

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 指向性免疫応答が見られ、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 細胞免疫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.