

注意—特例承認医薬品

市販直後調査

2022年2月～2022年8月

対象：5歳以上11歳以下の者

2022年7月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号

876313

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

コミナティ 筋注
筋注5～11歳用

COMIRNATY intramuscular injection
COMIRNATY intramuscular injection for 5 to 11 years old
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)注意—医師等の処方箋により使用すること 薬価基準：適用外

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	注意—特例承認医薬品、劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	コミナティ筋注 : 1バイアル中トジナメラン0.225mg コミナティ筋注5～11歳用 : 1バイアル中トジナメラン0.130mg
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：和名 トジナメラン（JAN）、洋名 Tozinameran（JAN）〕
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：コミナティ筋注 2021年2月14日 コミナティ筋注5～11歳用 2022年1月21日 薬価基準収載年月日：コミナティ筋注 薬価基準未収載 コミナティ筋注5～11歳用 薬価基準未収載 販売開始年月日：コミナティ筋注 2021年2月16日 コミナティ筋注5～11歳用 2022年2月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社 技術提携：BioNTech
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 新型コロナウイルス専用ダイヤル 0120-146-744 FAX 03-3379-3053

本IFは2022年4月改訂（第14版：コミナティ筋注）、2022年4月改訂（第2版：コミナティ筋注5～11歳用）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMPの概要.....	5
II. 名称に関する項目	6
1. 販売名.....	6
2. 一般名.....	6
3. 構造式又は示性式.....	6
4. 分子式及び分子量.....	8
5. 化学名（命名法）又は本質.....	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	9
III. 有効成分に関する項目	10
1. 物理化学的性質.....	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	10
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	10
IV. 製剤に関する項目	11
1. 剤形.....	11
2. 製剤の組成.....	12
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	12
4. 力価.....	12
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	12
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	13
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	13
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	14
9. 溶出性.....	14
10. 容器・包装.....	14
11. 別途提供される資材類.....	15
12. その他.....	15
V. 治療に関する項目	16
1. 効能又は効果.....	16
2. 効能又は効果に関連する注意.....	16
3. 用法及び用量.....	17
4. 用法及び用量に関連する注意.....	18
5. 臨床成績.....	22
VI. 薬効薬理に関する項目	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	37
2. 薬理作用.....	37
VII. 薬物動態に関する項目	45
1. 血中濃度の推移.....	45
2. 薬物速度論的パラメータ.....	45
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	46
4. 吸収.....	46
5. 分布.....	47

6. 代謝	48
7. 排泄	50
8. トランスポーターに関する情報	50
9. 透析等による除去率	50
10. 特定の背景を有する患者	50
11. その他	50
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	51
1. 警告内容とその理由	51
2. 禁忌内容とその理由	51
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	52
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	52
5. 重要な基本的注意とその理由	53
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55
7. 相互作用	57
8. 副反応	57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
10. 過量投与	63
11. 適用上の注意	64
12. その他の注意	69
IX. 非臨床試験に関する項目	71
1. 薬理試験	71
2. 毒性試験	71
X. 管理的事項に関する項目	74
1. 規制区分	74
2. 有効期間	74
3. 包装状態での貯法	74
4. 取扱い上の注意	74
5. 患者向け資材	74
6. 同一成分・同効薬	74
7. 国際誕生年月日	74
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	75
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	75
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
11. 再審査期間	75
12. 投薬期間制限に関する情報	75
13. 各種コード	75
14. 保険給付上の注意	75
XI. 文献	76
1. 引用文献	76
2. その他の参考文献	77
XII. 参考資料	78
1. 主な外国での発売状況	78
2. 海外における臨床支援情報	80
XIII. 備考	83
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	83
2. その他の関連資料	83

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2019 年後半に出現した新型コロナウイルス SARS-CoV-2 に起因する感染症であり、主に、他の臓器に影響を及ぼす可能性のある呼吸器系疾患である。COVID-19 の初期症状は、インフルエンザや感冒に似ており、発症初期に判別することは困難である。SARS-CoV-2 曝露から発症までの潜伏期間は 1~14 日間であり、通常は 5 日程度で発症することが多いとされている。¹⁾ 発症前から感染性があり、発症から間もない時期の感染性が高いこと及び無症候性の場合もあることが市中感染の原因とされており、ウイルスの伝染を制御することを困難にしている。発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難、味覚障害、嗅覚障害等の症状が多くの人に認められ、約 80% の患者は軽症のまま 1 週間程度で治癒するが、約 20% は肺炎症状が増悪し、約 5% は人工呼吸器を必要とする急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全に至り、2~3% が致命的な経過をたどる。²⁾ 感染者の増加が続くことにより、医療体制のひっ迫も問題となる。そのため、感染拡大対策として、SARS-CoV-2 ワクチンによる COVID-19 の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められていた。

コロナウイルスは 4 つの構造タンパク質をコードするプラス鎖一本鎖の RNA をウイルスゲノムとして有するエンベロープウイルスである。これらの 4 つの構造タンパク質のうち、ヒト細胞表面に存在するアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) レセプターと結合するスパイク糖タンパク質 (S タンパク質) がワクチン開発の重要な標的となる。コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5~11 歳用は、SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードするメッセンジャー RNA (mRNA) を有効成分とするワクチンである。コードされた標的タンパク質を持続的かつ効率的に翻訳するために mRNA の塩基配列が最適化され、また、生体内での RNA 分解を抑制し、mRNA の細胞内へのトランスフェクションを可能とするため mRNA を脂質ナノ粒子 (LNP) に封入している。

コミナティ筋注は、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的として、BioNTech 社及び Pfizer 社によって開発された。コミナティ筋注の免疫原性、忍容性、安全性及び COVID-19 に対する有効性を評価する複数の試験が実施され、2020 年 4 月より開始された国際共同第 I / II / III 相試験 (C4591001 試験) の第 II / III 相部分で、COVID-19 に対する高い予防効果が確認された。また、国内第 I / II 試験 (C4591005 試験) も同年 10 月より開始され、2021 年 11 月に終了した。海外 C4591001 試験における COVID-19 発症予防効果及びコミナティ筋注 2 回目接種後 2 ヶ月時点の安全性データに基づき、COVID-19 の予防に対して、米国では 2020 年 12 月 11 日 Emergency Use Authorization を得ており、欧州では同年 12 月 21 日に条件付き承認を取得した。日本でも 2020 年 11 月時点までに得られている情報から、コミナティ筋注は安全性及び許容可能な忍容性を有すると考えられ、国内における製造販売承認申請を 2020 年 12 月に行い、16 歳以上における「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能又は効果として 2021 年 2 月に特例承認を取得した。その後、12~15 歳の年齢層の成績が規制当局において評価され、2021 年 3 月時点までに得られている臨床試験の結果から、12~15 歳においても有効性、安全性及び許容可能な忍容性を有すると考えられ、2021 年 5 月に接種対象者の年齢を 16 歳以上から 12 歳以上に変更した。また、安定性試験の結果に基づき、2021 年 9 月に有効期間を 6 ヶ月から 9 ヶ月に延長した。2021 年 11 月には、海外臨床試験 (以下、C4591001 試験) において初回免疫と同じ 1 回 30 μ g (接種量として 0.3mL) を筋肉内接種にて追加接種のサブスタディが実施された結果、有効性が期待され、安全性についても初回免疫時と概ね同様であり、重大な懸念は認められなかったこと等から、追加免疫の用法及び用量に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得した。2022 年 3 月には、海外における有効性に係る報告を踏まえると 12~17 歳でも追加接種を行う意義があり、接種状況や安全性に係る報告を踏まえると特段懸念は生じていないと考えられ、追加免疫 (3 回目接種) の対象者について 18 歳以上から 12 歳以上に変更した。また、安定性試験の結果に基づき、2022 年 4 月に有効期間を 9 ヶ月から 12 ヶ月に延長した。

コミナティ筋注 5～11 歳用は、2021 年 2 月に特例承認を取得したコミナティ筋注と同有効成分であるトジナメランを有しており、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能又は効果として接種対象者を 5 歳以上 11 歳以下として開発された。米国では 2021 年 10 月に Emergency Use Authorization を取得している。国内においては製造販売承認申請を 2021 年 11 月に行い、2022 年 1 月に特例承認を取得した。コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用は、新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種事業として接種される。

2. 製品の治療学的特性

- (1) コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用に含有される修飾ウリジン 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。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 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。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) コミナティ筋注における SARS-CoV-2 感染歴がない被験者での 2 回目接種後 7 日以降の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は 16 歳以上では 95.0% (95%信用区間：90.3～97.6%) であり、12～15 歳では 100% (95%信用区間：75.3～100.0%) であった。
(「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照)
- (4) コミナティ筋注 5～11 歳用における 5～11 歳群 (コミナティ筋注 5～11 歳用 10 μ g) の 16～25 歳群 (コミナティ筋注 5～11 歳用 30 μ g) に対する SARS-CoV-2 血清中和抗体価の幾何平均比は 1.04 (95%信用区間：0.93～1.18) であり、SARS-CoV-2 血清中和抗体応答率の差 (%) は 0.0 (95%信用区間：-2.0～2.2) であった。
(「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照)
- (5) 重大な副反応としてショック、アナフィラキシー (頻度不明)、心筋炎、心膜炎 (頻度不明) が報告されている。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・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)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

コミナティ筋注

- 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。

コミナティ筋注 5～11 歳用

- 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 ヶ月とする。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

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

1. 1. 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 	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))	妊婦または授乳婦に接種した際の安全性
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 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
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 ・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)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 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
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 ・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)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

コミナティ筋注

コミナティ筋注 5～11 歳用

(2) 洋名

COMIRNATY intramuscular injection

COMIRNATY intramuscular injection for 5 to 11 years old

(3) 名称の由来

海外に準じた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

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 (JAN)]

(2) 洋名 (命名法)

COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) [有効成分名：Tozinameran (JAN) 、 tozinameran (INN)]

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用は、SARS-CoV-2 の S タンパク質全長体をコードする modRNA であるトジナメラン (BNT162b2) を本質としており、製剤化の過程で脂質溶液と混合することにより、脂質成分が BNT162b2 を封入する脂質ナノ粒子 (LNP) を形成する。

トジナメランは、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質類縁体 (Lys986Pro、Val987Pro) 全長をコードする mRNA である。トジナメランは、5' キャップ構造及びポリ A 配列を含み、全てのウリジン残基が N¹-メチルシュードウリジン残基に置換された、4,284 個のヌクレオチド残基からなる 1 本鎖 RNA である。

リボ核酸配列

配列の長さ : 4284、G : 1062、C : 1315、A : 1106、Y : 801

ヌクレオチド配列 5'→3' :

GAGAAAYAAAC YAGYAYCY CYGGYCCCCA CAGACYCAGA GAGAACCCGC 50
 CACCAYGYCC GYGYCCYGG YGCGYCGCC YCYGGYGYCC AGCCAGYGYG 100
 YGAACCYGAC CACCAGAACA CAGCYGCCYC CAGCCYACAC CAACAGCYYY 150
 ACCAGAGCGG YGYACYACC CGACAAGGYG YCAGAYCCA GCGYGYGCA 200
 CYCYACCCAG GACCYGYCC YGCCYYCYC CAGCAACGYG ACCYGGYCC 250
 ACGCCAYCCA CGYGYCCGGC ACCAAYGGCA CCAAGAGAYY CGACAACCC 300
 GYGYGCCCY YCAACGACGG GGYGYACYYY GCCAGCACCG AGAAGYCCAA 350
 CAYCAYCAGA GGCYGGAYCY YCGGCACCAC ACYGGACAGC AAGACCCAGA 400
 GCCYGYGAY GYGAACAAC GCCACCAACG YGGYCAACAA AGYGYGCGAG 450
 YYCCAGYCY GCAACGACCC CYCCYGGGC GYCYACYACC ACAAGAACA 500
 CAAGAGCYGG AYGGAAAGCG AGYCCGGGY GYACAGCAGC GCCAACAACY 550
 GCACCYCGA GYACGYGCC CAGCCYYCC YGAYGGACCY GGAAGGCAAG 600
 CAGGGCAACY YCAAGAACCY GCGGAGYGY GYGYAAGA ACAYCGACGG 650
 CYACYCAAG AYCACAGCA AGCACACCC YAYCAACCYC GYCGGGAYC 700
 YGCCYAGGG CYCYCYGCG CYGGAACCC YGGYGGAYCY GCCAYCGGC 750
 AYCAACAYCA CCCGGYYCA GACACYGCG GCCYGCACA GAAGCYACC 800
 GACACCYGGC GAYAGCAGCA GCGGAYGGC AGCYGGYGCC GCCGYYACY 850
 AYGYGGCYA CYGCAGCCY AGAACCCY YGCGAAGYA CAACGAGAAC 900
 GGCACCAICA CCGACGCCG GAYYGYGCG CYGGAYCCY YGAGCGAGAC 950
 AAAGYGCACC CYAAGYCCY YCACCYGGCA AAAGGGCAYC YACCAGACA 1000
 GCAACYCCG GYGCAGCCC ACCGAAYCCA YCGYCGGY CCCCAYAYC 1050
 ACCAAYCYG GCCCYCGG CGAGGYGYC AAYGCCACA GAYYCGCCY 1100
 YGYGACGCC YGAAACCGA AGCGGAYCAG CAAYGCGYG GCCGACYAC 1150
 CCGYCYGYA CAACYCCGCC AGCYCAGCA CCYCAAGYG CYACGGCYG 1200
 YCCCYACCA AGCYGAACGA CCYGYGCGY ACAACCGY ACGCCGACG 1250
 CYCYGYGAY CGGGGAGAYG AAGYCGGCA GAYYGCCCY GGACAGACG 1300
 GCAAGAYCGC GACYACAAC YACAAGCYG CCGACGACY CACCGCYG 1350
 GYGAYGCCY GGAACAGCAA CAACCYGGC YCAAAGYCG GCGGCAACY 1400
 CAAYYACCY YACCGCYG YCCGGAAGY CAAYCYAAG CCCYCGAGC 1450
 GGGACAYCY CACCGAGAYC YAYCAGGCC GCAGCACCC YGYAACGGC 1500
 GYGAAGGCY YCAACYGCA CYCCACACG CAGYCCYACG GYCYCAGCC 1550
 CACAAAYGGC YGGGCYAYC AGCCYACAG AGYGGYGGY CYGAGCYYG 1600
 AACYGYGCA YGCCCYGCC ACAGYGYGCG GCCYAAAGAA AAGACCAAY 1650
 CYCYGAAGA ACAAYGCGY GAACYCAAC YCAACGGCC YGACCGCAC 1700
 CGGCGYCYG ACAGAGGCA ACAAGAAGY CCYGCCAYC CAGCAGYYY 1750
 GCCGGAYAY CGCCGAYACC ACAGACGCC YAGAGAYCC CCAGACACYG 1800
 GAAAYCCYGG ACAYCACCC YGCGACYC GCGGAGYGY CYGYGAYC 1850
 CCCYGGCACC AACACCAGCA AYCAGYGGC AGYGCYGYC CAGGACGYG 1900
 ACYGYACCGA AGYGCCYGG GCCAYCACG CCGAYCAGC GACACCYACA 1950
 YGGCGGYGY ACYCCACCG CAGCAAYGY YYYCAGACCA GAGCCGGCY 2000
 YCYGAYCGA GCCGAGCAG YGAACAAYG CYACGAGYGC GACAYCCCA 2050
 YCGGCGYGG AAYCYGCCC AGCYACCAGA CACAGACAA CAGCCCYCG 2100
 AGAGCCAGAA GCGYGGCCG CCAGAGCAYC AYYGCCYACA CAAYGYCYC 2150
 GGGCGCCGAG AACAGCGYGG CCYACYCAA CAACYCYAYC GYAYCCCA 2200
 CCAACYCAC CAYCAGCGY ACCACAGAGA YCCYGCCYGY GYCCAYGACC 2250
 AAGACCAGC YGGACYGCAC CAYGYACAY YCGGCGAYY CCACCAGY 2300
 CYCAACCYG CYGCGCAGY ACGGCAGCY CYGCACCCAG CYGAAAGAG 2350
 CCCYGACAG GAYCGCCYG GAACAGGACA AGAACACCA AGAGGYGYC 2400
 GCCAAGYGA AGCAGAYCY CAAGACCCY CCYAYCAAG ACYCGCCG 2450
 CYCAAYYCC AGCCAGAYC YGCCGAYCC YAGCAAGCC AGCAAGCGG 2500
 GCYCYAYCGA GGACCYGCG YYCAACAAG YGACACYGGC CGACCGCCG 2550
 YYCAYCAAG AGYAYGGCG YGYCYGGC GACAYYGCC CCAGGGAYC 2600
 GAYYGGCC CAGAAGYGA ACGGACYGAC AGYGCYGCC CYCYGCGY 2650
 CCGAYGAGY GAYCGCCAG YACACAYCY CCCYGYGGC CGGCAACAY 2700
 ACAAGCGCY GGACAYYGG AGCAGGCGC GCYCYGAGA YCCCYYYG 2750
 YAYGCAGAY GCCYACCGY YCAACGGCAY CGGAGYACC CAGAAYGYC 2800
 YGYACGAGA CCAGAAGCYG AYCCCAACC AGYCAACAG CGCCAYCGC 2850
 AAGAYCCAG ACAGCCYGAG CAGCACAGCA AGCGCCYGG GAAAGCYG 2900
 GGACGYGAY AACCAGAYG CCCAGGCAC GAACACCCY GYCAAGCAG 2950
 YGYCCYCAA CYCGGGCC AYCAGCYCY YGCGAACGA YAYCYGAG 3000
 AGACYGGACC CYCYGAGG CGAGGYGAC AYCAGACAG YGAYCACAG 3050
 CAGACYGCG AGCCYCCAGA CAYACGYGAC CCAGCAGCY AYCAGAGCC 3100

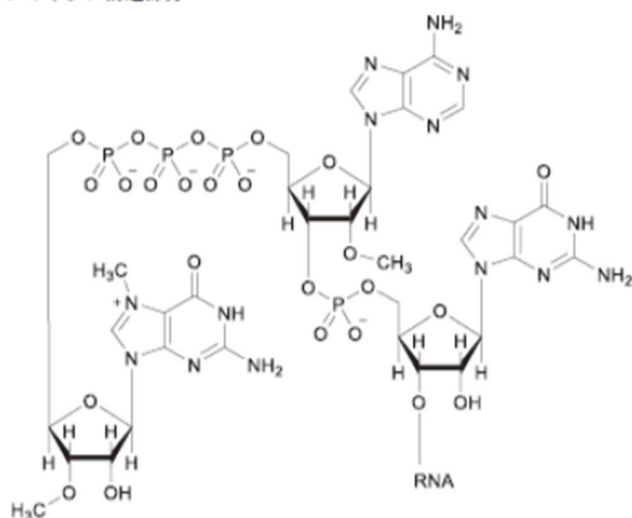
```

CCGAGAYYAG AGCCYCYGCC AAYCYGGCCG CCACCAAGAY GYCYGAGYGY 3150
GYGCGGGCC AGAGCAAGAG AGYGGACYYY YGCGCAAGG GYACCACCY 3200
GAYGAGCYYC CCYAGYCYG CCCCYCACGG CGYGGYGYYY CYGCACGYGA 3250
CAYAYGYGCC CGCYCAAGAG AAGAAYYYCA CCACCGCYCC AGCCAYCYGC 3300
CACGACGGCA AAGCCCACY YCCYAGAGAA GGCGYGYCG YGYCCAACGG 3350
CACCCAYYGG YYCGYGACAC AGCGGAACYY CYACGAGCCC CAGAYCAYCA 3400
CCACCGACAA CACCYYCGYG YCYGGCAACY GCGACGYCGY GAYCGGCAYY 3450
GYGAACAAYA CCGYGYACGA CCCYCYGCAG CCCGAGCYGG ACAGCYCAA 3500
AGAGGAACYG GACAAGYACY YYAAGAACCA CACAAGCCCC GACGYGGACC 3550
YGGGCGAYAY CAGCGGAAYC AAYGCCAGCG YCGYGAACAY CCAGAAAGAG 3600
AYCGACCGGC YGAACGAGGY GGCCAAGAAY CYGAACGAGA GCCYGAYCGA 3650
CCYGAAGAA CYGGGAAAGY ACGAGCAGYA CAYCAAGYGG CCCYGGYACA 3700
YCYGGCYGGG CYYYAYCGCC GGACYGAYY CCAICYGYGAY GGYCACAAYC 3750
AYGCGYGYYY GCAYGACCAG CYGCGYAGC YGCCYGAAGG GYGYYYGYAG 3800
CYGYGGCAGC YGCGCAAGY YCGACGAGGA CGAYYCYGAG CCCGYGCYGA 3850
AGGGCGYGAA ACYGCACYAC ACAYGAYGAC YCGAGCYGGY ACYGCAYGCA 3900
CGCAAYGCYA GCYGCCCCY YCCGYCCY GGYACCCGA GYCYCCCCG 3950
ACCYCGGGY CCAGGYAYG YCCACCCYCC ACCYGCCCA CYCACCACY 4000
CYGCGYAGY CAGACACCYC CCAAGCACGC AGCAAYGCAG CYAAAAACGC 4050
YYAGCCYAGC CACACCCCA CGGAAACAG CAGYGAYYAA CCYYYAGCAA 4100
YAAACGAAAG YYYAACYAAG CYAYACYAAC CCCAGGGYGG GYCAAYYCYG 4150
YGCCAGCCAC ACCYGGAGC YAGCAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 4200
AAAAAGCAYAY GACYAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA 4250
AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAAA 4284

```

A = アデノシン ; C = シチジン ; G = グアノシン ; Y = N¹-メチルシュードウリジン
1-3 : 5' キャップ構造部分
55-3879 : 翻訳領域
4175-4204、4215-4284 : ポリ A 転写スリップ

5' キャップ構造部分



4. 分子式及び分子量

分子式 : 該当しない

分子量 : 約 1,389,000

5. 化学名（命名法）又は本質

日本名：

トジナメランは、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質類縁体 (Lys986Pro、Val987Pro) 全長をコードする mRNA である。トジナメランは、5' キャップ構造及びポリ A 配列を含み、全てのウリジン残基が *N*¹-メチルシュードウリジン残基に置換された、4,284 個のヌクレオチド残基からなる 1 本鎖 RNA である。

英名：

Tozinameran is a mRNA encoding full length of spike protein analog (Lys986Pro, Val987Pro) of SARS-CoV-2. Tozinameran is a single-stranded RNA consisting of 4284 nucleotide residues including the 5' cap structure and poly A sequence in which all uridine residues are replaced by *N*¹-methylpseudouridine residues.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BNT162b2 (BioNTech コード番号 : BNT162、Pfizer コード番号 : PF-07302048)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明～わずかに乳白色を呈する無色～微褐色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	気密容器	-20±5℃	6ヵ月	規格内
加速試験		5±3℃	6ヵ月	規格内

測定項目：RNA 含量、RNA 完全性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：RT-PCR（Reverse transcription PCR、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応）

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	コミナティ筋注	コミナティ筋注 5～11 歳用
pH	6.9～7.9	
浸透圧比	約 1.8（生理食塩液に対する比）	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。	

(参考)

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) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分及び添加剤の含量

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	トジナメラン
容量	0.45mL	1.3mL
含量	0.225mg	0.130mg
添加剤	[(4-ヒドロキシブチル) アザンジイル] ビス (ヘキサン-6, 1-ジイル) ビス (2-ヘキシルデカン酸エステル) 3.23mg 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 0.4mg 1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 0.7mg コレステロール 1.4mg 精製白糖 46mg 塩化ナトリウム 2.7mg 塩化カリウム 0.07mg リン酸水素ナトリウム二水和物 0.49mg リン酸二水素カリウム 0.07mg	[(4-ヒドロキシブチル) アザンジイル] ビス (ヘキサン-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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

コミナティ筋注

希釈後の液 0.3 mL 当たり RNA 30 μ g、1 回投与 30 μ g、1 バイアル当たり 6 回投与分

コミナティ筋注 5～11 歳用

希釈後の液 0.2 mL 当たり RNA 10 μ g、1 回投与 10 μ g、1 バイアル当たり 10 回投与分

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物 [目的物質の分子変化体 (生物活性、有効性及び安全性の点で目的物質に匹敵する特性を持たない)] : 本品の目的物質由来不純物は、二本鎖 RNA である。二本鎖 RNA は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

製造工程由来不純物：本品の製造工程由来不純物は鋳型 DNA、ヌクレオシド三リン酸、低分子化合物等である。鋳型 DNA は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存条件下における安定性*

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ガラス製容器	-70±10℃	6 ヶ月	規格内
		-90～-60℃	12 ヶ月	規格内

測定項目：性状、粒子径、RNA 含量、RNA 完全性等

*：コミナティ筋注の試験結果

7. 調製法及び溶解後の安定性

コミナティ筋注

(1) 保存方法

1) 冷凍保存

本剤は-90～-60℃から-25～-15℃に移し、-25～-15℃で最長 14 日間保存することができる。なお 1 回に限り、再度-90～-60℃に戻し保存することができる。いずれの場合も有効期間内に使用すること。

2) 冷蔵保存

本剤を冷蔵庫（2～8℃）で解凍する場合は、2～8℃で 1 ヶ月間保存することができる。なお、解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用すること。

(2) 解凍方法

1) 室温で解凍する場合は、解凍及び希釈を 2 時間以内に行うこと。

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。

3) 解凍後は再冷凍しないこと。

(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迷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 1.8mL 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 6 回接種分（1 回 0.3mL）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、6 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、6 回目の接種分を採取できないことがある。1 回 0.3mL 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 6 時間以内に使用すること。希釈後 6 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。

コミナティ筋注 5～11 歳用

(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。

(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。

(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迷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。

(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

他の薬剤との配合変化に関する試験は実施していない。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

コミナティ筋注

195 バイアル (紫キャップ)

コミナティ筋注 5~11 歳用

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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器施栓系

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5~11 歳用

ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムキャップから成る。

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

<解説>

コミナティ筋注（BNT162b2 30 μ g 製剤）及びコミナティ筋注5～11歳用（BNT162b2 10 μ g 製剤）は、強い免疫応答の誘導や高いワクチン有効性、並びに十分な安全性プロファイルなどの利用可能な臨床データより、5歳から12歳未満の小児（C4591007試験）及び12歳以上の者（C4591001試験）において安全でCOVID-19に対する有効な防御効果があることから、効能又は効果を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用

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。

<解説>

コミナティ筋注における海外C4591001試験について、長期の有効性データは得られておらず、ワクチン有効性（以下、VE）の結果は2回目接種後短期間のデータであり、コミナティ筋注のSARS-CoV-2による感染症の予防効果の持続期間は確立していないことを情報提供するために設定した。

コミナティ筋注を21日間間隔で2回接種し、2回目の接種から7日目以降におけるVEは約95.0%であった。なお、この有効性を評価した集団の追跡期間（中央値）は2回目接種後約2ヵ月時点であった。コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用の予防効果の持続期間はわかっていないが、コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用の臨床試験は継続中であり、今後さらに情報が得られる予定である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

コミナティ筋注

6. 用法及び用量

本剤を日局生理食塩液 1.8mL にて希釈する。

初回免疫の場合、1回 0.3mL 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。

<解説>

海外 C4591001 試験の第 I 相部分で評価した候補ワクチンとその用量検討の結果及び C4591001 試験の第 II/III 相部分で評価した本剤の有効性及び安全性の結果を主に、健康成人を対象として SARS-CoV-2 RNA ワクチンの安全性及び免疫原性を異なる用量を用いて評価する第 I/II 相試験 (BNT162-01 試験) における安全性及び免疫原性の結果も参考に、本剤の 1 回 1 接種あたりの用量を 30 μ g、接種回数を合計 2 回、接種間隔を 21 日間隔とした。

また、本剤 1 バイアルを日局生理食塩液 1.8mL で希釈した場合、本剤 30 μ g に相当する容量は 0.3mL であることから、用法及び用量は、「日局生理食塩液 1.8mL にて希釈し、1 回 0.3mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する」と設定した。

用量設定試験として実施した海外 C4591001 試験の第 I 相パートでは、本剤 10、20 又は 30 μ g 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、結果は以下のとおりであった。

- ・本剤接種後の SARS-CoV-2 血清中和抗体価について、いずれの用量でも 1 回目接種後 21 日目の上昇はわずかであったが、2 回目接種後 7 日目以降に顕著な上昇が認められた。
- ・COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる高齢層集団において、中和抗体価は 20 μ g 群よりも 30 μ g 群で高値であった。
- ・安全性については、いずれの用量でも懸念は認められなかった。

以上の結果から、第 II/III 相パートで検討する本剤の用法・用量は 1 回 30 μ g を 21 日間隔 (許容期間は 19~23 日) で 2 回、筋肉内接種することと設定し、試験を実施した。その結果、本剤の有効性が確認され、安全性及び忍容性についても許容可能であることが示された。国内 C4591005 試験でも、海外 C4591001 試験の第 II/III 相パートと同じ用法・用量を設定して試験実施し、免疫原性の結果から日本人でも COVID-19 の発症予防効果は期待でき、安全性及び忍容性について、日本人特有の懸念は認められなかった。

なお、1 回接種のみでの有効性及び接種間隔を 24 日以上に延長した場合の有効性については十分に確立していないことから、臨床試験の設定に基づき 3 週間間隔で 2 回接種とした。

その後、海外 C4591001 試験において初回免疫と同じ 1 回 30 μ g (接種量として 0.3mL) を筋肉内接種にて追加接種のサブスタディが実施された結果、有効性が期待され、安全性についても初回免疫時と同様であり、重大な懸念は認められなかったこと等から、追加免疫の用法及び用量に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得したため、用法及び用量を「本剤を日局生理食塩液 1.8mL にて希釈する。初回免疫の場合、1 回 0.3mL 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。」と設定した。

コミナティ筋注 5～11 歳用

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。

<解説>

用量設定試験として実施した C4591007 試験の第I相パートでは、5～11 歳の小児に本薬 10 μ g、20 μ g 又は 30 μ g 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 μ g 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た。また、本剤接種後の中和抗体価は、本薬 10 μ g 群と 20 μ g 群とで同程度であった。

以上の結果から、C4591007 試験の第II/III相パートでは、5～11 歳の小児に対する本薬の用法・用量を 1 回 10 μ g 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有効性は期待でき、安全性及び忍容性は許容可能と判断したことから、5～11 歳の小児に対する本剤の用法・用量を 1 回 10 μ g を 21 日間隔で 2 回接種すると設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

コミナティ筋注

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

12 歳以上の者

7.1.2 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。

7.1.3 接種回数

本剤は 2 回接種により効果が確認されていることから、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。

7.2 追加免疫

7.2.1 接種対象者

12 歳以上の者。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

7.2.2 接種時期

通常、本剤 2 回目の接種から少なくとも 5 ヶ月経過した後に 3 回目の接種を行うことができる。

7.2.3 4 回目接種については、ベネフィットとリスクを考慮した上で、高齢者等において、本剤 3 回目の接種から少なくとも 5 ヶ月経過した後に接種を判断することができる。

7.2.4 他の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性、安全性は確立していない。

<解説>

7.1.1 国内 C4591005 試験は、20～85 歳の日本人被験者での安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。一方、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートは、16 歳以上の被験者での有効性及び安全性を評価し、年齢層別の解析においても臨床的に懸念となるような結果は認められなかったことから、本邦においても特例承認を取得した当初 16 歳以上を接種対象と設定した。

その後、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの試験計画変更により 12～15 歳の集団における試験成績が得られ、12～15 歳においても有効性、安全性及び許容可能な忍容性を有すると考えられたことから、接種対象者の年齢を 16 歳以上から 12 歳以上に変更した。

7.1.2 1 回接種のみでの有効性及び接種間隔を 24 日以上に延長した場合の有効性については十分に確立していないため、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。

7.1.3 2022 年 4 月時点で、新型コロナワクチンとして本邦では 4 製品が承認されている。

交接種（1 回目に接種した新型コロナワクチンと異なる新型コロナワクチンを 2 回目に接種すること）の可否について、第 24 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会（2021 年 9 月 17 日開催）で検討された結果、「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」が改正・更新され、1 回目及び 2 回目の接種に関しては同一のワクチン接種を原則としつつ、予防接種を受けた後に重篤な副反応を呈した場合、必要がある場合には、新型コロナワクチンの交接種を行うことが可能となった。

（ア）接種対象者が 1 回目に接種を受けた新型コロナワクチンの国内の流通の減少や転居等により、当該者が 2 回目に当該新型コロナワクチンの接種を受けることが困難である場合

（イ）医師が医学的見地から、接種対象者が 1 回目に接種を受けた新型コロナワクチンと同一の新型コロナワクチンを 2 回目に接種することが困難であると判断した場合

（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より一部抜粋）

これに伴い通知が発出されたため、本項を「本剤は 2 回接種により効果が確認されていることから、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。」とした。交接種等の詳細については以下【参考】を参照すること。

【参考】

新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する医療機関向け手引き（4.1 版、一部抜粋）

4 交接種

新型コロナワクチンについては、原則として、同一の者には、同一のワクチンを使用すること。ただし、新型コロナワクチンの接種を受けた後に重篤な副反応を呈したことがある場合や必要がある場合には、1 回目に接種した新型コロナワクチンと異なる新型コロナワクチンを 2 回目に接種すること（交接種）ができること。

（1）「必要がある場合」

「必要がある場合」とは、以下の場合をいう。

- ・接種対象者が 1 回目に接種を受けた新型コロナワクチンの国内の流通の減少や転居等により、当該者が 2 回目に当該新型コロナワクチンの接種を受けることが困難である場合

- ・医師が医学的見地から、接種対象者が1回目に接種を受けた新型コロナワクチンと同一の新型コロナワクチンを2回目に接種することが困難であると判断した場合

(2) 接種間隔

交互接種をする場合においては、1回目の接種から27日以上の間隔をおいて2回目の接種を実施すること。前後に他の予防接種を行う場合においては、原則として13日以上の間隔をおくこととし、他の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行わないこと。

【関連資料】

2021年9月21日 新型コロナワクチンの交互接種に係る「使用上の注意」の改訂について

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000834813.pdf>

2021年9月17日 第24回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000192554_00012.html

2021年9月21日 予防接種実施規則の一部を改正する省令の公布について

<https://www.mhlw.go.jp/content/000834625.pdf>

厚生労働省新型コロナワクチンの接種を行う医療機関へのお知らせ：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、新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する医療機関向け手引きなど

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoukikanhenou_oshirase.html

- 7.2.1 2022年3月23日開催の厚生労働省薬事・食品衛生審議会（薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会）において、現時点で得られている海外における有効性に係る報告を踏まえると12～17歳でも追加接種を行う意義があり、また接種状況や安全性に係る報告を踏まえると特段懸念は生じていないと考えられることから、本剤の追加免疫（3回目接種）の対象者については、「18歳以上の者」から「12歳以上の者」に変更することが了承された。
- 7.2.2 2022年4月25日開催の厚生労働省薬事・食品衛生審議会（薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会）において、本剤3回目接種については本剤2回目の接種から少なくとも5ヵ月経過した後に行うことが了承された。
- 7.2.3 2022年4月25日開催の厚生労働省薬事・食品衛生審議会（薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会）において、本剤4回目接種についてはベネフィットとリスクを考慮した上で、高齢者等において、本剤3回目の接種から少なくとも5ヵ月経過した後に接種を判断できることが了承された。
- 7.2.4 2021年10月時点において、SARS-CoV-2 ワクチンとして本邦では本剤以外に2製品（COVID-19 ワクチンモデルナ筋注／武田薬品工業株式会社、バキスゼブリア筋注／アストラゼネカ株式会社）が承認されているが、初回免疫として他のSARS-CoV-2 ワクチンを接種した人に追加免疫として本剤を接種した臨床試験は実際の有効性、安全性は確立していない旨、注意喚起した。

コミナティ筋注 5～11 歳用

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。

<解説>

7.1 海外 C4591007 試験では、5～11 歳の健康小児での安全性、忍容性及び免疫原性並びに用量設定について検討し、本剤 10 μ g の有効性は期待できると考えた。また、安全性についても重大な懸念は認められておらず、忍容性は確認された。これらの結果を踏まえ、5～11 歳の小児において、コミナティ筋注と同様の有効性及び安全性が期待できることから、本邦においても接種対象者を 5 歳以上 11 歳以下の者と設定した。

7.2 1 回接種のみでの有効性及び接種間隔を 24 日以上に延長した場合の有効性については十分に確立していないため、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 2022 年 4 月時点で、新型コロナワクチンとして本邦では 4 製品が承認されている。

交互接種（1 回目に接種した新型コロナワクチンと異なる新型コロナワクチンを 2 回目に接種すること）の可否について、第 24 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会（2021 年 9 月 17 日開催）で検討された結果、「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」が改正・更新され、1 回目及び 2 回目の接種に関しては同一のワクチン接種を原則としつつ、例外として以下の場合において新型コロナワクチンの交互接種を行うことが可能となった。

（ア）接種対象者が 1 回目に接種を受けた新型コロナワクチンの国内の流通の減少や転居等により、当該者が 2 回目に当該新型コロナワクチンの接種を受けることが困難である場合

（イ）医師が医学的見地から、接種対象者が 1 回目に接種を受けた新型コロナワクチンと同一の新型コロナワクチンを 2 回目に接種することが困難であると判断した場合

（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より一部抜粋）

これに伴い通知が発出されたため、コミナティ筋注では本項を「本剤は 2 回接種により効果が確認されていることから、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。」としたことから、本剤でも同様に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

コミナティ筋注

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	試験の目的	対象/接種例数	用法・用量 接種間隔
第Ⅰ/Ⅱ相 C4591005 [日本] (評価資料)	多施設共同、無作為化、 観察者盲検、プラセボ 対照試験	安全性、忍容性、 免疫原性	20～85歳 160例	本剤 30 μ g、プラセボを 21 日間隔で 2 回接種 (筋肉内)
第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相 C4591001 [国際共同] (評価資料)	多施設共同、無作為化、 用量設定 (第Ⅰ相)、観 察者盲検 (第Ⅰ相)、二 重盲検 (第Ⅱ/Ⅲ相)、 プラセボ対照試験	・第Ⅰ相： 安全性、忍容性 ・第Ⅱ/Ⅲ相： 有効性、安全性	第Ⅰ相： 18～55 歳及び 65 ～85 歳 195 例 ^{a)} 第Ⅱ/Ⅲ相： 12 歳以上 43998 例 (最大・予定)	第Ⅰ相：本剤 10、20、30 μ g、プラセ ボを 21 日間隔で 2 回接種 (筋肉内) 第Ⅱ/Ⅲ相：本剤 30 μ g、プラセボを 21 日間隔で 2 回接種 (筋肉内)
第Ⅰ/Ⅱ相 BNT162-01 [ドイツ] (参考資料)	多施設共同、非無作為 化、非盲検、用量漸増 試験	安全性、忍容性	18～85歳 456例 ^{b)}	本剤 1、3、10、20、30、50、60 μ g を 21 日間隔で 2 回接種 (筋肉内)

a) 全 13 群 (BNT162 : 12 例、プラセボ : 3 例の各群 15 例) : BNT162b1 の 3 用量 (10、20、30 μ g) 及び BNT162b2 の 3 用量 (10、20、30 μ g) にそれぞれ二つの年齢層 (18～55 歳及び 65～85 歳) があり 12 群、これに BNT162b1 の 1 用量 (100 μ g) の 18～55 歳の 1 群を加えて、全 13 群。

b) 全 38 群 (各群 12 例) : 18～55 歳の年齢層について、BNT162a1 の 6 用量 (0.1、0.3、0.6、1、2、3 μ g)、BNT162b1 の 7 用量 (1、3、10、20、30、50、60 μ g)、BNT162b2 の 7 用量 (1、3、10、20、30、50、60 μ g)、BNT162c2 の 6 用量 (0.1、0.3、0.1-3、0.6、1、3 μ g)、BNT162c2 単回接種の 6 用量 (0.1、0.3、0.1-3、0.6、1、3 μ g) で 32 群、56～85 歳の年齢層について、BNT162b1 の 3 用量 (10、20、30 μ g)、BNT162b2 の 3 用量 (10、20、30 μ g) で 6 群を加えて、全 38 群。

コミナティ筋注 5～11 歳用

治験番号 [実施国]	治験 デザイン	相	主な 評価項目	対象/接種例数	用法・用量 接種間隔
C4591007 [国際共同] (評価資料)	多施設共同、無作為 化、非盲検、用量設 定試験、(第Ⅰ相)、 多施設共同、二重盲 検、無作為化プラセ ボ対照試験 (第Ⅱ/ Ⅲ相)	第Ⅰ相	安全性 忍容性 免疫 原性	5～11 歳健康小児 ^{a)} /48 例 10 μ g 群 : 16 例 20 μ g 群 : 16 例 ^{b)} 30 μ g 群 : 16 例 ^{c)}	本剤 ^{d)} 10、20、30 μ g を 21 日 間隔で 2 回接種 (筋肉内)
		第Ⅱ/ Ⅲ相	免疫原性 安全性 忍容性	5～11 歳健康小児/2268 例	本剤 ^{d)} 10 μ g、プラセボを 21 日間隔で 2 回接種 (筋肉内)

a) 状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む

b) 登録された 20 μ g 群 17 例のうち、1 例の追加被験者は接種を受けなかった。

c) 1 回目は 16 例に 30 μ g が接種されたが、2 回目接種において 4 例に 30 μ g 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 μ g が接種された。

d) 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)

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

コミュニティ筋注

1) 国際共同第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験 (C4591001 試験) 第Ⅰ相パート³⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、観察者盲検、用量設定、プラセボ対照試験
対象	健康成人 (195 例) 全 13 群*で各群 15 例 (BNT162:12 例、プラセボ:3 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 18～55 歳、65～85 歳の男性及び女性・ 治験担当医師の判断等により治験への参加が適格であると判断された健康な者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ その他の医学的又は精神的状態 (直近 1 年以内又は現時点で治験担当医師が自殺念慮又は自殺行動と判断した状態を含む) や臨床検査値異常があり、治験参加により危険性が増す可能性のある者、又は治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した者・ ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、C 型肝炎ウイルス又は B 型肝炎ウイルスの感染歴を有している者・ ワクチンに関連する重大な有害事象又は治験ワクチンの構成成分に対して重大なアレルギー反応の既往がある者・ COVID-19 の予防を目的とする薬剤を使用している者・ 過去に臨床的、微生物学的に COVID-19 の診断を受けた者・ 高血圧、糖尿病、慢性肺疾患、喘息、電子タバコ又はタバコを現在喫煙している者、1 年以内の慢性喫煙歴、慢性肝疾患、ステージ 3 以上の慢性腎臓病 (糸球体濾過率が 60 mL/min/1.73 m² 未満の者)、長期療養施設の入所者、体格指数が 30 kg/m² を超える者、今後 6 ヶ月以内に免疫抑制療法を必要とする者等のリスク因子を有し COVID-19 の重症化リスクの高い者・ SARS-CoV-2 への感染リスクが高い職業 (例: 医療従事者、救急救命士) に現在従事している者・ 病歴、臨床検査又は身体的検査により、免疫不全を有する又は疑われる者・ 自己免疫疾患又は治療を必要とする活動性自己免疫疾患 [全身性又は皮膚エリテマトーデス、自己免疫性関節炎又は関節リウマチ、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、シェーグレン症候群、特発性血小板減少性紫斑病、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎)、乾癬及びインスリン依存性糖尿病 (1 型) を含むがこれらに限定されない] の既往歴がある者・ 治験担当医師が筋肉内注射を禁忌と判断するような、出血時間延長に関連する出血性素因又は疾患を有する者・ 妊婦又は授乳婦・ コロナウイルスワクチンの接種歴を有する者

	<ul style="list-style-type: none"> ・細胞障害性薬物治療や副腎皮質ステロイドの全身投与を含む免疫抑制剤の治療を受けている、又は本治験期間中にこれらの治療を受ける予定のある者 ・吸入又は噴霧の副腎皮質ステロイドを常用している者 ・治験ワクチン接種前 60 日以内に血液／血漿製剤もしくは免疫グロブリン製剤の投与を受けた者、又は本治験期間中にこれらの投与を受ける予定のある者 ・本治験への組み入れ前 28 日以内又は本治験参加中に、治験薬投与を含む他の試験に参加した者 ・過去に脂質ナノ粒子を含む治験薬を投与する他の試験に参加した者 ・スクリーニング時に血清学的検査で SARS-CoV-2 に対する免疫グロブリン M (IgM) 又は免疫グロブリン G (IgG) が陽性であった者 ・スクリーニング時の血液学的検査又は血液生化学検査でグレード 1 以上の異常が認められた者 ・スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原検査、B 型肝炎コア抗体検査、C 型肝炎抗体検査又は HIV 検査で陽性であった者 ・治験ワクチン接種前 24 時間以内に、鼻咽頭スワブ検体を用いた SARSCoV-2 NAAT で陽性であった者 ・本治験の実施に直接関わっている治験実施医療機関のスタッフ、ファイザー社及び BioNTech 社の社員及びその親類縁者、並びに治験担当医師の指揮監督下にある治験実施医療機関のスタッフ及びその親類縁者
試験方法	本剤 (BNT162b2) 群又は BNT162b1 群又はプラセボ群に無作為に割り付け、本剤 (10 μ g、20 μ g 及び 30 μ g) 又は BNT162b1 (10 μ g、20 μ g、30 μ g 及び 100 μ g) 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内に接種した。
評価項目	<p><u>安全性</u></p> <p>臨床検査、局所反応及び全身反応、有害事象及び重篤な有害事象</p> <p><u>免疫原性</u></p> <p>SARS-CoV-2 血清中和抗体価、SARS-CoV-2 に特異的な抗原結合抗体濃度 (受容体結合領域 (RBD) 結合 IgG 抗体濃度、S タンパク質のサブドメイン 1 (S1) 結合 IgG 抗体濃度)</p>

*全 13 群 : BNT162b1 の 3 用量 (10、20、30 μ g) 及び BNT162b2 の 3 用量 (10、20、30 μ g) にそれぞれ二つの年齢層 (18~55 歳及び 65~85 歳) があり 12 群、これに BNT162b1 の 1 用量 (100 μ g) の 18~55 歳の 1 群を加えて、全 13 群

結果

本試験には BNT162b1 群も含まれるが、本剤 (BNT162b2) 群に関する結果のみ以下に記載する。

安全性

認められた局所反応は、本剤群で注射部位疼痛、発赤及び腫脹であり、全体として、用量増加に伴う局所反応の発現頻度の上昇が認められた。認められた全身反応は、本剤群で疲労、頭痛、悪寒、発熱及び筋肉痛であり、全体として、用量増加に伴う全身反応の発現頻度の上昇が認められた。大部分の有害事象は、軽度又は中等度であった。本剤と関連のある有害事象の大部分は、電子日誌で報告された反応原性（局所反応及び全身反応）と類似していた。重篤な有害事象、死亡及び本剤の接種中止に至った有害事象は認められなかった。本剤のすべての用量（10 μ g、20 μ g 及び 30 μ g）で安全かつ許容可能な忍容性であった。

免疫原性

幾何平均抗体価（GMT）、幾何平均上昇倍率（GMFR）及び血清中和抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合及び逆累積分布曲線から判断すると、本剤は若齢層（18～55歳）及び高齢層（65～85歳）のいずれにおいても2回目接種後7日時には強いSARS-CoV-2血清中和抗体反応を誘導した。中和抗体反応は2回目接種後1ヵ月時まで維持され、対応する年齢層及び用量群で類似していた。

幾何平均抗体濃度（GMC）、GMFR及び抗原特異的結合IgG抗体濃度が4倍以上上昇した被験者の割合から判断すると、本剤は2回目接種後7日時に抗原結合IgG抗体濃度の顕著な上昇を誘導した。この上昇は2回目接種後1ヵ月時まで維持された。

2) 海外第 I / II 相試験 (BNT162-01 試験) 第 I 相パート⁴⁾

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、用量漸増
対象	健康成人 (456 例) 全 38 群**で各群 12 例
主な選択基準	・ 18～55 歳の若齢健康成人 (第 1～7 用量群) 及び 56～85 歳 (第 8～10 用量群)
主な除外基準	・ 病歴、臨床検査又は身体的検査により、免疫不全を有する又は疑われる者 ・ 過去に臨床的、微生物学的に COVID-19 の診断を受けた者 ・ ワクチンに関連する重大な有害事象又は治験ワクチンの構成成分に対して重大なアレルギー反応の既往がある者 ・ 細胞障害性薬物治療や副腎皮質ステロイドの全身投与を含む免疫抑制剤の治療を受けている、又は本治験期間中にこれらの治療を受ける予定のある者 ・ 高血圧、糖尿病等のリスク因子を有し COVID-19 の重症化リスクの高い者 等
試験方法	若齢成人 (18～55 歳) に対して本剤 (1 μ g、3 μ g、10 μ g、20 μ g 及び 30 μ g)、高齢成人 (56～85 歳) に対して本剤 (10 μ g、20 μ g 及び 30 μ g) を約 21 日間隔で 2 回筋肉内に接種した。
評価項目	<u>安全性</u> 臨床検査、局所反応及び全身反応、有害事象及び重篤な有害事象 <u>免疫原性及び細胞性免疫応答</u> 機能的抗体 (中和抗体) 価、結合抗体及び細胞性免疫応答 (抗原特異的 T 細胞)

**全 38 群: 18～55 歳の年齢層について、BNT162a1 の 6 用量 (0.1、0.3、0.6、1、2、3 μ g)、BNT162b1 の 7 用量 (1、3、10、20、30、50、60 μ g)、BNT162b2 の 7 用量 (1、3、10、20、30、50、60 μ g)、BNT162c2 の 6 用量 (0、1、0.3、0.1-3、0.6、1、3 μ g)、BNT162c2 単回接種の 6 用量 (0.1、0.3、0.1-3、0.6、1、3 μ g) で 32 群、56～85 歳の年齢層について、BNT162b1 の 3 用量 (10、20、30 μ g)、BNT162b2 の 3 用量 (10、20、30 μ g) で 6 群を加えて、全 38 群

結果

本試験には BNT162a1、BNT162b1、BNT162c2 群も含まれるが、本剤 (BNT162b2) に関連する結果のみ以下に記載する。

安全性

ヒト初回投与 (FIH) 試験である BNT162-01 試験の第 1 相部分から得られた結果より、BNT162b2 は 18～55 歳の健康成人において安全で、かつ忍容性は許容可能であり、予期しない安全性所見は認められなかった。BNT162b2 の用量増加に伴い反応原性及び有害事象の発現頻度及び重症度が上昇する傾向が認められた。反応原性の重症度のほとんどは軽度から中等度であり、接種後は短期間で消失し、有害事象プロファイル及び臨床検査の結果からも安全性に関する懸念は示唆されなかった。

免疫原性

T 細胞反応—酵素免疫スポット法及び細胞内サイトカイン染色法を用いた評価結果から、BNT162b1 及び BNT162b2 は、大部分の被験者において多機能性で炎症促進性の CD4+又は CD8+ T 細胞反応を誘導することが示された。PBMC をコード化した抗原 (RBD 又は全長 S タンパク) を含むペプチドプールで再刺激すると、強力なインターフェロン (IFN) γ 及びインターロイキン (IL) -2 産生とわずかな IL-4 産生を特徴とするヘルパーT 細胞応答が認められた。サイトカインプロファイルとして、良好な 1 型ヘルパーT 細胞 (Th1) 免疫応答とわずかな Th2 免疫応答が示された。

血清学的反応

- BNT162b1 及び BNT162b2 のいずれも、1 回目接種後 21 日時までに認められた免疫応答はわずかであったが、2 回目接種により中和抗体価の速やかな上昇が誘導され、2 回目接種後 7 日時 (Day29) までに最大の反応レベルが認められた。このことから、治験ワクチンを 2 回接種することの重要性が示された。
- 10 μ g 群及び 30 μ g 群において、SARS-CoV-2 50%中和抗体価の GMT 及び GMFR は、BNT162b1 と BNT162b2 で同程度であった。

コミナティ筋注 5~11 歳用

1) 海外第 I / II / III 相試験 (C4591007 試験) 第 I 相パート^{5) 6)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、用量設定試験
対象	健康小児 (48 例) 10 μ g 群 : 16 例、20 μ g 群 : 16 例、30 μ g 群 : 16 例
主な選択基準	• 6 カ月~11 歳の男児及び女児 • 治験担当医師の判断等により治験への参加が適格であると判断された健康な者 等
主な除外基準	• その他の医学的又は精神的状態 (直近 1 年以内又は現時点で治験担当医師が自殺念慮又は自殺行動と判断した状態を含む) や臨床検査値異常があり、治験参加により危険性が増す可能性のある者、又は治験担当医師が本治験への参加を不適切と判断した者 • ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、C 型肝炎ウイルス又は B 型肝炎ウイルスの感染歴を有している者 • ワクチンに関連する重大な有害事象又は治験ワクチンの構成成分に対して重大なアレルギー反応の既往がある者 • COVID-19 の予防を目的とする薬剤を使用している者 • 過去に臨床的、微生物学的に COVID-19 の診断を受けた者 • 病歴、臨床検査又は身体的検査により、免疫不全を有する又は疑われる者 • 自己免疫疾患又は治療を必要とする活動性自己免疫疾患 (全身性皮膚エリテマトーデスなどの) 既往歴がある者 • 治験担当医師が筋肉内注射を禁忌と判断するような、出血時間延長に関連する出血性素因又は疾患を有する者

	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦又は授乳婦 ・コロナウイルスワクチンの接種歴を有する者 ・細胞障害性薬物治療や副腎皮質ステロイドの全身投与を含む免疫抑制剤の治療を受けている、又は本治験期間中にこれらの治療を受ける予定のある者 ・治験ワクチン接種前 60 日以内に血液／血漿製剤もしくは免疫グロブリン製剤の投与を受けた者、又は本治験期間中にこれらの投与を受ける予定のある者 ・本治験への組み入れ前 28 日以内又は本治験参加中に、治験薬投与を含む他の試験に参加した者 ・過去に脂質ナノ粒子を含む治験薬を投与する他の試験に参加した者 ・本治験の実施に直接関わっている治験実施医療機関のスタッフ、ファイザー社及び BioNTech 社の社員及びその親類縁者、並びに治験担当医師の指揮監督下にある治験実施医療機関のスタッフ及びその親類縁者
試験方法	本剤 10 μ g、20 μ g 及び 30 μ g を 21 日間隔で 2 回筋肉内に接種した。
評価項目	<u>安全性</u> 局所反応及び全身反応、有害事象及び重篤な有害事象 <u>免疫原性</u> SARS-CoV-2 血清中和抗体価、SARS-CoV-2 に特異的な抗原結合抗体濃度

結果

安全性

5～12 歳未満の小児において BNT162b2 の反応原性の発現頻度は 20 μ g 群及び 30 μ g 群で高かった。この年齢層では、より低用量の 10 μ g を選択し第 2/3 相部分に移行することとした。用量選択の判断は第 1 相部分の安全性及び免疫原性の結果に基づき確認された。第 1 相部分で得られた 2 回目接種後約 3 ヶ月時までの追跡安全性データから、5～12 歳未満の小児において本剤 10 μ g 接種の忍容性は良好であった。

免疫原性

SARS-CoV-2 感染歴がない 5～12 歳未満の健康な小児に本剤を接種したとき、両用量（10 μ g 群及び 20 μ g 群）にて、2 回目接種後 7 日時に SARS-CoV-2 50% 中和抗体が強力に誘導された。第 1 相部分での 2 回目接種後 7 日時の中和抗体価の GMT は 10 μ g 群及び 20 μ g 群で同程度であった。10 μ g 群で最も良好な反応原性が認められたことから、第 2/3 相部分における 5～12 歳未満の年齢層での本剤の至適用量は 10 μ g が選択された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

コミュニティ筋注

国際共同第 I / II / III 相試験 (C4591001 試験) 第 II / III 相パート^{3) 7) 8)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	健康被験者 ワクチン有効性1 (VE1) : 16 歳以上 36, 523 例 (本剤接種群 : 18, 198 例、プラセボ接種群 : 18, 325 例)、12~15 歳 1, 983 例 (本剤接種群 : 1, 005 例、プラセボ接種群 : 978 例) ワクチン有効性2 (VE2) : 16 歳以上 40, 137 例 (本剤接種群 : 19, 965 例、プラセボ接種群 : 20, 172 例)、12~15 歳 2, 229 例 (本剤接種群 : 1, 119 例、プラセボ接種群 : 1, 110 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 12 歳以上の男性及び女性 治験担当医師が COVID-19 の感染リスクが高いと判断した者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 病歴、臨床検査又は身体的検査により、免疫不全を有する又は疑われる者 過去に臨床上、微生物学的に COVID-19 の診断を受けた者 ワクチンに関連する重大な有害事象又は治験ワクチンの構成成分に対して重大なアレルギー反応の既往がある者 細胞障害性薬物治療や副腎皮質ステロイドの全身投与を含む免疫抑制剤の治療を受けている、又は本治験期間中にこれらの治療を受ける予定のある者 等
試験方法	本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、本剤 30 μ g 又はプラセボを 21 日間隔で 2 回筋肉内に接種した。
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2 感染歴がない被験者での 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 (VE1) SARS-CoV-2 感染歴の有無を問わない被験者での 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) <p>副次評価項目</p> <p>SARS-CoV-2 感染歴がない被験者での 2 回目接種後 14 日時以降の SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性</p> <p><u>安全性</u></p> <p>局所及び全身反応、有害事象及び重篤な有害事象</p>
解析方法	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目</p> <p>本剤接種前から本剤 2 回目接種後 7 日時までには血清学的又はウイルス学的に SARS-CoV-2 感染が認められていない被験者集団における、2 回目接種後 7 日時以降に認められた COVID-19 確定例に基づいて実施した。VE は $100 \times (1 - IRR)$ の算出式により推定した。IRR は本剤群の COVID-19 発症率とそれに対応するプラセボ群の発症率の比である。ベイズ 95% 信用区間及び事後確率 (真のワクチン有効率が 30% を上回る、すなわち、$P [VE > 30\% \text{ データ}]$) はベータ二項分布モデルを用い、事前に規定した最小情報量のベータ分布を事前分布として算出した。95% 信用区間及び事後確率を追跡期間で調整した。いずれかの中間解析時の事後確率 $P [VE > 30\% \text{ データ}]$ が 99.5% を超えた場合又は最終解析時の事後確率 $P [VE > 30\% \text{ データ}]$ が 98.6% を超えた場合に本剤の有効性が認められることとした。</p>

結果

有効性

<主要評価項目>

16歳以上の被験者では、本剤接種前及び接種期間中に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、2回目接種後7日時以降の COVID-19 確定例（本剤群8例、プラセボ群162例）に基づく VE1 は95.0%（95%信用区間：90.3%～97.6%）であった。

本剤接種前及び接種期間中の SARS-CoV-2 感染歴の有無を問わない被験者において、2回目接種後7日時以降の COVID-19 確定例（本剤群9例、プラセボ群169例）に基づく VE2 は94.6%（95%信用区間：89.9%～97.3%）であった。真の VE が30%を上回る事後確率は99.99%超であり、事前に規定した成功基準（98.6%超）を満たした。

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	18,198	8	95.0 [90.3, 97.6]
	プラセボ接種群	18,325	162	
VE2 ^{a)}	本剤接種群	19,965	9	94.6 [89.9, 97.3]
	プラセボ接種群	20,172	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日間の被験者が含まれ、その内訳は VE1 と VE2 でそれぞれ19～23日間の被験者は96.5%（35,248例）と96.3%（38,665例）、24～42日間の被験者は3.5%（1,275例）と3.7%（1,472例）であった。

12～15歳の被験者では、本剤接種前及び接種期間中に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、2回目接種後7日時以降の COVID-19 確定例（本剤群0例、プラセボ群16例）に基づく VE1 は100.0%（95%信頼区間：75.3%～100.0%）であった。

本剤接種前及び接種期間中の SARS-CoV-2 感染歴の有無を問わない被験者において、2回目接種後7日時以降の COVID-19 確定例（本剤群0例、プラセボ群18例）に基づく VE2 は100.0%（95%信頼区間：78.1%～100.0%）であった。

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%信頼区間] (%)
VE1 ^{a)}	本剤接種群	1,005	0	100.0 [75.3, 100.0]
	プラセボ接種群	978	16	
VE2 ^{a)}	本剤接種群	1,119	0	100.0 [78.1, 100.0]
	プラセボ接種群	1,110	18	

a) VE1 及び VE2 の2回目接種後の追跡期間（中央値）はいずれも62日であった。また、VE1 及び VE2 の解析には接種間隔19～38日間の被験者が含まれ、その内訳は VE1 と VE2 でそれぞれ19～23日間の被験者は95.9%（1,902例）と95.8%（2,136例）、24～38日間の被験者は4.1%（81例）と4.2%（93例）であった。

2つの年齢群から無作為に抽出した SARS-CoV-2 感染歴がない360例（12～15歳群：190例、16～25歳群：170例）を対象に、副次免疫原性評価項目として、本剤2回目接種後1カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価を評価した結果、12～15歳群の16～25歳群に対する非劣性が示された。

12～15 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

12～15歳群		16～25歳群		GMR [両側95%CI] ^{b)}
測定例数	GMT [両側95%CI] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	測定例数	GMT [両側95%CI] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	
190	1, 239. 5 [1095. 5, 1402. 5]	170	705. 1 [621. 4, 800. 2]	1. 76 [1. 47, 2. 10]

CI : 信頼区間、GMT : 幾何平均抗体価、GMR : 幾何平均比

a) 抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた

b) 非劣性マージン : GMR (12～15 歳/16～25 歳) の両側 95%CI 下限 > 0.67

フォローアップ解析 (12 歳以上、2021 年 3 月 13 日データカットオフ) では、42,094 例 (本剤接種群 : 20,998 例、プラセボ接種群 : 21,096 例) 及び 44,486 例 (本剤接種群 : 22,166 例、プラセボ接種群 : 22,320 例) を対象に解析を行った。VE1 は 91.3% (95%信頼区間 : 89.0%～93.2%)、VE2 は 91.1% (95%信頼区間 : 88.8%～93.0%) であった。

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	20,998	77	91.3 [89.0, 93.2]
	プラセボ接種群	21,096	850	
VE2 ^{a)}	本剤接種群	22,166	81	91.1 [88.8, 93.0]
	プラセボ接種群	22,320	873	

a) VE1 及び VE2 の 2 回目接種後の追跡期間 (中央値) はいずれも 118 日であった。また、VE1 及び VE2 の解析には接種間隔 19～42 日間の被験者が含まれ、その内訳は VE1 と VE2 でそれぞれ 19～23 日間の被験者は 96.2% (40,515 例) と 96.1% (42,739 例)、24～42 日間の被験者は 3.8% (1,579 例) と 3.9% (1,747 例) であった

本試験で本剤 30 μg を 2 回接種済みの 18～55 歳の被験者 306 例に、2 回目接種から 5～7 ヶ月後に本剤 30 μg を 1 回接種したときの安全性及び免疫原性を検討した。SARS-CoV-2 感染歴がない 210 例を対象に、本剤 3 回目接種後 1 ヶ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価を評価した結果、本剤 2 回目接種後 1 ヶ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価に対する非劣性が示された。

3 回目接種後の 2 回目接種後に対する SARS-CoV-2 血清中和抗体価（50%中和抗体価）の幾何平均比

測定例数	GMT [両側95%CI] ^{a)}		GMR [両側97.5%CI] ^{b)}
	3回目接種後1ヵ月	2回目接種後1ヵ月	
210	2, 476. 4 [2210. 1, 2774. 9]	753. 7 [658. 2, 863. 1]	3. 29 [2. 76, 3. 91]

CI : 信頼区間、GMT : 幾何平均抗体価、GMR : 幾何平均比

a) 抗体価が定量下限 (LLOQ) 未満の場合、解析には $0.5 \times \text{LLOQ}$ の値が用いられた

b) 非劣性の成功基準 : GMR (3 回目接種後 1 ヶ月/2 回目接種後 1 ヶ月) の両側 97.5%CI 下限 > 0.67 及び GMR 点推定値 ≥ 0.8

<副次評価項目>

本剤接種前及び接種期間中に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、2 回目接種後 14 日時以降の COVID-19 確定例（本剤群 8 例、プラセボ群 139 例）に基づく VE は 94.2%（95%信用区間：88.7%～97.2%）であった。真の VE が 30%を上回る事後確率は 99.99%超であり、事前に規定した成功基準（98.6%超）を満たした。

安全性

16 歳以上の 43,448 例（本剤接種群：21,720 例、プラセボ接種群：21,728 例）を対象に本剤接種後の安全性を評価した。一部の被験者（解析対象例数：1 回目接種後 8,183 例、2 回目接種後 7,507 例）で治験薬接種後 7 日間、電子日誌により副反応の発現状況を評価した。注射部位疼痛は接種当日（中央値）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。重篤な副反応が 4 例報告された（リンパ節症 1 例、ワクチン接種に関連する肩の損傷 1 例、心室性不整脈 1 例、腰痛及び神経根の錯感覚を伴う両下肢の疼痛 1 例）。本剤群では有害事象による中止は少なかった（0.2%）。また、死亡は本剤群で 2 例（動脈硬化症 1 例、心停止 1 例）、プラセボ群で 4 例認められ、いずれも本剤との因果関係はないと判断された。

12～15 歳の 2,260 例（本剤接種群：1,131 例、プラセボ接種群：1,129 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を評価した。注射部位疼痛は接種当日（中央値）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 2～3 日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。

18～55 歳の被験者 306 例を対象に本剤 3 回目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を評価した。注射部位疼痛は接種当日（中央値）に発現し、持続期間は 2 日（中央値）であった。その他のリンパ節症を除く全身性の事象は接種翌日（中央値）に発現し、持続期間は 1～2 日（中央値）であった。リンパ節症は接種当日～4 日目に発現し、大部分が 5 日以内に回復した。主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3 以上）については、「VIII-8. 副反応」の項参照。

国内第 I / II 相試験 (C4591005 試験)^{9) 10)}

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 20 歳以上 85 歳以下の日本人健康成人を対象に、本剤 30 μ g を 19~23 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を検討することを目的として、プラセボ対照試験を実施した。

156 例（本剤接種群：116 例、プラセボ接種群：40 例）を対象に免疫原性を評価し、2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価は以下のとおりであった。

2 回目接種後 1 カ月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価 (50%中和抗体価)

	測定例数	GMT [両側95%CI] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月)	GMFR [両側95%CI] ^{a)} (2回目接種後1ヵ月/1回目接種前)
本剤接種群	116 (全年齢)	524.5 [459.7, 598.4]	51.5 [45.2, 58.7]
	94 (20~64歳)	570.7 [497.6, 654.5]	55.8 [48.7, 63.9]
	22 (65~85歳)	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
プラセボ接種群	40 (全年齢)	10.6 [9.8, 11.4]	1.1 [1.0, 1.1]

CI：信頼区間、GMT：幾何平均抗体価、GMFR：幾何平均上昇倍率

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

160 例（本剤接種群：119 例、プラセボ接種群：41 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 日間は電子日誌により副反応が収集された。

局所反応及び全身反応の大部分が軽度又は中等度であり、即時型有害事象の報告はなく、2 回目接種後 1 カ月時までに重篤な有害事象は認められなかった。

注射部位疼痛は接種当日から翌日（中央値）の間に発現し、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。

主な副反応の発現状況（事象全体及び Grade 3 以上）については、「VIII-8. 副反応」の項参照。

コミナティ筋注5～11歳用

海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591007試験）第Ⅱ／Ⅲ相パート^{5), 6)}

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10 μ g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10 μ g）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30 μ g）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カ月のSARS-CoV-2血清中和抗体価及び抗体応答率を評価した結果、以下のとおり本試験における5～11歳群（本剤10 μ g）の海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（C4591001試験）における16～25歳群（本剤30 μ g）に対する免疫ブリッジングの成功基準を満たした。

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10 μ g）		16～25歳群（本剤30 μ g）		GMR [両側95%CI] ^{b)}
測定例数	GMT [両側95%CI] ^{a)} (2回目接種後1カ月)	測定例数	GMT [両側95%CI] ^{a)} (2回目接種後1カ月)	
264	1,197.6 [1106.1, 1296.6]	253	1,146.5 [1045.5, 1257.2]	1.04 [0.93, 1.18]

CI：信頼区間、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%CI下限>0.67及びGMR点推定値 \geq 0.8

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

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

CI：信頼区間

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%CI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を評価した。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。

主な副反応の発現状況（事象全体及びGrade 3以上）については、「Ⅷ-8. 副反応」の項参照。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) 製造販売後臨床試験（C4591005）

20～85歳の健康成人を対象に、本剤2回目接種12ヵ月後まで追跡し、追跡期間中に認められた重篤な有害事象及びCOVID-19の情報を収集し、長期の安全性及び免疫原性を評価する。

b) 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）（実施中）

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者健康状況調査の参加者）を対象に、本剤最終接種28日（先行接種者健康状況調査の観察期間終了日）後翌日から本剤最終接種12ヵ月後までの11ヵ月間追跡し、追跡期間中に認められた重篤な有害事象及びCOVID-19情報を収集し、本剤の長期的な安全性を確認する（先行接種者健康状況調査終了後の11ヵ月間の追跡調査として実施する）。

c) 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）（実施中）

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

d) 5～11歳の小児を対象とした特定使用成績調査（C4591032）（計画中）

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、全身反応及びCOVID-19情報を収集し、その安全性を早期に確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

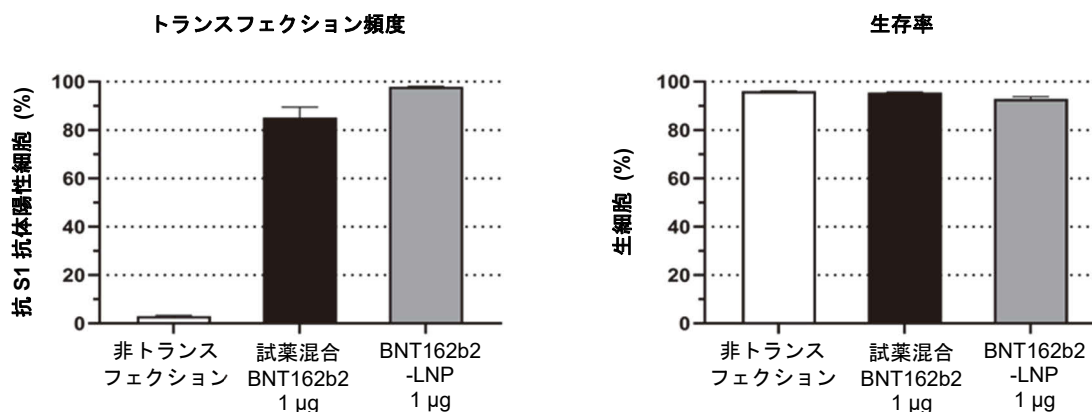
(1) 作用部位・作用機序

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用に含有される修飾ウリジン 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 S タンパク質が一過性に発現する。コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用接種により S 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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) BNT162b2 RNA 由来抗原の *in vitro* 発現¹¹⁾

市販のトランスフェクション試薬混合 BNT162b2 又は LNP 封入 BNT162b2 でトランスフェクション処理した HEK293T 細胞についてフローサイトメトリー分析を行ったところ、いずれにおいても細胞の S タンパク質発現率は高く、高頻度のトランスフェクションが確認された。試薬混合 BNT162b2 よりも LNP 封入 BNT162b2 の方がわずかにトランスフェクション頻度が高かった。

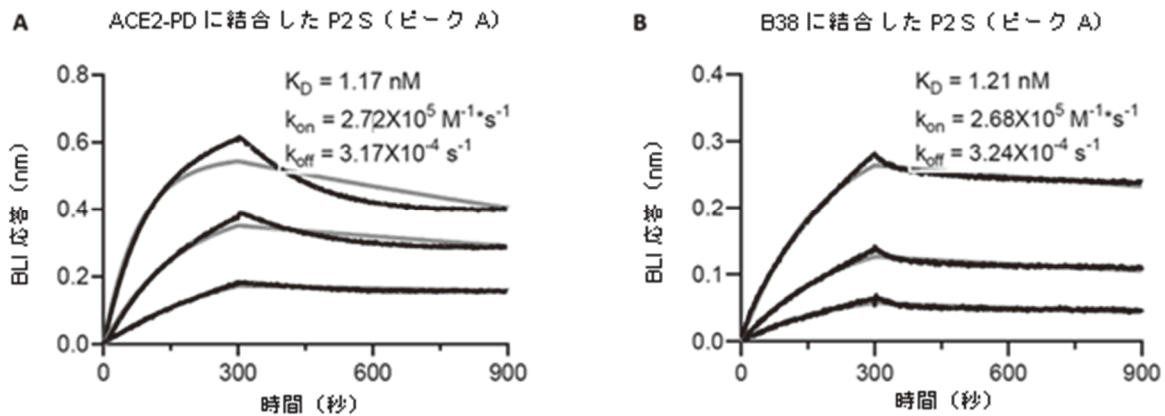


BNT162b2 トランスフェクション頻度のフローサイトメトリー分析

2) ワクチン抗原としての P2 S の構造的特性及び生物物理学的特性評価 (*in vitro*)¹¹⁾

非透過処理細胞を用いてフローサイトメトリー分析を実施し、タグのない P2 S (2つのプロリン置換を有する S タンパク質の安定的融合前構造体) の細胞表面発現、及びヒト ACE2 への P2 S 結合能を確認した結果、COVID-19 回復期患者から単離したヒト抗 RBD 中和抗体である B38 及び H423 並びに抗 RBD 治療用抗体である CR302224 が、本実験のために作製した細胞表面発現 P2 S に同程度の親和性で結合することが確認された。

P2 S 三量体とヒト ACE2 のペプチドドメイン (ACE2-PD) 又はヒト抗受容体結合領域 (RBD) 中和抗体 B38 との結合親和性をバイオレイヤー干渉法で分析したところ、いずれも高い親和性を示し、見かけの K_D 値は共に約 1 nmol/L であった。

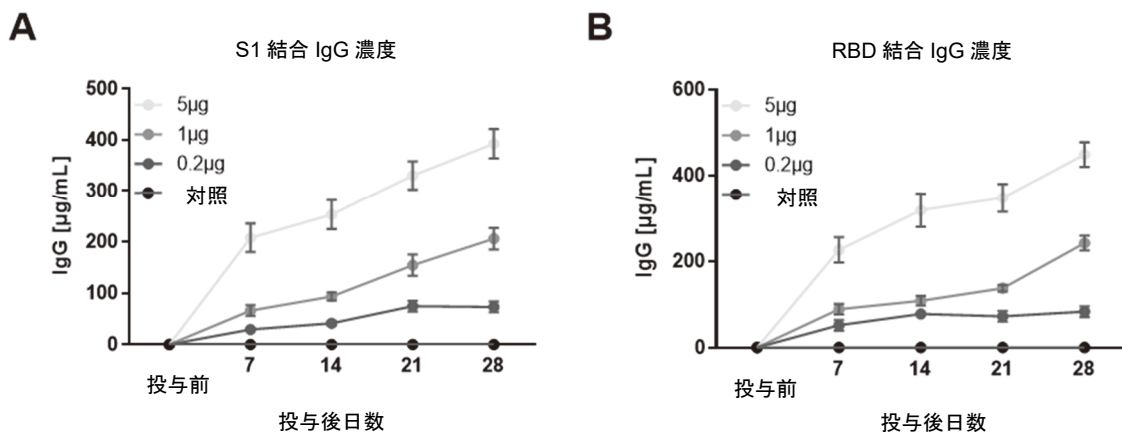


P2 S の ACE2 ペプチドドメイン及び B38 モノクローナル抗体への結合に対するバイオレイヤー干渉法センサーグラム

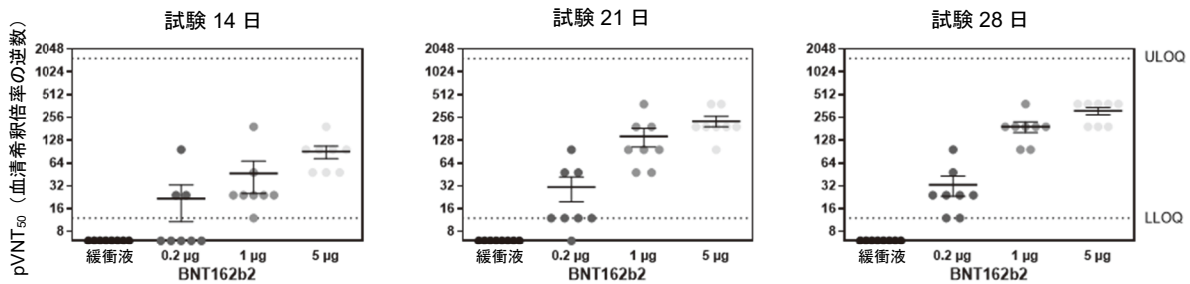
3) マウスにおける BNT162b2 (V9) の免疫原性試験¹²⁾

BNT162b2 (V9 : バリエント 9*) の LNP 封入体を BALB/c マウスに 0.2、1 又は 5 μg RNA の用量で単回投与し、免疫原性を評価した。ELISA による IgG 測定の結果、S1 及び RBD を認識する強力な IgG 応答が用量依存的に認められた。疑似ウイルスを用いた中和試験においても、用量に伴う強力な中和抗体応答がみられた。また、Th1 偏向性 CD4 陽性 T 細胞応答並びに IFN- γ 及び IL-2 を産生する CD8 陽性 T 細胞応答が誘導された。投与後 28 日に採取した脾細胞を S タンパク質全長体の重複ペプチド混合物を用いて刺激したところ、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の IFN- γ 産生誘導が示された。また、培養上清中での放出サイトカイン量の測定において、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5 及び IL-13) に比べて Th1 サイトカイン (IL-2 及び IFN- γ) が高濃度で検出され、Th1 細胞優勢のプロファイルが示された。

*非臨床試験には主に、コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5~11 歳用の本質である BNT162b2 (V9) が用いられたが、一部の非臨床試験ではその類縁のバリエントである BNT162b2 (V8) が用いられた。BNT162b2 (V9) は、BNT162b2 (V8) と比べてシトシンを多く含むが、これはコドン最適化を目的とするものであり、両バリエントがコードするタンパク質のアミノ酸配列は同一である。



マウスに BNT162b2 (V9) 投与後 7、14、21 及び 28 日における抗 S タンパク質 IgG 応答



マウスに BNT162b2 (V9) 投与後 14、21 及び 28 日の疑似ウイルス中和抗体価

試験 28 日のマウス免疫原性評価の要約

	BNT162b2 (V9) 0.2 µg	BNT162b2 (V9) 1 µg	BNT162b2 (V9) 5 µg
抗 S1 IgG 総濃度 (µg/mL)	73.0 ± 10.4	205.9 ± 21.0	392.7 ± 28.9
抗 RBD IgG 総濃度 (µg/mL)	83.1 ± 12.3	241.7 ± 17.2	448.6 ± 28.6
pVN ₅₀ 抗体価 (血清希釈倍率の逆数)	33.0 ± 9.8	192.0 ± 31.4	312.0 ± 35.1

平均値±標準誤差

4) アカゲザルにおける BNT162b2 (V9) の免疫原性及び SARS-CoV-2 感染保護効果¹³⁾

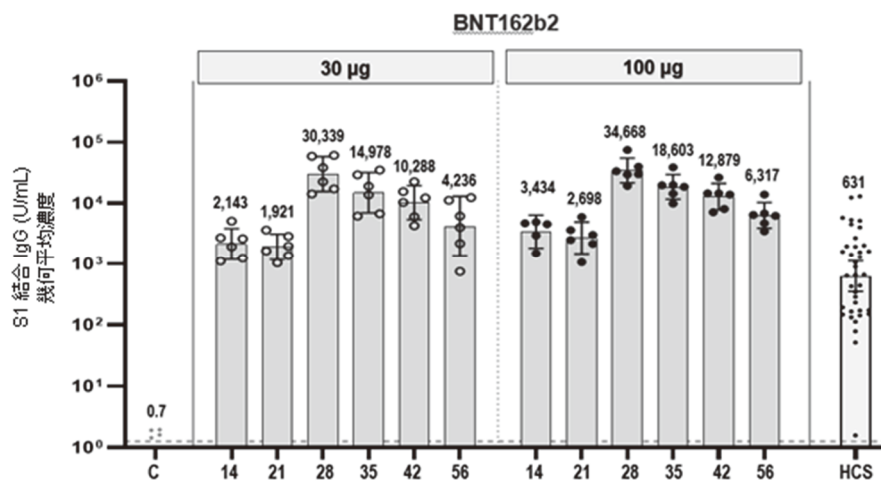
免疫原性

アカゲザル (2~4 年齢) に、BNT162b2 (V9) の LNP 封入体を 30 又は 100 µg RNA の用量で試験 0 日及び 21 日に筋肉内投与した。初回投与後 14 日という早期に S1 結合 IgG 濃度及び SARS-CoV-2 中和抗体価の上昇がみられ、2 回目投与後はそれらの値がさらに上昇した。試験 28 日 (2 回目投与後 7 日) の 30 及び 100 µg RNA 投与群の VNT₅₀ (ウイルス感染が 50%低下したときの中和抗体価の幾何平均値) は、SARS-CoV-2 ヒト回復期血清 (HCS) の VNT₅₀ のそれぞれ 9 倍及び 18 倍に達した。S1 結合 IgG 濃度及び中和抗体価はいずれも、試験 28 日以降、最終測定時点である試験 56 日 (2 回目投与後 35 日) まで低下傾向にあったが、それでもなお HCS の値を上回った。

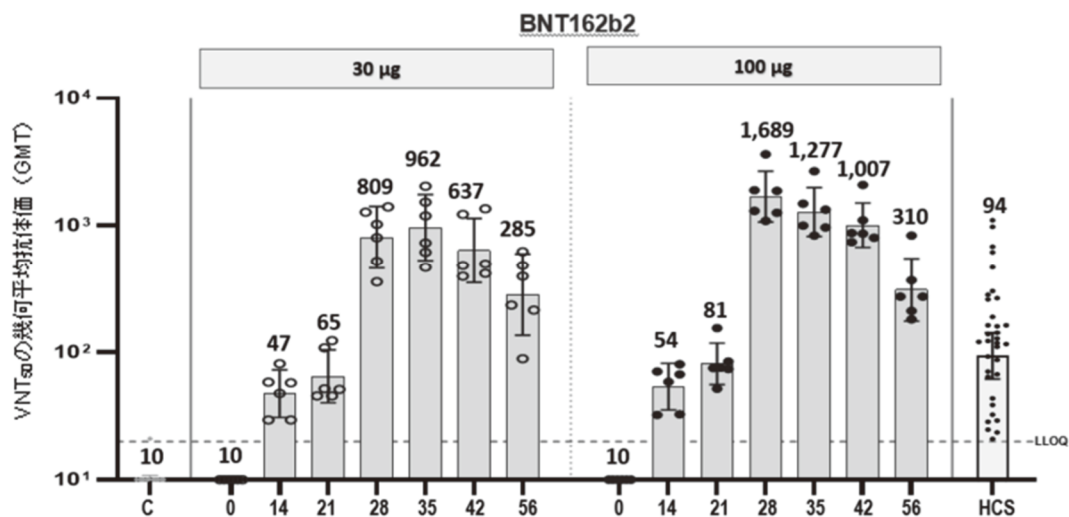
感染保護効果

アカゲザル (2~4 年齢) に BNT162b2 (V9) の LNP 封入体を 100 µg RNA の用量で試験 0 日及び 21 日に筋肉内投与した。2 回目投与後 55 日に、 1.05×10^6 プラーク形成単位の SARS-CoV-2 (系統: USA-WA1/2020) を経鼻及び気管内に均等に付けて曝露した。鼻腔及び口腔咽頭のスワブ検体、並びに気管支肺胞洗浄 (BAL) 液を経時的に採取し、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応により SARS-CoV-2 RNA (ゲノム RNA 及び転写産物) を検出した。その結果、対照群から採取した BAL 液中に SARS-CoV-2 RNA が検出されたが、BNT162b2 (V9) 群の BAL 液中には検出されず、RNA 発現レベルに統計学的有意差が示された (ノンパラメトリック検定、 $p=0.0014$)。対照群では BAL 液等の検体で SARS-CoV-2 RNA が検出されたにもかかわらず、いずれの動物においても疾患による一般症状の変化は認められなかったことから、2~4 年齢のアカゲザルは疾患モデルというより感染モデルとしてより有用である可能性が考えられた。肺の異常を示す所見が対照群の X 線及び CT 画像で認められたが、BNT162b2 (V9) 群及び無処置群では認められなかった。

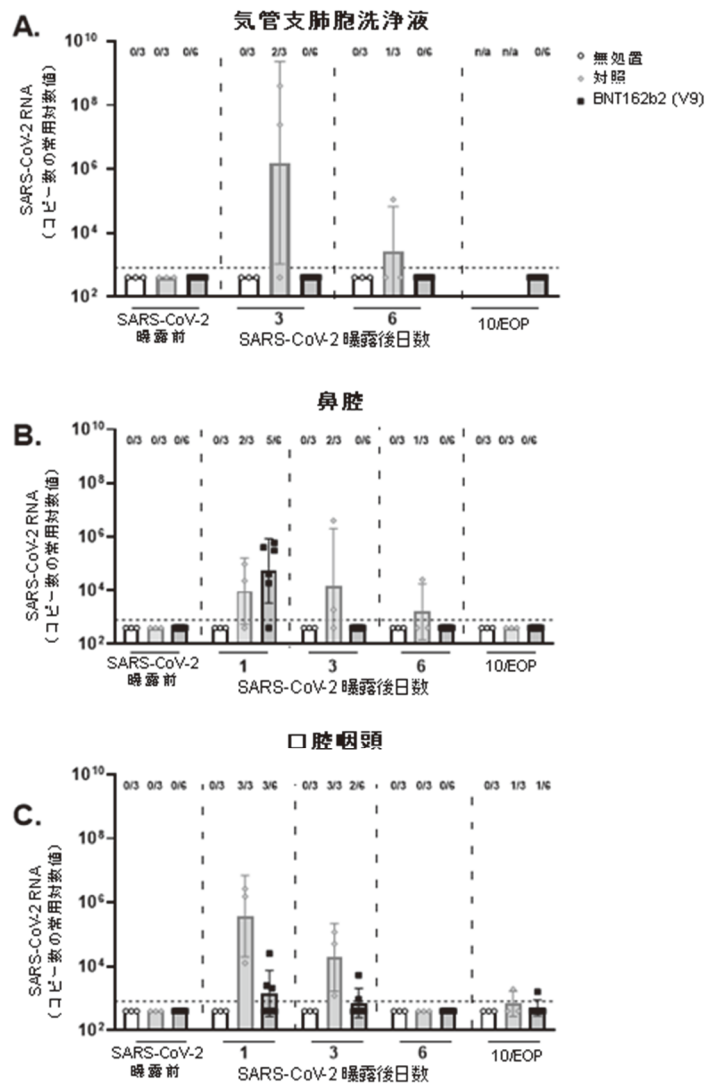
SARS-CoV-2 を曝露後 7 日又は 8 日に剖検を実施したところ、いずれの臓器においても肉眼的所見はみられなかった。肺の病理組織学的検査では炎症性変化が主な変化として認められたが、BNT162b2 群において肺に浸潤が認められた炎症性細胞のうち好酸球はごく少数であり、無処置群及び対照群で示されたレベルを上回るものではなかった。獣医病理学者による盲検下での半定量的な肺の炎症面積のスコアリングの結果、幾何平均スコアは対照群と BNT162b2 (V9) 群で明確な違いはなく、むしろ BNT162b2 (V9) 群でわずかに低い傾向がみられ、BNT162b2 (V9) 投与による呼吸器疾患増強は示唆されなかった。



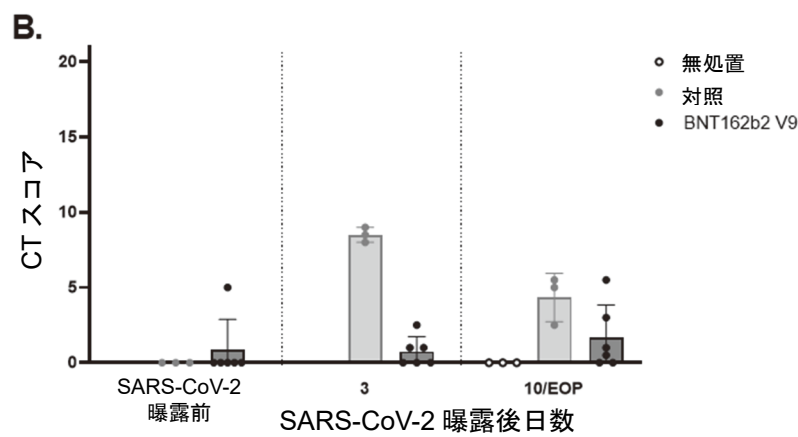
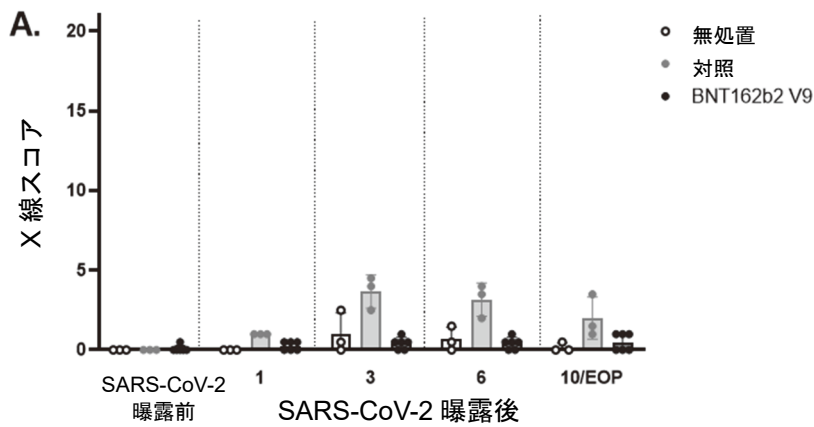
アカゲザルに BNT162b2 (V9) 投与後の S1 結合 IgG 濃度



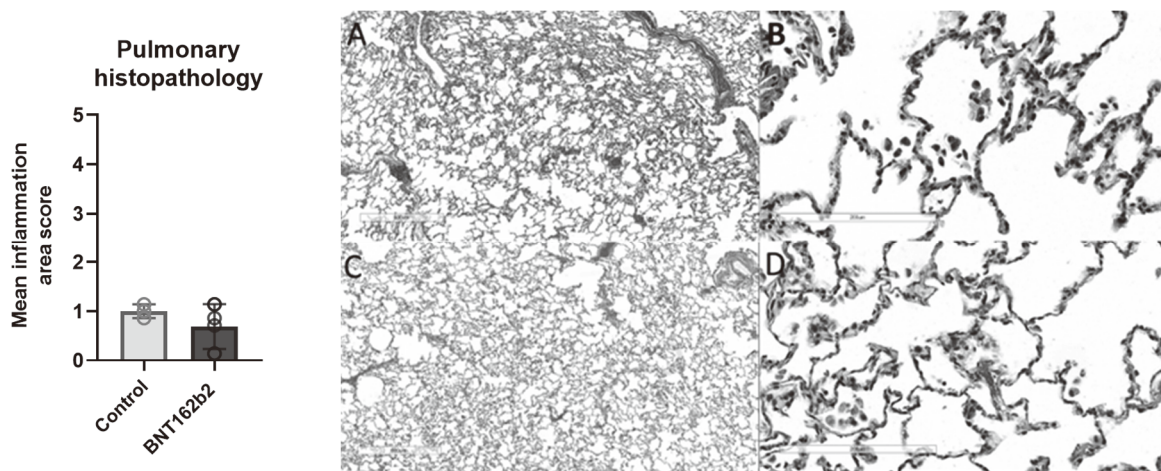
アカゲザルに BNT162b2 (V9) 投与後のウイルス中和抗体価



感染性 SARS-CoV-2 曝露後のアカゲザルから採取した気管支肺胞洗浄液並びに鼻腔及び口腔咽頭検体中の SARS-CoV-2RNA 発現



感染性 SARS-CoV-2 曝露後のアカゲザルの肺の X 線及び CT 画像スコア



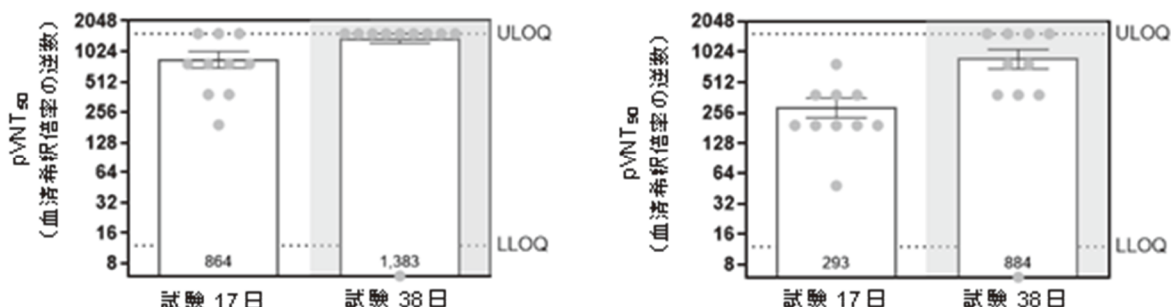
感染性 SARS-CoV-2 曝露後のアカゲザルの肺の病理組織学的検査

5) 反復投与毒性試験でラットに BNT162b2 (V8) を週 1 回、計 3 回投与後の免疫原性評価¹⁴⁾

ラットに BNT162b2 (V8) の LNP 封入体を 100 μg RNA の用量で週 1 回、計 3 回筋肉内投与した。試験 17 日 (3 回目投与後 2 日) 及び 38 日 (3 回目投与後 23 日) に血清を採取し、S タンパク質特異的 IgG 誘導及び疑似ウイルス中和活性を評価した。BNT162b2 (V8) の投与により、SARS-CoV-2 S タンパク質の S1 及び RBD に対する IgG が誘導され、疑似ウイルス感染に対する中和抗体が誘導された。S タンパク質特異的 IgG 濃度及び中和抗体価は試験 17 日より試験 38 日で高く、経時的な上昇が認められた。

雌雄 Wistar Han ラットに BNT162b2 (V9) の LNP 封入体を 30 μg RNA の用量で週 1 回、計 3 回筋肉内投与した。投与容量は 1 回につき 60 μL とした。初回投与前 5 日及び試験 17 日 (3 回目投与後 2 日) に雌雄各 15 例、試験 38 日 (3 回目投与後 23 日) に雌雄各 5 例から血清を採取し、SARS-CoV-2 中和抗体価を測定した。BNT162b2 (V9) を投与した雌雄ラットにおいて、試験 17 日及び 38 日に SARS-CoV-2 感染に対する中和抗体の誘導が認められた。一方、試験開始前及び対照群において中和抗体の誘導は示されなかった。

雌性 Wistar Han ラットに BNT162b2 (V9) の LNP 封入体を 30 μg RNA の用量で計 4 回 (無処置雄性ラットとの交配前 21 日及び 14 日並びに妊娠 9 日及び 20 日) 筋肉内投与した。投与容量は 1 回につき 60 μL とした。BNT162b2 (V9) 群 44 例中 22 例を妊娠 21 日に帝王切開し、胚・胎児発生への影響を評価するサブグループに、残りの 22 例/群は自然分娩させ、分娩後 21 日まで母動物の哺育状態及び出生児の発達への影響を評価するサブグループに割り当てた。初回投与前、交配直前、妊娠 21 日 (帝王切開サブグループ) 及び分娩後 21 日 (自然分娩サブグループ) に母動物から、妊娠 21 日に胎児から、分娩後 21 日に出生児から血清を採取し、SARS-CoV-2 中和抗体価を測定した。BNT162b2 (V9) を投与した母動物で SARS-CoV-2 に対する中和抗体応答がいずれの測定日においても認められ、胎児及び出生児でも検出された。一方、初回投与前及び対照群において中和抗体の誘導は示されなかった。



ラットに BNT162b2 (V8) 投与後の疑似ウイルス中和抗体価

ラットに BNT162b2 (V9) 投与後の SARS-CoV-2 中和抗体価の幾何平均値

		対照 (0 μg RNA/回)	BNT162b2 (V9) (30 μg RNA/回)
初回投与前 5 日	雄	5	5
	雌	5	5
試験 17 日	雄	5	1,114
	雌	5	2,501
試験 38 日	雄	5	5,120
	雌	5	5,120

中和作用が示されなかった場合は中和抗体価を 5 と定義した。

ラットに BNT162b2 (V9) 投与後の SARS-CoV-2 中和抗体価の幾何平均値

		対照 (0 µg RNA/回)	BNT162b2 (V9) (30 µg RNA/回)
母動物	初回投与前	5	5.3
	交配直前	5	3,886.4
	妊娠 21 日	5	3,445.5
	分娩後 21 日	5	3,620.4
胎児	妊娠 21 日	5	640.0
出生児	分娩後 21 日	5	4,561.4

中和作用が示されなかった場合は中和抗体価を 5 と定義した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

〈参考〉¹⁵⁾

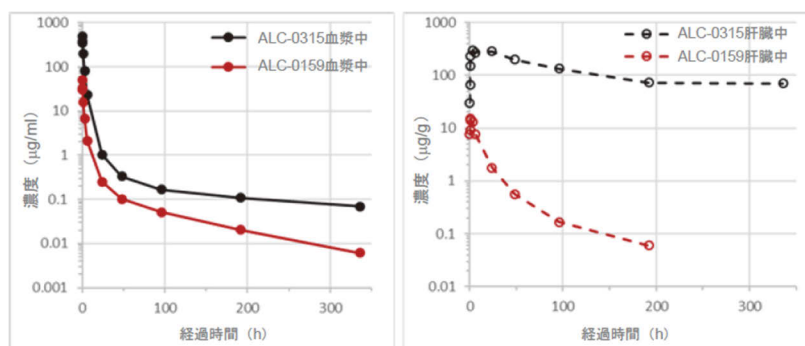
LNP の構成脂質である [(4-ヒドロキシブチル) アザンジイル] ビス (ヘキサン-6, 1-ジイル) ビス (2-ヘキシルデカン酸エステル) [ALC-0315 (アミノ脂質)] 及び 2- [(ポリエチレングリコール) - 2000] -N,N-ジテトラデシルアセトアミド [ALC-0159 (PEG 脂質)] の体内動態を検討するため、ルシフェラーゼ RNA 封入 LNP を雄性 Wistar Han ラットに 1 mg RNA/kg の用量で単回静脈内投与し、経時的 (投与前、投与後 0.1、0.25、0.5、1、3、6 及び 24 時間並びに投与後 2、4、8 及び 14 日) に血漿及び肝臓をスパースサンプリングにより採取 (3 例/時点) した。血漿中及び肝臓中の ALC-0315 及び ALC-0159 濃度を測定し、薬物動態 (PK) パラメータを算出した。血中の ALC-0315 及び ALC-0159 は、投与後 24 時間までにすみやかに肝臓へ分布した。また、投与後 24 時間の血漿中濃度は最高血漿中濃度の 1% 未満であった。見かけの終末相消失半減期 ($t_{1/2}$) は血漿中及び肝臓中で同程度で、ALC-0315 は 6~8 日、ALC-0159 は 2~3 日であった。本試験の結果から、肝臓が血中からの ALC-0315 及び ALC-0159 を取り込む主要組織の 1 つであることが示唆された。

ルシフェラーゼ RNA 封入 LNP を Wistar Han ラットに 1 mg RNA/kg の用量で静脈内投与したときの ALC-0315 及び ALC-0159 の薬物動態

分析物	分析物の投与量 (mg/kg)	性/N	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	肝臓への分布割合 (%) ^a
ALC-0315	15.3	雄/3 ^b	139	1030	1020	60
ALC-0159	1.96	雄/3 ^b	72.7	99.2	98.6	20

a. [最高肝臓分布量 (µg)] / [投与量 (µg)] として算出。

b. 各時点 3 匹。スパースサンプリング。



ルシフェラーゼ RNA 封入 LNP を Wistar Han ラットに 1 mg RNA/kg の用量で静脈内投与したときの ALC-0315 及び ALC-0159 の血漿及び肝臓中濃度

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>¹⁶⁾

雌性 BALB/c マウス (3 例) にルシフェラーゼ RNA 封入 LNP を投与し、ルシフェラーゼ発光を代替マーカーとして BNT162b2 の生体内分布を検討した。すなわち、ルシフェラーゼ RNA 封入 LNP をマウスの左右の後肢に各 1 μg RNA (計 2 μg RNA) の用量で筋肉内投与した。その後、ルシフェラーゼ発光検出の 5 分前に発光基質であるルシフェリンを腹腔内投与し、イソフルラン麻酔下、*in vivo*における発光を Xenogen IVIS Spectrum を用いて投与後 6 及び 24 時間並びに 2、3、6 及び 9 日に測定することにより、ルシフェラーゼタンパクの同一個体での経時的な発現推移を評価した。その結果、ルシフェラーゼの投与部位での発現は投与後 6 時間から認められ、投与後 9 日には消失した。肝臓での発現も投与後 6 時間からみられ、投与後 48 時間までに消失した。肝臓への分布は局所投与したルシフェラーゼ RNA 封入 LNP の一部が循環血中に到達し、肝臓で取り込まれたことを示すものと考えられた。ラットにルシフェラーゼ RNA 封入 LNP を静脈内投与した場合には、肝臓が ALC-0315 及び ALC-0159 の主要な分布臓器であることが示唆されており、このことはマウスに筋肉内投与した本試験結果の所見と符合するものであった。なお、ラット反復投与毒性試験で肝障害を示す毒性所見は認められていない。

雌雄 Wistar Han ラットに、[3H]-コレステリルヘキサデシルエーテル ([3H]-CHE) で標識した LNP を用いたルシフェラーゼ RNA 封入 LNP を 50 μg RNA の用量で筋肉内投与し、投与後 15 分並びに 1、2、4、8、24 及び 48 時間の各時点において雌雄各 3 例から血液、血漿及び組織を採取し、液体シンチレーション計数法により放射能濃度を測定することで LNP の生体内分布を評価した。雌雄ともに、放射能濃度はいずれの測定時点においても投与部位が最も高値であった。血漿中の放射能濃度は投与後 1~4 時間で最も高値を示した。また、主に肝臓、脾臓、副腎及び卵巣への分布がみられ、これらの組織において放射能濃度が最も高くなったのは投与後 8~48 時間であった。投与部位以外での投与量に対する総放射能回収率は肝臓で最も高く (最大 18%)、脾臓 (1.0%以下)、副腎 (0.11%以下) 及び卵巣 (0.095%以下) では肝臓と比較して著しく低かった。また、放射能の平均濃度及び組織分布パターンは雌雄でおおむね類似していた。BNT162b2 がコードする抗原の生体内発現分布は LNP 分布に依存すると考えられる。本試験で用いたルシフェラーゼ RNA 封入 LNP の脂質の構成は、BNT162b2 の申請製剤と同一であることから、本試験結果は BNT162b2 封入 LNP の分布を示すと考えられる。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

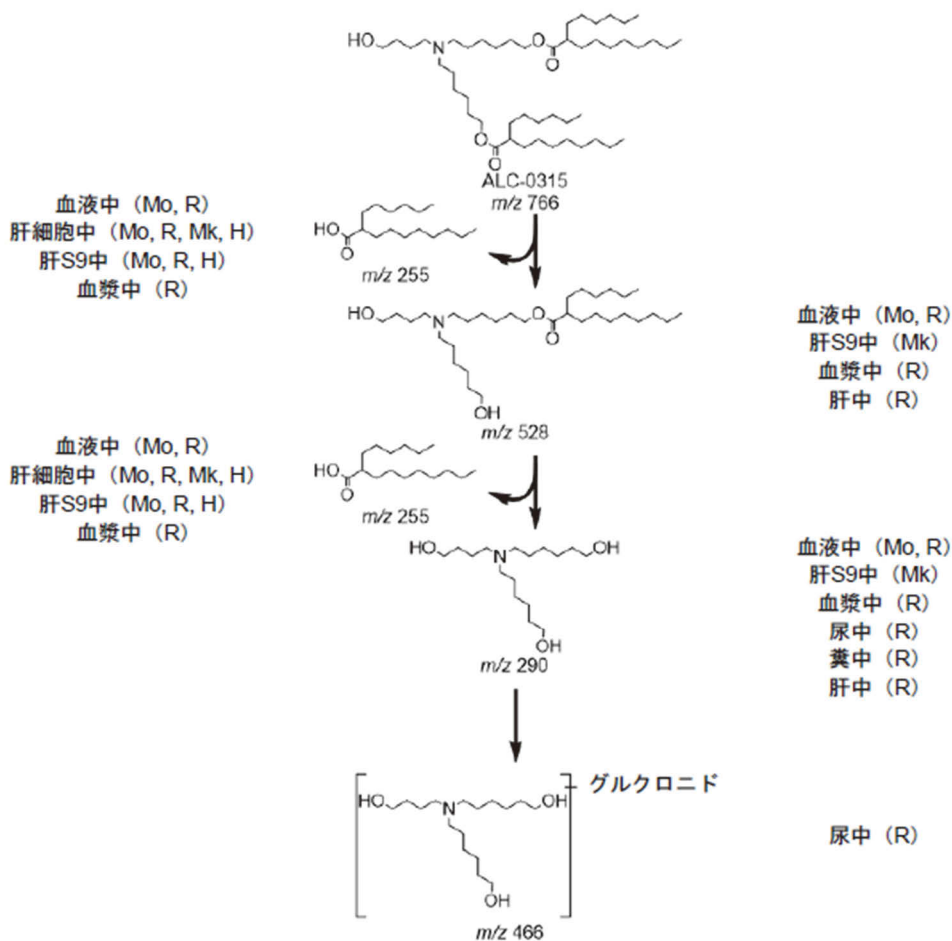
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

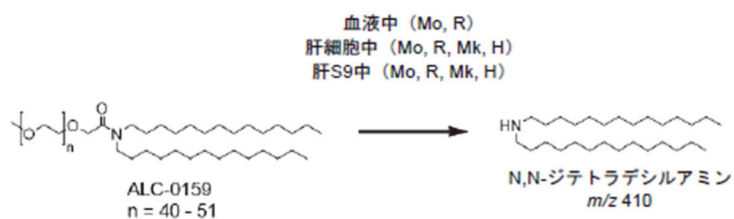
<参考>¹⁷⁾

CD-1/ICR マウス、Wistar Han 又は Sprague Dawley ラット、カニクイザル並びにヒトの肝ミクロソーム、肝 S9 画分及び肝細胞を用いて、ALC-0315 及び ALC-0159 の *in vitro* 代謝安定性を評価した。ALC-0315 又は ALC-0159 を各動物種の肝ミクロソーム又は肝 S9 画分（120 分間インキュベーション）もしくは肝細胞（240 分間インキュベーション）に添加して、インキュベーション後の未変化体の割合を測定した。その結果、ALC-0315 及び ALC-0159 はいずれの動物種・試験系でも代謝的に安定であり、未変化体の最終的な割合は 82% 超であった。さらに ALC-0315 及び ALC-0159 の代謝経路について *in vitro* 及び *in vivo* で評価した。これらの試験では、CD-1 マウス、Wistar Han ラット、カニクイザル及びヒトの血液、肝 S9 画分及び肝細胞を用いて *in vitro* での代謝を評価した。また、ラット PK 試験で採取した血漿、尿、糞及び肝臓試料を用い、*in vivo* での代謝を評価した。試験結果から、ALC-0315 と ALC-0159 の代謝はいずれも緩徐であり、それぞれエステル結合及びアミド結合の加水分解により代謝されることが明らかになった。以下の図に示した加水分解による代謝は、評価したすべての動物種でみられた。



H: ヒト、Mk: サル、Mo: マウス、R: ラット

種々の動物種での ALC-0315 の推定生体内代謝経路



H: ヒト、Mk: サル、Mo: マウス、R: ラット

種々の動物種での ALC-0159 の推定生体内代謝経路

ALC-0315 はエステル加水分解を 2 回連続で受けることにより代謝される。この 2 回の加水分解により、最初、モノエステル代謝物 (m/z 528)、次に二重脱エステル化代謝物 (m/z 290) が生成される。この二重脱エステル化代謝物はさらに代謝され、グルクロン酸抱合体 (m/z 466) となるが、このグルクロン酸抱合体はラット PK 試験で尿中にもみ検出された。また、2 回の加水分解の酸性生成物がいずれも 6-ヘキシルデカン酸 (m/z 255) であることも確認された。

ALC-0159 は、アミド結合の加水分解により N,N-ジテトラデシルアミン (m/z 410) が生成される経路が主要な代謝経路であった。この代謝物は、マウス・ラットの血液並びにマウス・ラット・サル・ヒトの肝細胞及び肝 S9 画分中に検出された。In vivo 試料からは ALC-0159 の代謝物は確認されなかった。

7. 排泄

該当資料なし

〈参考〉¹⁸⁾

ルシフェラーゼ RNA 封入 LNP を 1 mg RNA/kg の用量でラットに静脈内投与した PK 試験で経時的に採取した尿及び糞中の ALC-0315 及び ALC-0159 濃度を測定した。ALC-0315 及び ALC-0159 の未変化体はいずれも尿中に検出されなかった。一方、糞中には ALC-0315 及び ALC-0159 の未変化体が検出され、投与量当たりの割合はそれぞれ約 1%及び約 50%であった。また、前記図（種々の動物種での ALC-0315 の推定生体内代謝経路）に示したように、ALC-0315 の代謝物が尿中で検出された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭の注意事項

コミナティ筋注

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。

コミナティ筋注 5～11 歳用

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。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用

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

<解説>

予防接種法第7条及び予防接種法施行規則第2条に基づき、予防接種を受けることが適当でない者を記載した。

2.1 明らかな発熱を呈している者への本剤の接種は避けること。

なお、明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関又は施設で行い、接種前に健康状態を把握することが必要である。

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者への本剤の接種は避けること。重篤な急性疾患にかかっている場合には、本剤の効果や安全性に対する影響の可能性、また本剤接種による急性疾患への影響が不明である。

なお、接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

- 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者への本剤の接種は避けること。本剤の接種により重度の過敏症症状を発現する可能性がある。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4、Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6、Ⅷ-8. (1) 重大な副反応と初期症状 11.1.1」の項参照）

なお、接種を受けることができない者は、「重度の」過敏症の既往歴のある者であるため、軽度、中等度と判断できる場合には注意して接種を行うことができる。（「Ⅳ.2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

- 2.4 前記 2.1 から 2.3 以外で予防接種を行うことが不適当な状態にある者への本剤の接種は避けること。接種不適当者は、個別のケース毎に接種医が判断することになる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ-4. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用

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 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、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- 8.8 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。

<解説>

- 8.1 本剤の接種については「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」に準拠すること。
以下に厚生労働省のホームページより該当する URL を記載する。
予防接種実施規則：
https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=333M50000100027
予防接種実施規則の一部を改正する省令の公布について：
<https://www.mhlw.go.jp/content/000834625.pdf>
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：
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoukikanhenno_oshirase.html
> 別添 臨時接種実施要領
- 8.2 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」に基づき設定した。
「接種不適当者」、「接種要注意者」等を識別するために大変重要なので、本剤の接種前に、問診、検温及び診察によって被接種者の健康状態を必ず確認すること。（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1」の項参照）
- 8.3 平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」に基づき設定した。

本剤接種後の局所の異常反応や、体調の変化による異常な症状の出現等による健康被害を未然に防ぐために、被接種者又はその保護者に対して、留意するよう伝えること。

- 8.4 コミナティ筋注の海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報で、ショックを含むアナフィラキシーが認められていることから設定した。接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後は一定時間、被接種者の状態を観察するようにし、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

なお、本剤の成分によってアナフィラキシーを起こしたことがある者への本剤の接種は避けること。本剤の接種により同様の症状を発現する可能性がある。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.3、VIII-6.

(1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6、VIII-8. (1) 重大な副反応と初期症状 11.1.1」の項参照)

- 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ようにすること。

- 8.6 国内及び海外においてコミナティ筋注を接種後に、心筋炎、心膜炎が報告されていることから、使用上の注意を改訂し注意喚起を行うよう厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知が発出された。（詳細は「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1」の〈解説〉参照)

心筋炎及び心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難（息苦しい、息切れ）、頻呼吸（呼吸が荒い、呼吸が速い）等）について、接種前に被接種者又はその保護者に知らせると共に、異常が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう指導すること。（「VIII-11. (1) 重大な副反応と初期症状 11.1.2、VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1、15.1.2」の項参照)

- 8.7 2022年6月10日開催の厚生労働省第80回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会／令和4年度第5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において、ギラン・バレー症候群について、コミナティ筋注を含むコロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に疑い事例の報告があること及び、疑われる症状が認められた場合には、直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明することを注意喚起する必要があると判断され設定した。なお、コミナティ筋注5～11歳用については、医療機関又は製造販売業者からギラン・バレー症候群疑い事例の報告はないものの、他のコロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）における報告状況を踏まえ、同様の注意喚起を行う必要があると判断され設定した。

- 8.8 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ので、本剤の接種をした場合は、2回目の接種も本剤を使用してすること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（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]

<解説>

9.1.1 出血リスク増大に注意を要する被接種者の場合、筋肉内接種後の出血リスクを最小限に抑えるため、筋肉内接種ワクチン類に共通の一般的な注意喚起として設定した。

9.1.2 平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」に基づき、ワクチン類共通の注意喚起として設定した。

このような被接種者では、本剤に対する免疫応答が低下する可能性があり、本剤が目的としているSARS-CoV-2による感染症のリスクを最小限にするための措置を継続して講じる必要がある。

9.1.3～9.1.6 平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」に基づき、ワクチン類共通の注意喚起として設定した。

(2) 腎機能障害患者

コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。

<解説>

平成25年3月30日健発0330第2号「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」に基づき、ワクチン類共通の注意喚起として設定した。これらの被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、保護者あるいは被接種者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

(3) 肝機能障害患者

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

<解説>

平成 25 年 3 月 30 日健発 0330 第 2 号「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」に基づき、ワクチン類共通の注意喚起として設定した。これらの被接種者に対しては、健康状態及び体質を考慮し、接種の可否を判断し、保護者あるいは被接種者に対して十分に説明し、同意を確実に得た上で注意して接種すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用

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にのみ接種すること。

<解説>

妊婦に対する使用経験は少なく、安全性は確立していないため、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にのみ接種することとした。

(6) 授乳婦

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用

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。

<解説>

授乳婦に対する使用経験は少なく、ヒト母乳中への移行は不明であるため、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とした。

(7) 小児等

コミナティ筋注

9.7 小児等

12 歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

12 歳未満の小児等に対する臨床試験結果は得られておらず、12 歳未満の安全性及び有効性は確立していない。

コミナティ筋注 5～11 歳用

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。

<解説>

5 歳未満の小児等に対する臨床試験結果は得られておらず、5 歳未満の安全性及び有効性は確立していない。

(8) 高齢者

コミナティ筋注

9.8 高齢者

接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

<解説>

高齢者に対する一般的な注意喚起として設定した。高齢者の場合、一般的に生理機能が低下していることから、接種時は被接種者の健康状態の観察を十分に行うこと。

7. 相互作用

設定されていない

8. 副反応

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用

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。

(1) 重大な副反応と初期症状

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用

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]

<解説>

11.1.1 コミナティ筋注の海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報で、ショックを含むアナフィラキシーが認められていることから、ショック、アナフィラキシーについて注意喚起を行うこととした。

接種前には、被接種者の過敏症の既往歴等を確認し、接種後一定時間は被接種者の観察を行うことが望ましく、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要がある。

また、本剤の初回接種時にショック、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。

11.1.2 ワクチン接種後の年代別・性別の心筋炎・心膜炎の解析結果並びに海外における添付文書記載状況及び接種状況などを踏まえ、コミナティ筋注では「11.1 重大な副反応」の項に「心筋炎、心膜炎」を記載し、注意喚起を行っている。コミナティ筋注 5～11 歳用でも同様に設定した。（詳細は「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.1」の<解説>参照）

心筋炎及び心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難（息苦しい、息切れ）、頻呼吸（呼吸が荒い、呼吸が速い）等）について、接種前に被接種者又はその保護者に知らせると共に、異常が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう指導すること。

(2) その他の副反応

コミナティ筋注

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(85.6%) ^{a)} 、腫脹(10.3%) ^{a)} 、発赤・紅斑 ^{a)}		そう痒感、熱感、内出血、浮腫	
精神神経系	頭痛(59.4%) ^{a)}		浮動性めまい、嗜眠、不眠症、顔面麻痺	
消化器	下痢(14.8%) ^{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(38.8%) ^{a)} 、関節痛(23.0%) ^{a)}		四肢痛、背部痛	
皮膚			多汗症、発疹、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(66.0%) ^{a)} 、悪寒(36.0%) ^{a)} 、発熱(16.8%) ^{a)}	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
 注) 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(C4591001試験)第Ⅱ/Ⅲ相パート及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(C4591005試験)の2回接種に関するデータより集計

<解説>

その他の副反応は、海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(C4591001試験)の第Ⅱ/Ⅲ相パート及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(C4591005試験)で収集した副反応の集計結果(12～15歳:C4591001試験2021年3月時点、16歳以上:C4591001試験2020年11月時点及びC4591005試験2021年1月時点)を合算し、発現割合が0.05%以上の副反応を割合別(5%以上、1%～5%未満、1%未満)に表中に記載した。副反応の発現割合は、電子日誌で収集した5,358例とCRFで収集した22,871例について、それぞれに副反応の発現割合を算出し、同一の副反応の場合は、いずれかの発現割合が高い方を表中に掲載した。また、発現割合が高い事象として10%以上の副反応について、その割合を丸括弧内に示した。なお、表中の発赤・紅斑の発現割合は9.5%であった。

その他の副反応に示した事象は、臨床試験でよく認められた事象なので、被接種者の観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

コミナティ筋注 5～11 歳用

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

<解説>

本剤の欧州添付文書に基づき設定した。頻度欄については、海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4591007 試験) の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果 (2021年9月時点) 及び既承認のコミナティ筋注「11.2 その他の副反応」に基づき設定した。また、発現割合が高い事象として10%以上の副反応について、その割合を丸括弧内に示した。

その他の副反応に示した事象は、臨床試験でよく認められた事象であるので、被接種者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

◆項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

C4591001 試験における副反応（16歳以上）

副反応の種類	接種回数	発現例数 (%)					
		本剤接種群			プラセボ接種群		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade3以上 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade3以上 ^{b)}
注射部位疼痛	1	4,093	3,186 (77.8)	28 (0.7)	4,090	488 (11.9)	2 (0.0)
	2	3,758	2,730 (72.6)	33 (0.9)	3,749	372 (9.9)	0 (-)
疲労	1	4,093	1,700 (41.5)	35 (0.9)	4,090	1,172 (28.7)	14 (0.3)
	2	3,758	2,086 (55.5)	143 (3.8)	3,749	756 (20.2)	16 (0.4)
頭痛	1	4,093	1,413 (34.5)	25 (0.6)	4,090	1,100 (26.9)	22 (0.5)
	2	3,758	1,732 (46.1)	76 (2.0)	3,749	735 (19.6)	19 (0.5)
筋肉痛	1	4,093	738 (18.0)	14 (0.3)	4,090	398 (9.7)	5 (0.1)
	2	3,758	1,260 (33.5)	63 (1.7)	3,749	260 (6.9)	4 (0.1)
悪寒	1	4,093	434 (10.6)	9 (0.2)	4,090	203 (5.0)	3 (0.1)
	2	3,758	1,114 (29.6)	62 (1.6)	3,749	125 (3.3)	0 (-)
関節痛	1	4,093	406 (9.9)	7 (0.2)	4,090	247 (6.0)	1 (0.0)
	2	3,758	772 (20.5)	27 (0.7)	3,749	170 (4.5)	5 (0.1)
発熱 ^{c)}	1	4,093	111 (2.7)	8 (0.2)	4,090	27 (0.7)	7 (0.2)
	2	3,758	512 (13.6)	32 (0.9)	3,749	14 (0.4)	3 (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（Grade3）以上とした

C4591001 試験における副反応（12～15歳）

副反応の種類	接種回数	発現例数 (%)					
		本剤接種群			プラセボ接種群		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade3以上 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade3以上 ^{b)}
注射部位疼痛	1	1,127	971 (86.2)	11 (1.0)	1,127	263 (23.3)	0 (0.0)
	2	1,097	866 (78.9)	7 (0.6)	1,078	193 (17.9)	0 (0.0)
疲労	1	1,127	677 (60.1)	15 (1.3)	1,127	457 (40.6)	8 (0.7)
	2	1,097	726 (66.2)	26 (2.4)	1,078	264 (24.5)	4 (0.4)
頭痛	1	1,127	623 (55.3)	11 (1.0)	1,127	396 (35.1)	9 (0.8)
	2	1,097	708 (64.5)	22 (2.0)	1,078	263 (24.4)	1 (0.1)
筋肉痛	1	1,127	272 (24.1)	2 (0.2)	1,127	148 (13.1)	0 (0.0)
	2	1,097	355 (32.4)	6 (0.5)	1,078	90 (8.3)	2 (0.2)
悪寒	1	1,127	311 (27.6)	5 (0.4)	1,127	109 (9.7)	2 (0.2)
	2	1,097	455 (41.5)	20 (1.8)	1,078	73 (6.8)	0 (0.0)
関節痛	1	1,127	109 (9.7)	1 (0.1)	1,127	77 (6.8)	0 (0.0)
	2	1,097	173 (15.8)	4 (0.4)	1,078	51 (4.7)	0 (0.0)
発熱 ^{c)}	1	1,127	114 (10.1)	11 (1.0)	1,127	12 (1.1)	2 (0.2)
	2	1,097	215 (19.6)	25 (2.3)	1,078	7 (0.6)	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（Grade3）以上とした

C4591001 試験における3回目接種後の副反応

副反応の種類	接種回数	発現例数 (%)		
		本剤接種群		
		評価例数 ^{a)}	事象全体	Grade3以上 ^{b)}
注射部位疼痛	3	289	240 (83.0)	1 (0.3)
疲労	3	289	184 (63.7)	13 (4.5)
頭痛	3	289	140 (48.4)	3 (1.0)
筋肉痛	3	289	113 (39.1)	4 (1.4)
悪寒	3	289	84 (29.1)	3 (1.0)
関節痛	3	289	73 (25.3)	1 (0.3)
発熱 ^{c)}	3	289	25 (8.7)	1 (0.3)
リンパ節症 ^{d)}	3	306	16 (5.2)	1 (0.3)

a) 電子日誌により評価した例数（リンパ節症を除く）

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（Grade3）以上とした

d) 「重度（試験参加者の通常の機能を顕著に妨げる）」以上の場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした

C4591005 試験における副反応

副反応の種類	接種回数	発現例数 (%)			
		本剤接種群		プラセボ接種群	
		事象全体	Grade3以上 ^{a)}	事象全体	Grade3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	1	103 (86.6)	2 (1.7)	1 (2.4)	0 (-)
	2	92 (79.3)	2 (1.7)	0 (-)	0 (-)
疲労	1	48 (40.3)	1 (0.8)	4 (9.8)	0 (-)
	2	70 (60.3)	4 (3.4)	1 (2.4)	0 (-)
頭痛	1	39 (32.8)	1 (0.8)	6 (14.6)	0 (-)
	2	51 (44.0)	2 (1.7)	5 (12.2)	0 (-)
筋肉痛	1	17 (14.3)	0 (-)	1 (2.4)	0 (-)
	2	19 (16.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
悪寒	1	30 (25.2)	1 (0.8)	2 (4.9)	0 (-)
	2	53 (45.7)	2 (1.7)	1 (2.4)	0 (-)
関節痛	1	17 (14.3)	1 (0.8)	2 (4.9)	0 (-)
	2	29 (25.0)	1 (0.9)	0 (-)	0 (-)
発熱 ^{b)}	1	17 (14.3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
	2	38 (32.8)	1 (0.9)	0 (-)	0 (-)

a) 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

b) 37.5℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade3）以上とした

C4591007 試験における副反応

副反応の種類	接種回数	発現例数 (%)					
		本剤接種群			プラセボ接種群		
		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（Grade3）以上とした

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

コミナティ筋注

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 保存方法

(1) 冷凍保存

本剤は-90~-60℃から-25~-15℃に移し、-25~-15℃で最長 14 日間保存することができる。なお 1 回に限り、再度-90~-60℃に戻し保存することができる。いずれの場合も有効期間内に使用すること。

(2) 冷蔵保存

本剤を冷蔵庫（2~8℃）で解凍する場合は、2~8℃で1 ヶ月間保存することができる。なお、解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用すること。

14.1.2 解凍方法

(1) 室温で解凍する場合は、解凍及び希釈を 2 時間以内に行うこと。

(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。

(3) 解凍後は再冷凍しないこと。

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迷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 1.8mL 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 6 回接種分（1 回 0.3mL）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、6 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、6 回目の接種分を採取できないことがある。1 回 0.3mL 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 6 時間以内に使用すること。希釈後 6 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 0.3mL 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。

<解説>

本剤の調整時及び接種時に関する詳細な説明は、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 (<https://www.pfizer-covid19-vaccine.jp/>) 内「ワクチンの取り扱い」に掲載している「取り扱い説明資料」にあるので、接種に当たっては必ず確認すること。

また、厚生労働省ホームページより、「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」及び「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き」を参照すること。

14. 1. 1 -25～-15℃における安定性試験の結果に基づき、(1)項を設定した。

- ・ 本剤を-90～-60℃での保存から-25～-15℃での保存に移し、-25～-15℃で最長 14 日間保存することができる。
- ・ 本剤を-25～-15℃での保存（移送等を含む）に変更した場合、その後 1 回に限り、-90～-60℃での保存に戻ることができる。
- ・ -25～-15℃での保存期限（最長 14 日間）は、-90～-60℃（超低温冷凍庫又は配送箱）から-25～-15℃に移した日からの起算期間である。基本型接種施設より-25～-15℃で本剤の提供を受けた接種施設は、必ず、基本型接種施設にて-90～-60℃（超低温冷凍庫又は配送箱）から取り出した日及び移送時の保存温度を確認すること。
注意：-25～-15℃での保存期限（最長 14 日間）には、移送期間も含まれる。

また、2～8℃における安定性試験の追加結果が得られたことから (2) 項を設定した。

- ・ 本剤を冷蔵庫 (2～8℃) で解凍する場合、冷蔵 (2～8℃) での保存は 1 ヶ月間可能である。
- ・ 一度解凍した場合、再冷凍はしないこと。
- ・ 有効期間内に使用すること。

14. 1. 2 (1) 本剤の解凍後の安定性試験 (2～8℃及び 30℃) の結果、品質の変化は認められなかった。このことから、本剤の解凍及び希釈までの期間を、室温での解凍の場合は 2 時間以内と設定した。

14. 1. 2 (2) 希釈前の 2～8℃での保存時、冷蔵庫の庫内灯点灯下、バイアルを頻繁に紙箱から取り出して庫内灯に曝露させ、実際の使用時と同じような環境をシミュレートした。また、その後の 30℃の保存においても、室内照明に曝露させて実施した。その結果、品質に変化は認められなかった。しかし、本剤の光に対する影響の評価結果が十分に得られていないことから、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。」と設定した。

14. 1. 2 (3) 本剤の再凍結後の安定性は確認できていない。解凍後は再冷凍できないので、無駄なく使い切れるよう計画的に接種すること。

14. 1. 3 本剤の希釈の際は、上記 (1)～(7) に記載した点に十分注意して希釈すること。なお、(4)～(7) については、以下に補足する。

14. 1. 3 (4) 希釈前の白色の微粒子は、製剤に含まれる RNA 及び脂質であることが確認されている。また、微粒子は生理食塩液で希釈することで消失すること、微粒子の有無により製剤の品質に違いがないことを確認している。生理食塩液で希釈した液に微粒子が認められないことを確認した上で使用し、微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14. 1. 3 (5) 採取容量試験の結果、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、希釈後の 1 バイアルから 6 回分の採取が可能であることは確認済みである。なお、6 回目の接種分の採取時に 1 回 0. 3mL を採取できない場合、残量は廃棄すること。

14. 1. 3 (6) 本剤の解凍・希釈後の安定性試験 (2～8℃及び 30℃) の結果に基づき、希釈後 6 時間以内に使用することとした。希釈後 6 時間以内に使用しなかった液は必ず廃棄すること。

- 14. 1. 3 (7) 本剤の光に対する影響の評価結果が十分に得られていないことから、希釈後のバイアルの保存の際にも「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。」と設定した。
- 14. 2. 1 室温に戻した希釈後のバイアルから接種量 0. 3mL 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 筋肉内接種以外の投与経路（静脈内、皮内、皮下への接種）に関する注意喚起は、医療現場での誤投与を防止し、適正使用を推進するために必要な安全確保措置上の重要な注意喚起であるため設定した。
- 14. 2. 3 一般的な筋肉内接種時の手技に関する注意喚起として設定した。

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迷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。

<解説>

- 14.1.1-14.1.2 2～8℃及び30℃未満での安定性試験の結果から、本項を設定した。本剤の再凍結後の安定性は確認できていない。解凍後は再冷凍できないので、無駄なく使い切れるよう計画的な接種を行うこと。
- 14.1.3 本剤の希釈の際は、上記(1)～(7)に記載した点に十分注意して希釈すること。なお、(4)～(7)については、以下に補足する。
- (4) 希釈前の白色の微粒子は、製剤に含まれるRNA及び脂質であることが判明している。また、微粒子は生理食塩液で希釈することで消失すること、微粒子の有無により製剤の品質に違いがないことを確認している。生理食塩液で希釈した液に微粒子が認められないことを確認した上で使用し、微粒子が認められた場合は使用しないこと。
- (5) 採取容量試験の結果、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、希釈後の1バイアルから10回分の採取が可能であることは確認済みである。なお、10回目の接種分の採取時に1回0.2mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。
- (6) 本剤の解凍・希釈後の安定性試験(2～8℃及び30℃)の結果に基づき、希釈後12時間以内に使用することとした。希釈後12時間以内に使用しなかった液は必ず廃棄すること。
- (7) 本剤の光に対する影響の評価結果が十分に得られていないことから、希釈後のバイアルの保存の際にも「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。」と設定した。
- 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 筋肉内接種以外の投与経路(静脈内、皮内、皮下への接種)に関する注意喚起は、医療現場での誤投与を防止し、適正使用を推進するために必要な安全確保措置上の重要な注意喚起であるため設定した。
- 14.2.3 一般的な筋肉内接種時の手技に関する注意喚起として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

コミナティ筋注及びコミナティ筋注 5～11 歳用

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。¹⁹⁾ [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。²⁰⁾ [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。

<解説>

- 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) 接種後に心筋炎及び心膜炎が報告されていることから、心筋炎及び心膜炎に関する注意喚起を設定した。なお、主要文献¹⁹⁾は米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) のウェブサイト (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>) にて閲覧可能である。当該資料中でコミナティ筋注を含むコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2) 接種後の心筋炎、心膜炎に関して、以下のような特徴が報告されている。

- ・ 多くは若年男性で、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。

心筋炎及び心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難（息苦しい、息切れ）、頻呼吸（呼吸が荒い、呼吸が速い）等）について、接種前に被接種者又はその保護者に知らせると共に、異常が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう指導すること。

- 15.1.2 国内における最新の副反応疑い報告数（本剤の集計対象期間：2021 年 2 月 17 日～2021 年 11 月 14 日）に基づき、ワクチン接種後の年代別・性別の心筋炎・心膜炎の O/E 解析[※]を実施した結果、コミナティ筋注では、全接種回又は 2 回目接種を対象とした解析で、10 代及び 20 代の男性において、概ね全ての解析で一般集団と比べて報告頻度が高いことが示された。

※ワクチン接種後の心筋炎等（心筋炎・心膜炎）の単位期間・症例数当たり発現率 (Observed Rate) と NDB の背景発現率に基づき期待される単位期間・症例数当たり発現率 (Expected Rate) との比 (O/E 比) を算出。O/E 比の 95% 信頼区間が 1 を上回れば、ワクチン接種後の心筋炎等（心筋炎・心膜炎）の発生頻度が高いと判断。

なお、1 回目接種を対象とした解析では、いずれの解析条件でも、一般集団と比べて報告頻度に有意な差は認められなかった。

- 15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明だが、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）が報告されていることから、コミナティ筋注において「11.2 その他の副反応」及び「15. その他の注意」の項に「顔面腫脹」に関する注意喚起を追記した。コミナティ筋注 5～12 歳用でも同様に注意喚起を設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

BNT162b2 の安全性薬理試験は実施していないが、反復投与毒性試験において BNT162b2 の毒性は認められず、中枢神経系、呼吸系及び心血管系などの生理機能への影響が示唆される変化もみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²¹⁾

BNT162b2 の単回投与毒性試験は実施していない。BNT162b2 (V8)及び BNT162b2 (V9)の反復投与毒性試験の初回投与時に、毒性学的意義のある変化は認められず、概略の致死量はそれぞれ 100 μ g RNA 超及び 30 μ g RNA 超と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験²²⁾

反復投与毒性試験において、ラットに BNT162b2 [BNT162b2 (V8) : 100 μ g RNA/回、BNT162b2 (V9) : 30 μ g RNA/回] を週 1 回、計 3 回筋肉内に投与した際の忍容性は良好であった。BNT162b2 の投与に関連する一般状態の変化又は死亡はみられなかった。BNT162b2 の投与によって炎症反応が誘導され、フィブリノゲン、急性期タンパク質、白血球数 (好中球、好酸球、好塩基球、大型非染色球を含む) などの典型的な炎症性パラメータの増加、投与部位の炎症、一過性の体温上昇がみられ、加えて、病理組織学的検査では、投与部位及び一部の周囲組織 (坐骨神経の神経周囲組織、大腿骨/膝周囲組織、所属リンパ節を含む) で炎症がみられた。免疫活性化及び炎症反応に伴う二次的影響として、BNT162b2 (V8) の投与翌日に一時的な体重減少が認められたが、次回投与までの期間における体重増加量に対する影響はなかった。また、BNT162b2 の投与により一過性の網状赤血球数の減少、軽微な赤血球系パラメータの減少、軽度の血小板数の減少が認められた。抗原に対する IgG 産生及び中和反応だけではなく、所属リンパ節の胚中心の拡大及び細胞充実性増加がみられ、免疫反応が生じていることが確認された。炎症に対する反応として、骨髄細胞充実性増加及び脾臓髄外造血亢進が認められ、剖検での脾臓の肥大並びに脾臓重量 (絶対値及び比体重値) の増加を伴っていた。

肝臓に関し、BNT162b2 の投与に関連する毒性学的意義の乏しい変化として、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) の上昇及び肝細胞空胞化が認められた。BNT162b2 (V8) 投与群において GGT の上昇がみられたが、胆汁うっ滞又は肝胆道系障害を示すアルカリフォスファターゼ又は総ビリルビンの上昇、剖検及び病理組織学的所見は認められなかった。なお、BNT162b2 (V9) を用いた反復投与毒性試験では、GGT の上昇はみられなかった。また、BNT162b2 投与群において可逆的な肝門脈領域の肝細胞空胞化が認められたが、これに伴う肝機能の変化 [アラニンアミノトラ

ンスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇など]は認められなかった。肝細胞空胞化は、LNPの肝細胞への取り込みと関連すると考えられる。休薬期間に新たな所見は認められなかった。投与期間中の投与部位観察でみられた炎症、一過性の体重低下及び臨床病理検査値 [BNT162b2 (V9)を用いた反復投与試験での赤血球分布幅の増加、グロブリンの上昇及びアルブミン：グロブリン比の低下を除く] の変化は休薬期間終了までに回復した。休薬期間終了時の剖検及び病理組織学的検査では、一部の動物にみられた所属リンパ節の肥大及び投与部位の軽微から軽度の炎症を除き、概ね回復した。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (μ g RNA /回)	無毒性量 (μ g RNA /回)	毒性所見
ラット	17日間 (週1回、 計3回投与)	筋肉内	0、100 ^a	100	なし
ラット	17日間 (週1回、 計3回投与)	筋肉内	0、30	30	なし

a : BNT162b2 (V8)を用いた試験。BNT162b2 (V9) (トジナメラン) と BNT162b2 (V8)の違いはコドン最適化のみであり、コードされたタンパク質のアミノ酸配列は同一である。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>²³⁾

BNT162b2の遺伝毒性試験は実施していない。コミナティ筋注はRNAであるBNT162b2と溶解された脂質を混合したLNP封入RNA製剤であり、コミナティ筋注の各構成成分が遺伝毒性を示す可能性は予想されない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>²⁴⁾

BNT162b2のがん原性試験は実施していない。コミナティ筋注はRNAであるBNT162b2と溶解された脂質を混合したLNP封入RNA製剤であり、コミナティ筋注の各構成成分ががん原性を示す可能性は予想されない。一般的に、感染症に対するワクチン製品の開発及び販売承認申請にがん原性試験を実施する必要はないと考えられている。

(5) 生殖発生毒性試験²⁵⁾

BNT162b2のLNP封入体を、雌性Wistar Hanラットに0又は30 μ g RNA/回の用量で交配前に2回 (無処置雄性ラットとの交配の21日前及び14日前) 並びに妊娠9日及び妊娠20日の計4回、筋肉内投与した際の生殖発生毒性について評価したところ、各投与後に体重及び摂餌量の一過性の低下並びに投与部位の剖検所見が認められたが、いずれも毒性学的意義の乏しい変化であった。また、BNT162b2投与による母動物の交配成績、受胎能パラメータ、卵巣及び子宮内着床データ、並びに胚・胎児及び出生児の生存、成長及び発達に対する影響はみられなかった。母動物でSARS-CoV-2に対する中和抗体応答が認められ、胎児及び出生児でも検出された。なお、BNT162b2の反復投与毒性試験の剖検及び病理組織学的検査において、雌雄生殖組織の毒性はみられていない。

(6) 局所刺激性試験²⁶⁾

BNT162b2 の LNP 封入体の筋肉内投与による局所刺激性は、反復投与毒性試験の中で投与部位観察、剖検及び病理組織学的検査によって評価した。

ラットを用いた反復投与毒性試験において、投与部位の浮腫及び紅斑が認められた。また剖検では、投与部位の硬結及び肥厚がみられた。病理組織学的検査では、投与部位の炎症性変化がみられた。いずれもコミナティ筋注投与で予想された変化であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

(7) その他の特殊毒性²⁷⁾

抗原性試験

マウス及びサルを用いた効力を裏付ける試験において免疫原性を評価した。マウス及びサルに BNT162b2 (V9) を投与したところ、著明な免疫反応が誘導された。また、ラットに BNT162b2 を投与した毒性試験においても同様の結果が得られた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：コミナティ筋注 注意－特例承認医薬品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
コミナティ筋注 5～11 歳用 注意－特例承認医薬品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：トジナメラン 劇薬

2. 有効期間

12 ヶ月
〔IV-6. 製剤の各種条件下における安定性〕の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：-90～-60℃

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り（ワクチン接種を受ける人へのガイド）

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：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
ご家族へ）

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）

6. 同一成分・同効薬

コミナティ筋注

同一成分：コミナティ筋注 5～11 歳用

同 効 薬：スパイクバックス筋注、バキスゼブリア筋注

コミナティ筋注 5～11 歳用

同一成分：コミナティ筋注

同 効 薬：スパイクバックス筋注、バキスゼブリア筋注

7. 国際誕生年月日

2020 年 12 月 19 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
コミナティ筋注	2021年2月14日	30300AMX00231	薬価基準未収載	2021年2月16日
コミナティ筋注 5～11歳用	2022年1月21日	30400AMX00015	薬価基準未収載	2022年2月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

コミナティ筋注

2021年11月11日 用法及び用量の変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年

12. 投薬期間制限に関する情報

コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
コミナティ筋注	薬価基準未収載	631341DA1025	1821109010101	薬価基準未収載
コミナティ筋注 5～11歳用	薬価基準未収載	631341DA2021	1821130010101	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

コミナティ筋注及びコミナティ筋注5～11歳用は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）

XI. 文献

1. 引用文献*

- 1) <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> (最終確認日 : 2021 年 3 月 8 日)
- 2) Wu, Z. McGoogan, JM. JAMA. 2020; 323(13): 1239-42 (PMID: 32091533)
- 3) 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)
- 4) 社内資料 : 海外第 I / II 相試験 (BNT162-01 試験) (2021 年 2 月承認 CTD 2.7.6.7、2.7.4.2、2.7.3.2)
- 5) 社内資料 : 海外第 I / II / III 相試験 (C4591007 試験) (2022 年 1 月 21 日承認 CTD2.5.1.2、2.5.4.3、2.5.4.4、2.5.5.2、2.7.6.1)
- 6) 社内資料 : 海外第 I / II / III 相試験 (C4591007 試験) 補助資料
- 7) 社内資料 : 海外第 I / II / III 相試験 (C4591001 試験) 補助資料
- 8) 社内資料 : 海外第 I / II / III 相試験 (C4591001 試験) (2021 年 11 月 11 日承認 CTD2.5.1.2、2.5.4.2、2.5.5.2、2.7.6.1)
- 9) 社内資料 : 国内第 I / II 相試験 (C4591005 試験) 補助資料
- 10) 社内資料 : 国内第 I / II 相試験 (C4591005 試験) (2021 年 2 月承認 CTD2.7.6.5)
- 11) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.2.2.2)
- 12) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.4.2.1.2、2.6.2.2.3)
- 13) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.4.2.1.3、2.6.2.2.4.1、2.6.2.2.4.2)
- 14) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.4.2.1.4、2.6.2.2.5.1~2.6.2.2.5.3)
- 15) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.4.3)
- 16) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.4.4)
- 17) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.4.5)
- 18) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.4.6)
- 19) <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>
- 20) 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
- 21) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.6.2)
- 22) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.6.1、2.6.6.3)
- 23) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.6.4)
- 24) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.6.5)
- 25) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.4.4.5、2.6.6.6.1)
- 26) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.6.6.7、2.6.6.3)
- 27) 社内資料 : (2021 年 2 月承認 CTD2.4.4.7、2.6.6.8.1)

*6)、7)、9) 以外の社内資料については、PMDA のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) に公開している
コミナティ筋注の申請資料概要(CTD) (<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/index.html>)
より閲覧可能である。

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

コミナティ筋注

2021年9月30日現在、90以上の国または地域で使用可能となっている。

外国における発売状況（2021年6月時点）

国名	米国	EU
会社名	Pfizer Inc.、BioNTech GmbH	Pfizer Ltd、BioNTech GmbH
販売名	COMIRNATY intramuscular injection multi-dose, purple cap (must dilute)	Comirnaty concentrate for solution for injection, Purple cap (After Dilution)
承認年月日	2020年12月11日	2020年12月21日
剤形及び含量	注射剤	注射剤
効能・効果	12歳以上を対象者として、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）に起因するコロナウイルス感染症2019（COVID-19）の予防を目的とした能動免疫。	12歳以上の者において、SARS-CoV-2ウイルスによって引き起こされるコロナウイルス感染症2019（COVID-19）を予防する能動免疫の獲得。
用法・用量	<p>米国薬局方（USP）0.9%塩化ナトリウム注射液1.8 mLを用いてバイアル内の液を希釈する。1回0.3 mL。</p> <p><u>初回免疫</u> 1回0.3 mLを合計2回、3週間間隔で筋肉内接種する。特定の免疫不全患者は2回目の接種後少なくとも28日後に3回目接種が許可される。</p> <p><u>追加免疫</u> <u>1回目の追加免疫</u> 初回免疫後、少なくとも5か月後に接種する。 <u>2回目の追加免疫</u> 50歳以上又は特定の免疫不全患者は1回目の追加免疫後、少なくとも4か月後に2回目を接種する。</p>	<p><u>初回免疫</u> <u>12歳以上の者</u> 希釈後、通常、1回0.3 mLを合計2回、3週間の間隔を空けて筋肉内に接種する。 <u>12歳以上の重度免疫不全患者</u> 3回目の接種は、2回目の接種後28日以上が経過してから筋肉内に接種することができる。 <u>追加免疫</u> <u>12歳以上の者</u> 2回目の接種後、少なくとも6か月後に筋肉内に接種することができる。</p>

コミナティ筋注 5～11 歳用

2021 年 10 月 29 日に米国で EUA を、2021 年 11 月 26 日に欧州連合で条件付き販売承認の一部変更承認を取得した。

外国における発売状況（2021 年 10 月時点）

国名	米国	EU
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Ltd
販売名	COMIRNATY intramuscular injection multi-dose, orange cap (must dilute)	Comirnaty 10 micrograms/dose concentrate for dispersion for injection, Orange cap (After Dilution)
承認年月日	2021 年 10 月 29 日	2021 年 11 月 26 日
剤形及び含量	注射剤	注射剤
効能・効果	5～11 歳を対象者として、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) に起因するコロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) の予防を目的とした能動免疫。	5～11 歳の者において、SARS-CoV-2 ウイルスによって引き起こされるコロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) を予防する能動免疫の獲得。
用法・用量	米国薬局方 (USP) 0.9%塩化ナトリウム注射液 1.3 mL を用いてバイアル内の液を希釈する。1 回 0.2 mL。 <u>初回免疫</u> 1 回 0.2mL を合計 2 回、3 週間間隔で筋肉内接種する。 特定の免疫不全患者は 2 回目の接種後少なくとも 28 日後に 3 回目接種が許可される。 <u>追加免疫</u> 初回免疫後、少なくとも 5 か月後に接種する。	<u>初回免疫</u> <u>5～11 歳の者</u> 希釈後、通常、1 回 0.2 mL を合計 2 回、3 週間の間隔を空けて筋肉内に接種する。 <u>5 歳以上の重度免疫不全患者</u> 3 回目の接種は、2 回目の接種後 28 日以上が経過してから筋肉内に接種することができる。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【4. 効能又は効果】

SARS-CoV-2 による感染症の予防

【6. 用法及び用量】

コミナティ筋注

本剤を日局生理食塩液 1.8mL にて希釈する。

初回免疫の場合、1 回 0.3mL 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。

コミナティ筋注 5～11 歳用

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

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にのみ接種すること。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書	<p><i>COMIRNATY intramuscular injection multi-dose, purple cap (must dilute)</i> (2022年6月)</p> <p><i>COMIRNATY intramuscular injection multi-dose, orange cap (must dilute)</i> (2022年5月)</p> <p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Available data on Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.</p> <p>In a reproductive and developmental toxicity study, 0.06 mL of a vaccine formulation containing the same quantity of nucleoside-modified messenger ribonucleic acid (modRNA) (30 mcg) and other ingredients included in a single human dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine was administered to female rats by the intramuscular route on 4 occasions: 21 and 14 days prior to mating, and on gestation days 9 and 20. No vaccine-related adverse effects on female fertility, fetal development, or postnatal development were reported in the study.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Data are not available to assess the effects of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine on the breastfed infant or on milk production/excretion.</p>

<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>分類 : B1</p> <p><参考 : 分類の概要> オーストラリアの分類 (2022年4月)</p> <p>B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>
---	---

(2) 小児等に関する記載

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州連合 (EU) の SPC とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

コミナティ筋注

9.7 小児等

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

コミナティ筋注5～11歳用

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。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書</p>	<p>Pediatric Use</p> <p><i>COMIRNATY intramuscular injection multi-dose, purple cap (must dilute)</i></p> <p>Emergency Use Authorization of this formulation of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, supplied in multiple dose vials with purple caps, in adolescents 12 through 17 years of age is based on safety and effectiveness data in this age group and adults. A different formulation and presentation of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine is also authorized for adolescents 12 through 17 years of age.</p> <p>Real world evidence obtained from the Ministry of Health of Israel on the administration third doses of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine given at least 5 months after the primary series revealed no new safety concerns adolescents 12 through 17 years of age.</p> <p>For individuals 5 through 11 years of age, a different presentation and formulation of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine is authorized.</p> <p>Emergency Use Authorization of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine does not include use in individuals younger than 5 years of age. (2022年6月)</p> <p><i>COMIRNATY intramuscular injection multi-dose, orange cap (must dilute)</i></p> <p>Emergency Use Authorization of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine supplied in multiple dose vials with orange caps and labels with orange borders for use in individuals 5 through 11 years of age is based on safety and effectiveness data in this age group and in adolescents and adults.</p>

	<p>For adolescents 12 through 17 years of age, a different formulation and different presentation of this formulation of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine are authorized.</p> <p>Emergency Use Authorization of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine dose not include use in individuals younger than 5 years of age. (2022年5月)</p>
EUの添付文書	<p><i>Comirnaty 30 micrograms/dose concentrate for dispersion for injection, Purple cap (After Dilution)</i></p> <p>There is a paediatric formulation available for children 5 to 11 years of age (i.e. 5 to less than 12 years of age). For details, please refer to the Summary of Product Characteristics for Comirnaty 10 micrograms/dose concentrate for dispersion for injection. (2022年4月)</p> <p><i>Comirnaty 10 micrograms/dose concentrate for dispersion for injection, Orange cap (After Dilution)</i></p> <p>The safety and efficacy of Comirnaty in paediatric children aged less than 5 years have not yet been established. (2022年4月)</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

新型コロナワクチン専用ダイヤル 0120-146-744

FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

BIONTECH



製造販売元：ファイザー株式会社

ファイザーとBioNTechの新型コロナワクチンは、BioNTech独自のmRNA技術を基に両社により共同開発されたmRNAワクチンです。