫を受けた	【欧州】 2021 年 10 月 5 日に、本剤による初回免疫を受けた

（下線部変更）

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 11 年 2 月 13 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

（変更なし）

[用法・用量]

本剤を日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈する。

初回免疫の場合、1 回 0.3 mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する。

追加接種の場合、1 回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

（下線部追加・変更）

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第14条の3第2項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第28条第3項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第2号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (2) 第3号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (3) 第4号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第79条第1項の規定に基づき、以下の条件を付したと。
 - (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 - (2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
 - (3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
 - (4) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく承認であるため、同法第75条の3の規定により、同法第14条の3第1項各号のいずれかに該当しなくなつたと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	Body mass index	体格指数
BNT162b1	－（該当なし）	SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の RBD をコードする mRNA を含有する候補ワクチン
BNT162b2 _{SA}	－（該当なし）	ベータ株を標的とした候補ワクチン
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	アメリカ疾病予防管理センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SMSR	Summary Monthly Safety Report	－
VAED	Vaccine-associated enhanced disease	ワクチン接種に関連する疾患増悪
VE	Vaccine Efficacy	ワクチン効果
VAERD	Vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪
VOC	Variants of concern	懸念される変異株
VOI	Variants of interest	注目すべき変異株
WHO	World Health Organization	世界保健機関
医薬品医療機器等法	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）
医薬品医療機器等法施行令	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年政令第 11 号）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
参照株	－（該当なし）	USA-WA1/2020 株
本剤	－（該当なし）	コミナティ筋注
報告（1） / （2）	－（該当なし）	特例承認に係る報告（1） / （2）