

表 30 治験薬各回接種後 7 日間における特定有害事象（国内 1501 試験：安全性解析対象集団）

	事象名	接種回	本剤群			プラセボ群		
			全体	20～64 歳	65 歳以上	全体	20～64 歳	65 歳以上
			1 回目 N=150	1 回目 N=100	1 回目 N=50	1 回目 N=50	1 回目 N=40	1 回目 N=10
			2 回目 N=147	2 回目 N=98	2 回目 N=49	2 回目 N=50	2 回目 N=40	2 回目 N=10
局所性	疼痛	1 回目	124 (82.7)	88 (88.0)	36 (72.0)	3 (6.0)	3 (7.5)	0
		2 回目	125 (85.0)	81 (82.7)	44 (89.8)	1 (2.0)	0	1 (10.0)
	紅斑・発赤	1 回目	3 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
		2 回目	26 (17.7)	13 (13.3)	13 (26.5)	0	0	0
	腫脹	1 回目	16 (10.7)	8 (8.0)	8 (16.0)	0	0	0
		2 回目	24 (16.3)	10 (10.2)	14 (28.6)	0	0	0
	硬結	1 回目	9 (6.0)	3 (3.0)	6 (12.0)	0	0	0
		2 回目	19 (12.9)	7 (7.1)	12 (24.5)	0	0	0
	リンパ節症 ^{a)}	1 回目	17 (11.3)	12 (12.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	1 (2.5)	1 (10.0)
		2 回目	15 (10.2)	12 (12.2)	3 (6.1)	3 (6.0)	0	3 (30.0)
全身性	頭痛	1 回目	20 (13.3)	18 (18.0)	2 (4.0)	0	0	0
		2 回目	70 (47.6)	53 (54.1)	17 (34.7)	5 (10.0)	5 (12.5)	0
	疲労	1 回目	28 (18.7)	21 (21.0)	7 (14.0)	5 (10.0)	3 (7.5)	2 (20.0)
		2 回目	93 (63.3)	64 (65.3)	29 (59.2)	4 (8.0)	4 (10.0)	0
	筋肉痛	1 回目	56 (37.3)	41 (41.0)	15 (30.0)	2 (4.0)	2 (5.0)	0
		2 回目	73 (49.7)	43 (43.9)	30 (61.2)	5 (10.0)	2 (5.0)	3 (30.0)
	関節痛	1 回目	12 (8.0)	9 (9.0)	3 (6.0)	0	0	0
		2 回目	47 (32.0)	34 (34.7)	13 (26.5)	0	0	0
	悪心・嘔吐	1 回目	1 (0.7)	1 (1.0)	0	0	0	0
		2 回目	6 (4.1)	3 (3.1)	3 (6.1)	0	0	0
	悪寒	1 回目	8 (5.3)	5 (5.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	1 (10.0)
		2 回目	74 (50.3)	58 (59.2)	16 (32.7)	0	0	0
	発熱	1 回目	3 (2.0)	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (10.0)
		2 回目	59 (40.1)	42 (42.9)	17 (34.7)	0	0	0

N＝解析対象例数、n＝発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

海外 301 試験の本剤群では、特定有害事象のすべての事象において非高齢層で高齢層よりも発現割合が高かった。国内 1501 試験の本剤群では、高齢層で非高齢層よりも発現割合が高い事象も認められた。なお、グレード 3 以上の特定有害事象については、いずれの試験においても高齢層で顕著に発現割合が高い事象は認められなかった。

海外 301 試験及び国内 1501 試験のいずれにおいても、治験薬各回接種後 28 日までに発現した非特定有害事象（治験薬各回接種後 7 日までに発現する特定有害事象を除く）について、年齢層による発現傾向の明らかな違いは認められなかった。

以上より、臨床試験成績に基づく本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

国内外の臨床試験において、被験者の多くに特定有害事象が認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、症状出現後数日で消失（持続期間の中央値は 1～3 日）している。死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、ほとんどで本剤接種との因果関係は否定されている。また、年齢層別の有害事象の発現割合は、特定有害事象は非高齢層で高齢層よりも高い傾向を示し、非特定有害事象は年齢層による違いは認められなかった。18 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。

なお、海外 301 試験で認められた遅発性局所反応については、スイス当局（2021 年 2 月 19 日付け）⁴⁸⁾や論文（N Engl J Med 2021; 384: 1273-77）でも報告されている。一部の症例について、皮膚科病理医に

⁴⁸⁾ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/sicherheit-covid-19-impfstoffe-verzoegert-lokalreaktionen.html>（最終確認日：2021 年 4 月 23 日）

より画像及び臨床所見に基づいて皮膚の過敏症反応と評価され、長期的な安全性の懸念を示す可能性は低いことが示唆された。現時点では、遅発性局所反応が本剤の接種に起因して生じた副反応と確定できていないこと、ほとんどの症例は軽度又は中等度であり、1回目接種後に発現した場合であっても2回目接種は可能であること、本剤接種後の局所反応については添付文書や資材等で注意喚起することから、現時点では、遅発性局所反応に特化した添付文書における注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験の安全性情報においては、被験者の多くに局所性及び全身性の特定有害事象が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり回復性が認められていること、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、その他の有害事象及び重篤な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、現時点では、重大な懸念は認められていない。

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、グレード3の全身性の特定有害事象が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り、情報提供が必要である。遅発性の局所反応については、1回目接種時に発現割合が高い傾向が認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度でもすべて回復している。現時点で得られている情報からは、添付文書においては本剤接種後の局所反応について注意喚起を行い、遅発性局所反応に特化した注意喚起をする必要はないという申請者の考えは受入れ可能である。ただし、1回目の接種時に遅発性の局所反応が起こった場合でも、一律に2回目の接種を控える必要はない旨を資材等で情報提供する必要がある。

7.R.3.2 注目すべき事象について

7.R.3.2.1 ショック、アナフィラキシー

本剤接種後の過敏症反応について、申請者は以下のとおり説明している。

海外 201 試験では、MedDRA 標準検索式「過敏症」に分類される事象の発現割合は、本剤群（50 µg 群及び 100 µg 群）2.8%（11/400 例）、プラセボ群 3.0%（6/200 例）と同程度であり、本剤群の 11 例について、治験薬接種との因果関係は認められなかった。アナフィラキシーはいずれの接種群でも認められていない。

海外 301 試験では、MedDRA 標準検索式「過敏症」に分類される事象の発現割合は、本剤群 1.5%（233/15,185 例）、プラセボ群 1.1%（166/15,166 例）と同程度であり、このうち本剤群 98 例、プラセボ群 19 例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事象の多くはグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 4 の事象は小水疱性皮疹 1 例、グレード 3 の事象は発疹 3 例、4 型過敏症、顔面腫脹、斑状皮疹、注射部位発疹及び皮膚炎各 1 例であった。そのうち発疹、4 型過敏症、顔面腫脹、斑状皮疹、注射部位発疹及び皮膚炎各 1 例が本剤接種との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復又は軽快とされた。アナフィラキシーは、本剤群 1 例（治験薬接種後 63 日目に発現、グレード 2）、プラセボ群 1 例（治験薬接種後 11 日目に発現、グレード 3）で認められ、ともに治験薬接種との因果関係は否定され、転帰はともに回復であった。

海外 301 試験では、MedDRA 標準検索式「過敏症」の既往がある被験者が本剤群 83 例、プラセボ群 85 例（うち、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー」の既往がある被験者は本剤群 0 例、プラセボ群 4 例）組み入れられた。これらの被験者で治験薬との因果関係が否定されなかったアレルギー関連の事象（MedDRA 標準検索式「過敏症」）は、認められなかった。

国内 1501 試験（データカットオフ日 2021 年 3 月 31 日）では、MedDRA 標準検索式「過敏症」に分類される事象の本剤群での発現割合は 3.3%（5/150 例）であり、プラセボ群では認められなかった。本剤群の 2 例で認められた注射部位発疹（いずれも中等度）は治験薬接種との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。アレルギー性結膜炎、接触皮膚炎、湿疹（各 1 例、いずれも軽度）は治験薬接種との因果関係は認められず、転帰はいずれも回復であった。アナフィラキシーは認められなかった。

海外における使用許可後又は製造販売後の自発報告において、2020 年 12 月 21 日～2021 年 1 月 10 日までに本剤 1 回目接種を受けた 4,041,396 例のうち 10 例にアナフィラキシーが報告され、発現頻度は 2.5 例/100 万回接種であった（MMWR 2021; 70: 125-9）。また、最新の安全性報告（2021 年 4 月 15 日付け）において、2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 31 日の自発報告について、MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応」で検索された報告を、ブライトンコラボレーションのアナフィラキシーの症例定義（Vaccine 2007; 25: 5675-84）に従って分類した。アナフィラキシーと確定診断された、ブライトン分類 1～3 に該当する報告は 244 例（レベル 1：99 例、レベル 2：120 例、レベル 3：25 例）であった。これらの症例において女性の割合が多かった（79.5%）。接種後の発現時期は表 31 のとおりであり、接種の翌日以降に発現した症例も認められた。

表 31 アナフィラキシーの発現時期（海外における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）

ブライトン分類	接種後 15 分以内	接種後 15～60 分	接種後 1～4 時間	接種当日	接種翌日	接種 2 日 目以降	不明
全体（244 例）	46	18	15	90	34	30	11
レベル 1（99 例）	9	5	4	37	20	17	7
レベル 2（120 例）	27	11	10	45	14	10	3
レベル 3（25 例）	10	2	1	8	0	3	1

Monthly Safety Report 03, ATC CODE: J07BX03, 18 Feb.-31 Mar 2021, Report date: April 2021 より

当該期間の自発報告 244 例について、ワクチン接種後の 3 日間のリスクウィンドウに基づき、アナフィラキシーの報告率を検討したところ、本剤での報告率は 37.85 例/10 万人・年と算出され、この報告率は ACCESS（vACCine Covid-19 monitoring readinESS）によって提供されている、欧州各国において発症事例として報告されているアナフィラキシーの報告率（最大値 24.43 例/10 万人年）⁴⁹⁾ よりも高かった。

国内外の臨床試験において本剤接種との因果関係が否定されないショック、アナフィラキシーの報告はないが、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いて重篤なアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックが報告されている。これらは生命を脅かす可能性があり医学的介入が必要となることから、ショック、アナフィラキシーを重要な特定されたリスクとし、製造販売後にも引き続き発現状況のモニタリングを行うと共に、添付文書で注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承し、以下のように考える。

ショック、アナフィラキシーについては、添付文書において注意喚起をするとともに、本剤接種前に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旨及び異常が認められた場合には速やかに適切な処置を行う必要がある旨を、医療従事者に対して情報提供する必要がある。また、接種後 1 時間以降や接種日翌日以降に発現した症例も一定数報告されていることから、被接種者に対して、

⁴⁹⁾ <http://www.encepp.eu/documents/DraftReport.pdf>（最終確認日：2021 年 4 月 25 日）