

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⁴⁰⁾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）