

特例承認に係る報告書

令和4年9月7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 RTU 筋注
- [一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名: ①トジナメラン、②トジナメラン/リルトジナメラン)
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和4年8月8日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にトジナメランを 0.225 mg 含有する注射剤
②1バイアル中にトジナメラン及びリルトジナメラン (RNA 質量比として 1:1) を総量として 0.225 mg 含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10の2) その他の医薬品 ((10) の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
- [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9月6日付け薬生薬審発 0906 第1号)]
- [審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、SARS-CoV-2 (起源株及びオミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤を用いる追加免疫について、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性について重大な懸念は認められておらず、許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する。

・ SARS-CoV-2 (起源株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

・ SARS-CoV-2 (起源株及びオミクロン株) のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

(下線部追加)

[用法及び用量]

・ SARS-CoV-2（起源株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

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

追加免疫の場合として、1回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

・ SARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

追加免疫として、1回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

(取消線部削除、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9月6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 RTU 筋注
[一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名: ①トジナメラン、②トジナメラン/リルトジナメラン)
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和4年8月8日
[剤形・含量] ①1バイアル中にトジナメランを 0.225 mg 含有する注射剤
②1バイアル中にトジナメラン及びリルトジナメラン (RNA 質量比として 1:1) を総量として 0.225 mg 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

以下に適用する。

- ・トジナメランとして 0.225 mg を含む製剤 (1 価)
- ・トジナメラン及びリルトジナメラン (1:1) として 0.225 mg を含む製剤 (2 価)

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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

追加免疫の場合として、1回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

トジナメラン及びリルトジナメラン (1:1) として 0.225 mg を含む製剤 (2 価) は、追加免疫のみ適用する。

(取消線部削除、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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	6
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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
7. 臨床の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	7
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. 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

2020年1月以降のCOVID-19の世界的な流行に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられているが、SARS-CoV-2 遺伝子の突然変異の結果、感染性・伝播性・抗原性・病原性が変化した変異株が次々と出現することでSARS-CoV-2の感染拡大の波が繰り返され、未だ流行の収束には至っていない。2022年8月時点で流行しているオミクロン株は、起源株からのウイルスの抗原性の変化により、既存のワクチン接種後に得られる免疫を回避するため、ワクチンの有効性が減弱することが報告されている（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63等）。このような状況を踏まえ、変異株に対応する新たなワクチンの必要性が国際的に議論されてきた（International Coalition of Medicines Regulatory Authorities SARS-CoV-2 Variant Workshop. ICMRA. June 30, 2022¹⁾、Interim statement on the composition of current COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022²⁾、Interim statement on decision making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022³⁾等）。

コミナティ RTU 筋注は、国内で流通しているコミナティ筋注と同じく、「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り、SARS-CoV-2の起源株のSタンパク質をコードするmRNAであるトジナメランを有効成分とする1価のワクチンとして承認されている。コミナティ RTU 筋注は、希釈せずに使用可能なReady To Use 製剤である。2022年8月末時点で、本邦では、コミナティ RTU 筋注と同様に「SARS-CoV-2による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンとして、スパイクバックス筋注（モデルナ・ジャパン株式会社⁴⁾）、バキスゼブリア筋注（アストラゼネカ株式会社）等が製造販売承認されているが、変異株に対応するワクチンとして開発され、承認されたワクチンはない。

申請者は、変異株に対応するワクチンの必要性を踏まえ、トジナメランに加え、オミクロン株BA.1系統のSタンパク質をコードするmRNAであるリルトジナメランを有効成分とする2価ワクチンを開発し、2021年7月から実施中であった海外第Ⅲ相試験（C4591031試験）にサブ試験Eを追加し、2価ワクチンの追加免疫に係る検討を2022年2月から開始した。当該試験成績等を根拠として、欧州において2022年9月1日に、英国において同年9月3日に条件付き製造販売承認の一部変更が承認されている。

今般、本邦においても、同試験成績等を根拠として、2価ワクチンの追加に係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9月6日付け薬生薬審発0906第1号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において追加される2価ワクチンは、SARS-CoV-2の起源株及びオミクロン株BA.1系統のSタンパク質をコードするmRNAであるトジナメラン及びリルトジナメランをLNPに封入したワクチンである。

¹⁾ <https://icmra.info/drupal/en/covid-19/30june2022>（最終確認日：2022年9月2日）

²⁾ <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on--the-composition-of-current-COVID-19-vaccines>（最終確認日：2022年9月2日）

³⁾ <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines>（最終確認日：2022年9月2日）

⁴⁾ 2022年8月にスパイクバックス筋注の製造販売承認が武田薬品工業株式会社からモデルナ・ジャパン株式会社に承継されている。

2.1 原薬

2 価ワクチンの製造にはトジナメラン及びリルトジナメランの 2 種の原薬が用いられる。トジナメランの原薬は親ワクチンに用いられている原薬と同一であり、トジナメランの原薬の品質に関する資料については審査済みである。以下、リルトジナメランの原薬について記載する。

2.1.1 原材料製造時に用いられる細胞基材の調製及び管理

原材料の一つとなる DNA 鋳型の作製には、リルトジナメランをコードするプラスミド DNA を大腸菌に導入して構築したセルバンクが用いられる。セルバンクの調製及び管理は、リルトジナメランに特異的な DNA 配列の確認試験を除き、トジナメランと同一である。

2.1.2 原薬の製造方法及び管理

リルトジナメランの原薬の製造方法は、*in vitro* 転写反応においてリルトジナメランをコードする鋳型 DNA を用いることを除き、トジナメランと同一である。

リルトジナメランの原薬の規格及び試験方法は、確認試験 (RT-PCR) 及び純度試験 (鋳型 DNA (qPCR)) に用いるリルトジナメラン特異的な試薬・試液を除き、トジナメランの原薬と同一である。

2.1.3 原薬の安定性

リルトジナメランの原薬の主な安定性試験の概略は、表 1 のとおりである。

表 1 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	-20±5℃	1 カ月	エチレン酢酸ビニル製容器

長期保存試験は 24 カ月まで継続中

長期保存試験について、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、等量に混合したトジナメラン及びリルトジナメランに、LNP を構成する脂質 (ALC-0159、ALC-0315、DSPC 及びコレステロール) を混合して製造し、1 バイアル (2.25 mL) あたりトジナメラン及びリルトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を総量として 0.225 mg を含有する 6 回接種用のバイアル製剤である。製剤には、精製白糖、トロメタモール、トロメタモール塩酸塩及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製剤の製造方法及び管理

製剤の製造工程は、原薬の希釈工程において 2 種の原薬を混合する工程を除き、親ワクチンの製剤の製造工程と同一である。

製剤の規格及び試験方法は、2 種の原薬を含むことにより変更された確認試験 (RNA (ddPCR))、RNA 比 (ddPCR) 及び生物活性 (発現確認 (フローサイトメトリー)) を除き、親ワクチンの規格及び試験方法と同一である。

2.2.3 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表 2 のとおりである。

表 2 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	1	-90~-60℃	1 カ月	臭化ブチルゴム製ゴム栓の ガラス製容器
加速試験	1	2~8℃	1 カ月	臭化ブチルゴム製ゴム栓の ガラス製容器

長期保存試験は 24 カ月まで継続中

加速試験は 6 カ月まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

2.R 機構における審査の概略

提出された資料に基づき審査を行った結果、2 価ワクチンの品質に関して特段の問題は認められなかった。

2.R.1 リルトジナメラン原薬及び 2 価ワクチンの製造方法及び管理について

申請者は、リルトジナメラン原薬及び 2 価ワクチンの製造方法及び管理について以下のように説明した。

リルトジナメランはトジナメランとは mRNA 配列が一部異なるものの、その配列の相同性は高く、トジナメラン原薬でバリデートされた製造方法により製造したリルトジナメラン原薬の規格試験結果から、mRNA 配列が一部異なっても同じ品質特性の原薬を製造可能なことを確認した。したがって、トジナメラン原薬でバリデートされた製造方法により製造するリルトジナメラン原薬については、追加のプロセスバリデーションは実施せず、トジナメラン原薬で決定した規格及び試験方法により品質を管理することとした。

2 価ワクチンの製造方法は、原薬の希釈工程において 2 種の原薬を混合する工程が追加となっている点が親ワクチンと異なるものの、工程パラメータは、親ワクチンの原薬の希釈工程において原薬の濃度調製のために注射用水と混合する工程パラメータと同一であり、親ワクチンでバリデートされた製造方法により製造した 2 価ワクチンの特性解析及び規格試験結果から、2 種の原薬の mRNA 比は均等に混合されること及び 2 種の原薬を混合しても同じ品質特性の製剤を製造可能なことを確認した。したがって、親ワクチンでバリデートされた製造方法により製造する 2 価ワクチンについては、追加のプロセスバリデーションは実施せず、親ワクチンで決定した規格及び試験方法により品質を管理することとした。

機構は、現時点で得られているリルトジナメラン原薬及び 2 価ワクチンの実生産データよりトジナメラン原薬及び親ワクチンとの品質特性の類似性が確認されていることから、トジナメラン原薬及び親ワクチンでバリデートされた製造方法及び決定した規格及び試験方法によりリルトジナメラン原薬及び 2 価ワクチンを製造及び品質管理する申請者の方針は許容可能と考える。

2.R.2 リルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの有効期間について

申請者はリルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの有効期間をそれぞれ6カ月及び12カ月と設定しているが、現時点でリルトジナメラン原薬及び2価ワクチンを用いた長期保存試験のそれぞれ6カ月及び12カ月時点の結果は得られていない。申請者は、リルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの有効期間について以下のように説明している。

リルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの現在までに得られている安定性試験においてトジナメラン原薬及び親ワクチンの安定性プロファイルと異なる傾向は認められていないこと、トジナメラン原薬及び親ワクチンでバリデートされた製造方法により製造されたリルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの品質特性は類似していることから、有効期間をトジナメラン原薬及び親ワクチンで安定性が確認されているそれぞれ6カ月及び12カ月と設定することは可能と考える。なお、継続中のリルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの長期保存試験においてそれぞれ6カ月及び12カ月以上の安定性を確認する予定である。

機構は、以下のように考える。

トジナメラン原薬及び親ワクチンでバリデートされた製造方法により製造したリルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの品質特性は、トジナメラン原薬及び親ワクチンと類似性が認められており、また、現時点で得られているリルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの安定性プロファイルにもトジナメラン原薬及び親ワクチンと異なる傾向は認められていないことから、リルトジナメラン原薬の有効期間をトジナメラン原薬と同様に $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき6カ月、及び2価ワクチンの有効期間を親ワクチンと同様に $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ で保存するとき12カ月と設定することは許容可能である。ただし、リルトジナメラン原薬及び2価ワクチンの継続中の長期保存試験において、トジナメラン原薬及び親ワクチンと同じ安定性プロファイルを示すこと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

本申請は新効能及び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」はコミナティ筋注の初回承認時に評価済みであるとされ⁵⁾、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

本申請は新効能及び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」はコミナティ筋注の初回承認時に評価済みであるとされ⁵⁾、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

本申請は新効能及び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。

⁵⁾ 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）

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3に示す海外第Ⅲ相試験（C4591031 試験⁶⁾）の2つのサブ試験の成績が提出された。これらのサブ試験では、治験薬として、トジナメランを含む1価ワクチン（親ワクチン）、リルトジナメランを含む1価ワクチン（OMI 単価ワクチン）及びトジナメラン及びリルトジナメラン（RNA 質量比として1:1）を含む2価ワクチン（2価ワクチン）が用いられた。

表3 臨床試験の概略

資料区分	実施国	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
評価	米国	C4591031 試験サブ試験 E	Ⅲ	親ワクチン 30 μ g を3回（初回免疫として2回、追加免疫として1回）接種後、5～12カ月経過した55歳超の健康人	120例 ^{a)} 1,846例 ^{b)}	親ワクチン、OMI 単価ワクチン又は2価ワクチンをそれぞれ30又は60 μ gの用量で4回目接種として筋肉内接種	安全性 免疫原性
評価	米国	C4591031 試験サブ試験 D コホート2	Ⅲ	親ワクチン 30 μ g を3回（初回免疫として2回、追加免疫として1回）接種後、3～6カ月経過した18歳以上55歳以下の健康人	640例	親ワクチン又は OMI 単価ワクチンを 30 μ g の用量で 4 回目接種として筋肉内接種	安全性 免疫原性

a) センチネルコホート

b) 拡大コホート

以下、本申請対象である2価ワクチンについて評価されたC4591031試験サブ試験Eの概略について記載する。

7.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：C4591031 試験 サブ試験 E、実施期間：2022年2月～継続中（データカットオフ日：センチネルコホート2022年4月5日、拡大コホート2022年5月16日））

親ワクチン 30 μ g を3回（初回免疫として2回、追加免疫として1回）接種済みで、3回目接種から5～12カ月⁷⁾経過した55歳超の健康人（目標例数1,920例（センチネルコホート各群20例、拡大コホート各群300例）⁸⁾）を対象に、親ワクチン、OMI 単価ワクチン又は2価ワクチンをそれぞれ30又は60 μ g接種したときの安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化評価者盲検並行群間比較試験である。本サブ試験は米国の35施設で実施された。

用法・用量は、親ワクチン、OMI 単価ワクチン又は2価ワクチンの30又は60 μ gのいずれかを1回筋肉内接種することとされた。

センチネルコホートとして120例（各群20例）が無作為化され、全例が治験薬の接種を受け、安全性解析対象集団とされた。

拡大コホートとして1,846例（親ワクチン30 μ g群306例、親ワクチン60 μ g群302例、OMI 単価ワクチン30 μ g群308例、OMI 単価ワクチン60 μ g群308例、2価ワクチン30 μ g群306例、2価ワクチン

⁶⁾ C4591031 試験は、親ワクチンの追加免疫、又は変異株ワクチンの初回免疫若しくは追加免疫の安全性、忍容性、及び免疫原性を評価する複数のサブ試験からなる海外第Ⅲ相試験である。

⁷⁾ 計画当初は「6～12カ月」と設定されたが、選択基準に該当する被験者候補を増やす目的で最初の被験者の組入れ前に「5～12カ月」に変更された（治験実施計画書 Amendment 6（2022年2月8日改訂））

⁸⁾ 各接種群の全体の目標例数は安全性データベースを構築するために必要な例数が設定された。また、免疫原性サブセットについて、免疫原性の評価にあたっては、以下の2点を踏まえて、各接種群の評価例数として150例必要とされ、35%の評価除外割合を見込んで各接種群230例を全体集団から無作為に抽出することとされた。

- ・ GMR（OMI 単価又は2価ワクチン/親ワクチン30 μ g）を1.5、対数変換値の標準偏差を1.05と仮定すると、接種群毎に評価例数として150例確保すればGMRに関する優越性を示すための検出力は91.5%となる。

- ・ 抗体応答率について、OMI 単価又は2価ワクチンで70%、親ワクチン30 μ gで55%と仮定すると、接種群毎に評価例数として150例確保すれば親ワクチン30 μ gに対するOMI 単価又は2価ワクチンの非劣性（非劣性マージン-5%）を示すための検出力は94.9%となる。

60 µg 群 316 例) が無作為化され、そのうち 1,842 例が治験薬の接種を受け、同意説明文書が提出されなかった 1 例 (OMI 単価ワクチン 60 µg 群) を除く 1,841 例 (親ワクチン 30 µg 群 305 例、親ワクチン 60 µg 群 302 例、OMI 単価ワクチン 30 µg 群 307 例、OMI 単価ワクチン 60 µg 群 306 例、2 価ワクチン 30 µg 群 305 例、2 価ワクチン 60 µg 群 316 例) が安全性解析対象集団とされた。また、免疫原性サブセットとして各群から 230 例 (計 1,380 例) が無作為に抽出され、そのうち 64 例 (治験薬接種 1 カ月後までに治験実施計画書からの重大な逸脱があった 7 例、治験薬接種後の規定された期間 (28~42 日) 内に 1 回以上の有効な免疫原性の結果が得られなかった 54 例、治験参加や無作為化の基準を満たさなかった 6 例、同意説明文書が提出されなかった 1 例 (重複含む)) を除く 1,316 例 (親ワクチン 30 µg 群 221 例、親ワクチン 60 µg 群 220 例、OMI 単価ワクチン 30 µg 群 223 例、OMI 単価ワクチン 60 µg 群 219 例、2 価ワクチン 30 µg 群 216 例、2 価ワクチン 60 µg 群 217 例) が評価可能免疫原性解析対象集団とされた。評価可能免疫原性解析対象集団のうち、治験薬接種 1 カ月後までに SARS-CoV-2 感染歴がない (血清学的又はウイルス学的に SARS-CoV-2 感染が確認されていない) 被験者 1,112 例 (親ワクチン 30 µg 群 182 例、親ワクチン 60 µg 群 198 例、OMI 単価ワクチン 30 µg 群 180 例、OMI 単価ワクチン 60 µg 群 185 例、2 価ワクチン 30 µg 群 186 例、2 価ワクチン 60 µg 群 181 例) が、免疫原性の主要評価対象とされた。

免疫原性について、主要評価項目として、治験薬接種 1 カ月後までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.1 系統) に対する血清中和抗体価 (50% 中和抗体価) に基づき、「治験薬接種 1 カ月後の中和抗体価の GMR (OMI 単価又は 2 価ワクチン/親ワクチン 30 µg)」及び「治験薬接種 1 カ月後の抗体応答率 (治験薬接種前の中和抗体価 (定量下限未満の場合は定量下限値) よりも 4 倍以上上昇した被験者の割合) の差 (OMI 単価又は 2 価ワクチン-親ワクチン 30 µg)」が設定された。OMI 単価又は 2 価ワクチンの各接種群について、GMR については親ワクチン 30 µg に対する優越性、抗体応答率については親ワクチン 30 µg に対する非劣性をそれぞれ検証する計画とされた⁹⁾。

オミクロン株 BA.1 系統及び参照株に対する血清中和抗体価の結果は表 4 のとおりであり、OMI 単価ワクチン 60 µg 群、2 価ワクチン 30 µg 群及び 60 µg 群について、親ワクチン 30 µg 群を対照としたオミクロン株 BA.1 系統に対する血清中和抗体価の GMR の両側 95%CI の下限は事前に規定された優越性限界値である 1.0 を上回り、親ワクチン 30 µg に対する優越性が示された。なお、検定の多重性の問題から、OMI 単価ワクチン 30 µg 群の主要評価項目の結果は、正式な検定結果として取り扱わないこととされた。

⁹⁾ 検定の多重性の調整のため、免疫原性に係る複数の主要目的及び副次目的について、有意水準片側 0.025 のもと、以下に示した順序で階層的に親ワクチン 30 µg 群と群間比較することとされた。なお、⑦で大幅な優越性が示されなかったため、⑧以降の群間比較結果は正式な検定結果として取り扱わないこととされた。

- ・オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答の GMR に関する優越性 (優越性限界値 1.0) 及び抗体応答率に関する非劣性 (非劣性限界値-5%) : ①単価ワクチン 60 µg 群→②2 価ワクチン 60 µg 群→③2 価ワクチン 30 µg 群→
- ・参照株に対する免疫応答の GMR に関する非劣性 (非劣性限界値 0.67 かつ GMR 点推定値 0.8 以上) : ④2 価ワクチン 60 µg 群→⑤2 価ワクチン 30 µg 群→
- ・オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答の GMR に関する大幅な優越性 (大幅な優越性限界値 1.5) : ⑥単価ワクチン 60 µg 群→⑦2 価ワクチン 60 µg 群→⑧2 価ワクチン 30 µg 群→
- ・オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答の GMR に関する優越性 (優越性限界値 1.0) 及び抗体応答率に関する非劣性 (非劣性限界値-5%) : ⑨単価ワクチン 30 µg 群→⑩単価ワクチン 30 µg 群の GMR に関する大幅な優越性 (大幅な優越性限界値 1.5)

表4 治験薬接種1カ月後までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における SARS-CoV-2 血清中和抗体価（拡大コホート、評価可能免疫原性解析対象集団）

接種群	4回目接種前		4回目接種後1カ月		GMR [両側95%CI] ^{b)} (変異株ワクチン/親ワクチン30µg)
	例数	GMT [両側95%CI] ^{a)}	例数	GMT [両側95%CI] ^{a)}	
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答					
親ワクチン30µg	167	67.5 [52.9, 86.3]	163	455.8 [365.9, 567.6]	—
OMI 単価ワクチン30µg	174	70.8 [57.4, 87.4]	169	1014.5 [825.6, 1246.7]	2.23 [1.65, 3.00]
OMI 単価ワクチン60µg	176	68.6 [54.3, 86.8]	174	1435.2 [1208.1, 1794.8]	3.15 [2.38, 4.16]
2価ワクチン30µg	177	76.7 [61.1, 96.1]	178	711.0 [588.3, 859.2]	1.56 [1.17, 2.08]
2価ワクチン60µg	168	81.9 [63.9, 104.9]	175	900.1 [726.3, 1115.6]	1.97 [1.45, 2.68]
参照株に対する免疫応答					
親ワクチン30µg	179	1389.1 [1142.1, 1689.5]	182	5998.1 [5223.6, 6887.4]	—
2価ワクチン30µg	186	1387.1 [1158.9, 1660.2]	186	5933.2 [5188.2, 6785.2]	0.99 [0.82, 1.02]
2価ワクチン60µg	179	1396.7 [1149.9, 1696.3]	180	7816.9 [6820.7, 8958.6]	1.30 [1.07, 1.58]

a) 両側95%CIは、抗体価の対数変換値に対してt分布を仮定し算出された。結果がLLOQ未満の場合は、解析にはLLOQ×0.5の値が用いられた。

b) 両側95%CIは、抗体価の対数変換値の平均値の差についてt分布を仮定し算出された。

また、治験薬接種1カ月後の血清中和抗体応答率の結果は表5のとおりであり、OMI 単価ワクチン60µg群、2価ワクチン30µg群及び60µg群について、親ワクチン30µg群とのオミクロン株 BA.1 系統に対する抗体応答率の差の両側95%CIの下限は事前に規定した非劣性限界値である-5%を上回り、親ワクチン30µgに対する非劣性が示された。

表5 治験薬接種1カ月後までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における SARS-CoV-2 血清中和抗体応答率（拡大コホート、評価可能免疫原性解析対象集団）

接種群	抗体応答率 (例数)	抗体応答率の差 [両側95%CI] ^{a)} (変異株ワクチン-親ワクチン30µg)
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答		
親ワクチン30µg	57.0% (85/149例)	—
OMI 単価ワクチン30µg	76.7% (125/163例)	19.6% [9.3, 29.7]
OMI 単価ワクチン60µg	86.1% (143/166例)	29.1% [19.4, 38.5]
2価ワクチン30µg	71.6% (121/169例)	14.6% [4.0, 24.9]
2価ワクチン60µg	67.9% (110/162例)	10.9% [0.1, 21.4]
参照株に対する免疫応答		
親ワクチン30µg	49.2% (88/179例)	—
OMI 単価ワクチン30µg	55.7% (98/176例)	—
OMI 単価ワクチン60µg	57.5% (104/181例)	—
2価ワクチン30µg	50.0% (93/186例)	—
2価ワクチン60µg	61.8% (110/178例)	—

a) Miettinen and Nurminen 法を用いて算出された。

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）¹⁰⁾に基づき評価された。

- 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°C以上）、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛））：治験薬接種後7日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（治験薬接種後7日間における反応原性事象を除く）：治験薬接種後28日間
- 重篤な有害事象：治験薬接種後6カ月間

¹⁰⁾ <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9月2日）

センチネルコホート及び拡大コホートにおいて治験薬接種後7日間に認められた反応原性事象はそれぞれ表6及び表7のとおりであった。

表6 治験薬接種後7日間における反応原性事象（センチネルコホート、安全性解析対象集団）

事象名	親ワクチン		OMI単価ワクチン		2価ワクチン		
	30 µg (N=20)	60 µg (N=20)	30 µg (N=20)	60 µg (N=20)	30 µg (N=20)	60 µg (N=20)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所反応	全体	14 (70.0)	14 (70.0)	15 (75.0)	20 (100.0)	13 (65.0)	17 (85.0)
	注射部位疼痛	14 (70.0)	14 (70.0)	13 (65.0)	20 (100.0)	13 (65.0)	17 (85.0)
	発赤	0	3 (15.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	0	2 (10.0)
	腫脹	0	2 (10.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
全身反応	全体	10 (50.0)	13 (65.0)	12 (60.0)	15 (75.0)	13 (65.0)	15 (75.0)
	疲労	9 (45.0)	11 (55.0)	9 (45.0)	13 (65.0)	8 (40.0)	14 (70.0)
	頭痛	4 (20.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	10 (50.0)
	悪寒	1 (5.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	6 (30.0)
	嘔吐	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
	下痢	3 (15.0)	3 (15.0)	3 (15.0)	0	1 (5.0)	1 (5.0)
	筋肉痛	5 (25.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	7 (35.0)	4 (20.0)	7 (35.0)
	関節痛	4 (20.0)	5 (25.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	7 (35.0)
	発熱 ^{a)}	1 (5.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	4 (20.0)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上

表7 治験薬接種後7日間における反応原性事象（拡大コホート、安全性解析対象集団）

事象名	親ワクチン		OMI単価ワクチン		2価ワクチン		
	30 µg (N=298)	60 µg (N=298)	30 µg (N=301)	60 µg (N=301)	30 µg (N=301)	60 µg (N=312)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所反応	全体	182 (61.1)	214 (71.8)	205 (68.1)	217 (72.1)	179 (59.5)	216 (69.2)
	注射部位疼痛	179 (60.1)	212 (71.1)	199 (66.1)	213 (70.8)	175 (58.1)	212 (67.9)
	発赤	19 (6.4)	31 (10.4)	19 (6.3)	32 (10.6)	21 (7.0)	23 (7.4)
	腫脹	18 (6.0)	39 (13.1)	25 (8.3)	30 (10.0)	20 (6.6)	17 (5.4)
全身反応	全体	167 (56.0)	195 (65.4)	192 (63.8)	204 (67.8)	182 (60.5)	211 (67.6)
	疲労	135 (45.3)	156 (52.3)	158 (52.5)	177 (58.8)	148 (49.2)	179 (57.4)
	頭痛	79 (26.5)	116 (38.9)	110 (36.5)	110 (36.5)	101 (33.6)	114 (36.5)
	悪寒	49 (16.4)	72 (24.2)	77 (25.6)	77 (25.6)	39 (13.0)	74 (23.7)
	嘔吐	4 (1.3)	5 (1.7)	9 (3.0)	8 (2.7)	5 (1.7)	4 (1.3)
	下痢	13 (4.4)	17 (5.7)	24 (8.0)	31 (10.3)	27 (9.0)	20 (6.4)
	筋肉痛	59 (19.8)	76 (25.5)	72 (23.9)	92 (30.6)	67 (22.3)	85 (27.2)
	関節痛	27 (9.1)	48 (16.1)	50 (16.6)	59 (19.6)	34 (11.3)	58 (18.6)
	発熱 ^{a)}	11 (3.7)	22 (7.4)	25 (8.3)	27 (9.0)	15 (5.0)	24 (7.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上

センチネルコホートにおいて治験薬接種1カ月後までに認められた有害事象は、親ワクチン30 µg群10% (2/20例)、親ワクチン60 µg群0% (0/20例)、OMI単価ワクチン30 µg群15% (3/20例)、OMI単価ワクチン60 µg群5% (1/20例)、2価ワクチン30 µg群5% (1/20例)、2価ワクチン60 µg群5% (1/20例)に認められ、2例以上に認められた事象はなかった。そのうち、副反応は、OMI単価ワクチン30 µg群の1例に認められた皮膚感染及び発疹、OMI単価ワクチン60 µg群の異常感であり、異常感は回復、皮膚感染及び発疹はデータカットオフ日（2022年4月5日）時点で未回復であった。センチネルコホートでは、データカットオフ日までに、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

拡大コホートにおいて、治験薬接種1カ月後までの有害事象及び副反応の発現状況並びにいずれかの群で1%以上認められた有害事象は、表8のとおりであり、リンパ節症及び浮動性めまい以外は反応原性事象として規定された事象であった。

表8 治験薬接種1カ月後までの有害事象及び副反応の発現状況、並びにいずれかの群で1%以上認められた有害事象
(拡大コホート、安全性解析対象集団)

	親ワクチン				OMI単価ワクチン				2価ワクチン			
	30 µg (N=305)		60 µg (N=302)		30 µg (N=307)		60 µg (N=306)		30 µg (N=305)		60 µg (N=316)	
	有害事象 n (%)	副反応 n (%)	有害事象 n (%)	副反応 n (%)	有害事象 n (%)	副反応 n (%)	有害事象 n (%)	副反応 n (%)	有害事象 n (%)	副反応 n (%)	有害事象 n (%)	副反応 n (%)
全体	18 (5.9)	4 (1.3)	20 (6.6)	13 (4.3)	26 (8.5)	10 (3.3)	11 (3.6)	5 (1.6)	19 (6.2)	7 (2.3)	33 (10.4)	16 (5.1)
注射部位疼痛	0	0	4 (1.3)	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.6)
頭痛	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
疲労	0	0	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
リンパ節症	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.6)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0
下痢	0	0	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0	0	0	0

N：解析対象集団、n：発現例数

拡大コホートでは、データカットオフ日（2022年5月16日）までに、重篤な有害事象が8例（親ワクチン30 µg群の肺炎及び虚血性脳卒中各1例、OMI単価ワクチン30 µg群の脱水、前立腺癌及び腎結石症各1例、2価ワクチン30 µg群の胃食道逆流性疾患1例、2価ワクチン60 µg群の心房細動2例）に認められた。データカットオフ日に事象が継続していた3例（肺炎、前立腺癌及び腎結石症各1例）を除き、転帰はいずれも回復であった。OMI単価ワクチン30 µg群の1例に認められた脱水は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 2価ワクチン（起源株／オミクロン株（BA.1系統））による追加免疫の臨床的意義について

申請者は2価ワクチンによる追加免疫の臨床的意義について以下のように説明している。

世界中で初回免疫及び追加免疫としてのSARS-CoV-2ワクチン接種が進められているが、ウイルス遺伝子変異により、感染性、伝播性、抗原性等の変化した変異株が次々と出現し、COVID-19のパンデミックは未だ収束していない。2022年8月時点でWHOによりVOCに指定されているオミクロン株は、感染性・伝播性が高く、免疫逃避が指摘されており、既存のワクチンの追加免疫によりオミクロン株による症候性疾患に対して一定の有効性の回復は認められるものの、デルタ株に対する有効性よりも低く、持続性は短い可能性が示唆されている（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46）。既存のワクチンの追加免疫による重症疾患に対する有効性はオミクロン株に対しても高いものの（ACIP (Apr/20/2022) COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron¹¹⁾）、経時的な減弱を示唆する報告もある（Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63、Lancet Respir Med 2022; 10: 689-99）。また、BA.4／BA.5系統は、オミクロン株の他の亜系統よりも感染性及び免疫逃避性が高く（Nature 2022; doi: 10.1038/s41586-022-05053-w）、ワクチン接

¹¹⁾ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-04-20/02-COVID-Link-Gelles-508.pdf>（最終確認日：2022年9月2日）

種者及び BA.1 又は BA.2 系統の感染者の血清において、BA.4/BA.5 系統に対する中和活性は BA.1 及び BA.2 系統に対する中和活性よりも低いことが報告されている (N Engl J Med 2022; 387: 86-8)。

COVID-19 の流行の動向を予測することは難しく、今後もオミクロン株の流行が継続するのか、新たな変異株が出現するのかが不明であるが、起源株の S タンパク質の遺伝子を基に設計された既存のワクチンによる免疫を回避する変異株が出現し、感染拡大している状況を踏まえると、十分な免疫防御を確保するためには、変異株に対応した改変ワクチンが必要である。

これを踏まえ、起源株の S タンパク質をコードする mRNA (トジナメラン) に加え、オミクロン株 BA.1 系統の S タンパク質をコードする mRNA (リルトジナメラン) を含む 2 価ワクチンを開発した。C4591031 試験のサブ試験 E において 2 価ワクチンの 4 回目接種により、BA.1 系統に対する中和活性が確認され、探索的な検討であるものの BA.4/BA.5 系統に対しても一定の免疫応答が認められていること (7.R.3 参照)、安全性プロファイルは親ワクチンと同様であることが確認されたことから (7.R.4 参照)、2 価ワクチンは現在流行しているオミクロン株に対する予防対策に寄与できる可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

SARS-CoV-2 ワクチンの有効性は経時的に減弱することから、高い予防効果を維持するためにはワクチンの追加免疫が必要とされている。また、現在の流行の主流であるオミクロン株は感染力が強く、免疫逃避の可能性が指摘されており、既存のワクチンの追加免疫によりオミクロン株に対しても一定の有効性が得られるが、その効果は短期間で減弱するとの報告がある (N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63 等)。このような状況で、変異株に対応する改変ワクチン開発の必要性が国際的に議論され (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities SARS-CoV-2 Variant Workshop. ICMRA. June 30, 2022¹²⁾、Interim statement on the composition of current COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022¹³⁾、Interim statement on decision making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022¹⁴⁾ 等)、機構は令和 4 年 7 月 15 日付けで「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 4) 親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」を发出した。また、第 34 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 (令和 4 年 8 月 8 日開催) において、新型コロナワクチンの製造株に関する検討会での検討結果として「利用可能なオミクロン株対応ワクチンによる接種になるべく早く切り替えることが妥当であると考えられ、まずは、いち早く利用可能となる『BA.1 対応型』を選択すべき」、「ウイルスの変異は今後も継続して起こるものと予想されるため、さらに新たなワクチン株を用いたワクチンの利用可能性についても継続して検討する必要がある」と報告されたことを踏まえ、本邦においてはまずは「BA.1 対応型」を導入するとの方針が示された (第 34 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会【資料 1】及び【資料 2】¹⁵⁾)。

本申請で提出された C4591031 試験サブ試験 E の成績から、起源株及びオミクロン株 BA.1 系統の S タンパク質をコードする mRNA を含む 2 価ワクチンについて、免疫原性の結果等から一定の発症予防効果

¹²⁾ <https://icmra.info/drupal/en/covid-19/30june2022> (最終確認日: 2022 年 9 月 2 日)

¹³⁾ <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-the-composition-of-current-COVID-19-vaccines> (最終確認日: 2022 年 9 月 2 日)

¹⁴⁾ <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines> (最終確認日: 2022 年 9 月 2 日)

¹⁵⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_27303.html (最終確認日: 2022 年 9 月 2 日)

及び重症化予防効果は期待でき（7.R.3 参照）、安全性プロファイルは親ワクチンと同様である（7.R.4 参照）と考えられた。現在のオミクロン株流行の状況を踏まえると、本 2 価ワクチンを使用可能な状況とすることは臨床的意義があると考ええる。また、WHO は、変異を繰り返す SARS-CoV-2 に対し、幅広い免疫を獲得することが重要であり、既存のワクチンにより初回免疫を受けている人々が追加免疫としてオミクロン株を標的とする改変型ワクチンの接種を受けることは有用である可能性はあると述べている（Interim statement on the composition of current COVID-19 vaccines. WHO. June 17, 2022¹³⁾）。親ワクチンを接種済みの者に対して、より幅広い免疫を獲得することが期待できる本 2 価ワクチンを追加接種することは、今後のワクチンによる予防戦略として有用である可能性はある。

なお、今後も新たな変異株が出現する可能性があり、変異株によってワクチンの有用性が異なる可能性があることから、今後もその時々状況に応じて対応を検討する必要がある。

7.R.2 審査方針について

本申請においては、C4591031 試験のサブ試験 E 及びサブ試験 D コホート 2 の成績が提出された。サブ試験 E は、親ワクチンを 3 回接種後 5～12 カ月経過した 55 歳超の健康人を対象とし、OMI 単価ワクチン、2 価ワクチン又は親ワクチンを無作為に割り付けて接種する無作為化評価者盲検並行群間比較試験である。また、サブ試験 D コホート 2 は、親ワクチンを 3 回接種後 3～6 カ月経過した 18～55 歳の健康人を対象とし、OMI 単価ワクチン又は親ワクチンを無作為に割り付けて接種する無作為化評価者盲検並行群間比較試験である。

機構は、以下のように考える。

「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 4）親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」（令和 4 年 7 月 15 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）において、親ワクチンを改変した変異株ワクチンの追加免疫のための有効性評価として、変異株ワクチン又は親ワクチン（追加免疫としての用法・用量が我が国で承認されているものに限る）を無作為に割り付けて接種するランダム化比較試験を実施し、変異株ワクチンを追加免疫に用いる際の有効性評価を行う必要がある旨が示されている。C4591031 試験のサブ試験 E は、親ワクチンを 3 回接種された被験者を対象として、OMI 単価ワクチン、2 価ワクチン又は親ワクチンを無作為に割り付けて接種するランダム化比較試験として計画・実施されており、当該試験成績に基づき 2 価ワクチン追加接種後の有効性を評価することは可能と判断した。

以上より、免疫原性については、C4591031 試験サブ試験 E の結果を基に評価し、安全性については、C4591031 試験サブ試験 E の結果に加え、C4591031 試験サブ試験 D コホート 2 の結果についても確認することとした。

7.R.3 有効性について

申請者は、2 価ワクチン追加接種後の有効性について、以下のように説明している。C4591031 試験サブ試験 E において、変異株ワクチン（OMI 単価ワクチン 30 及び 60 µg、2 価ワクチン 30 及び 60 µg）を追加接種したときの免疫原性を検討した。その結果、治験薬接種 1 カ月後までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における OMI 単価ワクチン 60 µg 群、2 価ワクチン 30 µg 群及び 60 µg 群について、治験薬接種 1 カ月後のオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体価の GMR の親ワクチン 30 µg

群に対する優越性が示され、治験薬接種 1 カ月後のオミクロン株 BA.1 系統に対する抗体応答率の親ワクチン 30 µg 群に対する非劣性が示された (7.1 参照)。また、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における結果は表 9 及び表 10 のとおりであり、主要な解析である治験薬接種 1 カ月後までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における結果 (表 4 及び表 5 参照) と同様の傾向であった。

表 9 SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における SARS-CoV-2 に対する血清中和抗体価 (拡大コホート、評価可能免疫原性解析対象集団)

接種群	4 回目接種前		接種後 1 カ月		GMR [両側 95%CI] ^{b)} (変異株ワクチン/親ワクチン 30 µg)
	例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答					
親ワクチン 30 µg	205	106.4 [81.5, 138.9]	201	663.1 [530.6, 829.0]	—
OMI 単価ワクチン 30 µg	212	113.3 [88.6, 145.0]	211	1346.3 [1109.9, 1633.0]	2.03 [1.51, 2.72]
OMI 単価ワクチン 60 µg	205	100.9 [78.1, 130.4]	208	1835.9 [1544.8, 2181.8]	2.77 [2.09, 3.67]
2 価ワクチン 30 µg	205	107.4 [83.8, 137.7]	207	883.8 [733.8, 1064.5]	1.33 [1.00, 1.78]
2 価ワクチン 60 µg	201	119.7 [91.8, 156.1]	208	1140.1 [930.6, 1396.7]	1.72 [1.27, 2.32]
参照株に対する免疫応答					
親ワクチン 30 µg	218	1776.0 [1465.6, 2152.2]	221	7376.6 [6427.1, 8466.3]	—
2 価ワクチン 30 µg	216	1751.4 [1461.0, 2099.6]	216	6944.9 [6067.3, 7949.4]	0.94 [0.78, 1.14]
2 価ワクチン 60 µg	215	1780.4 [1460.6, 2170.3]	216	9354.7 [8150.9, 10736.4]	1.27 [1.04, 1.54]

a) 両側 95%CI は、抗体価の対数変換値に対して t 分布を仮定し算出された。結果が LLOQ 未満の場合は、解析には LLOQ×0.5 の値が用いられた。

b) 両側 95%CI は、抗体価の対数変換値の平均値の差について t 分布を仮定し算出された。

表 10 SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における SARS-CoV-2 血清中和抗体応答率 (拡大コホート、評価可能免疫原性解析対象集団)

接種群	抗体応答率 (例数)	抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{a)} (変異株ワクチン-親ワクチン 30 µg)
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答		
親ワクチン 30 µg	52.2% (97/186 例)	—
OMI 単価ワクチン 30 µg	71.5% (143/200 例)	19.3% [9.7, 28.7]
OMI 単価ワクチン 60 µg	82.1% (160/195 例)	29.9% [20.7, 38.7]
2 価ワクチン 30 µg	66.8% (131/196 例)	14.7% [4.8, 24.3]
2 価ワクチン 60 µg	63.5% (122/192 例)	11.4% [1.4, 21.1]
参照株に対する免疫応答		
親ワクチン 30 µg	46.8% (102/218 例)	—
OMI 単価ワクチン 30 µg	50.5% (110/218 例)	—
OMI 単価ワクチン 60 µg	56.3% (121/215 例)	—
2 価ワクチン 30 µg	47.2% (102/216 例)	—
2 価ワクチン 60 µg	57.5% (123/214 例)	—

a) Miettinen and Nurminen 法を用いて算出された。

なお、データリリース後に重大なプロトコル逸脱が確認された症例 4 例について、本来評価可能免疫原性解析対象集団から除外されるべきであったが、プロトコル逸脱があったことが遅れて報告されたため、本中間解析時点では評価可能免疫原性解析対象集団から除外されていなかった。また、除外されるべきでない症例 4 例¹⁶⁾ が評価可能免疫原性解析対象集団から除外されていた。しかしながら、免疫原性サブセットのうち 1 回以上の有効な免疫原性の結果が得られた全評価可能免疫原性解析対象集団における結果 (表 11 及び表 12) は、評価可能免疫原性解析対象集団と同様の傾向であったことから、今回の事象が免疫原性評価に及ぼす影響は小さいと考えた。

¹⁶⁾ 被験者を示す ID は被験者固有 ID と組入れごとに付与される ID の 2 種類が存在するが、選択除外基準を満たさなかった被験者の特定に被験者固有 ID が使用されていたため、一度スクリーニング不適格となったが再スクリーニングにより登録された被験者がスクリーニング不適格として誤って評価可能免疫原性解析対象集団から除外された事象が発生した。

表 11 SARS-CoV-2 に対する血清中和抗体価 (拡大コホート、全評価免疫原性解析対象集団)

接種群	4 回目接種前		接種後 1 カ月		GMR [両側 95%CI] ^{b)} (変異株ワクチン/親ワクチン 30 µg)
	例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答					
親ワクチン 30 µg	209	106.6 [81.9, 138.7]	205	670.6 [538.7, 835.0]	—
OMI 単価ワクチン 30 µg	217	113.9 [89.4, 145.1]	216	1373.3 [1135.8, 1660.6]	2.05 [1.53, 2.73]
OMI 単価ワクチン 60 µg	210	98.5 [76.6, 126.6]	213	1811.8 [1529.8, 2145.8]	2.70 [2.05, 3.56]
2 価ワクチン 30 µg	214	106.4 [83.5, 135.5]	215	895.0 [744.8, 1075.6]	1.33 [1.00, 1.78]
2 価ワクチン 60 µg	205	123.1 [94.6, 160.3]	214	1179.1 [963.9, 1442.3]	1.76 [1.31, 2.36]
参照株に対する免疫応答					
親ワクチン 30 µg	222	1779.8 [1472.7, 2150.8]	225	7451.6 [6504.6, 8536.4]	—
2 価ワクチン 30 µg	225	1702.7 [1419.0, 2043.1]	225	6875.7 [6019.5, 7853.8]	0.92 [0.76, 1.12]
2 価ワクチン 60 µg	221	1792.2 [1475.0, 2177.7]	222	9439.5 [8239.2, 10814.7]	1.27 [1.05, 1.53]

a) 両側 95%CI は、抗体価の対数変換値に対して t 分布を仮定し算出された。結果が LLOQ 未満の場合は、解析には LLOQ×0.5 の値が用いられた。

b) 両側 95%CI は、抗体価の対数変換値の平均値の差について t 分布を仮定し算出された。

表 12 SARS-CoV-2 血清中和抗体応答率 (拡大コホート、全評価免疫原性解析対象集団)

接種群	抗体応答率 (例数)	抗体応答率の差 [両側 95%CI] ^{a)} (変異株ワクチン-親ワクチン 30 µg)
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答		
親ワクチン 30 µg	52.6% (100/190 例)	—
OMI 単価ワクチン 30 µg	72.2% (148/205 例)	19.6% [10.1, 28.8]
OMI 単価ワクチン 60 µg	82.5% (165/200 例)	29.9% [20.8, 38.5]
2 価ワクチン 30 µg	67.2% (137/204 例)	14.5% [4.8, 24.0]
2 価ワクチン 60 µg	62.8% (123/196 例)	10.1% [0.3, 19.8]
参照株に対する免疫応答		
親ワクチン 30 µg	47.3% (105/222 例)	—
OMI 単価ワクチン 30 µg	50.2% (112/223 例)	—
OMI 単価ワクチン 60 µg	56.4% (124/220 例)	—
2 価ワクチン 30 µg	47.6% (107/225 例)	—
2 価ワクチン 60 µg	57.3% (126/220 例)	—

a) Miettinen and Nurminen 法を用いて算出された。

データカットオフ日 (2022 年 5 月 16 日) までに、治験薬接種後に COVID-19 を発症した被験者は 30 例 (親ワクチン 30 µg 群 7 例、親ワクチン 60 µg 群 6 例、OMI 単価ワクチン 30 µg 群 7 例、OMI 単価ワクチン 60 µg 群 3 例、2 価ワクチン 30 µg 群 1 例、2 価ワクチン 60 µg 群 6 例) であり、重症の COVID-19 は認められなかった。

また、治験薬接種 1 カ月後のオミクロン株の BA.4/BA.5 系統に対する中和抗体価をセンチネルコホートにおいて探索的に検討し、結果は表 13 のとおりであった。

表 13 オミクロン株に対する血清中和抗体価（センチネルコホート、評価可能免疫原性解析対象集団）

	例数	GMT [両側 95%CI] ^{a)}	
		BA.1 系統	BA.4/BA.5 系統
SARS-CoV-2 感染歴がない被験者			
親ワクチン 30 µg	17	425.7 [226.6, 799.9]	110.9 [67.9, 180.9]
OMI 単価ワクチン 30 µg	17	501.1 [231.8, 1083.4]	78.4 [42.8, 143.7]
OMI 単価ワクチン 60 µg	18	822.0 [403.6, 1674.3]	145.3 [74.7, 282.8]
2 価ワクチン 30 µg	13	771.3 [387.9, 1533.6]	226.3 [120.7, 424.1]
2 価ワクチン 60 µg	18	678.1 [394.1, 1166.6]	137.2 [77.3, 243.5]
SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者			
親ワクチン 30 µg	19	533.3 [279.0, 1019.3]	135.8 [80.4, 229.2]
OMI 単価ワクチン 30 µg	20	629.0 [311.4, 1270.5]	105.6 [56.8, 196.1]
OMI 単価ワクチン 60 µg	20	920.9 [463.2, 1830.7]	162.8 [86.3, 307.1]
2 価ワクチン 30 µg	17	1132.6 [585.1, 2192.7]	294.9 [163.0, 533.5]
2 価ワクチン 60 µg	19	782.2 [432.4, 1414.9]	160.0 [85.2, 300.4]

a) 両側 95%CI は、抗体価の対数変換値に対して t 分布を仮定し算出された。結果が LLOQ 未満の場合は、解析には LLOQ×0.5 の値が用いられた。

以上の結果を踏まえると、2 価ワクチンの追加接種に関する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

C4591031 試験サブ試験 E では、2 価ワクチン 30 µg 及び 60 µg のいずれにおいても、オミクロン株 BA.1 系統に対する GMR 及び抗体応答率について、親ワクチンに対してそれぞれ優越性及び非劣性が示されていること、探索的な検討ではあるものの、オミクロン株の BA.4/BA.5 系統に対しても一定の免疫応答が認められていることを確認した。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の中和抗体価と COVID-19 発症予防効果との相関性が報告されており（Nat Med 2021; 27: 1205-11）、親ワクチンの追加免疫後のオミクロン株による COVID-19 の症候性疾患及び重症疾患に対する効果に関する報告を踏まえると（ACIP (Apr/20/2022) COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron¹¹⁾）、オミクロン株に対してより高い免疫応答が確認されている 2 価ワクチンの追加接種により一定の発症予防効果及び重症化予防効果は期待でき、さらに、オミクロン株による COVID-19 の発症予防効果の改善が期待できる可能性はある。

ただし、現時点では 2 価ワクチン接種後早期の免疫原性に係る情報が得られているのみであり、その持続性については不明である。また、SARS-CoV-2 の流行株は移り変わりが早く、今後もオミクロン株の別の系統や新たな変異株の出現も推測される。2 価ワクチンの有効性（免疫原性含む）に係る情報については、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。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 安全性プロファイルについて

申請者は、オミクロン株 BA.1 系統を含む 2 価ワクチンの安全性について、以下のように説明している。

①反応原性事象

C4591031 試験サブ試験 E の拡大コホートにおいて、治験薬接種後 7 日間の反応原性事象として注射部位疼痛、疲労、頭痛等が多く認められたが（表 7）、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の事象の発現割合は低かった（表 14）。Grade 4 の反応原性事象はいずれの接種群でも認められなかった。

いずれの群においても発現日の中央値は局所反応、全身反応のいずれも 2~3 日であり、一部 1 カ月以上持続した症例も認められたが、持続期間の中央値は局所反応、全身反応のいずれも 1~2 日であった。

表 14 Grade 3 以上の反応原性事象の発現状況（サブ試験 E 拡大コホート、安全性解析対象集団）

		親ワクチン		OMI 単価ワクチン		2 価ワクチン	
		30 µg (N=298)	60 µg (N=298)	30 µg (N=301)	60 µg (N=301)	30 µg (N=301)	60 µg (N=312)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所 反応	注射部位疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
	発赤	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)
	腫脹	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)
全身 反応	疲労	1 (0.3)	9 (3.0)	8 (2.7)	11 (3.7)	5 (1.7)	6 (1.9)
	頭痛	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.3)
	悪寒	0	2 (0.7)	2 (0.7)	7 (2.3)	0	0
	嘔吐	0	0	0	0	0	0
	下痢	0	0	2 (0.7)	0	4 (1.3)	0
	筋肉痛	0	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (2.0)	0	1 (0.3)
	関節痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
	発熱 ^{a)}	0	0	3 (1.0)	5 (1.7)	4 (1.3)	2 (0.6)

N=解析対象集団、n=発現例数

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

また、18 歳以上 55 歳以下の健康人に対して 4 回目接種として親ワクチン又は OMI 単価ワクチン 30 µg を接種した C4591031 試験サブ試験 D コホート 2（実施期間：2022 年 1 月～実施中、データカットオフ日：2022 年 3 月 11 日、実施国：米国）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 15 のとおりであった。

表 15 反応原性事象の発現状況（サブ試験 D コホート 2、安全性解析対象集団）

		全体		Grade 3 以上	
		親ワクチン 30 µg (N=306)	OMI 単価ワクチン 30 µg (N=294)	親ワクチン 30 µg (N=306)	OMI 単価ワクチン 30 µg (N=294)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所 反応	全体	243 (79.4)	231 (78.6)	—	—
	注射部位疼痛	240 (78.4)	229 (77.9)	3 (1.0)	2 (0.7)
	発赤	13 (4.2)	21 (7.1)	0	0
	腫脹	27 (8.8)	25 (8.5)	0	0
全身 反応	全体	223 (72.9)	228 (77.6)	—	—
	疲労	185 (60.5)	189 (64.3)	8 (2.6)	10 (3.4)
	頭痛	138 (45.1)	140 (47.6)	6 (2.0)	6 (2.0)
	悪寒	80 (26.1)	93 (31.6)	3 (1.0)	4 (1.4)
	嘔吐	5 (1.6)	8 (2.7)	0	0
	下痢	36 (11.8)	25 (8.5)	2 (0.7)	0
	筋肉痛	87 (28.4)	99 (33.7)	3 (1.0)	2 (0.7)
	関節痛	46 (15.0)	69 (23.5)	0	3 (1.0)
	発熱 ^{a)}	22 (7.2)	25 (8.5)	1 (0.3)	1 (0.3)

N=解析対象集団、n=発現例数

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

なお、参考として、親ワクチンの初回免疫時及び 3 回目接種時の反応原性事象（過去の承認申請時に提出済み）を表 16 に示す。

表 16 親ワクチン 30 µg 接種後の反応原性事象の発現状況 (C4591001 試験第Ⅱ/Ⅲ相パート、安全性解析対象集団)

接種回		初回免疫 (1 回目又は 2 回目) ^{a)}		3 回目接種 ^{b)}	
対象者		16 歳以上 (N=4,108)		18~55 歳 (N=289)	
事象名		全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局 所 反 応	全体	3,481 (84.7)	—	240 (83.0)	—
	注射部位疼痛	3,455 (84.1)	59 (1.4)	240 (83.0)	1 (0.3)
	発赤	389 (9.5)	27 (0.7)	17 (5.9)	0
	腫脹	430 (10.5)	17 (0.4)	23 (8.0)	1 (0.3)
全 身 反 応	全体	3,181 (77.4)	—	223 (77.2)	—
	疲労	2,585 (62.9)	172 (4.2)	184 (63.7)	13 (4.5)
	頭痛	2,265 (55.1)	98 (2.4)	140 (48.4)	3 (1.0)
	悪寒	1,312 (31.9)	71 (1.7)	84 (29.1)	3 (1.0)
	嘔吐	84 (2.0)	5 (0.1)	5 (1.7)	0
	下痢	644 (15.7)	12 (0.3)	25 (8.7)	0
	筋肉痛	1,573 (38.3)	74 (1.8)	113 (39.1)	4 (1.4)
	関節痛	968 (23.6)	34 (0.8)	73 (25.3)	1 (0.3)
	発熱	582 (14.2)	— ^{c)}	25 (8.7)	— ^{c)}

N=解析対象集団、n=発現例数

a) 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)、表 22 (一部改変)

b) 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)、表 9 (一部改変)

c) Grade 分類されていない。なお、38.9°C 超の発現割合は初回免疫時は 0.9% (37/4,108 例)、3 回目接種時は 0.3% (1/289 例) であった。

②有害事象

C4591031 試験サブ試験 E の拡大コホートにおいて、治験薬接種 1 カ月後までに認められた有害事象及び副反応の発現状況は表 8 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、リンパ節症、浮動性めまい及び発疹の他、反応原性事象として規定された事象であり、多くの事象が治験薬との因果関係ありと判断された。また、C4591031 試験サブ試験 D コホート 2 において、治験薬接種 1 カ月後までに認められた有害事象及び副反応は、親ワクチン 30 µg 群で 3.7% (12/325 例) 及び 1.5% (5/325 例)、OMI 単価ワクチン 30 µg 群で 5.7% (18/315 例) 及び 3.2% (10/315 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、リンパ節症 (親ワクチン 0.9% (3/305 例)、OMI 単価ワクチン 0.3% (1/302 例))、胸痛 (親ワクチン 0% (0/305 例)、OMI 単価ワクチン 0.6% (2/302 例)) の他、反応原性事象として規定された事象であり、これらの事象のほとんどが治験薬との因果関係ありと判断された。

重篤な有害事象は、C4591031 試験サブ試験 E の拡大コホートではデータカットオフ日 (2022 年 5 月 16 日) までに 8 例認められ、このうち脱水 1 例 (OMI 単価ワクチン 30 µg 群) を除き、治験薬との因果関係は否定された。また、センチネルコホートではデータカットオフ日 (2022 年 4 月 5 日) までに重篤な有害事象は認められなかった。C4591031 試験サブ試験 D コホート 2 では、データカットオフ日 (2022 年 3 月 11 日) までに重篤な有害事象は、2 例 (親ワクチン 30 µg 群の体液貯留 1 例、OMI 単価ワクチン 30 µg 群の片頭痛 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、いずれのサブ試験でもデータカットオフ日までに死亡や治験中止に至った有害事象は報告されなかった。

データカットオフ以降 2022 年 8 月 4 日までに、C4591031 試験のサブ試験 E 及びサブ試験 D コホート 2 において死亡例は 3 例 (盲検下で試験継続中であり接種群不明: 心肺不全、壊疽、敗血症性ショック及び過量投与各 1 例 (重複含む)) に認められ、重篤な有害事象は 21 例に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

以上の C4591031 試験のサブ試験の結果、被験者の多くに反応原性事象が認められ、その他の事象としてリンパ節症が認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、接種後短期間で消失していることが確認された。オミクロン変異株 BA.1 系統を含む 2 価ワクチンの追加接種に係る安全プロファイルは、これまでに親ワクチンで確認されている安全性プロファイルと同様であり、重大な懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている C4591031 試験のサブ試験の結果から、オミクロン株 BA.1 系統を含む 2 価ワクチンの追加接種に係る安全性プロファイルは親ワクチンの追加接種時と概ね同様であることを確認し、現時点で重大な懸念は認められていないと判断した。ただし、変異株ワクチンでの評価例数は限られていることから、引き続き海外情報も含めて情報収集し、得られた情報に基づき、適切な対応を検討する必要がある。

7.R.4.2 心筋炎・心膜炎について

C4591031 試験のサブ試験 E 及びサブ試験 D コホート 2 において、データカットオフ日までに心筋炎・心膜炎は報告されていない。

また、親ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎のリスクについては、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おいて定期的に評価され、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ていないとされている。

機構は、現時点までに親ワクチンで得られている知見から、心筋炎・心膜炎について、許容できないリスクを示唆する情報は得られていないと考える。2 価ワクチンにおいても、親ワクチンと同様に注意喚起を行うとともに、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき適宜対応を検討する必要があると考える。

7.R.5 効能・効果について

申請時の効能・効果は、以下のとおり設定されていた。

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下に適用する。

- ・トジナメランとして 0.225 mg を含む製剤 (1 価)
- ・トジナメラン及びビルトジナメラン (1 : 1) として 0.225 mg を含む製剤 (2 価)

機構は、C4591031 試験サブ試験 E の結果、2 価ワクチンの有効性が期待され (7.R.3 参照)、安全性は許容可能であったこと (7.R.4 参照) から、2 価ワクチンについても、親ワクチンと同様に、効能・効果を「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することは可能と考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用量設定について

申請者は、用量設定について、以下のように説明している。

親ワクチンの追加免疫の用法・用量は、「1回 0.3 mL を筋肉内に接種する。」であり、1回の接種量 0.3 mL 中にトジナメランとして 30 µg が含まれる。

C4591031 試験サブ試験 E において、2 価ワクチン 30 µg (トジナメラン及びリルトジナメラン各 15 µg) の追加接種により、オミクロン株 BA.1 系統に対する有効性、及びオミクロン株の BA.4/BA.5 系統に対する一定の免疫応答が確認され、親ワクチンと同様の安全性が確認された。また、2 価ワクチン接種後のオミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体価は 30 µg と 60 µg で大きく異ならなかったこと、2 価ワクチン 60 µg 接種後の反応原性事象の発現割合は、30 µg と比較して高い傾向であったこと等も踏まえ、2 価ワクチンの 1 回接種量は、親ワクチンの 1 回接種量と同じ 0.3 mL (トジナメラン及びリルトジナメラン各 15 µg) と設定した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、2 価ワクチンの追加免疫の用量として、親ワクチンの追加免疫の用量と同様に、接種量として 0.3 mL (トジナメラン及びリルトジナメラン各 15 µg) を設定することは可能と判断した。

7.R.6.2 接種時期について

申請者は、接種時期について、以下のように説明している。

C4591031 試験サブ試験 E は、親ワクチンを 3 回接種後 5~12 カ月経過した被験者を対象としていた。また、C4591031 試験サブ試験 D は、2 価ワクチンに関する検討はしていないものの、親ワクチンを 3 回接種後 3~6 カ月経過した被験者を対象としていた。これらのサブ試験の結果から、3 回目接種から 4 回目接種の間隔によらず有効性が期待できると考えたこと、また、海外では 4 回目接種の接種時期を 3 回目接種から少なくとも 4 カ月と設定して申請していることから、2 価ワクチンの添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、追加免疫の時期を「通常、初回免疫完了後、少なくとも 5 カ月経過した後に 3 回目接種（追加免疫 1 回目）を行うことができる。3 回目の接種から少なくとも 4 カ月経過した後に 4 回目接種（追加免疫 2 回目）を行うことができる。」と設定した。

機構は、以下のように考える。

C4591031 試験サブ試験 E は、親ワクチンを 3 回接種後 5~12 カ月経過した被験者を対象としていたこと、本邦において、親ワクチンの追加免疫の時期は「少なくとも 5 カ月経過した後」と設定され、これまで運用されてきていることを踏まえると、2 価ワクチンについても親ワクチンと同様に、「少なくとも 5 カ月経過した後」と設定することが適切である。また、C4591031 試験サブ試験 E において、親ワクチンと 2 価ワクチンとで 4 回目接種時の安全性に臨床的に問題となる違いは認められず、これまでに親ワクチンの初回免疫及び 3 回目接種で確認されている安全性プロファイルと同様であること、ワクチン接種後の中和抗体価は経時的に低下するが、追加接種により中和抗体価を再び上昇させることが可能であり、SARS-CoV-2 に対する防御効果の回復も期待されることを踏まえると、前回のワクチン接種から時間が経過した者に対して 2 価ワクチンによる追加接種を可能としておくことは公衆衛生上重要であり、2 価ワクチンの添付文書において追加免疫の接種回数を規定せず、「通常、前回の接種から少なくとも 5 カ月経過した後に接種を行うことができる」旨を情報提供することで差し支えない。

7.R.6.3 対象年齢について

申請者は、対象年齢について、以下のように説明している。

親ワクチンの接種対象年齢は、初回免疫及び追加免疫のいずれも12歳以上と設定されている。

C4591031 試験サブ試験 E では、2 価ワクチン 30 µg の 55 歳超における有効性が確認された。55 歳以下の健康人に 2 価ワクチンを接種した臨床試験成績は現時点で得られていないが、親ワクチンの初回免疫に係る臨床試験において、親ワクチン 30 µg の 2 回接種後の中和抗体価は、成人では高齢層（65～85 歳）よりも若齢層（20～64 歳）で高く（国内第 I / II 相試験（C4591015 試験））、12～15 歳の年齢層では 16～25 歳の年齢層よりも高いこと（海外第 III 相試験（C4591001 試験））が確認されていることを考慮すると、2 価ワクチンについて、12～55 歳においても 55 歳超と少なくとも同程度の免疫原性が期待できると考える。

また、C4591031 試験サブ試験 E では、55 歳超における 2 価ワクチンの安全性は親ワクチンと同様に許容可能であったこと、申請者がこれまで検討してきた他の変異株（ベータ株等）に対する改変ワクチンにおいても、ワクチン 30 µg 接種後の局所反応及び全身反応のプロファイルは親ワクチンと同様であったこと（CTD 5.3.5.1.3）を踏まえると、12～55 歳においても 2 価ワクチンの安全性プロファイルは親ワクチンと同様であると予想される。

以上より、2 価ワクチンの接種対象年齢は、親ワクチンの追加免疫と同様に、12 歳以上と設定した。

機構は、申請者の説明に加え、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺 1）変異株に対するワクチンの評価について」（令和 3 年 4 月 5 日付け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）において、単一の年齢層で実施した変異株ワクチンの臨床試験の結果は、一般的に、親ワクチンで承認されている他の年齢層に外挿可能とされていることを踏まえると、親ワクチンの追加免疫の接種対象年齢と同様に、2 価ワクチンの接種対象年齢を 12 歳以上と設定することは可能と考える。

7.R.7 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

7.R.7.1 2 価ワクチンと既承認製剤との相違による接種過誤防止策について

2 価ワクチンと親ワクチンを含む既承認製剤とでは、薬液調製時の希釈の有無、接種量、接種対象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。

2 価ワクチン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、上述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¹⁷⁾、「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¹⁸⁾）。異なる有効成分を含む2価ワクチンと親ワクチンであるコミナティ筋注が同じ接種会場・医療機関で使用される場合も考えられ、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、2価ワクチン及び親ワクチン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、必要かつ重要と考える。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、2価ワクチンが薬液調製において希釈を要さない点で現行の製剤とは異なることから、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、申請者の予定している活動の実施に加え、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。

7.R.7.2 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。

C4591031 試験サブ試験 E の結果、2価ワクチンの安全性は親ワクチンと同様に許容可能であり、2価ワクチン特有の安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えること（7.R.4 参照）、本邦で実施した親ワクチンの特定使用成績調査（C4591019）において新たな安全性の懸念は認められていないこと等から、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、2価ワクチンに関する新たな製造販売後調査を直ちに実施する必要性は低いと考え、通常の医薬品安全性監視活動として安全性情報を収集する。なお、今後、市販直後調査における情報収集や通常の医薬品安全性監視活動として収集される国内外の情報から、2価ワクチンにおいて特に懸念される事項が認められた場合には、速やかに必要な製造販売後調査等の計画の立案・実施が可能となるよう体制を整備する。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 17 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。

表 16 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">ショック、アナフィラキシー心筋炎、心膜炎	<ul style="list-style-type: none">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)）ギラン・バレー症候群	<ul style="list-style-type: none">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

¹⁷⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000240928.pdf>（最終確認日：2022年9月2日）

¹⁸⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000246187.pdf>（最終確認日：2022年9月2日）

表 17 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（5～11歳の小児の被接種者） • <u>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））</u> • 製造販売後臨床試験（C4591005）（コミナティ筋注（1価：起源株）） • 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（1価：起源株）） • 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（1価：起源株）） • 海外第2/3相試験（C4591001）（コミナティ筋注（1価：起源株）） • 妊婦対象海外第2/3相試験（C4591015）（コミナティ筋注（1価：起源株）） 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供（5～11歳の小児の被接種者） • <u>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））</u> • 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（5～11歳の小児の被接種者） • <u>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））</u>

下線部：今回の申請に伴う追加

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

提出された資料から、2価ワクチンを用いる追加免疫について、SARS-CoV-2による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性について重大な懸念は認められておらず、許容可能と判断する。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、変異株に対応する2価ワクチンによる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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、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

以下の製剤に適用する。

• SARS-CoV-2（起源株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

• SARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

（下線部追加）

[用法・用量]

・ SARS-CoV-2（起源株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

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

追加免疫の場合として、1回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

・ SARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株）のスパイクタンパク質をコードする mRNA を含む製剤

追加免疫として、1回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

(取消線部削除、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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALC-0159	2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide	2- [(ポリエチレングリコール) -2000] -N,N-ジテトラデシルアセトアミド
ALC-0315	[(4-hydroxybutyl) azanediy]bis (hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)	[(4-ヒドロキシブチル) アザンジイル] ビス (ヘキササン-6,1-ジイル) ビス (2-ヘキシルデカン酸エステル)
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
ddPCR	Droplet digital polymerase chain reaction	液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSPC	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	国際薬事規制当局連携組織
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
OMI 単価ワクチン	— (該当なし)	リルトジナメランを含む1価ワクチン
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
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 2
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
VOC	Variants of Concern	懸念される変異株
WHO	World Health Organization	世界保健機構
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)
親ワクチン	— (該当なし)	トジナメランを含む1価ワクチン
2 価ワクチン	— (該当なし)	トジナメラン及びリルトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を含む 2 価ワクチン
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
起源株	— (該当なし)	Wuhan-Hu-1 株
参照株	— (該当なし)	USA-WA1/2020 株
副反応	— (該当なし)	治験薬との因果関係が否定されない有害事象
本剤	— (該当なし)	コミナティ RTU 筋注