

特例承認に係る報告書

令和5年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] コミナティ筋注 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: 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4年10月13日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にトジナメランを 0.130 mg 含有する注射剤
②1バイアル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
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10 の 2) その他の医薬品 ((10) の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
- [特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 の規定に基づく第 14 条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1月13日付け薬生薬審発 0113 第5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 5～11 歳の小児における追加免疫について、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する一定の有効性は期待できる可能性はあり、安全性についてもこれまでと同様に許容可能と考えられる。

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

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する。

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

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

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。

初回免疫の場合として、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。

追加免疫の場合として、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。

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. 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2月6日

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

申請品目

- [販売名] コミナティ筋注 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: 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4年10月13日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にトジナメランを 0.130 mg 含有する注射剤
②1バイアル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

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する。

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

[申請時の用法及び用量]

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

本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。

初回免疫の場合として、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。

追加免疫の場合として、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。

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 1
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
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 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
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 4

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	5
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	16
9. 総合評価.....	17

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

2020年1月以降のCOVID-19の世界的な流行に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、ワクチン接種を含む種々の感染対策が講じられているが、SARS-CoV-2 遺伝子の突然変異の結果、感染性・伝播性・抗原性・病原性が変化した変異株が次々と出現することでSARS-CoV-2の感染拡大の波が繰り返され、未だ流行の収束には至っていない。2022年に世界的に流行したオミクロン株は、起源株からのウイルスの抗原性の変化により、既存のワクチン接種後に得られる免疫を回避するため、ワクチンの有効性が減弱することが報告されている（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63等）。このような状況を踏まえ、オミクロン株に対応するワクチンの開発が進められた。本邦では、2023年2月時点で、オミクロン株対応ワクチンとして、コミナティRTU筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1 及び2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）、及びスパイクバックス筋注（2価：起源株／オミクロン株 BA.1 及び2価：起源株／オミクロン株 BA.4-5）が製造販売承認されているが、対象年齢はそれぞれ12歳以上及び18歳以上であり、12歳未満の小児に使用可能なオミクロン株対応ワクチンはない。

海外では、コミナティ筋注5～11歳用の2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の追加免疫に係る適応について、2022年10月12日に米国で緊急使用許可が承認され、同年11月10日に欧州で条件付き製造販売承認の一部変更が承認された。

今般、本邦においても、5～11歳の小児における2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われ、本審査中に、12歳以上を対象とした2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）追加免疫に係る海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591044 試験コホート2）の免疫原性及び安全性の中間解析結果が提出された。なお、5～11歳の小児を対象とした2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の追加免疫に係る海外第Ⅱ相試験（C4591048 試験サブ試験D）は2022年9月に開始され、2023年2月時点で実施中である。

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1月13日付け薬生薬審発0113第5号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において追加される2価ワクチン（起源株／オミクロン株 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価ワクチンであり、5～11歳の小児用の製剤である。

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／オミクロン株 BA.4-5）」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。

製剤の製造工程は、原薬の希釈工程を除き、本2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の親ワクチンである「コミナティ筋注5～11歳用（1価：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親ワクチンと異なるものの、当該工程のパラメータは、親ワクチンの原薬の希釈工程において原薬の濃度調製のために注射用水と混合する工程パラメータと同一であり、親ワクチンでバリデートされた製造工程である。本製造方法により、2種の原薬のmRNA比は均等に混合されること及び2種の原薬を混合しても同じ品質特性の製剤を製造可能なことが確認されている。

製剤の規格及び試験方法は、親ワクチンと同じ規格にトジナメラン及びファムトジナメランの比率を確認するための規格であるRNA比が追加されている。

2.R 機構における審査の概略

提出された資料に基づき審査を行った結果、2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の品質に関して特段の問題は認められなかった。

2.R.1 製剤の有効期間について

2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の有効期間は、申請時点では、親ワクチンと同じ12カ月と設定されていたが、本審査中に親ワクチンの有効期間が18カ月に延長されたことに伴い、2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の有効期間も18カ月に延長された。しかしながら、現時点で2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）を用いた長期保存試験の18カ月時点の結果は得られていない。申請者は、2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の有効期間について以下のように説明している。

親ワクチン及び2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の品質特性は類似しており、安定性プロファイルも類似すると考えられることから、有効期間を親ワクチンと同じ18カ月と設定することは可能と考える。なお、継続中の2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の長期保存試験において18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、2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）の有効期間を親ワクチンと同様に $-75\pm 15^{\circ}\text{C}$ で保存するとき18カ月と設定することは許容可能である。ただし、継続中の2価ワクチン（起源株／オミクロン株 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」はコミナティ筋注の初回承認時に評価済みであるとされ¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はコミナティ筋注の初回承認時に評価済みであるとされ¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請において「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ コミナティ筋注 特例承認に係る報告書（令和3年2月8日）

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4591044 試験コホート 2）の中間解析結果が提出された。

表 1 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	C4591044 試験コホート 2	Ⅱ/Ⅲ	親ワクチン 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	530 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Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1～4：C4591044 試験コホート 2、実施期間：2022 年 8 月～継続中（データカットオフ日：2022 年 10 月 12 日））

親ワクチン 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 5～12 カ月経過した 12 歳以上の健康人（目標例数 500 例（12～17 歳：100 例、18～55 歳：200 例（各用量群 100 例）、55 歳超 200 例（各用量群 100 例））を対象に、2 価ワクチン 30 又は 60 µg 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た臨床試験であり、12～17 歳の年齢層は非盲検非対照試験、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 25 施設で実施された。

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。

本審査中には、12～17 歳の年齢層の安全性データ及び 18～55 歳及び 55 歳超の年齢層の免疫原性（30 µg 群のみ）及び安全性データが提出された。

12～17 歳の年齢層について、本試験に組み入れられ治験薬が接種された 108 例のうち、インフォームドコンセントが得られていない 1 例を除く 107 例が安全性解析対象集団とされた。

18～55 歳の年齢層について、無作為化された 214 例（30 µg 群 104 例、60 µg 群 110 例）のうち、213 例（30 µg 群 103 例、60 µg 群 110 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。30 µg 群に割り付けられた 104 例のうち、7 例（治験薬が接種されなかった 1 例及び治験薬接種後に有効かつ確定的な免疫原性の結果が 1 回も得られなかった 7 例（重複含む））を除く 97 例が全免疫原性解析対象集団とされた。また、30 µg 群に割り付けられた 104 例のうち、9 例（治験薬が接種されなかった 1 例、組み入れ基準に合致しなかった 5 例及び治験薬接種後の規定された期間（28～42 日）内に有効かつ確定的な免疫原性の結果が 1 回も得られなかった 9 例、その他の重要なプロトコル逸脱 5 例（重複含む））を除く 95 例が評価可能免疫原性解析対象集団とされた。

55 歳超の年齢層について、無作為化された 208 例（30 µg 群 106 例、60 µg 群 102 例）全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。30 µg 群に割り付けられた 106 例のうち、治験薬接種後に有効かつ確定的な免疫原性の結果が 1 回も得られなかった 1 例を除く 105 例が全免疫原性解析対象集団とされた。また、30 µg 群に割り付けられた 106 例のうち、治験薬接種後の規定された期間（28～42 日）内に有効かつ確定的な免疫原性の結果が 1 回も得られなかった 4 例を除く 102 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、C4591031 試験サブ試験 E の 18～55 歳及び 55 歳超の年齢層の 2 価

ワクチン（起源株／BA.1）を 30 µg 接種された被験者集団から 100 例の被験者データが参照群として抽出され、C4591044 試験コホート 2 で得られた結果と記述的に比較検討することとされた。参照群の抽出においては、SARS-CoV-2 感染歴の有無別の被験者の割合を C4591044 試験コホート 2 の被験者集団と可能な限り近付けるために、C4591031 試験サブ試験 E の評価可能免疫原性解析対象集団のうち、治験薬接種前に SARS-CoV-2 感染歴のある被験者のデータは全て採用することとされ、残りは SARS-CoV-2 感染歴のない被験者から無作為に抽出された。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬接種 1 カ月後までに SARS-CoV-2 感染歴のない集団及び SARS-CoV-2 感染歴の有無を問わない集団における SARS-CoV-2 のオミクロン株 BA.4-5 系統、オミクロン株 BA.1 系統及び参照株に対する「中和抗体価（50%中和抗体価）の GMT」、「治験薬接種前の中和抗体価に対する接種後の中和抗体価の GMFR」及び「治験薬接種後の抗体応答率（治験薬接種前の中和抗体価（定量下限未満の場合は定量下限値）よりも 4 倍以上上昇した被験者の割合）」とされた。

評価可能免疫原性解析対象集団における主要評価項目の結果は表 2 及び表 3 のとおりであった。

表 2 SARS-CoV-2 血清中和抗体価（評価可能免疫原性解析対象集団）

		2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）30 µg				参照群：C4591031 試験サブ試験 E 2 価ワクチン（起源株／BA.1）30 µg			
		n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]	n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]	n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]	n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]
治験薬接種 1 カ月後までの SARS-CoV-2 感染歴なし									
		18～55 歳 (N=32)		55 歳超 (N=40)		18～55 歳 (N=67)		55 歳超 (N=64)	
BA.4/ BA.5	接種前 GMT	32	54.5 [41.3, 71.9]	40	76.0 [54.7, 105.7]	67	79.7 [62.7, 101.1]	63	99.1 [78.1, 125.8]
	接種 1 カ月後 GMT	32	1029.6 [702.6, 1508.9]	40	1668.1 [1089.6, 2553.7]	67	740.6 [557.2, 984.2]	64	566.7 [466.2, 719.9]
	GMFR	32	18.9 [12.8, 27.8]	40	21.9 [14.2, 33.8]	67	9.3 [7.2, 12.1]	63	5.8 [4.5, 7.5]
BA.1	接種前 GMT	32	52.6 [34.0, 81.3]	40	84.7 [55.7, 128.6]	67	99.3 [75.4, 130.8]	64	114.5 [82.4, 159.3]
	接種 1 カ月後 GMT	32	910.9 [634.8, 1307.1]	40	1481.5 [1020.3, 2151.2]	67	1338.6 [998.9, 1793.9]	64	944.7 [746.2, 1196.1]
	GMFR	32	17.3 [11.1, 26.9]	40	17.5 [12.2, 25.1]	67	13.5 [10.3, 17.7]	64	8.2 [6.1, 11.2]
参照株	接種前 GMT	32	455.3 [286.2, 724.2]	40	881.9 [601.6, 1292.7]	67	873.5 [682.8, 1117.3]	64	1028.9 [795.8, 1330.3]
	接種 1 カ月後 GMT	32	6431.7 [4542.9, 9106.0]	40	8386.3 [6235.4, 11279.2]	67	5763.8 [4550.1, 7301.1]	64	5230.2 [4357.9, 6277.2]
	GMFR	32	14.1 [9.1, 22.0]	40	9.5 [6.4, 14.0]	67	6.6 [5.2, 8.3]	64	5.1 [3.9, 6.5]
治験薬接種 1 カ月後までの SARS-CoV-2 感染歴を問わない									
		18～55 歳 (N=95)		55 歳超 (N=102)		18～55 歳 (N=100)		55 歳超 (N=100)	
BA.4/ BA.5	接種前 GMT	95	338.3 [238.1, 480.7]	101	301.9 [215.6, 422.8]	100	151.5 [113.4, 202.3]	99	225.4 [164.1, 309.6]
	接種 1 カ月後 GMT	95	2839.0 [2150.0, 3748.8]	102	3001.1 [2318.2, 3885.1]	100	1072.0 [816.1, 1408.1]	100	944.5 [733.8, 1215.6]
	GMFR	95	8.4 [6.3, 11.1]	101	9.9 [7.4, 13.2]	100	7.1 [5.7, 8.9]	99	4.2 [3.4, 5.2]
BA.1	接種前 GMT	95	346.0 [240.0, 498.9]	102	365.1 [260.8, 511.1]	100	194.6 [142.4, 266.0]	100	316.3 [215.9, 463.4]
	接種 1 カ月後 GMT	95	2407.2 [1884.9, 3074.2]	102	2656.1 [2089.6, 3376.3]	100	1819.0 [1401.6, 2360.6]	100	1617.7 [1274.7, 2053.0]
	GMFR	95	7.0 [5.3, 9.1]	102	7.3 [5.6, 9.5]	100	9.3 [7.3, 12.0]	100	5.1 [3.9, 6.6]
参照株	接種前 GMT	95	2349.0 [1693.4, 3258.4]	101	2643.1 [1990.8, 3509.1]	100	1338.4 [1056.9, 1695.1]	100	1985.7 [1510.1, 2611.0]
	接種 1 カ月後 GMT	95	11919.3 [9839.1, 14439.3]	102	12103.8 [9992.0, 14662.0]	99	6913.9 [5690.4, 8400.5]	100	7128.6 [5954.4, 8534.3]
	GMFR	95	5.1 [3.9, 6.6]	101	4.6 [3.7, 5.8]	99	5.2 [4.3, 6.3]	100	3.6 [2.9, 4.4]

N：解析対象例数、n：評価時点の抗体価データが得られた例数

表3 SARS-CoV-2血清中和抗体応答率（評価可能免疫原性解析対象集団）

	2価ワクチン（起源株/BA.4-5）30 µg				参照群：C4591031 試験サブ試験 E 2価ワクチン（起源株/BA.1）30 µg			
	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]	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								
	18～55 歳 (N=32)		55 歳超 (N=40)		18～55 歳 (N=67)		55 歳超 (N=64)	
BA.4/ BA.5	26/32	81.3 [63.6, 92.8]	36/40	90.0 [76.3, 97.2]	47/67	70.1 [57.7, 80.7]	31/63	49.2 [36.4, 62.1]
BA.1	23/32	71.9 [53.3, 86.3]	37/40	92.5 [79.6, 98.4]	59/67	88.1 [77.8, 94.7]	44/64	68.8 [55.9, 79.8]
参照株	26/32	81.3 [63.6, 92.8]	30/40	75.0 [58.8, 87.3]	48/67	71.6 [59.3, 82.0]	35/64	54.7 [41.7, 67.2]
治験薬接種 1 カ月後までの SARS-CoV-2 感染歴を問わない								
	18～55 歳 (N=95)		55 歳超 (N=102)		18～55 歳 (N=100)		55 歳超 (N=100)	
BA.4/ BA.5	61/95	64.2 [53.7, 73.8]	72/101	71.3 [61.4, 79.9]	62/100	62.0 [51.7, 71.5]	38/99	38.4 [28.8, 48.7]
BA.1	52/95	54.7 [44.2, 65.0]	65/102	63.7 [53.6, 73.0]	75/100	75.0 [65.3, 83.1]	52/100	52.0 [41.8, 62.1]
参照株	47/95	49.5 [39.1, 59.9]	51/101	50.5 [40.4, 60.6]	59/99	59.6 [49.3, 69.3]	41/100	41.0 [31.3, 51.3]

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

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）²⁾ に基づき評価された。

- 反応原性事象（局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱（38°C以上）、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛））：治験薬接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 有害事象（治験薬接種後 7 日間における反応原性事象を除く）：治験薬接種後 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（安全性解析対象集団）

	事象名	30 µg			60 µg	
		12～17 歳 N=107	18～55 歳 N=102	55 歳超 N=105	18～55 歳 N=110	55 歳超 N=101
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所 反応	全体	75 (70.1)	85 (83.3)	60 (57.1)	103 (93.6)	73 (71.6)
	注射部位疼痛	75 (70.1)	81 (79.4)	59 (56.2)	103 (93.6)	72 (70.6)
	発赤	6 (5.6)	6 (5.9)	3 (2.9)	12 (10.9)	7 (6.9)
	腫脹	8 (7.5)	7 (6.9)	2 (1.9)	17 (15.5)	9 (8.9)
全身 反応	全体	86 (80.4)	77 (75.5)	59 (56.2)	90 (81.8)	64 (63.4)
	疲労	72 (67.3)	64 (62.7)	41 (39.0)	76 (69.1)	54 (53.5)
	頭痛	54 (50.5)	45 (44.1)	31 (29.5)	50 (45.5)	36 (35.6)
	悪寒	25 (23.4)	15 (14.7)	13 (12.4)	30 (27.3)	23 (22.8)
	嘔吐	3 (2.8)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (3.0)
	下痢	7 (6.5)	14 (13.7)	9 (8.6)	14 (12.7)	7 (6.9)
	筋肉痛	28 (26.2)	32 (31.4)	21 (20.0)	46 (41.8)	23 (22.8)
	関節痛	13 (12.1)	17 (16.7)	12 (11.4)	27 (24.5)	15 (14.9)
	発熱 ^{a)}	10 (9.3)	5 (4.9)	8 (7.6)	13 (11.8)	14 (13.9)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38°C以上

治験薬接種 1 カ月後までの有害事象及び副反応の発現状況並びに合計 2 例以上認められた有害事象

²⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>（最終確認日：2023 年 2 月 6 日）

は、表5のとおりであった。

表5 治験薬接種1カ月後までの有害事象及び副反応の発現状況並びに合計2例以上認められた有害事象
(コホート2 安全性解析対象集団)

事象名	有害事象					副反応				
	30 µg			60 µg		30 µg			60 µg	
	12~17 歳 N=107	18~55 歳 N=103	55 歳超 N=106	18~55 歳 N=110	55 歳超 N=102	12~17 歳 N=107	18~55 歳 N=103	55 歳超 N=106	18~55 歳 N=110	55 歳超 N=102
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
全体	8 (7.5)	3 (2.9)	4 (3.8)	9 (8.2)	7 (6.9)	6 (5.6)	1 (1.0)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (1.0)
疲労	3 (2.8)	0 (-)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	3 (2.8)	0 (-)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)
注射部位疼痛	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1.0)
副鼻腔炎	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
筋肉痛	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
頭痛	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (1.9)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
リンパ節症	0 (-)	1 (1.0)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)
呼吸困難	0 (-)	0 (-)	1 (0.9)	0 (-)	1 (1.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

MedDRA v 25.0、N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日（2022年10月12日）までに、重篤な有害事象が1例（55歳超30µg群の呼吸困難）に認められた。当該事象は、データカットオフ時点の転帰は軽快であり、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。

2022年に世界的に流行したオミクロン株は、親ワクチンの追加免疫により一定の有効性の回復は認められるものの、その有効性は過去に流行した変異株（デルタ株）よりも低く、持続期間も短いこと（N Engl J Med 2022; 386: 1532-46、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 255-63）が報告されている。特に、BA.4/BA.5系統は、オミクロン株の他の亜系統よりも感染性及び免疫逃避性が高いこと（Nature 2022; 608: 603-8）が報告されている。それらの状況を踏まえ、親ワクチンを改変したオミクロン株対応ワクチンの開発が進められ、本邦では2023年1月時点で、コミナティ RTU 筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1 及び2価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）及びスパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株 BA.1 及び2価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）が12歳以上に対して使用可能となっている。2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の有効性については、オミクロン株流行期における症候性 SARS-CoV-2 感染に対する予防効果及び COVID-19 様疾患による救急部門受診又は入院に対する予防効果に関する米国の研究報告があり、親ワクチンを接種済みの成人に、追加免疫として2価ワクチン（起源株/BA.4-5）を接種した場合、2価ワクチンを接種しなかった場合と比較して、さらなる予防効果が認められたと報告されている（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1526-30、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 1616-24、MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71:1625-30）。

小児の COVID-19 は比較的軽症であるとされているが、オミクロン株流行期における感染者数の増加に伴い小児でも重症患者数や死亡者数が増加した（厚生労働省 データからわかる—新型コロナウイルス感染症情報—、年代別新規陽性者数（週別）、性別・年代別重症者数（<https://covid19.mhlw.go.jp/>（最終確認日：2023年2月6日））。また、まれではあるが、発熱や多臓器障害を伴う MIS-C/PIMS（小児多系統炎症性症候群）の合併（CDC ホームページ- Health Department-Reported Cases of Multisystem

Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States³⁾) や、SARS-CoV-2 感染後、長期に亘り疲労、頭痛、息切れ等の症状の持続が認められる場合もあることから (Lancet Child Adolesc Health 2022; 6: 240-8)、小児においてもワクチンによる COVID-19 の予防対策は依然として重要である。小児においても親ワクチンの追加免疫により、オミクロン株による症候性 SARS-CoV-2 感染に対して予防効果の回復は認められるとの報告はあるものの (JAMA Netw Open 2022; 5: e2246915)、2023 年 1 月時点でオミクロン株の流行は継続しており、重症者数や死亡者数も増加している状況を踏まえると (厚生労働省 データからわかる—新型コロナウイルス感染症情報—、重症者数の推移、死亡者数の推移 (<https://covid19.mhlw.go.jp/> (最終確認日: 2023 年 2 月 6 日)))、小児に対してもオミクロン株に対応するワクチンを速やかに使用可能とすることは公衆衛生上意義がある。

本申請は、5~11 歳の小児に対する 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の追加に係る申請であるが、当該年齢層を対象とした 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の臨床試験 (C4591048 試験サブ試験 D) 成績は申請時点で得られていない。しかしながら、欧米においては 5~11 歳の小児に対しても 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) が使用可能であり、前述のとおり、5~11 歳の小児に対してもオミクロン株対応ワクチンを速やかに使用可能な状況とすることは意義があることから、本審査中に提出された 12 歳以上を対象とした 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の臨床試験 (C4591044 試験コホート 2) の免疫原性及び安全性データ、これまでに得られているデータ等も踏まえ、5~11 歳の小児に対する 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の有効性及び安全性について審査することとした。また、本審査中に C4591048 試験サブ試験 D の一部の被験者における治験薬接種 1 カ月時点の安全性データが照会事項に対する回答として提示されたことから当該データも確認した (7.R.3 参照)。

本申請で提出された臨床試験成績や親ワクチンのこれまでの知見等を踏まえると、5~11 歳の小児に対しても 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の有効性は期待でき (7.R.2 参照)、安全性プロファイルは親ワクチンと概ね同様 (7.R.3 参照) と考えられたことから、5~11 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臨床的意義があると判断した。

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

7.R.2 有効性について

申請者は 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の有効性について、以下のように説明している。

C4591044 試験コホート 2 の 18~55 歳及び 55 歳超の被験者における 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) 30µg 接種後の中和抗体価の結果は表 2 及び表 3 のとおりであり、2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の追加免疫により、C4591031 試験サブ試験 E における 2 価ワクチン (起源株/BA.1) 接種群と比較して、参照株に対する免疫応答を損なうことなく、BA.4/BA.5 系統に対する免疫応答は改善することが確認された。また、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴 (ベースライン時の N 結合抗体若しくは NAAT 検査の結果又は COVID-19 既往歴に基づく) の有無別の免疫原性の結果は表 6 及び表 7 のとおりであった。感染歴ありの被験者では治験薬接種前の GMT が高いため、抗体応答率は感染歴なしの被験者と比較して低いものの、いずれの集団でも免疫増強が確認された。

³⁾ <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> (最終確認日: 2023 年 2 月 6 日)

表 6 SARS-CoV-2 血清中和抗体価（ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴有無別、評価可能免疫原性解析対象集団）

年齢層		18～55 歳 (N=95)		55 歳超 (N=102)	
		n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]	n	GMT 又は GMFR [両側 95%CI]
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴：あり ^{a)}					
BA.4/ BA.5	接種前 GMT	62	900.3 [661.5, 1225.2]	61	745.8 [516.5, 1076.9]
	接種 1 カ月後 GMT	62	4678.4 [3438.9, 6364.6]	62	4383.6 [3261.9, 5891.1]
	GMFR	62	5.2 [3.8, 7.1]	61	5.9 [4.2, 8.1]
BA.1	接種前 GMT	62	934.3 [697.0, 1252.5]	62	937.3 [689.5, 1274.0]
	接種 1 カ月後 GMT	62	3938.2 [3069.0, 5053.5]	62	3871.0 [2919.8, 5132.2]
	GMFR	62	4.2 [3.2, 5.6]	62	4.1 [3.1, 5.6]
参照株	接種前 GMT	62	5615.4 [4406.4, 7156.1]	61	5428.8 [4112.6, 7166.3]
	接種 1 カ月後 GMT	62	16214.4 [13340.3, 19707.6]	62	15336.7 [12079.9, 19471.6]
	GMFR	62	2.9 [2.3, 3.6]	61	2.9 [2.3, 3.6]
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴：なし ^{b)}					
BA.4/ BA.5	接種前 GMT	33	53.8 [41.1, 70.5]	40	76.0 [54.7, 105.7]
	接種 1 カ月後 GMT	33	1110.7 [743.9, 1658.4]	40	1668.1 [1089.6, 2553.7]
	GMFR	33	20.6 [13.6, 31.3]	40	21.9 [14.2, 33.8]
BA.1	接種前 GMT	33	53.5 [35.0, 81.8]	40	84.7 [55.7, 128.6]
	接種 1 カ月後 GMT	33	954.7 [664.4, 1371.8]	40	1481.5 [1020.3, 2151.2]
	GMFR	33	17.8 [11.6, 27.5]	40	17.5 [12.2, 25.1]
参照株	接種前 GMT	33	456.8 [291.5, 716.0]	40	881.9 [601.6, 1292.7]
	接種 1 カ月後 GMT	33	6685.8 [4731.8, 9446.9]	40	8386.3 [6235.4, 11279.2]
	GMFR	33	14.6 [9.5, 22.6]	40	9.5 [6.4, 14.0]

N：解析対象例数、n：評価時点の抗体価データが得られた例数

a) ベースライン時の N 結合抗体若しくは NAAT 検査の結果が陽性又は COVID-19 既往歴あり

b) ベースライン時の N 結合抗体若しくは NAAT 検査の結果が陰性又は COVID-19 既往歴なし

表 7 SARS-CoV-2 血清中和抗体応答率（ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴有無別、評価可能免疫原性解析対象集団）

年齢層	18～55 歳 (N=95)		55 歳超 (N=102)	
	n2/n1	抗体応答率 (%) [両側 95%CI]	n2/n1	抗体応答率 (%) [両側 95%CI]
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴：あり ^{a)}				
BA.4/ BA.5	34/62	54.8 [41.7, 67.5]	36/61	59.0 [45.7, 71.4]
BA.1	28/62	45.2 [32.5, 58.3]	28/62	45.2 [32.5, 58.3]
参照株	20/62	32.3 [20.9, 45.3]	21/61	34.4 [22.7, 47.7]
ベースライン時の SARS-CoV-2 感染歴：なし ^{b)}				
BA.4/ BA.5	27/33	81.8 [64.5, 93.0]	36/40	90.0 [76.3, 97.2]
BA.1	24/33	72.7 [54.5, 86.7]	37/40	92.5 [79.6, 98.4]
参照株	27/33	81.8 [64.5, 93.0]	30/40	75.0 [58.8, 87.3]

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

a) ベースライン時の N 結合抗体若しくは NAAT 検査の結果が陽性又は COVID-19 既往歴あり

b) ベースライン時の N 結合抗体若しくは NAAT 検査の結果が陰性又は COVID-19 既往歴なし

なお、重大なプロトコル逸脱が確認された 4 例（2 価ワクチン（起源株/BA.4-5）群の 18～55 歳の被験者 1 例（3 回目接種からの経過期間が 150～365 日でない）並びに参照群の 18～55 歳の被験者 1 例（治験薬接種前に 4 回目のワクチン接種を受けていた）及び 55 歳超えの被験者 2 例（3 回目接種からの経過期間が 150～365 日でない））が、評価可能免疫原性解析対象集団に含まれていた。本来、評価可能免疫原性解析対象集団から除外されるべきであったが、プロトコル逸脱があったことがデータ固定後又はデータリリース後に報告されたため、除外されなかった。しかしながら、評価可能免疫原性解析対象集団における結果は、利用可能な全被験者データを用いた解析に基づく結果とも同様であることを確認しており、今回の事象が免疫原性評価に及ぼす影響は小さく、試験結果の解釈に変更はない。

C4591044 試験コホート 2 は、本申請対象とは異なる年齢層での検討であるが、オミクロン株流行期において親ワクチンを 2 回又は 3 回接種したときの COVID-19 に対する有効性は 5～11 歳、12～15 歳及び 18 歳以上で同程度であったとの報告があること（ACIP (Sep/1/2022) Updates on COVID-19 Vaccine Effectiveness During Omicron.⁴⁾、JAMA 2022; 327: 2210-9）を踏まえると、5～11 歳の小児においても C4591044 試験コホート 2 と同様の免疫応答が得られると予測され、有効性が期待できると考えられる。

機構は以下のように考える。

C4591044 試験コホート 2 には同時対照群が設定されておらず、免疫原性評価にあたっては、他の試験（C4591031 試験サブ試験 E）で評価された 2 価ワクチン（起源株／BA.1）を参照群として、統計学的仮説に基づく比較ではなく、記述的に比較検討することとされている。C4591044 試験コホート 2 の結果から、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の免疫原性及び有効性について、親ワクチンや 2 価ワクチン（起源株／BA.1）との厳密な比較による考察は困難であるが、18 歳以上の被験者において 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の接種により、オミクロン株 BA.4/ BA.5 系統及び BA.1 系統並びに参照株に対する中和抗体価は、SARS-CoV-2 感染歴のない被験者及び感染歴のある被験者のいずれでも、接種前よりも上昇することを確認した。

本申請の対象年齢である 5～11 歳の小児に 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を接種した際の免疫原性を評価する臨床試験（C4591048 試験サブ試験 D）は実施中であり、本審査中に当該データは得られていない。しかしながら、5～11 歳の小児において親ワクチンの追加免疫により免疫原性の回復が確認されていること（令和 4 年 8 月 17 日付けコミナティ筋注 5～11 歳用 特例承認に係る報告書）、成人において 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の有効性（症候性 SARS-CoV-2 感染に対する予防効果及び COVID-19 様疾患による救急部門受診又は入院に対する予防効果）が報告されていること（7.R.1 参照）、オミクロン株流行期において親ワクチンの有効性は 5～11 歳、12～15 歳及び 18 歳以上で同程度であったとの報告があることを踏まえると（ACIP (Sep/1/2022) Updates on COVID-19 Vaccine Effectiveness During Omicron.⁴⁾、JAMA 2022; 327: 2210-9）、5～11 歳の小児においても 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の有効性は期待できるとする申請者の見解は受入れ可能と考える。ただし、5～11 歳の小児に 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を接種した際の免疫原性や有効性に係る成績が得られ次第、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、オミクロン株の新たな亜系統も報告されている。2023 年 1 月時点で本邦でも BQ.1 系統が検出される割合が増加しつつあり、これらの亜系統（BQ.1.1、XBB 等）に対する 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の免疫原性は、同ワクチンで BA.5 系統に対して認められた免疫原性よりも低いことが報告されている（Nat Med 2022; doi:10.1038/s41591-022-02162-x、N Engl J Med 2023; 388:183-5）。一方、米国で 2022 年 12 月 1 日から 2023 年 1 月 13 日までの期間における、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の追加免疫の有効性（Vaccine Effectiveness）が報告されており、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の追加免疫後少なくとも 3 カ月間は XBB/ XBB.1.5 系統による症候性感染に対しても保護効果があるとされている（MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023; 72:119-24）。今後もオミクロン株の別の系統や新たな変異株の出現も推測されることから、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。

⁴⁾ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/04-covid-link-gelles-508.pdf>（最終確認日：2023 年 2 月 6 日）

7.R.3 安全性について

申請者は、5～11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、評価資料として提出されたC4591044試験コホート2の成績に加え、審査中に得られたC4591048試験サブ試験Dの一部のデータ、海外製造販売後等の情報から以下のように説明した。

① C4591044試験コホート2（12歳以上対象）

治験薬接種後7日間における反応原性事象は、55歳超の年齢層では他の年齢層よりも低い傾向であり、また、ほとんどの事象で30μg群よりも60μg群で発現割合が高かった（表4）。反応原性事象はほとんどがGrade 1又は2の事象であり、Grade 3以上（発熱は38.9℃超）の事象は、注射部位疼痛12-17歳1例、発赤18-55歳60μg群1例、疲労18-55歳30μg群2例及び60μg群1例、55歳超30μg群1例及び60μg群4例、頭痛18-55歳60μg群1例、55歳超60μg群1例、悪寒18-55歳60μg群1例、下痢18-55歳30μg群1例、筋肉痛55歳超60μg群1例、関節痛18-55歳60μg群1例及び55歳超60μg群1例、発熱12-17歳1例、18-55歳60μg群2例及び55歳超60μg群2例であった。発現日の中央値は局所反応で1～3日、全身反応で2～4日、持続期間の中央値は局所反応で1～3日間、全身反応で1～2日間であった。

2価ワクチン（起源株／BA.4-5）30μg接種後の反応原性事象の発現傾向は、過去に実施した臨床試験において、追加免疫として親ワクチンやオミクロン株BA.1系統対応ワクチンを接種した場合の発現傾向と概ね同様であった（表8）。

表8 治験薬接種後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	2価ワクチン (起源株／BA.4-5) 30 μg			C4591031 試験サブ試験 D ^{b,c)}		C4591031 試験サブ試験 E ^{b,d)}			
				親ワクチン 30 μg	BA.1 単価 ワクチン 30 μg	親ワクチン 30 μg	BA.1 単価 ワクチン 30 μg	2価ワクチン (起源株／ BA.1) 30 μg	
	12～17歳	18～55歳	55歳超	18～55歳		55歳超			
	N=107	N=102	N=105	N=306	N=294	N=298	N=301	N=301	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
局所 反応	全体	75 (70.1)	85 (83.3)	60 (57.1)	243 (79.4)	231 (78.6)	182 (61.1)	205 (68.1)	179 (59.5)
	注射部位疼痛	75 (70.1)	81 (79.4)	59 (56.2)	240 (78.4)	229 (77.9)	179 (60.1)	199 (66.1)	175 (58.1)
	発赤	6 (5.6)	6 (5.9)	3 (2.9)	13 (4.2)	21 (7.1)	19 (6.4)	19 (6.3)	21 (7.0)
	腫脹	8 (7.5)	7 (6.9)	2 (1.9)	27 (8.8)	25 (8.5)	18 (6.0)	25 (8.3)	20 (6.6)
全身 反応	全体	86 (80.4)	77 (75.5)	59 (56.2)	223 (72.9)	228 (77.6)	167 (56.0)	192 (63.8)	182 (60.5)
	疲労	72 (67.3)	64 (62.7)	41 (39.0)	185 (60.5)	189 (64.3)	135 (45.3)	158 (52.5)	148 (49.2)
	頭痛	54 (50.5)	45 (44.1)	31 (29.5)	138 (45.1)	140 (47.6)	79 (26.5)	110 (36.5)	101 (33.6)
	悪寒	25 (23.4)	15 (14.7)	13 (12.4)	80 (26.1)	93 (31.6)	49 (16.4)	77 (25.6)	39 (13.0)
	嘔吐	3 (2.8)	2 (2.0)	1 (1.0)	5 (1.6)	8 (2.7)	4 (1.3)	9 (3.0)	5 (1.7)
	下痢	7 (6.5)	14 (13.7)	9 (8.6)	36 (11.8)	25 (8.5)	13 (4.4)	24 (8.0)	27 (9.0)
	筋肉痛	28 (26.2)	32 (31.4)	21 (20.0)	87 (28.4)	99 (33.7)	59 (19.8)	72 (23.9)	67 (22.3)
	関節痛	13 (12.1)	17 (16.7)	12 (11.4)	46 (15.0)	69 (23.5)	27 (9.1)	50 (16.6)	34 (11.3)
発熱 ^{a)}	10 (9.3)	5 (4.9)	8 (7.6)	22 (7.2)	25 (8.5)	11 (3.7)	25 (8.3)	15 (5.0)	

N=解析対象例数、n=発現例数

- a) 38℃以上
- b) 令和4年9月7日付けコミナティRTU筋注 特例承認に係る報告書
- c) 3回目のワクチン接種から3～6カ月経過後に治験薬接種
- d) 3回目のワクチン接種から5～12カ月経過後に治験薬接種

治験薬接種後1カ月間における有害事象は少なく、合計2例以上に認められた事象は、反応原性事象として規定された事象（疲労、注射部位疼痛、頭痛及び筋肉痛）の他、リンパ節症、副鼻腔炎及び呼吸

困難各 2 例であり（表 5）、このうち反応原性事象として規定された事象及びリンパ節症はいずれの症例も治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は全て回復であった。

Grade 3 以上の有害事象は呼吸困難 1 例（55 歳超 30 µg 群）であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰はデータカットオフ時点で軽快であった。重篤な有害事象は 1 例に認められ、Grade 3 以上の有害事象と同一症例であった。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。

② C4591048 試験サブ試験 D（5～11 歳対象）

C4591048 試験サブ試験 D は、親ワクチンを 2 又は 3 回接種済みで最終接種から 90～240 日経過した 5～11 歳の小児に対して、2 価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）を接種したときの免疫原性及び安全性を評価することを目的とした海外第Ⅱ相試験（目標例数約 250 例）である。本承認申請後に一部の被験者（親ワクチン 10 µg を 3 回接種済みで、4 回目として 2 価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）が接種された 113 例）における接種後 7 日間の反応原性事象及び接種後 1 カ月間の有害事象データが得られた。

接種後 7 日間の反応原性事象（評価例数 111 例：治験薬接種後 7 日間、被験者が記録する電子日誌において、反応原性事象について 1 項目以上「はい／いいえ」の報告があった例数）は、局所反応は全体 66.7%（74/111 例）、注射部位疼痛 64.0%（71/111 例）、発赤 7.2%（8/111 例）、腫脹 4.5%（5/111 例）、全身反応は全体 52.3%（58/111 例）、疲労 40.5%（45/111 例）、頭痛 25.2%（28/111 例）、筋肉痛 13.5%（15/111 例）、悪寒 9.0%（10/111 例）、関節痛 9.0%（10/111 例）、発熱 4.5%（5/111 例）、嘔吐 3.6%（4/111 例）及び下痢 3.6%（4/111 例）であり、Grade 3 以上（発熱は 38.9℃超）の事象は発熱 2 例、疲労及び頭痛各 1 例であった。接種後 1 カ月間における有害事象は 3.5%（4/113 例：インフルエンザ、中耳炎、リンパ節触知及び口腔咽頭痛各 1 例）であり、このうちリンパ節触知 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象はインフルエンザ 1 例であった。データカットオフ日（2022 年 11 月 25 日）までに重篤、死亡及び中止に至った有害事象は報告されなかった。

③ 海外製造販売後等における安全性情報について

申請者が保有するコミナティ（親ワクチン、2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）及び 2 価ワクチン（起源株／BA.1））の安全性データベースにおいて、2022 年 11 月 15 日までの 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）に関連する有害事象報告は 2,808 件あり、そのうち 163 例 415 件が 5～11 歳の小児で報告されたものであった。163 例のうち、157 例が接種過誤に関連する報告（過量投与、誤った製品の適用等）であり、うち 146 例は臨床イベントの報告はされていない。嘔吐、下痢及び発熱を認めた 1 例は重篤な事象として報告され、転帰はいずれも軽快であった。非重篤な事象のうち 3 例以上に報告された臨床イベントの報告は発熱及び四肢痛各 8 例、疲労及び疼痛各 6 例、ワクチン接種部位疼痛 5 例、頭痛 4 例、悪心、呼吸困難、そう痒症及び潮紅各 3 例であった。また、2022 年 11 月 16 日から同年 12 月 15 日までの期間においても、5～11 歳の小児における 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）に関連する報告の大部分（109 例中 94 例）が接種過誤に関連する報告であった。

C4591044 試験コホート 2 における 12 歳以上の被験者及び C4591048 試験サブ試験 D の 5～11 歳の被験者において得られた安全性データは、反応原性事象はほとんどが軽度又は中等度であり、その他の有害事象の報告は少なく、忍容性は良好であった。

また、申請者が保有する安全性データベースにおいて、5～11歳の小児における2価ワクチン（起源株／BA.4-5）に関連する報告は、接種過誤に関連する報告が多かったが、臨床イベントを伴う報告は少なく、接種過誤により臨床的に重大な健康被害には至っていない。また、臨床イベントに関する報告はこれまでに親ワクチンで確認されている安全性プロファイルと一致するものであった。

以上より、適正使用に関する取組み（予防接種従事者に対する教育、支援等）によりリスク軽減に努める必要はあるが、5～11歳の小児における2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性プロファイルは、親ワクチンと同様に良好であると考えられた。

機構は以下のように判断した。

C4591044 試験コホート 2 及び C4591048 試験サブ試験 D の一部のデータから、2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性プロファイルは、親ワクチンの安全性プロファイルと概ね同様と考えられたこと、海外製造販売後等の安全性情報においても、現時点で新たな懸念は認められていないことから、5～11歳の小児における2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性は許容可能と想定できる。ただし、2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の製造販売後には、C4591048 試験サブ試験 D の安全性データ、製造販売後の安全性情報等から得られた情報に基づき速やかに評価を行い、必要な情報は医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要がある。

7.R.4 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、2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の効能・効果を親ワクチンと同様に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することは可能と考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用量設定について

申請者は、用量設定について、以下のように説明している。

変異株対応ワクチンの用量選択について、2価ワクチン（起源株／BA.1）の開発時に実施した臨床試験（C4591031 試験サブ試験 E）において、12歳以上の被験者に2価ワクチン（起源株／BA.1）30 µg 又は 60 µg（トジナメラン及びリルトジナメラン（RNA 質量比 1:1）として）を接種したときの免疫原性及び安全性の結果を踏まえ、親ワクチンと同じ 30 µg を選択した（令和4年9月7日付けコミナティ RTU 筋注 特例承認に係る報告書）。親ワクチン、2価ワクチン（起源株／BA.1）及び2価ワクチン（起源株／BA.4-5）は同一プラットフォームを用いて製造し、有効成分であるトジナメラン、リルトジナメラン及びファムトジナメランの mRNA 配列の類似性は高いことから、2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の12歳以上に対する用量についても 30 µg（トジナメラン及びファムトジナメラン（RNA 質量比 1:1）として）と設定し、本邦でも承認された。なお、7.R.2 及び 7.R.3 のとおり、当該用量における免疫原性及び安全性は C4591044 試験コホート 2 の結果から確認された。

以上の検討を踏まえ、5～11歳の小児に対する2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の用量についても、親ワクチンと同じ 10 µg と設定することにより有効性及び安全性が期待できると判断し、トジナメラン及びファムトジナメラン（RNA 質量比 1:1）として 10 µg と設定した。

機構は、5～11歳の小児に対する2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の用法・用量を申請のとおりを設定することは可能と判断した。ただし、C4591048 試験サブ試験 D の成績等、今後得られた情報から当該用量の適切性について検討し、必要に応じて対応を検討する必要がある。

7.R.5.2 接種間隔について

令和4年10月19日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、12歳以上に対する追加免疫の接種間隔について検討され、海外の状況等を踏まえ、前回の接種からの接種間隔を少なくとも5カ月とされていたところ、少なくとも3カ月に変更された。また、5～11歳の小児の追加免疫の接種間隔についても今後検討することとされた（2022年10月19日薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_29042.html（最終確認日：2023年2月6日））。

現在、5～11歳の小児における追加免疫の前回接種からの接種間隔は、本邦では少なくとも5カ月、米国では少なくとも2カ月、欧州では少なくとも3カ月と設定されている。

機構は、5～11歳の小児において、追加免疫の接種間隔を3カ月とした場合の有効性及び安全性への影響について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

一部の国においては、公衆衛生上の観点に基づく各国規制当局からの要請により、臨床試験の設定よりも短い接種間隔が設定されている。各国で設定された接種間隔により接種が進められている状況下でも、7.R.3 で説明したとおり、特段の懸念は報告されていない。また、5～11歳の小児を対象としたC4591048 試験サブ試験 D は、親ワクチンの2又は3回目の接種から90～240日経過後に、2価ワクチン（起源株／オミクロン株 BA.4-5）を接種する計画であり、現時点で安全性データが得られた113例のうち前回接種からの間隔が6カ月未満であった被験者は61例（内訳：3カ月未満1例、3カ月以上4カ月未満7例、4カ月以上5カ月未満29例、5カ月以上6カ月未満24例）であったが、7.R.3 で説明したとおり、安全性上の懸念は確認されなかった。

機構は、申請者の説明を踏まえ、添付文書における5～11歳の小児における追加免疫の接種間隔は、12歳以上と同様に、前回のワクチン接種から少なくとも3カ月と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及び医薬品リスク管理計画（案）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。

C4591044 試験コホート2の結果から、12歳以上における2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性プロファイルは親ワクチンと同様に良好であった。また、これまでに得られているC4591048 試験サブ試験 D のデータや海外製造販売後の情報、親ワクチンにおける国内安全性情報等を踏まえても、5～11歳の小児特有の安全性の懸念はなく、5～11歳の小児における2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の安全性について新たな懸念が生じる可能性は低いと考える（7.R.3 参照）。本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、新たな製造販売後調査を直ちに実施する必要性は低いと考え、通常の医薬品安全性監視活動として安全性情報を収集する。なお、今後、市販直後調査における情報収集や通常の医薬品安全性監視活動として収集される国内外の情報から、2価ワクチン（起源株／BA.4-5）で5～11歳の小児に対して、特に懸念される事項が認められた場合には、速やかに必要な製造販売後調査等の計画の立案・実施が可能となるよう体制を整備する。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表9に示す安全性検討事項を設定すること、表10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9 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 歳用及びコミナティ RTU 筋注）
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10 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（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）） COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象とした特定使用成績調査（C4591019）（コミナティ筋注（1 価：起源株）） 海外第 2/3 相試験（C4591001）（コミナティ筋注（1 価：起源株）） 妊婦対象海外第 2/3 相試験（C4591015）（コミナティ筋注（1 価：起源株）） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（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）） 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、海外製造販売後等において、接種過誤に関連する報告が多数認められている（7.R.3 参照）。接種対象や含まれる有効成分の異なる複数の製剤が使用されている現状においては、5～11 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、これまで実施されている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

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 及び 5.3.5.1.4）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、5～11 歳の小児に対する 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を用いる追加免疫について、他の年齢層で得られている試験成績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、安全性についても親ワクチンと同様に許容可能と想定する。5～11 歳の小児に対する 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）の臨床試験成績が得られ次第、医療現場への情報提供や追加の対応の必要性を検討する等、速やかかつ適切に対応する必要はあるが、SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえたベネフィットリスクバランスの判断の下で、5～11 歳の小児に対して 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）による追加免疫を可能とすることの臨床的意義はあると考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 11 年 2 月 13 日まで）と設定する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

以下の製剤に適用する。

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

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

（下線部追加）

[用法・用量]

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

本剤を日局生理食塩液 1.3 mL にて希釈する。

初回免疫の場合として、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。

追加免疫の場合として、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。

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. 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
BA.1 単価ワクチン	－ (該当なし)	リルトジナメランを含む1 価ワクチン
CI	Confidence Interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
NAAT	Nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
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
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
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ムトジナメラン (RNA 質量比として 1 : 1) を含む 2 価ワクチン
親ワクチン	－ (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)
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
起源株	－ (該当なし)	Wuhan-Hu-1 株
参照株	－ (該当なし)	USA-WA1/2020 株
副反応	－ (該当なし)	治験薬との因果関係が否定されない有害事象