

審議結果報告書

令和 4 年 10 月 5 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6ヵ月～4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 4 年 7 月 14 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。

令和 4 年 10 月 5 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、本品目を承認して差し支えないとされ、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 12 カ月とする。

特例承認に係る報告書

令和4年9月15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6ヵ月～4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4年7月14日
[剤形・含量] 1バイアル中にトジナメラン0.040 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4年7月21日付け薬生薬審発0721第6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、本品目の生後6ヵ月～4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・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2.2 mLにて希釈する。

1回0.2 mLを合計3回、筋肉内に接種する。2回目は通常、3週間の間隔で、3回目は2回目の接種から少なくとも8週間経過した後に接種する。

[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 3 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 12 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4年8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6ヵ月～4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4年7月14日
[剤形・含量] 1バイアル中にトジナメラン0.040mg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2.2mLにて希釈する。

1回0.2mLを合計3回、筋肉内に接種する。2回目は通常、3週間の間隔で、3回目は2回目の接種から少なくとも8週間経過した後に接種する。

[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..... | 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、本邦では、同一の有効成分を含有する「コミナティ筋注」及び「コミナティ筋注 5～11 歳用」が、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能・効果で、それぞれ 2021 年 2 月及び 2022 年 1 月に製造販売承認された。本邦では 5 歳以上を対象に上記 2 品目を含む SARS-CoV-2 ワクチン接種が進められ、2022 年 8 月 8 日時点で全国民の 8 割以上が 2 回接種を完了し、このうち、5～11 歳の小児は 2 回接種完了者が 18.5% であった¹⁾。本邦では、SARS-CoV-2 の変異により長期化している COVID-19 流行に対し、SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種による初回免疫の後、12 歳以上においては追加免疫として 3 回目接種が、60 歳以上の高齢者等では 4 回目接種も実施されている。

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²⁾、入院治療等を要する症例も一定数報告され、死亡例も報告されている（J Pediatric Infect Dis Soc. 2021 Sep 6;piab085. doi: 10.1093/jpids/piab085、新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（第 86 回³⁾）。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」）⁴⁾、海外では死亡例も報告されている（JAMA Pediatr 2021; 175: 837-45）。

申請者は、生後 6 カ月～11 歳の小児を対象とした海外第 I / II / III 相試験（C4591007 試験）において、生後 6 カ月～4 歳の小児における免疫原性及び安全性の検討を行った。当該成績を根拠として、2022 年 6 月に米国で当該年齢層への本剤使用に対する緊急使用許可が承認された。欧州では、同年 7 月に条件付き製造販売承認の一部変更承認申請がなされ、現在審査中である。また、米国では、当該年齢層に対する SARS-CoV-2 ワクチン（本剤も含む）の接種が米国 CDC により推奨されている⁵⁾。

今般、本邦においても、C4591007 試験の成績を根拠として、生後 6 カ月～4 歳の小児に係る用法・用量の追加及び生後 6 カ月～4 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 4 年 7 月 21 日付け薬生薬審発 0721 第 6 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（0.4 mL）あたりトジナメラン 0.040 mg を含有する複数回接種用のバイアルである。本剤は、トジナメランを有効成分とする既承認のコミナティ筋注 5～11 歳用と同一組成であり、1 バイアル当たりの製剤の充てん量のみが異なる。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。

¹⁾ <https://www.kantei.go.jp/headline/kansensho/vaccine.html>（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

²⁾ https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Children_and_adolescents-2021.1（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

³⁾ 資料 3-8：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00348.html（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

⁴⁾ http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916_mis-c_c_s.pdf（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

⁵⁾ <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0618-children-vaccine.html>（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

2.R.1 製剤の有効期間について

2022年7月14日時点で本剤の有効期間として申請者が設定した12カ月時点の長期保存試験の結果は得られておらず、試験は継続中である。申請者は、本剤の安定性について以下のように説明している。

- 本剤と同一組成で充てん量が異なる製剤（充てん量：2.25 mL、0.48 mL）における12カ月時点の長期保存試験結果等で安定性に懸念が認められていない。
- 本剤と同一組成で充てん量が異なる複数の製剤間において、充てん量の違いは安定性プロファイルに影響しないことが確認されている。
- 本剤と組成及び充てん量が異なる製剤ではあるが、既承認のコミナティ筋注の長期保存試験において、12カ月時点まで安定性に懸念は認められていない。

以上より、本剤の有効期間を既承認の製剤と同じ12カ月と設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤（充てん量：0.4 mL）の長期保存試験の成績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の長期保存試験において、12カ月時点の成績から安定性に懸念が認められないこと及び充てん量の違いによる安定性プロファイルへの明らかな影響が認められていないことを確認した。海外においては、本剤の有効期間を12カ月と設定することが認められており、本剤は各国共通の製剤として製造されていることから、本邦で海外と異なる有効期間を設定することで、製造管理及び流通管理の上の制限が生じ、本邦への安定的な供給に支障をきたす可能性がある。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12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。

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

本申請は新用量に係るものであり、「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」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 6 カ月～1 歳及び 2～4 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 | I | 6 カ月～4 歳の小児 | <6 カ月～1 歳> 本剤 3 µg 群：16 例 <2 歳～4 歳> 本剤 3 µg 群：16 例 本剤 10 µg 群：32 例 | 本剤 3 µg 又は 10 µg を 21 日間隔で 2 回筋肉内接種 | 安全性 免疫原性 |
| | | II/III | 6 カ月～4 歳の小児 ^{a)} | 本剤 3 µg 群：3,013 例 プラセボ群：1,513 例 | 本剤 3 µg 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内接種し、2 回目接種から少なくとも 8 週間の間隔をあけて 1 回筋肉内接種 | 安全性 免疫原性 有効性 |

a) 状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む。

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 2022 年 4 月 29 日))

7.1.1 第 I 相パート

6 カ月～4 歳の健康小児 (目標 64 例) における本剤の安全性、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 7 施設で実施された。

用法・用量は、トジナメランを 3 µg 又は 10 µg 含有する本剤を、21 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 19～23) 筋肉内接種とされた。先行して得られた 2～4 歳の小児における安全性のデータに基づく評価の結果、6 カ月～1 歳では用量 3 µg のみが接種された。

2～4 歳では、無作為化された 49 例のうち 48 例 (3 µg 群：16 例、10 µg 群：32 例、以下同順) が、6 カ月～1 歳では 16 例全例が本剤 (3 µg) を 1 回以上接種され、安全性解析対象集団とされた。このうち、規定された接種期間内に免疫原性の測定結果が得られなかった 2～4 歳の 2 例及び 6 カ月～1 歳の 3 例、並びに 2 回目接種を受けなかった 2～4 歳の 1 例を除く、46 例 (15 例、31 例) 及び 13 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 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)⁶⁾ を参考に設定及び評価された。観察期間は、以下のとおり設定された。

- ① 反応原性事象 (局所反応及び全身反応) : 治験薬各回接種後 7 日間 (被験者日誌により収集)
 - 局所反応 (2～4 歳 : 注射部位疼痛、発赤及び腫脹、6 カ月～1 歳 : 注射部位圧痛、発赤及び腫脹)
 - 全身反応 (2～4 歳 : 発熱 (38°C 以上⁷⁾)、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛、6 カ月～1 歳 : 発熱 (38°C 以上⁷⁾)、食欲減退、傾眠状態及び易刺激性)
- ② 有害事象 (反応原性事象を除く) : 治験薬 1 回目接種時から最終接種後 1 カ月間
- ③ 重篤な有害事象 : 治験薬 1 回目接種時から最終接種後 6 カ月間

⁶⁾ <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：2022 年 8 月 9 日)

⁷⁾ 発熱は、38.0°C 以上 38.4°C 以下、38.4°C 超 38.9°C 以下、38.9°C 超 40.0°C 以下、40.0°C 超の 4 段階評価

① 反応原性事象

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。

表2 接種後7日間に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 | 2～4歳 | | 事象名 | 接種回 | 6カ月～1歳 |
|--------------|-----|----------------------|-----------------------|--------------|-----|----------------------|
| | | 3μg群 (N=16) n (%) | 10μg群 (N=32) n (%) | | | 3μg群 (N=16) n (%) |
| 局所反応 | | | | | | |
| 局所反応 (全体) | 1回目 | 5 (31.3) | 23 (71.9) | 局所反応 (全体) | 1回目 | 3 (18.8) |
| | 2回目 | 6 (37.5) | 20 (62.5) | | 2回目 | 1 (6.3) |
| 注射部位疼痛 | 1回目 | 5 (31.3) | 20 (62.5) | 注射部位圧痛 | 1回目 | 0 |
| | 2回目 | 6 (37.5) | 17 (53.1) | | 2回目 | 1 (6.3) |
| 発赤 | 1回目 | 0 | 9 (28.1) | 発赤 | 1回目 | 3 (18.8) |
| | 2回目 | 0 | 5 (15.6) | | 2回目 | 0 |
| 腫脹 | 1回目 | 0 | 3 (9.4) | 腫脹 | 1回目 | 1 (6.3) |
| | 2回目 | 0 | 1 (3.1) | | 2回目 | 0 |
| 全身反応 | | | | | | |
| 全身反応 (全体) | 1回目 | 6 (37.5) | 18 (56.3) | 全身反応 (全体) | 1回目 | 8 (50.0) |
| | 2回目 | 4 (25.0) | 23 (71.9) | | 2回目 | 7 (43.8) |
| 発熱 | 1回目 | 0 | 6 (18.8) | 発熱 | 1回目 | 1 (6.3) |
| | 2回目 | 1 (6.3) | 6 (18.8) | | 2回目 | 2 (12.5) |
| 疲労 | 1回目 | 4 (25.0) | 15 (46.9) | 食欲減退 | 1回目 | 1 (6.3) |
| | 2回目 | 4 (25.0) | 19 (59.4) | | 2回目 | 2 (12.5) |
| 頭痛 | 1回目 | 2 (12.5) | 3 (9.4) | 傾眠状態 | 1回目 | 4 (25.0) |
| | 2回目 | 2 (12.5) | 5 (15.6) | | 2回目 | 1 (6.3) |
| 悪寒 | 1回目 | 1 (6.3) | 2 (6.3) | 易刺激性 | 1回目 | 7 (43.8) |
| | 2回目 | 1 (6.3) | 2 (6.3) | | 2回目 | 5 (31.3) |
| 嘔吐 | 1回目 | 0 | 1 (3.1) | | | |
| | 2回目 | 1 (6.3) | 2 (6.3) | | | |
| 下痢 | 1回目 | 1 (6.3) | 2 (6.3) | | | |
| | 2回目 | 1 (6.3) | 4 (12.5) | | | |
| 筋肉痛 | 1回目 | 0 | 2 (6.3) | | | |
| | 2回目 | 0 | 3 (9.4) | | | |
| 関節痛 | 1回目 | 1 (6.3) | 0 | | | |
| | 2回目 | 0 | 1 (3.1) | | | |

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

② 有害事象（反応原性事象を除く）

有害事象及び副反応の発現割合は表3のとおりであった。2例以上に認められた有害事象は腹痛（2～4歳：10μg群2例）及び注射部位疼痛（2～4歳：3μg群2例、10μg群3例）であった。このうち、副反応は、腹痛及び注射部位疼痛各1例であり、いずれも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）

| | 2～4歳 | | 6カ月～1歳 |
|------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | 3μg群 (N=16) n (%) | 10μg群 (N=32) n (%) | 3μg群 (N=16) n (%) |
| 有害事象 | 4 (25.0) | 12 (37.5) | 2 (12.5) |
| 副反応 | 2 (12.5) | 7 (21.9) | 1 (6.3) |

N：解析対象例数、n：発現例数

③ 重篤な有害事象

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

免疫原性について、評価可能免疫原性集団における本剤 2 回目接種 7 日後の GMT [両側 95%CI] は、2～4 歳 : 3 µg 群で 1350.4 [973.1, 1873.9]、10 µg 群で 2059.5 [1679.1, 2526.0]、6 カ月～1 歳 (3 µg 群) で 1643.8 [1151.3, 2347.1] であった。

2～4 歳の免疫原性については、いずれの用量群でも高い中和抗体 GMT が認められたが、安全性については、3 µg 群では 10 µg 群に比べて反応原性事象の発現割合及び発現した事象の重症度が低い傾向を示した。また、6 カ月～1 歳 (3 µg 群) の免疫原性及び忍容性も確認されたことから、第 II/III 相パートの用量はいずれの年齢層においても 3 µg が選択された。

7.1.2 第 II/III 相パート

6 カ月～4 歳の小児 (目標 4,500 例⁸⁾ : 本剤 3,000 例、プラセボ 1,500 例) における本剤の安全性、忍容性及び免疫原性の検討を目的とした多施設共同無作為化観察者盲検試験が海外 65 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 (本剤 3 µg 又はプラセボ) を 21 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 19～23)、その後少なくとも 8 週間経過した後に 1 回、筋肉内接種することとされた。

2 回目接種 1 カ月後の免疫原性の評価において、2～4 歳の小児では後述する免疫ブリッジが達成されなかったこと (表 6)、また、最新の感染状況からオミクロン株に対する有効性担保のためにはいずれの年齢層においても 3 回の SARS-CoV-2 ワクチン接種が必要となることが示唆されたことから、第 II/III 相パートに 3 回目接種が追加された (治験実施計画書 2022 年 1 月 4 日改訂第 6 版)。なお、第 II/III 相パートの盲検性を維持した上で、3 回目接種の検討を追加することとされた。

2～4 歳では無作為化された 2,750 例 (本剤群 : 1,835 例、プラセボ群 915 例、以下同順) が、6 カ月～1 歳では無作為化された 1,776 例 (1,178 例、598 例) が、治験薬を 1 回以上接種され、安全性解析対象集団とされた。なお、いずれの年齢層も 99% 超の被験者が 2 回目接種を受けたが、盲検解除前に 3 回目接種を受けた被験者の割合は 2～4 歳では 32.2%、6 カ月～1 歳では 32.1% であった。

安全性について、有害事象の重症度及び観察期間は第 I 相パートと同様に評価された (7.1.1 参照)。安全性解析対象集団における治験薬 3 回目接種からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までの観察期間の中央値は、2～4 歳及び 6 カ月～1 歳でそれぞれ 1.4 カ月 (範囲 : 0.0～3.2 カ月) 及び 1.3 カ月 (範囲 0.0～3.2 カ月) であった。

① 反応原性事象

治験薬各回接種 7 日間に認められた反応原性事象は表 4 のとおりであった。

⁸⁾ 将来的な承認申請に十分な安全性データベースの規模を確保するための例数として設定。

表4 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）

| 2～4歳 | | | | 6カ月～1歳 | | | |
|--------------|-----|------------------|----------------|--------------|-----|------------------|----------------|
| 事象名 | 接種回 | 本剤群 | プラセボ群 | 事象名 | 接種回 | 本剤群 | プラセボ群 |
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | n/N (%) | n/N (%) |
| 局所反応 | | | | 局所反応 | | | |
| 局所反応 (全体) | 1回目 | 648/1,825 (35.5) | 229/909 (25.2) | 局所反応 (全体) | 1回目 | 279/1,173 (23.8) | 104/595 (17.5) |
| | 2回目 | 645/1,779 (36.3) | 205/878 (23.3) | | 2回目 | 248/1,147 (21.6) | 79/591 (13.4) |
| | 3回目 | 174/552 (31.5) | 41/262 (15.6) | | 3回目 | 75/365 (20.5) | 26/170 (15.3) |
| 注射部位 疼痛 | 1回目 | 559/1,814 (30.8) | 186/905 (20.6) | 注射部位 圧痛 | 1回目 | 192/1,159 (16.6) | 66/591 (11.2) |
| | 2回目 | 550/1,772 (31.0) | 178/877 (20.3) | | 2回目 | 171/1,137 (15.0) | 50/590 (8.5) |
| | 3回目 | 146/547 (26.7) | 35/262 (13.4) | | 3回目 | 58/362 (16.0) | 20/170 (11.8) |
| 発赤 | 1回目 | 160/1,825 (8.8) | 77/909 (8.5) | 発赤 | 1回目 | 124/1,173 (10.6) | 44/595 (7.4) |
| | 2回目 | 202/1,779 (11.4) | 50/878 (5.7) | | 2回目 | 107/1,147 (9.3) | 39/591 (6.6) |
| | 3回目 | 60/552 (10.9) | 9/262 (3.4) | | 3回目 | 26/365 (7.1) | 9/170 (5.3) |
| 腫脹 | 1回目 | 67/1,825 (3.7) | 26/909 (2.9) | 腫脹 | 1回目 | 46/1,173 (3.9) | 15/595 (2.5) |
| | 2回目 | 102/1,779 (5.7) | 18/878 (2.1) | | 2回目 | 45/1,147 (3.9) | 9/591 (1.5) |
| | 3回目 | 17/552 (3.1) | 3/262 (1.1) | | 3回目 | 10/365 (2.7) | 3/170 (1.8) |
| 全身反応 | | | | 全身反応 | | | |
| 全身反応 (全体) | 1回目 | 693/1,825 (38.0) | 354/909 (38.9) | 全身反応 (全体) | 1回目 | 715/1,173 (61.0) | 346/595 (58.2) |
| | 2回目 | 599/1,779 (33.7) | 283/878 (32.2) | | 2回目 | 640/1,147 (55.8) | 298/591 (50.4) |
| | 3回目 | 170/552 (30.8) | 77/262 (29.4) | | 3回目 | 188/365 (51.5) | 77/170 (45.3) |
| 発熱 | 1回目 | 95/1,824 (5.2) | 48/909 (5.3) | 発熱 | 1回目 | 85/1,173 (7.2) | 43/595 (7.2) |
| | 2回目 | 88/1,779 (4.9) | 46/878 (5.2) | | 2回目 | 85/1,147 (7.4) | 36/591 (6.1) |
| | 3回目 | 28/552 (5.1) | 11/262 (4.2) | | 3回目 | 25/365 (6.8) | 10/170 (5.9) |
| 疲労 | 1回目 | 539/1,813 (29.7) | 277/905 (30.6) | 食欲減退 | 1回目 | 257/1,159 (22.2) | 125/591 (21.2) |
| | 2回目 | 456/1,772 (25.7) | 201/877 (22.9) | | 2回目 | 252/1,137 (22.2) | 106/590 (18.0) |
| | 3回目 | 134/547 (24.5) | 57/262 (21.8) | | 3回目 | 73/362 (20.2) | 23/170 (13.5) |
| 頭痛 | 1回目 | 81/1,813 (4.5) | 44/905 (4.9) | 傾眠状態 | 1回目 | 313/1,159 (27.0) | 173/591 (29.3) |
| | 2回目 | 81/1,772 (4.6) | 36/877 (4.1) | | 2回目 | 271/1,137 (23.8) | 125/590 (21.2) |
| | 3回目 | 27/547 (4.9) | 11/262 (4.2) | | 3回目 | 72/362 (19.9) | 22/170 (12.9) |
| 悪寒 | 1回目 | 41/1,813 (2.3) | 22/905 (2.4) | 易刺激性 | 1回目 | 593/1,159 (51.2) | 279/591 (47.2) |
| | 2回目 | 53/1,772 (3.0) | 23/877 (2.6) | | 2回目 | 539/1,137 (47.4) | 240/590 (40.7) |
| | 3回目 | 18/547 (3.3) | 7/262 (2.7) | | 3回目 | 158/362 (43.6) | 64/170 (37.6) |
| 嘔吐 | 1回目 | 54/1,813 (3.0) | 24/905 (2.7) | | | | |
| | 2回目 | 61/1,772 (3.4) | 29/877 (3.3) | | | | |
| | 3回目 | 9/547 (1.6) | 10/262 (3.8) | | | | |
| 下痢 | 1回目 | 139/1,813 (7.7) | 72/905 (8.0) | | | | |
| | 2回目 | 118/1,772 (6.7) | 64/877 (7.3) | | | | |
| | 3回目 | 28/547 (5.1) | 13/262 (5.0) | | | | |
| 筋肉痛 | 1回目 | 43/1,813 (2.4) | 15/905 (1.7) | | | | |
| | 2回目 | 46/1,772 (2.6) | 21/877 (2.4) | | | | |
| | 3回目 | 11/547 (2.0) | 4/262 (1.5) | | | | |
| 関節痛 | 1回目 | 14/1,813 (0.8) | 18/905 (2.0) | | | | |
| | 2回目 | 24/1,772 (1.4) | 9/877 (1.0) | | | | |
| | 3回目 | 7/547 (1.3) | 2/262 (0.8) | | | | |

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

② 有害事象（反応原性事象を除く）

有害事象は、2～4歳の本剤群 18.7%（344/1,835例）、プラセボ群 18.7%（171/915例）に、6カ月～1歳の本剤群 30.1%（355/1,178例）、プラセボ群 27.1%（162/598例）に認められた。治験薬3回目接種1カ月後までに、本剤群で5例以上に認められた有害事象及びその副反応は、表5のとおりであった。

表5 本剤群で5例以上に認められた有害事象及びその副反応（安全性解析対象集団）

| 2～4 歳 | | | | |
|----------|---------------|----------|---------------|----------|
| | 本剤群 (N=1,835) | | プラセボ群 (N=915) | |
| | 有害事象 | 副反応 | 有害事象 | 副反応 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全体 | 344 (18.7) | 37 (2.0) | 171 (18.7) | 18 (2.0) |
| 嘔吐 | 50 (2.7) | 2 (0.1) | 30 (3.3) | 2 (0.2) |
| 下痢 | 26 (1.4) | 4 (0.2) | 18 (2.0) | 4 (0.4) |
| 発熱 | 55 (3.0) | 9 (0.5) | 27 (3.0) | 3 (0.3) |
| 注射部位疼痛 | 11 (0.6) | 10 (0.5) | 5 (0.5) | 5 (0.5) |
| 疲労 | 12 (0.7) | 7 (0.4) | 3 (0.3) | 2 (0.2) |
| 季節性アレルギー | 5 (0.3) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 鼻炎 | 21 (1.1) | 0 | 13 (1.4) | 0 |
| 耳感染 | 12 (0.7) | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 中耳炎 | 8 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| 結膜炎 | 5 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 手足口病 | 6 (0.3) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 転倒 | 6 (0.3) | 0 | 5 (0.5) | 0 |
| 皮膚裂傷 | 4 (0.2) | 0 | 5 (0.5) | 0 |
| 咳嗽 | 32 (1.7) | 1 (0.1) | 12 (1.3) | 0 |
| 鼻漏 | 19 (1.0) | 1 (0.1) | 11 (1.2) | 0 |
| 鼻閉 | 9 (0.5) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 扁桃肥大 | 5 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 6 (0.3) | 0 | 3 (0.3) | 0 |
| 6 ヶ月～1 歳 | | | | |
| | 本剤群 (N=1,178) | | プラセボ群 (N=598) | |
| | 有害事象 | 副反応 | 有害事象 | 副反応 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 全体 | 355 (30.1) | 55 (4.7) | 162 (27.1) | 21 (3.5) |
| 嘔吐 | 47 (4.0) | 8 (0.7) | 29 (4.8) | 4 (0.7) |
| 下痢 | 39 (3.3) | 9 (0.8) | 17 (2.8) | 5 (0.8) |
| 生歯 | 12 (1.0) | 0 | 8 (1.3) | 0 |
| 発熱 | 54 (4.6) | 6 (0.5) | 28 (4.7) | 0 |
| 疲労 | 8 (0.7) | 6 (0.5) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 注射部位紅斑 | 9 (0.8) | 9 (0.8) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 中耳炎 | 19 (1.6) | 0 | 13 (2.2) | 0 |
| 手足口病 | 18 (1.5) | 0 | 13 (2.2) | 0 |
| 耳感染 | 12 (1.0) | 0 | 8 (1.3) | 0 |
| 鼻炎 | 10 (0.8) | 0 | 5 (0.8) | 0 |
| 結膜炎 | 11 (0.9) | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 急性中耳炎 | 6 (0.5) | 0 | 3 (0.5) | 0 |
| 胃腸炎 | 5 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 5 (0.4) | 0 | 4 (0.7) | 0 |
| 傾眠 | 5 (0.4) | 5 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 易刺激性 | 16 (1.4) | 11 (0.9) | 5 (0.8) | 4 (0.7) |
| 鼻漏 | 26 (2.2) | 0 | 10 (1.7) | 1 (0.2) |
| 咳嗽 | 19 (1.6) | 2 (0.2) | 6 (1.0) | 1 (0.2) |
| 鼻閉 | 12 (1.0) | 0 | 3 (0.5) | 0 |
| 発疹 | 8 (0.7) | 3 (0.3) | 3 (0.5) | 0 |
| 蕁麻疹 | 8 (0.7) | 1 (0.1) | 3 (0.5) | 1 (0.2) |
| 湿疹 | 5 (0.4) | 0 | 4 (0.7) | 1 (0.3) |

N=解析対象例数、n=発現例数

③ 重篤な有害事象

データカットオフ日（2022年4月29日）までに、重篤な有害事象は、2～4歳の本剤群0.7%（12/1,835

例)、プラセボ群 0.9% (8/915 例) に、6 カ月～1 歳の本剤群 1.4% (17/1,178 例)、プラセボ群 2.3% (14/598 例) に認められた。各年齢層で認められた重篤な有害事象は以下のとおりであった (重複症例あり)。

2～4 歳

本剤群：虫垂炎及び脱水各 2 例、下痢、発熱、限局性腹膜炎、ロタウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、下気道感染、上気道感染、四肢痛、てんかん、熱性痙攣及びてんかん重積状態各 1 例

プラセボ群：視神経乳頭浮腫、胃腸炎、アデノウイルス性胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎、体内異物、てんかん、熱性痙攣及び気管支反応性亢進各 1 例

6 カ月～1 歳

本剤群：RS ウイルス細気管支炎 4 例、胃腸炎及び肺炎各 2 例、アナフィラキシー反応、肛門膿瘍、エンテロウイルス感染、ロタウイルス胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、大腸感染、下気道感染、ウイルス性下気道感染、メタニューモウイルス感染、RS ウイルス感染、ライノウイルス感染、偶発的過量投与、熱性痙攣及び痙攣発作各 1 例

プラセボ群：細気管支炎及びチアノーゼ各 2 例、嘔吐、アナフィラキシー反応、ノロウイルス性胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎、RS ウイルス細気管支炎、扁桃炎、ウイルス感染、第 2 度熱傷、頭部損傷、熱傷、栄養補給不耐性、低血糖、気縦隔症及び呼吸窮迫各 1 例

2～4 歳の本剤群の発熱及び四肢痛、6 カ月～1 歳のプラセボ群のチアノーゼを除き、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。

治験中止に至った有害事象は、2～4 歳の本剤群 3 例 (発熱、てんかん重積状態及び蕁麻疹各 1 例)、プラセボ群 1 例 (顔面腫脹及び斑状皮疹) に、6 カ月～1 歳の本剤群 2 例 (発熱 2 例及び発疹 1 例 (重複症例あり)) に認められ、てんかん重積状態を除き本剤との因果関係はありとされ、いずれも転帰は回復であった。

免疫原性については、GMR と中和抗体応答率を評価指標とし、以下の判定基準により C4591007 試験と C4591001 試験の成績を比較して、免疫ブリッジングの成否が評価された。

- GMR：GMR の両側 95%信頼区間の下限が 0.67 を上回り、かつ GMR の点推定値が 0.8 以上 (治験実施計画書の規定) 又は 1 以上 (FDA の定義) であった場合に GMR に基づく免疫ブリッジング成功とした。
- 中和抗体応答率：ベースライン (1 回目接種前) から SARS-CoV-2 中和抗体価が 4 倍以上に上昇した被験者の割合を抗体応答率と定義し、ベースライン値が定量下限値 (LLOQ) 未満の場合は、ワクチン接種後の値が LLOQ の 4 倍以上のときに抗体応答とした。GMR に基づく免疫ブリッジングが達成された条件の下で、中和抗体応答率の差の両側 95%信頼区間の下限が -10% を上回った場合に、中和抗体応答率に基づく免疫ブリッジング成功とした。

免疫ブリッジングの評価対象集団は、GMR 及び中和抗体応答率の判定基準をそれぞれ 90%以上の検出力で達成するためには各年齢層の本剤群として約 225 例必要であるとされたことを参考に、3 つの年齢層 (C4591007 試験：6 カ月～1 歳、2～4 歳、C4591001 試験 (比較対照)：16～25 歳) から、それぞれ本剤群 200～300 例及びプラセボ群 50～150 例が無作為に抽出され、血清学的又はウイルス学的に SARS-CoV-2 への感染歴がない被験者が解析対象とされた。

C4591007 試験の 2～4 歳 317 例 (本剤群：218 例、プラセボ群：99 例、以下同順)、6 カ月～1 歳 222 例 (148 例、74 例) が無作為抽出され、このうち、規定された接種期間内に免疫原性の測定結果が得られなかった、3 回目を接種しなかった又は治験実施計画からの重大な逸脱の理由で、2～4 歳の 21 例 (14

例、7例)及び6カ月～1歳の23例(16例、7例)を除く296例(204例、92例)及び199例(132例、67例)が3回目接種後の評価可能免疫原性集団とされた。3回目接種後1カ月においてSARS-CoV-2感染歴のない2～4歳202例(143例、59例)及び6カ月～1歳131例(82例、49例)が免疫ブリッジングの解析対象とされた。

表6 2回目接種1カ月後の中和抗体のGMT及び応答率(2回目接種後の評価可能免疫原性集団^{a)})

| 年齢層 | GMT | | | 抗体応答率 | | |
|--------------------------------|-----|--------|------------------|-------|------------|--------------|
| | N | GMT | 両側95%CI | N | n (%) | 両側95%CI |
| 2～4歳 ^{a)} | 243 | 763.9 | [688.5, 847.5] | 243 | 235 (96.7) | [93.6, 98.6] |
| 16～25歳 ^{①b)} | 252 | 1255.4 | [1131.2, 1393.3] | 251 | 245 (97.6) | [94.9, 99.1] |
| 2～4歳と16～25歳 ^① の比較 | GMR | 0.61 | [0.53, 0.70] | 差 | -0.9 | [-4.3, 2.3] |
| 6カ月～1歳 ^{a)} | 245 | 979.7 | [893.2, 1074.6] | 245 | 240 (98.0) | [95.3, 99.3] |
| 16～25歳 ^{②b)} | 238 | 946.8 | [850.8, 1053.7] | 238 | 229 (96.2) | [92.9, 98.3] |
| 6カ月～1歳と16～25歳 ^② の比較 | GMR | 1.03 | [0.90, 1.19] | 差 | 1.7 | [-1.4, 5.2] |

N=解析対象例数、n=抗体応答の認められた被験者数

網掛け：免疫ブリッジングの成功基準を達成せず

a) 2回目接種後の評価可能免疫原性集団で、SARS-CoV-2感染歴のない被験者を解析対象とした。

b) 16～25歳^①と16～25歳^②は重複しない集団

表7 3回目接種1カ月後の中和抗体のGMT及び応答率(3回目接種後の評価可能免疫原性集団^{a)})

| 年齢層 | GMT | | | 抗体応答率 | | |
|--------------------------------|-----|--------|------------------|-------|-------------|---------------|
| | N | GMT | 両側95%CI | N | n (%) | 両側95%CI |
| 2～4歳 ^{a)} | 143 | 1535.2 | [1388.2, 1697.8] | 141 | 141 (100.0) | [97.4, 100.0] |
| 16～25歳 ^{③b)} | 170 | 1180.0 | [1066.6, 1305.4] | 170 | 168 (98.8) | [95.8, 99.9] |
| 2～4歳と16～25歳 ^③ の比較 | GMR | 1.30 | [1.13, 1.50] | 差 | 1.2 | [-1.5, 4.2] |
| 6カ月～1歳 ^{a)} | 82 | 1406.5 | [1211.3, 1633.1] | 80 | 80 (100.0) | [95.5, 100.0] |
| 16～25歳 ^{③b)} | 170 | 1180.0 | [1066.6, 1305.4] | 170 | 168 (98.8) | [95.8, 99.9] |
| 6カ月～1歳と16～25歳 ^③ の比較 | GMR | 1.19 | [1.00, 1.42] | 差 | 1.2 | [-3.4, 4.2] |

N=解析対象例数、n=抗体応答の認められた被験者数

a) 表6の2回目接種後の評価可能免疫原性集団と重複しない集団

b) 表6の16～25歳^①②と重複しない集団。2～4歳及び6カ月～1歳は、同一の16～25歳^③の集団とそれぞれ比較した。

2回目接種1カ月後の免疫原性(表6)について、2～4歳と16～25歳の比較では、中和抗体応答率の差は事前に規定した基準に達していたが、GMRが事前に規定した基準を満たさず、免疫ブリッジングは達成されなかった。

3回目接種1カ月後の免疫原性(表7)は、いずれの年齢層においても事前に規定した基準を達成し、免疫ブリッジングは達成された。

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。

本剤と同一の有効成分を含有するコミナティ筋注については、16歳以上を主な対象とした海外第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）。

小児開発においては、免疫ブリッジングの手法を用い、臨床試験で有効性が確認されている集団と開発対象の集団との免疫原性が同程度であることに基づき、臨床的有効性を評価することとした。当該手法は他の感染症予防ワクチンの評価でも用いられ、薬事承認された実例があることから、これまでに、12～15歳の小児及び5～11歳の小児について、各年齢層の免疫原性が発症予防効果を検証したC4591001試験の16～25歳の集団と同程度であること、各年齢層に対する安全性に特段の懸念が認められないことに基づき、接種対象の年齢引下げ（令和3年5月31日付け添付文書改訂）及びコミナティ筋注5～11歳用の製造販売承認が認められている（コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和4年1月20日付け））。今般の6カ月～4歳の小児に対する本剤の開発に際しても、他の年齢層での開発と同様に免疫ブリッジングの手法を用いて臨床的有効性を評価することとした。

6カ月～4歳の小児に対する本剤の開発においては、6カ月～1歳及び2～4歳の小児のそれぞれ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）を実施した。第Ⅰ相パートでは用量検討を行い、本剤の2回目接種後の安全性及び免疫原性の結果（7.1.1参照）から、いずれの年齢層においても3µgを選択した。その後、続く第Ⅱ/Ⅲ相パートにおいて、6カ月～1歳及び2～4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（中和抗体価の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, 2017⁹⁾）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、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も参考に設定した。第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果、6カ月～1歳及び2～4歳のいずれの年齢層においても免疫ブリッジングの成功基準が達成されたことから、6カ月～4歳の小児における本剤の有効性は期待できると考えた（7.R.2参照）。また、本剤接種時の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）。

以上より、C4591007試験の6カ月～4歳の小児の集団における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。

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」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

⁹⁾ <https://www.who.int/publications/m/item/clinical-evaluation-of-vaccines-annex-9-trs-no-1004>（最終確認日：2022年8月9日）

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、5 歳以上の集団で既に免疫ブリッジングの手法により有効性が確認されていることから、6 カ月～4 歳の集団における本剤の有効性を免疫ブリッジングの手法を用いて評価することは可能と考える。

以上を踏まえ、機構は、①臨床試験で 6 カ月～1 歳及び 2～4 歳の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 6 カ月～4 歳の小児における本剤の有効性を評価する、及び②事前に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という申請者の評価方針は受入れ可能と考える。なお、C4591007 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、試験実施中に、試験計画において当初予定された評価である 2 回目接種 1 カ月後の免疫原性の評価結果を受けて、治験薬の接種回数が増えられ、3 回目接種後の結果に基づく評価を行うこととされた（7.1.2 参照）。この点については、前述のとおり最新の感染状況からオミクロン株に対する有効性担保のためにはいずれの年齢層においても 3 回の SARS-CoV-2 ワクチン接種が必要となることが示唆され、本試験の対象でも 3 回目接種が有効である可能性が高いと考えられたこと、及びその有効性評価の緊急性を踏まえ、本試験の計画変更により 3 回目接種の評価を行ったことは妥当であると考えられる。また、免疫原性の評価指標の客観性、試験計画の変更後も 3 回目接種後の評価まで被験者及び観察者の盲検性が維持されていたこと等を踏まえ、本試験の成績により本剤の有効性評価は可能であると考えられる。

また、世界全体で 2021 年 12 月からオミクロン株の流行により増加した COVID-19 患者数は、2022 年 4～6 月に一旦減少したが、7 月に入り再び増加傾向に転じている¹⁰⁾。本邦でも、同年 7 月に SARS-CoV-2 新規陽性者数が急激に増加しており¹¹⁾、5 歳未満の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。本剤の接種対象となる 6 カ月～4 歳の日本人小児対象の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及び国内でも 5 歳以上の者に対する接種経験が集積されていることに加え、上述の 5 歳未満の小児へのワクチン導入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、6 カ月～4 歳の小児に対する本剤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、6 カ月～1 歳及び 2～4 歳の小児における本剤の有効性について、以下のように説明している。

6 カ月～1 歳及び 2～4 歳の小児における本剤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、当初は本剤（3 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）を評価することとした。しかし、C4591007 試験における 3 回目接種の追加とともに、本剤（3 µg）3 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、COVID-19 発症予防効果を検証した C4591001 試験において本剤（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の免疫原性データと比較する計画に変更した（治験実施計画書 2022 年 1 月 4 日改訂第 6 版）。

¹⁰⁾ <https://covid19.who.int/>（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

¹¹⁾ <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

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¹²⁾、被験者の主な選択・除外基準は年齢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検体を用いて、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相パートにおいて、主要評価項目である本剤3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表7参照)。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8のとおりであった。

表8 被験者背景(第Ⅱ/Ⅲ相パート評価可能免疫原性集団)(ベースライン時のSARS-CoV-2感染なし)

| | | C4591007試験 | | C4591001試験 |
|--------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|
| | | 6カ月～1歳(本剤3μg) N=204 | 2～4歳(本剤3μg) N=132 | 16～25歳(本剤30μg*) N=183 |
| | | n (%) | n (%) | n (%) |
| 性別 | 男 | 94 (46.1) | 73 (55.3) | 89 (48.6) |
| | 女 | 110 (53.9) | 59 (44.7) | 94 (51.4) |
| 人種 | 白人 | 151 (74.0) | 102 (77.3) | 138 (75.4) |
| | 黒人、アフリカ系アメリカ人 | 9 (4.4) | 2 (1.5) | 18 (9.8) |
| | アジア人 | 20 (9.8) | 14 (10.6) | 15 (8.2) |
| | 多民族 | 21 (10.3) | 13 (9.8) | 7 (3.8) |
| | その他 ^{a)} ・不明 | 3 (1.5) | 1 (0.8) | 5 (2.7) |
| 民族 | ヒスパニック系/ラテン系 | 24 (11.8) | 18 (13.6) | 56 (30.6) |
| | ヒスパニック系/ラテン系以外 | 179 (87.7) | 114 (86.4) | 127 (69.4) |
| | 不明 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 肥満 ^{b)} | あり | 11 (5.4) | — | 34 (18.6) |
| | なし | 193 (94.6) | — | 149 (81.4) |
| 感染状況 ^{c)} | あり | 11 (5.4) | 6 (4.5) | 7 (3.8) |
| | なし | 193 (94.6) | 125 (94.7) | 176 (96.2) |
| | 不明 | 0 | 1 (0.8) | 0 |

N=解析対象例数、n=該当する例数

* 本剤30μgを3週間間隔で2回接種1カ月後

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) ベースライン時のSARS-CoV-2感染状況: 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、部分集団別の本剤3回目接種1カ月後の中和抗体価は表9のとおりであった。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。

¹²⁾ C4591007試験: 米国、フィンランド、ポーランド及びスペイン

C4591001試験: 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

表9 部分集団別の本剤3回目接種1カ月後の中和抗体価（第Ⅱ/Ⅲ相パート評価可能免疫原性集団）

| | | C4591007 試験 | | | | C4591001 試験 | |
|--------------------|----------------|---------------|-------------------------|--------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| | | 6カ月～1歳（本剤3μg） | | 2歳～4歳（本剤3μg） | | 16～25歳（本剤30μg*） | |
| | | n | GMT [両側95%CI] | n | GMT [両側95%CI] | n | GMT [両側95%CI] |
| 全体 | | 132 | 1724.0 [1523.4, 1951.0] | 204 | 1636.3 [1482.4, 1806.3] | 183 | 1210.9 [1095.6, 1338.4] |
| 性別 | 男 | 73 | 1673.5 [1429.8, 1958.7] | 94 | 1537.5 [1301.3, 1816.6] | 89 | 1275.9 [1117.5, 1456.8] |
| | 女 | 59 | 1788.6 [1462.0, 2188.2] | 110 | 1725.8 [1535.5, 1939.7] | 94 | 1152.4 [991.2, 1339.8] |
| 人種 | 白人 | 102 | 1765.6 [1530.3, 2037.1] | 151 | 1703.7 [1533.6, 1892.6] | 138 | 1240.5 [1104.2, 1393.6] |
| | 黒人、アフリカ系アメリカ人 | 2 | 777.0 [30.3, 1990.9] | 9 | 1726.2 [989.4, 3011.5] | 18 | 1156.7 [836.2, 1600.1] |
| | アジア人 | 14 | 1994.1 [1461.4, 2720.9] | 20 | 1229.5 [705.3, 2143.2] | 15 | 914.8 [573.3, 1459.8] |
| | 多民族 | 13 | 1334.4 [828.3, 2149.6] | 21 | 1711.3 [1351.1, 2167.4] | 7 | 1213.5 [878.3, 1676.7] |
| 民族 | ヒスパニック系/ラテン系 | 18 | 1719.0 [1161.5, 2543.9] | 24 | 1904.0 [1501.4, 2414.6] | 56 | 1088.7 [879.7, 1347.3] |
| | ヒスパニック系/ラテン系以外 | 114 | 1724.8 [1511.7, 1967.9] | 179 | 1604.0 [1439.2, 1787.6] | 127 | 1269.1 [1136.3, 1417.4] |
| 感染状況 ^{a)} | あり | 6 | 3794.8 [2669.6, 5394.3] | 11 | 3474.9 [2515.2, 4800.8] | 7 | 2468.4 [1214.9, 5015.0] |
| | なし | 125 | 1656.0 [1459.6, 1878.7] | 193 | 1567.6 [1418.5, 1732.3] | 176 | 1177.1 [1065.5, 1300.4] |

* 本剤30μgを3週間間隔で2回接種1カ月後

a) 表8注釈c)と同じ

C4591007試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、デルタ株及びオミクロン株（BA.1）に対する中和抗体価について、本剤3回目接種前と本剤3回目接種1カ月後を比較することで評価された。2～4歳の小児及び6カ月～1歳の小児における結果は表10のとおりであった。いずれの年齢においても、3回目接種により中和抗体価の上昇が示された。

表10 本剤3回目接種前及び接種1カ月後のSARS-CoV-2の変異株に対する中和抗体価（GMT [両側95%CI]）（第Ⅱ/Ⅲ相パート評価可能免疫原性集団）

| | | C4591007 試験 | | C4591001 試験 |
|--------------|-----------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| | | 2～4歳（本剤3μg） N=34 | 6カ月～1歳（本剤3μg） N=32 | 18～55歳（本剤30μg） N=40 |
| 参照株 | 3回目接種前 | 70.1 [51.1, 96.0] | 103.7 [78.4, 137.3] | 33.9 [26.1, 44.1] |
| | 3回目接種1カ月後 | 471.4 [344.6, 644.8] | 640.0 [502.6, 815.0] | 1067.1 [834.4, 1364.5] |
| デルタ株 | 3回目接種前 | 68.0 [49.5, 93.3] | 94.1 [67.9, 130.5] | 36.4 [26.5, 49.9] |
| | 3回目接種1カ月後 | 471.4 [341.2, 651.1] | 606.3 [455.5, 806.9] | 1153.6 [886.4, 1501.4] |
| オミクロン株（BA.1） | 3回目接種前 | 14.0 [10.6, 18.5] | 16.3 [12.8, 20.8] | 12.7 [11.0, 14.8] |
| | 3回目接種1カ月後 | 82.5 [55.4, 122.9] | 127.5 [90.2, 180.1] | 340.0 [253.8, 455.6] |

N=解析対象例数

C4591007試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、VEに基づくCOVID-19発症予防効果が探索的に評価された。2022年4月29日時点のカットオフデータに基づき、6カ月～4歳における有効性評価集団（本剤群：992例、プラセボ群：464例）において、治験薬3回目接種7日以降のCOVID-19確定例¹³⁾は本剤群3例、プラセボ群7例であり、観察期間で調整したVE [両側95%CI]は80.3 [13.9, 96.7] %であった。また、本剤の2回接種に対する3回接種のRVEについて、盲検下で本剤3回接種し7日以上経過した1,212例及びプラセボ群のうち盲検解除後に本剤を2回接種し7日以上経過した516例の2022年2月7日～同年4月29日の期間のデータに基づき、探索的に評価された。COVID-19確定例は本剤3回目接種7日以降では4例、本剤2回目接種7日以降では6例であり、観察期間で調整したRVE [両側95%CI]は76.2

¹³⁾ 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、食事摂取不可又は食事摂取不良が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。

[-0.5, 95.1] %であった。年齢別の VE については、2~4 歳及び 6 カ月~1 歳の小児においてそれぞれ 82.3 [-8.0, 98.3] %及び 75.5 [-370.1, 99.6] %であり、RVE については 2~4 歳及び 6 カ月~1 歳の小児においてそれぞれ 84.0 [-11.8, 98.6] %及び 59.4 [-459.5, 97.1] %であった。なお、今後 C4591007 試験では発症予防効果について、COVID-19 確定例が少なくとも 21 例集積した時点での解析と、3 回目接種後少なくとも 12 カ月間の追跡調査を予定している。

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オミクロン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、オミクロン株 (BA.1) に対する中和抗体価の上昇も確認されたことから、C4591001 試験で確認された COVID-19 発症予防効果を踏まえると、6 カ月~4 歳の小児における本剤の一定の有効性は期待できると考えられる。

機構は、以下のように考える。

C4591007 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの 2~4 歳の小児及び 6 カ月~1 歳の小児集団と、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、C4591001 試験で高い中和抗体価の上昇及び COVID-19 発症予防効果が確認され、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) 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、本剤 3 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 COVID-19 発症予防効果を踏まえると、6 カ月~4 歳の小児における本剤の一定の有効性は期待できると判断する。

本申請で提出された免疫原性データは本剤 3 回目接種後 1 カ月時点までのデータであり、6 カ月~4 歳の小児における本剤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。継続的な評価が予定されている C4591007 試験の発症予防効果に関する成績や、疫学研究等から変異株に対する有効性に関する情報が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

C4591001 試験等では接種後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いるため (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))、6 カ月~4 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、今後、新たな情報が得られた場合には、追加免疫等の対応要否を検討する必要がある。また、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、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

2~4 歳

第Ⅱ/Ⅲ相パートの 2~4 歳における治験薬接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 4 のとおりであり、本剤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、全身反応については本剤群とプラセボ群で同程度であったが、局所反応は本剤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。

発熱の発現状況について、本剤群の体温別の発現割合は38.0～38.4℃は5.3% (97例) (1回目接種3.1% (57例)、2回目接種2.3% (41例)、3回目接種2.9% (16例) 以下同順)、38.5～38.9℃は3.1% (56例) (1.3% (24例)、1.5% (26例)、1.4% (8例))、39.0～40.0℃は2.0% (36例) (0.7% (13例)、1.1% (19例)、0.7% (4例))、40.0℃超は0.2% (3例) (0.1% (1例)、0.1% (2例)、0)であった。なお、40.0℃超の3例は1回目接種後に1例、2回目接種後に2例に認められた。これらの発熱は本剤接種2～5日後に発現し、1～5日間継続したが40℃以上となった期間は1～3日間であった。2例は解熱鎮痛剤を使用し、転帰は全例回復であった。

局所反応は1回目、2回目と比較し、3回目では同等又は低い発現率であった。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剤接種後1～2日であり、持続期間(中央値)は1日間であった。全身反応は1回目、2回目、3回目接種の順で発現割合が低くなる傾向であった。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剤接種後2日であり、持続期間(中央値)は1日間であった。

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回目接種では本剤群10.8% (197/1,825例)、プラセボ群9.1% (83/909例)、2回目接種では本剤群9.9% (177/1,779例)、プラセボ群8.4% (74/878例)、3回目接種では本剤群8.5% (47/552例)、プラセボ群6.9% (18/262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かった。

部分集団別の反応原性事象の発現割合は表11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、2回目又は3回目のいずれか)部分集団解析(第II/III相パート 安全性解析対象集団)

| | | 局所反応 | | 全身反応 | |
|--------------------|----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | | 本剤群 n/N (%) | プラセボ群 n/N (%) | 本剤群 n/N (%) | プラセボ群 n/N (%) |
| 全体 | | 981/1,833 (53.5) | 348/913 (38.1) | 1,044/1,833 (57.0) | 493/913 (54.0) |
| 性別 | 男 | 444/899 (49.4) | 164/469 (35.0) | 476/899 (52.9) | 248/469 (52.9) |
| | 女 | 537/934 (57.5) | 184/444 (41.4) | 539/934 (57.7) | 245/444 (55.2) |
| 人種 | 白人 | 795/1,469 (54.1) | 274/719 (38.1) | 828/1,469 (56.4) | 399/719 (55.5) |
| | 黒人、アフリカ系アメリカ人 | 43/92 (46.7) | 13/40 (32.5) | 36/92 (39.1) | 18/40 (45.0) |
| | アジア人 | 59/127 (46.5) | 33/76 (43.4) | 69/127 (54.3) | 38/76 (50.0) |
| | 多民族 | 79/131 (60.3) | 24/69 (34.8) | 75/131 (57.3) | 32/69 (46.4) |
| 民族 | ヒスパニック系/ラテン系 | 122/264 (46.2) | 32/120 (26.7) | 118/264 (44.7) | 51/120 (42.5) |
| | ヒスパニック系/ラテン系以外 | 857/1,566 (54.7) | 316/793 (39.8) | 895/1,566 (57.2) | 442/793 (55.7) |
| 感染状況 ^{a)} | あり | 118/231 (51.1) | 37/124 (29.8) | 110/231 (47.6) | 62/124 (50.0) |
| | なし | 860/1,597 (53.9) | 310/782 (39.6) | 900/1,597 (56.4) | 426/782 (54.5) |

N=解析対象例数、n=発現例数

a) ベースライン時のSARS-CoV-2感染状況: 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」)

6カ月～1歳

第II/III相パートの6カ月～1歳における治験薬接種後7日間に認められた反応原性事象は表4のとおりであり、本剤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、発熱については本剤群とプラセボ群で同程度であったが、その他の事象につい

ては本剤群でプラセボ群よりも高かった。発現割合が1%以上のGrade3以上の事象は、本剤接種3回目後の食欲減退1.1% (4/362) のみであり、Grade4の事象の発現はなかった。

発熱の発現状況について、本剤群の体温別の発現割合は38.0～38.4℃は6.7% (79例) (1回目接種3.6% (42例)、2回目接種3.6% (41例)、3回目接種3.8% (14例) 以下同順)、38.5～38.9℃は3.7% (43例) (2.0% (23例)、1.7% (20例)、1.4% (5例))、39.0～40.0℃は3.7% (44例) (1.6% (19例)、2.0% (23例)、1.4% (5例))、40.0℃超は0.3% (3例) (0.1% (1例)、0.1% (1例)、0.1% (1例))であった。なお、40.0℃超の3例は1回目、2回目、3回目接種後にそれぞれ1例ずつ認められた。これらの発熱は接種1～3日後に発現し、2～5日間継続したが40℃以上となった期間は1日のみであった。2例で解熱鎮痛剤を使用し、転帰は全例回復であった。

局所反応は1回目、2回目と比較し、3回目では低い発現割合であった。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剤接種後1～2日であり、持続期間(中央値)は1日間であった。全身反応は1回目、2回目、3回目接種後の順で発現割合が低くなる傾向であった。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剤接種後2日であり、持続期間(中央値)は1～2日間であった。

接種回別の反応原性事象は、プラセボ群では注射部位圧痛を除き1回目、2回目、3回目接種後の順で発現割合が低下したのに対して、本剤群では注射部位圧痛及び食欲減退の発現割合を除き1回目接種後、2回目接種後、3回目接種後で順に発現割合は低下した。

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回目接種では本剤群24.0% (281/1,173例)、プラセボ群19.7% (117/595例)、2回目接種では本剤群21.2% (243/1,147例)、プラセボ群18.8% (111/591例)、3回目接種では本剤群19.2% (70/365例)、プラセボ群16.5% (28/170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かった。

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、2回目又は3回目のいずれか)部分集団解析(第Ⅱ/Ⅲ相パート 安全性解析対象集団)

| | | 局所反応 | | 全身反応 | |
|------------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | 本剤群 n/N (%) | プラセボ群 n/N (%) | 本剤群 n/N (%) | プラセボ群 n/N (%) |
| 全体 | | 434/1,177 (36.9) | 161/597 (27.0) | 906/1,177 (77.0) | 435/597 (72.9) |
| 性別 | 男 | 214/588 (36.4) | 79/291 (27.1) | 459/588 (78.1) | 208/291 (71.5) |
| | 女 | 220/589 (37.4) | 82/306 (26.8) | 447/589 (75.9) | 227/306 (74.2) |
| 人種 | 白人 | 352/921 (38.2) | 131/480 (27.3) | 722/921 (78.4) | 354/480 (73.8) |
| | 黒人、アフリカ系 アメリカ人 | 13/42 (31.0) | 6/23 (26.1) | 25/42 (59.5) | 15/23 (65.2) |
| | アジア人 | 24/91 (26.4) | 10/40 (25.0) | 64/91 (70.3) | 26/40 (65.0) |
| | 多民族 | 44/117 (37.6) | 12/49 (24.5) | 91/117 (77.8) | 35/49 (71.4) |
| 民族 | ヒスパニック系/ ラテン系 | 55/160 (34.4) | 17/64 (26.6) | 124/160 (77.5) | 48/64 (75.0) |
| | ヒスパニック系/ ラテン系以外 | 376/1,014 (37.1) | 142/529 (26.8) | 779/1,014 (76.8) | 385/529 (72.8) |
| 感染 状況 ^{a)} | あり | 31/88 (35.2) | 6/43 (14.0) | 69/88 (78.4) | 30/43 (69.8) |
| | なし | 398/1,078 (36.9) | 152/541 (28.1) | 827/1,078 (76.7) | 396/541 (73.2) |

N=解析対象例数、n=発現例数

a) ベースライン時のSARS-CoV-2感染状況: Visit1のSARS-CoV-2N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」)

② 有害事象

2～4 歳

第Ⅱ/Ⅲ相パートで治験薬 1 回目接種後から治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象の発現割合は、本剤群 18.7% (344/1,835 例)、プラセボ群 18.7% (171/915 例) であり、両群間に差はなかった (7.1.2 表 5)。また、治験薬 1 回目接種後からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに認められた有害事象の発現割合は本剤群 18.8% (345/1835 例)、プラセボ群 18.9% (173/915 例) であり、報告された事象は上述の治験薬最終接種後 1 カ月までに報告された事象と概ね同様であった。

既承認のコミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用の重要な特定されたリスクであるショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎、及び重要な潜在的リスクであるギラン・バレー症候群の報告はなかった。

重症 COVID-19¹⁴⁾ は本剤群 6 例、プラセボ群 1 例に報告された。全例が本剤 2 回目接種後の発現であり、発症時期は最終接種後 32～208 日後であった。本剤群のうち、5 例は 1 つの項目 (2 例は心拍数増加、3 例は呼吸数増加) により重症と判断され、心拍数増加により重症と判断された 1 例は 2 回の COVID-19 感染症の既往を認めた。残りの 1 例は複数項目 (心拍数増加、呼吸数増加、SpO₂ 低下) により重症と判断され、パラインフルエンザとの同時感染が確認されている。プラセボ群の 1 例は SpO₂ 低下により重症と判断され、ベースラインに血清学的に SARS-CoV-2 の先行感染が確認されていた。なお、MIS-C 及び既承認のコミナティにおいて重要な潜在的リスクである VAED/VAERD を示唆するエビデンスは得られなかった。

6 カ月～1 歳

第Ⅱ/Ⅲ相パートで治験薬 1 回目接種後から治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象の発現割合は、本剤群 30.1% (355/1,178 例)、プラセボ群 27.1% (162/598 例) であった (7.1.2 表 5)。また、治験薬 1 回目接種後からデータカットオフ日 (2022 年 4 月 29 日) までに認められた有害事象の発現割合は本剤群 30.3% (357/1,178 例)、プラセボ群 27.3% (163/598 例) であった。上述の治験薬最終接種後 1 カ月以降データカットオフ日までに追加で報告された有害事象は、当該年齢層の一般集団にも認められる症状 (ウイルス感染、発熱、及びその他の稀な傷病) がほとんどであった。

既承認のコミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用の重要な特定されたリスクであるショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎、及び重要な潜在的リスクであるギラン・バレー症候群の報告はなかった。

重症 COVID-19 は本剤群では報告されず、プラセボ群 1 例に報告された。当該 1 例は、心拍数の上昇により重症と判断され、エンテロウイルスの同時感染が確認された。なお、MIS-C 及び既承認のコミナティにおいて重要な潜在的リスクである VAED/VAERD を示唆するエビデンスは得られなかった。

③ 重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象

2～4 歳

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

¹⁴⁾ 以下のうち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

第Ⅱ/Ⅲ相パートで認められたデータカットオフ日（2022年4月29日）までの重篤な有害事象は、本剤群で0.7%（12/1,835例）、プラセボ群で0.9%（8/915例）であった（7.1.2参照）。また、いずれのパートでも死亡例は認められなかった。

特に注目すべき有害事象として、自己免疫性又は神経炎症性の事象、ワクチン接種と理論的に関連する事象、COVID-19発症例で発現することが想定される事象が評価された。いずれのパートにおいても、心筋炎、心膜炎、ベル麻痺（又は顔面麻痺／顔面不全麻痺）、アナフィラキシーは認められなかった。第Ⅱ/Ⅲ相パートの本剤群においてリンパ節症1例及び虫垂炎2例報告され、リンパ節症の1例については本剤接種との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

6カ月～1歳

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

第Ⅱ/Ⅲ相パートで認められたデータカットオフ日（2022年4月29日）までの重篤な有害事象は、本剤群で1.4%（17/1,178例）、プラセボ群で2.3%（14/598例）であった（7.1.2参照）。また、いずれのパートでも死亡例は認められなかった。

特に注目すべき有害事象について、2～4歳の集団と同様の評価が行われたが、いずれのパートにおいても、心筋炎、心膜炎、ベル麻痺（又は顔面麻痺／顔面不全麻痺）、虫垂炎、アナフィラキシーは認められなかった。第Ⅱ/Ⅲ相パートの本剤群において2例のリンパ節症が報告され、リンパ節症の1例については本剤接種との因果関係が否定されなかったが、この1例の転帰は回復であった。

以上の①～③で示したとおり、C4591007試験の6か月～4歳の集団において、本剤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5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、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の発現割合も低かったこと、注目すべき有害事象は少数例に認められたが本剤との関連が疑われるアナフィラキシーや心筋炎、心膜炎は認められなかったこと等から、現時点で6か月～4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おらず、忍容性は確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

C4591007試験の被験者の多くに認められた反応原性事象（局所反応及び全身反応）のほとんどは軽度又は中等度であり回復性が認められている。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ること等を確認し、現時点で得られている情報からは、6か月～4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と判断した。

ただし、6か月～4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情報を収集し、得られた情報に基づき適時適切に安全対策措置の内容を見直す必要がある。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 製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外の使用許可等以降に得られた6カ月～4歳の小児における安全性情報について、以下のように説明している。

6カ月～4歳の小児に対する本剤の使用は2022年6月17日（米国の緊急使用許可）後に開始され、現時点で使用実績が限られており、海外製造販売後の安全性情報については収集・評価中である。2022年7月15日までの自発報告において、既承認のSARS-CoV-2ワクチンでもリスクとして特定されているショック、アナフィラキシー、心筋炎等は認められておらず、6カ月～4歳の小児に特有の有害事象は認められていない。6カ月～4歳の小児における安全性については、C4591007試験のフォローアップも含む製造販売後等に得られる情報に基づき、症例評価、文献検索及びシグナル検出を引き続き行い、新たな安全性上の懸念がないか監視を行う。なお、6カ月～4歳の小児への接種に際し、自覚症状（心筋炎、心膜炎の症状含め）を訴えることが難しい年齢層であることも踏まえ、5歳以上の小児に関する対応と同様に、被接種者の保護者が児の体調変化等により早期に気づき、必要に応じて受診する等の対応がとれるように、資材等にて情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

海外において、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、Myopericarditis following COVID-19 vaccination: Updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)¹⁵⁾）。本邦では、製造販売業者からの心筋炎関連事象疑いの報告が集積されたことから、2021年12月6日に心筋炎及び心膜炎を副反応疑い報告基準として定め、当該リスクについて定期的な評価が行われている。第81回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分副反応検討部会、令和4年度第6回薬事・食品衛生審議会分科会医薬品等安全対策部会安全調査会（合同開催）において製造販売業者より報告された心筋炎及び心膜炎疑い例の100万回接種当たりの報告件数（ブライトン分類レベル4及びレベル5も含む全報告件数）は、コミナティ筋注を接種後（報告期間：2021年2月17日～2022年6月12日）では全年齢で心筋炎0.6～3.2件、心膜炎0.4～1.3件、コミナティ筋注5～11歳用を接種後（報告期間：2022年2月21日～2022年6月12日）では心筋炎2.3～2.6件、心膜炎0～1.7件であり、現時点では、5歳以上の小児を含め、ワクチンの接種体制に影響を与える程の重大な懸念は認められないと判断された。

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（Circulation 2021; 144: 471-84等）。加えて、コミナティ筋注5～11歳用接種後の発生状況を踏まえると、現時点で6カ月～4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と考える。

また、心筋炎・心膜炎以外の副反応について、現時点で6カ月～4歳の小児において、ショック、アナフィラキシーの報告や、当該年齢層に特有のリスクを示唆する報告は認められていない。ただし、6カ月～4歳の小児における安全性情報は、海外情報も含め、引き続き収集することが重要であり、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、6カ月～4歳の小児は副反応の症状の自覚と訴えが難しいことから、被接種者の保護者に対し、具体的な症状や受診の必要性等を資材で情報提供する

¹⁵⁾ ACIP Presentation Slides: October 20-21, 2021 Meeting、<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/07-COVID-Su-508.pdf>（最終確認日：2022年8月9日）

との申請者の対応は適切と考える。

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。

本邦では、2021年12月～2022年3月にオミクロン株の流行により増加したCOVID-19患者数は、同年4～6月に一旦減少したが、同年7月にSARS-CoV-2新規陽性者数は急激に増加し¹¹⁾、5歳未満の小児も含めて全ての年代で患者数の増加が認められている（新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（第92回¹⁶⁾）。現在の流行状況、及び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る。

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、感染者の増加に伴い、熱性けいれんやクルーズ等の合併症も認められ、入院患者や死亡例も報告されている³⁾。また、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¹⁷⁾、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）、本邦でも症例が報告されている（Modern Rheumatology Case Reports 2021; 5: 442-447、IDCases 28 (2022) e01493等）。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⁴⁾）。

本邦では、2022年8月9日時点で4歳以下の小児に接種可能なSARS-CoV-2ワクチンはない。一方、海外では同年6月時点では米国で6カ月～4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、6カ月以上の全ての小児に対するワクチン接種を推奨している¹⁸⁾。

本申請において提出されたC4591007試験の成績等より、本剤の6カ月～4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）。

以上より、6カ月～4歳の小児に対しても可能な限り早期に本剤を接種可能な状態にする必要があると判断する。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ため、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6カ月～4歳の小児用の製剤として開発され、申請時用法・用量は、1回0.2 mL（トジナメラ

¹⁶⁾ 資料3-2：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00348.html（最終確認日：2022年8月9日）

¹⁷⁾ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>（最終確認日：2022年8月9日）

¹⁸⁾ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html>（最終確認日：2022年8月9日）

ンを3 µg 含有)を合計3回、筋肉内に接種する。2回目は通常、3週間の間隔で、3回目は2回目の接種から少なくとも8週間経過した後に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相パートでは、2～4歳の小児に本剤(3 µg又は10 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5～11歳以上の者に対する用法を基に設定した。その結果、10 µg群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、3 µg群と10 µg群とで同程度であったことから、第II/III相パートの2～4歳の小児に対する本剤の用法・用量は、1回3 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(7.1.1参照)。

また、接種回数については、第II/III相パート2回目接種1カ月後の免疫原性の評価結果(表6)で2～4歳の小児では免疫ブリッジングの成功基準を満たさなかったこと、最新の流行状況から、青年及び成人ではオミクロン株に対する発症予防効果を担保するためには3回目接種が必要であることが示唆されていることから(MMWR 2022; 71:139-45, UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report - Week 27, 7 July 2022¹⁹⁾等)、2～4歳の小児にも3回目接種が必要と判断した(7.1.2参照)。

3回目接種の接種間隔については、免疫獲得までに期間を要さないように2回目接種から少なくとも8週間経過した後に行うこととした。ただし、接種間隔を長くすると免疫応答が改善する場合があるという免疫学的な一般論や、他のワクチンの接種間隔を参考とし、接種間隔に上限は設定していない。6カ月～1歳の小児に対する本剤の用法・用量についても、2～4歳の小児と同様に設定した。

第II/III相パートにおける免疫原性の結果から、6カ月～4歳の小児における有効性は期待でき(7.R.2参照)、本剤の3回目接種における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)、6カ月～4歳の小児に対する本剤の用法・用量を「1回3 µgを合計3回、筋肉内に接種する。2回目は通常、3週間の間隔で、3回目は2回目の接種から少なくとも8週間経過した後に接種する。」と設定した。

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、6カ月～4歳の小児における本剤の用法・用量を申請内容のとおりを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、6カ月～4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が(7.R.3参照)、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等から、本剤の製造販売後には使用実態下での安全性情報の収集、評価及び情報提供は重要と考える。しかしながら、使用実態下における本剤接種後の安全性情報の収集に際しては、既承認のコミナティ筋注等と同様に国主導の調査等が実施される可能性もある。調査対象や目的等が重複する調査の実施は避けるべきと考えており、6カ月～4歳の小児を対象とした本剤の接種に関する国主導の調査等の実施の有無等を踏まえ、本剤の製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視計画については引き続き、機構と協議・検討したい。国主導の調査等の実施有無及び内容が判明次第、速やかに、6カ月～4歳の小児を対象に本剤接

¹⁹⁾ <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-weekly-surveillance-reports> (最終確認日: 2022年8月9日)

種後に認められる有害事象、反応原性（局所反応及び全身反応）等の安全性情報を収集するための特定使用成績調査の実施について検討し、必要に応じて試験計画を立案する。

機構は、6 ヶ月～4 歳の日本人小児における本剤接種時の情報は得られていないこと、当該年齢層における本剤接種時の安全性情報は限られていることから、製造販売後には、当該年齢層における安全性情報収集を目的とした調査の実施及び結果の速やかな提供が必要と考える。国主導の調査等の実施方針を踏まえた調査立案とすることで差し支えないと考えるが、実施方針が判明次第、本剤の製造販売後調査の要否及び内容を検討するとともに、速やかに調査を開始できるよう体制を整えておくことが重要と考える。

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

6 ヶ月～4 歳の小児に使用する本剤と既承認製剤（5～11 歳の者に使用する「コミナティ筋注 5～11 歳用」、12 歳以上の者に使用する「コミナティ筋注」）とでは、希釈方法、接種量、投与回数等が異なることから、申請者は、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、現在実施中の対策と同様に、以下の対策を継続する。

- 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。
- 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。

さらに、上記の対策を強化するため、接種過誤の事例とその対策に関する情報提供資材等の作成と提供の実施を検討している。

機構は、以下のように考える。

既承認製剤において、薬液の調製、保存管理、接種間違い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）²⁰⁾、「コミナティ筋注 5～11 歳用、コミナティ筋注間違い接種防止のお願い」（2022 年 4 月ファイザー株式会社）²¹⁾）。申請者の提案する接種過誤防止策が適切に機能するよう、本剤及び既承認製剤の全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、今般、接種過誤防止対策の強化についても検討されているが、新たな製剤が更に加わることから、接種過誤の発生に対してはこれまで以上に注意する必要があるとあり、申請者の予定している活動の実施に加え、本剤の適正使用に関する情報を継続的に収集するとともに、必要に応じて更なる安全対策を検討することが重要である。

²⁰⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000240928.pdf>（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

²¹⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000246187.pdf>（最終確認日：2022 年 8 月 9 日）

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、生後 6 カ月～4 歳の小児における本品目の SARS-CoV-2 により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 6 カ月～4 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

特例承認に係る報告 (2)

令和4年9月14日

申請品目

- [販売名] コミナティ筋注6ヵ月～4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4年7月14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 有効性及び臨床的位置付けについて

有効性及び臨床的位置付けについて、特例承認に係る報告(1)の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。なお、COVID-19患者数の増加に伴い、5歳未満の小児において、熱性けいれん、クループ、肺炎、脳症等の合併症や、入院患者の増加等も報告されており(J Infect Chemother 2022 Aug, <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.08.004>、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会(第36回)²²⁾他)、現在の感染状況からも、接種可能なワクチンがない6ヵ月～4歳の年齢層の小児にワクチンを提供することは極めて重要である旨の意見も出された。

また、専門協議後に、C4591007試験の有効性(VE)について事前に計画されていたCOVID-19確定例が少なくとも21例集積した時点での解析が実施され、新たに以下の結果が申請者より報告された。

C4591007試験の第Ⅱ/Ⅲ相パート(2022年6月17日時点のカットオフデータ)の有効性評価集団の(本剤群:794例、プラセボ群:351例)²³⁾で治験薬3回目接種7日以降のCOVID-19確定例¹³⁾は本剤群13例、プラセボ群21例であり、観察期間で調整したVE[両側95%CI]は73.2[43.8,87.6]%であった。COVID-19確定例から検出されたSARS-CoV-2は、不明1例を除きいずれもオミクロン株であり、内訳はBA.2系統が27例、BA.4が3例、BA.5が2例及びBA.1系統が1例であった。なお、年齢層別のVEは以下のとおりであった。

- 6ヵ月～1歳(本剤群:296例、プラセボ群:147例)²³⁾において、COVID-19確定例は本剤群4例、プラセボ群8例であり、VEは75.8[9.7,94.7]%であった。
- 2～4歳(本剤群:498例、プラセボ群:204例)²³⁾において、COVID-19確定例は本剤群9例、プ

²²⁾ 資料7: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_27763.html (最終確認日:2022年9月5日)

²³⁾ 3回目接種後7日以内にSARS-CoV-2感染歴がない3回目接種後の評価可能有効性集団のうち、追跡期間に寄与している例数

ラセボ群 13 例であり、VE は 71.8 [28.6, 89.4] %であった。

1.2 安全性について

安全性について、特例承認に係る報告 (1) の「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。なお、申請者から本剤の C4591007 試験における反応原性事象の評価に関連して以下の報告があったが、特例承認に係る報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

C4591007 試験実施中の被験者日誌 (電子日誌) の更新において技術的な不具合が生じたため、3 回目接種後 1 日目の反応原性事象が 151/1,456 例 (6 カ月～1 歳 64/570 例、2～4 歳 87/886 例) で記録されていなかった。接種後 2 日間電子日誌に記録がない被験者 93 例の反応原性事象発現状況を確認したところ、5 例 6 件に認められた有害事象 (注射部位紅斑 1 件、疲労 2 件、下痢 2 件及び発熱 1 件) を除き、有害事象の報告はなかった。

1.3 用法・用量について

用法・用量について、特例承認に係る報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から、筋肉内接種の部位について、1～2 歳は三角筋中央部又大腿前外側部のいずれでもよいが、6 カ月～1 歳未満の乳児では大腿前外側部に接種することを周知すべきとの意見が出された。

機構は、申請者に年齢層別の筋肉内接種部位の使用上の注意における明記及び情報提供による周知を求め、申請者は、日本小児科学会の示す「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂第 2 版)」

(日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会、2022 年 1 月改訂第 2 版) を参考に、添付文書及び情報提供資料において適切に対応する旨回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議では、専門委員より、6 カ月～4 歳の日本人における本剤の安全性情報が得られておらず、当該情報を速やかに収集する観点から、製造販売後の調査計画の早期立案が必要との意見が出され、特例承認に係る報告 (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、並びに表 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。なお、現時点では追加の医薬品安全性監視活動に本剤の製造販売後調査の計画は含まれていないが、特例承認に係る報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載のとおり、国主導の調査等の動向を踏まえ、製造販売後調査を実施することが必要となった場合は、本剤の安全性情報をより早期に収集するという観点から、速やかに調査を開始する必要があると考える。

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 (VAED) 及び ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) • ギラン・バレー症候群 | • 妊婦また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 | | |

今回の申請に伴う変更なし

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 |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（12歳以上の被接種者：RTU筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）） 市販直後調査（5～11歳の小児の被接種者） 市販直後調査（6カ月～4歳の小児の被接種者） 製造販売後臨床試験（C4591005）（コミナティ筋注） 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）（コミナティ筋注） 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）（コミナティ筋注） 海外第2/3相試験（C4591001）（コミナティ筋注） 妊婦対象海外第2/3相試験（C4591015）（コミナティ筋注） | <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（12歳以上の被接種者：RTU筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）） 市販直後調査による情報提供（5～11歳の小児の被接種者） 市販直後調査による情報提供（6カ月～4歳の小児の被接種者） 医療従事者向け資材の作成と提供 被接種者向け資材の作成と提供 小児の被接種者向け資材の作成と提供 副反応発現状況の定期的な公表（12歳以上の被接種者：RTU筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1）） 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） 副反応発現状況の定期的な公表（6カ月～4歳の小児の被接種者） |

下線部：今回の申請に伴う変更

2. 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

2.1 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。

2.2 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。

3. 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、以下の効能・効果及び用法・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に該当し、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 2.2 mL にて希釈する。

1回 0.2 mL を合計3回、筋肉内に接種する。2回目は通常、3週間の間隔で、3回目は2回目の接種から少なくとも8週間経過した後に接種する。

[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 3 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 12 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 |
| CTD | Common technical document | コモン・テクニカル・ドキュメント |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FiO ₂ | Fraction of inspired oxygen | 吸入気酸素濃度 |
| GCP | Good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| 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 |
| PaO ₂ | Partial pressure of oxygen, arterial | 動脈血酸素分圧 |
| RVE | Relative vaccine efficacy | 相対的ワクチン効果 |
| 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 |
| SpO ₂ | Oxygen saturation as measured by pulse oximetry | 経皮的酸素飽和度 |
| 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 | — | 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 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 参照株 | — | USA-WA1/2020 株 |
| 本剤 | — | コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用 |