

特例承認に係る報告書

令和5年7月25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] ①コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用、③同筋注 5～11 歳用、④同筋注 6 カ月～4 歳用
- [一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
(有効成分名：
①：1) トジナメラン、2) トジナメラン/ファムトジナメラン、3) トジナメラン/リルトジナメラン
②：1) トジナメラン、2) トジナメラン/ファムトジナメラン
③：1) トジナメラン、2) トジナメラン/ファムトジナメラン
④：1) トジナメラン、2) トジナメラン/ファムトジナメラン)
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和5年4月11日
- [剤形・含量] ①：1) 1 バイアル (2.25 mL) 中にトジナメランを 0.225 mg 含有する注射剤
2) 1 バイアル (2.25 mL) 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (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
3) 1 バイアル (2.25 mL) 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
②：1) 1 バイアル (0.3 mL) 中にトジナメランを 0.030 mg 含有する注射剤
2) 1 バイアル (0.3 mL) 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を総量として 0.030 mg 含有する注射剤
③：1) 1 バイアル (1.3 mL) 中にトジナメランを 0.130 mg 含有する注射剤
2) 1 バイアル (1.3 mL) 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を総量として 0.130 mg 含有する注射剤
④：1) 1 バイアル (0.4 mL) 中にトジナメランを 0.040 mg 含有する注射剤
2) 1 バイアル (0.4 mL) 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を総量として 0.040 mg 含有する注射剤
- [申請区分] ①～③：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)
④：医療用医薬品 (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5年5月2日付け薬生薬審発0502第4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 BA.4-5）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6カ月～4歳の小児に対する追加免疫及び6カ月以上の全年齢層に対する初回免疫について、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・効果]

①コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用、③同筋注 5～11 歳用

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~~

(取消線部削除)

④コミナティ筋注 6 カ月～4 歳用

SARS-CoV-2 による感染症の予防

(変更なし)

[用法・用量]

①コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用

~~・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~~

初回免疫として、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。

追加免疫として、1 回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

③コミナティ筋注 5～11 歳用

~~・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~~

~~本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。~~

~~初回免疫として、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。~~

~~追加免疫として、1 回 0.2 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~~

~~本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。~~

初回免疫として、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。

追加免疫として、1回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

④コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用

本剤を日局生理食塩液 2.2 mL にて希釈する。

初回免疫として、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。

追加免疫として、1回 0.2 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コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用、③同筋注 5～11 歳用、④同筋注 6 ヶ月～4 歳用

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 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5年7月24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] ①コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用、③同筋注 5～11 歳用、④同筋注 6 ヶ月～4 歳用
- [一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
(有効成分名：
①：1) トジナメラン、2) トジナメラン/ファムトジナメラン、3) トジナメラン/リルトジナメラン
②：1) トジナメラン、2) トジナメラン/ファムトジナメラン
③：1) トジナメラン、2) トジナメラン/ファムトジナメラン
④：1) トジナメラン、2) トジナメラン/ファムトジナメラン)
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和5年4月11日
- [剤形・含量] ①：1) 1 バイアル (2.25 mL) 中にトジナメランを 0.225 mg 含有する注射剤
2) 1 バイアル (2.25 mL) 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (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
3) 1 バイアル (2.25 mL) 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
②：1) 1 バイアル (0.3 mL) 中にトジナメランを 0.030 mg 含有する注射剤
2) 1 バイアル (0.3 mL) 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を総量として 0.030 mg 含有する注射剤
③：1) 1 バイアル (1.3 mL) 中にトジナメランを 0.130 mg 含有する注射剤
2) 1 バイアル (1.3 mL) 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を総量として 0.130 mg 含有する注射剤
④：1) 1 バイアル (0.4 mL) 中にトジナメランを 0.040 mg 含有する注射剤
2) 1 バイアル (0.4 mL) 中にトジナメラン及びファムトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を総量として 0.040 mg 含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

- ①コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用、③同筋注 5～11 歳用

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
(変更なし)

④ コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用

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)

[申請時の用法・用量]

① コミナティ RTU 筋注、② 同 RTU 筋注 1 人用

~~・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~~

~~初回免疫として、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。~~

~~追加免疫として、1 回 0.3 mL を筋肉内に接種する。~~

③ コミナティ筋注 5～11 歳用

~~・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~~

~~本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。~~

~~初回免疫として、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。~~

~~追加免疫として、1 回 0.2 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~~

~~本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。~~

~~初回免疫として、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。~~

~~追加免疫として、1 回 0.2 mL を筋肉内に接種する。~~

④ コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用

本剤を日局生理食塩液 2.2 mL にて希釈する。

初回免疫として、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。

追加免疫として、1 回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

(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	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	5
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	6
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	22
9. 総合評価	22

[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、COVID-19の世界的な流行が発生し、ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられたが、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てきた。2023年5月5日に WHO は COVID-19 に関する国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態の終了を宣言した¹⁾ が、今後もウイルスの変異等により感染者数が大幅に増加する可能性も否定できない。

申請者はこれまでに1価ワクチン（起源株）及びオミクロン株に対応した2価ワクチンの製造販売承認を取得している（表1）。

表1 申請者が本邦で製造販売承認を取得している SARS-CoV-2 ワクチン

対象年齢	1 価ワクチン/2 価ワクチン	製造販売承認取得済みの用法・用量の範囲	
		初回免疫	追加免疫
12 歳以上	1 価ワクチン（起源株）	○	○
	2 価ワクチン（起源株/BA.1）	×	○
	2 価ワクチン（起源株/BA.4-5）		
5～11 歳	1 価ワクチン（起源株）	○	○
	2 価ワクチン（起源株/BA.4-5）	×	○
6 カ月～4 歳	1 価ワクチン（起源株）	○	×
	2 価ワクチン（起源株/BA.4-5）	×	×

○：承認取得済み、×：承認なし

2023年3月に、米国で6カ月～4歳の小児に対して2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の緊急使用許可が承認され、当該年齢層に対しても追加免疫が可能となった。また、6カ月以上の全年齢層に対して、2価ワクチンの初回免疫に係る用法・用量についても2023年4月に緊急使用許可が承認された。これらを踏まえ、本邦においても、同内容に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本申請に際しては、各年齢層の小児及び成人を対象に2価ワクチン（起源株/BA.4-5）を追加免疫として接種した海外臨床試験（6カ月以上5歳未満対象：C4591048 試験サブ試験 B（グループ2）、5歳以上12歳未満対象：C4591048 試験サブ試験 D（グループ2）、12歳以上対象：C4591044 試験コホート2及びコホート3）の成績が提出された。

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5年5月2日付け薬生薬審発0502第4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

コミナティ筋注6カ月～4歳用について、本申請において追加される2価ワクチン（起源株/BA.4-5）は SARS-CoV-2 の起源株及びオミクロン株 BA.4-5 のスパイクタンパク質をコードする mRNA であるトジナメラン及びファムトジナメランを LNP に封入した2価ワクチンである。原薬であるトジナメラン及びファムトジナメランは、コミナティ RTU 筋注（2価：起源株/BA.4-5）等に用いられている原薬と同一であり、トジナメラン及びファム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。

コミナティ筋注6カ月～4歳用の2価ワクチン（起源株/BA.4-5）製剤の製造工程は、原薬の希釈工程を除き、既存のコミナティ筋注6カ月～4歳用の1価ワクチン（起源株）と同一である。原薬の希釈工程は、2種の原薬の混合操作を追加した点が1価ワクチン（起源株）と異なるものの、当該工程のパラメータは、1価ワクチン（起源株）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、1価ワクチン（起源株）でバリデートされた製造工程である。本

¹⁾ [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)（最終確認日2023年7月14日）

製造方法により、2種の前薬の mRNA 比は均等に混合されること及び2種の前薬を混合しても同じ品質特性の製剤を製造可能なことが確認されている。

また、コミナティ RTU 筋注の前薬の一つであるリルトジナメラン、コミナティ RTU 筋注、同 RTU 筋注 1 人用及び同筋注 5～11 歳用の前薬の一つであるファムトジナメランの製造工程の一部のパラメータが変更された。

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、今回の変更に伴う品質に関して特段の問題は認められなかった。

2.R.1 コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の有効期間について

コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の有効期間は、申請時点では 1 価ワクチン（起源株）と同じ 18 カ月と設定されていたが、本審査中に 1 価ワクチン（起源株）の有効期間が 24 カ月に延長されたことに伴い、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の有効期間も 24 カ月に延長された。しかしながら、本審査中にコミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を用いた長期保存試験の 24 カ月時点の結果は提出されていない。

申請者は、コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の有効期間について以下のように説明している。

コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 1 価ワクチン（起源株）と 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の品質特性は類似しており、また、コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）と充てん量の異なる 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）においては 1 価ワクチン（起源株）と安定性プロファイルが類似していることから、コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の有効期間についても 1 価ワクチン（起源株）と同じ 24 カ月と設定することは可能と考える。なお、継続中のコミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の長期保存試験において 24 カ月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。

申請者の説明を踏まえ、コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の有効期間を 1 価ワクチン（起源株）と同様に $-75 \pm 15^{\circ}\text{C}$ で保存するとき 24 カ月と設定することは許容可能である。ただし、継続中のコミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用の 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の長期保存試験において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

本申請に際し、非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験（CTD 4.2.1.1）

BALB/c マウス（雌 10 匹/群）に 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を 2 回（21 日間隔）筋肉内投与後、7 日及び 1 カ月時の血清中の中和抗体をシュードウイルス²⁾を用いて測定された結果、いずれの時点に

²⁾ SARS-CoV-2 由来スパイクタンパク質遺伝子を挿入した水疱性口内炎ウイルス

においても起源株及びオミクロン株（BA.1、BA.2、BA.2.12.1 及び BA.4-5）に対する中和抗体の産生が認められた。

以上より、申請者は、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の接種により、起源株及びオミクロン株の亜系統に対する中和抗体の産生を期待できると説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、非臨床薬理に関する申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

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、新用量等に係るものであるが、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていないことから³⁾、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、新用量等に係るものであり、「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。

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 2 に示す試験成績が提出された。

表 2 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	C4591048 試験サブ試験 B (グループ 2)	I / II / III	1 価ワクチン (起源株) 3 µg を 3 回接種済みで、3 回目接種から 60 ~ 240 日経過した 6 カ月以上 5 歳未満の健康小児	60 例	2 価ワクチン (起源株 / BA.4-5) 3 µg を 4 回目接種として筋肉内接種	安全性 免疫原性
評価	米国	C4591048 試験サブ試験 D (グループ 2)	I / II / III	1 価ワクチン (起源株) 10 µg を 3 回接種済みで、3 回目接種から 90 ~ 240 日経過した 5 歳以上 12 歳未満の健康小児	113 例	2 価ワクチン (起源株 / BA.4-5) を 10 µg 4 回目接種として筋肉内接種	安全性 免疫原性
評価	米国	C4591044 試験コホート 2 及びコホート 3	II / III	1 価ワクチン (起源株) 30 µg を 3 回接種済みで、3 回目接種から 5 ~ 12 カ月経過した 12 歳以上の健康人	619 例	2 価ワクチン (起源株 / BA.4-5) を 4 回目接種として筋肉内接種 12 ~ 17 歳 : 30 µg 18 ~ 55 歳及び 55 歳超 : 30 又は 60 µg	安全性 免疫原性

7.1 海外第 I / II / III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 ~ 2 : C4591048 試験サブ試験 B (グループ 2)、実施期間 : 2022 年 9 月 ~ 継続中 (データカットオフ日 : 2022 年 11 月 25 日))

初回免疫として 1 価ワクチン (起源株) 3 µg を 3 回接種済みで、3 回目接種から 60 ~ 240 日経過した 6 カ月以上 5 歳未満の健康小児 (目標例数約 300 例) を対象に、4 回目接種として 2 価ワクチン (起源株 / BA.4-5) を接種したときの安全性及び免疫原性を検討することを目的とする非盲検非対照試験が、米国の 6 施設で実施された。

³⁾ WHO Technical Report Series No.927 (Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines; 2005) 及び「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号)

用法・用量は、2価ワクチン（起源株/BA.4-5）3µgを1回筋肉内接種することとされた。

本審査においては、データカットオフ日（2022年11月25日）までに接種後1カ月後のデータが得られた被験者における免疫原性及び安全性に係る解析結果が提出された。

データカットオフ日までに治験薬接種後1カ月後のデータが得られた60例のうち、全例（6カ月以上2歳未満24例、2歳以上5歳未満36例）が安全性解析対象集団とされた。また、60例のうち2例（除外理由：規定された期間に採血されなかった、かつ治験薬接種後に免疫原性の結果が得られなかった2例（6カ月以上2歳未満1例、2歳以上5歳未満1例））を除く58例（6カ月以上2歳未満23例、2歳以上5歳未満35例）が評価可能免疫原性解析対象集団とされた。

また、免疫原性の評価においては、C4591007試験の第II/III相パート⁴⁾において、初回免疫として1価ワクチン（起源株）3µgを3回接種された6カ月～4歳の小児の接種後1カ月後の免疫原性データから60例（6カ月以上2歳未満24例、2歳以上5歳未満36例）が抽出され⁵⁾、このうち6例（除外理由：規定された期間に採血されなかった、かつ治験薬接種後に免疫原性の結果が得られなかった6例（6カ月以上2歳未満1例、2歳以上5歳未満5例））を除く54例（6カ月以上2歳未満23例、2歳以上5歳未満31例）の免疫原性データを比較対照として、C4591048試験サブ試験Bのグループ2における免疫原性データと比較することとされた⁶⁾。

治験薬接種後1カ月後の免疫原性の結果は表3のとおりであった。

表3 6カ月以上5歳未満の小児におけるSARS-CoV-2血清中和抗体価
（評価可能免疫原性解析対象集団、C4591048試験サブ試験B（グループ2））

測定株		2価ワクチン（起源株/BA.4-5） 4回目接種後		C4591007試験第II/III相パート 1価ワクチン（起源株）3回接種後	
		n1 又は n2/n1	GMT、GMFR 又は抗体応答率 [両側95%CI]	n1 又は n2/n1	GMT、GMFR 又は抗体応答率 [両側95%CI]
治験薬接種1カ月後までのSARS-CoV-2感染歴なし					
BA.4/BA.5	GMT	38	1146.6 [701.9, 1872.9]	34	401.3 [272.7, 590.5]
	GMFR	35	13.6 [8.4, 21.9]	34	10.7 [7.3, 15.8]
	抗体応答率 (%)	27/35	77.1 [59.9, 89.6]	21/34	61.8 [43.6, 77.8]
起源株	GMT	38	9253.1 [6884.5, 12436.7]	33	8341.2 [6313.1, 11020.9]
	GMFR	38	4.4 [3.1, 6.3]	32	19.8 [13.4, 29.2]
	抗体応答率 (%)	20/38	52.6 [35.8, 69.0]	29/32	90.6 [75.0, 98.0]
治験薬接種1カ月後までのSARS-CoV-2感染歴を問わない					
BA.4/BA.5	GMT	58	1695.2 [1151.8, 2494.9]	54	607.9 [431.1, 857.2]
	GMFR	54	9.1 [6.3, 13.3]	54	8.6 [6.3, 11.7]
	抗体応答率 (%)	38/54	70.4 [56.4, 82.0]	33/54	61.1 [46.9, 74.1]
起源株	GMT	58	9733.0 [7708.2, 12289.6]	53	9057.3 [7223.4, 11356.8]
	GMFR	57	3.6 [2.7, 4.8]	52	11.4 [8.1, 16.1]
	抗体応答率 (%)	25/57	43.9 [30.7, 57.6]	39/52	75.0 [61.1, 86.0]

N：解析対象例数、n1：評価時点の抗体価データが得られた例数、n2：抗体価がベースライン値（ベースライン値がLLOQ未満の場合はLLOQ値）から4倍以上に上昇した例数

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

GMFR：4回目接種後のGMT/4回目接種前のGMT又は3回接種後のGMT/3回接種前のGMT

⁴⁾ コミナティ筋注6カ月～4歳用 令和4年9月15日付け特例承認に係る報告書参照。6カ月～12歳の小児を対象に、1価ワクチン（起源株）接種後の免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とする多施設共同無作為化観察者盲検プラセボ対照海外第I/II/III相試験。6カ月～4歳の小児に対しては、1価ワクチン（起源株）3µg又はプラセボを21日間隔で2回、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。

⁵⁾ C4591048試験サブ試験Bのグループ2の被験者に対し、年齢、SARS-CoV-2感染歴及び前回接種からの間隔をマッチさせたC4591007試験第II/III相パートの6カ月～4歳の被験者のデータが抽出された。

⁶⁾ 免疫原性の主要評価項目は、4回目接種1カ月後におけるSARS-CoV-2のオミクロン株BA.4-5に対する中和抗体価（50%中和抗体価）のGMT及び抗体応答率（治験薬接種前の中和抗体価（LLOQ未満の場合はLLOQ値）よりも4倍以上に上昇した被験者の割合）とされ、2価ワクチン4回目接種後の免疫原性について、C4591007試験の第II/III相パートにおける1価ワクチン（起源株）を3回接種後の免疫原性に対する、GMTの比に基づく優越性及び抗体応答率の差に基づく非劣性を評価する計画とされているが、本申請で提出された解析時点においては優越性及び非劣性は評価されていない。

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)⁷⁾を参考に評価された。観察期間は、以下のとおり設定された。

- 反応原性事象(局所反応及び全身反応) : 治験薬接種後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⁸⁾)、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⁸⁾)、食欲減退、傾眠状態及び易刺激性)
- 有害事象(反応原性事象を除く) : 治験薬接種後1カ月間
- 重篤な有害事象 : 治験薬接種後6カ月間
- 死亡 : 治験の終了時まで

治験薬接種後7日間に認められた反応原性事象の発現状況は表4のとおりであった。

表4 治験薬接種後7日間における反応原性事象の発現状況(安全性解析対象集団、C4591048試験サブ試験B(グループ2))

6カ月~1歳(N=24)			2~4歳(N=36)		
	事象名	n (%)		事象名	n (%)
局所反応	全体	2 (8.3)	局所反応	全体	12 (33.3)
	注射部位圧痛	0 (-) ^{a)}		注射部位疼痛	10 (27.8)
	発赤	2 (8.3)		発赤	3 (8.3)
	腫脹	1 (4.2)		腫脹	1 (2.8)
全身反応	全体	5 (20.8)	全身反応	全体	12 (33.3)
	発熱	1 (4.2)		発熱	0 (-)
	食欲減退	1 (4.5) ^{a)}		疲労	11 (30.6)
	傾眠状態	2 (9.1) ^{a)}		頭痛	1 (2.8)
	易刺激性	4 (18.2) ^{a)}		悪寒	1 (2.8)
				嘔吐	1 (2.8)
				下痢	2 (5.6)
				筋肉痛	0 (-)
				関節痛	1 (2.8)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) N=22

治験薬接種後1カ月までの有害事象(反応原性事象を除く)について、6カ月~1歳では3/24例(下痢、疲労、注射部位疼痛及び発熱各1例(重複含む))、2~4歳では1/36例(注射部位熱感及び紅斑各1例(重複含む))に認められ、そのうち6カ月~1歳で認められた疲労及び注射部位疼痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬接種後1カ月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。

7.2 海外第I/II/III相試験(CTD 5.3.5.1.3 : C4591048試験サブ試験D(グループ2)、実施期間 : 2022年9月~継続中(データカットオフ日 : 2022年11月25日))

1価ワクチン(起源株)10µgを計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90~240日経過した5歳以上12歳未満の健康小児(目標例数約100例)を対象に、4回目接種として2価ワクチンを接種したときの安全性及び免疫原性を検討することを目的とする非盲検非対照試験が、米国の10施設で実施された。

用法・用量は、2価ワクチン(起源株/BA.4-5)10µgを1回筋肉内接種することとされた。

⁷⁾ <https://www.fda.gov/media/73679/download> (最終確認日 : 2023年7月14日)

⁸⁾ 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

本審査においては、接種後1カ月後の安全性データが提出された。

グループ2に組み入れられた115例のうち、113例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、115例のうち12例（除外理由：規定された期間に採血されなかった9例、接種後1カ月時の採血が行われなかった8例、治験薬が接種されなかった2例、治験薬接種後に免疫原性の結果が得られなかった1例、その他の治験実施計画書からの重大な逸脱があった2例（重複含む））を除く103例が評価可能免疫原性解析対象集団とされた。

また、免疫原性の評価においては、5～11歳の小児を対象としたC4591007試験の第II/III相パート⁹⁾において、初回免疫及び追加免疫として1価ワクチン（起源株）10 µgを計3回接種され、接種後1カ月後の免疫原性データから113例が抽出され¹⁰⁾、これを比較対照として、C4591048試験サブ試験Dのグループ2における免疫原性データと比較することとされた。

治験薬接種後1カ月後の免疫原性の結果は表5のとおりであった。

表5 5歳以上12歳未満の小児におけるSARS-CoV-2血清中和抗体価
(評価可能免疫原性解析対象集団、C4591048試験サブ試験D(グループ2))

測定株		2価ワクチン(起源株/BA.4-5) 4回目接種後		C4591007試験第II/III相パート 1価ワクチン(起源株)3回接種後	
		n1又は n2/n1	GMT、GMFR又は抗体応答率 [両側95%CI]	n1又は n2/n1	GMT、GMFR又は抗体応答率 [両側95%CI]
治験薬接種1カ月後までのSARS-CoV-2感染歴なし					
BA.4/BA.5	GMT	43	1227.5 [869.2, 1733.5]	45	899.2 [699.3, 1156.1]
	GMFR	43	6.9 [5.4, 8.8]	45	15.0 [12.2, 18.4]
	抗体応答率(%)	32/43	74.4 [58.8, 86.5]	41/45	91.1 [78.8, 97.5]
起源株	GMT	43	7215.6 [5593.5, 9308.1]	45	6534.3 [5203.6, 8205.4]
	GMFR	43	4.0 [3.3, 4.8]	45	13.1 [10.5, 16.4]
	抗体応答率(%)	21/43	48.8 [33.3, 64.5]	43/45	95.6 [84.9, 99.5]
治験薬接種1カ月後までのSARS-CoV-2感染歴を問わない					
BA.4/BA.5	GMT	102	2189.9 [1742.8, 2751.7]	113	1393.6 [1175.8, 1651.7]
	GMFR	101	4.5 [3.8, 5.4]	112	5.6 [4.5, 6.9]
	抗体応答率(%)	54/101	53.5 [43.3, 63.5]	59/112	52.7 [43.0, 62.2]
起源株	GMT	102	8245.9 [7108.9, 9564.9]	113	7235.1 [6331.5, 8267.8]
	GMFR	101	2.8 [2.5, 3.2]	113	5.5 [4.5, 6.7]
	抗体応答率(%)	31/101	30.7 [21.9, 40.7]	62/113	54.9 [45.2, 64.2]

N：解析対象例数、n1：評価時点の抗体価データが得られた例数、n2：抗体価がベースライン値（ベースライン値がLLOQ未満の場合はLLOQ値）から4倍以上に上昇した例数

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

GMFR：4回目接種後のGMT/4回目接種前のGMT又は3回接種後のGMT/3回接種前のGMT

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）⁷⁾を参考に評価された。観察期間は、以下のとおり設定された。

- 反応原性事象（局所反応及び全身反応）：治験薬接種後7日間（被験者日誌により収集）
 - ・ 局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）
 - ・ 全身反応（発熱（38℃以上⁸⁾）、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛）
- 有害事象（反応原性事象を除く）：治験薬接種時から最終接種後1カ月間
- 重篤な有害事象：治験薬接種時から最終接種後6カ月間

⁹⁾ コミナティ筋注5～11歳用 令和4年8月17日付け特例承認に係る報告書参照。6カ月～12歳の小児を対象に、1価ワクチン（起源株）接種後の免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とする多施設共同無作為化観察者盲検プラセボ対照海外第I/II/III相試験。5～11歳の小児に対しては、1価ワクチン（起源株）10 µg又はプラセボを初回免疫及び追加免疫として計3回筋肉内接種することとされた。

¹⁰⁾ C4591048試験サブ試験Dのグループ2の被験者に対し、年齢、SARS-CoV-2感染歴をマッチさせたC4591007試験第II/III相パートの被験者のデータが抽出された。

- 死亡：治験の終了時まで

治験薬接種後 7 日間に認められた反応原性事象の発現状況は表 6 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の発現状況
(安全性解析対象集団、C4591048 試験サブ試験 D (グループ 2))

5～11 歳 (N=111) ^{a)}		
事象名		n (%)
局所反応	全体	74 (66.7)
	注射部位疼痛	71 (64.0)
	発赤	8 (7.2)
	腫脹	5 (4.5)
全身反応	全体	58 (52.3)
	発熱	5 (4.5)
	疲労	45 (40.5)
	頭痛	28 (25.2)
	悪寒	10 (9.0)
	嘔吐	4 (3.6)
	下痢	4 (3.6)
	筋肉痛	15 (13.5)
	関節痛	10 (9.0)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 1 つ以上の症状の有無が日誌に記載されていた例数

治験薬接種後 1 カ月までの有害事象（反応原性事象を除く）について、4/113 例（インフルエンザ、中耳炎、リンパ節触知、口腔咽頭痛各 1 例）に認められ、そのうちリンパ節触知は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬接種後 1 カ月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。

7.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4：C4591044 試験コホート 2 及びコホート 3 の統合解析、実施期間：2022 年 7 月～継続中（データカットオフ日：コホート 2 2022 年 10 月 12 日、コホート 3 2022 年 10 月 31 日））

1 価ワクチン（起源株）30 µg 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 150～365 日経過した 12 歳以上（コホート 2）及び 18 歳以上（コホート 3）の健康人（目標例数 コホート 2：約 500 例、コホート 3：約 400 例）を対象に、2 価ワクチンを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て、コホート 2 の 12～17 歳の年齢層及びコホート 3 は非盲検非対照試験、コホート 2 の 18～55 歳及び 55 歳超の年齢層は無作為化評価者盲検並行群間比較試験として、米国の 30 施設で実施された。

コホート 2 の用法・用量は、12～17 歳の年齢層には 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）30 µg、18～55 歳及び 55 歳超の年齢層には、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）30 又は 60 µg のいずれかを 1 回筋肉内接種することとされた。

コホート 3 の用法・用量は 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）30 µg を 1 回筋肉内接種することとされた。

本審査においては、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）30 µg を接種されたコホート 2 及びコホート 3 の 18 歳以上の被験者における接種後 1 カ月までの免疫原性及び安全性の統合解析結果が提出された。なお、本審査において、コホート 2 単独の免疫原性及び安全性の結果についても提出されているが、過去

の承認審査時に評価済みである（コミナティ筋注5～11歳用 令和5年2月7日付け特例承認に係る報告書）。

コホート2又はコホート3に組み入れられ、無作為化された18～55歳の314例及び55歳超の306例のうち、313例及び306例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。無作為化された18～55歳の314例及び55歳超の306例のうち、それぞれ17例（除外理由：規定された期間内の免疫原性の結果が得られなかった16例、重要な治験実施計画書の逸脱があった7例、適格性及び無作為化の基準を満たさなかった6例、治験薬が接種されなかった1例（重複含む））及び20例（除外理由：規定された期間内の免疫原性の結果が得られなかった16例、重要な治験実施計画書の逸脱があった6例、適格性及び無作為化の基準を満たさなかった4例（重複含む））を除く297例及び286例が評価可能免疫原性解析対象集団とされた。また、55歳超の免疫原性の評価においては、C4591031試験サブ試験Eにおいて1価ワクチン（起源株）30 µgを接種された55歳超の被験者集団¹¹⁾から289例の被験者データが抽出され、C4591044試験コホート2及びコホート3の統合解析結果と比較することとされた。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種後1カ月後のSARS-CoV-2のオミクロン株BA.4/BA.5に対する中和抗体価（50%中和抗体価）のGMT及び抗体応答率（治験薬接種前の中和抗体価（LLOQ未満の場合はLLOQ値）よりも4倍以上上昇した被験者の割合）とされた。主要評価項目に対して、治験薬接種1カ月後までのSARS-CoV-2感染歴を問わない55歳超と18～55歳の年齢層の被験者集団で以下の主要な検証仮説が設定された¹²⁾。

<55歳超の被験者集団に対する主要目的>

- ① 中和抗体のGMRに基づく1価ワクチン（起源株）4回目接種（C4591031試験サブ試験E）に対する2価ワクチン4回目接種（C4591044試験コホート2及びコホート3の統合解析）の優越性（成功基準：GMRの両側95%CIの下限値が1を超える）
- ② 抗体応答率の差に基づく1価ワクチン（起源株）4回目接種（C4591031試験サブ試験E）に対する2価ワクチン4回目接種（C4591044試験コホート2及びコホート3の統合解析）の非劣性（成功基準：抗体応答率の差の両側95%CIの下限値が-5%を超える）

<18～55歳の被験者集団に対する主要目的>

- ① 中和抗体のGMRに基づく55歳超の被験者集団に対する18～55歳の被験者集団の非劣性（成功基準：GMRの両側95%CIの下限値が0.67を超える）
- ② 抗体応答率の差に基づく55歳超の被験者集団に対する18～55歳の被験者集団の非劣性（成功基準：抗体応答率の差の両側95%CIの下限値が-10%を超える）

免疫原性の主要評価項目の結果は表7のとおりであり、SARS-CoV-2感染歴を問わない55歳超及び18～55歳の被験者集団において、いずれも事前に設定された優越性又は非劣性の成功基準が達成された。

¹¹⁾ コミナティRTU筋注 令和4年9月7日付け特例承認に係る報告書参照。1価ワクチン（起源株）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。サブ試験Eの拡大コホートにおいては、1価ワクチン（起源株）を3回接種済みの55歳超の健康人を対象に実施された。

¹²⁾ 検証仮説について、初めに55歳超の被験者集団の主要目的、次に55歳超の被験者集団の副次目的（起源株に対する中和抗体のGMRに基づく非劣性検証）、その次に18～55歳の被験者集団の主要目的について評価することとされ、いずれも前の目的の仮説が全て検証された場合にのみ、次の目的について評価することとされた。

表7 SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.4/BA.5) 血清中和抗体価
(評価可能免疫原性解析対象集団、C4591044 試験コホート2及びコホート3統合)

	2価ワクチン (起源株/BA.4-5) 4回目接種				C4591031 試験サブ試験 E 1価ワクチン (起源株) 4回目接種		GMR [両側 95%CI]
	n1	GMT [両側 95%CI]	n1	GMT [両側 95%CI]	n1	GMT [両側 95%CI]	
SARS-CoV-2 感染歴を問わ ない	18~55歳 (N=297)		55歳超 (N=286)		55歳超 (N=289)		
	/		282	3373.4 [3000.3, 3793.0] a)	273	1160.7 [1030.3, 1307.7]	2.91 [2.45, 3.44]
	294	4254.2 [3779.6, 4788.4]	282	4344.4 [3850.2, 4902.1] b)	/		0.98 [0.83, 1.16]
SARS-CoV-2 感染歴なし	18~55歳 (N=77)		55歳超 (N=105)		55歳超 (N=238)		
	/		103	2157.1 [1771.7, 2626.3] a)	224	639.2 [559.8, 729.8]	3.37 [2.66, 4.29]
	77	1826.3 [1408.4, 2368.3]	103	1820.8 [1454.4, 2279.4] b)	/		1.00 [0.71, 1.41]
	n2/n1	抗体応答率 [両側 95%CI]	n2/n1	抗体応答率 [両側 95%CI]	n2/n1	抗体応答率 [両側 95%CI]	抗体応答率の差 [両側 95%CI]
SARS-CoV-2 感染歴を問わ ない	18~55歳 (N=297)		55歳超 (N=286)		55歳超 (N=289)		
	/		188/282	66.7 [60.8, 72.1]	127/273	46.5 [40.5, 52.6]	26.77 [19.59, 33.95]
	180/294	61.2 [55.4, 66.8]	/		/		-3.03 [-9.68, 3.63]
SARS-CoV-2 感染歴なし	18~55歳 (N=77)		55歳超 (N=105)		55歳超 (N=238)		
	/		89/103	86.4 [78.2, 92.4]	113/224	50.4 [43.7, 57.2]	32.61 [22.99, 42.23]
	65/77	84.4 [74.4, 91.7]	/		/		-2.43 [-13.21, 8.35]

N: 解析対象例数、n1: 評価時点の抗体価データが得られた例数、n2: 抗体価がベースライン値 (ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ 値) から4倍以上に上昇した例数

GMT: 抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた。

a) ベースラインの中和抗体価 (対数ベース) 及びワクチン群を要因に含む線形回帰モデルから推定された平均の最小二乗推定値とその CI を逆変換して算出。

b) ベースラインの中和抗体価 (対数ベース) 及び年齢グループを要因に含む線形回帰モデルから推定された平均の最小二乗推定値とその CI を逆変換して算出。

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)⁷⁾に基づき評価された。

- 反応原性事象 (局所反応及び全身反応) : 治験薬接種後7日間 (被験者日誌により収集)
 - ・ 局所反応 (注射部位疼痛、発赤及び腫脹)
 - ・ 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)
- 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1カ月間
- 重篤な有害事象 : 治験薬接種後6カ月間
- 死亡 : 治験の終了時まで

治験薬接種後7日間に認められた反応原性事象の発現状況は表8のとおりであった。

表 8 治験薬接種後 7 日間における反応原性事象の発現状況
(安全性解析対象集団、C4591044 試験コホート 2 及びコホート 3 統合)

事象名		18~55 歳 N=310	55 歳超 N=301
		n (%)	n (%)
局所反応	全体	240 (77.4)	174 (57.8)
	注射部位疼痛	236 (76.1)	172 (57.1)
	発赤	20 (6.5) ^{a)}	14 (4.0) ^{b)}
	腫脹	22 (7.1) ^{a)}	8 (2.7) ^{b)}
全身反応	全体	229 (74.1) ^{a)}	162 (53.8)
	発熱	15 (4.9) ^{a)}	13 (4.3) ^{b)}
	疲労	189 (61.2) ^{a)}	116 (38.5)
	頭痛	144 (46.6) ^{a)}	92 (30.7) ^{b)}
	悪寒	68 (22.0) ^{a)}	36 (12.0) ^{b)}
	嘔吐	6 (1.9) ^{a)}	2 (0.7) ^{b)}
	下痢	33 (10.7) ^{a)}	29 (9.6)
	筋肉痛	94 (30.4) ^{a)}	54 (18.0) ^{b)}
	関節痛	46 (14.9) ^{a)}	36 (12.0) ^{b)}

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) N=309、b) N=300

治験薬接種後 1 カ月までの合計 2 例以上に認められた有害事象（反応原性事象を除く）及びその副反応の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表 9 治験薬接種後 1 カ月までの合計 2 例以上に認められた有害事象及びその副反応の発現状況
(安全性解析対象集団、C4591044 試験コホート 2 及びコホート 3 統合)

事象名	有害事象		副反応	
	18~55 歳 N=313	55 歳超 N=306	18~55 歳 N=313	55 歳超 N=306
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	19 (6.1)	21 (6.9)	12 (3.8)	6 (2.0)
リンパ節症	5 (1.6)	1 (0.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
疲労	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
注射部位疼痛	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
転倒	0 (—)	2 (0.7)	0 (—)	0 (—)
背部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (—)	0 (—)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (—)
不安	0 (—)	2 (0.7)	0 (—)	0 (—)

N : 解析対象例数、n : 発現例数、MedDRA v25.1

治験薬接種後 1 カ月までに重篤な有害事象が 18~55 歳の 1 例（低血圧）及び 55 歳超の 2 例（2 型糖尿病及び呼吸困難各 1 例）に認められた。データカットオフ時点の転帰は、呼吸困難は継続、その他は回復又は軽快であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的意義及び審査方針について

機構は、以下のように考える。

2023 年 5 月 5 日、WHO は COVID-19 に関する国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態の終了を宣言した¹⁾。国内においても 2023 年 5 月 8 日から新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置付けが「新型インフルエンザ等感染症」（2 類相当）から「5 類感染症」に変更されたが、感染拡大による公衆衛生上の懸念が完全になくなったわけではない。2020 年 1 月以降、COVID-19 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きたが、SARS-CoV-2 遺

伝子の突然変異によって、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し、SARS-CoV-2の感染拡大の波が繰り返されてきた。2022年以降の流行の主流となったオミクロン株は、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し、持続性も短縮する可能性があること（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63）や既存の起源株 SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫のみではオミクロン株に対する有効性が減弱するものの追加免疫によって回復することが報告されている（Nature Med 2022; 28: 1063-71、Nature Commun 2022; 13: 3082）。そのため、オミクロン株に対応するために、起源株ワクチンを改変した変異株ワクチンが追加免疫用ワクチンとして開発され、本邦では、2023年6月時点で、5歳以上の者に対してオミクロン株対応ワクチンによる追加免疫が可能である。

7.R.1.1 6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の追加免疫

2023年7月4日時点で、国内の初回免疫完了者の割合は全年齢で80.0%、5～11歳は23.4%、6カ月～4歳で2.8%、追加免疫1回実施済み者の割合は全年齢で68.7%、5～11歳で9.8%であり¹³⁾、小児においては初回免疫、追加免疫共に接種割合は低く、オミクロン株流行下では小児において流行が拡大した（Pediatr Infect Dis J 2022; 41: e461-7）。小児のCOVID-19は軽症であるとされている一方、基礎疾患がなくとも重症化したり、死亡に至る例も報告されており、日本小児科学会は生後6カ月～17歳の全ての小児にSARS-CoV-2ワクチン接種を推奨している（「小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方（2023.6追補）」（2023年6月9日 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会）¹⁴⁾）。2023年7月時点の本邦の新型コロナワクチンに関する方針は、第121回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーボード（令和5年4月19日）での議論に基づき、初回免疫を完了した全ての5歳以上の者に対してオミクロン株対応ワクチンの接種を進めること、5～11歳の小児について初回接種とともにオミクロン株対応ワクチンによる追加接種を進め、6カ月～4歳の小児について初回免疫（起源株ワクチン）を進めること等とされている。本邦では6カ月～4歳の小児に対しては、起源株ワクチンによる初回免疫のみが可能であり、追加免疫の用法・用量は承認されておらず、また、この年齢層に対して使用可能な2価ワクチン（起源株/BA.4-5）はない。海外では既に6カ月～4歳の小児に対しても2価ワクチン（起源株/BA.4-5）が使用可能となっており、2023年7月時点で本邦でもオミクロン株の支配的な状況が継続していることから、本邦でも6カ月～4歳の小児に対して2価ワクチン（起源株/BA.4-5）を使用可能な状況とすることは意義があると考えられる。したがって、本申請で提出された6カ月～4歳の小児を対象とした2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の追加免疫に係る臨床試験（C4591048試験サブ試験B）成績等に基づき、6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の追加免疫に係る審査を行うこととした。

7.R.1.2 6カ月以上の全年齢層に対する2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の初回免疫

2023年7月時点で、本邦では全ての年齢層に対する初回免疫は、起源株ワクチンのみが使用可能である。一方、米国では6カ月以上の全年齢層に対して、2価ワクチン（起源株/BA.4-5）による初回免疫が可能であり、欧州でも2価ワクチン（起源株/BA.4-5）を初回免疫に使用可能とする声明が発出されている¹⁵⁾。本邦では2023年7月時点でもオミクロン株の支配的な状況が継続しており、オミクロン株

¹³⁾ <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>（最終確認日2023年7月14日）

¹⁴⁾ http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20230609_vaccine_hoi.pdf（最終確認日2023年7月14日）

¹⁵⁾ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/etf-statement-use-ema-approved-bivalent-original/omicron-ba-4-5-mrna-vaccines-primary-series_en.pdf（最終確認日2023年7月14日）

の中でも亜系統が刻々と変化している¹⁶⁾。2023年3月にはWHOのStrategic Advisory Group of Experts (SAGE)から初回免疫にBA.5に対応する2価mRNAワクチンを使用することを検討するよう勧告が発出されている(SAGE updates COVID-19 vaccination guidance、2023年3月28日)¹⁷⁾。以上の新型コロナワクチンに係る国際的なコンセンサスを踏まえ、本邦においても2価ワクチン(起源株/BA.4-5)による初回免疫を可能とすることは合理性があり臨床的意義があると考え。本申請において、2価ワクチン(起源株/BA.4-5)の初回免疫に係る臨床試験成績は提出されていないが、本申請で提出された非臨床試験成績、2価ワクチン(起源株/BA.4-5)の追加免疫に係る臨床試験の免疫原性データ等に基づき、審査することとした。なお、申請者は2価ワクチン(起源株/BA.4-5)の初回免疫に係る臨床試験として、6カ月～4歳の小児を対象とするC4591048試験のサブ試験Aを実施中であるが、2023年7月18日時点で評価可能なデータは得られていない。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン(起源株/BA.4-5)の追加免疫

6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン(起源株/BA.4-5)による追加免疫の有効性について、申請者は以下のように説明している。

2価ワクチン(起源株/BA.4-5)による追加免疫の有効性については、初回免疫として1価ワクチン(起源株)3 μ gを3回接種済みの6カ月～4歳の小児を対象とするC4591048試験サブ試験Bで検討した。本試験では、2価ワクチン(起源株/BA.4-5)を4回目接種したときの免疫原性を、過去に実施したC4591007試験の第II/III相パートで6カ月～4歳の小児に対して1価ワクチン(起源株)を3回接種したときの免疫原性データと比較し、主要目的としてBA.4/BA.5に対する中和抗体価のGMTの比に基づく優越性及び抗体応答率の差に基づく非劣性を評価することにより、有効性を推測する方針としていた。本申請で提出した試験データは、免疫原性の優越性や非劣性の評価は行っていないが、米国及び欧州の規制当局の要請に応じるために、データカットオフ日(2022年11月25日)までに接種後1カ月後のデータが得られた58例のデータを用いて記述的な解析を行ったものである。6カ月～4歳の小児に2価ワクチン(起源株/BA.4-5)を4回目接種後1カ月後の中和抗体価の結果は表3(7.1参照)のとおりであり、SARS-CoV-2の感染歴なし集団と感染歴を問わない集団のいずれにおいても、初回免疫として1価ワクチン(起源株)を3回接種したときの免疫原性と比較して、起源株に対する免疫応答を維持しつつ、BA.4/BA.5に対しては高い免疫応答の誘導が確認された。また、年齢層別(6カ月～1歳、2～4歳)の成績は表10のとおりであり、2価ワクチン(起源株/BA.4-5)4回目接種後の免疫応答に年齢層で明確な差異はなかった。

¹⁶⁾ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/12000-sars-cov-2-27.html> (最終確認日 2023年7月14日)

¹⁷⁾ <https://www.who.int/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance> (最終確認日 2023年7月14日)

表 10 SARS-CoV-2 に対する血清中和抗体価 (評価可能免疫原性解析対象集団、C4591048 試験サブ試験 B (グループ 2))

		2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) 4 回目接種後 6 カ月～1 歳 N=24、2～4 歳 N=36					
測定株	年齢層	n1	GMT [両側 95%CI]	n1	GMFR [両側 95%CI]	n2/n1	抗体応答率 (%) [両側 95%CI]
治験薬接種 1 カ月後までの SARS-CoV-2 感染歴なし							
BA.4/ BA.5	6 カ月～1 歳	12	1249.6 [521.3, 2995.7]	11	14.6 [6.4, 33.5]	9/11	81.8 [48.2, 97.7]
	2～4 歳	26	1102.0 [584.8, 2076.4]	24	13.1 [7.0, 24.5]	18/24	75.0 [53.3, 90.2]
起源株	6 カ月～1 歳	12	9333.0 [5398.7, 16134.5]	12	4.5 [2.0, 9.9]	6/12	50.0 [21.1, 78.9]
	2～4 歳	26	9216.4 [6321.9, 13436.3]	26	4.4 [2.9, 6.6]	14/26	53.8 [33.4, 73.4]
治験薬接種 1 カ月後までの SARS-CoV-2 感染歴を問わない							
BA.4/ BA.5	6 カ月～1 歳	23	2011.4 [1141.3, 3544.9]	21	8.2 [4.8, 13.9]	14/21	66.7 [43.0, 85.4]
	2～4 歳	35	1514.9 [882.2, 2601.5]	33	9.7 [5.7, 16.6]	24/33	72.7 [54.5, 86.7]
起源株	6 カ月～1 歳	23	8737.2 [5959.6, 12809.5]	22	3.5 [2.1, 5.7]	9/22	40.9 [20.7, 63.6]
	2～4 歳	35	10448.3 [7685.1, 14205.1]	35	3.7 [2.6, 5.4]	16/35	45.7 [28.8, 63.4]

N: 解析対象例数、n1: 評価時点の抗体価データが得られた例数、n2: 抗体価がベースライン値 (ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ 値) から 4 倍以上に上昇した例数

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

GMFR: 4 回目接種後の GMT/4 回目接種前の GMT 又は 3 回接種後の GMT/3 回接種前の GMT

また、オミクロン株の BA.4/ BA.5 以外の亜系統 (BA.4.6、BA.2.75.2、XBB 及び BQ.1.1) に対する免疫応答については、他の年齢層 (55 歳超) での評価ではあるが、C4591044 試験コホート 2 において追加解析を行った。結果は表 11 のとおりであり、2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) 接種により、オミクロン株 BA.4.6、BA.2.75.2、XBB 及び BQ.1.1 に対する免疫応答の誘導が確認されたが、XBB に対する免疫応答は、その他の亜系統と比べると限定的であった。

表 11 SARS-CoV-2 血清中和抗体価 (評価可能免疫原性解析対象集団、C4591044 試験コホート 2、追加解析)

		C4591044 試験コホート 2 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) 4 回目接種後				C4591031 試験サブ試験 E 1 価ワクチン (起源株) 4 回目接種後			
測定株	測定時期	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMFR [両側 95%CI]	n	GMT [両側 95%CI]	n	GMFR [両側 95%CI]
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴: あり									
BA.4.6	接種前	19	281.6 [159.5, 497.2]	19	5.6 [3.1, 9.8]	20	283.4 [142.6, 563.2]	20	2.1 [1.5, 2.8]
	接種 1 カ月後	19	1564.4 [938.2, 2608.5]			20	586.9 [346.9, 993.0]		
BA.2.75.2	接種前	19	62.0 [32.5, 118.0]	19	5.3 [2.8, 9.8]	20	125.5 [62.1, 253.9]	20	2.1 [1.6, 2.7]
	接種 1 カ月後	19	325.9 [183.0, 580.5]			20	264.5 [146.3, 478.0]		
XBB	接種前	19	26.8 [16.2, 44.2]	19	4.9 [2.8, 8.5]	20	54.6 [32.5, 92.0]	20	1.8 [1.5, 2.2]
	接種 1 カ月後	19	130.9 [80.0, 214.3]			20	98.5 [58.0, 167.3]		
BQ.1.1	接種前	19	74.4 [34.7, 159.4]	19	6.0 [3.2, 11.2]	20	59.6 [35.0, 101.5]	20	2.2 [1.8, 2.7]
	接種 1 カ月後	19	444.4 [259.4, 761.3]			20	132.2 [82.5, 212.0]		
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴: なし									
BA.4.6	接種前	17	26.1 [14.9, 45.6]	17	21.7 [11.6, 40.5]	20	36.1 [20.4, 63.6]	20	2.5 [1.9, 3.5]
	接種 1 カ月後	17	566.3 [280.8, 1142.0]			20	91.9 [59.8, 141.1]		
BA.2.75.2	接種前	17	14.4 [10.1, 20.6]	17	8.9 [4.5, 17.5]	20	18.3 [12.1, 27.7]	20	2.0 [1.6, 2.6]
	接種 1 カ月後	17	127.9 [61.5, 265.8]			20	37.3 [25.1, 55.4]		
XBB	接種前	17	11.8 [9.0, 15.4]	17	5.0 [2.8, 8.9]	20	13.4 [10.3, 17.5]	20	1.3 [1.1, 1.6]
	接種 1 カ月後	17	58.9 [31.6, 109.9]			20	17.4 [12.6, 24.1]		
BQ.1.1	接種前	17	11.5 [9.2, 14.5]	17	13.0 [6.9, 24.8]	20	16.5 [11.0, 24.8]	20	1.5 [1.2, 1.9]
	接種 1 カ月後	17	150.5 [77.2, 293.4]			20	25.5 [17.4, 37.4]		

n: 評価時点の抗体価データが得られた例数

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

GMFR: 4 回目接種後の GMT/4 回目接種前の GMT

オミクロン株流行期において、mRNA ワクチンの 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) は、1 価ワクチン (起源株) と比較して、COVID-19 に対する保護効果が高いことが報告されている (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1616-24、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1625-30 等)。また、オミクロン株流行期において、1 価ワクチン (起源株) の初回免疫及び追加免疫における有効性は年齢層間 (5～11 歳、12～15 歳及び 18 歳以上) で同様であったとの報告 (JAMA 2022; 327: 2210-9) も踏まえると、他の年齢

層で認められている 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の追加免疫による有効性は、6 カ月～4 歳の小児においても期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の追加免疫に係る臨床試験成績については、本申請時点ではC4591048試験サブ試験B（グループ2）の主要目的に係る解析結果は得られていないが、当該データの範囲において、6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の4回目接種によりオミクロン株BA.4/ BA.5及び起源株に対する中和抗体価の上昇が確認された。申請者が説明する他の年齢層における2価ワクチン（起源株／BA.4-5）や1価ワクチン（起源株）の有効性に関する報告に加え、オミクロン株BA.5やXBB系統の流行期において2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の追加免疫の有効性が報告されていること（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023; 72: 119-24）等も踏まえると、6カ月～4歳の小児においても2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の追加免疫による有効性は期待できるとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、C4591048試験サブ試験Bは実施中であることから、今後得られる免疫原性や有効性に係る試験成績が得られ次第、速やかに評価を行い、医療現場への情報提供を含め必要な対応を行う必要がある。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亜系統や新たな変異株の出現も推測されることから、2価ワクチン（起源株／BA.4-5）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.2.2 6カ月以上の全年齢層に対する2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の初回免疫

2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の初回免疫に係る有効性について、申請者は以下のように説明している。

2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の初回免疫に係る臨床試験成績はいずれの年齢層でも得られていないが、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の追加免疫に係る臨床試験（C4591044 試験及び C4591048 試験）において、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）接種後のオミクロン株 BA.4/BA.5 に対する免疫応答は、1 価ワクチン（起源株）よりも改善することが確認された（7.1、7.2 及び 7.3 参照）。また、オミクロン株の XBB.1.5 を含む他の亜系統に対する免疫応答も確認された（表 11、7.R.2.1 参照）。さらに、オミクロン株流行期において、mRNA ワクチンの 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）は、1 価ワクチン（起源株）と比較して、COVID-19 に対する保護効果が高いことが報告されている（7.R.2.1 参照）。現在流行しているオミクロン株は、起源株とは遺伝的に異なり、抗原性も異なることから、1 価ワクチン（起源株）ではオミクロン株に対しては十分な保護効果が得られないことが報告されており（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63 等）、十分な保護効果を得るためには、変異株に対応したワクチン接種が必要と考える。

2023 年 3 月に WHO から初回免疫に BA.5 に対応する 2 価 mRNA ワクチンを使用することを検討するよう勧告が発出されており（SAGE updates COVID-19 vaccination guidance、2023 年 3 月 28 日）¹⁷⁾、1 価ワクチン（起源株）と 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の免疫応答等も踏まえると、現時点では 1 価ワクチン（起源株）よりも 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）による初回免疫がより有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を初回免疫として接種した臨床試験成績は得られていないが、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を追加免疫として接種された C4591044 試験コホート 2 の被験者においては、オミクロン株亜系統に対して中和抗体を誘導することを確認した。また、非臨床試験の結果ではあるが、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の初回免疫により、起源株も含め、評価されたオミクロン株亜系統（BA.1、BA.2、BA.2.12.1 及び BA.4-5）に対して広範な中和抗体の誘導を確認した（3.1 参照）。1 価ワクチン（起源株）ではオミクロン株に対しては十分な保護効果が得られないことが報告されていること（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63 等）も踏まえると、オミクロン株に対応した 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の初回免疫を可能とすることは合理的であると考えられる。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亜系統や新たな変異株の出現も推測されるため、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対応を検討する必要がある。なお、コミナティのオミクロン株 XBB.1.5 に対応したワクチンについて、申請者より承認申請が行われており、現在機構において審査中である。

7.R.3 安全性について

申請者は、6 カ月～4 歳の小児における 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性について、臨床試験成績、海外製造販売後等の情報から以下のように説明している。

①臨床試験での安全性プロファイル

6 カ月～4 歳の小児（60 例）に対して 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を 4 回目接種した C4591048 試験サブ試験 B（グループ 2）において、反応原性事象（局所反応及び全身反応）の発現割合（表 4、7.1 参照）は、各年齢層で 1 価ワクチン（起源株）の初回免疫（3 回接種）の臨床試験（コミナティ筋注 6 カ月～4 歳用 令和 4 年 9 月 15 日付け特例承認に係る報告書）と比較して概ね低い傾向が認められ、Grade 3 又は Grade 4 の事象は認められなかった。接種後 1 カ月までの有害事象の発現割合は 6 カ月～1 歳で 12.5%（3/24 例）、2～4 歳で 2.8%（1/36 例）であり、重度の有害事象、重篤な有害事象、即時型有害事象（治験ワクチン接種後 30 分以内に発現した事象）、臨床的に注目すべき有害事象（リンパ節症、発疹、アナフィラキシー／過敏症、虫垂炎、バル麻痺、心筋炎・心膜炎）及び死亡例の報告はなく、得られているデータから新たな懸念は認められなかった。

また、他の年齢層に対する 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の追加免疫に係る臨床試験成績（7.2 及び 7.3 参照）を踏まえても、これまでに確認されている安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の懸念は認められていない。

②製造販売後の安全性情報

申請者が保有するコミナティの安全性データベース（2023 年 1 月 15 日時点）において、6 カ月以上の全年齢層における 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）に関連する市販後の有害事象報告は 8,133 例 24,716 件あった。臨床イベントを伴う有害事象の大部分は疲労、頭痛、発熱等の反応原性事象であり、その他は COVID-19、四肢痛、リンパ節症、浮動性めまい等が多く報告された。6 カ月～4 歳の小児の報告は 54 例あり、そのうち重篤な有害事象は血管浮腫 1 件であった。また、最新の Abbreviated Summary Monthly Safety Report（調査単位期間 2023 年 3 月 16 日～同年 4 月 15 日）における 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）に関連する有害事象報告についても確認し、新たな懸念は確認されていない。

以上より、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性監視活動において、1 価ワクチン（起源株）の既知の安全性プロファイルと比較して新たな懸念は特定されず、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性プロファイルは引き続き良好と判断している。

機構は、以下のように判断した。

これまでに得られている臨床試験成績や製造販売後の安全性情報から、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）における安全性プロファイルはこれまでに確認されている安全性プロファイルと同様と考えられ、現時点で新たな懸念は認められておらず、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性は許容可能と考える。ただし、6 ヶ月～4 歳の小児に対する 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の接種経験は限定的であることから、引き続き情報収集し、得られた情報に基づき速やかに評価を行い、必要な情報を医療現場に情報提供等、適切に対応する必要がある。

7.R.4 用法・用量について

申請時の用法・用量は以下のとおりである（取消線部削除、下線部追加）。

① コミナティ RTU 筋注、② 同 RTU 筋注 1 人用

~~・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~~
初回免疫として、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。
追加免疫として、1 回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

③ コミナティ筋注 5～11 歳用

~~・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~~
本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。
~~初回免疫として、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。~~
~~追加免疫として、1 回 0.2 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~~
本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。
初回免疫として、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。
追加免疫として、1 回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

④ コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用

本剤を日局生理食塩液 2.2 mL にて希釈する。
初回免疫として、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。
追加免疫として、1 回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

申請者は、用量設定根拠について、以下のように説明している。

変異株対応ワクチンの用量については、12 歳以上に対する 2 価ワクチン（起源株／BA.1）の追加免疫の開発時に実施した臨床試験において検討され、1 価ワクチン（起源株）と同じ用量（30 µg）を選択し（コミナティ RTU 筋注 令和 4 年 9 月 7 日付け特例承認に係る報告書）、2 価ワクチン（起源株／

BA.4-5) の追加免疫についても同じ用量で承認されている。また、5～11 歳に対する 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の追加免疫についても、1 価ワクチン (起源株) と同じ用量 (10 µg) で承認されている (コミナティ筋注 5～11 歳用 令和 5 年 2 月 7 日付け特例承認に係る報告書)。

他の年齢層における設定と同様、コミナティ筋注 6 カ月～4 歳用の 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の追加免疫に係る臨床試験 (C4591048 試験サブ試験 B (グループ 2)) においても、1 価ワクチン (起源株) と同じ用量である 3 µg を設定し、免疫原性及び安全性を評価した結果、2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の追加免疫による有効性は期待でき (7.R.2.1 参照)、安全性プロファイルもこれまでと同様であることが確認された (7.R.3 参照)。

また、2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の初回免疫に係る臨床試験成績はいずれの年齢層でも得られていないが、これまでのコミナティの使用経験を踏まえると、初回免疫に係る用法・用量についても、1 価ワクチン (起源株) と同様に設定することで、2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の初回免疫における有効性が期待でき (7.R.2.2 参照)、安全性プロファイルもこれまでと同様と考えられる。

機構は、6 カ月～4 歳の小児に対する 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の追加免疫に係る用法・用量、及び 6 カ月以上の全年齢層に対する 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の初回免疫に係る用法・用量について、有効性及び安全性に係る検討 (7.R.2 及び 7.R.3 参照) 並びに申請者の説明を踏まえ、申請用法・用量のとおり、1 価ワクチン (起源株) と同様に設定することは可能と判断した。なお、現在承認されている用法・用量の範囲は、1 価ワクチン (起源株) では初回免疫と追加免疫 (6 カ月～4 歳の小児では初回免疫のみ)、オミクロン株対応 2 価ワクチンでは追加免疫のみ (6 カ月～4 歳の小児ではオミクロン株対応 2 価ワクチンは未承認) と異なっており、承認書上の用法・用量は 1 価ワクチン (起源株) とオミクロン株対応 2 価ワクチンとで書き分ける必要があった。本審査において 6 カ月～4 歳の小児に対する 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の追加免疫に係る用法・用量、及び 6 カ月以上の全年齢層に対する 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の初回免疫に係る用法・用量が追加になることで、各年齢層に対する 1 価ワクチン (起源株) と 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) のいずれにおいても初回免疫と追加免疫の両方に対して使用可能となる。1 価ワクチン (起源株) とオミクロン株対応 2 価ワクチンの用法・用量の承認内容が同一になること、これまでのコミナティの使用経験において 1 価ワクチン (起源株) とオミクロン株対応 2 価ワクチンでの安全性プロファイルは類似していることも踏まえ、1 価ワクチン (起源株) とオミクロン株対応 2 価ワクチンの用法・用量を書き分ける必要はなく、申請用法・用量のとおり設定することは可能と判断した。

7.R.5 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性に係る検討 (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえ、効能・効果はこれまでと同様に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とすることは可能と考える。また、承認書の効能・効果における 1 価ワクチン (起源株) とオミクロン株対応 2 価ワクチンの書き分けについては、7.R.4 で言及したとおり削除可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は以下のように説明している。

本申請に際して提出した海外臨床試験の結果から、2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の安全性プロファイルは 1 価ワクチン (起源株) と同様に良好であり、年齢層や製剤により安全性プロファイルに違い

はなかった。また、これまでのコミナティの臨床試験成績等から、コミナティの安全性プロファイルに人種や年齢層に大きな違いはないと考えられる。本邦ではこれまでに各年齢層を対象に、コミナティの国主導のコホート調査が実施され、新たな懸念は示されておらず、自発報告等からも重大な懸念は認められていない。そのため、安全性検討事項の追加や変更は必要ないとする。一方で、6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の追加免疫に関しては臨床試験での評価例数は少なく、当該年齢層における1価ワクチン（起源株）の初回免疫についても、国内における製造販売後の情報は限定的であることから、6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の追加免疫に関する情報収集は重要と考える。現時点で、6カ月～4歳の小児に対する2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の追加免疫に係る国主導のコホート調査が実施されるか否かは不明であるが、コホート調査が実施されない場合には、追加の医薬品安全性監視活動として、使用実態下における6カ月～4歳の小児における2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の安全性の検討を目的とする特定使用成績調査を実施する予定である。追加の医薬品安全性監視活動の計画は国の方策を踏まえて引き続き検討したい。

機構は、以下のように考える。

6カ月～4歳の小児については、1価ワクチン（起源株）の初回免疫を含めて、本邦での接種経験は少ないこと、追加免疫に関しては臨床試験における情報も限定的であることから、製造販売後に引き続き情報収集を行う方針は適切と考える。特定使用成績調査を実施する場合の具体的な計画については、今後のワクチン接種に関する国の方針も踏まえて、引き続き議論する必要があると考える。

また、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表12に示す安全性検討事項を設定すること、表13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12 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)）およ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について（コミナティ筋注、コミナティ筋注5～11歳用、コミナティRTU筋注およびコミナティRTU筋注1人用）
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 13 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（6 ヶ月～4 歳の小児の被接種者：コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用（1 価：起源株）） • 市販直後調査（6 ヶ月～4 歳の小児の被接種者：コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 市販直後調査（12 歳以上の被接種者：コミナティ RTU 筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）、（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 市販直後調査（5～11 歳の被接種者：コミナティ筋注 5～11 歳用（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 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）） • 6 ヶ月～4 歳の小児に対する追加免疫を対象とした特定使用成績調査（C4591057）（コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 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（6 ヶ月～4 歳の小児の被接種者：コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用（1 価：起源株）、（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 市販直後調査による情報提供（12 歳以上の被接種者：コミナティ RTU 筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）、（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 市販直後調査による情報提供（5～11 歳の被接種者：コミナティ筋注 5～11 歳用（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 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（6 ヶ月～4 歳の小児の被接種者：コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用（1 価：起源株）、（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 副反応発現状況の定期的な公表（12 歳以上の被接種者：コミナティ RTU 筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA.1）、（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）） • 副反応発現状況の定期的な公表（5～11 歳の被接種者：コミナティ筋注 5～11 歳用（2 価：起源株／オミクロン株 BA.4-5））

下線部：今回の申請に伴う追加

なお、接種対象や含まれる有効成分の異なる複数のコミナティ製剤が使用されている現状においては、6 ヶ月～4 歳に対する 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の使用にあたっては製剤の取違い、誤った用法・用量による接種等のリスクがあることから、現在実施中の接種過誤の防止策も含め、適正使用に係る注意喚起及び情報収集は重要と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

①コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用、③同筋注 5～11 歳用

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 5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

④コミナティ筋注 6 ヶ月～4 歳用

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 5.3.5.1.1～3）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、本 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の 6 ヶ月～4 歳の小児に対する追加免疫及び 6 ヶ月以上の全年齢層に対する初回免疫について、提出された資料やこれまでに得られている知見を

踏まえると、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、安全性についてもこれまでと同様に許容可能と想定する。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、本 2 価ワクチン（起源株/BA.4-5）の 6 カ月～4 歳の小児に対する追加免疫及び 6 カ月以上の全年齢層に対する初回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、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり整備して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]

- ①コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用、③同筋注 5～11 歳用

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~~

(取消線部削除)

- ④コミナティ筋注 6 カ月～4 歳用

SARS-CoV-2 による感染症の予防

(変更なし)

[用法・用量]

- ①コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用

~~・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

初回免疫として、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。

追加免疫として、1 回 0.3 mL を筋肉内に接種する。

- ③コミナティ筋注 5～11 歳用

~~・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~~

~~本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。~~

~~初回免疫として、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。~~

~~追加免疫として、1 回 0.2 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

本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。

初回免疫として、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。

追加免疫として、1 回 0.2 mL を筋肉内に接種する。

- ④コミナティ筋注 6 カ月～4 歳用

本剤を日局生理食塩液 2.2 mL にて希釈する。

初回免疫として、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。

追加免疫として、1回 0.2 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コミナティ RTU 筋注、②同 RTU 筋注 1 人用、③同筋注 5～11 歳用、④同筋注 6 ヶ月～4 歳用

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 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
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
GMFR	Geometric mean-fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
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
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関
2 価ワクチン (起源株/BA.1)	— (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
2 価ワクチン (起源株/BA.4-5)	— (該当なし)	トジナメラン及びファミトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を含む 2 価ワクチン
1 価ワクチン (起源株)	— (該当なし)	トジナメランを含む 1 価ワクチン
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)
医薬品医療機器等法施行令	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令 (昭和 36 年政令第 11 号)
感染症法	— (該当なし)	感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (平成 10 年法律第 114 号)
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 ; 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