

帰宅時や帰宅後も体調の変化に気をつけ、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、情報提供する必要がある。

7.R.3.2.2 顔面麻痺（ベル麻痺）について

申請者は、顔面麻痺（ベル麻痺）について、以下のとおり説明している。

海外 301 試験において、顔面麻痺は、本剤群 0.02% (3/15,184 例)、プラセボ群 0.007% (1/15,165 例) に認められた（追跡期間の中央値 9 週間の時点）。本剤群 3 例の内訳は、グレード 4 が 1 例、グレード 2 が 2 例であり、転帰はグレード 2 の 1 例が未回復の他は、回復又は軽快であった。いずれも治験薬接種との因果関係は否定されている。

海外 101 試験（Day 119 までの解析結果）及び海外 201 試験（Day 57 までの解析結果）及び国内 1501 試験（2021 年 3 月 31 日時点）においては、顔面麻痺は認められていない。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 31 日）において、顔面麻痺は 249 例報告され、そのうち重篤な事象は 246 例に認められた。

公表文献に基づき、一般的な集団におけるベル麻痺の発現頻度を検討した結果、保守的に見積もった場合でも 10 万人年あたり 11.5 例と考えられ（J Neurol 2020; 267: 1896-905、Eur J Neurol 2002; 9: 63-7 等）、本剤の臨床試験及び海外での使用許可後又は製造販売後での顔面麻痺の発現割合（10 万人年あたり 5.52 例）はそれよりも低く、顔面麻痺に関して特段のシグナルは検出されていない。なお、米国の Vaccine Safety Datalink（VSD）を用いて実施されたワクチン接種後のリスク評価（2021 年 2 月 13 日時点、コミナティ筋注も含めた評価）において、ベル麻痺のリスクの増加は認められていない（<https://www.fda.gov/media/146269/download>（最終確認日：2021 年 4 月 23 日））。

顔面麻痺については、注目すべき有害事象として臨床試験及び市販後調査において慎重にモニタリングを行っており、添付文書での注意喚起が必要と考えている。本剤による顔面麻痺のリスクについては今後も継続してデータを収集し、新たな情報が得られた場合には、追加の注意喚起の必要性等について検討を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.3 特殊な集団における安全性について

7.R.3.3.1 基礎疾患を有する者

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

海外 301 試験には、健康被験者のみでなく、COVID-19 の重症化リスクが高く、SARS-CoV-2 ワクチン接種の必要性が高いと考えられる、基礎疾患を有する者を組み入れた。

海外 301 試験の結果から、治験参加時に基礎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 40 kg/m² 以上）の被験者について、事後的に評価した。評価に含まれる基礎疾患を有する被験者（6,817 例、うち併存疾患が 2 つ以上の被験者は 1,244 例）には、慢性肺疾患 1,454 例、心疾患 1,496 例、高度の肥満 2,046 例、糖尿病 2,875 例、肝疾患 196 例、HIV 感染 179 例が含まれ、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.1 版）⁴⁰⁾ で COVID-19 の重症化リスクが高いとされる基礎疾患や状態⁵⁰⁾ が含まれていた。

⁵⁰⁾ 重症化のリスク因子として、65 歳以上の高齢者、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、肥満（BMI 30 kg/m² 以上）、喫煙及び固形臓器移植後の免疫不全が挙げられている。

これらの集団での非特定有害事象及び副反応（治験薬との因果関係が否定されない有害事象）の発現割合は、本剤群で 26.1%（888/3,399 例）及び 8.3%（283/3,399 例）、プラセボ群で 23.6%（806/3,418 例）及び 4.8%（163/3,418 例）であった。また、重篤な有害事象及び重篤な副反応の発現割合は、本剤群で 1.0%（34/3,399 例）及び 0.1%（2/3,399 例）、プラセボ群で 1.3%（43/3,418 例）及び 0.1%（2/3,418 例）であった。非特定有害事象及び副反応の発現割合は、プラセボ群よりも本剤群で若干高い傾向が認められたが、重篤な有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であり、海外 301 試験の全体集団の結果（7.R.3.1.2 参照）と同様であった。以上より、COVID-19 重症化リスクのある基礎疾患を有する者に対する本剤の安全性に懸念はないが、海外 301 試験では、基礎疾患等の状態が安定した被験者が組み入れられており、基礎疾患の症状が重度で状態が安定していない者についての情報は限られている。そのため製造販売後に 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、申請者の説明を了承した。製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する者への接種が想定されることから、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情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の注意喚起や情報提供の可否を検討する等、申請者は適切な対応を行う必要があると考える。

7.R.3.3.2 妊婦及び授乳婦

申請者は、妊婦及び授乳婦における安全性について、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、海外 301 試験では、女性の被験者は組入れ時の妊娠検査が陰性であり、最終の治験薬接種後 3 カ月まで有効な避妊法を使用することとされていた。海外 301 試験では治験薬 1 回以上接種を受けた 13 例（本剤群 6 例、プラセボ群 7 例）に妊娠が報告され、2020 年 12 月 2 日時点で 10 例の妊娠が継続しており、これらの被験者で合併症は報告されていない。その他の 3 例（自然流産、人工妊娠中絶、追跡不能各 1 例）は、いずれもプラセボ群であった。

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 18 日～2021 年 3 月 31 日）において妊娠及び妊娠に関連する転帰の報告が 1,255 例 1,334 件あり、50 件以上報告のあった事象は、妊娠時曝露 1,071 件、妊娠 99 件、妊娠時の母体の曝露 71 件であった。重篤な事象は 69 件あり、最も多かった事象は自然流産 23 件であり、2 例を除きすべて妊娠第 1 期に発生していた。臨床試験では認められなかった事象の報告もあるものの、妊娠及び妊娠に関連する転帰の報告の内容より、現時点では、本剤接種後に認められた妊娠関連事象及び流産と本剤との関連を示唆するエビデンスは得られていないと考える。

授乳婦への接種は 152 例 161 件報告された。

妊娠と COVID-19 の重症化との明確な関連性及び SARS-CoV-2 感染と妊娠の転帰や胎児への影響を示す明確な根拠はないが、妊婦は、COVID-19 の重症化リスクや早産のリスク等が高まることを示唆する研究結果がある（MMWR 2020: 69; 1635-40、MMWR 2020: 69; 1641-7）。妊婦に対する本剤接種後の安全性情報は限られているものの、生殖発生毒性試験において特段の懸念は認められていない（5.5 参照）ことから、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、妊婦に対して本剤を接種することは可能と考えている。添付文書では、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接種する旨、注意喚起を行う。また、授乳婦への本剤の使用経験は限られており、本剤及び本剤に対する抗体の授乳による移行については不明であることから、添付文

書において、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旨の注意喚起を行う。

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は計画していないが、海外の臨床試験において本剤接種後に妊娠が判明した被験者の転帰を追跡調査しており、今後、本剤接種後の妊婦及び授乳婦に関する評価を実施する。また、海外において、本剤が接種された妊婦を対象とし、妊娠期間及び出生児の12カ月間の追跡調査を行う観察研究を計画している。国内においては、妊婦及び授乳婦への接種後の安全性を重要な不足情報として設定し、通常的安全性監視活動において自発報告等として収集された情報を評価し、妊娠後の転帰を含む副反応発現状況を確認するとともに、本剤の一般使用成績調査及び特定使用成績調査においても、妊婦及び授乳婦に関する情報収集を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、米国 CDC は Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 等の複数の副反応報告システムから得られた、mRNA ワクチン（本剤又はコミナティ筋注）の接種を受けた妊婦の安全性情報からは、現時点では特段の安全性上のシグナルは得られなかったが、長期間のフォローアップが不可欠との情報を論文発表している（N Engl J Med. 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2104983）こと等も踏まえ、製造販売後の情報から、新たな知見が得られた場合には、追加の注意喚起の要否を検討する等、申請者は適切な対応を行う必要があると考える。

7.R.3.4 本剤接種による疾患増強リスクについて

申請者は、本剤接種による疾患増強リスクについて、以下のとおり説明している。

SARS-CoV-2 ワクチン接種による疾患増強リスクの有無は現時点で不明であるが、SARS-CoV-2 に類似する SARS-CoV では動物試験においてワクチン接種による疾患増強リスクが報告されており、Th2 型細胞優位の免疫応答が関連することが示唆されている（PLoS ONE 2012; 7: e35421）。SARS-CoV-2 ワクチン接種により Th1 型細胞優位の免疫応答が惹起されれば、SARS-CoV-2 感染時の疾患増強リスクは低くなると考えられている（Vaccine 2020; 38: 4783-91）。

以下に示す理由から、現時点で本剤接種による疾患増強の可能性は低いと考える。

- ・ 非臨床薬理試験において、マウス及びハムスターで本剤接種後に Th1 指向性応答が見られ、ウイルス攻撃試験では、本剤を接種したマウス、ハムスター及び NHP でウイルス攻撃後に肺病変の増加の欠如及びウイルス複製の防御がみられ、疾患増強の所見はなかった（3.R.2 参照）。
- ・ 海外 101 試験において、本剤群の被験者から得られた末梢単核球を用いて抗原刺激による CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞応答を細胞内サイトカイン染色にて評価した結果、CD4 陽性 T 細胞で Th1 誘導がみられた。
- ・ 海外 301 試験において、DS2 のデータカットオフ日までに報告された重症 COVID-19 の確定例 30 例は、すべてプラセボ群であった（7.R.2.3 参照）。本剤群では、DS2 のデータカットオフ日以降に報告された 1 例に重症 COVID-19 が認められたのみであり、疾患増強の徴候は認められていない。なお、疾患増強リスクの評価には長期の観察が必要と考えられ、現時点で得られている臨床試験における情報は本剤接種後 2 カ月までのデータが中心であることから、今後も引き続き情報収集する。

また、海外における使用許可後又は製造販売後（報告対象期間 2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 31 日）に報告された COVID-19 症例は 1,659 例であった。ブライトンコラボレーションによる、ワクチン関連疾患増強を定義するためのガイダンス（Vaccine. 2021; S0264-410X(21)00094-3.

doi:10.1016/j.vaccine.2021.01.055.)を踏まえ、ワクチン接種日から COVID-19 発症日までの期間に関する情報のある症例 1,018 例について、COVID-19 発症日及びガイドランスにおける注目すべき臨床症状と一致する有害事象について評価したところ、疾患増強と特定される症例は認められなかった。現時点において、疾患増強に関連する事象について特段のシグナルは検出されていない。

以上より、ワクチン関連呼吸器疾患増強を含むワクチン関連疾患増強を重要な潜在的リスクに設定し、国内外の製造販売後臨床試験及び製造販売後の調査において、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、製造販売後において、海外の情報を含めて引き続き情報収集し、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.3.5 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。

2021 年 3 月 31 日時点で、本剤は 10 の国又は地域で条件付販売承認又は緊急供給の承認を取得し、35 カ国に供給され、約 124,025,500 回分が出荷され、78,494,588 回分が接種されたと推定される。総出荷量の約 89%が米国に出荷されている。

2020 年 12 月 18 日（米国 EUA 承認日）から 2021 年 3 月 31 日までに、自発報告は 61,121 例 217,685 件報告された。主な報告の概要を以下に示す。

死亡の報告は 1,137 例、転帰死亡に至った有害事象の報告は 2,482 件（うち医学的に確認された報告は 1,065 件）であった。転帰死亡の有害事象名は、死亡 702 件、呼吸困難 83 件、心停止 78 件、刺激無反応 75 件、COVID-19 50 件等であり、死亡例のうち 911 例が 65 歳以上（このうち 679 例が 75 歳以上）であった。また、死亡例のうち、死亡のリスク因子となる基礎疾患を 1 つ以上有する人は 681 例であり、基礎疾患別では、心血管疾患 359 例、高血圧 340 例、糖尿病及びその関連疾患 214 例、慢性腎疾患 125 例、不整脈 124 例、神経疾患 124 例等が多く、このうち 75 歳以上が 425 例であった。

死亡例のうち 1,057 例（93.0%）が米国での報告であり、転帰死亡に至った有害事象は、米国で一般的に最も高頻度な死因として報告されている事象⁵¹⁾と類似した分布を示した。また、死亡例の年齢、性別、基礎疾患等の人口統計学的特性は、米国における本剤被接種者の主要な分布と一致し、また死亡リスクが高いベースライン集団とも一致していた。また、米国でワクチンを少なくとも 1 回接種した人の年齢分布（2021 年 3 月 8 日時点）⁵²⁾を適用して算出した本剤被接種者の予測死亡率は、すべての年齢層で、米国の年齢別の死亡率⁵³⁾より低い値であった。以上より、本剤と死亡との間に潜在的な因果関係を示唆する十分な根拠はないと判断した。

注目すべき有害事象（ショック、アナフィラキシー及び顔面麻痺（ベル麻痺））については 7.R.3.2 のとおりである。

⁵¹⁾ 米国における 2019 年の上位死因における 10 万人当たりの死亡者数（年齢で調整）：心疾患 161.5、がん 146.2、不慮の事故 49.3、慢性下部呼吸器疾患 38.2、脳卒中 37.0、アルツハイマー病 29.8、糖尿病 21.6、腎疾患 12.7、インフルエンザ及び肺炎 12.3、自殺 13.9 (<https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db395.htm>（最終確認日：2021 年 4 月 25 日））

⁵²⁾ <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccination-demographic>（最終確認日：2021 年 4 月 25 日）

⁵³⁾ <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db395.htm>（最終確認日：2021 年 4 月 25 日）

免疫性血小板減少症の報告は30例30件であり、すべて重篤な事象であった。血小板減少症（免疫性血小板減少症等を含む）⁵⁴⁾の報告は95例であり、この報告数より算出された報告率0.66/10万人・年は、ACCESSから取得した2019年の英国Clinical Practice Research Datalink (CPRD)での最も低い報告率20.24例/10万人・年を下回っていることから、現時点では、血小板減少症については本剤のリスクとは考えていない。

血栓塞栓症関連の報告（2021年3月22日まで）は505例605件であり、10件以上報告のあった事象（MedDRA基本語）は、脳血管発作138件、肺塞栓症79件、心筋梗塞52件、血栓症49件、不全片麻痺46件、深部静脈血栓症35件、急性心筋梗塞27件、一過性脳虚血発作22件、片麻痺19件、単麻痺17件、虚血性脳卒中10件であった。発症日は1回目接種日から2回目接種後39日までの範囲であり、発症時期に明確な傾向は認められなかった。

フレイルな状態の者での有害事象の報告は5,207例22,281件あり、このうち2,415例7,979件が重篤であった。主な事象は頭痛851件、発熱837件、疲労708件、悪寒637件等であった。フレイルな状態の者の死亡は573例あり、このうち354例が75歳以上であり、562例が死亡リスク因子となる基礎疾患を有していた。報告された有害事象のほとんどが、本剤の臨床試験で報告された特定有害事象又はフレイルな状態の者や高齢者で多くみられる症状（無力症、咳嗽、転倒等）と一致した。また、死亡は基礎疾患に関連して死亡するリスクが高いと考えられ、現時点でフレイルな状態の者への接種について特段のリスクはないと判断した。

妊婦及び授乳婦に関する報告は7.R.3.3.2のとおりであった。

これまでに得られた海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報より、本剤のベネフィットリスクバランスは良好であると考ええる。

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、申請者の説明を了承した。なお、注目すべき事象について、並びに妊婦及び授乳婦における安全性についてはそれぞれ7.R.3.2及び7.R.3.3.2のとおりである。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のよう考える。

2021年4月26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564,211例、うち重症例は898例、死亡は9,969例である⁵⁵⁾。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。年代別の感染者数は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⁵⁶⁾。

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⁵⁷⁾。また、症状が発現する前から感染性があり、発症から間もない診断される前の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）⁴⁰⁾）。

⁵⁴⁾ 造血障害による血小板減少症（SMQ）（SMQレベル2-広域、ただし、新生児血小板減少症のPTを除く）、免疫血小板減少症（PT）、HELLP症候群（PT）、血性血小板減少性紫斑病（PT）、血小板減少性紫斑病（PT）を含む

⁵⁵⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html#h2_1（最終確認日2021年4月26日）

⁵⁶⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000759133.pdf>（最終確認日2021年4月23日）

⁵⁷⁾ <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4月23日）

本邦では、SARS-CoV-2 感染症に対する治療薬として、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ベクルリー点静注液 100 mg 及び同点静注用 100 mg（レムデシビル）が、2021 年 4 月 23 日に SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）の効能・効果で、レムデシビルとの併用を前提にオルミエント錠 2 mg 及び同錠 4 mg が承認された。また、デキサメタゾン 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）⁴⁰⁾）が、これらの治療を行っても 2021 年 4 月時点で、本邦で感染者数、重症者数及び死亡者数は増加しており、一部の地域では、医療体制がひっ迫している状況である。また、原因は明確になっていないが、一部の COVID-19 発症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: ofaa507）。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、重症化しない場合であっても後遺症が長引く事例が報告されていることを踏まえると、ワクチンによる 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に係るワクチンの接種について（令和 3 年 2 月 9 日内閣官房厚生労働省）」⁵⁸⁾によると、「新型コロナウイルス感染症の発症を予防し、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。本邦では、COVID-19 の予防を目的とするワクチンとしてコミナティ筋注（ファイザー株式会社）が 2021 年 2 月 14 日に承認されたものの、SARS-CoV-2 感染の規模、持続的で急速な感染拡大、世界的な大流行による医療及び社会経済への影響の大きさ、並びに世界規模のワクチン接種に伴う供給量の課題から、複数のワクチンの迅速な供給が求められている。

本剤は、海外 301 試験の結果から、COVID-19 に対する発症予防効果が示され、国内 1501 試験において、海外 201 試験と同様に S タンパク質特異的抗体価及び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（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は引き続き検討・情報収集する必要はあるものの（7.R.2.4 参照）、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。また、COVID-19 重症化抑制効果により重症者が減少する可能性も示唆される。現時点で既承認のワクチンは一品目のみであり、COVID-19 の流行下において迅速により多くの SARS-CoV-2 予防ワクチンを接種可能とすることは重要であり、安定供給に資するべく、本剤を医療現場に提供する意義は高いと考える。

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 301 試験の結果から、COVID-19 に対する本剤の発症予防効果が示され、国内 1501 試験において、海外 201 試験と同様に S タンパク質特異的抗体価及び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」の記載、既承認の SARS-CoV-2 ワクチン及び他の感染症予防ワクチンの効能・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。

⁵⁸⁾ https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyu.pdf（最終確認日：2021 年 4 月 23 日）