

また、治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象（反応原性解析対象集団における治験薬各回接種後 7 日間の被験者日誌で収集された反応原性事象除く）については、ほとんどが反応原性事象として規定した局所反応又は全身反応であり、接種回別及び年齢別の発現傾向についても反応原性事象の結果と同様の傾向であった。なお、16～17 歳の被験者での有害事象発現割合は、本剤群 11.6%（16/138 例）、プラセボ群 4.8%（7/145 例）であり、本剤群で認められた事象は、反応原性事象として規定した事象がほとんどであった。

国内 C4591005 試験の接種回別及び年齢別の結果については、海外 C4591001 試験第Ⅱ/Ⅲ相パートと同様の傾向であった。

③ 重篤な有害事象について

海外 C4591001 試験の第Ⅰ相パート（データカットオフ日 2020 年 8 月 24 日）に、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、本剤 30 µg 群の 2 回目接種後の追加の観察期間中に末梢神経損傷（当初は神経炎として報告）1 例が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パート（データカットオフ日 2020 年 11 月 14 日）に、重篤な有害事象は本剤群 126/21,621 例（0.6%）、プラセボ群 111/21,631 例（0.5%）に認められ、治験薬との関連が否定されなかった事象は、本剤群 4 例（リンパ節症、ワクチン投与関連肩損傷、心室性不整脈、背部痛及び神経根の錯感覚を伴う両下肢の疼痛（MedDRA でコード化されていない事象）各 1 例）であり、転帰はリンパ節症は未回復、心室性不整脈は回復であり、それ以外の事象は軽快であった。死亡例は、本剤群 2 例（動脈硬化症及び心停止各 1 例）、プラセボ群 4 例（原因不明 2 例、出血性卒中及び心筋梗塞各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、データカットオフ日以降 2020 年 12 月 29 日までに、死亡例は 10 例（盲検下で試験継続中であり接種群不明：心肺停止 2 例、心停止、うつ血性心不全、高血圧性心疾患、動脈硬化症、肺炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、胆嚢機能低下、敗血症性ショック、大動脈破裂、糖尿病各 1 例（重複含む））に認められ、重篤な有害事象は 91 例に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。

国内 C4591005 試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった（データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）。

以上、国内外の臨床試験の結果において、被験者の多くに反応原性事象が認められ、非高年齢層で高年齢層よりも多く認められる傾向であったが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、接種後短期間で消失していること、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、ほとんどで本剤群との因果関係は否定されていること等から、16 歳以上の被接種者において本剤の安全性プロファイルに重大な懸念は認められておらず、忍容性は確認されたと考える。

機構は以下のように考える。

提出された国内外の臨床試験成績において、本剤接種後長期の十分な安全性データは得られていないことには留意が必要である。その上で、現時点の情報において、被験者の多くに反応原性事象として収集された局所反応及び全身反応が認められていたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、回復性が認められていること、国内外の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと、その他の有害事象の発現状況や年齢別の発現状況等から判断すると、本剤の承認の可否に影響する重大な懸念は認められていないと考える。ただし、多くの被験者に認められた全身反応は日常生活に影響を及ぼす可能性があり、Grade 3 の全身反応及び 37.5℃以上の発熱も一定の割合で認められていること、並びに 1 回目接種後よりも 2 回目接種後で発現割合が高い事象が認められていることは、本剤の被接種者にとって重要な情報である。これらの情報については発現時期や持続期間等も含めて、医療従事者や被接種者等に対して適切に情報提供する必要がある。

また、本剤接種後長期の安全性情報については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

なお、個別の事象や特定の集団における安全性については、以降の項に記載する。

7.R.3.2 ショック、アナフィラキシーについて

本剤の海外での使用許可後又は製造販売後に、重篤な過敏症反応が報告されていることから（7.R.3.7 参照）、機構は、本剤接種後の過敏症反応の発現状況について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、MedDRA 器官別大分類「免疫系障害」に分類される事象は本剤群 0.1%（26/21,621 例）、プラセボ群 0.1%（22/21,631 例）に認められ、このうち本剤群 6 例（免疫反応 5 例、薬物過敏症 1 例）、プラセボ群 1 例（ワクチンアレルギー）で治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤群で認められた免疫系障害に分類される事象はいずれも軽度又は中等度であり、1 回目又は 2 回目の接種当日又は翌日に発現した。また、MedDRA SMQ（狭義）で血管浮腫及び過敏症に該当する事象を抽出したところ、本剤群でそれぞれ 0.1%（25/21,621 例）及び 0.7%（144/21,621 例）、プラセボ群でそれぞれ 0.1%（23/21,631 例）及び 0.6%（120/21,631 例）であった。本剤接種直後（30 分以内）の即時型アレルギー反応は認められなかった。

重篤例は、本剤群 2 例（アナフィラキシー反応及び薬物過敏症各 1 例）、プラセボ群 1 例（アナフィラキシーショック）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている³⁸⁾。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、非重篤なアレルギーの既往がある被験者が本剤群 5,839 例、プラセボ群 5,834 例（うち、アナフィラキシーの既往がある被験者は本剤群 15 例、プラセボ群 22 例）組み入れられた。これらの被験者で治験薬との関連のあるアレルギー関連の事象は、本剤群 1 例³⁹⁾（薬物過敏症及び蕁麻疹）、プラセボ群 1 例⁴⁰⁾（ワクチンアレルギー及び咽頭腫脹）に認められ、いずれも中等度であり、転帰は回復であった。

国内 C4591005 試験ではアレルギー関連の事象は認められなかった（データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）。

³⁸⁾ 本剤群のアナフィラキシー反応は、2 回目接種後 8 日目、蜂に刺された後に発現した。本剤群の薬物過敏症は 2 回目接種後 9 日目に発現し、抗生物質が原因とされている。プラセボ群のアナフィラキシーショックは、2 回目接種後 18 日目、蟻に咬まれた後に発現した。

³⁹⁾ 樹木花粉アレルギー（アナフィラキシー）の既往を有する被験者

⁴⁰⁾ 甲殻類及びヨウ素アレルギーの既往を有する被験者

海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報については、7.R.3.7に記載する。

臨床試験及び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は、添付文書で注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

臨床試験及び海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報におけるショック、アナフィラキシー等の発現状況を確認し、これらについて添付文書で注意喚起を行うとの申請者の説明を了承した。また、接種前には、被接種者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旨についても、情報提供する必要がある。

7.R.3.3 顔面麻痺（ベル麻痺）について

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで顔面麻痺が本剤群 4 例に認められていることについて、申請者は以下のように説明している。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの本剤群 4 例で認められた顔面麻痺について、2 例が治験薬との関連ありと判断され、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復又は消失であった。

国内 C4591005 試験において顔面麻痺は認められなかった（データカットオフ日 2021 年 1 月 5 日）。

また、海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告対象期間 2020 年 12 月 1 日～同年 12 月 31 日）において顔面麻痺は 21 例報告された（7.R.3.7 参照）。

顔面麻痺の発症率は、申請者が保有する米国の電子健康記録データベースでは、10 万人年当たり 77 人であり、本剤の臨床試験での発現割合は若干高いものの、予測の範囲内であった。一方、複数の文献報告によれば発症率は 10 万人年当たり 15～30 人であり（NEJM. 2004; 351: 1323-31、Vaccine. 2017; 35: 1972-83、J Neurol. 2020; 267: 1896-905 等）、本剤の臨床試験での発現例数は文献報告の発症率に基づき予想される例数よりも 4.3 倍高かった。現時点では本剤と顔面麻痺との因果関係は不明であり、引き続き検討を行うが、顔面麻痺については添付文書で注意喚起を行う。

機構は、臨床試験及び海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報における顔面麻痺の発現状況を確認し、これについて添付文書で注意喚起を行うとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 基礎疾患を有する人における安全性について

機構は、SARS-CoV-2 ワクチン接種の必要性が高いと考えられる COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患を有する被接種者での本剤の安全性について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果から、治験参加時に基礎疾患（Charlson Comorbidity Index に示される疾患）を有する被験者及び COVID-19 の重症化リスクとされる肥満（BMI 30 kg/m² 以上）の被験者について、事後解析を実施した。解析に含まれる基礎疾患を有する被験者（8,978 例）には、慢性肺疾患 3,443 例、糖尿病：慢性合併症なし 3,368 例、慢性合併症あり 237 例、悪性疾患 1,561 例等が含まれ、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴¹⁾ で COVID-19 の重症化リスクが高いとされる基礎疾患が含まれていた。また、AIDS/HIV も 197 例含まれていた。これらの集団での反応原性事象は表 26 のとおりであった。

表 26 治験薬接種後 7 日間における反応原性事象
(反応原性解析対象集団のうち基礎疾患を有する又は肥満の被験者、海外 C4591001 試験第Ⅱ/Ⅲ相パート)

	事象名	全体		Grade 3 以上	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
		1,986 例	1,942 例	1,986 例	1,942 例
局所反応	全体	1,631 (82.1)	320 (16.5)	—	—
	注射部位疼痛	1,614 (81.3)	297 (15.3)	20 (1.0)	1 (0.1)
	発赤	191 (9.6)	32 (1.6)	10 (0.5)	4 (0.2)
	腫脹	204 (10.3)	21 (1.1)	6 (0.3)	2 (0.1)
全身反応	全体	1,486 (74.8)	1,094 (56.3)	—	—
	発熱 ^{a)}	230 (11.6)	25 (1.3)	— ^{a)}	— ^{a)}
	疲労	1,177 (59.3)	707 (36.4)	68 (3.4)	15 (0.8)
	頭痛	1,016 (51.2)	673 (34.7)	36 (1.8)	25 (1.3)
	悪寒	523 (26.3)	133 (6.8)	28 (1.4)	2 (0.1)
	嘔吐	44 (2.2)	31 (1.6)	3 (0.2)	1 (0.1)
	下痢	344 (17.3)	314 (16.2)	9 (0.5)	5 (0.3)
	筋肉痛	709 (35.7)	285 (14.7)	30 (1.5)	6 (0.3)
	関節痛	455 (22.9)	187 (9.6)	17 (0.9)	2 (0.1)

例数 (%)

a) 38.0℃以上。Grade 分類されていない。

有害事象の発現割合は本剤群 25.0% (2,172/8,697 例)、プラセボ群 13.0% (1,125/8,641 例) であり、治験薬との因果関係ありとされた事象は、本剤群 18.1% (1,575/8,697 例)、プラセボ群 5.1% (439/8,641 例) であった。本剤群の 1%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛、発熱、疲労、悪寒、頭痛、筋肉痛、疼痛、悪心、関節痛、下痢であった。

以上の解析結果は全体集団の結果（7.R.3.1 参照）と同様であった。

現在、厚生労働省で新型コロナウイルスワクチンの接種順位の上位に位置付ける基礎疾患について検討されている⁴²⁾。現時点で新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴¹⁾ においては、COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患及び背景として、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、BMI 30 kg/m² 以上の肥満、固形臓器移植後の免疫不全等が挙げられている。海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果における基礎疾患等を有する被験者の事後解析にはこれらの基礎疾患を有する情報も一部含まれるものの、現時点で十分な情報は得られていない。

⁴¹⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf> (最終確認日 2021 年 1 月 21 日)

⁴²⁾ 第 43 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会（令和 2 年 12 月 25 日開催）資料：
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_15767.html (最終確認日 2021 年 1 月 21 日)

そのため製造販売後には COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患を有する被接種者における本剤の安全性について情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果から、基礎疾患を有する又は肥満の被験者における安全性は全体集団と同様であったことを確認した。ただし、臨床試験で組み入れられた基礎疾患は比較的安定した状態であり、製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する人に接種されると想定される。そのため、使用実態下における情報収集は重要と考えることから、製造販売後には、本剤の必要性が高いと考えられる COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患を有する被接種者における本剤の安全性について、情報収集するとの申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 妊婦に対する安全性について

妊婦に対する安全性について、申請者は以下のように説明している。

本剤の臨床試験では、妊婦は除外基準に規定されていたが、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートで、23 例に妊娠が報告され、そのうち 9 例は妊娠を理由に治験中止された。これらの被験者の妊娠の転帰については現時点で情報は得られておらず、引き続き追跡する。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告対象期間 2020 年 12 月 1 日～同年 12 月 31 日）において妊婦への投与は 28 例に確認され、特段の懸念は認められていない（7.R.3.7 参照）。

なお、生殖発生毒性試験では特段の懸念は認められていないことから（5.5 参照）、妊婦に対して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接種することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。臨床試験で本剤接種された妊婦の妊娠の転帰や製造販売後の情報から、新たな知見が得られた場合には、追加の注意喚起の可否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

7.R.3.6 疾患増強リスクについて

本剤接種後の疾患増強リスクについて、申請者は以下のように説明している。

薬理での検討では、動物及びヒトにおける本剤接種後のサイトカイン産生の検討等から、本剤接種による疾患増強リスクは低いと考えられた（3.R.3 参照）。

臨床試験では、COVID-19 に罹患した患者が少ないこと、また、疾患増強リスクの評価については長期の観察が必要と考えられるが、現時点で得られている情報は治験薬 2 回目接種後 1～3 カ月までのデータが中心（観察期間が治験薬 2 回目接種後 4 週以上 12 週未満の被験者の割合は 77.7%（33,752/43,448 例））であることから、本剤による疾患増強リスクを評価することは困難である。

現時点で本剤のヒトでの疾患増強リスクは不明であることから、製造販売後に引き続き情報収集する。

機構は、申請者の説明を了承した。本剤のヒトでの疾患増強リスクについては、製造販売後に引き続き海外の情報を含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに情報提供を行うことが適切と考える。

7.R.3.7 海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。2020年12月31日時点で、本剤は32カ国で条件付販売承認を取得、また、19カ国で緊急供給の仮承認を取得し、同年12月31日までに約26,079,300回接種分が出荷されたと推定される。主な出荷先（国又は地域）の総出荷量に対する割合は、米国39.3%、英国22.4%、EU18.4%、アジア17.9%であった。

本剤の第1回 Summary Monthly Safety Report（2021年1月13日付け）における報告対象期間（2020年12月1日～同年12月31日）に、3,615例の自発報告がされ、12の有効な安全性シグナル（アナフィラキシー、注射部位発赤、注射部位腫脹、倦怠感、悪心、嘔吐、下痢、過敏症、不眠症、注射部位そう痒感、四肢痛、顔面麻痺）が検出された。アナフィラキシーは重要な特定されたリスク、注射部位発赤、注射部位腫脹、倦怠感及び悪心は特定されたリスク（重要なリスクではない）、嘔吐及び下痢はリスクではないと判断され、残りは継続して評価することとされた。評価の結果、当該報告対象期間における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好と判断している。

主な自発報告の概要を以下に示す。

● 死亡

死亡の報告は10例（うち医学的に確認された報告は7例）であった。報告事象名は、死亡5件、心停止3件、心不全、下痢及び心筋梗塞各1件であった。年齢は41～95歳であり、7例が65歳以上であった。10例中4例は基礎疾患を有するフレイル患者⁴³⁾、1例は免疫不全患者、1例は高血圧患者、残り4例は情報不足であった。

● アナフィラキシー

MedDRA SMQ（広域及び狭域）でアナフィラキシー反応に該当する報告は824例（うち医学的に確定された報告は613例）であり、報告件数は1,245件であり、このうち314件が重篤であった。転帰は死亡3件、未回復259件、回復したが後遺症あり31件、回復又は軽快603件、不明350件であった。転帰が死亡3例（3件）のうち、2例（報告事象名：心停止）はいずれも複数の基礎疾患を有するフレイル患者であり、1例は情報不足であった。

また、MedDRA SMQでアナフィラキシー反応（狭域）に該当する事象は43例に報告され、アナフィラキシー反応32件、アナフィラキシー様反応5件、アナフィラキシーショック4件、循環虚脱及びショック症状各1件であった。43名中13名は喘息、アナフィラキシー又は過敏症の既往を有していた。

● 免疫介在性／自己免疫障害

免疫介在性／自己免疫障害の報告は91例（うち医学的に確定された報告は68例）であった。報告件数は92件であり、うち27件が重篤であった。2件以上報告された事象は、過敏症42件、無嗅覚31件、自己免疫障害、顔面不全麻痺及び心膜炎各2件であった。転帰は、未回復24件、回復したが後遺症あり2件、回復又は軽快31件、不明35件であった。

⁴³⁾ 「「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）について（ICHE7 Q&A：平成22年9月17日付け事務連絡）」QA3において、有害事象を生じる可能性が高い脆弱な高齢患者（いわゆる“frail” geriatric patients（精神的・身体的に脆弱あるいは社会的に養護又は介護の状態にある高齢患者か、若しくはそれらのリスクが高い高齢患者）とされている。

● 顔面麻痺

顔面麻痺の報告は21例（うち医学的に確定された報告は11例）であった。報告件数は21件であり、うち14件が重篤であった。転帰は、未回復7件、回復したが後遺症あり1件、回復又は軽快4件、不明9件であった。

● 神経系事象

神経系事象の報告は18例（うち医学的に確定された報告は13例）であった。報告件数は22件であり、うち18件が重篤であった。2件以上報告された事象は、痙攣発作6件、脳血管発作5件、てんかん、全身性強直性間代性発作及びギラン・バレー症候群各2件であった。転帰は、未回復4件、回復したが後遺症あり3件、回復又は軽快7件、不明8件であった。

● 疾患増強

疾患増強について、現時点で統一された定義はないが、自発報告のうち、以下の条件で疾患増強の可能性のある報告を検索した。

<検索条件>

Standard Decreased Therapeutic Response Search AND PTs Dyspnoea; Tachypnoea; Hypoxia; COVID 19 pneumonia; Respiratory Failure; Acute Respiratory Distress Syndrome; Cardiac Failure; Cardiogenic shock; Acute myocardial infarction; Arrhythmia; Myocarditis; Vomiting; Diarrhoea; Abdominal pain; Jaundice; Acute hepatic failure; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Peripheral Ischaemia; Vasculitis; Shock; Acute kidney injury; Renal failure; Altered state of consciousness; Seizure; Encephalopathy; Meningitis; Cerebrovascular accident; Thrombocytopenia; Disseminated intravascular coagulation; Chillblains; Erythema multiforme; Multiple organ dysfunction syndrome; Multisystem inflammatory syndrome in children;

その結果、4例の症例が検索され、全例で呼吸器系事象（呼吸困難4件、低酸素症1件）が報告され、1例では消化器系事象（下痢）も報告された。いずれも接種後短期間（7時間～1週間）で症状発現しており、3例は軽度であったが、1例では重度の症状を認めた。しかしながら、本症例は1回目接種後24時間以内に発現しており、疾患増強は免疫学的な機序で発症すると考えられていることを踏まえると、疾患増強の証拠になるとは判断されなかった。

● 基礎疾患を有するフレイル患者⁴³⁾に対する接種

自発報告のうち、基礎疾患を有するフレイル患者は274例含まれていた。これらの集団で1,182件の事象が報告され、主な事象は頭痛77件、疲労59件、発熱、悪寒及び悪心各46件、ワクチン接種部位疼痛35件、浮動性めまい32件であった。転帰は死亡4件、未回復92件、回復したが後遺症あり6件、回復又は軽快130件、不明42件であった。死亡4例（4件）のうち、1例は重度の心臓及び肺疾患患者であり心停止（報告事象名）による死亡、1例は心臓発作、活動性の心臓病及び悪性腫瘍の病歴を有する患者であり心不全及び心停止（報告事象名）による死亡、2例は認知症の既往を有する高齢者（84歳及び91歳）であり原因不明の死亡であった。

● 妊婦及び授乳婦に対する接種

自発報告のうち、妊婦は28例及び授乳婦は39例確認された。

妊婦28例のうち、26例で妊娠中のワクチン曝露が報告され、そのうち9例で臨床症状を伴う非重篤な事象（ワクチン接種部位疼痛4件、頭痛及び四肢疼痛各2件、血性分泌物、筋肉痛、疼痛及び鼻漏）が報告された。

授乳中の乳児 39 例において、4 例で非重篤の事象（腹部不快感、食欲減退、過敏症、疾患、乳児嘔吐、乳児易刺激性、不眠、易刺激性、嗜眠、発熱、発赤及び嘔吐各 1 件）が報告された

また、アナフィラキシーについては、詳細に検討するため、申請者が有する安全性データベースから 2021 年 1 月 4 日までに受領した本剤に関する報告について、アルゴリズムを用いた MedDRA SMQ（広域及び狭域）でアナフィラキシー反応に該当する報告を検索した。その結果、81 例が該当し、うち 53 例が重篤例であった。81 例のうち、Brighton Collaboration の症例定義基準（Vaccine. 2007; 25: 5675-84）⁴⁴⁾ でレベル 1 を満たした症例は 18 例、レベル 2 を満たした症例は 26 例、レベル 3 を満たした症例はなし、証拠が不十分な症例は 21 例、いずれの条件も満たしていない症例は 16 例であった。81 例の転帰は死亡 1 例、未回復 14 例、回復・軽快又は回復したが後遺症あり 44 例、不明 22 例であった。過去にアレルギー、過敏症、アナフィラキシー反応等の既往を有していた症例は 27 例であった。

以上の情報から、これまでに得られている情報から本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好と判断した。アナフィラキシー及び顔面麻痺については、7.R.3.2 及び 7.R.3.3 に記載のとおり、添付文書で注意喚起を行う。

機構は、海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について確認した。また、アナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応に関して、以下の報告を確認している。

米国では緊急使用許可下で本剤の接種が開始された 2020 年 12 月 14 日から同年 12 月 23 日までに、1,893,360 例に本剤の 1 回目接種が実施され、有害事象 4,393 例 (0.2%) が Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) に報告された (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 46-51)。重篤なアレルギー反応の可能性のある報告は 175 例あり、このうちアナフィラキシーは 21 例、非アナフィラキシー性アレルギー反応は 86 例であった。アナフィラキシーの 21 例について、19 例はエピネフリンの投与を受けた。また、17 例はアレルギー（薬物、食物、虫刺され）の既往があり、このうち 7 例はアナフィラキシーの既往があった。非アナフィラキシー性アレルギー反応の 86 例について、56 例はアレルギーの既往があった。

英国では、一時的認可下で本剤の接種が開始された 2020 年 12 月 8 日から同年 12 月 11 日までに、3 例の重篤なアレルギー反応が報告された。このうち 2 例は食物又は薬剤アレルギーの既往を有していた。

機構は、本剤は 2020 年 12 月から接種開始され、死亡例を含む重篤な事象が報告されているものの、現時点では因果関係が明らかではないこと、海外での安全性情報は今後蓄積される状況であることから、得られた情報に基づき、本剤の安全性について継続的に評価し、追加の注意喚起や情報提供の要否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

⁴⁴⁾ レベル 1：1 つ以上の Major な皮膚症状及び 1 つ以上の Major な循環器症状（及び／又は 1 つ以上の Major な呼吸器症状）
 レベル 2：①1 つ以上の Major な循環器症状及び 1 つ以上の Major な呼吸器症状
 ②1 つ以上の Major な循環器症状（又は 1 つ以上の Major な呼吸器症状）及び 1 つ以上の異なる器官で 1 つ以上の Minor な症状
 ③1 つ以上の Major な皮膚症状及び 1 つ以上の Minor な循環器症状（及び／又は 1 つ以上の Minor な呼吸器症状）
 レベル 3：1 つ以上の Minor な循環器症状（又は呼吸器症状）及び 2 つ以上の異なる器官で 1 つ以上の Minor な症状

7.R.4 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、機構は以下のように考える。

2021 年 1 月 20 日時点の、本邦での SARS-CoV-2 の感染者数（PCR 検査陽性者数）の累計は 332,231 例、うち重症例は 71,129 例、死亡は 4,547 例である⁴⁵⁾。無症状感染者はすべてを把握できないため、無症状者を含めた感染者数はさらに多いと推測される。年代別の感染数は 20 代が最も多く、次いで 30 代、40 代、50 代の順に多いが、死亡者数や重症者数は 60 代以上に多い⁴⁶⁾。

SARS-CoV-2 曝露から発症までの潜伏期間は 1～14 日間で、通常は 5 日程度で発症することが多い⁴⁷⁾。また、症状が発現する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が市中感染の原因とされている（新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴¹⁾）。

本邦では、2020 年 5 月 7 日に SARS-CoV-2 による感染症の効能・効果で抗ウイルス薬であるレムデシビルが治療薬として承認された。また、デキサメタゾン⁴⁸⁾は既承認の効能・効果の範囲で使用可能であり、その他、医療現場では重症度や症状に応じて各種治療薬が用いられている（新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴¹⁾）が、これらの治療を行っても感染者数、重症例及び死亡例は増加している。また、COVID-19 との因果関係は明らかとなっていないが、一部の感染者ではウイルス消失後も、嗅覚障害、味覚障害、呼吸困難、脱毛等の症状が遷延するという報告もある（Open Forum Infect Dis. 2020;7:0faa507.doi:10.1093/ofid/ofaa507）。2021 年 1 月時点で、本邦で感染者数の増加が続いており、医療体制がひっ迫している状況であること、COVID-19 を発症すると、重症化や死亡の転帰となる場合もあることを踏まえると、COVID-19 の発症予防は極めて重要である。「新型コロナウイルス感染症対策分科会での議論と政府としての中間とりまとめ」⁴⁸⁾によると、「新型コロナウイルス感染症による死亡者や重症者の発生をできる限り減らし、結果として新型コロナウイルス感染症のまん延の防止を図る」ことがワクチン接種の目的とされているが、本邦で COVID-19 の予防を目的として承認されているワクチンはない。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果から、本剤の COVID-19 の発症予防効果は示され、国内 C4591005 試験で海外 C4591001 試験と同程度以上の血清中和抗体価の上昇が確認されたことから、日本人に対しても同様の COVID-19 の発症予防効果が期待できると考えられ（7.R.2 参照）、安全性及び忍容性についても承認の可否に影響する懸念はないと考えられた（7.R.3 参照）。本剤接種後の長期の有効性及び安全性や重症化抑制効果は現時点では不明であり（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、変異株に対する本剤の有効性に不確実性はある（3.R.2 参照）ものの、本剤の接種により COVID-19 の発症予防効果が期待でき、国内の発症者数の低減につながることを期待できること、2021 年 1 月時点で感染者数が増加し医療体制がひっ迫している現状を踏まえると、本邦初の COVID-19 に対する予防ワクチンとして、本剤を接種可能とすることは意義があると考えられる。

⁴⁵⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html#h2_1（最終確認日 2021 年 1 月 21 日）

⁴⁶⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000716059.pdf>（最終確認日 2021 年 1 月 21 日）

⁴⁷⁾ <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>（最終確認日：2021 年 1 月 21 日）

⁴⁸⁾ https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/corona_vaccine_2.pdf（最終確認日 2021 年 1 月 21 日）

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考える。

海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートの結果から、本剤の COVID-19 の発症予防効果は示され、国内 C4591005 試験で海外 C4591001 試験と同程度以上の血清中和抗体価の上昇が確認されたことから、日本人に対しても同様の COVID-19 の発症予防効果は期待できると判断した（7.R.2 参照）。「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」³²⁾ の記載、既承認のワクチンの効能・効果等を踏まえると、本剤の効能・効果は、申請時の効能・効果のとおり、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とすることが適切と判断した。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

用量設定試験として実施した海外 C4591001 試験の第Ⅰ相パートでは、本剤 10、20 又は 30 µg を 21 日間隔で 2 回接種したときの安全性、忍容性及び免疫原性について検討し、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（7.R.2.1、表 16 参照）。
- 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 µg 群よりも 30 µg 群で高値であった（7.R.2.1、表 16 参照）。
- 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 µg 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（7.R.2 参照）、安全性及び忍容性についても許容可能と判断した（7.R.3 参照）。

なお、第Ⅱ/Ⅲ相パートにおける、治験薬 1 回目接種以降の COVID-19 累積発症確率の推定結果は、1 回目接種後 14 日目までは本剤群とプラセボ群で同様に推移し、その後、プラセボ群は増加する一方で本剤群はほとんど増加せず、2 回目接種以降で本剤群とプラセボ群とで大きな差が認められた（7.R.2.2 参照）。1 回接種のみの有効性については検討していないが、第Ⅰ相パートにおいて中和抗体の誘導には 2 回接種が必要であったことも踏まえると、1 回接種のみでは効果持続性の観点から十分でないとする。

また、1 回目接種と 2 回目接種の間隔について、第Ⅱ/Ⅲ相パートでは 21 日間隔（許容期間は 19～23 日）として設定していたが、有効性の解析は 1 回目接種から 19～42 日後に 2 回目接種された被験者も含む集団で解析を行うことと事前に規定しており、当該集団で本剤の COVID-19 の発症予防効果が示された（7.R.2 参照）。有効性評価可能集団のうち、1 回目接種から 24～42 日後に 2 回目接種された被験者は、本剤群 18,198 例中 616 例、プラセボ群 18,325 例中 659 例が含まれていた⁴⁹⁾。これらの集団における 2 回目接種後 7 日目以降の COVID-19 確定例は本剤群 1 例、プラセボ群 4 例であり、VE [両側 95%CI]（治験薬接種前から 2 回目接種後 7 日以内に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者）は 73.3 [-170, 99.5] %であった。

⁴⁹⁾ 接種間隔の内訳は以下のとおりであった。24～25 日：本剤群 212 例、プラセボ群 242 例、26～30 日：本剤群 264 例、プラセボ群 273 例、31～35 日：本剤群 88 例、プラセボ群 91 例、36～40 日：本剤群 32 例、プラセボ群 41 例、40～42 日：本剤群 20 例、プラセボ群 12 例

例数が少なく、確定的な評価は困難であるが、接種間隔が 24～42 日間であった集団でも有効性は期待できると考える。

また、国内 C4591005 試験でも、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パート同じ用法・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（7.R.2.2 参照）、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（7.R.3 参照）。

以上より、これらの臨床試験の結果に基づき本剤の用法・用量を設定することは可能と考えた。本剤 1 バイアルを日局生理食塩液 1.8 mL で希釈した場合、本剤 30 µg に相当する容量は 0.3 mL であることから、申請用法・用量は、「日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈し、通常、1 回 0.3 mL を合計 2 回、3 週間の間隔で筋肉内に接種する」と設定した。

機構は、本剤の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）に関する検討結果から、用法・用量について、本剤 30 µg に相当する、生理食塩液 1.8 mL にて希釈後 0.3 mL を 1 回分として、合計 2 回、3 週間間隔で筋肉内接種と設定することは可能と判断した。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 回接種とすることが適切と考える。

7.R.6.1 接種対象年齢について

申請者は、本剤の接種対象年齢について、以下のように説明している。

国内 C4591005 試験では、20～85 歳を対象として実施し、日本人での安全性、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相パートにおいて、16 歳以上の被験者での有効性及び安全性が確認され、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、16 歳以上を接種対象とすることは可能と考える。

なお、海外 C4591001 試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートでは、試験実施中に 12～15 歳の小児についての免疫原性、安全性及び忍容性を検討する計画を追加している。これらの年齢層の被験者は有効性解析において一部のデータが含まれているものの、現時点で十分な結果は得られていない。したがって、小児を対象とした開発計画については、当該結果を踏まえて検討する。

機構は、国内 C4591005 試験では 20～85 歳が対象とされ、日本人においては、16～19 歳におけるデータは得られていないものの、以上の申請者の説明、国内 C4591005 試験と海外 C4591001 試験における 20 歳以上の免疫原性及び安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったこと、現時点の本邦での SARS-CoV-2 の流行状況等を踏まえると、本剤の接種対象年齢を 16 歳以上とすることは可能と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように本剤の製造販売後の調査を計画している。

本剤の長期データを含む日本人の安全性について、製造販売承認時までに得られる情報は限定的であり（7.R.3 参照）、本剤接種後の SARS-CoV-2 感染時に、疾患増強が理論上引き起こされる可能性もあることから（3.R.3 参照）、疾患増強等のリスクを含め、本剤 2 回目接種後 12 カ月間の安全性を検討することを目的とした使用成績調査（医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査（<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000721004.pdf>（最終確認日：2021 年 1 月 21 日））での被接種者のうち、本剤 2 回目接種後 12 カ月間の追跡調査に同意するすべての被接種者を対象）を実施する予定である。

また、本剤の臨床試験で十分な安全性情報が得られていない、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（7.R.3.4 参照）に対する本剤接種後の安全性の検討を目的として、基礎疾患を有する者を対象とした特定使用成績調査（観察期間：1 回目接種日から 2 回目接種後 1 カ月）を実施する予定である。

国内 C4591005 試験については、本剤承認後に製造販売後臨床試験に切り替えて長期の安全性等を検討する予定である。

また、本剤の適正使用を促し安全性の確保を図るため、追加のリスク最小化活動として、本剤の副反応集計一覧を一定期間毎に作成し、医療従事者に提供する予定である。

機構は、製造販売後調査等の計画に関する申請者の方針は受入れ可能と考える。また、国内の情報のみならず、海外の情報（継続中の海外 C4591001 試験、海外での使用許可後又は製造販売承認後の情報）を含めて収集し、得られた情報に基づき、本剤の安全性について継続的に評価し、追加の注意喚起や情報提供の要否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.3 臨床試験において本剤以外（BNT162b1）で認められた有害事象等

海外 C4591001 試験の第 I 相パート（7.2.1 参照）の BNT162b1 群における安全性について、以下に示す。なお、100 µg 群は、1 回目接種後に同用量での 2 回目接種は中止されたことから⁵⁰⁾、1 回目接種時のデータのみを示している。

各回接種後 7 日間に認められた反応原性事象は表 27 のとおりであった。

表 27 治験薬各回接種後 7 日間ににおける反応原性事象（安全性解析対象集団）

事象名	接種回	18～55 歳					65～85 歳			
		BNT162b1				プラセボ ^{a)}	BNT162b1			プラセボ
		10 μg (N=12)	20 μg (N=12)	30 μg (N=12)	100 μg ^{a)} (N=12)	(N=12) ^{b)}	10 μg (N=12)	20 μg (N=12)	30 μg (N=12)	(N=9)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所反応										
注射部位 疼痛	1 回目	7 (58.3)	9 (75.0)	12 (100)	12 (100) [1]	2 (16.7)	7 (58.3)	11 (91.7)	11 (91.7)	1 (11.1)
	2 回目	10 (83.3)	11 (91.7)	12 (100)	—	2 (22.2)	8 (66.7)	9 (75.0)	9 (75.0)	0
発赤	1 回目	0	0	2 (16.7)	4 (33.3)	0	0	0	0	0
	2 回目	0	0	2 (16.7)	—	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0
腫脹	1 回目	0	3 (25.0)	2 (16.7)	5 (41.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	0
	2 回目	0	1 (8.3)	3 (25.0)	—	0	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	0
全身反応										
発熱	1 回目	1 (8.3)	0	1 (8.3)	6 (50.0)	0	0	0	3 (25.0)	0
	2 回目	1 (8.3)	2 (16.7)	9 (75.0)	—	0	0	6 (50.0)	4 (33.3) [1]	0
疲労	1 回目	4 (33.3)	8 (66.7)	6 (50.0)	10 (83.3) [2]	3 (25.0)	2 (16.7)	7 (58.3)	6 (50.0) [1]	4 (44.4)
	2 回目	8 (66.7) [1]	10 (83.3) [1]	10 (83.3)	—	2 (22.0)	3 (25.0)	7 (58.3) [1]	8 (66.7) [1]	2 (22.2)
頭痛	1 回目	5 (41.7)	6 (50.0)	6 (50.0)	9 (75.0) [1]	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	0
	2 回目	10 (83.3)	8 (66.7)	12 (100)	—	0	5 (41.7)	9 (75.0) [1]	9 (75.0)	1 (11.1)
悪寒	1 回目	1 (8.3)	3 (25.0)	7 (58.3) [1]	10 (83.3) [1]	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (22.2)
	2 回目	3 (25.0)	6 (50.0)	8 (66.7)	—	0	3 (25.0)	7 (58.3)	4 (33.3)	0
嘔吐	1 回目	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 回目	0	0	0	—	0	0	0	1 (8.3)	0
下痢	1 回目	2 (16.7)	0	1 (8.3)	4 (33.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0
	2 回目	0	1 (8.3)	1 (8.3)	—	0	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0
筋肉痛	1 回目	1 (8.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	7 (58.3) [1]	0	2 (16.7)	2 (16.7) [1]	5 (41.7)	1 (11.1)
	2 回目	5 (41.7)	9 (75.0)	7 (58.3)	—	0	4 (33.3)	4 (33.3)	4 (33.3)	0
関節痛	1 回目	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0) [1]	1 (11.1)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0
	2 回目	4 (33.3)	6 (50.0)	3 (25.0)	—	0	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

[] 内は Grade 3（発熱は 38.9℃超）の例数（Grade 4（発熱は 40℃超）は認められていない）

a) BNT162b1 100 µg 及び対応するプラセボは、1 回目接種後の結果のみ。

b) 2 回目 N=9

⁵⁰⁾ 18～55 歳集団に対する 1 回目接種後に、重度の注射部位疼痛が認められたこと、疲労、頭痛、悪寒、発熱の発現頻度が 30 µg 群よりも高かったこと等から、同用量での 2 回目接種は中止され、代わりに BNT162b1 10 µg 又は対応するプラセボが接種された。

反応原性事象以外の有害事象及び副反応の発現割合は、表 28 のとおりであった。

表 28 治験薬最終接種後 1 カ月までの有害事象及び副反応の発現割合（安全性解析対象集団）

事象名	18～55 歳						65～85 歳			
	BNT162b1			プラセボ	BNT162b1	プラセボ	BNT162b1			プラセボ
	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)	100 µg 1 回 ^{a)} (N=12)	1 回 ^{a)} (N=3)	10 µg (N=12)	20 µg (N=12)	30 µg (N=12)	(N=9)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	2 (22.2)	6 (50.0)	1 (33.3)	6 (50.0)	7 (58.3)	3 (25.0)	4 (44.4)
副反応	3 (25.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	1 (11.1)	6 (50.0)	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (11.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 観察期間は 1 回目接種後 3 週間まで

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常について、Grade 3 以上の異常変動として、18～55 歳集団で BNT162b1 10 µg 群 1 例、20 µg 群 2 例、30 µg 群 1 例、100 µg 群 4 例、65～85 歳集団で 10 µg 群及び 30 µg 群各 1 例に認められた。いずれも接種後数日で認められ、数日で基準値範囲内まで回復した。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

9. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は本邦で初めて製造販売承認申請された SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンであり、本剤を接種可能とすることは臨床的意義があると考ええる。

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

特例承認に係る報告（2）

令和3年2月8日

申請品目

[販 売 名] コミナティ筋注
[一 般 名] コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（SARS-CoV-2）
（有効成分名：トジナメラン）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年12月18日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、報告（1）に記載した本剤の品質、有効性、安全性等に関する機構の判断は専門委員から支持され、以下の点については追加の意見が出された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性及び効能・効果について

専門協議では、専門委員より、報告（1）の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5 効能・効果について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 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、VE の結果は2回目接種後短期間のデータであることは医療現場に情報提供する必要がある。また、長期の有効性データは引き続き収集するとともに、有効性の持続期間が明らかとなった場合は、追加接種の要否についても検討する必要がある。
- SARS-CoV-2 変異株について、現時点で得られている *in vitro* のデータは、海外 C4591001 試験で認められた本剤の有効性を否定するものではない。一方で、今後新たな変異株の出現も想定されることから、変異株の出現状況及び流行状況は継続的にフォローアップし、変異株を用いた *in vitro* 中和試験等を実施し、新たな知見が得られた場合は医療現場に情報提供するとともに、状況に応じた措置を検討する必要がある。
- 本剤の COVID-19 重症化抑制効果は、臨床試験の結果からは十分な情報が得られていない。しかしながら、本剤の COVID-19 発症予防効果により発症者数が低減することで、結果的に重症者数や死亡者数の低減につながる可能性は期待できる。

- 本剤の SARS-CoV-2 感染予防効果は、臨床試験では評価されていない。本剤を接種した場合であっても、感染拡大防止のため、密集、密接及び密閉の回避、手洗いや咳エチケット等の基本的な感染予防対策は継続して行う必要があり、この点は医療従事者及び被接種者にも伝えるべきである。
- 免疫原性と発症予防効果との関連については、今後検討する必要がある。

機構は、専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は製造販売後の長期の有効性及び変異株に対する検討、感染予防対策の実践に関する医療従事者や被接種者への情報提供等について、適切に対応する旨を回答した。

また、国内 C4591005 試験の主要解析である評価可能免疫原性集団の結果が専門協議後に提示された。結果は表 29 のとおりである。機構は、既に提出されていた全評価免疫原性集団の結果と同様であること（全評価免疫原性集団の結果は報告（1）7.R.2.2 表 21 の再掲）、また、海外 C4591001 試験の結果（報告（1）7.R.2.2 表 20）と同程度であることを確認した。確認結果は専門委員に報告し、追加の意見はなかった。

表 29 治験薬 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）（国内 C4591005 試験）

			N	GMT [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月)	GMFR [両側 95%CI] (2 回目接種後 1 カ月 / 1 回目接種前)
評価可能 免疫原性集団	本剤群	全年齢	116	524.5 [459.7, 598.4]	51.5 [45.2, 58.7]
		20～64 歳	94	570.7 [497.6, 654.5]	55.8 [48.7, 63.9]
		65～85 歳	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
	プラセボ群	全年齢	40	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}
全評価 免疫原性集団	本剤群	全年齢	119	489.9 [420.4, 570.9]	48.1 [41.3, 56.0]
		20～64 歳	97	523.5 [442.0, 619.9]	51.2 [43.3, 60.6]
		65～85 歳	22	365.6 [254.6, 525.0]	36.6 [25.5, 52.5]
	プラセボ群	全年齢	41	10.6 [9.8, 11.4] ^{a)}	1.1 [1.0, 1.1] ^{a)}

N=解析対象例数。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた

a) 免疫原性測定用の検体送付時に 2 回目接種後 1 カ月時の来院が終了していなかった 1 例を除いた解析結果（評価可能免疫原性集団：39 例、全評価免疫原性集団：40 例）

1.2 安全性について

専門協議では、専門委員より、報告（1）の「7.R.3 安全性について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。なお、疾患増強リスクについては、「1.4 医薬品リスク管理計画（案）について」に記載する。

- 国内外の臨床試験で、本剤接種後に認められた有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり、本剤のベネフィットを覆すものではない。しかしながら、一部の被験者で日常生活に影響する程度の全身反応等が認められたこと、また、有害事象の発現割合が、1 回目接種時よりも 2 回目接種時、高年齢層よりも非高年齢層で高かったことは、本剤の医療従事者や被接種者にとって重要な情報であり、本剤の安全性情報については、これらの情報も含めて提供する必要がある。また、副反応の具体的な症状、接種後の好発時期、持続期間、症状発現時や症状持続時の対応（解熱鎮痛剤の使用、医療機関への受診が必要な症状等）についても、情報提供する必要がある。
- アナフィラキシー等のアレルギー反応については、海外の使用許可後又は製造販売後に重篤な反応も認められており、特に注意が必要である。添付文書で注意喚起を行うとともに、医療従事者、被接種者等には好発時期や初期症状等も含めて情報提供が重要である。また、接種に際しては既往歴

等の確認を行い、接種後は一定時間の観察を行い、症状発現時には適切な対応・処置を行えるよう、接種時の体制整備を含めた対応が必要である。

- 過敏症の既往歴等がある人について、医師が接種可否の判断に迷う可能性がある。医師が接種の可否を判断できるような具体的な情報提供が必要である。
- 申請者が保有する安全性データベースの情報において、海外の使用許可後又は製造販売後のアナフィラキシー反応に該当する報告 81 例中、女性が 57 例、アレルギー、過敏症、アナフィラキシー反応等の既往がある症例が 27 例、COVID-19 の既往を有する症例が 4 例含まれていた旨記載されていた。アナフィラキシー等については、今後集積された情報に基づき発現リスクとなる背景因子等の分析を行い、重要な知見が得られた場合には、適切に注意喚起する必要がある。
- 基礎疾患を有するフレイル患者について、海外の使用許可後又は製造販売後に、因果関係は不明であるが、本剤接種後に死亡を含む有害事象が報告されている。当該患者における安全性情報は現時点で十分に集積されていないが、COVID-19 重症化リスクが高い可能性があり、SARS-CoV-2 ワクチン接種の必要性は高いと想定されるため、本剤接種によるベネフィットがリスクを上回ると医師が判断し、かつ被接種者本人又は代諾者が本剤の効果や副反応等を理解の上、接種について同意した場合は、本剤を接種することは可能である。当該患者に対する安全性情報は引き続き収集し、集積された情報は速やかに公表するとともに、その後も適宜、情報を更新する必要がある。

以上の専門委員の意見について、機構は申請者に伝達し、申請者は製造販売後の安全性情報の収集及び医療従事者、被接種者等への情報提供について、適切に対応する旨を回答した。

1.3 用法・用量について

専門協議では、専門委員より、報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤の1回目接種から3週間隔で2回目接種されなかった人への対応について情報提供する必要がある。

機構は、以下の点について検討した。

報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」に記載のとおり、海外 C4591001 試験における接種間隔は19～23日と設定され、一部の被験者で42日までの間隔での接種経験はあるが、接種間隔を24日以上に延長した場合の有効性は十分に確立していない。また、本剤1回接種のみでの有効性も確立していない。したがって、本剤は3週間隔で2回接種することが適切と考える。一方で、使用実態下においては、3週間隔での接種ができない場合も想定され、その場合は、できる限り速やかに2回目接種を実施するよう促す必要がある。

以上の専門委員の意見及び機構の検討結果について、機構は申請者に伝達し、申請者は、臨床試験での接種間隔の情報及び2回目接種の必要性を、医療従事者及び被接種者に情報提供することについて、適切に対応する旨を回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、製造販売後の疾患増強リスク評価に関する以下の機構の判断は、専門委員から支持された。

疾患増強リスク評価は重要な論点ではあるが、その標準的な評価方法は国際的にも十分定まっておらず⁵¹⁾、個別の患者の臨床的な状況だけでは疾患増強の有無は判断しがたいこと、海外 C4591001 試験では本剤接種後の COVID-19 発症例及び重症例の発生は少なく、接種後長期的な COVID-19 の発症状況も不明であることから、日常診療下で実施される従来の使用成績調査等において、疾患増強リスクを十分に評価することには限界があると考えられる。そのため、製造販売後、当面は海外 C4591001 試験のフォローアップ、申請者が実施する使用成績調査等を通じて、本剤接種後長期の COVID-19 発症状況及び重症例の情報を分析し、今後、疾患増強リスクの評価方法に関する知見や SARS-CoV-2 ワクチンの疾患増強リスクに関する知見が新たに得られた場合には、本剤接種後の長期のデータも踏まえて、本剤の疾患増強リスクに関する評価について、改めて検討する必要がある。

また、専門協議では、専門委員より、報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 製造販売後、本剤は非常に多くの国民に使用され、多くの製造販売後の安全性情報が収集されると想定される。本剤の安全性情報の収集、ベネフィットリスクバランスの評価及び公表について、高い透明性の下で迅速に行われることが重要である。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は製造販売後の安全性情報の収集、ベネフィットリスクバランスの評価及び公表を迅速に行うよう、申請者に対応を求め、申請者は了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 31、32 及び 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ ショック、アナフィラキシー	・ ワクチン接種に伴う疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease (VAED)）及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)）	・ 妊婦又は授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

⁵¹⁾ 疾患増強に関しては、Brighton 標準化症例定義「Vaccine-associated Enhanced Disease: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data」（<https://brightoncollaboration.us/vaed/>（最終確認日 2021 年 2 月 3 日））があるが、具体的な症例の定義等は記載されていない。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後臨床試験（C4591005 試験：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験） - 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） - 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 - 海外臨床試験（C4591001 試験：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験、及び C4591015 試験：妊婦対象の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）	- 市販直後調査による情報提供 - 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（被接種者指導箋）の作成と提供 - 副反応発現状況の定期的な公表

表 32 医療従事者を対象とした一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤 2 回目接種後 12 カ月までの長期的な安全性の確認（医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査の観察期間（2 回目接種後約 1 カ月）終了後の追跡調査として実施）
対象者	医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査の対象者のうち、本調査の参加に同意が得られた者
観察期間	先行接種者健康状況調査の観察期間（2 回目接種後約 1 カ月）終了の翌日から本剤 2 回目接種後 12 カ月まで
予定例数	医療従事者を対象とした先行接種者健康状況調査の対象者のうち、本調査の参加に同意が得られた全例
主な調査項目	被接種者背景（既往歴、合併症、アレルギー歴、女性のみ：妊娠・授乳の有無等）、本剤の接種状況、他ワクチン接種情報、併用薬、重篤な有害事象、COVID-19 情報（SARS-CoV-2 検査情報、病原体検査陽性者は発症有無、診断日、対応・処置の有無）等

表 33 COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる者を対象とした特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる本剤被接種者における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象者	COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる本剤被接種者
観察期間	1 回目接種日から 2 回目接種 28 日後（約 7 週間）
予定例数	1,000 例
主な調査項目	被接種者背景（既往歴、合併症、アレルギー歴、女性のみ：妊娠・授乳の有無等）、本剤の接種状況、他ワクチン接種情報、併用薬、有害事象、COVID-19 情報（SARS-CoV-2 検査情報、病原体検査陽性者：発症有無、診断日、対応・処置の有無）等

1.5 品質について

1.5.1 プロセスバリデーションについて

報告（1）で実施中とされていた製剤のプロセスバリデーションについて、申請者は、2021 年 11 月に成績が得られる予定であると説明した。

機構は、以下のように考える。

海外において実製造スケールで製造され、緊急使用許可下で使用されている製剤について、3 ロット以上のロット分析結果がすべての規格に適合していたことを確認したものの、本来であれば、最終的な製法に基づく連続する 3 ロットのプロセスバリデーション成績をもって、本剤が恒常的に製造できることを確認する必要がある。しかしながら、現在の COVID-19 流行状況及び本剤の社会的必要性から、恒常的に製造できることの確認が事後的になることはやむを得ないと判断した。ただし、製剤のプロセスバリデーションの成績が得られ次第、速やかに機構に提出する必要がある。

1.5.2 1 バイアルから採取可能な接種回数について

審査中に1バイアルから6回分採取可能か確認する試験が追加実施され、結果が提出された。

国内で流通している又は流通予定の注射用シリンジ（1 mL）及び注射針のうち、入手可能であった、通常又はデッドスペースの少ない注射用シリンジ（計10製品）及び注射針（計6製品）を用いて、生理食塩液 2.17 mL を入れたバイアルから 0.3 mL ずつ 6 回採取が可能か検討された。その結果、特定のシリンジ及び注射針の組合せで、6 回分の採取が可能であった。

機構は提出された試験結果を確認し、申請者に対し、1 バイアルから 6 回分採取を行うことが可能なシリンジ及び注射針の情報については、医療現場に適切に情報提供するよう指示した。

2. 特例承認に係る報告（1）の訂正事項

報告（1）について、以下のとおり訂正した。なお、本訂正後も報告（1）の結論に影響はない。

頁	行	訂正前				訂正後			
16	3	mRNA-LNP ¹⁴⁾				mRNA-LNP ¹⁴⁾			
27	13～14	計 27 例の内訳				計 25 例の内訳（複数の事象が認められた被験者あり）			
31	表 17			本剤群	プラセボ群			本剤群	プラセボ群
		解析対象例数		21,699 例	21,686 例	解析対象例数		21,669 例	21,686 例
		COVID-19 確定例（発症時期別）	2 回目接種から 2 回目接種後 6 日まで	2 例	121 例	COVID-19 確定例（発症時期別）	2 回目接種から 2 回目接種後 6 日まで	2 例	21 例
34	表 20				GMFR				GMFR
		2 回接種全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	1.2 [1.0, 1.3]	2 回接種全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	1.0 [1.0, 1.1]
34	表 21				GMT				GMT
		全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	10.6 [9.8, 11.4]	全評価免疫原性集団	プラセボ群	全年齢	10.6 [9.8, 11.4] a)
35	15	21,699 例中 9 例であり				21,669 例中 9 例であり			
41	表 25			プラセボ群				プラセボ群	
				20～64 歳				20～64 歳	
				n (%)				n (%)	
		疲労	2 回目	5 (15.2)		疲労	2 回目	1 (3.0)	

（下線部追記・変更、取消線部削除）

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

提出された資料に関して以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法・用量]

日局生理食塩液 1.8 mL にて希釈し、1 回 0.3 mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する。

[承認条件]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (2) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したと。
 - (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 - (2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副作用情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。
 - (3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

- (4) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
 - (5) 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 6 カ月とする。上記 1.－(1)、2.－(2) 又は 2.－(3) に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要があると認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上



別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALC-0159	2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide	2- [(ポリエチレングリコール) -2000] -N,N-ジテトラデシルアセトアミド
ALC-0315	[(4-hydroxybutyl) azanediyl]bis (hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)	[(4-ヒドロキシブチル) アザンジイル] ビス (ヘキサン-6,1-ジイル) ビス (2-ヘキシルデカン酸エステル)
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BMI	Body mass index	体格指数
BNT162b1	—	SARS-CoV-2 の S タンパク質の RBD をコードする mRNA
BNT162b2	—	SARS-CoV-2 の S タンパク質の全長体をコードする mRNA
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTP	Cytidine triphosphate	シチジン三リン酸
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
ddPCR	Droplet digital polymerase chain reaction	液滴デジタルポリメラーゼ連鎖反応
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSPC	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ELISpot	Enzyme-linked immunospot	酵素免疫スポット
ESI MS	ElectroSpray ionization-mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化質量分析
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
GTP	Guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HEK293T 細胞	Human embryonic kidney 293 T cells	ヒト胎児由来腎臓細胞
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
IFN- γ	Interferon-gamma	インターフェロン γ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-2/4/5/6/13/18	Interleukin 2/4/5/6/13/18	インターロイキン 2/4/5/6/13/18
IP-RP-HPLC	Ion pair reversed phase-high performance liquid chromatography	イオン対逆相高速液体クロマトグラフィー

略語	英語	日本語
IRR	Incidence rate ratio	疾病発症率の比
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限値
$m^1\Psi TP$	N^1 -methylpseudouridine triphosphate	N^1 -メチルシュードウリジン三リン酸
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
PaO_2 / FiO_2	Partial pressure of arterial oxygen/ Fraction of inspiratory oxygen	動脈血酸素分圧／吸入酸素濃度
p/s	Photons per second	光源の光度の単位
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量ポリメラーゼ連鎖反応
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS	Severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV	SARS-associated coronavirus	SARS コロナウイルス
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
S1	—	RBD を含む S タンパク質のカルボキシ末端側領域
S2	—	膜貫通領域を含む S タンパク質のアミノ末端側領域
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SpO_2	Oxygen saturation of peripheral artery	末梢動脈血酸素飽和度
Th1/2	T helper cell type 1/2	1/2 型ヘルパーT 細胞
TNF- α	Tumor necrosis factor - alpha	腫瘍壊死因子 α
UTP	Uridine triphosphate	ウリジン三リン酸
UV	Ultraviolet	紫外線
VE	Vaccine efficacy	ワクチン効果
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
医薬品医療機器等法	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号)
医薬品医療機器等法施行規則	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 (昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号)
医薬品医療機器等法施行令	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令 (昭和 36 年 2 月 1 日政令第 11 号)
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
報告 (1) / (2)	— (該当なし)	特例承認に係る報告 (1) / (2)
本剤	— (該当なし)	コミナティ筋注用、LNP 封入 BNT162b2
本薬	— (該当なし)	BNT162b2、トジナメラン