

2021(令和3)年5月21日

新規に接種が開始される新型コロナワクチンの 副反応に係る取扱いについて

＜参考＞新型コロナワクチンに係る経過について

2019年	12月	中国湖北省武漢市において原因不明肺炎の発生が報告される	(2021年5月14日ワクチン分科会資料一部改編)
2020年	1月12日	WHOが中国湖北省武漢市の原因不明肺炎は新型コロナウイルスが原因であると発表	
	1月15日	日本における新型コロナウイルス感染症第1例目	
	1月30日	WHOが新型コロナウイルス感染症について国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態に該当すると発表	
	2月11日	WHOが新型コロナウイルスをSARS-CoV-2、それによる感染症をCOVID-19と命名。	
	3月13日	「新型インフルエンザ等対策特別措置法の一部を改正する法律」成立	
	4月7日	緊急事態宣言（東京、埼玉、千葉、神奈川、大阪、兵庫、福岡）	
	4月16日	緊急事態宣言（全都道府県）	
	5月25日	緊急事態解除宣言	
	7月31日	ファイザー社とワクチン供給に係る基本合意	
	8月7日	アストラゼネカ社とワクチン供給に係る基本合意	
	8月28日	「新型コロナウイルス感染症に係る今後の取組」（新型コロナウイルス感染症対策本部決定）	
	9月25日	「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（中間とりまとめ）」（内閣官房・厚生労働省）	
	10月29日	モデルナ社とワクチン供給に係る契約締結	
	12月2日	「予防接種法及び検疫法の一部を改正する法律」成立、英国でファイザー社ワクチンについて一時的認可	
	12月10日	アストラゼネカ社とワクチン供給に係る契約締結	
12月18日	ファイザー社 日本において薬事承認申請、米国でモデルナ社のワクチンについて緊急使用許可		
12月30日	英国でアストラゼネカ社のワクチンについて一時的認可		
2021年	1月7日	緊急事態宣言（東京、埼玉、千葉、神奈川）	
	1月13日	緊急事態宣言（東京、埼玉、千葉、神奈川、栃木、岐阜、愛知、京都、大阪、兵庫、福岡）	
	1月20日	ファイザー社とワクチン供給に係る契約締結	
	2月2日	緊急事態宣言（東京、埼玉、千葉、神奈川、岐阜、愛知、京都、大阪、兵庫、福岡）	
	2月5日	アストラゼネカ社 日本において薬事承認申請	
	2月9日	「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」（内閣官房・厚生労働省）	
	2月14日	日本でファイザー社ワクチンについて特例承認	
	2月16日	予防接種法附則第7条第1項に基づき厚生労働大臣が新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施を指示	
	2月17日	新型コロナウイルス感染症に係る予防接種開始、 医療従事者等への接種開始	
	3月5日	モデルナ社 日本において薬事承認申請	
	3月7日	緊急事態宣言（東京、埼玉、千葉、神奈川）	
	3月21日	緊急事態解除宣言	
	4月5日	まん延防止等重点措置（宮城、大阪、兵庫）	
	4月12日	まん延防止等重点措置（宮城、東京、京都、大阪、兵庫、沖縄） 高齢者への接種開始	
	4月20日	まん延防止等重点措置（宮城、東京、埼玉、千葉、神奈川、愛知、京都、大阪、兵庫、沖縄）	
	4月25日	緊急事態宣言（東京、京都、大阪、兵庫）、まん延防止等重点措置（宮城、埼玉、千葉、神奈川、愛知、愛媛、沖縄）	
	5月12日	緊急事態宣言（東京、京都、愛知、大阪、兵庫、福岡）、 まん延防止等重点措置（北海道（9日～）、埼玉、千葉、神奈川、岐阜（9日～）、三重（9日～）、愛媛、沖縄）	

<参考> 日本国内での供給が予定されているワクチン

(2021年5月21日ワクチン分科会資料より)

正式契約を締結したもの

武田薬品工業（日本）／モデルナ社（米国）との契約（令和2年10月29日）

- 新型コロナウイルスのワクチン開発に成功した場合、武田薬品工業株式会社による国内での流通のもと今年上半期に4000万回分、今年第3四半期に1000万回分の供給を受ける。

アストラゼネカ社（英国）との契約（令和2年12月10日）

- 新型コロナウイルスのワクチン開発に成功した場合、今年初頭から1億2000万回分のワクチンの供給（そのうち約3000万回分については今年の第一四半期中に供給）を受ける。
※アストラゼネカ社は以下について公表。
 - ・ JCRファーマ株式会社でのワクチン原液の国内製造と、海外からのワクチン調達を予定。
 - ・ 製造されたワクチン原液は、第一三共株式会社、第一三共バイオテック株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、KMバイオロジクス株式会社において製剤化等を行う。
 - ・ 海外での臨床試験に加え、日本国内でも第I/II相試験を令和2年8月下旬より開始。※国内でのワクチン原液製造・製剤化等の体制整備は、「ワクチン生産体制等緊急整備事業」（2次補正）の補助対象

ファイザー社（米国）との契約（令和3年1月20日）

- 新型コロナウイルスのワクチン開発に成功した場合、年内に約1億4400万回分のワクチンの供給を受ける。

追加で契約を締結したもの

ファイザー社（米国）との追加契約（令和3年5月14日）

- 既存の契約に加え、第3四半期に5000万回分のワクチンの供給を受ける。

協議が公表されているもの

武田薬品工業（日本）／モデルナ社（米国）との追加協議

- 既存の契約に加え、引き続き武田薬品工業株式会社による国内での流通のもと、来年（2022年）初頭から5000万回分のワクチンの供給を受けることを前提に協議中。

武田薬品工業（日本）（ノババックス社（米国）のワクチンを製造）との協議

- 新型コロナウイルスのワクチン開発に成功した場合、武田薬品工業株式会社によるノババックス社のワクチンの国内での生産及び流通のもと、来年（2022年）初頭から1億5000万回分のワクチンの供給を受けることを前提に協議中³

<参考> 予防接種法及び検疫法の一部を改正する法律（令和2年法律第75号）

改正の趣旨

第19回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会（2021年2月15日）資料1より

新型コロナウイルス感染症の発生の状況に対処するため、予防接種の実施体制の整備等を行うとともに、検疫法第34条の指定の期限を延長できることとするため、所要の措置を講ずる。

改正の概要

1. 予防接種法の改正

① 予防接種に係る実施体制の整備

○ 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、予防接種法の臨時接種に関する特例を設け、厚生労働大臣の指示のもと、都道府県の協力により、市町村において予防接種を実施するものとする。

➢ 接種に係る費用は、国が負担する。

➢ 予防接種により健康被害が生じた場合の救済措置や副反応疑い報告等については、予防接種法の現行の規定を適用する。

※ 接種の勧奨及び接種の努力義務については、予防接種の有効性及び安全性に関する情報等を踏まえ、政令で適用しないことができるものとする。

② 損失補償契約の締結

○ 政府は、ワクチンの使用による健康被害に係る損害を賠償すること等によって生じた製造販売業者等の損失を補償することを約する契約を締結できることとする。

2. 検疫法の改正（略）

施行期日

公布の日（令和2年12月9日）

新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種に関し、

- ・ 接種に関する重要事項（対象ワクチン、臨時接種に係る厚生労働大臣の実施の指示（対象者、実施期間等）、公的関与の取り扱い 等）
- ・ 副反応疑い報告基準

について、当分科会又は副反応検討部会においてご議論をいただきたい。

<参考> 新型コロナワクチンの接種実施に関する検討体制について

(2021年5月21日ワクチン分科会資料より)

		新型コロナウイルス感染症対策分科会（内閣官房）	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	副反応検討部会
		検討 新型コロナウイルスワクチンに関する	（参考） 所掌事務等	<ul style="list-style-type: none"> ● 接種に関する基本的な方針 ● 接種順位 <ul style="list-style-type: none"> ・ 接種順位の基本的考え方 ・ 医療従事者等の範囲 ・ 高齢者施設等で従事する者の接種順位への位置付け 	<ul style="list-style-type: none"> ● 接種事業の枠組み <ul style="list-style-type: none"> ・ 法的位置づけ ● 接種に関する重要事項 <p style="text-align: center;">等</p>
<p>新型コロナウイルス感染症対策に関する事項（ワクチン接種に係る事項を含む。）。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 一 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること。 二 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること。 		<ul style="list-style-type: none"> 一 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること（副反応検討部会の所掌に属するものを除く。）。 二 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること（研究開発及び生産・流通部会及び副反応検討部会の所掌に属するものを除く。） 	<ul style="list-style-type: none"> 一 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項（副反応報告に係る事項に限る。）を処理すること。 二 予防接種による副反応に関する重要事項を調査審議すること 	

新型コロナワクチンに関する「有効性・安全性のまとめ」

【(1) アストラゼネカ社の新型コロナワクチンの有効性・安全性】

- アストラゼネカ社のワクチンについては、臨床試験を通じて、70.42%等のワクチン有効率が確認されており、2回目接種以降で本剤群のCOVID-19発症予防効果が期待できる。
- 6月末を目途に高齢者への接種のためのワクチン配分のめども立っていることから、我が国においてはアストラゼネカ社ワクチンは主として高齢者以外の層への使用が想定される。
- 一方、諸外国において、実使用における血小板減少を伴う血栓症の発生に関し、比較的高年齢層における使用を推奨している状況にあるが、年齢設定は各国によって異なり、一国内においても変動が見られる。
また、血小板減少症を伴う血栓症については、その発症メカニズム等は必ずしも科学的に明らかとなっていないが、妥当と考えられる治療法についてあらかじめ周知が必要。

論点

- ① (1) アストラゼネカ社ワクチンについて、諸外国における高齢者以外の層への接種推奨の状況などを注視しながら、我が国における使用のあり方について引き続き検討することとしてはどうか。

新型コロナウイルスワクチンに関する「有効性・安全性のまとめ」

- 【（２）武田／モデルナ社の新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性】
- 武田／モデルナ社のワクチンについては、臨床試験を通じて、感染歴がない被験者において94.1%のワクチン有効率が、感染歴を問わない被験者において93.6%のワクチン有効率が確認されており、2回目接種以降で本剤群のCOVID-19発症予防効果が期待できる。
 - 現時点で、臨時接種として使用することに関し、安全性に関する重大な懸念は認められないと考えられる。
 - 武田／モデルナ社のワクチンは各国で18歳以上への使用について許可等を受けており、日本の薬事承認においても、18歳以上が適応対象となる見込みである。有効性・安全性が確立していない16歳以上18歳未満の者への武田／モデルナ社ワクチンの使用がなされないようにすべきではないか。

論点

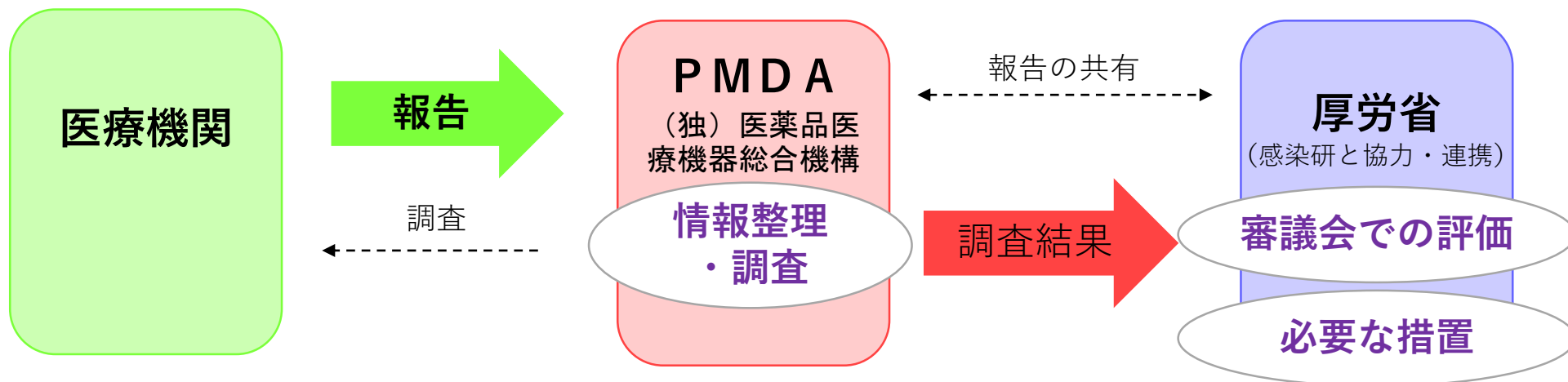
- ①（２）薬事承認を前提に、武田／モデルナ社の新型コロナウイルスワクチンを、予防接種法上の接種に使用することとしてはどうか。
- その際、厚生労働大臣の指示のうち、使用するワクチンの規定内容として「18歳未満の者に使用しないこと」とする旨の限定を付してはどうか。

<参考> 副反応疑い報告制度における報告と評価の流れ

(2021年2月15日審議会資料一部改編)

- 予防接種法において、副反応疑い報告の仕組みが設けられており、国は、接種後に生じる副反応を疑う症状を収集するとともに、これらを厚生科学審議会に報告し、その意見を聴いて、予防接種の安全性に関する情報を提供するなど、接種の適正な実施のために必要な措置を講ずることとなっている。
- **新型コロナワクチンについては、**予防接種法上の接種（臨時接種）として実施されるため、**通常の定期接種と同様の流れで副反応の集計・評価**を行う。
接種開始後、**通常より高頻度で審議会を実施**するとともに、**必要があれば、緊急時にも開催**して評価を行う。

副反応疑い報告制度における報告と評価の流れ



※1 副反応疑い報告は、医薬品医療機器等法に基づく副作用等報告としても取り扱われる。

※2 上記に加え、市町村が被接種者又は保護者から健康被害に関して相談を受けた場合には、都道府県を通じて厚生労働省に報告するルートもある。

<参考>接種後の健康状況に係る調査の概要①

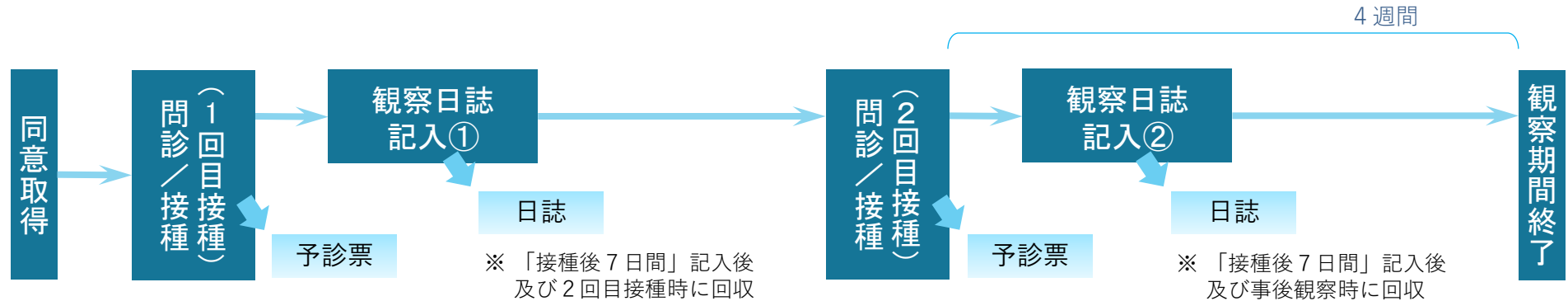
- 新型コロナワクチンの接種は予防接種法に基づく臨時接種の枠組みで実施し、短期間で多数の方に接種を行うことが見込まれる。このため、厚生労働科学研究として、**臨時接種の対象となるワクチンについて、接種する希望者を対象とする調査**を行い、その**結果を公表**することによって、**国民に、接種後の状況を情報提供**する。

目標対象者数

- 各ワクチンについて、接種を受ける方**1～2万例程度の協力を目標**とする。ただし、希望者が僅少等の事由により目標に達しなかった場合は、ご協力頂いた範囲を対象とする
- 対象施設及び対象者は、各ワクチンが上市される時期等を踏まえ、必要な体制を整えることができるよう適切に選定・設定する

調査の概要

【主要評価項目】 ワクチン接種（1回目、2回目）後28日までに発現した
「体温」、「接種部位反応」、「全身症状の有無」、「副反応疑い報告」、「SAE*（因果関係問わず）」



- 調査参加者が記入する日誌は、接種日を1日目として8日目まで毎日記入するほか、9日目以降はAE*があれば記入
- 予診票、観察日誌は、回収後、各病院等においてシステム上に入力し、電子的に研究班事務局に提出
- 研究班事務局は、収集したデータを集計・解析。**結果は定期的に厚生労働省に報告するとともに、審議会において公表**
- 上記とは別に、**対象となる事象が発生した場合には、予防接種法に基づく「副反応疑い報告」を速やかに実施**

※ 「AE (Adverse Event) 」とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。例えば、ワクチン接種後に地震が発生して負傷した場合も、ワクチン接種との因果関係にかかわらず、時間的な関連があるためAEとして扱われる。「SAE (Serious Adverse Event) 」は重篤なAEをいう。

<参考> 接種後の健康状況に係る調査の概要②

調査対象

- 各社製剤に係る調査は、それぞれ次のような体制で実施

	ファイザー	モデルナ
実施主体	令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 (新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業) 「 <u>新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査(コホート調査)</u> 」	
研究参加施設	<ul style="list-style-type: none"> 国立病院機構に属する52施設 地域医療機能推進機構に属する27施設 労働者安全機構に属する21施設 	<ul style="list-style-type: none"> 自衛隊病院等9施設 国立病院機構に属する17施設* 地域医療機能推進機構に属する6施設* <p>(*いずれも研究への既参加施設)</p>
調査対象者	<ul style="list-style-type: none"> 上記100施設の医療従事者等のうち、調査を行うことに同意する方 19807人が1回目接種を実施 	<ul style="list-style-type: none"> 自衛隊員の一部のうち、調査を行うことに同意する方(強制ではなく任意) 1万人程度を目安 <p>※調査参加者の年齢比や男女比が、自衛隊員の構成により影響を受けるが、できるだけ女性の参加をお願いする等、平準化に努める</p> <p>※調査参加者は、基本的に新型コロナワクチンに係る優先接種対象ではないと想定されるが、例外として取り扱う</p>

- 予防接種後に生じた事象に関する情報を適切に収集し、評価を行うため、ワクチンに関する情報、接種時の状況、発生した症状の概要及び転帰等について、報告するよう定めている。

報告対象

予防接種法・医薬品医療機器等法において、副反応を疑う場合の報告基準が定められている。

予防接種法に基づく報告の対象

予防接種を受けたことによるものと疑われる症状のうち、

- 予防接種ごとに、副反応として起こりうる典型的な症状（対象疾病・症状・接種後の期間を国が規定）
- 医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を要するものや、死亡・障害に至るおそれのあるもの

報告事項

- 予防接種法上の定期接種・任意接種の別：
- 患者情報：氏名又はイニシャル、性別、接種時年齢、住所、生年月日
- 報告者情報：氏名、医療機関名、電話番号、住所
- 接種場所：医療機関名、住所
- ワクチン情報：ワクチンの種類、ロット番号、製造販売業者、接種回数
- 接種の状況：接種日、出生体重、接種前の体温、家族歴、予診票での留意点
- **症状の概要：症状、発生日時、本剤との因果関係、他要因の可能性の有無概要（症状・徴候・臨床経過・診断・検査等）**
- 症状の程度：1 重い（1. 死亡、2. 障害、3. 死亡につながるおそれ、4. 障害につながるおそれ、5. 入院、6. 上記1～5に準じて重い、7. 後世代における先天性の疾病又は異常）
2 重くない
- 症状の転帰：回復、軽快、未回復、後遺症、死亡、不明
- 報告者意見
- 報告回数

(別紙様式1)

報告先：(独)医薬品医療機器総合機構
FAX番号：0120-176-146

予防接種後副反応疑い報告書

予防接種法上の定期接種・任意接種の別		<input type="checkbox"/> 定期接種		<input type="checkbox"/> 任意接種		
患者 (被接種者)	氏名又はイニシャル <small>(定期の場合は氏名、任意の場合はイニシャルを記載)</small>	性別	1 男	2 女	接種時年齢	
	住所	都道府県	市区町村	生年月日	歳 月 日生	
報告者	氏名	1 接種者 2 主治医 3 その他()				
	医療機関名	電話番号				
接種場所	医療機関名					
	住所					
ワクチン	ワクチンの種類 <small>(②～④は、同時接種したものを記載)</small>	ロット番号	製造販売業者名	接種回数		
	①			① 第 期(回目)		
	②			② 第 期(回目)		
	③			③ 第 期(回目)		
	④			④ 第 期(回目)		
接種の状況	接種日	平成 年 月 日	午前・午後 時 分	出生体重	グラム <small>(患者が乳幼児の場合に記載)</small>	
	接種前の体温	度 分	家族歴	予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近1か月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等)		
	1 有	2 無				
症状の概要	症状	定期接種の場合で次頁の報告基準に該当する場合は、ワクチンごとに該当する症状に○をしてください。 報告基準にない症状の場合又は任意接種の場合(症状名:)				
	発生日時	平成 年 月 日	午前・午後 時 分			
	本剤との因果関係	1 関連あり	2 関連なし	3 評価不能	他要因(他の疾患等)の可能性の有無	1 有 2 無
	概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)					
	○製造販売業者への情報提供： 1 有 2 無					
症状の程度	1 重い	1 死亡 2 障害 3 死亡につながるおそれ 4 障害につながるおそれ 5 入院 病院名: 医師名: 平成 年 月 日入院 / 平成 年 月 日退院				
	2 重くない	6 上記1～5に準じて重い 7 後世代における先天性の疾病又は異常				
症状の転帰	1 回復	2 軽快	3 未回復	4 後遺症(症状:)	5 死亡 6 不明	
報告者意見						
報告回数	1 第1報 2 第2報 3 第3報以後					

<参考> 副反応疑い報告の報告様式について

(2021年5月14日ワクチン分科会資料より)

「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」(平成25年3月30日付け健発0330第3号・薬食発0330第1号厚生労働省健康局長、医薬食品局長連名通知)の一部改正により、予防接種後副反応疑い報告書の2枚目が以下のように改正されている。(新型コロナワクチンの副反応疑い報告に係るのは赤枠の部分)

	対象疾病	症 状	発生までの時間	左記の「その他の反応」を選択した場合の症状
報告基準 (該当するものの番号に「○」を記入)	ジフテリア 百日せき 急性灰白髄炎 破傷風	1 アナフィラキシー	4時間	左記の「その他の反応」を選択した場合 a 無呼吸 b 気管支けいれん c 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) d 多発性硬化症 e 脳炎・脳症 f 脊髄炎 g けいれん h ギラン・バレー症候群 i 視神経炎 j 顔面神経麻痺 k 末梢神経障害 l 知覚異常 m 血小板減少性紫斑病 n 血管炎 o 肝機能障害 p ネフローゼ症候群 q 喘息発作 r 間質性肺炎 s 皮膚粘膜眼症候群 t ぶどう膜炎 u 関節炎 v 蜂巣炎 w 血管迷走神経反射 x a~w以外の場合は前頁の「症状名」に記載
		2 脳炎・脳症	28日	
		3 けいれん	7日	
		4 血小板減少性紫斑病	28日	
		5 その他の反応	—	
	麻疹 風疹	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
		3 脳炎・脳症	28日	
		4 けいれん	21日	
		5 血小板減少性紫斑病	28日	
		6 その他の反応	—	
	日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
		3 脳炎・脳症	28日	
		4 けいれん	7日	
		5 血小板減少性紫斑病	28日	
		6 その他の反応	—	
	結核(BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 全身播種性BCG感染症	1年	
		3 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	
4 皮膚結核様病変		3か月		
5 化膿性リンパ節炎		4か月		
6 髄膜炎(BCGによるものに限る。)		—		
7 その他の反応		—		
Hib感染症 小児の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間		
	2 けいれん	7日		
	3 血小板減少性紫斑病	28日		
	4 その他の反応	—		
	新型コロナウイルス感染症	1 アナフィラキシー 2 その他の反応	4時間 —	

予防接種法施行規則の改正概要

新型コロナウイルス感染症に係る予防接種については、次の表の症状が、接種から当該期間内に確認された場合に副反応疑い報告を行うこととする。

症状	期間
アナフィラキシー	4時間
その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの	予防接種との関連性が高いと医師が認める期間

【留意事項】

報告基準には入っていないものの、今後評価を行うことが考えられる症状については、「その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの」として、積極的に報告をお願いしたい。

＜積極的な報告を検討頂きたい症状＞

けいれん、ギラン・バレ症候群、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、血小板減少性紫斑病、血管炎、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、関節炎、脊髄炎、心筋炎、顔面神経麻痺、血管迷走神経反射（失神を伴うもの）

【予防接種法における副反応疑い報告制度について】

○制度の趣旨

副反応疑い報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

○報告の義務【予防接種法第12条1項】

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

○報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第5条に規定する症状を診断した場合

<参考> 武田／モデルナ社の新型コロナワクチンの概要

(2021年5月21日ワクチン分科会資料より)

I. 作用機序

本剤は脂質ナノ粒子に封入されたヌクレオシド修飾メッセンジャーRNA (mRNA) を含有する。脂質ナノ粒子により mRNAは宿主細胞内に送達され、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を一過性に発現する。発現したスパイクタンパク質は免疫細胞により外来抗原として認識され、これに対する中和抗体産生及び細胞性免疫応答が誘導される。

II. その他の事項	米国	英国	EU	日本
許認可日	2020年12月18日 (緊急使用許可)	2021年1月8日 (一時的認可)	2021年1月6日 (条件付き承認)	2021年5月20日に薬食審で特例承認を可とする答申
効能又は効果	COVID-19 防止の予防接種	SARS-CoV-2ウイルスによるCOVID-19 防止の予防接種	SARS-CoV-2ウイルスによるCOVID-19 防止の予防接種	SARS-CoV-2による感染症の予防
接種対象者 (年齢)	18歳以上	18歳以上	18歳以上	18歳以上
用法・用量	筋肉内に接種 (2回)	筋肉内に接種 (2回)	筋肉内に接種 (2回)	筋肉内に接種 (2回)
接種間隔	1か月の間隔	28日の間隔	28日の間隔	4週の間隔
接種不相当者	いずれかの成分に対する重度のアレルギー反応 (アナフィラキシーなど) の既往歴のある者	含有成分 (有効成分等) に過敏症の者	含有成分 (有効成分等) に過敏症の者	本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者等
貯蔵方法	-50~-15°C、遮光	-20±5°C、遮光	-20±5°C、遮光	-20±5°C、遮光
保存可能期間 (※)	7ヶ月	7ヶ月	7ヶ月	6ヶ月

(※) 製造日からの保存可能期間であり、医療機関等に届けられてからの保存可能期間を示すわけではない

<海外第Ⅲ相試験（海外mRNA-1273-P301試験）における発症予防効果>

- 本試験において、下記のワクチン有効率（VE）が得られた。
 - ・ 主要評価項目である治験薬接種前から2回目接種後14日以前にSARS-CoV-2感染歴がない被験者におけるVEは94.1% [95% C I : 89.3, 96.8]
 - ・ 副次評価項目である感染歴の有無を問わない集団におけるVEは93.6% [95% C I : 88.6, 96.5]
- ※なお、本剤の臨床試験はいずれも2回接種として実施されており、2回目接種後14日以降の有効性が主要な評価とされている。

<海外第Ⅱ相試験（海外mRNA-1273-P201試験）と国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（TAK-919-1501試験）における免疫原性について>

- 免疫原性について、海外第Ⅱ相試験と国内第Ⅰ／Ⅱ相試験の成績について、血中幾何平均抗体価（GMT）及び幾何平均上昇倍率（GMFR）が評価された。
- 海外第Ⅱ相試験における治験実施計画書に適合した対象集団のワクチン接種群の
 - ・ GMTはSタンパク質特異的抗体については147.42 [95% C I : 134.47, 161.61]、中和抗体については1655.1 [95% C I : 1563.2, 1752.4]
 - ・ GMFRはSタンパク質特異的抗体については25.04 [95% C I : 22.51, 27.86]、中和抗体については36.3 [95% C I : 34.3, 38.5]であった。
- 国内第Ⅰ／Ⅱ試験における治験実施計画書に適合した対象集団のワクチン接種群の
 - ・ GMTはSタンパク質特異的抗体については813.05 [95% C I : 759.31, 870.60]、中和抗体については1731.1 [95% C I : 1579.0, 1897.8]
 - ・ GMFRはSタンパク質特異的抗体については1009.25 [95% C I : 865.11, 1177.40]、中和抗体については21.7 [95% C I : 19.8, 23.8]であり、国内試験において、海外試験の結果と同程度の成績が得られており、日本人においても本剤の有効性は期待できると考えられた。

- モデルナ社ワクチンの添付文書において、重大な副反応として挙げられているのはファイザー社ワクチンと同様の「ショック、アナフィラキシー」（頻度不明）のみである。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6 参照]

11.2 その他の副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (92.0%) ^{a)} 、腫脹 (14.8%) ^{a)} 、発赤・紅斑 (10.1%) ^{a)} 、遅発性反応 (疼痛、腫脹、紅斑等) ^{b)}	そう痒感、じん麻疹	
精神神経系	頭痛 (64.6%) ^{a)}		急性末梢性顔面神経麻痺
消化器	悪心・嘔吐 (22.8%) ^{a)}		
筋・骨格系	筋肉痛 (61.5%) ^{a)} 、関節痛 (46.3%) ^{a)}		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症 (19.8%) ^{a,c)}		
その他	疲労 (70.0%) ^{a)} 、悪寒 (45.5%) ^{a)} 、発熱 (15.7%) ^{a)}	顔面腫脹	

a)臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

b)接種後7日目以降に認められることがある

c)注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

武田／モデルナ社の新型コロナワクチンの構成成分

- 武田／モデルナ社の新型コロナワクチンについて、添付文書において構成成分に関し以下のとおり記載されている。

有効成分	CX-024414 注：SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質をコードする一本鎖mRNA
添加物	ヘプタデカン-9-イル 8-（（2-ヒドロキシエチル）（6-オキソ-6-（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタン酸エステル ※名称：SM-102
	コレステロール
	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン ※名称：DSPC
	1,2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン（PEG2000-DMG）
	トロメタモール
	トロメタモール塩酸塩
	氷酢酸
	酢酸ナトリウム水和物
	精製白糖

※本製剤では、アジュバントは使用されていない。

【参考：添加物SM-102、PEG2000-DMGの安全性について】

- 使用前例がないSM-102、PEG2000-DMGは、本剤の製剤特性を担保するために必要。
 - 本添加剤を含む他のmRNA-LNP製剤を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験では、幹細胞の単細胞壊死及び空胞化並びに精嚢上皮の単細胞壊死が認められているが、いずれも毒性学的意義は低いと考えられる。
- ⇒ これらの添加剤を本剤に使用することは可能であるが、反復筋肉内投与毒性試験では長期の安全性が評価されていないことから、これらの添加剤は、本剤の用法・用量に限った使用とすべきであると判断された。

- ファイザー社のワクチンについて、添付文書において構成成分に関し以下のとおり記載されている。

有効成分	トジナメラン 注：ヒトの細胞膜に結合する働きを持つスパイクタンパク質の全長体をコードするmRNA
添加物	[(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) ※名称：ALC-0315
	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 ※名称：ALC-0159
	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン ※名称：DSPC
	コレステロール
	塩化カリウム
	リン酸二水素カリウム
	塩化ナトリウム
	リン酸水素ナトリウム二水和物
精製白糖	

※本製剤では、アジュバントは使用されていない。

【参考：添加物ALC-0315及びALC-0159の安全性について】

- ALC-0315及びALC-0159は添加剤としての使用前例がなく、DSPCは特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められている添加物であるが、本剤の製剤特性を担保するために必要。
- 製剤を用いた毒性試験のうち、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験では、肝臓への影響（血中GGTの増加及び肝細胞の空胞化）が認められたが、毒性学的意義は低いと考えられた。
→これらの添加剤を使用することは可能であるが、長期間の反復投与毒性が評価されていないことから、これらの添加剤は、本剤の用法・用量に限った使用とすべきであると判断された。

新型コロナウイルスワクチン接種後、VAERSに報告されたアナフィラキシー

(2021年1月18日まで；ブライトンコラポレーションクライテリア1-3を満たすもの)

	Pfizer-BioNTech (N = 47)	Moderna (N = 19)
年齢中央値 (range)	39 (27-63)	41 (24-63)
女性 (%)	44 (94)	19 (100)
発症までの時間中央値 (range；分)	10 (<1-1140 [19 時間])	10 (<1-45)
15分以内の発症件数 (%)	34 (76)	16 (84)
30分以内の発症件数 (%)	40 (89)	17 (89)
アレルギーの既往 (%)	36 (77)	16 (84)
アナフィラキシーの既往 (%)	16 (34)	5 (26)
接種回数 (1回目、2回目、不明)	37, 4, 6	17, 1, 1

	投与回数	アナフィラキシー発生件数	アナフィラキシー発生率
Pfizer-BioNTech	9,943,247	47	4.7/1,000,000
Moderna	7,581,429	19	2.5/1,000,000

○ アナフィラキシーとは、薬や食物が身体に入ってから、複数の臓器に全身性にアレルギー反応が起こり生命に危機を与え得る過敏反応。

○ 特定のワクチンだけに起きるものではなく、様々な医薬品やワクチンの投与後に報告されている。例えば、インフルエンザワクチン接種後の副反応疑い報告では、因果関係があるかどうか分からないものも含め、1シーズンで、約20件のアナフィラキシーが報告されている。

○ モデルナ社の新型コロナウイルスワクチン接種後にVAERSに報告されたアナフィラキシーは、2021年1月18日時点で19例（7,581,429回中）で、84%が接種後15分以内、89%が接種後30分以内に発生しており、84%はアレルギーの既往のある者であった。

※ ファイザー社ワクチンでは47例（9,943,247回中）、76%が接種後15分以内、89%が30分以内であった。

武田/モデルナ社ワクチンの諸外国におけるアナフィラキシーの発生状況について

- 武田/モデルナ社のワクチンに係るアナフィラキシーの発生状況について、米国、英国及びEUからは、以下の情報が公表されている。

	米国	英国	EU
発生状況	19件（約758万回接種時点） →2.5件/100万回接種 ¹⁾	5件（1回目約10万回接種時点） →50件/100万回接種相当	公表データ確認できず
発生状況に対する当局の評価	アナフィラキシーがみられたが、稀である ¹⁾ 。確認された急性アレルギー反応（アナフィラキシーを含む）は稀で、接種のメリットが上回る ²⁾ 。 mRNAワクチンの初回投与でアレルギー反応を起こした者は、異なるタイプ（ウイルスベクター）のワクチンを打つべきか医師に相談すること ³⁾ 。	COVID-19予防とその重篤な合併症の予防において、COVID-19ワクチンに期待されるベネフィットは、既知の副反応をはるかに上回っている。	モデルナワクチンによるアナフィラキシー疑い報告は本ワクチンを推奨することを変えない ¹⁾ 。 モデルナワクチンのリスクベネフィットバランスは引き続きpositiveである ²⁾ 。
原因物質に関する言及	なし ▶ ただし、ポリエチレングリコールに対してアレルギー反応を起こしたことがある者へmRNAワクチンの接種はすべきでない※としている ³⁾	ポリエチレングリコールはmRNAワクチンに含有される。 ▶ ワクチン成分に既往歴がある方は接種を避けるべきとしている。	なし
出典	1) ワクチン諮問委員会 (ACIP)における米国疾病予防管理庁 (CDC) 会議資料 2021年3月1日 https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf 2) MMWR Vol.70公表後のCDCの記者会見録（2021年1月6日） https://www.cdc.gov/media/releases/2021/t0106-cdc-update-covid-19.html 3) Information about COVID-19 Vaccines for People with Allergies (Updated Mar. 25, 2021) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/specific-groups/allergies.html	Coronavirus Vaccine – summary of Yellow Card reporting 2021年5月13日 医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting * 英国公衆衛生庁COVID-19: the green book, chapter 14a.-20 (Updated 7 May 2021) https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a	COVID-19 vaccine safety update COVID-19 VACCINE MODERNA 1)2021年3月4日、2)2021年3月29日 欧州医薬品庁 (EMA) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-moderna-4-march-2021_en.pdf https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-moderna-29-march-2021_en.pdf

※ ポリエチレングリコールは、一般に、大腸検査の下剤や薬剤などを溶かす際に用いられる。他方、ポリソルベートに対してアレルギー反応を起こした者ではmRNAワクチンの接種について医師と相談するようとしている。

武田/モデルナ社ワクチンの諸外国における副反応疑いの報告状況について

- 武田/モデルナ社のワクチンに係る副反応疑いの報告状況について、米国、英国及びEUからは、以下の情報が公表されている。

	米国	英国	EU
副反応疑い報告件数	<u>56,567件 (2020/12/21～2021/2/16)</u> (被接種者：26,738,383名)	<u>1,081件 (2021/5/5まで)</u> (約10万回接種、すべて1回目接種)	言及なし
報告された主な副反応疑いの症状	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>アナフィラキシー</u>については、<u>1/18</u>時点(約758万回接種)で<u>19</u>件報告されている(2.5件/100万回接種)。 ・<u>死亡例</u>については、<u>2/16</u>時点で<u>456</u>件報告されている。 ・最も一般的な症状として、頭痛、発熱、悪寒、痛み、疲労、吐き気、めまい、注射部位の痛み、四肢の痛み、呼吸困難が報告されている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>アナフィラキシー</u>については、<u>5</u>件報告されている。 ・<u>ベル麻痺</u>については、予測される自然発症率と同様である。 ・<u>死亡例</u>については、<u>2</u>件報告されているが、ワクチンが死亡に関連したことは示唆されない。 ・<u>注射部位反応</u> (腕の痛み等)、インフルエンザ様症状、頭痛、悪寒、疲労、吐き気、発熱、めまい、脱力感、筋肉痛、急速な心拍。 	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシー疑い報告がされているが、ワクチンの推奨使用方法に変更はない。 ・死亡例の多くは既存疾患の進行によるものと考えるのが妥当であり、利用可能なデータにおける評価では安全性上の懸念は特定されていない。 ・下痢と遅発性注射部位反応を製品情報に追加予定。 ・免疫性血小板減少症 (ITP) については評価を継続する。 ・現時点ではワクチン接種と心筋炎及び心膜炎との因果関係は示されていない。評価を継続する。
安全性に関する評価	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーは稀であるが報告されている。 ・重篤な有害事象に関する他の安全性シグナルは検出されていない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19予防とその重篤な合併症の予防において、COVID-19ワクチンに期待されるベネフィットは、既知の副反応をはるかに上回っている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性データは既知のベネフィット-リスクプロファイルと一致している。 ・COVID-19予防のベネフィットは、全リスクを引き続き上回る。ワクチン使用に変更勧告なし。 ・COVID-19 Vaccine Moderna (本ワクチン) はCOVID-19の予防に有効である。
出典	ワクチン諮問委員会 (ACIP) における米国疾病予防管理局 (CDC) 会議資料 2021年3月1日 https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf	A weekly report covering adverse reactions to approved COVID-19 vaccines 2021年5月13日医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions	COVID-19 vaccine safety update 2021年2月5日、3月4日、3月29日、5月11日 欧州医薬品庁 (EMA) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna#safety-updates-section

<参考>ファイザー社ワクチンの諸外国における副反応疑いの報告状況について

○ファイザー社のワクチンに係る副反応疑いの報告状況について、米国、英国及びEUから以下の情報が公表されている。

	米国	英国	EU
副反応疑い報告件数	48,196件 (2020/12/14~2021/2/16) (被接種者: 28,374,410名)	55,716件 (2020/12/9~2021/5/5) (1回目約1,140万回、2回目約870万回接種)	言及なし
報告された主な副反応疑いの症状	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーについては、1/18時点(約994万回接種)で47件報告されている(4.7件/100万回接種)。 ・死亡例については、2/16時点で510件報告されている。 ・最も一般的な症状として、頭痛、疲労、めまい、発熱、悪寒、吐き気、痛み、SARS-CoV-2テスト陽性、注射部位の痛み、四肢の痛みが報告されている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーについては、291件報告されている(1.45件/10万回接種)。 ・ベル麻痺については、予測される自然発症率と同様である。 ・死亡例については、370件報告されているが、ワクチンが死亡に関連したことは示唆されない。 ・注射部位反応(腕の痛み等)、インフルエンザ様症状、頭痛、悪寒、疲労、吐き気、発熱、めまい、脱力感、筋肉痛、急速な心拍。 	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシー疑い報告がされているが、ワクチンの推奨使用に変更はない。 ・死亡例の多くは、既存疾患の進行によるものと考えるのが妥当であり、利用可能なデータにおける評価では安全性上の懸念は特定されていない。 ・注射した手足の腫れ、下痢及び嘔吐の頻度、特定のアレルギー性皮膚反応、皮膚充填剤注射の使用歴がある人の顔面浮腫を製品情報に追加予定。 ・免疫性血小板減少症(ITP)については、ワクチン接種との因果関係を示すパターンは明らかにならなかった。評価を継続する。 ・心筋炎及び心膜炎との因果関係は示されていない。評価を継続する。
安全性に関する評価	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーは稀であるが報告されている。 ・重篤な有害事象に関する他の安全性シグナルは検出されていない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19予防とその重篤な合併症の予防において、COVID-19ワクチンに期待されるベネフィットは、既知の副反応をはるかに上回っている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性データは既知のベネフィット-リスクプロファイルと一致している。 ・COVID-19予防のベネフィットは、全リスクを引き続き上回る。ワクチン使用に変更勧告なし。 ・Comirnaty(本ワクチン)はCOVID-19の予防に有効である。
出典	ワクチン諮問委員会(ACIP)における米国疾病予防管理庁(CDC)会議資料 2021年3月1日 https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf	A weekly report covering adverse reactions to approved COVID-19 vaccines 2021年5月13日医薬品・医療製品規制庁(MHRA) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions	COVID-19 vaccine safety update 2021年3月4日、3月29日、4月14日、5月11日欧州医薬品庁(EMA) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty

武田/モデルナ社ワクチン接種後の有害事象の発生状況

- モデルナ社ワクチンの海外第Ⅲ相試験における、ワクチン各回接種後7日後までに認められた年齢別での各有害事象の発現割合については、ほとんどが非高年齢層で発現割合が高く、高年齢層で発現割合が明らかに高い事象は認められなかった。

	事象名	接種回	ワクチン投与群		
			全体	18～64歳	65歳以上
			1回目N=15,168	1回目N=11,406	1回目N=3,762
			2回目N=14,677	2回目N=10,985	2回目N=3,692
局所反応	疼痛	1回目	12,690 (83.7) ^{b)}	9,908 (86.9) ^{g)}	2,782 (74.0)
		2回目	12,943 (88.2) ^{c)}	9,873 (89.9) ^{h)}	3,070 (83.2)
	紅斑・発赤	1回目	430 (2.8) ^{d)}	344 (3.0) ^{g)}	86 (2.3)
		2回目	1,257 (8.6) ^{c)}	982 (8.9) ^{h)}	275 (7.5)
	腫脹・硬結	1回目	932 (6.1) ^{d)}	767 (6.7) ^{g)}	165 (4.4)
		2回目	1,789 (12.2) ^{c)}	1,389 (12.6) ^{h)}	400 (10.8)
リンパ節症 ^{a)}	1回目	1,553 (10.2) ^{d)}	1,322 (11.6) ^{g)}	231 (6.1)	
	2回目	2,090 (14.2) ^{c)}	1,775 (16.2) ^{h)}	315 (8.5)	
全身事象	頭痛	1回目	4,951 (32.7) ^{d)}	4,030 (35.3) ^{g)}	921 (24.5) ^{k)}
		2回目	8,602 (58.6) ^{e)}	6,898 (62.8) ^{h)}	1,704 (46.2) ^{l)}
	疲労	1回目	5,635 (37.2) ^{d)}	4,384 (38.4) ^{g)}	1,251 (33.3) ^{k)}
		2回目	9,582 (65.3) ^{e)}	7,430 (67.6) ^{h)}	2,152 (58.3) ^{l)}
	筋肉痛	1回目	3,441 (22.7) ^{d)}	2,699 (23.7) ^{g)}	742 (19.7) ^{k)}
		2回目	8,508 (58.0) ^{e)}	6,769 (61.6) ^{h)}	1,739 (47.1) ^{l)}
	関節痛	1回目	2,511 (16.6) ^{d)}	1,893 (16.6) ^{g)}	618 (16.4) ^{k)}
		2回目	6,284 (42.8) ^{e)}	4,993 (45.5) ^{h)}	1,291 (35.0) ^{l)}
	悪心・嘔吐	1回目	1,262 (8.3) ^{d)}	1,068 (9.4) ^{g)}	194 (5.2) ^{k)}
		2回目	2,785 (19.0) ^{e)}	2,348 (21.4) ^{h)}	437 (11.8) ^{l)}
	悪寒	1回目	1,253 (18.0) ^{d)}	1,051 (9.2) ^{g)}	202 (5.4) ^{k)}
		2回目	6,482 (44.2) ^{e)}	5,341 (48.6) ^{h)}	1,141 (30.9) ^{l)}
	発熱	1回目	115 (0.8) ^{b)}	105 (0.9) ⁱ⁾	10 (0.3) ^{m)}
		2回目	2,278 (15.5) ^{f)}	1,908 (17.4) ^{j)}	370 (10.0) ⁿ⁾

例数(%)、N=解析対象例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) N=15,164、c) N=14,673、d) N=15,163、e) N=14,673、f) N=14,669、g) N=11,402、h) N=10,984、i) N=11,404、j) N=10,979、k) N=3,761、l) N=3,689、m) N=3,760、n) N=3,690

モデルナ社ワクチンにおけるその他の副反応について

< 海外第Ⅲ相試験と国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (TAK-919-1501試験) の副反応の概要 >

○ 被験者の多くに局所性及び全身性のAE (※1) がみられたが、ほとんどが軽度又は中等度で回復性が認められた。

● AE

- ・接種後数日で消失。
- ・ほとんどのAEの発現割合は2回目の方が増加。
- ・発熱の頻度は海外試験に比べて国内試験で高い傾向。
- ・ファイザー社ワクチンと異なり国内試験で1%以上の頻度でみられたもの
：遅発性局所反応（7日目以降に生じた疼痛、腫脹、紅斑等）
- ・ファイザー社ワクチンと異なりで特にみられなかったもの
：下痢（ファイザー5.2%）

● SAE (※1)

- ・本剤147/15,185例（1.0%）で、プラセボ群151/15,166例（1.0%）と不変。
- ・治験薬と因果関係が否定されなかった事象は7例で、自律神経失調、関節リウマチ、B細胞性小リンパ球性リンパ腫を除き、回復又は軽快。
- ・死亡6例（心肺停止、自殺既遂、頭部損傷、心筋梗塞、多臓器機能不全症候群、NOS (※2)）で、プラセボ群7例（心筋梗塞2例、全身性炎症反応症候群及び水疱性皮膚炎、胃穿孔、心肺停止、COVID-19、NOS (※2)）。上記はいずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ・なお、国内治験では死亡及び重篤な有害事象なし。

	国内第Ⅰ/Ⅱ相	海外第Ⅲ相	ファイザー社 (国内)
注射部位反応			
疼痛	85.0	88.2	79.3
紅斑・発赤	17.7	8.6	10.3
腫脹	16.3	12.2 (腫脹・硬結)	8.6 (腫脹)
硬結	12.9		
リンパ節症 ^{*a}	10.2	12.2	
全身症状			
頭痛	47.6	58.6	44.0
疲労	63.3	65.3	60.3
筋肉痛	49.7	58.0	16.4
関節痛	32.0	42.8	25.0
悪心・嘔吐	4.1	19.0	0.9 (嘔吐)
悪寒	50.3	44.2	45.7
発熱	40.1 ^{*b}	15.5 ^{*b}	32.8

※1 「AE (Adverse Event)」とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。
例えば、ワクチン接種後に地震が発生して負傷した場合も、ワクチン接種との因果関係にかかわらず、時間的な関連があるためAEとして扱われる。「SAE (Serious Adverse Event)」は重篤なAEをいう。

※2 Not Otherwise Specified: 無関係と考えられるが詳細が不明な事例

*a 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

*b 38°C以上の口腔内体温

< 予防接種法における副反応疑い報告制度について >

○ 制度の趣旨

副反応疑い報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

○ 報告の義務【予防接種法第12条1項】

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

○ 報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第5条に規定する症状を診断した場合

新型コロナウイルスを臨時接種に位置付けるにあたり、副反応疑い報告基準を定める必要がある。

具体的には、副反応疑い報告の収集に当たり、どのような症状を類型化し、定めるかについて整理する必要がある。

あわせて、副反応疑い報告基準に定める、接種後に症状が発生するまでの期間の設定についても整理する必要がある。

(参考) 副反応疑い報告基準の設定の考え方について

出典：平成25年1月23日の予防接種部会「副反応報告基準作業班からの報告」

●基本的な考え方

- 想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの期間と合わせて例示した上で、これに該当するものについて、必ず報告を求める。
- 例示したものの以外のものであっても、予防接種による副反応と疑われるものについて、幅広く報告を求める。
- 副反応報告の状況を踏まえ、報告基準については適切かつ継続的に見直しを行う。

●重篤な症状について

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（以下「薬機法」という。）に基づく添付文書において、「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤でありかつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、副反応の報告基準に類型化して定める必要がある。

●重篤とはいえない症状について

- 薬機法に基づく添付文書において、「重大な副反応」と記載されていない症状であっても、重篤になる可能性のある症状については、報告基準に類型化して定める必要がある。
- 重篤とはいえない症状（発熱、発疹、局所の異常腫脹等）については、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、報告基準に具体的に類型化して定める必要性はない。

●副反応の報告基準に定めない症状（その他の症状）についての考え方

副反応の報告基準に類型化して定めたもの以外の症状についても

①入院を要する場合や

②死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合

であって、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告を求める必要がある。

●副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの期間の設定について

- 副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、好発時期に合わせて設定するという考え方を基本として、若干の余裕を持たせて定めるべきである。
- 十分なエビデンスの集積がない症状については、医学的に想定される発生機序から好発時期を推測し、上記と同様の考え方のもと、定めるべきである。

●添付文書の「重大な副反応」として記載されている症状について

- 武田/モデルナ社製の新型コロナウイルスワクチンの添付文書においても、「重大な副反応」に記載されている症状はファイザー社ワクチンと同様で「アナフィラキシー」のみとなっている。

●海外での発生状況について

- モデルナ社の新型コロナウイルスワクチン接種後にVAERSに報告されたアナフィラキシーは、2021年1月18日時点で19例（7,581,429回中）で、84%が接種後15分以内、89%が接種後30分以内に発生しており、84%はアレルギーの既往のある者であった。
※ ファイザー社ワクチンでは47例（9,943,247回中）、76%が接種後15分以内、89%が30分以内であった。

出典：<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf>

●他のワクチンにおける「アナフィラキシー」の位置づけと発生までの時間について

- アナフィラキシーについては、定期接種に位置づけられている全てのワクチンの報告基準で既に設定されており、報告対象の発生の時間は「4時間」とされている。

論点 1

- ① 「アナフィラキシー」については、武田/モデルナ社ワクチンにおいても添付文書上、「重大な副反応」に記載されており、海外の科学的知見においてもファイザー社ワクチンと大きな相違はないとされていることから、引き続き「新型コロナウイルス感染症の報告基準」として扱っていくことでよいか。
- ② 報告対象の発生までの時間も、大きな相違はないため、引き続き「4時間」としてはどうか。

新型コロナウイルスワクチンの副反応疑い報告基準の設定について②

●「アナフィラキシー」以外の症状について

- 現時点で、添付文書上の「重大な副反応」の項目に「アナフィラキシー」以外の症状は記載されていない。
- 米国疾病予防管理センター（CDC）や世界保健機関（WHO）等は、ワクチンとの因果関係について評価が定まっていないものの、今後評価を進める症状を挙げている。

- ・ 米国CDCにおいては、下記の症状について、mRNAワクチン接種との因果関係の評価が進められている。

急性散在性脳脊髄炎、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、アナフィラキシー、虫垂炎、顔面神経麻痺、発作/けいれん、播種性血管内凝固、脳炎/脊髄炎/脳脊髄炎、ギランバレー症候群、血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少、川崎病、全身炎症性症候群、心筋炎/心膜炎、ナルコレプシー/脱力発作、脳卒中（出血性・虚血性）、横断性脊髄炎、静脈内血栓症、肺塞栓症

出典：<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf>

⇒ こうした症状について評価が進められているが、mRNAワクチンにおいては、現時点ではアナフィラキシー以外の疾患で引き続き異常なシグナルは探知されていないとされている。

参考1：令和3年4月30日第57回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会

令和3年度第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）議事録

参考2：<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html>

- ・ WHOは、ブライトンコラボレーションと協同で、下記の症状をあげている。

<ワクチン全般に関連する症状>

全身性けいれん、ギランバレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、血小板減少性紫斑病、アナフィラキシー、血管炎、その他の重篤な局所/全身性事象

<新型コロナウイルスワクチンのプラットフォームに関連する症状>

無菌性髄膜炎、脳炎/脳脊髄炎、関節炎、心筋炎

<新型コロナウイルス感染症に関連する症状>

疾患増強、急性呼吸窮迫症候群、急性心障害、凝固障害、急性腎障害、肝障害、G B S等の神経疾患、しもやけ様等の皮膚疾患 等

副反応疑い報告の報告様式について

(2021年5月14日ワクチン分科会資料より)

「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」(平成25年3月30日付け健発0330第3号・薬食発0330第1号厚生労働省健康局長、医薬食品局長連名通知)の一部改正により、予防接種後副反応疑い報告書の2枚目が以下のように改正されている。(新型コロナワクチンの副反応疑い報告に関係するのは赤枠の部分)

	対象疾病	症 状	発生までの時間	左記の「その他の反応」を選択した場合の症状
報告基準 (該当するものの番号に「○」を記入)	ジフテリア 百日せき 急性灰白髄炎 破傷風	1 アナフィラキシー	4時間	左記の「その他の反応」を選択した場合 a 無呼吸 b 気管支けいれん c 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) d 多発性硬化症 e 脳炎・脳症 f 脊髄炎 g けいれん h ギラン・バレー症候群 i 視神経炎 j 顔面神経麻痺 k 末梢神経障害 l 知覚異常 m 血小板減少性紫斑病 n 血管炎 o 肝機能障害 p ネフローゼ症候群 q 喘息発作 r 間質性肺炎 s 皮膚粘膜眼症候群 t ぶどう膜炎 u 関節炎 v 蜂巣炎 w 血管迷走神経反射 x a~w以外の場合は前頁の「症状名」に記載
		2 脳炎・脳症	28日	
		3 けいれん	7日	
		4 血小板減少性紫斑病	28日	
		5 その他の反応	—	
	麻しん 風しん	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
		3 脳炎・脳症	28日	
		4 けいれん	21日	
		5 血小板減少性紫斑病	28日	
		6 その他の反応	—	
	日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
		3 脳炎・脳症	28日	
		4 けいれん	7日	
		5 血小板減少性紫斑病	28日	
		6 その他の反応	—	
	結核(BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 全身播種性BCG感染症	1年	
		3 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	
4 皮膚結核様病変		3か月		
5 化膿性リンパ節炎		4か月		
6 髄膜炎(BCGによるものに限る。)		—		
7 その他の反応		—		
Hib感染症 小児の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間		
	2 けいれん	7日		
	3 血小板減少性紫斑病	28日		
	4 その他の反応	—		
	新型コロナウイルス感染症	1 アナフィラキシー 2 その他の反応	4時間 —	

論点2

- 新型コロナウイルスワクチンに対する副反応疑い報告基準は、以下について変更の必要があるか。

症状	期間
アナフィラキシー	4時間
その他*	予防接種との関連性が高いと医師が認める期間

※ その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの

- 「アナフィラキシー」以外の症状については、十分なエビデンスの集積がない状態であることを踏まえ、引き続き「その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの」として、報告できることとしてはどうか。
- これまで、新型コロナウイルスワクチンとの因果関係について評価が定まっていないものの、今後評価を行うことが考えられる症状として通知で示してきた下記の症状以外に、別途追加で示すべき疾患はあるか。
 - ・ 一般的にワクチンに関連しうると考えられる症状
例) けいれん、ギラン・バレ症候群、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、血小板減少性紫斑病、血管炎
 - ・ 新型コロナウイルスワクチンのプラットフォームに関連しうると考えられる症状
例) 無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、脊髄炎、関節炎、心筋炎
 - ・ その他の症状
例) 顔面神経麻痺、血管迷走神経反射 (失神を伴うもの)

參考資料

【研究方法の概要】

- 組み入れ：18歳以上の計30,420人（うち、30,351人に接種実施）。
※COVID-19感染症の既往がある人は除外。
- 無作為評価者盲検化比較試験（半数に新型コロナワクチン、残り半数に生理食塩水を投与。）
※評価者盲検化とは、一般にどちらの薬を接種されたかが評価者に明かされない試験方法。
- 28日間隔で2回の接種を実施。
- 2回目投与14日後以降の、新型コロナウイルス感染症の発症予防効果等を確認。

【主な結果】

○有効性に関する結果

- 発症者196例のうち、185例がプラセボ（偽薬）群、11例がワクチン接種群であった。
- 重症者は30例で、全例がプラセボ群であった。
- 2回目投与から14日経過した時点以降の発症予防に関するワクチンの有効性は94.1%であった。
18歳以上65歳未満では95.6%、65歳以上では86.4%の有効率であった。
- 1回目接種から14日後の評価、投与前に症状のないSARS-CoV-2感染の証拠を有する参加者を含む解析においても、有効性は同様の結果であった。

○安全性（有害事象）に関する結果

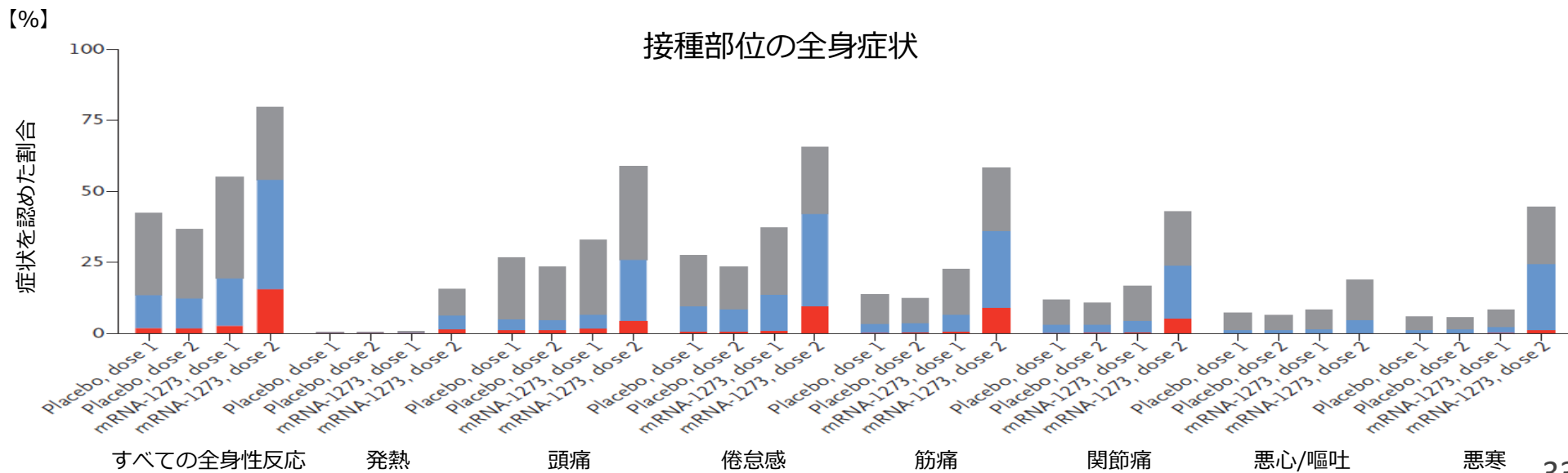
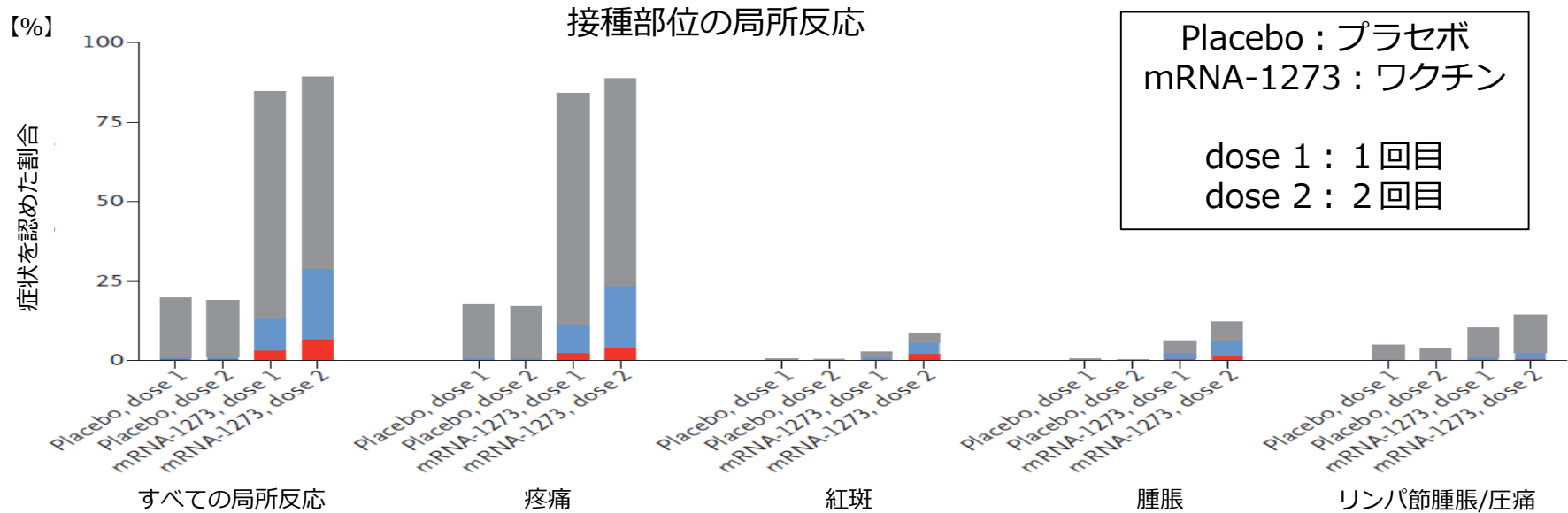
- 有害事象は一過性の局所反応および全身反応を除き、安全性に関する懸念は認められなかった。
- 重篤な有害事象のまれで、発現頻度はワクチン群とプラセボ群で同程度であった。
- ワクチン投与では、一過性の局所反応および全身反応の割合は1回目より2回目に多く、その程度も増加した。グレード1・2の反応は、1回目で平均2.6日、2回目で平均3.2日間続いた。
- 既感染者に対する投与では、非感染者に比して副反応の頻度低かった。

<接種部位の局所反応・全身症状（1回目接種と2回目接種）>

■ Grade 1 ■ Grade 2 ■ Grade 3

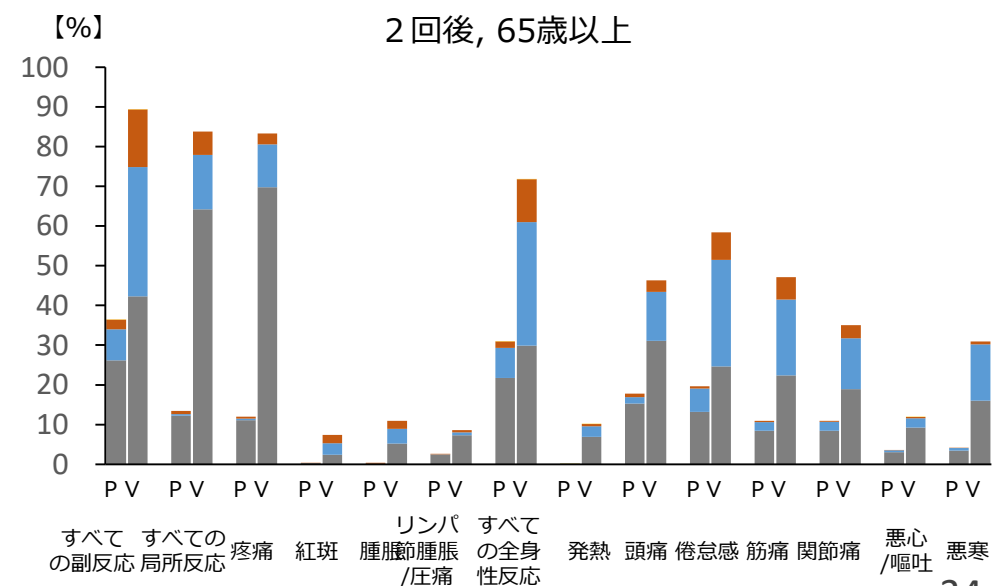
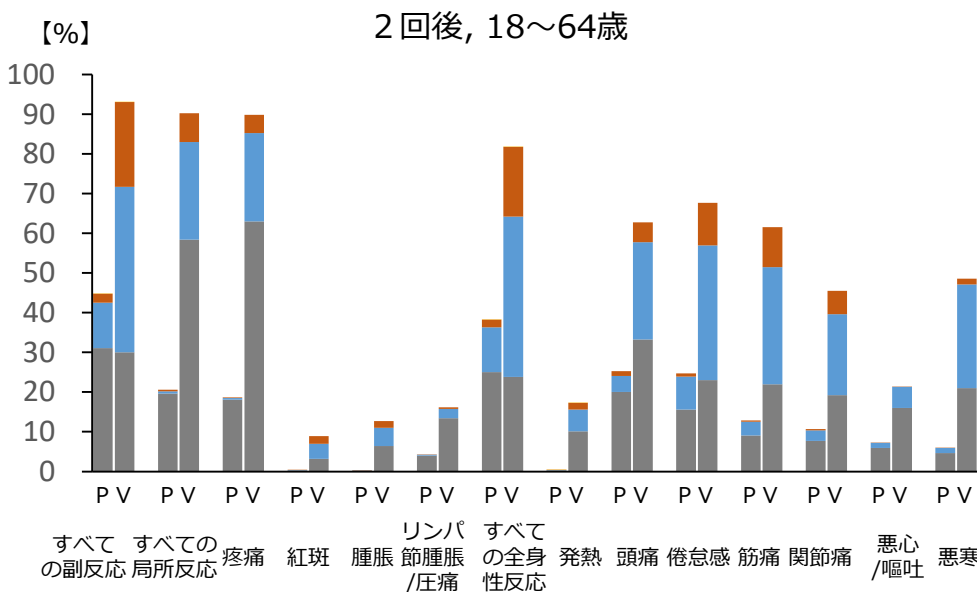
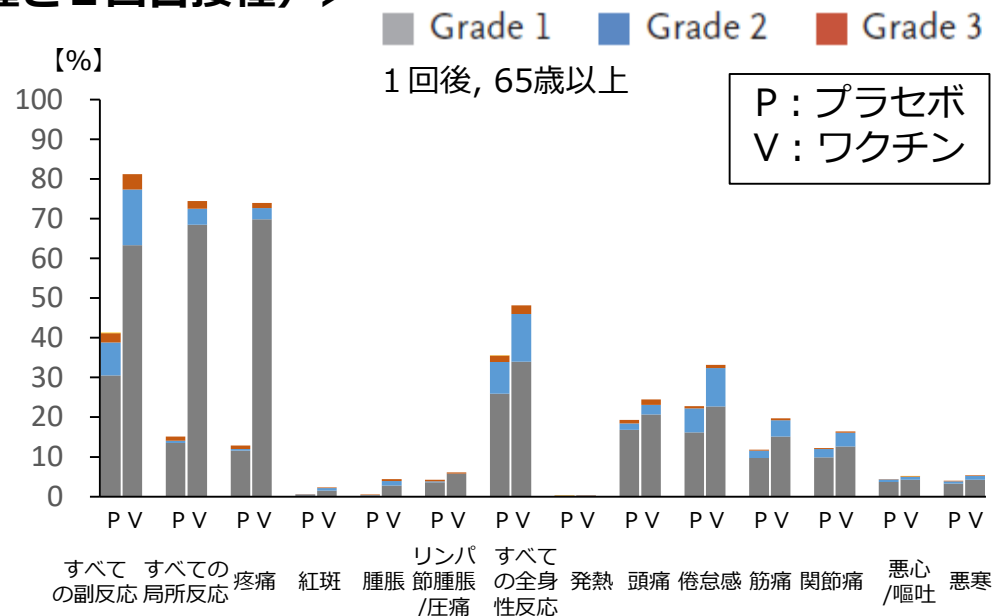
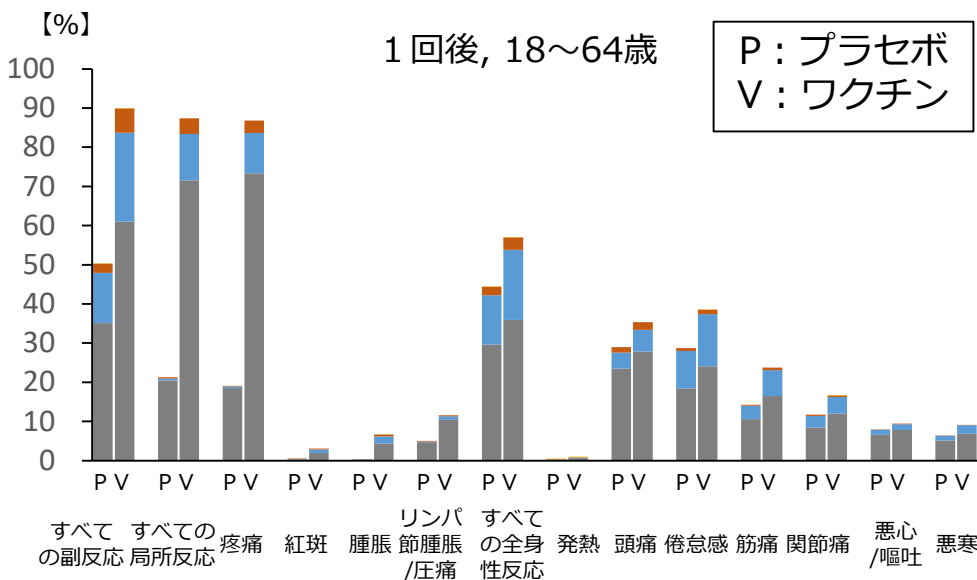
Placebo : プラセボ
mRNA-1273 : ワクチン

dose 1 : 1回目
dose 2 : 2回目



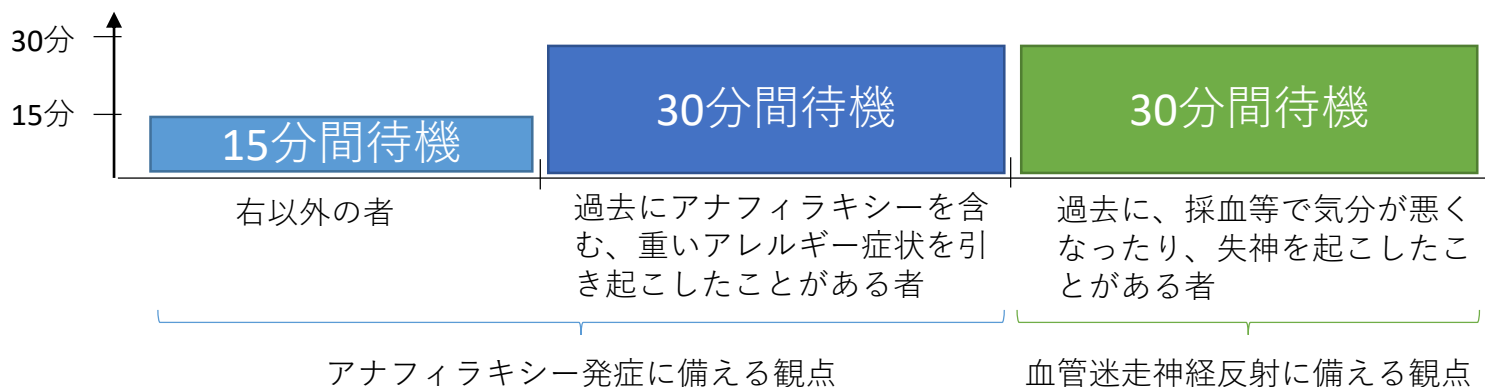
(参考) 武田／モデルナ社ワクチンの国際共同第3相試験での有害事象発現状況

<年齢別の接種部位の局所反応・全身症状（1回目接種と2回目接種）>



<参考> 接種後の待機時間について

- ファイザー社ワクチンについては、
 - ・アナフィラキシーの発症に備える観点から、過去にアナフィラキシーを含む、重いアレルギー症状を引き起こしたことがある者については、接種後の経過観察を30分間行うこととし、その他の者については、少なくとも15分間行うこととし、
 - ・血管迷走神経反射に備える観点から、過去に、採血等で気分が悪くなったり、失神を起こしたことがある者については、接種後の経過観察を30分間行うこととしている。



- 武田／モデルナ社ワクチンについては、他国における実使用下においてアナフィラキシーが疑われる症状の報告なされている。

報告状況	米国	英国
武田／モデルナ社ワクチン	19件（約758万回接種時点） →2.5件/100万回接種	5件（1回目約10万回接種時点） →50件/100万回接種相当

- 血管迷走神経反射は、ワクチンを受けることや血液検査などに対する緊張や、強い痛みをきっかけに生じる体の反応であり、特定のワクチンだけに起きるものではない。

ワクチン分科会における論点

- モデルナ社ワクチンについても同様の経過観察を行うこととしてはどうか。

<参考> 武田/モデルナ社ワクチンの諸外国における接種後待機時間について

- 武田/モデルナ社ワクチン接種後の経過観察について、海外では概ね15分以上、ワクチン接種による即時性アレルギー反応の既往がある場合は30分の経過観察を行うことされている。

【英国】 接種後は15分以上の観察を行うことが望ましい。

(英国 Summary of Product Characteristics for COVID-19 Vaccine Moderna Updated 19 April 2021)

【米国】 CDCのガイドラインに従って経過観察を行う。

(米国 FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE(VACCINATION PROVIDERS))

< CDCの推奨 >

- ・ 30分の観察期間：他のワクチンや注射療法で何らかの即時型アレルギー反応を起こしたことがある人、異なるタイプの新型コロナワクチンでは禁忌となる人、アナフィラキシーの既往がある人
- ・ 15分の観察期間：それ以外の人

(CDC <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>)

【EU】 接種後は15分以上の観察を行うことが望ましい。

(EMA COVID-19 Vaccine Moderna : EPAR-Product Information Last updated 23/03/2021)

【WHO】

- ・ 他のワクチンまたは注射療法に対する即時型アレルギー反応の既往がある者は、接種後30分間観察すべき。
- ・ 全てのワクチン接種者は少なくとも15分間観察するべき。

(WHO Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19, 25 January 2021)



ワクチン分科会における論点

- 武田/モデルナ社ワクチンについても同様の経過観察を行うこととしてはどうか。

<参考> 血管迷走神経反射について

- ワクチンを受けることや血液検査などに対する緊張や、強い痛みをきっかけに生じる体の反応。
- 新型コロナワクチンの接種後の事例が報道されているが、特定のワクチンだけに起きるものではなく、他のワクチンの接種時や、血液検査などのワクチン接種以外の時にも起こることがある。
- ワクチンの接種後30分ほど、背もたれのあるイスに座って休むことで、転倒してケガをすることを避けることができる。
(参考資料 https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/saisin_100927.pdf)

新型コロナワクチン接種における血管迷走神経反射への各国の対応

【英国】 初回接種時に血管迷走神経反射などの非アレルギー性反応を示した者については、2回目の接種を受けることができる。
(英国公衆衛生庁COVID-19: the green book, chapter 14a. 16 April 2021)

【米国】 ワクチン接種後の症状について、病因（アレルギー反応なのか、血管迷走神経反射なのか、副反応なのか等）を特定することは、追加接種が可能かどうかを判断するうえで重要。
血管迷走神経反射はほとんどが15分以内に発生。血管迷走神経反射を起こした者が、2回目の接種を受けることは可能。
(CDC Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States(last updated April 27, 2021))

<参考> 昨年12月に、米国でワクチンを接種した看護師が、接種後に失神したというニュースが動画とともに拡散されたが、後に、血管迷走神経反射であった（これまでも何度か起こしている）ということが本人から発信された。

【EU】 ワクチン接種に伴い、注射針に対する心因性反応として、血管迷走神経反応（失神）などの不安関連反応が現れることがある。
失神によるけがを防ぐための予防措置を講じることが重要。
(EMA Moderna : EPAR - Product Information Last updated 23/03/2021)

- ファイザー社ワクチンと比較して、武田/モデルナ社ワクチンについて異なる点は明らかでない。

高齢者や基礎疾患を有する者への接種についての各国の考え方

【米国】 基礎疾患を有する者にも投与できる。

- ・ 臨床試験において基礎疾患のない患者と比較しても同様の安全性および有効性が示されている。

(CDC: Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. Summary of recent changes. last updated January 21, 2021)

【WHO】 基礎疾患を有する患者には、ワクチン接種が推奨される。

- ・ 特定の併存症がCOVID-19感染症の重症化および死亡のリスクを増大させることが確認されている。
- ・ 第2/3相臨床試験では、様々な基礎疾患を有する患者において、ワクチンの安全性と有効性を確認している。

高齢者にはワクチン接種が推奨される。

- ・ COVID-19感染症の重症化および死亡のリスクは年齢とともに急激に上昇する。
- ・ 臨床試験には85歳以上の者および非常に虚弱な高齢者は含まれていなかったが、高齢者の大部分から得られたデータでは、併存症の有無にかかわらず、ワクチン接種の有益性が潜在的リスクを上回ることを示唆しており、年齢の上限なく予防接種が推奨される。

(WHO: Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing 8 January 2021)

- ・ 95歳以上の特に虚弱な高齢者についてもワクチン接種の有益性が潜在リスクを上回り、年齢の上限なく予防接種が推奨される。
- 予後3ヶ月未満と推定される者に関しては、個々のリスクベネフィットが考慮されるべきである。

(WHO: Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19, 25 January 2021)

【EU】 <ノルウェーの接種後死亡例報道後>

虚弱な高齢者を含め、ワクチンの使用方法に関する製品情報を修正する必要はない。

- ・ ノルウェーの死亡例に端を発し現時点での報告を評価したところ、65歳以上での死亡例の多くは、既存疾患の進行がもっとも考えられた。
- ・ 承認時に、75歳以上の被験者を含む大規模臨床試験を通じて安全性を慎重に評価している。

(EMA: COVID-19 vaccine safety update 28 January 2021 COMIRNATY BioNTech Manufacturing GmbH)