

審議結果報告書

令和 4 年 1 月 20 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5～11歳用
[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11月10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 4 年 1 月 20 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、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. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
3. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応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。
4. 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。

5. 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。
6. 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。

特例承認に係る報告書

令和4年1月11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 5～11 歳用
- [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11月10日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にトジナメラン 0.130 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、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- [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11月25日付け薬生薬審発1125第14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5～11歳の小児におけるSARS-CoV-2による感染症の予防に対する有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は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 1.3 mL にて希釈する。

1回 0.2 mL を合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

[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 1 号関係
本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (2) 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。
 - (3) 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ように必要な措置を講じること。
 - (4) 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) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (3) 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。
 - (4) 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。
 - (5) 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。
 - (6) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。
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ったと認めるとき、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 12 月 15 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 5～11 歳用
[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 11 月 10 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にトジナメラン 0.130 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 1.3 mL にて希釈する。

1 回 0.2 mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する。

[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	23
9. 報告（1）作成時における総合評価	23

[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

本薬は、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、本邦では、本薬を含有する「コミナティ筋注」が「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能・効果で、2021 年 2 月に製造販売承認された。本邦では 12 歳以上を対象に「コミナティ筋注」を含む SARS-CoV-2 ワクチン接種が進められ、2021 年 12 月 10 日時点で全国民の 7 割以上が SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種を完了しており (<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (最終確認日：2021 年 12 月 10 日))、本邦の SARS-CoV-2 新規陽性者数は低値で推移している (<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html> (最終確認日：2021 年 12 月 10 日))。

小児の COVID-19 は比較的軽症で、重症化することはまれとされているが (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Children_and_adolescents-2021.1 (最終確認日：2021 年 12 月 10 日))、入院治療等を要する症例も一定数報告されている (J Pediatric Infect Dis Soc. 2021 Sep 6;piab085. doi: 10.1093/jpids/piab085)。また、SARS-CoV-2 に感染した一部の小児において、発熱や多臓器障害を伴う MIS-C/PIMS (小児多系統炎症性症候群) が報告されており (「小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C/PIMS) 診療コンセンサスステートメント」 http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916_mis-c_c_s.pdf (最終確認日：2021 年 12 月 10 日))、海外では死亡例も報告されている (JAMA Pediatr 2021; 175: 837-45)。

本剤の開発に際し、申請者は小児を対象とした海外第 I/II/III 相試験 (C4591007 試験) を実施した。当該試験において、5～11 歳の小児における免疫原性及び安全性が確認されたことを根拠として、2021 年 10 月 29 日に米国で 5～11 歳の小児に対する本剤の緊急使用許可がなされ、同年 12 月 8 日時点で米国、欧州等 15 の国又は地域で製造販売承認又は使用許可がなされている。

今般、本邦においても、当該試験を根拠として、5～11 歳の小児に係る用法・用量の追加及び 5～11 歳用の製剤として本剤の剤形追加に係る製造販売承認申請が行われた。

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 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第 14 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申請に合わせ、接種対象者に対して新たな製剤が使用されることから、剤形追加に係る医薬品としても申請され、品質に係る資料等が提出されている。

2.R 機構における審査の概略

本剤は、1 バイアル (1.3 mL) あたりトジナメラン 0.130 mg を含有する複数回接種用のバイアルである。本剤は、既承認製剤 (コミナティ筋注) と有効成分含量及び濃度、脂質含量及び濃度、並びに添加剤成分が異なる。提出された資料に基づき審査を行った結果、本剤の品質に関して特段の問題は認められなかった。なお、有効期間の設定については検討中であり、報告 (2) に記載する。

2.R.1 1 バイアルからの採取可能な回数について

申請者は、本剤 1 バイアルから採取可能な回数について、以下のように説明している。

本剤は、表示容量 1.3 mL に対し、生理食塩水 1.3 mL で希釈し、1 接種あたり 0.2 mL を使用する製剤である。採取容量試験及び理論的評価により、デッドボリュームが少ない注射シリンジ及び注射針を用

いた場合、1 バイアルから 0.2 mL を 10 回分採取できることを確認した。本剤 1 バイアルから採取可能な回数については、医療現場に情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

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（C4591007 試験）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、海外第 I / II / III 相試験（C4591007 試験）の成績が提出された。C4591007 試験では、健康小児を対象として複数の年齢層（6 カ月～1 歳、2～4 歳、5～11 歳等）での評価が計画されているが、本申請では表 1 に示す 5～11 歳の年齢層に係る成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する資料の概要

実施地域	試験名	パート	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	C4591007	第 I 相	5～11 歳の健康小児 ^{a)}	49 例 10 µg 群：16 例 20 µg 群：17 例 30 µg 群：16 例 ^{b)}	本薬 ^{c)} 10、20 又は 30 µg を 21 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 忍容性 免疫原性
		第 II / III 相	5～11 歳の健康小児 ^{a)}	先行グループ： 2,285 例（本薬 1,528 例、プラセボ 757 例） 追加グループ： 2,394 例（本薬 1,598 例、プラセボ 796 例）	本薬 ^{c)} 10 µg 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種	免疫原性 安全性 忍容性

a) 状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む

b) 1 回目は 16 例に 30 µg が接種されたが、2 回目接種において 4 例に 30 µg を接種したところ、全例で発熱が認められたこと等から、残り 12 例に対しては 2 回目の用量として 10 µg が接種された。

c) 既承認製剤（コミナティ筋注）（充てん量：0.45 mL）と組成が同一で充てん量が異なる製剤（充てん量：0.2 mL）

7.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：C4591007 試験、実施期間 第Ⅰ相パート：2021 年 3 月～継続中（データカットオフ日 2021 年 7 月 16 日）、第Ⅱ/Ⅲ相パート：2021 年 3 月～継続中（データカットオフ日 先行グループ¹⁾：2021 年 9 月 6 日、追加グループ²⁾：2021 年 10 月 8 日））

7.1.1 第Ⅰ相パート

5～11 歳の健康小児（状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む）（目標被験者数：48 例（各用量群 16 例））における本薬の安全性、忍容性及び免疫原性の検討並びに用量設定を目的とした多施設共同無作為化非盲検試験が米国の 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10 µg、20 µg 又は 30 µg を 21 日間隔で 2 回（Day 1 及び Day 19～23）、筋肉内接種することとされた。

無作為化された 49 例（10 µg 群：16 例、20 µg 群：17 例、30 µg 群：16 例、以下同順）のうち、本薬を 1 回以上接種された 48 例（16 例、16 例、16 例）が安全性解析対象集団とされた。30 µg 群について、1 回目は 16 例全例に 30 µg が接種されたが、2 回目接種において初めの 4 例全例で発熱が認められたこと等から、データ評価委員会³⁾により以降の 30 µg の接種中止が決定され、残り 12 例には本薬 10 µg が接種された。当該経緯を踏まえ、30 µg 群の免疫原性評価は行われなかった。10 µg 群及び 20 µg 群で本薬を 1 回以上接種された 32 例（10 µg 群：16 例、20 µg 群：16 例、以下同順）のうち、本薬接種後 1 回以上の有効な免疫原性の結果が得られなかった 1 例を除く 31 例（15 例、16 例）が全評価免疫原性集団とされ、そのうち 2 回目接種から規定された期間内（6～8 日）に免疫原性の測定結果が得られなかった 1 例を除く 30 例（15 例、15 例）が評価可能免疫原性集団とされた。

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）⁴⁾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））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（治験薬各回接種後 7 日間に被験者日誌で収集される反応原性事象除く）：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 1 カ月
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から最終接種後 6 カ月

治験薬各回接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 2 のとおりであった。

¹⁾ 7.1.2.1 参照

²⁾ 7.1.2.2 参照

³⁾ C4591007 試験のチームから独立したファイザー社内のメンバーで構成される委員会。本委員会では第Ⅰ相パートの安全性及び免疫原性データに基づき、低用量から高用量への移行、接種中止、次相に移行する用量等が決定される。

⁴⁾ <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 12 月 10 日）

表 2 治験薬各回接種後 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	接種回	用量			
		10 µg 群 (N=16)	20 µg 群 (N=16)	30 µg 群 (2 回目 30 µg) (N=4)	30 µg 群 (2 回目 10 µg) (N=12)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応					
注射部位疼痛	1 回目	14 (87.5)	15 (93.8)	4 (100)	10 (83.3)
	2 回目	14 (87.5)	12 (75.0)	4 (100)	11 (91.7)
発赤	1 回目	2 (12.5)	0	4 (100)	2 (16.7)
	2 回目	6 (37.5)	3 (18.8)	3 (75.0)	2 (16.7)
腫脹	1 回目	3 (18.8)	1 (6.3)	2 (50.0)	1 (8.3)
	2 回目	5 (31.3)	3 (18.8)	2 (50.0)	0
全身反応					
発熱	1 回目	1 (6.3)	1 (6.3)	0	4 (33.3)
	2 回目	2 (12.5)	3 (18.8)	4 (100)	0
疲労	1 回目	8 (50.0)	11 (68.8)	4 (100)	6 (50.0)
	2 回目	11 (68.8)	10 (62.5)	4 (100)	9 (75.0)
頭痛	1 回目	4 (25.0)	5 (31.3)	3 (75.0)	4 (33.3)
	2 回目	8 (50.0)	9 (56.3)	3 (75.0)	4 (33.3)
悪寒	1 回目	0	4 (25.0)	2 (50.0)	2 (16.7)
	2 回目	5 (31.3)	7 (43.8)	3 (75.0)	4 (33.3)
嘔吐	1 回目	0	1 (6.3)	0	1 (8.3)
	2 回目	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)
下痢	1 回目	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0
	2 回目	1 (6.3)	0	2 (50.0)	0
筋肉痛	1 回目	2 (12.5)	4 (25.0)	4 (100)	0
	2 回目	0	3 (18.8)	2 (50.0)	1 (8.3)
関節痛	1 回目	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (25.0)	1 (8.3)
	2 回目	0	0	1 (25.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

また、治験薬最終接種後 1 カ月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、表 3 のとおりであった。合計 2 例以上に認められた有害事象は、反応原性事象として収集されている事象である注射部位疼痛（10 µg 群 1 例及び 30 µg 群（2 回目 10 µg）2 例）及び関節痛（10 µg 群及び 30 µg 群（2 回目 30 µg）各 1 例）の他、リンパ節症（20 µg 群及び 30 µg 群（2 回目 30 µg）各 1 例）及び蟻虫症（20 µg 群 2 例）であった。リンパ節症及び蟻虫症のうち、本薬との因果関係が否定されなかった事象は、リンパ節症 1 例（30 µg 群）であり、転帰は回復であった。

表 3 治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	用量			
	10 µg 群 (N=16)	20 µg 群 (N=16)	30 µg 群 (2 回目 30 µg) (N=4)	30 µg 群 (2 回目 10 µg) (N=12)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	7 (43.8)	5 (31.3)	2 (50.0)	3 (25.0)
副反応	4 (25.0)	2 (12.5)	2 (50.0)	3 (25.0)

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日（2021 年 7 月 16 日）までに死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性について、評価可能免疫原性集団における治験薬 2 回目接種 7 日後の GMT [両側 95%CI] は、10 µg 群で 4,162.6 [2,584.7, 6,704.0]、20 µg 群で 4,583.4 [2,802.9, 7,494.8] であった。

7.1.2 第Ⅱ/Ⅲ相パート

5～11 歳の健康小児（状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む）における本薬の免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした多施設共同無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外 4 カ国（米国、フィンランド、ポーランド及びスペイン）81 施設で実施された。被験者、治験責任医師、治験実施施設のスタッフ（治験薬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）は盲検とされた。

用法・用量は、治験薬（本薬 10 µg 又はプラセボ）を 21 日間隔で 2 回（Day 1 及び Day 19～23）、筋肉内接種することとされた。

5～11 歳の年齢層における目標被験者数は、当初 2,250 例（本薬群とプラセボ群に 2:1 で無作為割付（本薬群 1,500 例、プラセボ群 750 例、以下同順））と設定されたが、より多くの安全性データを収集する旨、試験実施中に FDA から要請があり、2,250 例（1,500 例、750 例）が追加され、計 4,500 例（3,000 例、1,500 例）⁵⁾ に変更された（治験実施計画書改訂第 2 版、20██年██月██日）。

7.1.2.1 先行グループ

無作為化された 2,285 例のうち、治験薬が 1 回以上接種された 2,268 例（本薬群 1,518 例、プラセボ群 750 例、以下同順）⁶⁾ が安全性解析対象集団とされた。また、免疫原性評価例数として 450 例を収集するため、第Ⅱ/Ⅲ相パート開始前に無作為化された被験者のうち、すべての実施国の全治験実施施設での最初の約 6 例を抽出することとされ、計 485 例（322 例、163 例）が免疫原性評価の対象とされた。このうち、治験薬を 2 回接種され、治験薬 2 回接種後に 1 回以上の有効な免疫原性の結果が得られた 441 例（294 例、147 例）が評価可能免疫原性集団とされ、そのうち治験薬 2 回目接種後 1 カ月までに SARS-CoV-2 感染歴のない 394 例（264 例、130 例）が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

また、免疫ブリッジングの解析（免疫ブリッジングの計画については 7.R.1 参照）における比較対照として C4591001 試験で治験薬 2 回接種を受けた 16～25 歳の年齢層の被験者から無作為に抽出された 350 例（300 例、50 例）のうち、治験薬 2 回接種後に 1 回以上の有効な免疫原性の結果が得られた 320 例（273 例、47 例）が評価可能免疫原性集団とされ、そのうち治験薬 2 回目接種後 1 カ月までに SARS-CoV-2 感染歴のない 298 例（253 例、45 例）が免疫原性の主要な解析における比較対照とされた。

免疫原性について、主要評価項目は、過去に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における治験薬 2 回目接種後 1 カ月時点の SARS-CoV-2 の中和抗体価（50%中和抗体価）とされ、C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの 16～25 歳の集団に対する GMT の比である GMR 及び当該年齢層との抗体応答率（抗体価がベースライン値（ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ 値）から 4 倍以上に上昇した被験者の割合）の差が算出された。なお、両主要評価項目を逐次的に検討することとされ、初めに GMR について評価を行い、事前に設定された成功基準が達成された場合には抗体応答率について評価を行うこととされた。

⁵⁾ 計画当初、申請者は、米国における承認の要件として、小児の安全性データベースとして少なくとも 3,000 例必要とされていることから、小児の他の年齢層で本薬の開発を進めていることも踏まえて、5～11 歳の小児の本薬群の例数として 1,500 例、プラセボ群 750 例（計 2,250 例）と設定した。その後、FDA から当該年齢層で本薬群の安全性データとして少なくとも 3,000 例を収集するよう要請されたことから、計 4,500 例（本薬 3,000 例、プラセボ群 1,500 例）に変更された。免疫原性評価については、C4591007 試験（5～11 歳）の本薬群及び C4591001 試験（16～25 歳）本薬群の免疫原性サブセットにおける被験者数をそれぞれ 225 例とし、GMT の群間差（対数変換値）を -0.2、標準偏差（対数変換値）を 0.65 と仮定し、免疫ブリッジングの評価の基準として GMR を 0.67 とした場合、検出力は 90.4%となる。また、各群の抗体応答率を 90%と仮定し、免疫ブリッジングの評価の基準として抗体応答率の差を 10%とした場合、検出力は 92.6%となる。さらに、評価不能割合を 25%と仮定し、目標被験者数は各試験の本薬群でそれぞれ 300 例とされた。なお、C4591007 試験（5～12 歳）のプラセボ群については、本薬群の目標被験者数の半数である 150 例とされた。

⁶⁾ プラセボ群に割り付けられたが、誤って本薬が接種された 1 例については、本薬群として評価された。

治験薬 2 回目接種 1 カ月後の中和抗体価は表 4 のとおりであり、GMR について、事前に設定された成功基準（両側 95%CI の下限値が 0.67 を上回り、点推定値は 0.8 以上）が達成された。

表 4 中和抗体価（評価可能免疫原性集団）

C4591007 試験（5～11 歳）				C4591001 試験（16～25 歳）				GMR 〔両側 95%CI〕 (5～11 歳本薬群／ 16～25 歳本薬群)
本薬 10 μg		プラセボ		本薬 30 μg		プラセボ		
N	GMT ^{a)} 〔両側 95%CI〕	N	GMT ^{a)} 〔両側 95%CI〕	N	GMT ^{a)} 〔両側 95%CI〕	N	GMT ^{a)} 〔両側 95%CI〕	
264	1197.6 〔1106.1, 1296.6〕	130	10.7 〔9.7, 11.8〕	253	1146.5 〔1045.5, 1257.2〕	45	10.0 〔10.0, 10.0〕	1.04 [0.93, 1.18]

N=解析対象例数

a) 抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。

また、治験薬 2 回目接種 1 カ月後の中和抗体応答率は表 5 のとおりであり、抗体応答率の差について、事前に設定された成功基準（両側 95%CI の下限値が－10%を上回る）が達成された。

表 5 中和抗体応答率（評価可能免疫原性集団）

C4591007 試験（5～11 歳）		C4591001 試験（16～25 歳）		抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{a)} (5～11 歳本薬群－16～25 歳本薬群)
本薬 10 µg % (n/N)	プラセボ % (n/N)	本薬 30 µg % (n/N)	プラセボ % (n/N)	
99.2% (262/264 例)	1.5% (2/130 例)	99.2% (251/253 例)	0% (0/45 例)	0.0% [-2.0, 2.2]

N=解析対象例数、n=抗体価がベースライン値（ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ 値）から 4 倍以上に上昇した例数

a) Miettinen and Nurminen 法

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及び各観察期間は、第 I 相パートと同様とされた（7.1.1 参照）。

安全性解析対象集団における治験薬 2 回目接種からデータカットオフ日（2021 年 9 月 6 日）までの観察期間の中央値は、2.3 カ月（範囲 0.0～2.5 カ月）であった。

治験薬各回接種後 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 治験薬各回接種後 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	接種回	本薬群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)
局所反応			
注射部位疼痛	1 回目	1,119/1,511 (74.1)	234/748 (31.3)
	2 回目	1,065/1,501 (71.0)	218/740 (29.5)
発赤	1 回目	222/1,511 (14.7)	43/749 (5.7)
	2 回目	278/1,501 (18.5)	40/741 (5.4)
腫脹	1 回目	158/1,511 (10.5)	20/749 (2.7)
	2 回目	229/1,501 (15.3)	20/741 (2.7)
全身反応			
発熱	1 回目	38/1,511 (2.5)	10/749 (1.3)
	2 回目	98/1,501 (6.5)	9/741 (1.2)
疲労	1 回目	508/1,511 (33.6)	234/748 (31.3)
	2 回目	592/1,501 (39.4)	180/740 (24.3)
頭痛	1 回目	339/1,511 (22.4)	180/748 (24.1)
	2 回目	420/1,501 (28.0)	138/740 (18.6)
悪寒	1 回目	70/1,511 (4.6)	35/748 (4.7)
	2 回目	147/1,501 (9.8)	32/740 (4.3)
嘔吐	1 回目	33/1,511 (2.2)	11/748 (1.5)
	2 回目	28/1,501 (1.9)	6/740 (0.8)
下痢	1 回目	89/1,511 (5.9)	31/748 (4.1)
	2 回目	79/1,501 (5.3)	35/740 (4.7)
筋肉痛	1 回目	137/1,511 (9.1)	51/748 (6.8)
	2 回目	175/1,501 (11.7)	55/740 (7.4)
関節痛	1 回目	50/1,511 (3.3)	41/748 (5.5)
	2 回目	78/1,501 (5.2)	27/740 (3.6)

N=解析対象例数（被験者日誌で事象の発現有無に関する記入があった例数）、n=発現例数

治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象及び副反応の発現割合は、本薬群で 10.9%（166/1,518 例）及び 3.0%（46/1,518 例）、プラセボ群で 9.2%（69/750 例）及び 2.1%（16/750 例）であった。本薬群で 5 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 治験薬最終接種後 1 カ月までに本薬群 5 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	有害事象		副反応	
	本薬群 (N=1,518)	プラセボ群 (N=750)	本薬群 (N=1,518)	プラセボ群 (N=750)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	166 (10.9)	69 (9.2)	46 (3.0)	16 (2.1)
リンパ節症	13 (0.9)	1 (0.1)		
注射部位疼痛	11 (0.7)	3 (0.4)	11 (0.7)	3 (0.4)
外耳炎	7 (0.5)	6 (0.8)	0	0
悪心	6 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.3)	1 (0.1)
嘔吐	6 (0.4)	2 (0.3)	0	0
頭痛	6 (0.4)	2 (0.3)		
下痢	5 (0.3)	1 (0.1)	0	0
転倒	5 (0.3)	1 (0.1)	0	0
節足動物咬傷			0	0
鼻閉	5 (0.3)	4 (0.5)		
咳嗽	5 (0.3)	2 (0.3)	0	0
口腔咽頭痛	5 (0.3)	1 (0.1)		
発疹				

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日（2021 年 9 月 6 日）までに、重篤な有害事象は本薬群 1 例（上肢骨折）、プラセボ 1 例（腹痛及び腭炎）に認められ、治験薬との因果関係はいずれも否定され、転帰はいずれも回復又は軽快であった。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。

7.1.2.2 追加グループ

無作為化された 2,394 例のうち、治験薬が 1 回以上接種された 2,379 例（本薬群 1,591 例、プラセボ群 788 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性解析対象集団における治験薬 2 回目接種からデータカットオフ日（2021 年 10 月 8 日）までの観察期間の中央値は、2.4 週（範囲 0.0～3.7 週）であった。

被験者日誌による治験薬各回接種後 7 日間の反応原性事象の集計は行われていない。

治験薬 1 回目接種からデータカットオフ日（2021 年 10 月 8 日）までの有害事象及び副反応の発現割合は、本薬群 7.2%（115/1,591 例）及び 3.5%（55/1,591 例）、プラセボ群 6.3%（50/788 例）及び 1.8%（14/788 例）であった。本薬群で 5 例以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 治験薬 1 回目接種からデータカットオフ日（2021 年 10 月 8 日）までに本薬群 5 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副反応	
	本薬群 (N=1,591)	プラセボ群 (N=788)	本薬群 (N=1,591)	プラセボ群 (N=788)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	115 (7.2)	50 (6.3)	55 (3.5)	14 (1.8)
注射部位疼痛	18 (1.1)	2 (0.3)	18 (1.1)	2 (0.3)
疲労	7 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	2 (0.3)
リンパ節症	6 (0.4)	3 (0.4)	5 (0.3)	3 (0.4)
頭痛	6 (0.4)	3 (0.4)	5 (0.3)	2 (0.3)
腹痛				
咳嗽	5 (0.3)	3 (0.4)	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日（2021 年 10 月 8 日）までに、重篤な有害事象は本薬群 3 例（感染性関節炎、異物誤飲及び骨端骨折）に認められ、治験薬との因果関係はいずれも否定され、転帰は感染性関節炎及び異物誤飲について回復、骨端骨折について軽快であった。死亡は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、本薬群 1 例（発熱及び好中球減少症）に認められ、治験薬との因果関係はいずれもありとされ、転帰は発熱は回復、好中球減少症は軽快であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本薬については、16 歳以上を主な対象⁷⁾とした海外第 I / II / III 相試験 (C4591001 試験) の第 II / III パートで COVID-19 の発症予防効果及び安全性を既に確認している。加えて、20～85 歳を対象とした国内第 I / II 相試験 (C4591005 試験) を実施し、日本人における免疫原性は C4591001 試験の被験者における免疫原性の結果と同程度であること、安全性についても特段の懸念は認められないことを確認した。本邦では、これらの 2 試験の成績を根拠として、2021 年 2 月に 16 歳以上の者を対象として「コミナティ筋注」が製造販売承認された (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))。その後、C4591001 試験に追加で組み入れられた 12～15 歳の集団の免疫原性を評価し、16～25 歳の集団の免疫原性と同程度であること、安全性についても特段の懸念は認められないことを確認し、同年 5 月に当該成績に基づき接種対象者が 12 歳以上の者に変更された (2021 年 5 月 31 日付け添付文書改訂)。

小児の開発について、他の感染症予防ワクチンでは、成人集団での有効性が臨床試験で確認されている場合、両集団での免疫原性が同程度であることに基づき、臨床的有效性を評価する免疫ブリッジングの手法が用いられ、薬事承認された実例がある。12～15 歳の小児に対する本薬の開発の際に、同様の手法に基づき本薬の有効性を示す計画を説明したところ、各規制当局により受け入れられ、実施された試験の成績に基づき接種年齢が拡大された。そのため、今般の 5～11 歳の小児に対する本剤の開発に際しても、同様に免疫ブリッジングの手法を用いて臨床的有效性を評価することとした。

5～11 歳の小児での本剤の開発においては、これらの小児における免疫原性及び安全性を検討する海外第 I / II / III 相試験 (C4591007 試験) を実施し、第 I 相パートで本薬の用量検討を行い、安全性及び免疫原性の結果 (7.1.1 参照) から 10 µg を選択した後、続く第 II / III 相パートで免疫ブリッジングの手法を用いて 5～11 歳の小児と C4591001 試験の 16～25 歳の集団で得られた免疫原性データを比較評価する計画とした。免疫ブリッジングに係る成功基準 (GMR の両側 95%CI の下限値が 0.67 を上回り、点推定値は 0.8 以上、及び抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値が -10%を上回る) は、感染症予防ワクチンの臨床評価に関するガイドライン (Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017⁸⁾) や、他の感染症予防ワクチンの多くの臨床試験における非劣性マージンの設定 (Vaccine 2015; 33: 1426-32) に加えて、本薬の追加免疫の開発 (コミナティ筋注 特例承認に係る報告書 (令和 3 年 11 月 2 日付け)) における臨床試験で設定した免疫原性に係る成功基準⁹⁾も参考に設定した。第 II / III 相パートの結果、免疫ブリッジングの成功基準が達成されたことから、5～11 歳の小児における本薬 10 µg の有効性は期待できると考えた (7.R.2 参照)。また、安全性プロファイルに重大な懸念は認められず、忍容性は確認された (7.R.3 参照)。

なお、本邦における 5～11 歳の小児に対する開発に際しては、前述のとおり、20～85 歳を対象とした国内第 I / II 相試験 (C4591005 試験) で日本人における免疫原性及び安全性を確認済みであることから、5～11 歳の小児を対象とした国内臨床試験は計画しなかった。

以上より、C4591007 試験の免疫原性及び安全性の成績を根拠として、本剤の製造販売承認申請を行った。

⁷⁾ 試験実施中に 12～15 歳も組み入れる計画に変更された。

⁸⁾ <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9> (最終確認日: 2021 年 12 月 10 日)

⁹⁾ FDA ガイダンス「Guidance for Industry: Emergency Use Authorization for vaccines to Prevent COVID-19」(2021 年 5 月) (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19> (最終確認日: 2021 年 12 月 10 日)) 及び FDA との協議に基づき「GMR の両側 95%CI の下限が 0.67 を上回り、かつ点推定値が 0.8 以上であること」及び「抗体応答率の差の両側 95%CI の下限が -10%を上回る」と設定された。

機構は、以下のように考える。

FDA の「Licensure and Emergency Use Authorization of Vaccines to Prevent COVID-19 for Use in Pediatric Populations」¹⁰⁾において、一般的に小児は COVID-19 発症や重症化の頻度が低く、小児集団で SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を検証するための検出力を確保した臨床試験の実施が困難な可能性があること、中和抗体価が SARS-CoV-2 ワクチンの有効性を推測するバイオマーカーとなり得る知見が得られていること（Nat Med 2021; 27: 1205-11）を踏まえて、成人等の別の集団でワクチンの有効性が検証されている場合、中和抗体価の GMT 及び抗体応答率による免疫ブリッジングの手法を用いて小児の有効性を推測可能であることが示されている。本邦においては、機構は「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 3） 免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方」（令和 3 年 10 月 22 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）の中で、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徐々に明らかになってきていること（Vaccine 2021; 39: 4423-8、Nat Med 2021; 27: 1205-11）を背景として、新規の SARS-CoV-2 ワクチンの開発において、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを比較対照として、免疫原性の指標に基づき有効性を評価する免疫ブリッジングの手法を活用できることを示している。小児への適応拡大の評価においても、同様の免疫ブリッジングの手法を用いて、16 歳以上の集団で既に有効性が確認されている本薬の小児における有効性を評価することは可能と考える。

以上を踏まえ、申請者の説明のとおり、5～11 歳の小児に対する本剤の開発において、臨床試験で中和抗体価を評価し、有効性が確認されている年齢集団との比較により 5～11 歳の小児における本剤の有効性を評価する方針をとることは可能であり、また、上述のガイダンスの記載等を踏まえ、設定された免疫ブリッジングに係る成功基準に基づき有効性を評価することは可能と判断した。

欧米をはじめとする海外において 2021 年 7～8 月にデルタ株の流行により増加した COVID-19 患者数は、同年 9～10 月に一旦減少したが、その後再び増加傾向に転じている（<https://covid19.who.int/>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日））。本邦では、同年 12 月 10 日時点において SARS-CoV-2 新規陽性者数は低値で推移しているが（<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日））、今後感染再拡大が起こる可能性はあり、小児に対しても可能な限り早期に SARS-CoV-2 ワクチンを接種可能な状態とする必要がある。小児を対象とした国内臨床試験は実施されていないが、20 歳以上を対象とした国内臨床試験において、日本人での免疫原性及び安全性が確認されていること、本薬承認以降 12 歳以上の者に対する本薬の接種が進められ、国内での使用経験が多く集積されていることに加え、上述のとおり本剤開発に係る緊急性も考慮し、提出された海外 C4591007 試験の成績に基づき本薬の免疫原性及び安全性を評価することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、5～11 歳の小児における本薬の有効性について、以下のように説明している。

5～11 歳における本薬の有効性評価においては、C4591007 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの主要評価項目として、本薬（10 µg）2 回目接種後 1 カ月時点の SARS-CoV-2（参照株）に対する中和抗体価（GMT 及び抗体応答率）を評価し、本薬の COVID-19 発症予防効果を検証した C4591001 試験において本薬（30 µg）2 回の接種を受けた 16～25 歳の被験者から無作為に抽出した集団と比較する計画とした。なお、免疫原性データの比較対照については、免疫原性が年齢の影響を受けることを考慮し、より近い年齢の集団と

¹⁰⁾ <https://www.fda.gov/media/149935/download>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日）

比較するために 25 歳を上限として設定した。両試験の実施国は一部異なるが（C4591007 試験は米国、フィンランド、ポーランド及びスペイン、C4591001 試験は米国、ドイツ、トルコ、ブラジル、アルゼンチン及び南アフリカ）、被験者の主な選択・除外基準は年齢に関する基準を除き同様であった。また、両試験の SARS-CoV-2 の感染歴のない被験者から得られた血清サンプルを用いて、同一の方法により同時に中和抗体価を測定することで、両試験間の免疫原性データの比較は可能と考えた。

C4591007 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートを実施し、主要評価項目である本薬 2 回目接種後 1 カ月時点の中和抗体価を指標とする C4591001 試験の 16～25 歳の集団との比較の結果、GMR 及び抗体応答率の差について、いずれも事前に設定した成功基準が達成された（7.1.2.1 参照）。

C4591007 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートと比較対照の C4591001 試験の 16～25 歳の集団の評価可能免疫原性集団について、被験者背景は表 9 のとおりであった。

表 9 被験者背景の比較（Ⅱ/Ⅲ相パート 評価可能免疫原性集団）

		C4591007 試験 5～11 歳、本薬 10 µg N=294	C4591001 試験 16～25 歳、本薬 30 µg N=273
		n (%)	n (%)
性別	男	153 (52.0)	133 (48.7)
	女	141 (48.0)	140 (51.3)
人種	白人	232 (78.9)	205 (75.1)
	黒人、アフリカ系アメリカ人	18 (6.1)	32 (11.7)
	アジア人	23 (7.8)	17 (6.2)
	多民族	17 (5.8)	12 (4.4)
	その他 ^{a)} ・不明	4 (1.3)	7 (2.6)
民族	ヒスパニック系／ラテン系	46 (15.6)	98 (35.9)
	ヒスパニック系／ラテン系以外	246 (83.7)	175 (64.1)
	不明	2 (0.7)	0
肥満 ^{b)}	あり	25 (8.5)	44 (16.1)
	なし	269 (91.5)	229 (83.9)
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況 ^{c)}	あり	21 (7.1)	13 (4.8)
	なし	273 (92.9)	259 (94.9)
	不明	0	1 (0.4)

N=解析対象例数、n=該当する例数

a) アメリカ系インディアン、アラスカ原住民、ハワイ原住民、その他太平洋諸国民

b) C4591007 試験：BMI パーセンタイル値が 95 パーセンタイル以上、C4591001 試験：BMI 30 kg/m² 以上

c) Visit 1 の SARS-CoV-2 N 結合抗体検査結果、核酸増幅検査結果、又は COVID-19 罹患歴の有無により判定（いずれかの検査で陽性又は COVID-19 罹患歴ありの場合は「あり」、いずれの検査も陰性及び COVID-19 罹患歴なしの場合は「なし」）

また、部分集団別の本薬 2 回目接種 1 カ月後の中和抗体価は表 10 のとおりであった。また、抗体応答率はいずれの集団及びいずれの年齢層でも 98.6～100%と高かった。一部の部分集団では例数が限られており、中和抗体価の結果の解釈には注意が必要であるが、性別、人種及び民族によらず GMT は概ね同様であった。ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況別の中和抗体価は「あり」集団で「なし」集団よりも高かったが、いずれの部分集団でも抗体応答率は高かった。

表 10 部分集団別の本薬 2 回目接種 1 カ月後の中和抗体価（Ⅱ/Ⅲ相パート 評価可能免疫原性集団）

		C4591007 試験 5～11 歳、本薬 10 µg		C4591001 試験 16～25 歳、本薬 30 µg	
		例数	GMT [両側 95%CI]	例数	GMT [両側 95%CI]
全体		294	1300.3 [1195.9, 1413.8]	273	1192.6 [1089.7, 1305.2]
性別	男	153	1218.5 [1102.8, 1346.3]	133	1081.8 [939.2, 1245.9]
	女	141	1395.3 [1216.4, 1600.6]	140	1308.3 [1168.1, 1465.5]
人種	白人	232	1299.4 [1178.8, 1432.4]	205	1225.6 [1120.7, 1340.3]
	黒人、アフリカ系アメリカ人	18	1171.2 [823.7, 1665.4]	32	1010.3 [657.3, 1552.9]
	アジア人	23	1219.4 [918.6, 1618.6]	17	967.9 [641.0, 1461.3]
	多民族	17	1435.8 [1086.7, 1896.9]	12	1236.8 [649.5, 2354.8]
民族	ヒスパニック系/ラテン系	46	1412.3 [1118.1, 1783.9]	98	1179.2 [1046.6, 1328.6]
	ヒスパニック系/ラテン系以外	246	1276.9 [1166.4, 1397.9]	175	1200.2 [1059.4, 1359.6]
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況 ^{a)}					
あり		21	3270.0 [2032.1, 5261.8]	13	2253.8 [1497.7, 3391.5]
なし		273	1211.3 [1211.1, 1308.7]	259	1151.2 [1050.5, 1261.5]

a) Visit 1 の SARS-CoV-2 N 結合抗体検査結果、核酸増幅検査結果、又は COVID-19 罹患歴の有無により判定（いずれかの検査で陽性又は COVID-19 罹患歴ありの場合は「あり」、いずれの検査も陰性及び COVID-19 罹患歴なしの場合は「なし」）

COVID-19 の重症化リスク因子の有無別の成績について、C4591007 試験と C4591001 試験では異なる COVID-19 の重症化リスク因子の定義¹¹⁾ を用いたため、両試験間での比較は行われなかったが、C4591007 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートにおける COVID-19 の重症化リスク因子を有する集団（54 例）及び有さない集団（210 例）の中和抗体価（GMT [両側 95%CI]）はそれぞれ 1,364.0 [1,170.8, 1,589.1] 及び 1,158.2 [1,056.6, 1,269.6] であり、COVID-19 の重症化リスク因子の有無による中和抗体価への影響は認められなかった。

また、C4591007 試験第Ⅱ/Ⅲ相パートの 5～11 歳の小児におけるデルタ株に対する免疫原性を探索的に評価した。デルタ株に対する本薬 2 回目接種 28 日後の中和抗体価（GMT [両側 95%CI]）は、294.9 [214.6, 405.3] であり、参照株に対する中和抗体価 365.3 [279.0, 478.4] よりも低かった。ただし、成人での検討においても、本薬 2 回接種 28 日後の中和抗体価（GMT [両側 95%CI]）は、デルタ株に対して 241.0 [180.1, 322.4]、参照株に対して 310.1 [203.3, 473.0] であり（コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和 3 年 11 月 2 日付け））、C4591007 試験での検討結果と同様の傾向であった。

また、C4591007 試験第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、副次評価項目として COVID-19 確定例が少なくとも 21 例集積された時点で VE に基づく COVID-19 発症予防効果を評価する計画とされていたが、本剤の米国での緊急使用許可について議論する FDA の Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee（VRBPAC）に 5～11 歳の小児における有効性に関するデータを提供する目的で、免疫ブリッジング解析で成功基準が達成されたことを確認後に、事前に計画されていない VE の解析を行った。当該解析は 2021 年 10 月 8 日時点のカットオフデータに基づき、試験の実施に直接関与しない非盲検の統計担当者及びプログラミング担当者¹²⁾により実施された。データカットオフ時点までに、有効性評価可能集団¹³⁾において治験薬 2 回目接種後 7 日以降の COVID-19 確定例¹⁴⁾は 19 例（本薬群 3/1,450 例及びプラセボ群

¹¹⁾ 各試験において、COVID-19 の重症化リスク因子として、それぞれ以下の基礎疾患又は肥満を定義した。

C4591007 試験 基礎疾患：喘息、血液疾患、心血管疾患、慢性肺疾患、慢性代謝性疾患、先天性心臓疾患、糖尿病、経管栄養者、免疫不全状態、神経疾患、鎌状赤血球等、肥満：CDC growth chart (https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm（最終確認日：2021 年 12 月 10 日）における BMI パーセンタイル値が 95 パーセンタイル以上

C4591001 試験 基礎疾患：Charlson Comorbidity Index に示される疾患、肥満：BMI 30 kg/m² 以上

¹²⁾ 試験の実施に関与する盲検の統計担当者及びプログラミング担当者とは別の担当者

¹³⁾ 無作為化された 2,285 例のうち、1 回目接種と 2 回目接種の間隔が規定する 19～42 日の範囲外の被験者（本薬群 31 例、プラセボ群 18 例）及び 2 回目接種後 7 日までに重大な治験実施計画書の逸脱の被験者（本薬群 47 例、プラセボ群 4 例）を除く、本薬群 1,450 例、プラセボ群 736 例が有効性評価可能集団とされた。

¹⁴⁾ COVID-19 が疑われる症状（発熱、新たな咳嗽又は咳嗽の悪化、新たな息切れ又は息切れの悪化、悪寒、新たな筋肉痛又は筋肉痛の悪化、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、下痢、嘔吐）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 陽性が確認された者と定義された。

16/736 例) 集積された。治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以前の SARS-CoV-2 感染歴がない集団 (本薬群 1,305 例、プラセボ群 663 例) における VE [両側 95%CI] は 90.7% [67.4, 98.3] であった。SARS-CoV-2 感染歴がある被験者で COVID-19 確定例は認められなかった。COVID-19 確定例において、本薬群及びプラセボ群のいずれでも重症例¹⁵⁾ は報告されず、MIS-C の発現も報告されなかった。

以上、C4591007 試験の第 II/III 相パートの結果より、C4591001 試験の 16～25 歳の集団との免疫ブリッジングに係る成功基準が達成されたこと、予備的なデータであるがデルタ株流行時期を含む期間に実施した本試験で高い VE が確認され、デルタ株に対する中和抗体価の上昇も確認されたことから、C4591001 試験で確認されている本薬の COVID-19 発症予防効果を踏まえると、5～11 歳の小児における本薬の一定の有効性は期待できると考えられる。

なお、現時点で得られている 5～11 歳における免疫原性データは本薬 2 回目接種後 1 カ月時点のデータのみであるが、C4591007 試験では本薬 2 回目接種後 6 カ月時点等においても、今後免疫原性データを取得する計画である。

機構は、以下のように考える。

C4591007 試験の第 II/III 相パートと C4591001 試験の 16～25 歳の集団の免疫原性データを比較することについて、両集団の一部の被験者背景の分布は異なっていたものの (表 9)、C4591001 試験で本薬の高い COVID-19 発症予防効果及び中和抗体価の上昇が確認され、部分集団解析でも被験者背景を問わず高い COVID-19 発症予防効果が確認されていることを踏まえると (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)、N Engl J Med 2021; 384: 1576-7)、被験者背景の違いにより臨床的に意味のある免疫応答の違いが生じる可能性は低く、両集団の免疫原性データの比較は可能と判断した。

C4591007 試験の第 II/III 相パートにおいて、本薬 2 回目接種後 1 カ月時点の中和抗体価の GMR 及び抗体応答率の差について、免疫ブリッジングに係る成功基準が達成されたこと、中和抗体価の部分集団解析でも被験者背景による大きな差異は認められなかったこと等から、C4591001 試験で確認されている本薬の COVID-19 発症予防効果を踏まえると、5～11 歳の小児における本薬の一定の有効性は期待できると判断する。ただし、本申請で提出された免疫原性データは本薬 2 回目接種後 1 カ月時点までのデータであり、5～11 歳の小児における本薬接種後の時間経過に伴う中和抗体価の推移は不明である。C4591001 試験等で本薬接種後の中和抗体価が時間経過と共に低下することが確認されており (コミナティ筋注 特例承認に係る報告書 (令和 3 年 11 月 2 日付け))、5～11 歳の小児における免疫原性データの推移については引き続き情報収集し、得られた情報に基づき対応を検討する必要がある。また、今後変異株の発現状況及び流行状況に注視し、変異株に対する本薬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。

¹⁵⁾ 以下の一つ以上の状態が認められる COVID-19 確定例：重度全身性疾患を示唆する安静時の臨床的徴候 (呼吸数増加、心拍数増加、SpO₂ 低下又は PaO₂/FiO₂ 低下)、呼吸不全 (高流量酸素療法、非侵襲的換気療法、機械換気又は体外式膜型人工肺による治療を要する)、ショック又は心不全、急性腎不全、肝不全又は神経系機能障害、集中治療室への入室、死亡

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、C4591007 試験における安全性について、以下のように説明している。

① 反応原性事象

第Ⅱ/Ⅲ相パート（先行グループ）で治験薬接種後 7 日間（1 回目又は 2 回目接種後のいずれか）に認められた反応原性事象は表 11 のとおりであり、本薬群の多くの被験者で局所反応及び全身反応が認められた。各事象の発現割合は、嘔吐、下痢及び関節痛については本薬群とプラセボ群で同程度であったが、それ以外では本薬群でプラセボ群よりも高かった。発現割合が 1%以上の Grade 3 以上の事象は認められず、Grade 4 の事象の発現はなかった。発熱は Grade 分類されておらず、本薬群の体温別の発現割合は 38.0～38.4℃は 4.4%（66 例）（1 回目接種 1.5%（23 例）、2 回目接種 3.4%（51 例）、以下同順）、38.5～38.9℃は 3.2%（48 例）（0.8%（12 例）、2.5%（38 例））、39.0～40.0℃は 0.7%（11 例）（0.2%（3 例）、0.5%（8 例））、40.0℃超は 0.1%（1 例）（0 例、0.1%（1 例））であった。なお、40.0℃超の 1 例は 2 回目接種後 2 日目に発現し、翌日に回復した。

表 11 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（1 回目又は 2 回目のいずれか）（Ⅱ/Ⅲ相パート 安全性解析対象集団）

	事象名	全体		Grade 3 以上	
		本薬群 (N=1,517) n/N (%)	プラセボ群 (N=750) n/N (%)	本薬群 (N=1,517) n/N (%)	プラセボ群 (N=750) n/N (%)
局所反応	全体	1,308/1,517 (86.2)	349/750 (46.5)	-	-
	注射部位疼痛	1,279/1,517 (84.3)	322/749 (43.0)	9/1,517 (0.6)	0/749
	発赤	401/1,517 (26.4)	72/750 (9.6)	3/1,517 (0.2)	0/749
	腫脹	309/1,517 (20.4)	35/750 (4.7)	1/1,517 (0.1)	0/749
全身反応	全体	1,011/1,517 (66.6)	418/750 (55.7)	-	-
	発熱 ^{a)}	126/1,517 (8.3)	19/750 (2.5)	-	-
	疲労	785/1,517 (51.7)	299/749 (39.9)	13/1,517 (0.9)	2/749 (0.3)
	頭痛	579/1,517 (38.2)	242/749 (32.3)	5/1,517 (0.3)	4/749 (0.5)
	悪寒	188/1,517 (12.4)	58/749 (7.7)	2/1,517 (0.1)	1/749 (0.1)
	嘔吐	60/1,517 (4.0)	17/749 (2.3)	0/1,517	0/749
	下痢	146/1,517 (9.6)	61/749 (8.1)	0/1,517	0/749
	筋肉痛	266/1,517 (17.5)	85/749 (11.3)	2/1,517 (0.1)	0/749
	関節痛	115/1,517 (7.6)	58/749 (7.7)	0/1,517	0/749

N=解析対象例数（被験者日誌で事象の発現有無に関する記入があった例数）、n=発現例数

a) 38.0℃以上、Grade 分類されていない

局所反応の発現時期（中央値）はいずれの接種回においても本薬接種後 1～2 日であり、持続期間（中央値）は 1～2 日間であった。全身反応の発現時期（中央値）はいずれの接種回においても本薬接種後 2～4 日であり、持続期間（中央値）は 1 日間であったが、症状が 1 カ月以上持続した事象もあった。

接種回別の反応原性事象の発現割合は表 6（7.1.2.1 参照）のとおりであり、プラセボ群ではほとんどの事象で 1 回目接種後と 2 回目接種後とで同様であったのに対して、本薬群では発赤、腫脹、発熱、疲労、頭痛、悪寒、筋肉痛及び関節痛の発現割合が 1 回目接種後より 2 回目接種後で高かった。

なお、治験薬接種に伴う症状の治療に対して解熱鎮痛剤を 1 回以上使用した被験者の割合は、1 回目接種では本薬群 14.4%（217/1,511 例）、プラセボ群 8.3%（62/749 例）、2 回目接種では本薬群 19.7%（296/1,501 例）、プラセボ群 8.1%（60/741 例）であった。なお、C4591007 試験では解熱鎮痛剤の予防投与は許容されていない。

部分集団別の反応原性事象の発現割合は表 12 のとおりであり、被験者背景による明らかな差異は認められなかった。

表 12 治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（1 回目又は 2 回目のいずれか）

部分集団解析（Ⅱ/Ⅲ相パート 安全性解析対象集団）

		局所反応		全身反応	
		本薬群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)	本薬群 n/N (%)	プラセボ群 n/N (%)
全体		1,308/1,517 (86.2)	349/750 (46.5)	1,011/1,517 (66.6)	418/750 (55.7)
性別	男	674/799 (84.4)	165/383 (43.1)	533/799 (66.7)	206/383 (53.8)
	女	634/718 (88.3)	184/367 (50.1)	478/718 (66.6)	212/367 (57.8)
人種別	白人	1,047/1,204 (87.0)	267/586 (45.6)	797/1,204 (66.2)	320/586 (54.6)
	黒人、アフリカ系アメリカ人	69/88 (78.4)	24/58 (41.4)	60/88 (68.2)	31/58 (53.4)
	その他 ^{a)}	192/225 (85.3)	58/106 (54.7)	154/225 (68.4)	67/106 (63.2)
民族別	ヒスパニック系／ラテン系	271/318 (85.2)	79/159 (49.7)	212/318 (66.7)	89/159 (56.0)
	ヒスパニック系／ラテン系以外	1,034/1,196 (86.5)	270/591 (45.7)	797/1,196 (66.6)	591/329 (55.7)
	不明	3/3 (100)	0/0	2/3 (66.7)	0/0
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染状況 ^{b)}	あり	112/133 (84.2)	22/65 (33.8)	81/133 (60.9)	28/65 (43.1)
	なし	1,196/1,384 (86.4)	327/685 (47.7)	930/1,384 (67.2)	390/685 (56.9)
肥満 ^{c)}	あり	151/173 (87.3)	42/92 (45.7)	118/173 (68.2)	57/92 (62.0)
	なし	1,157/1,343 (86.2)	307/658 (46.7)	893/1,343 (66.5)	361/658 (54.9)
COVID-19 の重症化リスク 因子 ^{d)}	あり	269/311 (86.5)	69/152 (45.4)	211/311 (67.8)	85/152 (55.9)
	なし	1,039/1,206 (86.2)	280/598 (46.8)	800/1,206 (66.3)	333/598 (55.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

- a) 多民族109例、アジア人90例、アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民12例、ハワイ原住民又はその他太平洋諸国民5例、不明9例
b) Visit 1 のSARS-CoV-2 N結合抗体検査結果、核酸増幅検査結果、又はCOVID-19罹患歴の有無により判定（いずれかの検査で陽性又はCOVID-19罹患歴ありの場合は「あり」、いずれの検査も陰性及びCOVID-19罹患歴なしの場合は「なし」）
c) CDC growth chart (https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm（最終確認日：2021年12月10日））におけるBMIパーセンタイル値が95パーセンタイル以上
d) 基礎疾患（喘息、血液疾患、心血管疾患、慢性肺疾患、慢性代謝性疾患、先天性心臓疾患、糖尿病、経管栄養者、免疫不全状態、神経疾患、鎌状赤血球等）又は肥満（注釈c参照）をリスク因子と定義

② 有害事象

第Ⅱ/Ⅲ相パート（先行グループ）で治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象（治験薬各回接種後 7 日間の反応原性事象を除く）の発現割合は、本薬群 10.9%（166/1,518 例）、プラセボ群 9.2%（69/750 例）であり、発現割合 1%以上の事象は認められず、本薬群で最も発現割合が高かった事象はリンパ節症 0.9%（13/1,518 例）であった（7.1.2.1、表 7 参照）。

追加グループにおいて、データカットオフ日（2021 年 10 月 8 日）までに認められた有害事象の発現割合は本薬群 7.2%（115/1,591 例）、プラセボ群 6.3%（50/788 例）であった（治験薬 2 回目接種後の観察期間は 2.4 週（中央値））。本薬群で発現割合 1%以上であった事象は注射部位疼痛 1.1%（18/1,591 例）であり（7.1.2.2、表 8 参照）、有害事象の発現状況は先行グループと概ね同様であった。

いずれのグループでもアナフィラキシー、心筋炎、心膜炎及びベル麻痺の報告はなかった。また、重症 COVID-19 の報告はなく、VAED/VAERD を示唆するエビデンスは得られなかった。

③ 重篤な有害事象

第Ⅰ相パート（データカットオフ日 2021 年 7 月 16 日）で重篤な有害事象は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相パートの本薬群で認められた重篤な有害事象は、先行グループ（データカットオフ日 2021 年 9 月 6 日）で 1 例（上肢骨折）、追加グループ（データカットオフ日 2021 年 10 月 8 日）で 3 例（感染性関節炎、異物誤飲及び骨端骨折各 1 例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

いずれのパートでも死亡例は認められていない。

以上の①～③で示したとおり、C4591007 試験において本薬を接種された被験者の多くで反応原性事象（局所反応及び全身反応）が認められたが、ほとんどは軽度又は中等度であり、症状発現後短時間で消失しており、これまでに 12 歳以上で確認されているプロファイルと同様であった。また、反応原性事象以外の有害事象の発現割合は低くほとんどは軽度又は中等度であり、本薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められていないこと等から、現時点で 5～11 歳の小児における本薬の安全性に重大な懸念は認められておらず、忍容性は確認されたと考える。

なお、C4591007 試験において、治験薬と他の感染症予防ワクチンを同時接種された被験者はいなかった¹⁶⁾。治験薬 1 回目接種以降に他の感染症予防ワクチンが接種された被験者は本薬群 10/1,518 例及びプラセボ群 6/750 例¹⁷⁾ 確認されたが、治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象は本薬群では認められず、プラセボ群 2 例に認められた。

機構は、以下のように考える。

C4591007 試験において、被験者の多くに反応原性事象（局所反応及び全身反応）が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり回復性が認められていること、反応原性事象以外の有害事象の発現割合は低くほとんどは軽度又は中等度であること等を確認し、現時点で得られている情報からは、5～11 歳の小児における本薬の安全性に重大な懸念は認められていないと判断した。ただし、5～11 歳の小児における安全性情報は限られていること等から、製造販売後には当該年齢層の小児における本剤の安全性について情報収集し、得られた情報に基づき適切に対応する必要がある。また、局所反応や全身反応が多く、被験者に認められること、1 回目接種後よりも 2 回目接種後で発現割合が高い事象が認められていることに加え、発現割合の高い事象の発現時期や持続期間等については、医療従事者、被接種者やその保護者等に対して適切に情報提供する必要がある。

7.R.3.2 基礎疾患を有する小児における安全性について

申請者は、基礎疾患を有する小児における安全性について、以下のように説明している。

一部の基礎疾患や肥満を有する小児は COVID-19 の重症化リスクが高いとされている（<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日））。C4591007 試験では状態が安定している基礎疾患を有する小児も組入れ可能であり、COVID-19 の重症化リスク因子として、喘息、血液疾患、心血管疾患、慢性肺疾患、慢性代謝性疾患、先天性心臓疾患、糖尿病、経管栄養者、免疫不全状態、神経疾患、鎌状赤血球等の基礎疾患又は肥満¹⁸⁾ を定義し、解析を行った。第Ⅱ/Ⅲ相パートの先行グループの安全性解析対象集団のうち、ベースライン時に COVID-19 の重症化リスク因子（基礎疾患又は肥満）を有していた被験者は、本薬群で 20.6%（312/1,518 例）、プラセボ群で 20.3%（152/750 例）であり、主な基礎疾患又は状態は、肥満（本

¹⁶⁾ 治験実施計画書では、14 日以内に非生ワクチン、インフルエンザワクチン若しくはロタウイルスワクチンを接種した被験者、又は 28 日以内にその他の生ワクチン（インフルエンザワクチン及びロタウイルスワクチンを除く）を接種した被験者では、治験薬の接種を延期することと規定された。

¹⁷⁾ 治験薬接種から他の感染症ワクチン接種までの間隔は、本薬群 10～34 日間、プラセボ群 6～42 日間であり、他の感染症ワクチンの内訳は、ジフテリア・百日咳（無細胞性）・破傷風混合ワクチン（本薬群 5 例、プラセボ群 3 例、以下同順）、ジフテリア・百日咳（5 成分無細胞性）・破傷風混合ワクチン（0 例、1 例）、ジフテリア・破傷風混合ワクチン（0 例、1 例）、ヒトパピローマウイルスワクチン（3 例、4 例）、4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（1 例、1 例）、髄膜炎菌ワクチン（2 例、0 例）、4 価髄膜炎菌ワクチン（1 例、2 例）、4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）（1 例、0 例）、ダニ媒介性脳炎ワクチン（1 例、0 例）、不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン（2 例、0 例）であった。

¹⁸⁾ CDC growth chart（https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm（最終確認日：2021 年 12 月 10 日））における BMI パーセンタイル値が 95 パーセンタイル以上

薬群 11.5% (174/1,518 例)、プラセボ群 12.3% (92/750 例)、以下同順)、喘息 (7.8% (119/1,518 例)、8.3% (62/750 例))、神経疾患 (1.3% (19/1,518 例)、0.4% (3/750 例))、先天性心臓疾患 (1.0% (15/1,518 例)、0.7% (5/750 例)) であった。COVID-19 の重症化リスク因子を有する集団において、治験薬接種後 7 日間 (1 回目又は 2 回目接種後のいずれか) に認められた反応原性事象の発現割合は、局所反応は本薬群 86.5% (269/311 例)、プラセボ群 45.4% (69/152 例)、全身反応は本薬群 67.8% (211/311 例)、プラセボ群 55.9% (85/152 例) であった。また、治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象及び副反応の発現割合は、本薬群 13.1% (41/312 例) 及び 4.8% (15/312 例)、プラセボ群 11.8% (18/152 例) 及び 4.6% (7/152 例) であった。本薬群の 1%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛 1.3% (4/312 例)、リンパ節症 1.0% (3/312 例)、発疹 1.0% (3/312 例) であった。

以上の結果は、C4591007 試験の全体集団における安全性の結果 (7.R.3.1 参照) と大きな差異はなく、COVID-19 の重症化リスク因子を有する集団で特有の懸念は認められていない。

機構は、以下のように考える。

C4591007 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートに組み入れられた COVID-19 の重症化リスク因子を有する被験者における安全性は、全体集団と同様であることを確認した。ただし、これらの評価例数は限られること、当該試験では状態が安定している基礎疾患を有する小児は組入れ可能であったが、製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する小児に接種されると想定されることから、製造販売後には、基礎疾患を有する小児における本剤の安全性について情報収集し、得られた情報に基づき適切に対応する必要がある。

7.R.3.3 心筋炎・心膜炎について

既承認製剤 (対象年齢は 12 歳以上) 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。

申請者は、小児における心筋炎・心膜炎について、以下のように説明している。

C4591007 試験において、心筋炎又は心膜炎の発現は認められなかった。

申請者の所有する安全性データベースで 2020 年 12 月 19 日～2021 年 10 月 28 日の期間において、5～11 歳の小児における心筋炎又は心膜炎¹⁹⁾ の報告は 1 例あった。当該症例は本薬 (接種用量不明) 2 回目接種から 4 日後に心筋炎を発現し、8 日間入院したことが報告されているが、転帰は不明 (2021 年 12 月 8 日時点) であった。なお、Brighton Collaboration の診断確実性基準 (v.1.5.0) を用いた分類における確定診断例 (レベル 1) の基準は満たさなかった。

また、同データベースで 2021 年 10 月 1 日～同年 10 月 28 日に報告された心筋炎又は心膜炎¹⁹⁾ (年齢を問わない) は 1,861 例 (心筋炎 934 例、心膜炎 927 例) のうち、12～15 歳の小児 (承認用量は 30 µg) における報告は、心筋炎 83 例 (うち国内 9 例)、心膜炎 38 例 (うち国内 3 例) があった。12～15 歳の小児における報告について、性別による内訳は、心筋炎が男児 68 例、女児 13 例、不明 2 例、心膜炎が男児 25 例、女児 13 例であった。接種回別の内訳は、心筋炎が 1 回目接種後 18 例、2 回目接種後 47 例、不明 18 例、心膜炎が 1 回目接種後 11 例、2 回目接種後 11 例、不明 16 例であった。発現日は、心筋炎については接種当日 3 例、1～5 日後 50 例、7～14 日後 7 例、19～48 日後 5 例、心膜炎については接種当日 3 例、1～3 日後 8 例、6～15 日後 5 例、17～24 日後 5 例、不明 17 例であった。転帰は、心筋炎については回復又は軽快 39 例、未回復 20 例、不明 24 例、心膜炎については回復又は軽快 15 例、未回復

¹⁹⁾ MedDRA 基本語：心筋炎、好酸球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、過敏性心筋症、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

13 例、不明 10 例であり、いずれも致死的な転帰は報告されていない。回復までの期間は、心筋炎では情報が得られた 8 例について中央値（範囲）は 5（1～10）日間であり、心膜炎では情報が得られた 1 例について 25 日間であった。さらにこれらの報告のうち、医学的に確定された症例（心筋炎 10 例、心膜炎 12 例）について、Brighton Collaboration の診断確実性基準（v.1.5.0）を用いた分類を行ったところ、心筋炎では確定診断例（レベル 1）が 1 例（海外報告、男児、転帰は軽快）、レベル 4 が 9 例であり、心膜炎では確定診断例（レベル 1）を満たす報告はなく、レベル 2 が 2 例、レベル 4 が 10 例であった。心筋炎又は心膜炎の確定診断例が少なく、本薬接種との因果関係を評価するための情報（ウイルス感染や他の要因を除外するための情報や病歴等）が十分得られておらず、因果関係評価は困難であったが、本薬接種後の発現時期や 2 回目接種後の報告が多いことは、これまでのワクチン接種後の心筋炎の報告と一致していた。

なお、イスラエルにおける安全性監視データベースに基づく調査結果から、12～29 歳の年齢層におけるワクチン接種後の心筋炎の発生頻度（10 万接種回当たり）は、16～19 歳の男性で 1 回目接種 1.21 及び 2 回目接種 16.47 と最も高く、12～15 歳の男性で 1 回目接種 0.63 及び 2 回目接種 8.20 であり、年齢が下がるほど発生頻度が高くなる傾向は認められなかった（Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 26, 2021 Meeting Document（<https://www.fda.gov/media/153409/download>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日）））。

5～11 歳の小児について、本剤の最初の製造販売承認又は緊急使用許可は 2021 年 10 月 29 日であり、現時点で 5～11 歳の小児における心筋炎又は心膜炎のリスクを評価するための十分な情報は得られていないが、他の年齢層において mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の発生頻度は低く、発現したとしてもほとんどが無症状又は軽症であると報告されていること（Circulation 2021; 144: 471-84 等）、COVID-19 に合併する心筋炎、MIS-C/PIMS、COVID-19 の後遺症等のリスクを考慮すると本薬接種によるメリットは大きく、本薬のベネフィットリスクプロファイルは良好と考える。

なお、被接種者やその保護者向けの情報提供資料において、心筋炎・心膜炎の可能性を示唆する症状について、具体的に情報提供すると共に、保護者はワクチン接種直後から数日間は児の体調に変化がないか観察すること、また、児の体調の変化や症状の訴えがあった場合には速やかに医師に連絡するよう注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

海外において、本薬を含む SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種後の心筋炎又は心膜炎の報告は、2 回目接種後に多く、特に若年層の男性の 2 回目接種後に多いことが報告されている（N Engl J Med 2021; 385: 2140-9、<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/07-COVID-Su-508.pdf>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日））。

本邦では、第 72 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 22 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（以下、「令和 3 年 11 月 12 日審議会」）²⁰⁾において、本邦での製造販売業者からの心筋炎関連事象疑いの報告 210 例（報告期間 2021 年 2 月 17 日～同年 10 月 24 日）についても、2 回目接種後の発現が多く、特に 10 代や 20 代の男性で多いこと等が示された。また同報告期間において、本薬接種後の心筋炎関連事象疑い症例における死亡例が国内で 13 例報告され、これらのうち現時点で「mRNA ワクチンとの因果関係がある」と結論付けられ

²⁰⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00034.html、資料 2-6-1（最終確認日：2021 年 12 月 10 日）

る症例は認められないものの、mRNA ワクチンの接種と心筋炎関連事象による死亡との因果関係に関して注視すべき状況にあるとされた。一方で、ワクチン接種後の心筋炎の発生頻度は、COVID-19 に合併する心筋炎関連事象の発生頻度よりも低いことから、10 代及び 20 代の男性も含めて SARS-CoV-2 ワクチンは引き続き接種可能と判断された。

現時点で本薬接種を受けた 5～11 歳の小児の情報は限られているが、上述のとおり、若年層におけるワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の発生頻度は COVID-19 に合併する心筋炎関連事象の発生頻度よりも低く、発現したとしてもほとんどが無症状又は軽症であることや（Circulation 2021; 144: 471-84 等）、年齢層別の発生状況を踏まえると、現時点で 5～11 歳の小児において許容できないリスクを示唆する情報は得られていない。小児の COVID-19 は比較的軽症とされているものの、重症化する場合もあり、COVID-19 の合併症（心筋炎や MIS-C/PIMS 等）のリスクも考慮すると、5～11 歳の小児に対しても本剤を接種可能な状態にすることは重要と考える。

また、当該年齢の小児は心筋炎・心膜炎が発現したとしても症状（胸の痛みや息切れ）を自覚し訴えることが難しい可能性があると考えることから、情報提供資料で具体的な症状を情報提供し、児の体調の変化や症状の訴えがあった場合に医師に連絡するよう注意喚起するとの申請者の対応は適切と考える。

ただし、小児における心筋炎・心膜炎については、引き続き国内外の情報を収集し、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.3.4 本薬の製造販売後等の安全性情報について

申請者は、本薬の製造販売後等における安全性情報のうち小児に関する報告について、以下のように説明している。

申請者の安全性データベースにおいて、2020 年 12 月 19 日～2021 年 9 月 30 日に、5～11 歳の小児における報告²¹⁾ は 140 例 309 件あり、92 例は臨床的事象を伴わないイベント²²⁾ の報告であり、残りの 48 例で 124 件の臨床的事象の報告があった。3 件以上報告された事象は、発熱 12 件、四肢痛 11 件、頭痛 9 件、ワクチン接種部位疼痛 6 件、疲労 5 件、疼痛 4 件、下痢、悪心、口腔咽頭痛、末梢腫脹及びそう痒症各 3 件であった。重篤な報告は 8 例 20 件あり、頭痛 3 件、発熱及び末梢腫脹各 2 件、心粗動、心筋炎、アフタ性潰瘍、下痢、口内炎、嘔吐、腫脹、ヘルペスウイルス感染、乳腺炎、四肢痛、痙攣発作、不適切な年齢の患者への製品適用及びそう痒症各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 8 件（発熱及び頭痛各 2 件、腫脹、痙攣発作、嘔吐及び下痢各 1 件）、未回復 6 件（心粗動、末梢腫脹、アフタ性潰瘍、口内炎、乳腺炎及びそう痒症各 1 件）、その他は不明であった。また、2021 年 10 月 1 日～同年 10 月 28 日に 12 歳未満の小児における報告は 62 例 132 件あり、3 件以上報告された事象は不適切な年齢の患者への製品適用 44 件、適応外使用 13 件、製品使用の問題 10 件、発熱及び誤った製品の適用各 5 件、頭痛 4 件、四肢痛 3 件であり、症例の転帰は回復又は軽快が 10 例、未回復が 3 例、その他は不明であった。

なお、5～11 歳の小児について、本剤の最初の製造販売承認又は緊急使用許可は 2021 年 10 月 29 日であり、現時点で得られている情報は限られることから、小児のプロファイルとして、12～15 歳（承認用量は 30 µg）における報告も確認した。2021 年 10 月 1 日～同年 10 月 28 日に 12～15 歳の小児における報告は 1,502 例 5,069 件あり、100 件以上報告された事象は頭痛 317 件、発熱 292 件、疲労 170 件、悪心

²¹⁾ 5～11 歳の小児に対する本剤の製造販売承認又は使用許可前の報告である。接種用量が確認可能な 13 例において、接種用量は 0.1 mL（1 例）、0.15 mL（2 例）又は 0.3 mL（10 例）であった。

²²⁾ 子供の偶発的製品曝露、偶発的過少量投与、投薬過誤につながる状況または情報、不適切な製品適用計画、誤用量投与、誤った製品適用経路、適応外使用、不適切な年齢の患者への製品適用、製品使用の問題、予想外の治療反応、過少量投与、ワクチン接種過誤、誤った患者への製品適用

169 件、失神 138 件、倦怠感 137 件、胸痛 122 件、浮動性めまい 121 件、嘔吐 107 件であった（心筋炎・心膜炎については 7.R.3.3 参照）。

本薬の製造販売後等の安全性情報において、5～11 歳の小児における情報は限られるものの、12～15 歳の小児の情報を含めても、小児特有と考えられる新たな安全性のシグナルは認められないと考える。

機構は以下のように考える。

現時点で 5～11 歳の小児における本薬の安全性情報は限られるが、本薬の製造販売後等の安全性情報からは小児特有の新たな懸念を示唆する情報は得られていない。引き続き国内外の情報を収集し、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.4 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、機構は以下のように考える。

2021 年 9 月以降、本邦での SARS-CoV-2 新規陽性者数は減少傾向に転じ、12 月 10 日時点でも低値で推移しているものの、感染・伝播力の強いデルタ株が流行の主流となった同年 7～8 月には、SARS-CoV-2 新規陽性者数が急増し、新規陽性者のうち 2 割程度が 10 代以下であった（新型コロナウイルス感染症の国内発生動向（2021 年 12 月 7 日時点）、<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000864405.pdf>（最終確認日 2021 年 12 月 10 日））。また、今後も新たな変異株の出現により感染拡大が起こる可能性はあり、小児で感染・重症化しやすい変異株が流行する可能性も否定できない。

小児の COVID-19 は比較的軽症で、重症化することはまれとされているが、基礎疾患や肥満を有する小児は COVID-19 の重症化リスクが高いとされており（<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日））、欧米等では一定の割合で重症例や死亡例が報告されている（Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 653-61）。

また、重症 COVID-19 とは別に、SARS-CoV-2 感染後 2～6 週に発症し、発熱や多臓器障害を伴う MIS-C/PIMS の発現が海外で多数報告されており（Eur J Pediatr 2020; 180: 2019-34、JAMA Pediatr 2021; 175: 837-45 等）、本邦でも症例報告がある。MIS-C/PIMS は COVID-19 の症状の有無にかかわらず発症し、発症時に診断基準に達していなくても急激に症状が悪化し、集中治療室等での管理を必要とする場合があり、海外では頻度は低いものの死亡例も報告されている（小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）診療コンセンサスステートメント（http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916_mis-c_c_s.pdf（最終確認日：2021 年 12 月 10 日）））。

本邦では、2021 年 12 月 10 日時点で 11 歳以下の小児に対して接種可能な SARS-CoV-2 ワクチンはない。一方、海外では同年 12 月 8 日時点で米国、欧州を含む 15 の国又は地域で 5～11 歳の小児に対する本剤の製造販売承認又は使用許可がなされている。米国 CDC は、ワクチン接種により小児の COVID-19 を予防することで、小児自身の COVID-19 に伴う入院、死亡、MIS-C/PIMS、後遺症等のリスク回避や、小児が感染源となる家庭内や学校での感染拡大防止等が期待できるとし、5 歳以上のすべての小児に対するワクチン接種を推奨している（<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日））。

本申請において提出された C4591007 試験の成績等より、本剤の 5～11 歳における一定の有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性についても現時点で重大な懸念は認められていないと判断した（7.R.3 参照）。2021 年 12 月 10 日時点で本邦の SARS-CoV-2 新規陽性者数は低値で推移しているが（<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>（最終確認日：2021 年 12 月 10 日））、基礎疾患

を有する小児等では重症化リスクが高いこと、小児の COVID-19 患者で MIS-C/PIMS 等の重症合併症も報告されていること、今後感染再拡大が起こる可能性等も考慮すると、小児に対して本剤を接種可能な状態にすることは一定の意義があると判断する。一方で、健康な小児は COVID-19 に罹患しても多くが軽症であること等も踏まえると、本邦の現時点の感染流行状況においては、すべての小児に対して早急に SARS-CoV-2 ワクチン接種が必要な状況とはいえない。SARS-CoV-2 ワクチン接種により期待されるベネフィットとリスクのバランスは、感染流行状況、被接種者の基礎疾患の有無等により異なる。医療従事者、被接種者及びその保護者が、本剤接種により小児で期待されるベネフィットと副反応等のリスクを理解した上で、接種の必要性を判断できるよう、十分に情報提供がなされることが重要である。

7.R.5 用法・用量について

本剤は 5～11 歳の小児用の製剤として開発されており、申請時の用法・用量は、1 回 0.2 mL を 21 日間隔で 2 回筋肉内接種するとされている。

申請者は、用量設定及び対象年齢について、以下のように説明している。

用量設定試験として実施した C4591007 試験の第 I 相パート（7.1.1 参照）では、5～11 歳の小児に本薬 10 µg、20 µg 又は 30 µg を 21 日間隔で 2 回接種したときの安全性、忍容性及び免疫原性について検討した。接種回数及び接種間隔は、既承認の 12 歳以上の者に対する用法と同様に設定した。その結果、本薬 10 µg 群の忍容性は確認されたが、より高用量では反応原性事象の発現割合や重症度が高い傾向が認められ、また本剤接種後の中和抗体価は、本薬 10 µg 群と 20 µg 群とで同程度であったことから、第 II/III 相パートの 5～11 歳の小児に対する本薬の用法・用量は、1 回 10 µg を 21 日間隔（許容期間は 19～23 日）で 2 回接種することと設定した。第 II/III 相パートにおける免疫原性の結果から 5～11 歳の小児における有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性及び忍容性は許容可能と判断したことから（7.R.3 参照）、5～11 歳の小児に対する本剤の用法・用量を 1 回 10 µg を 21 日間隔で 2 回接種と設定した。

なお、5 歳未満の小児については、現在臨床試験実施中であり、製剤も開発中である。

機構は、以上の申請者の説明、並びに 7.R.2 及び 7.R.3 の検討を踏まえ、接種対象者を 5～11 歳の小児とし、本剤の用法・用量を申請内容のとおり設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

7.R.6.1 製造販売後の調査について

申請者は、製造販売後の調査について、以下のように説明している。

C4591007 試験において、5～11 歳の小児における本剤の安全性に重大な懸念は認められていない（7.R.3 参照）。しかしながら、当該年齢層の日本人小児における本剤の安全性情報は得られていないことから、本剤の製造販売後には 5～11 歳の小児における本剤の使用実態下の安全性情報を速やかに収集・公表するために、特定使用成績調査（観察期間は 1 回目接種日から 2 回目接種後 28 日）の実施を計画している。

機構は、製造販売後の調査等において、5～11 歳の小児については、基礎疾患を有する小児も含めて、本剤の使用実態下における安全性情報を速やかに収集し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

7.R.6.2 本剤と既承認製剤との相違による接種過誤防止策について

5～11歳の小児に使用する本剤と、12歳以上の者に使用する既承認製剤の「コミナティ筋注」とでは、希釈方法、接種量、希釈後に保存できる期間等が異なることから、申請者は、両剤に係る接種過誤防止策について以下のように説明している。

本剤と既承認製剤との相違による接種過誤の懸念に対し、製剤の取違い防止策として、バイアルのキャップ及びラベルの色による識別性の向上に加え、薬液採取後のシリンジに貼付可能な識別シールを作成し配布する予定である。また、調製方法や接種量等の適正使用の徹底策として、製剤毎の外観、充てん量、調製方法（解凍方法から接種までの取扱い）、用法・用量等の違いも含め、情報提供資材を作成するとともに、医療従事者向けの説明会を実施し、医療現場へ適切に情報提供する。

機構は、以下のように考える。

本薬の既承認製剤において、薬液の調製や保存管理に係る過誤が報告されており、適正使用に関する周知が複数回行われている（「新型コロナワクチンの間違い接種情報 No.1 及び No.2 について」（令和3年8月3日付け厚生労働省健康局健康課予防接種室事務連絡）、「コミナティ筋注 適正使用に関するお願い」（2021年5月ファイザー株式会社）²³⁾）。本剤の導入に際して講じられる接種過誤防止策については、本剤及び既承認製剤のすべての納入施設に対して周知徹底を図り、医療従事者等の理解を得ることが、必要且つ重要と考える。また、申請者の予定している活動を実施した上で、本剤の適正使用に関する情報を速やかに収集・評価し、必要に応じて更なる安全対策を検討する必要がある。

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、5～11歳の小児における本品目の 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、安全性に重大な懸念は認められておらず、許容可能と考える。本品目は本邦で初めての 5～11歳の小児に対する SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンであり、期待されるベネフィットを踏まえると本品目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

²³⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000240928.pdf>（最終確認日：2021年12月10日）

特例承認に係る報告（2）

令和4年1月11日

申請品目

[販 売 名] コミナティ筋注 5～11 歳用
[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11月10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 有効性について

専門協議では、報告（1）の「7.R.2 有効性について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

なお、申請者は、オミクロン株に対する有効性について、現時点で5～11歳の小児の検討結果は得られていないが、18～55歳の者における予備的検討結果では、本薬2回接種後の重症化予防効果は期待できる旨説明している（<https://www.businesswire.com/news/home/20211208005542/en/Pfizer-and-BioNTech-Provide-Update-on-Omicron-Variant>（最終確認日：2022年1月11日））。

機構は、オミクロン株も含めた変異株の情報は引き続き収集し、得られた情報に基づき、適切な対応を検討するよう申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨回答した。

1.2 安全性について

専門協議では、報告（1）の「7.R.3 安全性について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、5～11歳の小児における心筋炎・心膜炎の発現リスクについて、海外での製造販売後又は緊急使用許可後の最新の情報を踏まえ、改めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

申請者の所有する安全性データベースにおける本薬の製造販売承認又は緊急使用許可から2021年12月5日までの報告のうち、5～11歳の小児において心筋炎・心膜炎²⁴⁾が疑われた症例は12例であった。性別の内訳は男児9例、女児3例であり、7例が本薬2回目接種後であった。いずれの症例も臨床検査値、臨床経過等の情報が十分得られておらず、Brighton Collaborationの診断確実性基準を用いた分類では

²⁴⁾ MedDRA 基本語：心筋炎、好酸球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、過敏性心筋症、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

すべての症例がレベル4であり、現時点でこれらの報告に基づき5～11歳の小児における心筋炎・心膜炎の発現リスクについて結論付けることは困難である。

機構は、現時点では、報告(1)に記載した機構の意見に加えて追加の対応が必要な情報は得られていないと考える。報告(1)に記載のとおり、心筋炎・心膜炎の発現状況及び発現リスクについて、引き続き国内外の情報の収集、分析等を行い、必要に応じて追加の注意喚起や情報提供の要否等の対応を検討するよう申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨回答した。

1.3 臨床的位置付けについて

専門協議では、報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け」の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

専門協議では、報告(1)の「7.R.5 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。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.6 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13に示す安全性検討事項を設定すること、及び表14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13 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14 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(5～11歳の小児の被接種者) - 製造販売後臨床試験(C4591005) - 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) 5～11歳の小児を対象とした特定使用成績調査(C4591032)^{a)} - 海外第2/3相試験(C4591001) - 妊婦対象海外第2/3相試験(C4591015)	- 市販直後調査による情報提供(5～11歳の小児の被接種者) - 医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供 - 被接種者向け資料(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 - 小児の被接種者向け資料(新型コロナワクチンコミナティを接種されるお子さまと保護者の方へ)の作成と提供 - 副反応発現状況の定期的な公表(5～11歳の小児の被接種者)

下線部：今回の申請に伴う変更

a) 国主導のコホート調査の有無、調査内容を踏まえて検討予定

また、機構は、「コミナティ筋注」の承認後には、「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）等、国主導のコホート調査が実施されたことを踏まえ、仮に5～11歳の小児においても同様に国主導のコホート調査等が実施される場合には、当該調査計画も考慮した上で5～11歳の小児を対象とした特定使用成績調査（C4591032）の計画を検討するよう申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨回答した。

1.6 品質について

1.6.1 製剤の有効期間について

2022年1月11日時点で本剤の有効期間として申請者が設定した9カ月時点の長期保存試験の結果は得られておらず、試験継続中である。

申請者は、本剤（充てん量：1.3 mL）と同一組成で充てん量が異なる製剤（充てん量：2.25 mL（2ロット）、0.48 mL（1ロット））における6カ月時点の長期保存試験結果等に基づく充てん量の違いは安定性に影響しないこと、また、既承認製剤と本剤の同等性／同質性が確認されていることから、本剤の有効期間を既承認製剤と同じ9カ月と設定することは可能と考える旨説明している。

機構は、以下のように考える。

本剤（充てん量：1.3 mL）の長期保存試験結果は現時点で提出されていないものの、本剤と同一組成で充てん量が異なる製剤において、6カ月時点の長期保存試験結果が規格に適合し、経時的に明らかな変化は認められないことを確認した。一方、海外において本剤の有効期間は9カ月と設定されており、各国共通の製剤として製造されている本剤について、本邦で海外と異なる有効期間を設定することは、製造管理及び流通管理の上で支障となり、本邦に供給されるロットや数量に影響する可能性がある。加えて本剤の社会的必要性も考慮すると、上記の成績に基づき本剤の有効期間を9カ月と設定することはやむを得ないものと判断する。ただし、本剤の長期保存試験については、結果が得られ次第速やかに機構に提出し、有効期間における本剤の安定性を確認する必要がある。

2. 報告（1）の訂正事項

報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
18	脚注 19	過敏性心筋炎	過敏性心筋症

（下線部修正）

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・用量で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）、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[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 1.3 mL にて希釈する。

1 回 0.2 mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する。

[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 1 号関係
本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (2) 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。
 - (3) 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。
 - (4) 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) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (3) 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。
 - (4) 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。
 - (5) 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。
 - (6) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。
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ったと認めるとき、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
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	米国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
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIS-C/PIMS	Multisystem inflammatory syndrome in children/ Pediatric inflammatory multisystem syndrome	小児多系統炎症性症候群
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
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
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
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規則	－（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規則（昭和 36 年厚生省令第 1 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 5～11 歳用
本薬	－（該当なし）	トジナメラン
報告（1） / （2）	－（該当なし）	特例承認に係る報告（1） / （2）