

令和4年3月18日
 医薬・生活衛生局

新型コロナワクチン（コミナティ筋注5～11歳用）の承認について

1 主な経緯

令和3年2月14日	特例承認（初回免疫）※接種対象者は16歳以上
令和3年5月31日	初回免疫の接種対象者を12歳以上に変更 （12～15歳の集団の臨床試験成績等をもとに添付文書を改訂）
令和3年11月11日	特例承認（追加免疫）※接種対象者は18歳以上

（5～11歳の小児に係る用法・用量追加及び剤形追加関係）

令和3年11月10日	ファイザー社から承認申請
令和4年1月20日	薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会で審議
令和4年1月21日	特例承認
令和4年10月	特例承認に伴う資料提出の猶予期間の満了（資料提出期限）

※5～11歳の小児については、米国では2021年10月29日に緊急使用許可がなされているほか、2021年12月時点で米国、欧州等15の国又は地域で製造販売承認又は使用許可がなされている。

2 基本的な情報

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）
製造販売業者	ファイザー株式会社
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症の予防
効能又は効果に関連する注意	本剤の予防効果の持続期間は確立していない。
用法及び用量	本剤を日局生理食塩液1.3mLにて希釈する。 1回0.2mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に投与する。
用法及び用量に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"> ・接種対象者 5歳以上11歳以下の者 ・接種間隔 1回目の接種から3週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。 ・接種回数 原則として、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

3 「承認時」における主な安全性確保の施策

(1) 承認条件（主なものを要約）

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き品質に係る情報を収集し、報告すること。
- ・ 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。

(2) 医薬品リスク管理計画（RMP）

○ 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	ショック、アナフィラキシー 心筋炎、心膜炎
重要な潜在的リスク	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)）
重要な不足情報	妊婦または授乳婦に接種した際の安全性

○ 医薬品安全性監視計画（追加の医薬品安全性監視活動）

- ・ 市販直後調査（5～11 歳の小児の被接種者）
- ・ 製造販売後臨床試験（C4591005）
- ・ 承認後早期に接種される被接種者（医療従事者）を対象とした一般使用成績調査（追跡調査）（C4591006）
- ・ COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象とした特定

使用成績調査（C4591019）

- ・ 5～11 歳の小児を対象とした特定使用成績調査（C4591032）
- ・ 海外第 2/3 相試験（C4591001）
- ・ 妊婦対象海外第 2/3 相試験（C4591015）

○ リスク最小化計画（追加のリスク最小化活動）

- ・ 市販直後調査による情報提供（5～11 歳の小児の被接種者）
- ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- ・ 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そのご家族へ）の作成と提供
- ・ 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
- ・ 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）

【別添資料】

別添 1 審議結果報告書（コミナティ筋注 5～11 歳用）

別添 2 添付文書（コミナティ筋注 5～11 歳用）（第 1 版）

別添 3 医薬品リスク管理計画書（令和 4 年 1 月 ※ 5～11 歳用製剤承認後に改訂されたもの）

審議結果報告書

令和 4 年 1 月 20 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] コミナティ筋注5～11歳用
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名：トジナメラン)
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 3 年11月10日

[審議結果]

本品目は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。) 第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 4 年 1 月 20 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間 (令和 11 年 2 月 13 日まで) とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
3. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
4. 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、

本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

5. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
6. 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。

特例承認に係る報告書

令和4年1月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] コミナティ筋注 5～11歳用
[一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2)
(有効成分名: トジナメラン)
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年11月10日
[剤形・含量] 1バイアル中にトジナメラン 0.130 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
[特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた [「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて (依頼)」 (令和3年11月25日付け薬生薬審発 1125 第14号)]
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の5～11歳の小児における SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

(変更なし)

[用法及び用量]

本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。

1回 0.2 mL を合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (2) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 - (2) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (3) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
 - (4) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
 - (5) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
 - (6) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

特例承認に係る報告（1）

令和3年12月15日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] コミナティ筋注 5～11歳用
 [一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）
 （有効成分名：トジナメラン）
 [申請者] ファイザー株式会社
 [申請年月日] 令和3年11月10日
 [剤形・含量] 1バイアル中にトジナメラン 0.130 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

（変更なし）

[申請時の用法・用量]

本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。

1回 0.2 mL を合計 2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床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	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 報告（1）作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

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

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

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

本審査は、「特例承認の申請がなされている医薬品の取扱いについて (依頼)」 (令和 3 年 11 月 25 日付け薬生薬審発 1125 第 14 号) を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係る申請に合わせ、接種対象者に対して新たな製剤が使用されることから、剤形追加に係る医薬品としても申請され、品質に係る資料等が提出されている。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 1 バイアルからの採取可能な回数について

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

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

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

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中の中和抗体が、蛍光タンパク質レポーター遺伝子挿入 SARS-CoV-2（参照株）を用いた中和法（C4591007 試験）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請において「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する資料の概要

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

a) 状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む

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

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

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

7.1.1 第 I 相パート

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

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

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

安全性について、有害事象の重症度は FDA のガイダンス「Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials」(2007 年 9 月)⁴⁾ に基づき評価された。

各観察期間は以下のとおりとされた。

- 反応原性事象 (局所反応 (注射部位疼痛、発赤及び腫脹) 及び全身反応 (発熱 (38°C 以上)、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛)) : 治験薬各回接種後 7 日間 (被験者日誌により収集)
- 有害事象 (治験薬各回接種後 7 日間に被験者日誌で収集される反応原性事象除く) : 治験薬 1 回目接種時から最終接種後 1 カ月
- 重篤な有害事象 : 治験薬 1 回目接種時から最終接種後 6 カ月

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

¹⁾ 7.1.2.1 参照

²⁾ 7.1.2.2 参照

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

⁴⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enroll-ed-preventive-vaccine-clinical> (最終確認日 2021 年 12 月 10 日)

表2 治験薬各回接種後7日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

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

N=解析対象例数、n=発現例数

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

表3 治験薬最終接種後1カ月までの有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

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

N=解析対象例数、n=発現例数

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

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

7.1.2 第Ⅱ/Ⅲ相パート

5～11歳の健康小児（状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む）における本薬の免疫原性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした多施設共同無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が海外4カ国（米国、フィンランド、ポーランド及びスペイン）81施設で実施された。被験者、治験責任医師、治験実施施設のスタッフ（治験薬調製者及び接種者を除く）及び治験依頼者（事前規定された本試験からは独立した一部のスタッフを除く）は盲検とされた。

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

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

7.1.2.1 先行グループ

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

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

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

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

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

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

表 4 中和抗体価（評価可能免疫原性集団）

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

N=解析対象例数

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

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

表 5 中和抗体応答率（評価可能免疫原性集団）

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

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

a) Miettinen and Nurminen 法

安全性について、有害事象の重症度評価に用いた評価尺度及び各観察期間は、第 I 相パートと同様とされた（7.1.1 参照）。

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

治験薬各回接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 6 のとおりであった。

表6 治験薬各回接種後7日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

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

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

治験薬最終接種後1カ月までの有害事象及び副反応の発現割合は、本薬群で10.9%（166/1,518例）及び3.0%（46/1,518例）、プラセボ群で9.2%（69/750例）及び2.1%（16/750例）であった。本薬群で5例以上に認められた有害事象及び副反応は表7のとおりであった。

表7 治験薬最終接種後1カ月までに本薬群5例以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副反応	
	本薬群 (N=1,518)	プラセボ群 (N=750)	本薬群 (N=1,518)	プラセボ群 (N=750)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	166 (10.9)	69 (9.2)	46 (3.0)	16 (2.1)
リンパ節症	13 (0.9)	1 (0.1)	■	■
注射部位疼痛	11 (0.7)	3 (0.4)	11 (0.7)	3 (0.4)
外耳炎	7 (0.5)	6 (0.8)	0	0
悪心	6 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.3)	1 (0.1)
嘔吐	6 (0.4)	2 (0.3)	0	0
頭痛	6 (0.4)	2 (0.3)	■	■
下痢	5 (0.3)	1 (0.1)	0	0
転倒	5 (0.3)	1 (0.1)	0	0
節足動物咬傷	■	■	0	0
鼻閉	5 (0.3)	4 (0.5)	■	■
咳嗽	5 (0.3)	2 (0.3)	0	0
口腔咽頭痛	5 (0.3)	1 (0.1)	■	■
発疹	■	■	■	■

N=解析対象例数、n=発現例数

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

7.1.2.2 追加グループ

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

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

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

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

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

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

N=解析対象例数、n=発現例数

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

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本薬については、16歳以上を主な対象⁷⁾とした海外第I/II/III相試験（C4591001試験）の第II/IIIパートでCOVID-19の発症予防効果及び安全性を既に確認している。加えて、20～85歳を対象とした国内第I/II相試験（C4591005試験）を実施し、日本人における免疫原性はC4591001試験の被験者における免疫原性の結果と同程度であること、安全性についても特段の懸念は認められないことを確認した。本邦では、これらの2試験の成績を根拠として、2021年2月に16歳以上の者を対象として「コミナティ筋注」が製造販売承認された（コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和3年2月8日付け））。その後、C4591001試験に追加で組み入れられた12～15歳の集団の免疫原性を評価し、16～25歳の集団の免疫原性と同程度であること、安全性についても特段の懸念は認められないことを確認し、同年5月に当該成績に基づき接種対象者が12歳以上の者に変更された（2021年5月31日付け添付文書改訂）。

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

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

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

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

⁷⁾ 試験実施中に12～15歳も組み入れる計画に変更された。

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

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

機構は、以下のように考える。

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

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

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

7.R.2 有効性について

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

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

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

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

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

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

表 9 被験者背景の比較（Ⅱ/Ⅲ相パート 評価可能免疫原性集団）

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

N=解析対象例数、n=該当する例数

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹¹⁾ 各試験において、COVID-19 の重症化リスク因子として、それぞれ以下の基礎疾患又は肥満を定義した。
C4591007 試験 基礎疾患：喘息、血液疾患、心血管疾患、慢性肺疾患、慢性代謝性疾患、先天性心臓疾患、糖尿病、経管栄養者、免疫不全状態、神経疾患、鎌状赤血球等、肥満：CDC growth chart (https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm (最終確認日：2021 年 12 月 10 日) における BMI パーセンタイル値が 95 パーセンタイル以上
C4591001 試験 基礎疾患：Charlson Comorbidity Index に示される疾患、肥満：BMI 30 kg/m² 以上
¹²⁾ 試験の実施に関する盲検の統計担当者及びプログラミング担当者とは別の担当者
¹³⁾ 無作為化された 2,285 例のうち、1 回目接種と 2 回目接種の間隔が規定する 19~42 日の範囲外の被験者 (本薬群 31 例、プラセボ群 18 例) 及び 2 回目接種後 7 日までに重大な治験実施計画書の逸脱の被験者 (本薬群 47 例、プラセボ群 4 例) を除く、本薬群 1,450 例、プラセボ群 736 例が有効性評価可能集団とされた。
¹⁴⁾ COVID-19 が疑われる症状 (発熱、新たな咳嗽又は咳嗽の悪化、新たな息切れ又は息切れの悪化、悪寒、新たな筋肉痛又は筋肉痛の悪化、新たな味覚又は嗅覚の消失、咽喉痛、下痢、嘔吐) が 1 つ以上認められ、鼻腔スワブでの核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された者と定義された。

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

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

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

機構は、以下のように考える。

C4591007 試験の第 II/III 相パートと C4591001 試験の 16~25 歳の集団の免疫原性データを比較することについて、両集団の一部の被験者背景の分布は異なっていたものの (表 9)、C4591001 試験で本薬の高い COVID-19 発症予防効果及び中和抗体価の上昇が確認され、部分集団解析でも被験者背景を問わず高い COVID-19 発症予防効果が確認されていることを踏まえると (コミナティ筋注 特例承認に係る報告書 (令和 3 年 2 月 8 日付け)、N Engl J Med 2021; 384: 1576-7)、被験者背景の違いにより臨床的に意味のある免疫応答の違いが生じる可能性は低く、両集団の免疫原性データの比較は可能と判断した。

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

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

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、C4591007 試験における安全性について、以下のように説明している。

① 反応原性事象

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

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

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

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

a) 38.0℃以上、Grade 分類されていない

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

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

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

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

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

部分集団解析（Ⅱ/Ⅲ相パート 安全性解析対象集団）

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

N=解析対象例数、n=発現例数

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

② 有害事象

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

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

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

③ 重篤な有害事象

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

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

いずれのパートでも死亡例は認められていない。

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

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

機構は、以下のように考える。

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

7.R.3.2 基礎疾患を有する小児における安全性について

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

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

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

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

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

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

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

機構は、以下のように考える。

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

7.R.3.3 心筋炎・心膜炎について

既承認製剤 (対象年齢は 12 歳以上) の製造販売後情報等から、SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎のリスクが懸念されている。

申請者は、小児における心筋炎・心膜炎について、以下のように説明している。

C4591007 試験において、心筋炎又は心膜炎の発現は認められなかった。

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

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

¹⁹⁾ MedDRA 基本語：心筋炎、好酸球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、過敏性心筋症、自己免疫性心筋炎、免疫性心筋炎、心膜炎、自己免疫性心膜炎、癒着性心膜炎、収縮性心膜炎、胸膜心膜炎

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

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

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

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

機構は、以下のように考える。

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

本邦では、第 72 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 3 年度第 22 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、「令和 3 年 11 月 12 日審議会」）²⁰⁾において、本邦での製造販売業者からの心筋炎関連事象疑いの報告 210 例（報告期間 2021 年 2 月 17 日～同年 10 月 24 日）についても、2 回目接種後の発現が多く、特に 10 代や 20 代の男性で多いこと等が示された。また同報告期間において、本薬接種後の心筋炎関連事象疑い症例における死亡例が国内で 13 例報告され、これらのうち現時点で「mRNA ワクチンとの因果関係がある」と結論付けられ

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

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

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

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

ただし、小児における心筋炎・心膜炎については、引き続き国内外の情報を収集し、得られた情報に基づき、適切な対応を検討する必要がある。

7.R.3.4 本薬の製造販売後等の安全性情報について

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

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

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

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

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

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

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

機構は以下のように考える。

現時点で 5～11 歳の小児における本薬の安全性情報は限られるが、本薬の製造販売後等の安全性情報からは小児特有の新たな懸念を示唆する情報は得られていない。引き続き国内外の情報を収集し、得られた情報に基づき適切な対応を検討する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、機構は以下のように考える。

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

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

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

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

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

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

7.R.5 用法・用量について

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

申請者は、用量設定及び対象年齢について、以下のように説明している。

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

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

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

7.R.6 製造販売後の検討事項について

7.R.6.1 製造販売後の調査について

申請者は、製造販売後の調査について、以下のように説明している。

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

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

7.R.6.2 本剤と既承認製剤との相違による接種過誤防止策について

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

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

機構は、以下のように考える。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

9. 報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、5～11歳の小児における本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する一定の有効性は期待でき、安全性に重大な懸念は認められておらず、許容可能と考える。本品目は本邦で初めての5～11歳の小児に対する SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンであり、期待されるベネフィットを踏まえると本品目の臨床的意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

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

特例承認に係る報告（2）

令和4年1月11日

申請品目

[販売名] コミナティ筋注 5～11歳用
[一般名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）
（有効成分名：トジナメラン）
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年11月10日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

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

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

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

1.2 安全性について

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

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

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

²⁴⁾ MedDRA 基本語：心筋炎、好酸球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、過敏性心筋症、自己免疫性心筋炎、免疫性心筋炎、心膜炎、自己免疫性心膜炎、癒着性心膜炎、収縮性心膜炎、胸膜心膜炎

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

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

1.3 臨床的位置付けについて

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

1.4 用法・用量について

専門協議では、報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表13に示す安全性検討事項を設定すること、及び表14に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表13 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<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)) 	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表14 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 (5～11歳の小児の被接種者) 製造販売後臨床試験 (C4591005) 承認後早期に接種される被接種者 (医療従事者) を対象とした一般使用成績調査 (追跡調査) (C4591006) COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象とした特定使用成績調査 (C4591019) 5～11歳の小児を対象とした特定使用成績調査 (C4591032) ^{a)} 海外第2/3相試験 (C4591001) 妊婦対象海外第2/3相試験 (C4591015) 	<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) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 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 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 副反応発現状況の定期的な公表 (5～11歳の小児の被接種者)

下線部：今回の申請に伴う変更

a) 国主導のコホート調査の有無、調査内容を踏まえて検討予定

また、機構は、「コミナティ筋注」の承認後には、「新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）」（令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）等、国主導のコホート調査が実施されたことを踏まえ、仮に5～11歳の小児においても同様に国主導のコホート調査等が実施される場合には、当該調査計画も考慮した上で5～11歳の小児を対象とした特定使用成績調査（C4591032）の計画を検討するよう申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨回答した。

1.6 品質について

1.6.1 製剤の有効期間について

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

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

機構は、以下のように考える。

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

2. 報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
18	脚注 19	過敏性心筋炎	過敏性心筋症

（下線部修正）

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 11 年 2 月 13 日まで）、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

(変更なし)

[用法・用量]

本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。

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

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (2) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- (2) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (3) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
 - (4) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
 - (5) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
 - (6) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BMI	Body mass index	体格指数
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIS-C/PIMS	Multisystem inflammatory syndrome in children/ Pediatric inflammatory multisystem syndrome	小児多系統炎症性症候群
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
VAED	Vaccine-associated enhanced disease	ワクチン接種に関連する疾患増悪
VE	Vaccine Efficacy	ワクチン効果
VAERD	Vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪
WHO	World Health Organization	世界保健機関
医薬品医療機器等法	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）
医薬品医療機器等法施行規則	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）
医薬品医療機器等法施行令	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年政令第 11 号）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
参照株	－（該当なし）	USA-WA1/2020 株
本剤	－（該当なし）	コミナティ筋注 5～11 歳用
本薬	－（該当なし）	トジナメラン
報告 (1) / (2)	－（該当なし）	特例承認に係る報告 (1) / (2)

貯法：-90～-60℃
有効期間：9ヵ月

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)

劇薬、処方箋医薬品^注

コミナティ筋注5~11歳用

承認番号	30400AMX00015
販売開始	-

COMIRNATY intramuscular injection for 5 to 11 years old

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集中である。

本剤の使用にあたっては、あらかじめ被接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種すること。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告すること。なお、本剤の製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照すること。

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者 [8.4、9.1.6、11.1.1参照]
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質のアミノ酸配列をコードするDNAを鋳型として転写したRNAを精製し、脂質成分と混合する。

3.2 組成

販売名	コミナティ筋注5~11歳用
有効成分	トジナメラン
容量	1.3mL
含量	0.130mg
添加剤	[(4-ヒドロキシブチル) アザンジル] ビス (ヘキサ-6,1-ジイル) ビス (2-ヘキシルデカン酸エステル) 1.86mg 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 0.23mg 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 0.40mg コレステロール 0.81mg 精製白糖 133.9mg トロメタモール 0.26mg トロメタモール塩酸塩 1.71mg

3.3 製剤の性状

販売名	コミナティ筋注5~11歳用
pH	6.9~7.9
浸透圧比	約1.2 (生理食塩液に対する比)
性状	本品は白濁した液である。

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

本剤を日局生理食塩液1.3mLにて希釈する。
1回0.2mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

5歳以上11歳以下の者

7.2 接種間隔

1回目の接種から3週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

7.3 接種回数

原則として、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。

- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]

- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

- 8.4 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤接種後にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、以降の本剤の接種を行わないこと。[2.3、9.1.6、11.1.1参照]

- 8.5 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

- 8.6 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。[11.1.2、15.1.1、15.1.2参照]

- 8.7 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意事項（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2参照]

- 9.1.1 抗凝固療法を受けている者、血小板減少症又は凝固障害を有する者

本剤接種後に出血又は挫傷があらわれることがある。

- 9.1.2 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある。

- 9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

- 9.1.4 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.5 過去に痙攣の既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

[2.3、8.4、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

5歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.4、9.1.6参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）

[8.6、15.1.1、15.1.2参照]

11.2 その他の副反応

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (84.3%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (26.4%) ^{a)} 、腫脹 (20.4%) ^{a)}			そう痒感、熱感、内出血、浮腫
精神神経系	頭痛 (38.2%) ^{a)}			浮動性めまい、嗜眠、不眠症、顔面麻痺
消化器	下痢 ^{a)}	嘔吐 ^{a)}	悪心、食欲減退	
呼吸器			口腔咽頭痛、鼻閉	
筋・骨格系	筋肉痛 (17.5%) ^{a)} 、関節痛 ^{a)}			四肢痛、背部痛
皮膚			発疹	多汗症、寝汗
血液			リンパ節症	
免疫系				過敏症 (発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、血管性浮腫、顔面腫脹等)
その他	疲労 (51.7%) ^{a)} 、悪寒 (12.4%) ^{a)} 、発熱 ^{a)}		腋窩痛	疼痛、倦怠感、無力症、インフルエンザ様症状

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現割合

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 解凍方法

- (1) 冷蔵庫 (2～8℃) 又は室温で解凍すること。
- (2) 解凍の際は、室内照明による曝露を最小限に抑えること。直射日光及び紫外線が当たらないようにすること。

14.1.2 解凍後の保存管理

- (1) 解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用すること。
- (2) 冷蔵庫 (2～8℃) で解凍する場合は、2～8℃で10週間保存することができる。
- (3) 室温で解凍する場合は、解凍開始から24時間以内 (一度針を刺した後の時間を含む) に使用すること。

14.1.3 希釈方法

- (1) 希釈前に室温に戻しておくこと。
- (2) 本剤は保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が混入しないよう注意すること。
- (3) 本剤のバイアルに日局生理食塩液1.3mLを加え、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和すること。振り混ぜないこと。
- (4) 希釈前の液は白色の微粒子を含むことがある。希釈後に微粒子が認められる場合には、使用しないこと。

- (5) 希釈後の液は10回接種分 (1回0.2mL) を有する。デッドボリュームの少ない注射針又は注射筒を使用した場合、10回分を採取することができる。標準的な注射針及び注射筒等を使用した場合、10回目の接種分を採取できないことがある。1回0.2mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。

- (6) 希釈後の液は2～30℃で保存し、希釈後12時間以内に使用すること。希釈後12時間以内に使用しなかった液は廃棄すること。

- (7) 希釈後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑えること。直射日光及び紫外線が当たらないようにすること。

14.2 薬剤接種時の注意

- 14.2.1 室温に戻した希釈後のバイアルから接種量0.2mLを取り、微粒子や変色がないことを目視で確認すること。異常が認められる場合は使用しないこと。

- 14.2.2 通常、三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。

- 14.2.3 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- (1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2) 接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している¹⁾。[8.6、11.1.2参照]

- 15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された²⁾。[8.6、11.1.2参照]

- 15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2) 接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹 (特に顔面腫脹) が報告されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験 (C4591007試験) 第Ⅱ／Ⅲ相パート

SARS-CoV-2ワクチン未接種の5～11歳の小児参加者を対象に、本剤10μgを19～23日間隔で2回接種したときの免疫原性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施した。

本試験における5～11歳群 (本剤10μg) のSARS-CoV-2感染歴がない264例及び海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験 (C4591001試験) における16～25歳群 (本剤30μg) (17.1.2項参照) のSARS-CoV-2感染歴がない253例を対象に、本剤2回目接種後1ヵ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価及び抗体応答率を評価した結果、表1及び表2のとおり本試験における5～11歳群 (本剤10μg) の海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験 (C4591001試験) における16～25歳群 (本剤30μg) に対する免疫ブリッジングの成功基準を満たした³⁾。

表1 5～11歳群の16～25歳群に対するSARS-CoV-2血清中和抗体価 (50%中和抗体価) の幾何平均比

5～11歳群 (本剤10μg)		16～25歳群 (本剤30μg)		GMR [両側95%信頼区間] ^{b)}
測定例数	GMT [両側95%信頼区間] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	測定例数	GMT [両側95%信頼区間] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	
264	1197.6 [1106.1, 1296.6]	253	1146.5 [1045.5, 1257.2]	1.04 [0.93, 1.18]

GMR: 幾何平均比、GMT: 幾何平均抗体価

a) 抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた

b) 免疫ブリッジングの成功基準: GMR (5～11歳/16～25歳) の両側95%信頼区間下限>0.67及びGMR点推定値≥0.8

表2 5～11歳群の16～25歳群に対するSARS-CoV-2血清中和抗体応答率の差

測定例数	5～11歳群 (本剤10μg)		16～25歳群 (本剤30μg)		差 (%) [両側95%信頼区間] ^{b)}
	n ^{a)} (抗体応答率 [%]) [両側95%信頼区間] (2回目接種後1ヵ月)	測定例数	n ^{a)} (抗体応答率 [%]) [両側95%信頼区間] (2回目接種後1ヵ月)	測定例数	
264	262 (99.2) [97.3, 99.9]	253	251 (99.2) [97.2, 99.9]	0.0 [-2.0, 2.2]	

- a) 抗体価がベースライン値 (ベースライン値が定量下限 (LLOQ) 未満の場合はLLOQ値) から4倍以上上昇した治験参加者数
b) 免疫ブリッジングの成功基準: 抗体応答率の差 (5～11歳 - 16～25歳) の両側95%信頼区間の下限が>-10.0%

2268例 (本剤接種群: 1518例、プラセボ接種群: 750例) を対象に本剤接種後の安全性を評価した。治験薬接種後7日間、電子日誌により副反応の発現状況の評価し、主な副反応の発現状況 (事象全体及びGrade 3以上) は表3のとおりであった³⁾。注射部位疼痛は接種当日に発現し、持続期間は2日 (中央値) であった。その他の全身性の事象は接種翌日 (中央値) に発現し、持続期間は1日 (中央値) であった⁴⁾。

表3 主な副反応の発現状況

	接種回数	発現例数 (発現割合 [%])					
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade 3以上 ^{b)}
注射部位疼痛	1	1511	1119 (74.1)	4 (0.3)	748	234 (31.3)	0 (-)
	2	1501	1065 (71.0)	5 (0.3)	740	218 (29.5)	0 (-)
疲労	1	1511	508 (33.6)	4 (0.3)	748	234 (31.3)	1 (0.1)
	2	1501	592 (39.4)	11 (0.7)	740	180 (24.3)	1 (0.1)
頭痛	1	1511	339 (22.4)	2 (0.1)	748	180 (24.1)	4 (0.5)
	2	1501	420 (28.0)	3 (0.2)	740	138 (18.6)	0 (-)
筋肉痛	1	1511	137 (9.1)	1 (0.1)	748	51 (6.8)	0 (-)
	2	1501	175 (11.7)	1 (0.1)	740	55 (7.4)	0 (-)
悪寒	1	1511	70 (4.6)	0 (-)	748	35 (4.7)	0 (-)
	2	1501	147 (9.8)	2 (0.1)	740	32 (4.3)	1 (0.1)
関節痛	1	1511	50 (3.3)	0 (-)	748	41 (5.5)	0 (-)
	2	1501	78 (5.2)	0 (-)	740	27 (3.6)	0 (-)
発熱 ^{c)}	1	1511	38 (2.5)	3 (0.2)	749	10 (1.3)	1 (0.1)
	2	1501	98 (6.5)	9 (0.6)	741	9 (1.2)	1 (0.1)

- a) 電子日誌により評価した例数
b) 重症度が「高度 (日常活動を妨げる)」以上として報告された事象
c) 38.0℃以上、38.9℃を超えた場合に、重症度が高度 (Grade 3) 以上とした

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4591001試験) 第Ⅱ/Ⅲ相パート (参考)

SARS-CoV-2ワクチン未接種の12歳以上の健康な参加者を対象に、本剤30μgを19～23日間隔で2回接種したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化多施設共同試験を実施した。

16歳以上の参加者36523例 (本剤接種群: 18198例、プラセボ接種群: 18325例) を対象に、1つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴がない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性 [ワクチン有効性1 (VE1)]」を評価した。40137例 (本剤接種群: 19965例、プラセボ接種群: 20172例) を対象に、2つ目の主要有効性評価項目である「SARS-CoV-2感染歴の有無を問わない参加者での2回目接種後7日以降のSARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性 (VE2)」を評価した。解析結果は表4のとおりであった⁵⁾。

表4 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

		解析対象例数	SARS-CoV-2による感染症 確定例数	ワクチン有効性 [95%信用区間] (%)
VE1 ^{a)}	本剤接種群	18198	8	95.0 [90.3, 97.6]
	プラセボ接種群	18325	162	
VE2 ^{a)}	本剤接種群	19965	9	94.6 [89.9, 97.3]
	プラセボ接種群	20172	169	

- a) VE1及びVE2の2回目接種後の追跡期間 (中央値) はそれぞれ57日と55日であった。また、VE1及びVE2の解析には接種間隔19～42日間の参加者が含まれ、その内訳はVE1とVE2でそれぞれ19～23日間の参加者は96.5% (35248例) と96.3% (38665例)、24～42日間の参加者は3.5% (1275例) と3.7% (1472例) であった⁶⁾

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤に含有される修飾ウリジンメッセンジャーRNA (mRNA) は脂質ナノ粒子に封入されており、それにより非複製性であるmRNAが宿主細胞に取り込まれ、mRNAにコードされるSARS-CoV-2のスパイクタンパク質が一過性に発現する。本剤接種によりスパイクタンパク質に対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2による感染症の予防に寄与すると考えられている。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
21.3 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。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。
21.4 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講ずること。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。
21.5 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
21.6 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して9ヵ月とする。

22. 包装

- 10バイアル (オレンジキャップ)
195バイアル (オレンジキャップ)

23. 主要文献

- Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23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) 資料
- 社内資料: 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4591007試験) (2022年1月承認 CTD2.5.1.2, 2.5.4.3, 2.5.4.4, 2.5.5.2, 2.7.6.1)
- 社内資料: 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4591007試験) 補助資料
- 社内資料: 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4591001試験) (2021年2月14日承認 CTD2.5.1.2, 2.5.4.3, 2.5.5.5, 2.5.5.7, 2.7.6.3)
- 社内資料: 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4591001試験) 補助資料

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
新型コロナウイルスワクチン専用ダイヤル 0120-146-744
FAX 03-3379-3053

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない (薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



26.2 技術提携

BIONTECH

コミナティ筋注

コミナティ筋注 5～11 歳用

に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

コミナティ筋注
 コミナティ筋注 5～11 歳用
 に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	コミナティ筋注 コミナティ筋注 5～11 歳用	有効成分	トジナメラン
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	876313
提出年月		令和 4 年 1 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
ショック, アナフィラキシー	5	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))	8	妊婦または授乳婦に接種した際の安全性	9
心筋炎, 心膜炎	6				
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					—

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	11
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査 (5～11歳の小児の被接種者)	11
製造販売後臨床試験 (C4591005)	11
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)	11
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)	12
5～11歳の小児を対象とした特定使用成績調査 (C4591032)	14
海外第2/3相試験 (C4591001)	14
妊婦対象海外第2/3相試験 (C4591015)	15
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	—

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	17
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供 (5～11歳の小児の被接種者)	17
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供	17
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そのご家族へ) の作成と提供	17
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	18
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)	18

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年1月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目22番7号
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 原田 明久

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2021年2月14日 ②2022年1月21日	薬効分類	876313
再審査期間	8年	承認番号	①30300AMX00231000 ②30400AMX00015000
国際誕生日	2020年12月19日		
販売名	①コミナティ筋注 ②コミナティ筋注5～11歳用		
有効成分	トジナメラン		
含量及び剤型	①1バイアル（0.45 mL）中にトジナメラン0.225 mgを含有する注射剤 ②1バイアル（1.3 mL）中にトジナメラン0.130 mgを含有する注射剤		
用法及び用量	①本剤を日局生理食塩液1.8 mLにて希釈する。 初回免疫の場合、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、1回0.3mLを筋肉内に接種する。 ②本剤を日局生理食塩液1.3 mLにて希釈する。 1回0.2 mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。		
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症の予防		
承認条件	<p>①</p> <ol style="list-style-type: none"> 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 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。 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。 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。 〈初回免疫〉 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認 		

	<p>取得から起算して6ヵ月とする。上記2、3又は5に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。</p> <p>②</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。 3. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。 4. 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。 5. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。 6. 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して9ヵ月とする。
<p>備 考</p>	<p>コミナティ筋注は、2021年2月に医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目である。</p> <p>2021年11月11日に追加免疫に関する用法及び用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得。</p> <p>2022年1月21日に小児（5-11歳）用製剤に関する医薬品製造販売承認取得（コミナティ筋注5～11歳用）。</p>

変更の履歴

前回提出日：

令和4年1月21日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）および被接種者向け資材（新型コロナワクチンコミナティを接種される方とそのご家族へ）の改訂
2. 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）の改訂

変更理由：

1. 追加免疫（3回目接種）に際して、初回免疫（1回目、2回目接種）で使用した新型コロナウイルスワクチンの種類に関わらず本剤の接種が可能であることを明確にするため
2. イラストの変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック, アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外において初めて緊急供給の仮承認を取得した2020年12月1日以降、2020年12月31日までの間にアナフィラキシー関連事象（MedDRA SMQ アナフィラキシー反応（狭域および広域））として824例1245件が報告され、このうち314件が重篤であった*。また、MedDRA SMQ アナフィラキシー反応（狭域）に該当する事象は43例43件報告され、アナフィラキシー反応32件、アナフィラキシー様反応5件、アナフィラキシーショック4件、循環虚脱およびショック症状各1件であった*。43例中13例は喘息、アナフィラキシーまたは過敏症の既往を有していた。 製造販売後の使用経験において重篤なアナフィラキシー、アナフィラキシーショックが報告されていることおよびショック、アナフィラキシーは生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要となることから重要な特定されたリスクとした。 *推定出荷数量（2020年12月1日～2020年12月31日）：約26,079,300回接種分</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（特定使用成績調査）（C4591019 および C4591032） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動により、アナフィラキシーの発現状況に関する情報を幅広く収集するため。 ・ 使用成績調査において情報収集を行うため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2.接種不相当者」、「8.重要な基本的注意」、「9.1 接種要注意者」、「11.1 重大な副反応」の項およびワクチン接種を受ける人へのガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 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 3. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機関に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。 ・ 本リスクに関する情報を医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、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）および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）で提供し、本

	<p>剤接種時におけるショック、アナフィラキシーについて注意喚起を行い、被接種者の安全性確保を図るため。</p>
<p>心筋炎、心膜炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）が心筋炎、心膜炎を引き起こす作用機序は明らかではない。しかしながら、以下の理由から重要な特定されたリスクとした。 海外において、コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している^{a)}。 国内においては、接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された^{b)}。 また、接種開始から2021年11月14日までに報告された心筋炎、心膜炎に関する国内副反応疑い報告*において、重篤な心筋炎、心膜炎の副反応疑いが281件報告されており**、専門家の因果関係評価において本剤と事象との因果関係が否定できないと評価された報告はないものの、その中には致命的な転帰に至った症例が報告されている^{b)}。</p> <p>a) Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults. b) 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23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）資料</p> <p>*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第68条の10第1項に基づき、「重篤」と判断された症例について報告されたもの **国内における推定接種回数（2021年2月17日～2021年11月14日）：163,059,502回接種（1回目・2回目接種合計）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（特定使用成績調査）（C4591032） 2. 海外第2/3相試験（C4591001） 3. 妊婦対象海外第2/3相試験（C4591015） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動により、心筋炎、心膜炎の発現状況に関する情報を幅広く収集するため。 ・ 使用成績調査および海外臨床試験において、心筋炎、心膜炎に関する情報を収集するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8.重要な基本的注意」、「11.1 重大な副反応」、「15.その他の注意」の項およびワクチン接種を受ける人へのガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 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そのご家族へ）の作成と提供 3. 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機関に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。 ・ 本リスクに関する情報を医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、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そのご家族へ）および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）で提供し、本剤接種時における心筋炎、心膜炎について注意喚起を行い、被接種者の安全性確保を図るため。
--	--

重要な潜在的リスク

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））

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の臨床試験において報告されていないものの、以下の報告を踏まえ、本剤の接種を受けた者が SARS-CoV-2 感染症に罹患した場合、VAED/VAERD により重症化する可能性があると考えられることから重要な潜在的リスクとした。

SARS-CoV-1 ワクチン候補を評価するために開発された動物モデル（マウス、フェレットおよび非ヒト霊長類）では、一部の研究で生ワクチン接種後のウイルス曝露時に疾患増強が認められた。また一部の MARS ワクチン候補において、マウスモデルで疾患増強が認められた^{a) b)}。

疾患増強の潜在的なメカニズムは、T 細胞媒介性（Th1 よりも Th2 による免疫病理学的反応）と抗体媒介性（中和活性が不十分な抗体反応が導く免疫複合体の形成および補体の活性化もしくは Fc を介したウイルス侵入の増加）の両方であると考えられている^{c)}。

a) Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting:

Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. Vaccine 2020; 38(31):4783-91.

b) Haynes BF, Corey L, Fernandes P, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. Sci Transl Med 2020;12(568):eabe0948

c) Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. Science 2020;368(6494):945-6.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 製造販売後臨床試験（C4591005）
 2. 使用成績調査 [一般使用成績調査（C4591006）および特定使用成績調査（C4591019 および C4591032）]
 3. 海外第 2/3 相試験（C4591001）

【選択理由】

- ・ 本剤接種後の長期的な安全性情報を収集し、慎重に評価することを目的に、製造販売後臨床試験および本剤承認後の使用実態下において、ワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）およびワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）の発現の有無を確認するため。また、海外臨床試験から情報収集を行うため。なお、本邦においてワクチン接種情報を有する医療情報データベースは承認時点で存在しないが、将来的に当該事象の評価が可能なデータベースが整備された場合には製造販売後データベース調査の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動は行わない。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

- ・ 本リスクに関する情報を医療従事者向け資材（適正使用ガイド）で提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

重要な不足情報

妊婦または授乳婦に接種した際の安全性

重要な不足情報とした理由：

妊娠と SARS-CoV-2 による感染症の重症化との明確な関連性を示す報告はないが、海外では妊婦の重症化や、まれに児への経胎盤的な子宮内感染が起こることを示唆する報告もある（MMWR 2020: 69; 1641-47, MMWR 2020: 69; 1635-40）。その他、産後、新生児や乳児への感染も想定される。また、国内では、産婦人科関連学会から、妊婦へのコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）接種を時期を問わず推奨する旨の声明が出されており、本剤の接種が見込まれる^{a)}。本剤の生殖発生毒性試験において安全性上の懸念は認められていないものの、妊婦または授乳婦は承認前の臨床試験からはいずれも除外され、これまでの使用経験は少なく、妊婦または授乳婦に対する臨床上の安全性プロファイルは不明であるため、重要な不足情報とした。

a) 日本産科婦人科学会 令和3年8月14日新型コロナウイルス（メッセンジャーRNA）ワクチンについて（第2報）

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 使用成績調査 [一般使用成績調査（C4591006）および特定使用成績調査（C4591019）]
 2. 妊婦対象海外第2/3相試験（C4591015）

【選択理由】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動により、妊婦または授乳婦に接種した際の副反応発現状況を把握するため。
- ・ 使用成績調査および海外臨床試験において情報収集を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項およびワクチン接種を受ける人へのガイドに記載し注意喚起する。

【選択理由】

- ・ 医療機関に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副反応，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（5～11歳の小児の被接種者）	
	実施期間：小児（5～11歳）用製剤の販売開始後6ヵ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後2ヵ月以内
製造販売後臨床試験（C4591005）	
	<p>本剤の製造販売承認取得後、「日本人健康成人を対象とした COVID-19 に対する SARS-COV-2 RNA ワクチンの安全性，忍容性および免疫原性を評価する第 1/2 相，プラセボ対照，無作為化，観察者盲検試験」（C4591005 試験）を製造販売後臨床試験に切り替え継続実施する。</p> <p>【安全性検討事項】 ワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）およびワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）</p> <p>【目的】 20～85 歳の健康成人を対象に，本剤 2 回目接種 12 ヶ月後まで追跡し，追跡期間中に認められた重篤な有害事象および COVID-19 の情報を収集し，長期の安全性および免疫原性を評価する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：承認日～2022 年 2 月 対象者数：160 例（本剤：120 例，プラセボ：40 例）</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤は新規性の高いワクチンであり，承認時までには得られる接種後の長期的な安全性情報は限られている。本試験は国内第 1/2 相試験として開始しており，承認時点で製造販売後臨床試験に切り替え，本剤接種後の長期的な安全性および COVID-19 の情報を収集する。また，6 ヶ月時，12 ヶ月時に，免疫原性評価のための採血を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時，安全性定期報告時および試験終了時に安全性の検討および報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 本試験の結果を踏まえ，新たな安全性にかかわる懸念等が確認された場合または安全性検討事項に対するリスクが明らかになった場合，医薬品リスク管理計画書の見直しを行い，更なる検討が必要と判断する場合には，追加の医薬品安全性監視活動またはリスク最小化策の実施要否を検討する。</p>
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）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）およびワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD） ・ 妊婦または授乳婦に接種した際の安全性 <p>【目的】 本剤の製造販売承認後早期に接種される医療従事者（厚生労働省科学研究班が実施する先行接種</p>

	<p>者健康状況調査の参加者)を対象に、本剤による初回免疫の最終接種 28 日(先行接種者健康状況調査の観察期間終了日)経過後翌日から、本剤による初回免疫の最終接種 12 ヶ月後までの 11 ヶ月間追跡し、追跡期間中に認められた重篤な有害事象および COVID-19 情報を収集する。追加免疫を実施しなかった場合には、追跡期間中の本剤初回免疫後の長期的な安全性を確認する。</p> <p>追加免疫を実施した場合には、追加免疫の接種前日までの本剤初回免疫後の長期的な安全性を確認すると共に、追加免疫後も継続して重篤な有害事象および COVID-19 情報を収集する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間:先行接種者健康状況調査の観察期間を最初に終了した症例の観察期間終了日翌日から本調査の最終調査対象者の観察期間終了まで(2021年3月~2022年8月を予定)</p> <p>観察期間:本剤による初回免疫の最終接種 28 日(先行接種者健康状況調査の観察期間終了日)後翌日からの 11 ヶ月間</p> <p>目標症例数:先行接種者健康状況調査の参加者(最大 20,000 例)のうち、本剤による初回免疫の最終接種 28 日後から本剤による初回免疫の最終接種 12 ヶ月後までの 11 ヶ月間の追跡調査への参加に同意が得られた登録条件を満たす被接種者全例</p> <p>実施方法:EDC システムを用いる</p> <p>主な調査項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間中に発現した重篤な有害事象および詳細情報 ・COVID-19 病原体検査情報および COVID-19 情報 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤は新規性の高いワクチンであり、承認時までには得られる接種後の長期的な安全性情報は限られている。疾患増強および呼吸器疾患増強のリスクを含め、本剤による初回免疫後の長期的な安全性情報を収集して慎重に評価するため、本剤による初回免疫の最終接種 28 日(先行接種者健康状況調査の観察期間終了日)後翌日から 11 ヶ月後までの追跡調査を行う。なお、追加免疫を実施した場合には、追加免疫の接種前日までの本剤初回免疫後の長期的な安全性を確認すると共に、追加免疫の接種後も継続して重篤な有害事象および COVID-19 情報を収集する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>報告書作成時、安全性定期報告時および調査終了時に安全性の検討および報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>本調査の結果を踏まえ、新たな安全性にかかわる懸念等が確認された場合または安全性検討事項に対するリスクが明らかになった場合、医薬品リスク管理計画書の見直しを行い、更なる検討が必要と判断する場合には、追加の医薬品安全性監視活動またはリスク最小化策の実施要否を検討する。</p>
<p>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)</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ ワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED) およびワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) ・ 妊婦または授乳婦に接種した際の安全性 <p>【目的】</p> <p>使用実態下において、本剤を接種した COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を</p>

有する者を対象に、本剤接種後に認められる有害事象および COVID-19 情報を収集し、その安全性を確認する。

【実施計画】

調査期間：最初の登録症例の 1 回目接種開始日から最終登録症例の観察期間終了日まで（2021 年 4 月～2021 年 12 月を予定）

目標症例数：1,000 例

観察期間：1 回目接種日から 2 回目接種後 28 日（約 7 週間）

（1 回目接種のみの場合は、1 回目接種後 28 日まで）

実施方法：EDC システムを用いた中央登録方式

主な調査項目：

- ・ 観察期間中に発現した全ての有害事象および詳細情報
- ・ 局所反応および全身反応（被接種者が記録する健康観察日誌を使用）
- ・ COVID-19 病原体検査情報および COVID-19 情報

【実施計画の根拠】

本剤は新規性の高いワクチンであり、製造販売承認時までに得られる日本人の安全性情報は限定的である。製造販売承認取得後の本剤の接種対象者は広範囲であると想定されることから、製造販売後に安全性情報を収集する必要性は高いと考える。

製造販売承認直後には医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査が計画されていることを考慮し、対象者の重複を避けること、および国内臨床試験の計画内容を踏まえ、既存の安全性情報がない国内の 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に特定使用成績調査を行う。

【目標症例数設定根拠】

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への接種時期を考慮すると、本調査の実施時期は限定されると考えられる。加えて、本調査は被接種者に対して同意説明、健康観察日誌の記載依頼および日誌回収の計画があることから、医療機関の負担が大きいことが想定される。これら実施可能性の観点から、目標症例数は 1,000 例に設定した。

本剤を 1 回でも接種した症例を 1,000 例収集できた場合、真の確率が 0.3% で発現する事象を 95% の確率で少なくとも 1 例観測することが可能である。また、C4591001 試験で得られた at risk 集団に対する安全性解析の結果から、56 歳以上の集団と 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集団間で、安全性プロファイルは変わらないことが想定されている。現在までに C4591001 試験で得られている 56 歳以上の集団の安全性データに基づくと、本剤接種後に発現した重度の有害事象の発現率は 0.1%（嘔吐、下痢）～2.8%（疲労）の範囲であったことから、1,000 例の安全性情報を収集することでこれらの事象を確認できると考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

報告書作成時、安全性定期報告時および調査終了時に安全性の検討および報告を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

本調査の結果を踏まえ、新たな安全性にかかわる懸念等が確認された場合または安全性検討事項に対するリスクが明らかになった場合、医薬品リスク管理計画書の見直しを行い、更なる検討が必要と判断する場合には、追加の医薬品安全性監視活動またはリスク最小化策の実施要否を検討する。

5～11 歳の小児を対象とした特定使用成績調査 (C4591032)

【安全性検討事項】

- ・ ショック, アナフィラキシー
- ・ 心筋炎, 心膜炎
- ・ ワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED) およびワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD)

【目的】

使用実態下において, 小児 (5～11 歳) 用製剤を初めて接種した 5～11 歳 (接種日時点) の小児 (基礎疾患を有する小児も含む) を対象に, 小児 (5～11 歳) 用製剤接種後に認められる有害事象, 局所反応, 全身反応および COVID-19 情報を収集し, その安全性を早期に確認する。

【実施計画】

調査期間: 最初の登録症例の 1 回目接種開始日から最終登録症例の観察期間終了日まで

目標症例数: 検討中

観察期間: 1 回目接種日から 2 回目接種後 28 日 (約 7 週間)

(1 回目接種のみの場合は, 1 回目接種後 28 日まで)

実施方法: EDC システムを用いた中央登録方式

主な調査項目:

- ・ 観察期間中に発現した全ての有害事象および詳細情報
- ・ 局所反応および全身反応 [被接種者 (保護者または法的代理人) が記録する健康観察日誌を使用]
- ・ COVID-19 病原体検査情報および COVID-19 情報

【実施計画の根拠】

小児を対象に実施した海外臨床試験 (C4591007 試験) で得られた結果から, 新たに追加された安全性検討事項はなかったが, 製造販売承認時までに国内の 5～11 歳の小児での接種後の安全性情報はなく, 製造販売後に安全性情報を収集する必要性は高いと考える。基礎疾患を有する小児も含め, 国内の 5～11 歳の小児の安全性を確認する目的で特定使用成績調査を行う。

【目標症例数設定拠】

検討中

【節目となる予定の時期及びその根拠】

報告書作成時, 安全性定期報告時および調査終了時に安全性の検討および報告を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

本調査の結果を踏まえ, 新たな安全性にかかわる懸念等が確認された場合または安全性検討事項に対するリスクが明らかになった場合, 医薬品リスク管理計画書の見直しを行い, 更なる検討が必要と判断する場合には, 追加の医薬品安全性監視活動またはリスク最小化策の実施要否を検討する。

海外第 2/3 相試験 (C4591001)

【安全性検討事項】

- 心筋炎, 心膜炎
- ワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED) およびワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD)

【目的】

疾患増強の潜在的リスクを考慮し, 試験の中で COVID-19 の追加サーベイランスを実施する。

	<p>また、追加免疫を受けた被験者における追加接種時および接種後の安全性情報を収集する。</p> <p>【実施計画概要】</p> <p>全被験者を対象に重症度に関する情報を含む COVID-19 の発症について追跡調査し、SARS-CoV-2 抗原に特異的な抗体および SARS-CoV-2 中和抗体価測定用に採血する。被験者に COVID-19 を疑う症状が発現した場合、COVID-19 発症およびその後の回復期に来院する。これらの来院時に抗原抗体測定用の検体〔鼻部（鼻孔）スワブおよび血液〕を採取し、COVID-19 関連の臨床および臨床検査情報（医療機関における診断を含む）を記録する。非盲検のモニターを含む DMC（Data Monitoring Committee）をサポートする非盲検チームが重症 COVID-19 症例のデータ受領時に重症症例をレビューし、COVID-19 の潜在的な症例に関する有害事象を少なくとも週 1 回確認する。また、追加免疫を受けた被験者を対象に追加接種後 1 ヶ月間の有害事象と追加接種後 6 ヶ月間の重篤な有害事象を収集する。</p> <p>【目標症例数】</p> <p>本剤接種者：21,999 例、プラセボ：本剤接種者と同数</p> <p>〔12 歳から 15 歳の年齢層、約 2,000 例（本剤接種群として 1,000 例）を別途追加〕</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時および試験終了時に安全性の検討および報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>本試験の結果を踏まえ、新たな安全性にかかわる懸念等が確認された場合または安全性検討事項に対するリスクが明らかになった場合、医薬品リスク管理計画書の見直しを行い、更なる検討が必要と判断する場合には、追加の医薬品安全性監視活動またはリスク最小化策の実施要否を検討する。</p>
--	--

妊婦対象海外第 2/3 相試験（C4591015）

	<p>【安全性検討事項】</p> <p>心筋炎、心膜炎 妊婦または授乳婦に接種した際の安全性</p> <p>【目的】</p> <p>18 歳以上の健康な妊婦を対象として、本剤の安全性、忍容性および免疫原性を評価する。</p> <p>【実施計画概要】</p> <p>本試験は、国際共同第 2/3 相、プラセボ対照、無作為化、観察者盲検試験（C4591015 試験）であり、妊娠 24-34 週に本剤またはプラセボを接種した約 700 例の 18 歳以上の健康な妊婦における安全性、忍容性、免疫原性を評価する。被験者は本剤群またはプラセボ群に 1:1 で無作為に割り付ける。</p> <p>第 2 相パートには約 200 例の妊婦を組み入れ、妊娠 27-34 週時に本剤群またはプラセボ群に 1:1 で無作為に割り付ける。独立評価委員会（IRC：Independent Review Committee）は第 2 相パートの被験者全員の 2 回目接種後 7 日までの安全性データを評価する。</p> <p>第 3 相パートには約 500 例の妊娠 24-34 週の妊婦を組み入れ、本剤群またはプラセボ群に 1:1 で無作為に割り付け、本剤の安全性、忍容性および免疫原性を評価する。第 3 相パートは、最初の 200 例が第 2 相パートに組み入れられた後に実施する。</p> <p>【目標症例数】</p> <p>第 2 相パートは約 200 例、第 3 相パートは約 500 例の健康な妊婦を登録する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p>
--	--

<p>安全性定期報告時および試験終了時に安全性の検討および報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>本調査の結果を踏まえ、新たな安全性にかかわる懸念等が確認された場合または安全性検討事項に対するリスクが明らかになった場合は、医薬品リスク管理計画書の見直しを行い、更なる検討が必要と判断する場合には、追加の医薬品安全性監視活動またはリスク最小化策の実施要否を検討する。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書およびワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（5～11歳の小児の被接種者）	
	実施期間：小児（5～11歳）用製剤の販売開始後6ヵ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後2ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック，アナフィラキシー，ワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）およびワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD），心筋炎，心膜炎</p> <p>【目的】 本剤の有効性，安全性情報，ショック，アナフィラキシーおよびワクチン接種に伴う疾患増強（VAED）およびワクチン関連の呼吸器疾患増強（VAERD）および心筋炎，心膜炎に関する情報を医療従事者に提供し，本剤の適正使用を促し，安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】 本剤専用の医療従事者向けサイト（ファイザー新型コロナウイルスワクチン医療従事者専用サイト）に掲載するとともに本剤納入先に提供し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において，資材提供状況および副反応の発現件数と接種数の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，追加の資材作成等について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
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	
	<p>【安全性検討事項】 ショック，アナフィラキシー，心筋炎，心膜炎</p> <p>【目的】 被接種者やその家族に対し，本剤の有効性，安全性情報，接種後の注意事項およびショック，アナフィラキシーについて説明し，本剤接種時におけるショック，アナフィラキシーおよび心筋炎，心膜炎について注意喚起を行い，被接種者の安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】 本剤専用の医療従事者向けサイト（ファイザー新型コロナウイルスワクチン医療従事者専用サイ</p>

	<p>ト)に掲載するとともに本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において、資材提供状況および副反応の発現件数と接種数の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成等について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>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</p>	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎</p> <p>【目的】 小児の被接種者やその保護者に対し、本剤の有効性、安全性情報、接種後の注意事項およびショック、アナフィラキシーについて平易に説明し、本剤接種時におけるショック、アナフィラキシーおよび心筋炎、心膜炎について注意喚起を行い、小児の被接種者の安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】 本剤専用の医療従事者向けサイト（ファイザー新型コロナウイルスワクチン医療従事者専用サイト）に掲載するとともに本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において、資材提供状況および副反応の発現件数と接種数の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成等について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>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）</p>	
	<p>【目的】 コミナティ筋注5～11歳用の市販直後調査期間における5～11歳を対象とする副反応集計一覧を作成し、医療従事者に提供することでコミナティ筋注5～11歳用の適正使用を促し、安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】 コミナティの医療従事者向けサイト（ファイザー新型コロナウイルスワクチン医療従事者専用サイト）に掲載するとともにコミナティ筋注5～11歳用の納入先に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時において、資材提供状況および副反応の発現件数と接種数の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、コミナティ筋注5～11歳用の市販直後調査期間以降の継続等について検討する。</p> <p>報告の予定時期：市販直後調査（5～11歳）終了時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副反応，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，評価，分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（12歳以上の被接種者）	該当なし	販売開始から毎月	終了	作成済（2021年10月提出）
市販直後調査（5～11歳の小児の被接種者）	該当なし	小児（5～11歳）用製剤の販売開始から毎月	小児（5～11歳）用製剤の販売開始時より実施予定	小児（5～11歳）用製剤の販売開始から8ヵ月以内
製造販売後臨床試験（C4591005）	160例（本剤：120例，プラセボ：40例）	・報告書作成時 ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	報告書作成時，安全性定期報告時および試験終了時
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）	先行接種者健康状況調査の参加者（最大20,000例）のうち，本剤による初回免疫の最終接種28日後翌日から本剤による初回免疫の最終接種12ヵ月後までの11ヵ月間の追跡調査への参加に同意が得られた登録条件を満たす被接種者全例	・報告書作成時 ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	報告書作成時，安全性定期報告時および調査終了時
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）	1,000例	・報告書作成時 ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	報告書作成時，安全性定期報告時および調査終了時
5～11歳の小児を対象とした特定使用成績調査（C4591032）	検討中	・報告書作成時 ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	計画中	報告書作成時，安全性定期報告時および調査終了時
海外第2/3相試験	本剤接種者：21,999例	・安全性定期報告時	実施中	安全性定期報

(C4591001)	プラセボ：本剤接種者 と同数 [12歳から15歳の年 齢層，約2,000例（本 剤接種群として1,000 例）を別途追加]	・最終報告書作成時		告時および試 験終了時
妊婦対象海外第2/3相 試験（C4591015）	第2相パートは約200 例，第3相パートは約 500例の健康な妊婦	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	安全性定期報 告時および試 験終了時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書およびワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（12歳以上の被接種者）	実施期間：販売開始後6ヵ月間 評価の予定時期：販売開始から毎月 報告の予定時期：販売開始から8ヵ月以内	終了
市販直後調査による情報提供（5～11歳の小児の被接種者）	実施期間：小児（5～11歳）用製剤の販売開始後6ヵ月間 評価の予定時期：小児（5～11歳）用製剤の販売開始から毎月 報告の予定時期：小児（5～11歳）用製剤の販売開始から8ヵ月以内	小児（5～11歳）用製剤の販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施中
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	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施中

方とそご家族へ) の作成と提供		
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	安全性定期報告書提出時	小児(5~11歳)用製剤に関する医薬品製造販売承認取得時より実施予定
副反応発現状況の定期的な公表(12歳以上の被接種者)	安全性定期報告書提出時	終了
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)	市販直後調査(5~11歳)終了時	小児(5~11歳)用製剤の販売開始時より実施予定