

## 特例承認に係る報告書

令和4年8月17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4年6月22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  
[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、本品目の追加免疫の用法・用量について、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。

初回免疫の場合、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。

追加免疫の場合、1回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加)

[承認条件等]

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

令和4年8月17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4年6月22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。

初回免疫の場合、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。追加免疫の場合、1 回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

(下線部追加)

## [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 ..... 2
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 ..... 2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 2
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 ..... 2
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 ..... 17
9. 総合評価 ..... 17

## [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

コミナティは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmRNAを有効成分とし、「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンである。本邦においてはコミナティが2021年2月に製造販売承認されて以降、SARS-CoV-2ワクチンの公的接種が進められ、2022年8月1日時点で国民の80.9%がワクチン2回接種を完了している。5～11歳の小児に対しては、2022年2月より初回免疫としての接種が開始され、同年8月1日時点でワクチン2回接種完了者は5～11歳の小児のうち18.2%である（首相官邸ホームページ「新型コロナワクチンについて」<sup>1)</sup>）。

成人等を対象とした臨床試験や各国の報告から初回免疫によるワクチンの予防効果は時間経過に伴い減弱することが指摘され、また、ワクチンの予防効果を減弱させる変異株も出現したことから、初回免疫完了者に対する追加免疫の必要性が議論された（令和3年11月2日付け「コミナティ筋注 特例承認に係る報告書」）。2022年8月1日時点で、本邦で追加免疫として使用可能なSARS-CoV-2ワクチンは、12歳以上に対してはコミナティ、18歳以上に対してはスパイクバックス筋注及びヌバキソビッド筋注があるが、5～11歳の小児に対する追加免疫として使用可能なワクチンはない。

申請者は海外第I/II/III相試験（C4591007試験）において、5～11歳の小児における本剤3回目接種後の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5月17日に米国で5～11歳の小児に対する本剤の追加免疫に係る緊急使用許可が承認され、欧州では同年5月13日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。

今般、本邦においても、同試験成績を根拠として、5～11歳の小児における本剤の追加免疫に係る用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更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ものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請において「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。

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

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す成績が提出された。C4591007 試験は 6 カ月以上 12 歳未満の健康小児を対象として初回免疫に係る試験として開始され、その後初回免疫後の観察期間中に、追加免疫に係る検討が追加された（治験実施計画書第 6 版、2022 年 1 月 4 日治験実施計画書改定）。本申請では追加免疫に係る中間報告書が提出された。

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Ⅱ/Ⅲ相	同試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで本剤 2 回接種を受けた 5～11 歳の健康小児 <sup>a)</sup>	401 例	本剤 10 µg 又はプラセボを 1 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

### 7.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：C4591007 試験（第Ⅱ/Ⅲ相パート）、実施期間：2021 年 6 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 3 月 22 日））

C4591007 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで、初回免疫として本剤 2 回接種を受けた 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）の被験者のうち、初回免疫から約 6 カ月経過し、治験責任医師が本剤 3 回目接種について可能と判断し、保護者の同意が得られた被験者に対して、本剤 3 回目接種したときの安全性及び免疫原性が非盲検非対照で検討された。本試験は海外 4 カ国（米国、フィンランド、ポーランド及びスペイン）、68 施設で実施中である。

用法・用量は、本剤 10 µg を 1 回筋肉内接種することとされた。

本申請に際して提出された中間報告書には、2022 年 2 月 22 日までに本剤 3 回目接種を受けた 425 例のデータが含まれる<sup>2)</sup>。425 例のうち、初回免疫後に 12 歳になったため 3 回目接種時の本剤用量は 30 µg とされた 24 例を除く 401 例が安全性解析対象集団とされた。さらに 2022 年 3 月 15 日までに 3 回目接種後 1 カ月時の免疫原性評価のための採血が完了した 123 例のうち、重大なプロトコルの逸脱がなく、事前に規定された期間内に本剤 2 回目及び 3 回目の接種を受け、事前に規定された期間内に採取された 3 回目接種後の血液サンプルにより有効な免疫原性の結果が得られた 115 例が 3 回目接種免疫原性評価可能集団とされ、このうち 3 回目接種後 1 カ月までに SARS-CoV-2 感染歴（血清学的又はウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染）がない 67 例が主な免疫原性解析対象集団とされた。

なお、2 回目接種後 1 カ月時点の免疫原性解析について、3 回目接種免疫原性評価可能集団のうち、2 回目接種後 1 カ月の血液サンプルがある被験者は 30 例のみであったため、2 回目接種後 1 カ月の解析例数を確保するために、同試験で初回免疫に係る検討の際に取得済みのデータから、2 回目接種後 1 カ月までに SARS-CoV-2 感染歴がない免疫原性評価可能集団から無作為に抽出した被験者 67 例のデータも含めて解析が行われた。

免疫原性について、SARS-CoV-2（参照株）に対する血清中和抗体価（GMT）は表 2 のとおりであり、GMR（3 回目接種後 1 カ月の GMT/2 回目接種後 1 カ月の GMT）〔両側 95%CI〕は感染歴のない集団で 2.17 [1.76, 2.68]、感染歴を問わない集団で 2.53 [2.11, 3.04] であった。なお、2 回目接種後 1 カ月の GMT [両側 95%CI] について、3 回目接種免疫原性評価可能集団のみの結果は、SARS-CoV-2 感染歴

<sup>2)</sup> 申請者は、中間報告書には約 400 例の本剤 3 回目接種後 1 カ月までの安全性解析データを含めること、及び約 100 例の記述的な免疫原性評価の結果を含めることについて、2022 年 2 月下旬に FDA に提案し、了承された旨説明している。

なし集団（29例）では1659.4 [1385.1, 1988.0]、SARS-CoV-2感染歴を問わない集団（30例）では1743.2 [1425.3, 2132.0]であった。

表2 SARS-CoV-2（参照株）に対する血清中和抗体価<sup>a)</sup>

SARS-CoV-2 感染歴	採血時点	例数	GMT [両側 95%CI]
感染歴なし	2回目接種後1カ月	96	1253.9 [1116.0, 1408.9]
	3回目接種前	67	271.0 [229.1, 320.6]
	3回目接種後1カ月	67	2720.9 [2280.1, 3247.0]
感染歴問わない	2回目接種後1カ月	97	1276.9 [1131.6, 1440.8]
	3回目接種前	113	527.9 [420.9, 662.2]
	3回目接種後1カ月	114	3235.6 [2814.6, 3719.6]

a) SARS-CoV-2（参照株）を用いた中和法により測定

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）<sup>3)</sup>を参考に設定<sup>4)</sup>・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））：3回目接種後7日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（3回目接種後7日間に被験者日誌で収集される反応原性事象除く）：3回目接種時から最終接種後1カ月
- 重篤な有害事象：3回目接種時から最終接種後6カ月

安全性解析対象集団における3回目接種からデータカットオフ日（2022年3月22日）までの観察期間の中央値は、1.3カ月（範囲1.0～1.8カ月）であった。

安全性解析対象集団のうち、被験者日誌が回収された371例における3回目接種後7日間に認められた反応原性事象は表3のとおりであった。

<sup>3)</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enroll-ed-preventive-vaccine-clinical>（最終確認日：2022年8月1日）

<sup>4)</sup> 注射部位疼痛、疲労、頭痛、悪寒、筋肉痛及び関節痛 Grade 1：活動に影響しない、Grade 2：活動に影響を及ぼす、Grade 3：日常生活の妨げになる、Grade 4：救急受診又は入院  
 腫脹及び発赤 Grade 1：0.5 cm 超 2.0 cm 以下、Grade 2：2.0 cm 超 7.0 cm 以下、Grade 3：7.0 cm 超、Grade 4：壊死  
 下痢 Grade 1：2～3回/24時間、Grade 2：4～5回/24時間、Grade 3：6回以上/24時間、Grade 4：救急受診又は入院  
 嘔吐 Grade 1：1～2回/24時間、Grade 2：2回超/24時間、Grade 3：輸液投与、Grade 4：救急受診又は入院

表 3 3回目接種後7日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 (371 例 <sup>a)</sup> )
局所反応 (全体)	278 (74.9)
注射部位疼痛	274 (73.9)
腫脹	61 (16.4)
発赤	58 (15.6)
全身反応 (全体)	220 (59.3)
疲労	169 (45.6)
頭痛	126 (34.0)
筋肉痛	68 (18.3)
悪寒	39 (10.5)
関節痛	25 (6.7)
下痢	18 (4.9)
発熱	25 (6.7)
嘔吐	9 (2.4)

例数 (%)

a) 被験者日誌で少なくとも 1 つ以上の事象の有無の入力が確認された例数。なお、被験者日誌（電子日誌）の起動に技術的な不具合が生じたため、接種 1 日目の反応原性事象が記録されていない被験者がおり、接種後 1 日目の評価例数は 244 例であった（接種後 2 日目～7 日目の評価例数は 304～322 例）。

3 回目接種後 1 カ月までの有害事象及び副反応の発現割合は、9.0% (36/401 例) 及び 4.7% (19/401 例) であった。2 例以上認められた有害事象及び副反応は表 4 のとおりであった。

表 4 3回目接種後1カ月までに2例以上認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

事象名 (基本語: MedDRA ver.24.1)	本剤 (401 例)	
	有害事象	副反応
全体	36 (9.0)	19 (4.7)
リンパ節症	8 (2.0)	8 (2.0)
注射部位疼痛	7 (1.7)	7 (1.7)
頭痛	3 (0.7)	3 (0.7)
下痢	2 (0.5)	1 (0.2)
嘔吐	2 (0.5)	0
疲労	2 (0.5)	2 (0.5)
上気道感染	2 (0.5)	0
鼻閉	2 (0.5)	0
口腔咽頭痛	2 (0.5)	0

例数 (%)

データカットオフ日（2022 年 3 月 22 日）までに、重篤な有害事象、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。

データカットオフ以降、2022 年 6 月 8 日までに重篤な有害事象 2 例（腸閉塞、喘息、ライノウイルス感染症（重複含む））が報告されたが、いずれも本剤とは関連なしとされ、転帰は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性

#### 7.R.1.1 審査の方針について

コミナティは、成人における初回免疫について海外第Ⅲ相試験（C4591001 試験）で COVID-19 発症予防効果が評価され、有効性が確認された。その後の開発（成人における追加免疫、5～11 歳の小児における初回免疫等）における臨床試験では、免疫原性を主要評価とし、有効性が確認されている C4591001 試験における免疫原性データに対する非劣性を検証することにより、有効性が評価された。

本申請で提出された C4591007 試験において、5～11 歳の小児に対する追加免疫に係る検討は非盲検非対照で実施され、免疫原性評価について事前に検証仮説は設定されず、記述的な評価が行われている。

機構は、以下の点等を踏まえると、今後の更なる流行に備えて速やかに5～11歳の小児に対する追加免疫を可能な状態にしておく必要性は高いと考える。臨床試験で有効性や免疫原性について仮説検定による評価は行われていないものの、C4591007試験成績に加えて、これまでの知見や各国の研究報告等も踏まえ、本審査を行うこととする。

- 本邦で未だCOVID-19の流行が継続している状況であり、オミクロン株流行下において小児における新規陽性者数は増加していること（厚生労働省ホームページ—新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 令和4年8月2日24時時点<sup>5)</sup>）
- ワクチンのCOVID-19に対する有効性は初回免疫後の時間と共に減弱するが、追加免疫によりCOVID-19に対する有効性が回復することが、他の年齢層で報告されていること（N Eng J Med 2022; 386: 1532-46）
- オミクロン株に対するワクチンの有効性はデルタ株よりも減弱するとの報告があること（N Eng J Med 2022; 386: 1532-46）
- コミナティは世界中で初回免疫及び追加免疫として幅広い年齢層に対する接種経験があり、多数の有効性及び安全性に係る研究が行われており、追加免疫の有効性についても、成人等で複数の報告があること（7.R.1.2 参照）
- 本邦では12歳以上の者に対する追加免疫が進められ、3回目接種分としてコミナティは4,500万回分以上の接種経験があること（首相官邸ホームページ—新型コロナワクチンについて 3回目接種の実績<sup>6)</sup>）
- 本邦では5～11歳の小児に対する初回免疫としての本剤接種は2022年2月より開始されており、他の年齢層での知見を踏まえると、初回免疫後の時間経過による有効性の減弱が予測されること

#### 7.R.1.2 有効性について

申請者は、5～11歳の小児に対する本剤追加免疫（3回目接種）の有効性について、以下のように説明している。

5～11歳の小児に対する本剤追加免疫の開発においては、初回免疫後の観察期間中であつたC4591007試験の計画を変更し、C4591007試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで初回免疫として本剤2回接種を受けた5～11歳の全被験者<sup>7)</sup>に対して、2回目接種から少なくとも6カ月経過後に本剤3回目接種したときの安全性及び免疫原性を検討する計画を追加した。当該検討に係る中間解析の結果、参照株に対する中和抗体価（中和法）は、3回目接種後のGMTで2回目接種後よりも高く、2回目接種後に対する3回目接種後のGMR（3回目接種後1カ月のGMT/2回目接種後1カ月のGMT）は感染歴のない集団で2.17、感染歴を問わない集団で2.53であつた（7.1 参照）。また、オミクロン株（B.1.1.529）に対する中和抗体価（蛍光フォーカス減少中和法）を探索的に評価した結果は表5のとおりであり、感染歴のない集団において3回目接種後のGMTは2回目接種後よりも約22倍高かつた。

<sup>5)</sup> <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000972918.pdf>（最終確認日：2022年8月1日）

<sup>6)</sup> [https://www.kantei.go.jp/jp/content/booster\\_data.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/content/booster_data.pdf)（最終確認日：2022年8月1日）

<sup>7)</sup> 5～11歳の小児の初回免疫パートにおいて、本剤2回目接種後6カ月間の観察期間終了後、盲検解除され、プラセボ群に割り付けられた被験者は、試験内で本剤2回接種する機会を提供される。



表5 オミクロン株 (B.1.1.529) に対する血清中和抗体価<sup>a, b)</sup>

SARS-CoV-2 感染歴	採血時点	解析例数	オミクロン株に対する GMT [両側 95%CI]	参照株に対する GMT [両側 95%CI]	GMR [両側 95%CI] (オミクロン株/参照株)
感染歴なし	2回目接種後1カ月	29	27.6 [22.1, 34.5]	323.8 [267.5, 392.1]	0.09 [0.07, 0.10]
	3回目接種後1カ月	17	614.4 [410.7, 919.2]	1702.8 [1282.6, 2260.7]	0.36 [0.28, 0.47]
感染歴問わない	2回目接種後1カ月	30	27.3 [22.0, 33.9]	335.1 [275.1, 408.3]	0.08 [0.07, 0.10]
	3回目接種後1カ月	30	992.7 [675.9, 1458.1]	2152.7 [1714.9, 2702.2]	0.46 [0.36, 0.58]

a) SARS-CoV-2 (参照株) 及びそのスパイクタンパク質遺伝子をオミクロン株 (B.1.1.529) の遺伝子に置換した組換えウイルスを用いて、蛍光フォーカス減少中和法により測定

b) 3回目接種免疫原性評価可能集団のうち、2回目接種後1カ月の血液サンプルがある被験者が評価対象とされた

5～11歳の小児に対する本剤3回目接種の有効性を評価する臨床試験は行っていないが、海外第Ⅲ相試験 (C4591031 試験 実施期間: 2021年7月～実施中、データカットオフ: 2021年10月) では16歳以上の者を対象にコミナティ3回目接種のCOVID-19発症予防効果を評価し、3回目接種後7日以降のCOVID-19発症に対するVaccine Efficacyは、SARS-CoV-2感染歴のない被験者では95.3%、感染歴を問わない被験者では94.6%であった (N Engl J Med 2022; 386: 1910-21)。当該試験結果はオミクロン株流行前のデータであるが、オミクロン株流行期におけるコミナティ3回目接種の有効性は、以下の研究報告等により示唆される。

- 米国の調査において、COVID-19様症状を呈し、救急部門又は緊急医療部門を受診又は入院した16～17歳の者でのオミクロン株流行期におけるワクチン有効性は、コミナティ2回目接種後150日以降で-3%、3回目接種後7日以降で81%と報告されている (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 352-8)。
- 米国の調査において、12～15歳の者でのオミクロン株流行期における症候性疾患に対するワクチン有効性は、コミナティ2回目接種後2カ月で16.6%、3回目接種後2～6.5週で71.1%と報告されている (JAMA 2022; 327: 2210-9)。
- 英国健康安全保障庁により、ワクチン有効性専門委員会 (UK Vaccine Effectiveness Expert Panel) によるオミクロン株に関連する症候性疾患に対するワクチン有効性のコンセンサス推定値 (ワクチン未接種者との比較) は、コミナティ2回目接種後6カ月以降で10～15%、3回目接種後3カ月までで55～75%、3回目接種後4～6カ月で35～55%、3回目接種後6カ月以降で0～20%、入院に対するワクチン有効性はコミナティ2回目接種後6カ月以降で55～90%、3回目接種後3カ月までで85～95%、3回目接種後4～6カ月で85～95%、3回目接種後6カ月以降で50～85%と報告されている (UK Health Security Agency. Covid-19 vaccine surveillance report. Week 27, 2022/7/7)。
- オミクロン株BA.1系統とBA.2系統に対するワクチン (コミナティに限らない) の有効性を比較するテストネガティブデザインの症例対照研究の結果、ワクチン2回目接種後及び3回目接種後の症候性疾患及び入院に対する有効性は、両系統で同程度であり、接種後の有効性の推移は同様の傾向を示したと報告されている (UK Health Security Agency. Covid-19 vaccine surveillance report. Week 27, 2022/7/7)。
- コミナティ3回目接種により、オミクロン株BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4/5に対する中和抗体価は上昇した。BA.1とBA.2に対する中和抗体価は同程度であったが、BA.2.12.1及びBA.4/5に対する中和抗体価はBA.1よりも低い値であったと報告されている (N Engl J Med 2022; 387: 86-8)。

C4591007 試験において5～11歳の小児に対する本剤3回目接種により2回目接種後よりも22倍高い免疫応答が確認されたこと、他の年齢層でオミクロン株流行期におけるコミナティ3回目接種による有効性を示唆する報告があること等を踏まえると、5～11歳の小児に対しても本剤3回目接種により、BA.2系統を含むオミクロン株による症候性疾患や入院に対する予防効果が強化されると考えられる。なお、オミクロン株対応ワクチンについては現在開発中である。また、今後新たな変異株が流行した場合は、その感染状況及び疫学状況に応じて、変異株対応ワクチンの開発について検討する。

機構は、以下のように考える。

C4591007 試験の免疫原性成績や他の年齢層でオミクロン株流行期におけるコミナティ3回目接種の有効性を示唆する報告を踏まえると、5～11歳の小児に対しても本剤3回目接種の有効性が期待できると考える。また、日本人小児に対する本剤3回目接種に係るデータは得られていないが、成人の初回免疫の開発において、国内臨床試験で海外臨床試験と同程度以上の免疫応答が確認されたこと（令和3年2月8日付け コミナティ筋注 特例承認に係る報告書）、5～11歳の小児の初回免疫の開発において、海外臨床試験で5～11歳の小児の免疫応答は若年成人と同様であることが確認されたこと（令和4年1月11日付け コミナティ筋注5～11歳用 特例承認に係る報告書）、C4591007 試験の成績等を踏まえると、5～11歳の日本人小児においても本剤3回目接種により高い免疫応答が期待でき、本剤3回目接種の有効性が期待できると考える。

ただし、SARS-CoV-2の流行株は移り変わりが早く、今後も別の系統や新たな変異株の出現が推測されること、加えて他の年齢層で追加免疫後の有効性は時間と共に減弱するとの報告（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63等）があることを踏まえると、5～11歳の小児に対する本剤の追加免疫に係る有効性については今後各国で蓄積される情報や研究報告等から随時情報収集し、得られた情報に基づき必要な対応を検討する必要がある。また、変異株については、今後も発現状況及び流行状況に注視し、変異株対応ワクチンの開発も含め、状況に応じた対応を検討する必要がある。

## 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3の検討から、5～11歳の小児に対する本剤追加免疫（3回目接種）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歳の小児に対する本剤3回目接種に係る安全性情報は限られていること等から、引き続き国内外の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、被接種者の多くに認められ、日常生活に影響を及ぼす可能性がある反応原性事象や、初回免疫時よりも発現割合が高かったリンパ節症については、発現時期や持続期間等も含め、これまでと同様、医療従事者、被接種者やその保護者等に対して情報提供する必要がある。

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、C4591007試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートにおける5～11歳の小児に対する本剤3回目接種後の安全性について、以下のように説明している。

#### ① 反応原性事象

本剤3回目接種後7日間に認められた反応原性事象の発現状況について、初回免疫時と比較した結果は表6のとおりであった。3回目接種後の頭痛、筋肉痛及び関節痛の発現割合は、初回免疫（1回目及び

2回目接種)後よりも高かった。Grade 3以上の発現割合が1%以上の3回目接種後の反応原性事象は疲労であった。Grade 4の反応原性事象の発現はなかった。発熱はGrade分類されておらず、3回目接種後の体温別の発現割合は38.0～38.4℃は4.6% (17/371例)、38.5～38.9℃は1.3% (5/371例)、39.0～40.0℃は0.8% (3/371例)、40.0℃超は認められず、2回目接種後(38.0～38.4℃は3.5% (14/399例)、38.5～38.9℃は3.5% (14/399例)、39.0～40.0℃は1.5% (6/399例)、40.0℃超は0.3% (1/399例))よりも高熱が多くなる傾向は認められなかった。

表6 各回接種後7日間における反応原性事象(Ⅱ/Ⅲ相パート 安全性解析対象集団)

接種回	追加免疫		初回免疫			
	3回目 (N=371)		1回目 (N=398)		2回目 (N=399)	
事象名	全体	Grade 3以上	全体	Grade 3以上	全体	Grade 3以上
局所反応(全体)	278 (74.9)	-	315 (79.1)	-	296 (74.2)	-
注射部位疼痛	274 (73.9)	2 (0.5)	309 (77.6)	0	288 (72.2)	1 (0.3)
腫脹	61 (16.4)	0	38 (9.5)	0	56 (14.0)	0
発赤	58 (15.6)	1 (0.3)	46 (11.6)	0	66 (16.5)	1 (0.3)
全身反応(全体)	220 (59.3)	-	202 (50.8)	-	230 (57.6)	-
疲労	169 (45.6)	7 (1.9)	149 (37.4)	1 (0.3)	186 (46.6)	4 (1.0)
頭痛	126 (34.0)	3 (0.8)	94 (23.6)	0	120 (30.1)	2 (0.5)
筋肉痛	68 (18.3)	0	32 (8.0)	0	50 (12.5)	1 (0.3)
悪寒	39 (10.5)	1 (0.3)	24 (6.0)	0	41 (10.3)	1 (0.3)
関節痛	25 (6.7)	0	15 (3.8)	0	22 (5.5)	0
下痢	18 (4.9)	1 (0.3)	27 (6.8)	0	26 (6.5)	0
発熱 <sup>a)</sup>	25 (6.7)	-	14 (3.5)	-	35 (8.8)	-
嘔吐	9 (2.4)	0	8 (2.0)	0	7 (1.8)	0

例数(%), 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)

a) 38.0℃以上、Grade分類されていない

3回目接種後の局所反応の発現時期(中央値)は接種後1～2日、持続期間(中央値)は2日間であり、全身反応の発現時期(中央値)は接種後2～5日、持続期間(中央値)は1～1.5日間であったが、症状が1カ月持続した症例(注射部位疼痛、発熱及び悪寒)も数例認められた。

本剤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、3回目接種後30.7% (114/371例)であり、1回目接種後13.3% (53/398例)及び2回目接種後21.8% (87/399例)よりも高かった。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。

なお、C4591007試験実施中、安全性解析対象集団401例中36例で被験者日誌(電子日誌)のセットアップに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記録できず、このうち25例で接種後2日目までに反応原性事象の記録がなかった。25例について反応原性事象の発現状況を確認したところ、疲労及び注射部位疼痛が確認された1例を除き、有害事象の報告はなかった。

## ② 有害事象

本剤3回目接種後28日までの有害事象(3回目接種後7日間の反応原性事象を除く)の発現割合は、9.0% (36/401例) (7.1参照)であり、主な有害事象は、リンパ節症2.0% (8/401例) (リンパ節触知及び腋窩腫瘍を含めると2.5% (10/401例))であり、すべて本剤との因果関係ありと判断され、すべての症例において3回目接種後2日で発現し、約1週間で消失した。3回目接種後のリンパ節症は、2回目接種後の発現割合(0.9% (13/1,518例) (令和4年1月11日付け コミナティ筋注5～11歳用 特例承認に係る報告書))よりも高かったが、これは18歳以上の成人を対象とした臨床試験で認められた傾向と同様であった(令和3年11月2日付け コミナティ筋注 特例承認に係る報告書)。

重度の有害事象は1例(発熱)報告され、本剤との因果関係はありとされ、転帰は回復であった。

重篤な有害事象は2例3件（同一の症例に発現した喘息及びライノウイルス感染症各1件、腸閉塞1例1件）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰はいずれも回復とされた。

以上より C4591007 試験において5～11歳の小児に対する本剤3回目接種後に係る安全性プロファイルは、これまで他の年齢層に対する初回免疫及び追加免疫並びに5～11歳の小児に対する初回免疫において確認されている本剤の安全性プロファイルから予測可能なものであり、現時点で5～11歳の小児に対する本剤3回目接種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 試験において5～11歳の小児に対する本剤3回目接種により、多くの被験者で反応原性事象（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た。また、リンパ節症の発現割合は2回目接種後よりも高かったが、成人でも同様の傾向が認められており、予測可能なものであった。以上より、C4591007 試験成績からは、5～11歳の小児に対する本剤3回目接種後の安全性に重大な懸念は認められていないと判断した。

#### 7.R.2.2 本剤の製造販売後等の安全性情報について

申請者は、5～11歳の小児における本剤の製造販売後等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。

5～11歳の小児に対する本剤の追加免疫に係る最初の承認日等は2022年5月17日（米国の緊急使用許可）であり、同年6月22日時点で米国において本剤の追加免疫を受けた5～11歳の小児は497,632人と推定される（CDC ホームページ- COVID Data Tracker<sup>8)</sup>）。申請者の安全性データベースにおいて2022年6月10日までに受領した市販後有害事象報告のうち、5～11歳の小児での報告は10,679例24,947件あり、大部分（10,560例）が初回免疫後又は接種回不明の報告であり、119例は追加免疫後の報告であった。初回免疫後又は接種回不明の報告において重篤な報告は1,635例3,842件あり、重篤症例のうち2%以上で報告された有害事象（因果関係を問わない）はCOVID-19 246件、薬効欠如 224件、失神 206件、発熱 144件、痙攣発作 108件、頭痛 106件、嘔吐 100件、意識消失 74件、腹痛 51件、浮動性めまい 47件、胸痛 46件、疲労 46件、呼吸困難 44件、悪心 43件、発疹 43件、心筋炎 42件、蕁麻疹 42件、COVID-19の疑い 37件、予防接種の効果不良 37件、心膜炎 35件、アナフィラキシー反応 33件であり、転帰は死亡 58件、未回復 629件、回復したが後遺症あり 38件、回復又は軽快 1,909件、不明 1,226件であった。追加免疫後の報告において重篤な報告は22例55件あり、2件以上報告された重篤な有害事象（因果関係を問わない）はCOVID-19 7件、薬効欠如 5件、品質不良製品の適用 4件、製品適用過誤 4件、呼吸困難 3件、発熱 3件、予防接種の効果不良 3件、胸痛 3件、腋窩痛 2件、心筋炎 2件、腫脹 2件であり、転帰は死亡 3件、未回復 5件、回復又は軽快 20件、不明 27件であった。心筋炎2件はいずれも回復又は軽快であった。また、本剤の医薬品リスク管理計画において潜在的リスクに設定されているギラン・バレー症候群について、5～11歳の小児での報告は8例あったが、Brighton Collaborationの診断確実性基準を用いて評価を行った結果、すべてBCレベル4であった。ギラン・バレー症候群に関して現時点でリスク最小化活動の変更や更なる添付文書の改訂は不要と考えるが、引き続きすべての年齢層に

<sup>8)</sup> [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations/CDC\\_COVID\\_Data\\_Tracker](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations/CDC_COVID_Data_Tracker)（最終確認日：2022年8月1日）

において注意深く監視を継続する。

以上の5～11歳の小児の市販後有害事象報告の累積データのレビューや、文献検索、統計解析手法によるシグナル検出等を行った結果、5～11歳の小児において新たな安全性のシグナルは認められず、現時点で本剤接種に伴う新規又は未知のリスクは確認されず、引き続きベネフィット・リスクバランスは良好であることが確認された。

機構は以下のように考える。

現時点で5～11歳の小児に対する本剤追加免疫に係る製造販売後等の安全性情報は限られるが、初回免疫を含む安全性情報からは5～11歳の小児において新たな懸念は認められていないことを確認した。心筋炎・心膜炎については、7.R.2.3に記載する。

### 7.R.2.3 心筋炎・心膜炎について

本剤を含むSARS-CoV-2ワクチンの製造販売後の情報から、mRNAワクチン接種後の心筋炎・心膜炎のリスクが懸念され、特に若年男性の2回目接種後に報告頻度が高い。5～11歳の小児に対する本剤初回免疫に係る承認審査時においては、当該年齢層における情報は限られていたものの、許容できないリスクを示唆する知見は確認されていなかった(令和4年1月11日付け コミナティ筋注5～11歳用 特例承認に係る報告書)。

機構は、5～11歳の小児における心筋炎・心膜炎リスクについて、初回免疫に係る情報も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

C4591007試験における5～11歳の小児に対する本剤3回目接種後に心筋炎又は心膜炎の発現は認められなかった。

現時点で提示可能な本剤の最新の製造販売後安全性情報(Summary Bimonthly Safety Report 3、調査期間2022年2月16日～同年4月15日)において、5～11歳の小児において心筋炎18例(1回目接種後8例、2回目接種後9例、3回目接種後1例)、心膜炎13例(1回目接種後11例、2回目接種後2例)が報告された。このうち評価可能であった心筋炎7例及び心膜炎4例についてBrighton Collaborationの診断確実性基準を用いて評価を行った結果、心筋炎及び心膜炎各1例(同一症例で発現)がBCレベル1に分類された。当該症例の心筋炎及び心膜炎については、本剤接種との時間的関連が考えられたが、同時期に併発したウイルス性感染による可能性も考えられた。心筋炎・心膜炎の報告症例の検討から5～11歳の小児に特有と考えられる新たな安全性シグナルは認められなかった。

また、以下の米国での報告等から、5～11歳の小児における本剤接種後のデータは限られているものの、初回免疫のデータから、5～11歳の小児における本剤接種後の心筋炎・心膜炎の発生率は12～18歳に比べて低いこと、他の年齢層と同様に1回目接種後よりも2回目接種後で多く、男児で多いことが示唆された。

- 米国CDCは、PCORnet(National Patient-Centered Clinical Research Network)に参加している米国40の医療機関の電子健康記録の2021年1月1日～2022年1月31日のデータを用いてmRNAワクチン接種後の心筋炎・心膜炎について報告した(MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 517-23)。本研究では1回目及び2回目接種が対象とされ、追加免疫に該当する接種回は除外された。7日間及び21日間の観察期間における「心筋炎」及び「心筋炎又は心膜炎」の報告率(10万人当たり)は、

5～11歳の男児において1回目接種後0～4、2回目接種後の心筋炎又は心膜炎の報告はなく、SARS-CoV-2感染後では12.6～17.6であった。5～11歳の女児においていずれの観察期間でもワクチン接種後の心筋炎又は心膜炎の報告はなく、SARS-CoV-2感染後の報告率（10万人当たり）は5.4～10.8であった。5～11歳の小児におけるワクチン接種後の「心筋炎」及び「心筋炎又は心膜炎」の報告率は、男女いずれでもSARS-CoV-2感染後の報告率よりも低かった。

- 米国CDCは、VAERSの2022年5月26日時点のデータに基づきmRNAワクチン接種後の心筋炎について報告した（VRBPAC 2022/6/14- Update on Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination<sup>9)</sup>）。米国では5～17歳に対して本剤5,480万回（うち3回目接種380万回含む）が接種されている。5～11歳の小児での本剤2回目接種後7日間での心筋炎の報告率（100万接種回当たり）は男児2.6、女児0.7であり、16～17歳（男児75.9、女児7.5）及び12～15歳（男児46.4、女児4.1）よりも低かった。5～11歳の小児における7日間の観察期間に対応する推定背景発現率は100万人・日当たり0.2～2.2であった。本解析結果からは、5～11歳の小児での心筋炎について、本剤接種後の報告率が背景発現率よりも統計的に高いかどうかは推定できなかった。また、VAERSの2021年12月19日時点のデータに基づく過去の解析（ACIP 2022/1/5- COVID-19 vaccine safety updates: primary series in children and adolescent ages 5-11 and 12-15 years, and booster doses in adolescents ages 16-24 years<sup>10)</sup>）でも、心筋炎の報告率は2回目接種後の男児でより高かった。5～11歳の男児での本剤2回目接種後7日間の心筋炎報告率（100万接種回当たり）は4.3であり、他の年齢層の男児（12～15歳45.7、16～17歳70.2）よりも低く、2022年5月26日時点のデータに基づく解析と同様の傾向であった。
- 米国CDCは、VSDの2022年5月28日時点のデータに基づき本剤接種後0～7日以内に救急又は入院治療を受けた心筋炎・心膜炎について報告した（VRBPAC 2022/6/14- Update on Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination<sup>9)</sup>）。5～11歳の小児に対しては本剤約80万回が接種されたが、救急又は入院治療を受けた心筋炎・心膜炎の報告は3例（すべて2回目接種後の男児）であり、2回目接種後の男児における本剤接種後7日間の報告率（100万接種回当たり）[95%CI]は15.2[3.1, 44.5]であった。この報告率は他の年齢層の男児（12～15歳152.5[103.6, 216.4]及び16～17歳138.7[75.8, 232.8]）よりも低かったが、95%CIの幅が広く、データの精度が低いことが示唆された。
- Hauseらは米国のワクチン安全性監視システムのデータを用いて5～11歳の小児の本剤接種後の安全性について報告した（Pediatrics 2022; 150: e2022057313）。2022年2月27日時点での5～11歳の小児に対する本剤の推定接種回数は1,600万回超であった。VAERSの2021年11月3日～2022年2月27日のデータを用いた解析において、本剤接種後7日間の心筋炎の報告率（100万接種回当たり）は、1回目接種後で男女とも1未満、2回目接種後で男児は2.2、女児は1未満であった。VSDの2021年10月31日～2022年2月26日のデータを用いた週次逐次解析では、本剤接種後の心筋炎のリスク上昇を示唆するシグナルは認められなかった。

また、5～11歳の小児に対する本剤3回目接種後の心筋炎のデータは集積されていないが、12歳以上に対する3回目接種後の以下の報告等から、3回目接種後の心筋炎・心膜炎リスクは2回目接種後を上回るものではないことが示唆された。

- 前述の米国CDCによるVAERSの2022年5月26日時点のデータに基づく本剤接種後の心筋炎に係る報告（VRBPAC 2022/6/14- Update on Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination<sup>9)</sup>）におい

<sup>9)</sup> <https://www.fda.gov/media/159228/download>（最終確認日：2022年8月1日）

<sup>10)</sup> <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-01-05/02-COVID-Su-508.pdf>（最終確認日：2022年8月1日）

て、12～15 歳、16～17 歳、18～24 歳及び 25～29 歳に対する mRNA ワクチン 3 回目接種後 7 日間の心筋炎の報告率（100 万接種回当たり）は男性で 15.3、24.1、9.9 及び 4.8、女性で 0.0、0.0、0.6 及び 2.0 であり、いずれの年齢層でも 2 回目接種後の報告率（男性で 46.4、75.9、38.9 及び 15.2、女性で 4.1、7.5、4.0 及び 3.5）よりも低かった。

- 前述の米国 CDC による VSD の 2022 年 5 月 28 日時点のデータに基づく本剤接種後 7 日間に救急又は入院治療を受けた心筋炎・心膜炎に係る報告（VRBPAC 2022/6/14- Update on Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination<sup>9)</sup>）において、本剤 3 回目接種後 7 日間の報告率（100 万接種回当たり）[95%CI] は 12～15 歳では男児 17.0 [0.4, 94.9] 及び女児 0.0 [0.0, 48.4]、16～17 歳では男児 200.3 [86.5, 394.7] 女児及び 44.0 [5.3, 159.0] であり、12～15 歳では 2 回目接種後の報告率（男児 152.5 [103.6, 216.4]、女児 24.8 [8.1, 57.9]）よりも低く、16～17 歳では男児では 2 回目接種後の報告率（男児 138.7 [75.8, 232.8]、女児 9.4 [0.2, 52.6]）よりも高かったが、前述と同様に 95%CI の幅が広がった。また、VSD の 2022 年 4 月 9 日時点データを用いた報告（ACIP 2022/4/20- Safety update of 1<sup>st</sup> booster mRNA COVID-19 vaccination<sup>11)</sup>）において、12～39 歳での本剤接種後 7 日間の救急又は入院治療を受けた心筋炎・心膜炎の報告率（100 万接種回当たり）[95%CI] は、2 回目接種後で 41.4 [33.1, 51.1]、3 回目接種後で 21.4 [12.7, 33.8] であり、3 回目接種後で低かった。

以上の情報から、これまでに得られている知見と同様、ワクチン接種後の心筋炎は 2 回目接種後及び男性でより多く観察された。5～11 歳の小児に対する本剤接種後のデータは限られ、追加免疫に係るデータは得られていないものの、現時点で得られている情報からは 5～11 歳の小児に対する本剤接種後の心筋炎・心膜炎リスクは 12～17 歳の年齢層よりも低く、3 回目接種後の心筋炎・心膜炎リスクは 2 回目接種後よりも高くない傾向が示唆され、初回免疫と同様に、ワクチン接種によるベネフィットは引き続きリスクを上回ると考える。

機構は、以下のように考える。

本邦でのワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の報告について、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及び薬事・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にて定期的に評価されている。第 81 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 4 年度第 6 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）令和 4 年 7 月 8 日 資料 1—8<sup>12)</sup> において、本邦での本剤の製造販売業者からの心筋炎疑い及び心膜炎疑いの 100 万接種当たりの報告件数（報告期間 2021 年 2 月 17 日～2022 年 6 月 12 日）は、全年齢層において、1 回目接種後に 1.5 件及び 0.6 件、2 回目接種後に 3.2 件及び 1.3 件、3 回目接種後に 1.0 件及び 0.5 件であり、5～11 歳の小児においては 1 回目接種後に 2.3 件及び 1.5 件、2 回目接種後に 2.6 件及び 0 件であった。全年齢層における 3 回目接種後の心筋炎・心膜炎疑いの報告には 5～11 歳の小児は含まれないが、各年齢層の比較において、10 代の男性で報告頻度が高い傾向であったが、2 回目接種後の報告頻度と比較すると 3 回目接種後は低い傾向であったことが示されている。

国内外において mRNA ワクチン接種後の心筋炎疑い及び心膜炎疑いに係る死亡例の報告もあるが（第 81 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 4 年度第 6 回薬事・食品衛生審議

<sup>11)</sup> <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-04-20/03-COVID-Klein-Shimabukuro-508.pdf>（最終確認日：2022 年 8 月 1 日）

<sup>12)</sup> [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910\\_00044.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00044.html)（最終確認日：2022 年 8 月 1 日）

会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)令和4年7月8日 資料1-8<sup>12)</sup>、VRBPAC 2022/6/14- Update on Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination<sup>9)</sup> )、米国 CDC は mRNA ワクチン接種後の心筋炎はほとんどが治療や安静により速やかに回復し、ワクチン接種のベネフィットは心筋炎・心膜炎のリスクを上回り、5歳以上のすべての者に対して引き続きワクチン接種を推奨するとしている (CDC ホームページ- Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults<sup>13)</sup> )。国内での報告や申請者より提示された海外の情報からは、5～11歳の小児における本剤接種後の情報は依然として限られているが、年齢層別の発生状況や他の年齢層では3回目接種で2回目接種時を上回るリスクは確認されていないこと等を踏まえると、引き続き情報収集や注意喚起は必要であるが、現時点で5～11歳の小児の3回目接種について、許容できないリスクを示唆する情報は得られていない。

### 7.R.3 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、申請者は以下のように説明している。

世界的に SARS-CoV-2 ワクチン接種が進められ、複数の治療薬が使用可能な状況であるにもかかわらず、高い伝播力を有する変異株の出現等により、COVID-19 の流行は未だ収束していない。ワクチン接種後の有効性は時間と共に減弱すること (令和3年11月2日付け コミナティ筋注 特例承認に係る報告書)、さらに現在の流行の主流であるオミクロン株はデルタ株よりもワクチン2回接種による有効性が低下するが、3回目接種により有効性が期待できるとの報告があり (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 422-8)、追加免疫としてのワクチン接種の必要性は高まっている。

小児における COVID-19 はほとんどが軽症であるが、一部で入院を要する症例や死亡例も認められ、まれではあるが、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) の合併も報告されている (CDC ホームページ- Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States<sup>14)</sup> )。また、SARS-CoV-2 感染後、長期に亘り疲労、頭痛、息切れ等の症状の持続が認められることもある (Lancet Child Adolesc Health 2022; 6: 240-8)。そのため、小児においてもワクチンによる COVID-19 の予防対策は重要である。

本邦では、現在のオミクロン株流行下における週別の COVID-19 の年代別の新規陽性者は若年層が多く、10代及び10歳未満でも多く報告されており (厚生労働省ホームページデータからわかる—新型コロナウイルス感染症情報—性別・年代別新規陽性者数 (週別)<sup>15)</sup> )、5～11歳の小児においても追加免疫としてのワクチン接種の必要性は高いと考える。5～11歳の小児に対する本剤3回目接種により有効性が期待でき (7.R.1 参照)、安全性に重大な懸念が認められていないこと (7.R.2 参照) を踏まえると、5～11歳の小児において本剤の追加免疫を可能とすることは、臨床的意義はあると考える。

機構は以下のように考える。

本邦では、2022年1月以降のオミクロン株流行下において、10歳未満の小児における新規陽性者数は増加した (厚生労働省ホームページ—新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 令和4年8月2日24時時点)<sup>16)</sup> )。また、日本小児科学会の「『データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease

<sup>13)</sup> <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html> (最終確認日: 2022年8月1日)

<sup>14)</sup> <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> (最終確認日: 2022年8月1日)

<sup>15)</sup> <https://covid19.mhlw.go.jp/> (最終確認日: 2022年8月1日)

<sup>16)</sup> <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000972918.pdf> (最終確認日: 2022年8月1日)



2019（COVID-19）症例の臨床経過に関する検討』の中間報告：第3報<sup>17)</sup>によると、オミクロン株流行期において小児 COVID-19 の重症化傾向は確認されていないものの、発熱、痙攣、咽頭痛、嘔吐等の症状の発現頻度は増加したと報告されている。日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会は「5～17歳の小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方（2022年8月10日）」<sup>18)</sup>において、5～17歳のすべての小児に対してワクチン接種を推奨し、また、2回目接種から5カ月以上経過した12～17歳の小児に対しては早期の追加接種（3回目）を推奨するとしている。

2022年8月1日時点で本邦において、5～11歳の小児に対して使用可能な SARS-CoV-2 ワクチンは本剤のみであり、現在初回免疫としての本剤接種が行われているが、5～11歳の小児に対して追加免疫が可能なワクチンはない。現在流行しているオミクロン株ではデルタ株よりもワクチン2回接種による有効性が低下するものの3回目接種により有効性が期待できるとする報告があること（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 422-8）、今後更なる感染再拡大が起こる可能性があること等から、5～11歳の小児における本剤3回目接種の有効性（7.R.1参照）及び安全性（7.R.2参照）に係る検討を踏まえると、5～11歳の小児に対して追加免疫を可能な状況とすることは一定の意義がある。

一方で、他の年齢層で追加免疫により得られる有効性は時間と共に減弱するとの報告があり（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63）、追加免疫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ことから、医療従事者、被接種者及びその保護者が、追加免疫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、追加免疫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.4 用法・用量について

### 7.R.4.1 用法・用量について

申請者は、C4591007試験において5～11歳の小児に対する追加免疫の用量として、初回免疫と同量の10 $\mu$ gと設定して免疫原性及び安全性について評価を行い、当該結果に基づき、本申請で追加する用法・用量を「追加免疫の場合、1回0.2 mLを筋肉内に接種する」と設定した。

機構は、有効性（7.R.1参照）及び安全性（7.R.2参照）に係る検討を踏まえ、申請用法・用量のとおりを設定することは可能と判断した。

### 7.R.4.2 追加免疫（3回目接種）の時期について

申請者は、添付文書の用法及び用量に関連する注意の項で追加免疫の時期について、C4591007試験の設定に基づき「通常、本剤2回目の接種から少なくとも6カ月経過した後に3回目の接種を行うことができる。」とした。

機構は、12歳以上に対するコミナティの3回目接種の時期は当初は「2回目の接種から少なくとも6カ月経過した後」とされていたが、海外臨床試験の結果等を踏まえて「少なくとも5カ月経過した後」に短縮された（令和4年4月25日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会）ところであり、現場等の混乱を避ける観点からは、5～11歳の小児に対しても12歳以上と同様に「少なくとも5カ月経過した後」と設定することが望ましいと考える。

<sup>17)</sup> [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220328\\_tyukan\\_hokoku3.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220328_tyukan_hokoku3.pdf)（最終確認日：2022年8月1日）

<sup>18)</sup> [http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=451](http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=451)（最終確認日：2022年8月15日）

これについて申請者に対応を求め、申請者は「少なくとも5カ月経過した後」と設定することに合意した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、5～11歳の小児に対する本剤追加免疫に係る安全性について、C4591007試験の結果からは重大な懸念は認められておらず、安全性プロファイルは2回接種時と同様である（7.R.2参照）として、本申請時において、5～11歳の小児に対する本剤追加免疫に係る安全性情報の収集を目的とする製造販売後調査等を計画しない旨を説明していた。

機構は、以下の点等から5～11歳の日本人小児に対する本剤追加免疫に係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。

- ・ 臨床試験や海外製造販売後において、5～11歳の小児に対する本剤追加免疫に係る安全性情報は限定的であること
  - ・ 5～11歳の日本人小児に対する本剤追加免疫に係る安全性情報は得られていないこと
  - ・ さらに初回免疫に係る安全性情報についても現在収集中であること
- 機構は申請者に対して、製造販売後の対応について検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

5～11歳の日本人小児に対する本剤追加免疫に係る安全性情報収集の重要性については理解した。コミナティの既承認の用法・用量に関しては、国主導で新型コロナウイルスワクチン接種後の健康状況調査が実施され、速やかに安全性情報が収集されてきた。仮に、今回も同様の国主導の調査等が実施される場合、申請者が別途調査を計画すると、目的や対象者が重複し、医療機関の負担になる可能性が懸念される。そのため、追加の医薬品安全性監視活動の計画については、国の方策を踏まえて引き続き機構と協議・検討することとし、今後、国主導の調査等の計画の有無や計画内容が判明次第、5～11歳の日本人小児に対する本剤追加免疫を対象とする特定使用成績調査の実施について検討し、必要に応じて調査計画を立案する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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7に示す安全性検討事項を設定すること、及び表8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設定することが適切と判断した。ただし、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については、上述の申請者の説明のとおり、国主導の調査等の有無や計画内容が判明次第、あらためて検討する必要があると考える。

表7 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ショック、アナフィラキシー</li> <li>・ 心筋炎、心膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)）</li> <li>・ ギラン・バレー症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦又は授乳婦に接種した際の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表8 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"> <li>・ 市販直後調査（5～11歳の小児の被接種者）<sup>a)</sup></li> <li>・ 製造販売後臨床試験（C4591005）<sup>b)</sup></li> <li>・ 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）<sup>b)</sup></li> <li>・ 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）<sup>b)</sup></li> <li>・ 海外第2/3相試験（C4591001）<sup>b)</sup></li> <li>・ 妊婦対象海外第2/3相試験（C4591015）<sup>b)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供（5～11歳の小児の被接種者）<sup>a)</sup></li> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・ 被接種者向け資材（新型コロナワクチンコミナティを接種される方とご家族へ）の作成と提供</li> <li>・ 小児の被接種者向け資材（新型コロナワクチンコミナティを接種されるお子さまと保護者の方へ）の作成と提供</li> <li>・ 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）<sup>a)</sup></li> </ul>

a) 5～11歳の小児の被接種者の初回免疫に係るもの

b) 12歳以上の被接種者に係るもの

## 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

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。

### 8.2 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。

## 9. 総合評価

機構は、提出された資料から、本品目の追加免疫の用法・用量について、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。SARS-CoV-2の流行状況や個々の背景因子等を踏まえたベネフィット・リスクバランスの判断の下で、5～11歳の小児に対して本剤の追加免疫を可能とすることの臨床的意義はあると考える。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、再審査期間は残余期間（令和11年2月13日まで）と設定する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2による感染症の予防

[用法・用量]

本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。

初回免疫の場合、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。

追加免疫の場合、1回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

(申請時より変更なし)

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
  - (1) 第 2 号関係  
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
  - (2) 第 3 号関係  
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
  - (3) 第 4 号関係  
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
  
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したと。
  - (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
  - (2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
  - (3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
  - (4) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
  
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、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
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices	予防接種の実施に関する諮問委員会
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
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
VAERS	Vaccine adverse event reporting system	ワクチン副反応報告システム
VRBPAC	Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee	ワクチン及び関連生物学的製剤に関する諮問委員会
VSD	Vaccine Safety Datalink	ワクチン安全性データリンク
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年法律第145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
コミナティ	— (該当なし)	コミナティ筋注及び／又はコミナティ筋注 5～11 歳用