【日本語訳】5.3.6 承認後の有害事象の累積分析 2021 年 2 月 28 日までに受領した PF-07302048（BNT162B2）の報告書

5.3.6 CUMULATIVE ANALYSIS OF POST-AUTHORIZATION ADVERSE EVENT REPORTS OF PF-07302048 (BNT162B2) RECEIVED THROUGH 28-FEB-2021

Report Prepared by:

Worldwide Safety

Pfizer

The information contained in this document is proprietary and confidential. Any disclosure, reproduction, distribution, or other dissemination of this information outside of Pfizer, its Affiliates, its Licensees, or Regulatory Agencies is strictly prohibited. Except as may be otherwise agreed to in writing, by accepting or reviewing these materials, you agree to hold such information in confidence and not to disclose it to others (except where required by applicable law), nor to use it for unauthorized purposes.

BNT162b2
5.3.6 承認後の有害事象報告書の累積分析

5.3.6 承認後の有害事象の累積分析 2021 年 2 月 28 日までに受領した PF-07302048（BNT162B2）の報告書

報告書作成者：
ワールドワイドセーフティ
ファイザー

この文書に含まれる情報は、独占所有権および機密情報です。この情報をファイザー、その関連会社、ライセンシー、または規制機関以外で開示、複製、配布、またはその他の方法で広めることは固く禁じられています。書面による別段の合意がある場合を除き、これらの資料を受領または検討することにより、利用者は当該情報を秘密に保持し、他者に開示せず（適用法で義務付けられている場合を除く）、また無許可の目的で使用しないことに同意するものとします。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 3
APPENDICES 3
LIST OF ABBREVIATIONS 4
1. INTRODUCTION 5
2. METHODOLOGY 5
3. RESULTS 6
3.1. Safety Database 6
3.1.1. General Overview 6
3.1.2. Summary of Safety Concerns in the US Pharmacovigilance Plan 9
3.1.3. Review of Adverse Events of Special Interest (AESIs) 16
3.1.4. Medication error 26
4. DISCUSSION 28
5. SUMMARY AND CONCLUSION 29

LIST OF TABLES

Table 1. General Overview: Selected Characteristics of All Cases Received During the Reporting Interval 7
Table 2. Events Reported in ≥2% Cases 8
Table 3. Safety concerns 9
Table 4. Important Identified Risk 10
Table 5. Important Potential Risk 11
Table 6. Description of Missing Information 12
Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2 16
Table 8. ME PTs by seriousness with or without harm co-association (Through 28 February 2021) 27

LIST OF FIGURES

Figure 1. Total Number of 13vPnC AEs by System Organ Classes and Event Seriousness 8

APPENDICES

APPENDIX 1 LIST OF ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST 30

目次

表一覧...3
図表一覧...3
略語一覧..4
1. はじめに...5
2. 方法論...5
3. 結果...6
3.1. 安全性データベース...6
3.1.1. 一般的な概要...6
3.1.2. 米国ファーマコビジランス計画における安全性に関する懸念事項の概要...9
3.1.3. 特に関心のある有害事象（AESI）のレビュー...16
3.1.4. 投薬ミス...26
4. ディスカッション...28
5. まとめと結論...29

表一覧

表 1. 全般的な概要 報告期間中に受理された全症例の選択された特徴...7
表 2. 2%以上の症例で報告された事象...8
表 3. 安全性に関する懸念...9
表 4. 重要な特定されたリスク...10
表 5. 重要な潜在的リスク...11
表 6. 不足している情報の説明...12
表 7. BNT162b2 の AESIs 評価...16
表 8. 危害共助の有無による重篤度別 ME PT（2021 年 2 月 28 日まで）...27

図表一覧

図 1. 13vPnC AE の全身臓器クラス別および事象の深刻度別の総数...8

添付資料

付録 1 特に注目すべき有害事象のリスト...30

略語一覧

略語		用語
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
BC	Brighton Collaboration	ブライトン・コラボレーション※
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	疾病予防管理センター
COVID-19	coronavirus disease 2019	コロナウイルス感染症 2019
DLP	data lock point	データロックポイント
EUA	emergency use authorisation	緊急使用許可
HLGT	(MedDRA) High Group Level Term	(MedDRA)高位グループ用語
HLT	(MedDRA) High Level Term	(MedDRA)高位用語
MAH	marketing authorisation holder	販売承認者
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	医薬品・ヘルスケア製品規制庁
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PT	(MedDRA) Preferred Term	(MedDRA)基本語
PVP	pharmacovigilance plan	ファーマコビジランス※計画
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)
RSI	reference safety information	参照安全性情報

TME	targeted medically event	ターゲット・メディカリー・イベント
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型
SMQ	standardised MedDRA query	標準化 MedDRA クエリ
SOC	（MedDRA）System Organ Class	（MedDRA）器官別大分類
UK	United Kingdom	イギリス
US	United States	米国
VAED	vaccine-associated enhanced disease	ワクチン関連強化疾患
VAERD	vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン関連強化型呼吸器疾患
VAERS	vaccine adverse event reporting system	ワクチン有害事象報告システム

訳者追記

※ブライトン・コラボレーション：2000 年に科学専門家による任意の国際的な協力により設立され，ヒト用ワクチンの安全性に関する良質な情報の構築，評価，普及を促進している組織。

※ファーマコビジランス：世界保健機関（WHO）の定義では「医薬品の有害な作用または医薬品に関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動」。

1. INTRODUCTION

Reference is made to the Request for Comments and Advice submitted 04 February 2021 regarding Pfizer/BioNTech's proposal for the clinical and post-authorization safety data package for the Biologics License Application (BLA) for our investigational COVID-19 Vaccine (BNT162b2). Further reference is made to the Agency's 09 March 2021 response to this request, and specifically, the following request from the Agency.

"Monthly safety reports primarily focus on events that occurred during the reporting interval and include information not relevant to a BLA submission such as line lists of adverse events by country. We are most interested in a cumulative analysis of post-authorization safety data to support your future BLA submission. Please submit an integrated analysis of your cumulative post-authorization safety data, including U.S. and foreign post-authorization experience, in your upcoming BLA submission. Please include a cumulative analysis of the Important Identified Risks, Important Potential Risks, and areas of Important Missing Information identified in your Pharmacovigilance Plan, as well as adverse events of special interest and vaccine administration errors (whether or not associated with an adverse event). Please also include distribution data and an analysis of the most common adverse events. In addition, please submit your updated Pharmacovigilance Plan with your BLA submission."

This document provides an integrated analysis of the cumulative post-authorization safety data, including U.S. and foreign post-authorization adverse event reports received through 28 February 2021.

1. はじめに

当社の治験用 COVID-19 ワクチン（BNT162b2）の生物製剤承認申請（BLA）のための臨床および承認後の安全性データパッケージに関するファイザー/バイオンテックの提案について、2021 年 2 月 4 日に提出された意見・助言の要請を参照してください。さらに、この要請に対する 2021 年 3 月 9 日の当局の回答、具体的には、当局からの以下の要請を参照してください。

”月例安全性報告書は、主に報告間隔中に発生した事象に焦点を当て、国別の有害事象のラインリストなど、BLA 申請に関連しない情報を含んでいます。我々は、貴社の将来の BLA 申請をサポートするために、承認後の安全性データの累積分析に最も関心を持っています。米国および外国の承認後の経験を含む、承認後の安全性データの累積的な分析を、次回の BLA 申請時に提出してください。ファーマコビジランス計画で特定された重要な特定リスク、重要な潜在リスク、重要な欠落情報の領域、また、特別に関心のある有害事象やワクチン投与ミス（有害事象との関連性の有無は問いません）の累積分析を含めてください。また、分布データおよび最も一般的な有害事象の分析も含めてください。さらに、更新されたファーマコビジランス計画を BLA 申請時に提出してください。”

本資料は、2021 年 2 月 28 日までに受領した米国および海外の承認後有害事象報告書を含む、承認後安全性データの累積を統合的に分析するものです。

2. METHODOLOGY

Pfizer is responsible for the management post-authorization safety data on behalf of the MAH BioNTech according to the Pharmacovigilance Agreement in place. Data from BioNTech are included in the report when applicable.

Pfizer's safety database contains cases of AEs reported spontaneously to Pfizer, cases reported by the health authorities, cases published in the medical literature, cases from Pfizer-sponsored marketing programs, non-interventional studies, and cases of serious AEs reported from clinical studies regardless of causality assessment.

The limitations of post-marketing adverse drug event reporting should be considered when interpreting these data:

- Reports are submitted voluntarily, and the magnitude of underreporting is unknown. Some of the factors that may influence whether an event is reported include: length of time since marketing, market share of the drug, publicity about a drug or an AE, seriousness of the reaction, regulatory actions, awareness by health professionals and consumers of adverse drug event reporting, and litigation.

- Because many external factors influence whether or not an AE is reported, the spontaneous reporting system yields reporting proportions not incidence rates. As a result, it is generally not appropriate to make between-drug comparisons using these proportions; the spontaneous reporting system should be used for signal detection rather than hypothesis testing.

- In some reports, clinical information (such as medical history, validation of diagnosis, time from drug use to onset of illness, dose, and use of concomitant drugs) is missing or incomplete, and follow-up information may not be available.

- An accumulation of adverse event reports (AERs) does not necessarily indicate that a particular AE was caused by the drug; rather, the event may be due to an underlying disease or some other factor(s) such as past medical history or concomitant medication.

- Among adverse event reports received into the Pfizer safety database during the cumulative period, only those having a complete workflow cycle in the safety database (meaning they progressed to Distribution or Closed workflow status) are included in the monthly SMSR. This approach prevents the inclusion of cases that are not fully processed hence not accurately reflecting final information. Due to the large numbers of spontaneous adverse event reports received for the product, the MAH has prioritised the processing of serious cases, in order to meet expedited regulatory reporting timelines and ensure these reports are available for signal detection and evaluation activity. The increased volume of reports has not impacted case processing for serious reports, and compliance metrics continue to be monitored weekly with prompt action taken as needed to maintain compliance with expedited reporting obligations. Non-serious cases are entered into the safety database no later than 4 calendar days from receipt. Entrance into the database includes the coding of all adverse events; this allow for a manual review of events being received but may not include immediate case processing to completion. Non-serious cases are processed as soon as possible and no later than 90 days from receipt. Pfizer has also taken a multiple actions to help alleviate the large increase of adverse event reports. This includes significant technology enhancements, and process and workflow solutions, as well as increasing the number of data entry and case processing colleagues. To date, Pfizer has onboarded approximately (b) (4) additional full-time employees (FTEs). More are joining each month with an expected total of more than (b) (4) additional resources by the end of June 2021.

2. 方法

ファイザーは、ファーマコビジランス契約に基づき、MAH BioNTech に代わって承認後の安全性データの管理に責任を負っています。BioNTech からのデータは、該当する場合、報告書に含まれます。

ファイザーの安全性データベースには、ファイザーに自発的に報告された有害事象の事例、保健当局から報告された事例、医学文献に掲載された事例、ファイザーがスポンサーとなったマーケティングプログラムからの事例、非介入試験、因果関係の評価にかかわらず臨床試験から報告された重篤な有害事象の事例が含まれています。

これらのデータを解釈する際には、市販後の医薬品有害事象報告の限界を考慮する必要があります。

●報告書は任意で提出されるものであり、過少申告の規模は不明です。報告の有無に影響を及ぼす要因としては、上市からの期間、医薬品の市場シェア、医薬品や有害事象に関する広報、反応の重症度、規制当局の対応、医療従事者や消費者の医薬品有害事象報告に関する認識、訴訟などがあります。

●有害事象が報告されるか否かは、多くの外的要因に影響されるため、自発報告制度では、発生率ではなく、報告割合が算出されます。自発報告制度は、仮説の検証ではなく、シグナルの検出のために使用されるべきであります。

●一部の報告では、臨床情報（病歴、診断の妥当性、薬剤使用から発症までの期間、投与量、併用薬剤の使用など）が不足しているか不完全であり、追跡調査情報が得られない場合があります。

●有害事象の報告の集積は、必ずしもその有害事象が薬剤に起因することを示すものではなく、基礎疾患や過去の病歴、併用薬剤など、他の要因によるものである可能性があります。

●累積期間中にファイザーの安全性データベースに寄せられた有害事象報告のうち、安全性データベースのワークフローサイクルが完了したもの（配布またはクローズド ワークフローステータスに進行したもの）のみを、月次 SMSR に含めています。このアプローチにより、処理が完了していない症例が含まれ、最終的な情報が正確に反映されないことを防いでいます。本製品に関する自発的な有害事象報告の数が多いため、MAH は、規制当局への迅速な報告スケジュールを満たし、これらの報告がシグナル検出および評価活動に利用できるようにするために、重篤な事例の処理を優先しています。報告件数の増加は、重大な報告の処理に影響を与え

ておらず、迅速な報告義務の遵守を維持するために、コンプライアンス指標を毎週モニターし、必要に応じて迅速な措置を講じています。非重篤なケースは、受領から 4 日以内に安全データベースに入力されます。データベースへの登録には、すべての有害事象のコーディングが含まれます。これにより、受信した事象を手作業で確認することができますが、即時処理による完了は含まれない場合があります。非重篤なケースは、可能な限り早く、遅くとも受領から 90 日以内に処理されます。ファイザーはまた、有害事象報告の大幅な増加を緩和するために、複数の措置を講じています。これには、テクノロジーの大幅な強化、プロセスとワークフローのソリューション、およびデータ入力と症例処理の担当者の増員が含まれます。現在までに、ファイザーは約(b)(4) 人のフルタイム従業員（FTE）を追加で雇用しています。毎月さらに多くの社員が入社しており、2021 年 6 月末までに合計で(b)(4)人以上の追加リソースを導入する予定です。

3. RESULTS

3.1. Safety Database

3.1.1. General Overview

It is estimated that approximately (b) (4) doses of BNT162b2 were shipped worldwide from the receipt of the first temporary authorisation for emergency supply on 01 December 2020 through 28 February 2021.

Cumulatively, through 28 February 2021, there was a total of 42,086 case reports (25,379 medically confirmed and 16,707 non-medically confirmed) containing 158,893 events. Most cases (34,762) were received from United States (13,739), United Kingdom (13,404) Italy (2,578), Germany (1913), France (1506), Portugal (866) and Spain (756); the remaining 7,324 were distributed among 56 other countries.

3. 結果

3.1. 安全性データベース

3.1.1. 一般的な概要

2020 年 12 月 01 日に最初の緊急供給のための一時的な認可を受けてから 2021 年 2 月 28 日までに、BNT162b2 の約(b)(4)ドーズが世界中に出荷されたと推定されます。

2021 年 2 月 28 日までの累計で、158,893 例の事象を含む 42,086 例の症例報告（医学的に確認された症例 25,379 例、医学的に確認されていない症例 16,707）があります。ほとんどの症例（34,762）は、米国（13,739）、英国（13,404）イタリア（2,578）、ドイツ（1,913）、フランス（1,506）、ポルトガル（866）およびスペイン（756）からの報告で、残りの 7,324 例は他の 56 カ国に分布しています。

Table 1 below presents the main characteristics of the overall cases.

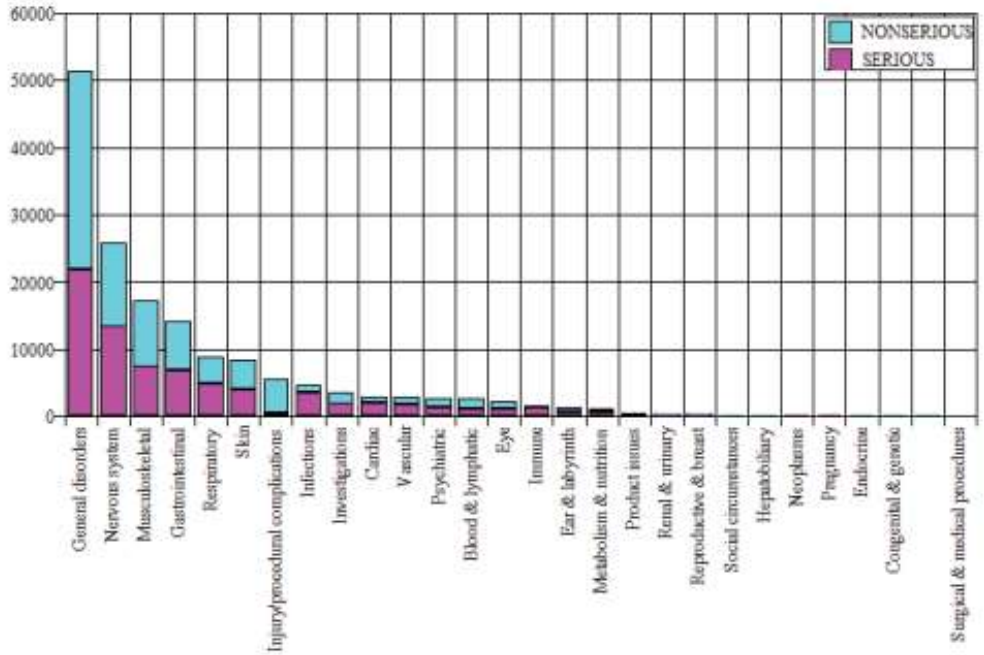
Table 1. General Overview: Selected Characteristics of All Cases Received During the Reporting Interval

Characteristics		Relevant cases (N=42086)
Gender:	Female	29914
	Male	9182
	No Data	2990
Age range (years): 0.01 -107 years Mean = 50.9 years n = 34952	≤ 17 18-30 31-50 51-64 65-74 ≥ 75 Unknown	175[a] 4953 13886 7884 3098 5214 6876
Case outcome:	Recovered/Recovering	19582
	Recovered with sequelae	520
	Not recovered at the time of report	11361
	Fatal	1223
	Unknown	9400

a. in 46 cases reported age was <16-year-old and in 34 cases <12-year-old.

As shown in Figure 1, the System Organ Classes (SOCs) that contained the greatest number (≥2%) of events, in the overall dataset, were General disorders and administration site conditions (51,335 AEs), Nervous system disorders (25,957), Musculoskeletal and connective tissue disorders (17,283), Gastrointestinal disorders (14,096), Skin and subcutaneous tissue disorders (8,476), Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (8,848), Infections and infestations (4,610), Injury, poisoning and procedural complications (5,590), and Investigations (3,693).

Figure 1. Total Number of BNT162b2 AEs by System Organ Classes and Event Seriousness



以下の表 1 は、全体のケースの主な特徴を示したものです。

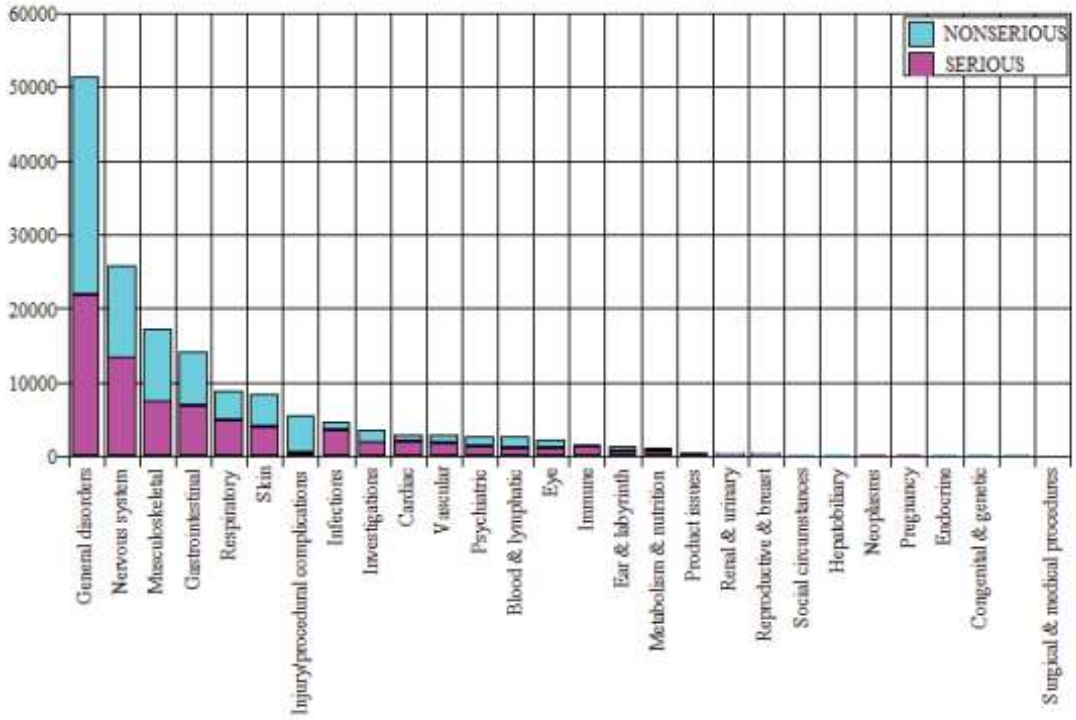
表 1. 全体の概要 報告期間中に受理された全事例の選択された特徴

特徴		関連する事例(N=42086)
性別	女性	29914
	男性	9182
	データなし	2990
年齢の範囲(年) 0.01 -107 年 平均値＝50.9 歳 n = 34952	≤ 17 18-30 31-50 51-64 65-74 ≥ 75 不明	175[a] 4953 13886 7884 3098 5214 6876
ケースの結果	回復した／回復中	19582
	後遺症を伴う回復	520
	報告時点では未回復	11361
	致命的	1223
	不明	9400

a. 報告された 46 例の年齢が 16 歳未満で、34 例が 12 歳未満。

図 1 に示すように、最も多く含まれる器官別大分類(SOC)が(≥ 2%)だったのは、一般障害および投与部位の状態(51,335)、神経系障害(25,957)、筋骨格および結合組織障害(17,283)、胃腸障害(14,096)、皮膚および皮下組織障害(8,476)、呼吸器、胸部および縦隔障害(8848)、感染症および侵入(4,610)、損傷、中毒および処置合併(5,590)および調査(3693)でした。

図 1. BNT162b2 AE の器官別大分類別総数および事象の重篤度の推移



（図 1 の日本語訳詳細はありません）

Table 2 shows the most commonly (≥2%) reported MedDRA (v. 23.1) PTs in the overall dataset (through 28 February 2021),

Table 2. Events Reported in ≥2% Cases

		Cumulatively Through 28 February 2021
MedDRA SOC	**MedDRA PT**	**AEs (AERP%) N = 42086**
Blood and lymphatic system disorders		
	Lymphadenopathy	1972 (4.7%)
Cardiac disorders		
	Tachycardia	1098 (2.6%)
Gastrointestinal disorders		
	Nausea	5182 (12.3%)
	Diarrhoea	1880 (4.5%)
	Vomiting	1698 (4.0%)
General disorders and administration site conditions		
	Pyrexia	7666 (18.2%)
	Fatigue	7338 (17.4%)
	Chills	5514 (13.1%)
	Vaccination site pain	5181 (12.3%)
	Pain	3691 (8.8%)
	Malaise	2897 (6.9%)
	Asthenia	2285 (5.4%)
	Drug ineffective	2201 (5.2%)
	Vaccination site erythema	930 (2.2%)
	Vaccination site swelling	913 (2.2%)
	Influenza like illness	835 (2%)
Infections and infestations		
	COVID-19	1927 (4.6%)
Injury, poisoning and procedural complications		
	Off label use	880 (2.1%)
	Product use issue	828 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
	Myalgia	4915 (11.7%)
	Pain in extremity	3959 (9.4%)
	Arthralgia	3525 (8.4%)
Nervous system disorders		
	Headache	10131 (24.1%)
	Dizziness	3720 (8.8%)
	Paraesthesia	1500 (3.6%)
	Hypoaesthesia	999 (2.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
	Dyspnoea	2057 (4.9%)
	Cough	1146 (2.7%)
	Oropharyngeal pain	948 (2.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	Pruritus	1447 (3.4%)
	Rash	1404 (3.3%)
	Erythema	1044 (2.5%)
	Hyperhidrosis	900 (2.1%)
	Urticaria	862 (2.1%)
Total number of events		**93473**

表 2 は、データセット全体（2021 年 2 月 28 日まで）で最も多く報告されている（≥ 2%）MedDRA（v.23.1）PT を示したものです。

表 2.　2%以上の症例で報告された事象（page8-9）

		2021 年 2 月 28 日までの累計
MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語	有害事象（AERP%） N = 42086
血液・リンパ系障害		
	リンパ節腫脹	1972 (4.7%)
心臓障害		
	頻脈	1098 (2.6%)
消化器系障害		
	吐き気	5182 (12.3%)
	下痢	1880 (4.5%)
	嘔吐	1698 (4.0%)
一般障害および投与部位の状態		
	発熱	7666 (18.2%)
	疲労感	7338 (17.4%)
	寒気	5514 (13.1%)
	ワクチン接種部位の痛み	5181 (12.3%)
	痛み	3691 (8.8%)
	倦怠感	2897 (6.9%)
	無気力	2285 (5.4%)
	薬効なし	2201 (5.2%)
	ワクチン接種部位の紅斑	930 (2.2%)
	ワクチン接種部位の腫脹	913 (2.2%)
	インフルエンザ様疾患	835 (2%)
感染症・寄生虫感染症		
	COVID-19	1927 (4.6%)
傷害、中毒および処置上の合併症		
	適応外使用	880 (2.1%)
	製品使用上の問題	828 (2.0%)
筋骨格系および結合組織障害		
	筋肉痛	4915 (11.7%)
	四肢の痛み	3959 (9.4%)

	関節痛	3525 (8.4%)
神経系障害		
	頭痛	10131 (24.1%)
	めまい	3720 (8.8%)
	感覚異常	1500 (3.6%)
	知覚過敏	999 (2.4%)
呼吸器、胸部および縦隔の障害		
	呼吸困難	2057 (4.9%)
	咳	1146 (2.7%)
	口腔咽頭痛	948 (2.3%)
皮膚・皮下組織障害		
	そう痒症	1447 (3.4%)
	発疹	1404 (3.3%)
	紅斑	1044 (2.5%)
	多汗症	900 (2.1%)
	蕁麻疹	862 (2.1%)
総数		**93473**

3.1.2. Summary of Safety Concerns in the US Pharmacovigilance Plan

Table 3. Safety concerns

Important identified risks	Anaphylaxis
Important potential risks	Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), Including Vaccine-associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)
Missing information	Use in Pregnancy and lactation Use in Paediatric Individuals <12 Years of Age Vaccine Effectiveness

3.1.2. 米国ファーマコビジランス計画における安全性に関する懸念事項の概要

表 3. 安全性に関する懸念

重要な特定リスク	アナフィラキシー
重要な潜在的リスク	ワクチン関連強化型疾患（VAED）、ワクチン関連強化型疾患（VAED）、ワクチン関連強化型疾患（VAED）を含む強化された呼吸器疾患（VAERD）
情報不足	妊娠中および授乳中の使用 小児（12 歳未満）への使用 ワクチンの有効性

Table 4. Important Identified Risk

Topic	Description
Important Identified Risk	**Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)**
Anaphylaxis	Since the first temporary authorization for emergency supply under Regulation 174 in the UK (01 December 2020) and through 28 February 2021, 1833 potentially relevant cases were retrieved from the Anaphylactic reaction SMQ (Narrow and Broad) search strategy, applying the MedDRA algorithm. These cases were individually reviewed and assessed according to Brighton Collaboration (BC) definition and level of diagnostic certainty as shown in the Table below:

Brighton Collaboration Level	Number of cases
BC 1	290
BC 2	311
BC 3	10
BC 4	391
BC 5	831
Total	1833

Level 1 indicates a case with the highest level of diagnostic certainty of anaphylaxis, whereas the diagnostic certainty is lowest for Level 3. Level 4 is defined as "reported event of anaphylaxis with insufficient evidence to meet the case definition" and Level 5 as not a case of anaphylaxis.

There were 1002 cases (54.0% of the potentially relevant cases retrieved), 2958 potentially relevant events, from the Anaphylactic reaction SMQ (Broad and Narrow) search strategy, meeting BC Level 1 to 4:

Country of incidence: UK (261), US (184), Mexico (99), Italy (82), Germany (67), Spain (38), France (36), Portugal (22), Denmark (20), Finland, Greece (19 each), Sweden (17), Czech Republic , Netherlands (16 each), Belgium, Ireland (13 each), Poland (12), Austria (11); the remaining 57 cases originated from 15 different countries.
Relevant event seriousness: Serious (2341), Non-Serious (617);
Gender: Females (876), Males (106), Unknown (20);
Age (n=961) ranged from 16 to 98 years (mean = 54.8 years, median = 42.5 years);
Relevant even outcome[a]: fatal (9)[b], resolved/resolving (1922), not resolved (229), resolved with sequelae (48), unknown (754);
Most frequently reported relevant PTs (≥2%), from the Anaphylactic reaction SMQ (Broad and Narrow) search strategy: Anaphylactic reaction (435), Dyspnoea (356), Rash (190), Pruritus (175), Erythema (159), Urticaria (133), Cough (115), Respiratory distress, Throat tightness (97 each), Swollen tongue (93), Anaphylactic shock (80), Hypotension (72), Chest discomfort (71), Swelling face (70), Pharyngeal swelling (68), and Lip swelling (64).

Conclusion: Evaluation of BC cases Level 1 - 4 did not reveal any significant new safety information. Anaphylaxis is appropriately described in the product labeling as are non-anaphylactic hypersensitivity events. Surveillance will continue.

a Different clinical outcome may be reported for an event that occurred more than once to the same individual.
b There were 4 individuals in the anaphylaxis evaluation who died on the same day they were vaccinated. Although these patients experienced adverse events (9) that are potential symptoms of anaphylaxis, they all had serious underlying medical conditions, and one individual appeared to also have COVID-19 pneumonia, that likely contributed to their deaths

表 4. 特定された重要なリスク（page10）

<table>
<tr><th>トピック</th><th>説明</th></tr>
<tr><td>重要な特定リスク</td><td>認可後の症例評価（2021 年 2 月 28 日までの累計）
報告期間中の総件数（N=42086）</td></tr>
<tr><td>アナフィラキシー</td><td>英国で規制 174 号に基づく緊急供給の最初の一時承認（2020 年 12 月 1 日）以降、2021 年 2 月 28 日までに、アナフィラキシー反応 SMQ（Narrow and Broad）検索戦略から、MedDRA アルゴリズムを適用して関連性の高い 1833 例の検索が行われました。
これらの症例を個別に検討し、Brighton Collaboration（BC）の定義と診断の確実性のレベルに従って、下表のように評価しました。

<table>
<tr><th>Brighton Collaboration のレベル</th><th>症例数</th></tr>
<tr><td>BC 1</td><td>290</td></tr>
<tr><td>BC 2</td><td>311</td></tr>
<tr><td>BC 3</td><td>10</td></tr>
<tr><td>BC 4</td><td>391</td></tr>
<tr><td>BC 5</td><td>831</td></tr>
<tr><td>合計</td><td>1833</td></tr>
</table>
レベル 1 はアナフィラキシーの診断的確実性が最も高い症例を示し、レベル 3 は診断的確実性が最も低い。レベル 4 は「アナフィラキシーの報告事象で、症例定義に合致する証拠が不十分なもの」、レベル 5 は「アナフィラキシーの症例ではないもの」と定義しています。

アナフィラキシー反応 SMQ（Broad and Narrow）検索戦略から、BC レベル 1～4 を満たした 1002 例（潜在的関連症例の 54.0%）、2958 例の潜在的関連事象がありました。

発生国：英国（261）、米国（184）、メキシコ（99）、イタリア（82）、ドイツ（67）、スペイン（38）、フランス（36）、ポルトガル（22）、デンマーク（20）、フィンランド、ギリシャ（各 19）、スウェーデン（17）、チェコ、オランダ（各 16）、ベルギー、アイルランド（各 13）、ポーランド（12）、オーストリア（11）、残り 57 例は 15 カ国から発生しています。
関連事象の深刻度：重篤なもの（2341）、非重篤なもの（617）。
性別：女性（876）、男性（106）、不明（20）。
年齢（n=961）は 16 歳から 98 歳まで（平均=54.8 歳、中央値=42.5 歳）。</td></tr>
</table>

	関連する結果[a]：致命的(9)[b]、解決/解決(1922)、解決せず(229)、解決したが後遺症が残る(48)、不明(754)。 アナフィラキシー反応 SMQ (Broad and Narrow) 検索戦略から、最も頻繁に報告された関連 PT (≥2%)：アナフィラキシー反応(435)、呼吸困難(356)、発疹(190)、そう痒症(175)、紅斑(159)、蕁麻疹(133)、咳(115)、呼吸困難、喉のつかえ(各 97)。舌の腫れ(93)、アナフィラキシーショック(80)、血圧低下(72)、胸部不快感(71)、顔の腫れ(70)、咽頭腫脹(68)、唇の腫れ(64)。 結論：BC 症例レベル 1～4 を評価した結果, 新たな安全性に関する重要な知見は得られませんでした。 アナフィラキシーは、非アナフィラキシー性の過敏性事象と同様に、製品添付文書に適切に記載されています。サーベイランスは継続します。

a 同一人物に複数回発生した事象については異なる臨床結果が報告される場合があります。
b アナフィラキシーの評価では、ワクチン接種と同日に死亡した人が 4 例ありました。これらの患者は、アナフィラキシーの潜在的な症状である有害事象(9)を経験しましたが、全員が重篤な基礎疾患を有しており、1 人は COVID-19 肺炎も患っていたようで、それが死亡の原因となったと思われます。

Table 5. Important Potential Risk

Topic	Description
Important Potential Risk	**Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)**
Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), including Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)	No post-authorized AE reports have been identified as cases of VAED/VAERD, therefore, there is no observed data at this time. An expected rate of VAED is difficult to establish so a meaningful observed/expected analysis cannot be conducted at this point based on available data. The feasibility of conducting such an analysis will be re-evaluated on an ongoing basis as data on the virus grows and the vaccine safety data continues to accrue. The search criteria utilised to identify potential cases of VAED for this report includes PTs indicating a lack of effect of the vaccine and PTs potentially indicative of severe or atypical COVID-19[a]. Since the first temporary authorization for emergency supply under Regulation 174 in the UK (01 December 2020) and through 28 February 2021, 138 cases [0.33% of the total PM dataset], reporting 317 potentially relevant events were retrieved: Country of incidence: UK (71), US (25), Germany (14), France, Italy, Mexico, Spain, (4 each), Denmark (3); the remaining 9 cases originated from 9 different countries; Cases Seriousness: 138; Seriousness criteria for the total 138 cases: Medically significant (71, of which 8 also serious for disability), Hospitalization required (non-fatal/non-life threatening) (16, of which 1 also serious for disability), Life threatening (13, of which 7 were also serious for hospitalization), Death (38). Gender: Females (73), Males (57), Unknown (8); Age (n=132) ranged from 21 to 100 years (mean = 57.2 years, median = 59.5); Case outcome: fatal (38), resolved/resolving (26), not resolved (65), resolved with sequelae (1), unknown (8); Of the 317 relevant events, the most frequently reported PTs (≥2%) were: Drug ineffective (135), Dyspnoea (53), Diarrhoea (30), COVID-19 pneumonia (23), Vomiting (20), Respiratory failure (8), and Seizure (7). Conclusion: VAED may present as severe or unusual clinical manifestations of COVID-19. Overall, there were 37 subjects with suspected COVID-19 and 101 subjects with confirmed COVID-19 following one or both doses of the vaccine; 75 of the 101 cases were severe, resulting in hospitalisation, disability, life-threatening consequences or death. None of the 75 cases could be definitively considered as VAED/VAERD. In this review of subjects with COVID-19 following vaccination, based on the current evidence, VAED/VAERD remains a theoretical risk for the vaccine. Surveillance will continue.

a. Search criteria: Standard Decreased Therapeutic Response Search AND PTs Dyspnoea; Tachypnoea; Hypoxia; COVID 19 pneumonia; Respiratory Failure; Acute Respiratory Distress Syndrome; Cardiac Failure; Cardiogenic shock; Acute myocardial infarction; Arrhythmia; Myocarditis; Vomiting; Diarrhoea; Abdominal pain; Jaundice; Acute hepatic failure; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Peripheral Ischaemia; Vasculitis; Shock; Acute kidney injury; Renal failure; Altered state of consciousness; Seizure; Encephalopathy; Meningitis; Cerebrovascular accident; Thrombocytopenia; Disseminated intravascular coagulation; Chillblains; Erythema multiforme; Multiple organ dysfunction syndrome; Multisystem inflammatory syndrome in children.

表 5. 重要な潜在的リスク（page11）

トピック	説明
重要な潜在的リスク	**認可後の症例評価（2021 年 2 月 28 日までの累計） 報告期間中の総件数（N=42086）**
ワクチン関連強化型疾患（VAED）、ワクチン関連強化型呼吸器疾患（VAERD）を含む	VAED/VAERD の症例として確認された認可後の有害事象報告はないため、現時点では観測データはありません。VAED の予想発生率を設定することは困難であるため、現時点では、利用可能なデータに基づいて意味のある観察／予想分析を行うことはできません。このような解析の実施可能性は、ウイルスに関するデータが増加し、ワクチンの安全性に関するデータが蓄積されるにつれて、継続的に再評価されるでしょう。 本報告書では、VAED の可能性のある症例を特定するために、ワクチンの効果の欠如を示す PT と、重症または非定型の COVID-19[a]を示す可能性のある PT を検索基準としています。 英国における規則 174 に基づく最初の緊急供給の一時承認（2020 年 12 月 1 日）以降、2021 年 2 月 28 日まで、317 例の潜在的な関連事象を報告する 138 例[PM データセット全体の 0.33%]が検索されました。 発生国：英国（71）、米国（25）、ドイツ（14）、フランス、イタリア、メキシコ、スペイン、（各 4）、デンマーク（3）、残り 9 例は異なる 9 カ国から発生しました。 症例の深刻度：138 全 138 症例の重症度基準。医学的に重要（71 例、うち 8 例は重篤な障害）、入院が必要（非致死的/非生命的）（16 例、うち 1 例は重篤な障害）、生命を脅かす（13 例、うち 7 例は重篤な入院）、死亡（38）。 性別：女性（73）、男性（57）、不明（8）。 年齢（n=132）は 21 歳から 100 歳まで（平均=57.2 歳、中央値=59.5）。 症例転帰：致命的（38）、解決・解消（26）、解決せず（65）、後遺症を伴う解決（1）、不明（8）。 317 例の関連事象のうち、最も多く報告された PT（2%以上）は以下のとおりでした。317 例の関連事象のうち、2%以上で報告された主な事象は、薬剤無効（135）、呼吸困難（53）、下痢（30）、COVID-19 肺炎（23）、嘔吐（20）、呼吸不全（8）、痙攣（7）で、薬剤無効の報告割合が高かったです。

	結論 VAED は、COVID-19 の重症または異常な臨床症状として現れることがあります。全体として、1 回または 2 回のワクチン接種後に COVID-19 が疑われた被験者は 37 人、COVID-19 が確認された被験者は 101 人であり、101 例中 75 例が入院、障害、生命を脅かす結果、または死亡に至る重症でした。75 例のうち、VAED/VAERD と確定的に判断できたものはありませんでした。 ワクチン接種後に COVID-19 を発症した被験者のこのレビューでは、現在の証拠に基づいて、VAED/VAERD は依然としてワクチンの理論的リスクであるとされています。サーベイランスは継続されます。

a. 検索条件：標準治療反応低下検索 AND PT 呼吸困難；頻呼吸；低酸素；COVID 19 肺炎；呼吸不全；急性呼吸窮迫症候群；心不全；心原性ショック；急性心筋梗塞；不整脈；心筋炎；嘔吐；下痢；腹痛；黄疸；急性肝不全；深部静脈血栓症；肺塞栓症。末梢虚血；血管炎；ショック；急性腎障害；腎不全；意識障害；痙攣；脳症；髄膜炎；脳血管障害；血小板減少；播種性血管内凝固症候群；凍瘡；多形紅斑；多臓器不全症候群；小児の多臓器炎症性症候群。

Table 6. Description of Missing Information

Topic	Description
Missing Information	**Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)**
Use in Pregnancy and lactation	• Number of cases: 413[a] (0.98% of the total PM dataset); 84 serious and 329 non-serious; • Country of incidence: US (205), UK (64), Canada (31), Germany (30), Poland (13), Israel (11); Italy (9), Portugal (8), Mexico (6), Estonia, Hungary and Ireland, (5 each), Romania (4), Spain (3), Czech Republic and France (2 each), the remaining 10 cases were distributed among 10 other countries. Pregnancy cases: 274 cases including: • 270 mother cases and 4 foetus/baby cases representing 270 unique pregnancies (the 4 foetus/baby cases were linked to 3 mother cases; 1 mother case involved twins). • Pregnancy outcomes for the 270 pregnancies were reported as spontaneous abortion (23), outcome pending (5), premature birth with neonatal death, spontaneous abortion with intrauterine death (2 each), spontaneous abortion with neonatal death, and normal outcome (1 each). No outcome was provided for 238 pregnancies (note that 2 different outcomes were reported for each twin, and both were counted). • 146 non-serious mother cases reported exposure to vaccine in utero without the occurrence of any clinical adverse event. The exposure PTs coded to the PTs Maternal exposure during pregnancy (111), Exposure during pregnancy (29) and Maternal exposure timing unspecified (6). Trimester of exposure was reported in 21 of these cases: 1st trimester (15 cases), 2nd trimester (7), and 3rd trimester (2). • 124 mother cases, 49 non-serious and 75 serious, reported clinical events, which occurred in the vaccinated mothers. Pregnancy related events reported in these cases coded to the PTs Abortion spontaneous (25), Uterine contraction during pregnancy, Premature rupture of membranes, Abortion, Abortion missed, and Foetal death (1 each). Other clinical events which occurred in more than 5 cases coded to the PTs Headache (33), Vaccination site pain (24), Pain in extremity and Fatigue (22 each), Myalgia and Pyrexia (16 each), Chills (13) Nausea (12), Pain (11), Arthralgia (9), Lymphadenopathy and Drug ineffective (7 each), Chest pain, Dizziness and Asthenia (6 each), Malaise and COVID-19 (5 each). Trimester of exposure was reported in 22 of these cases: 1st trimester (19 cases), 2nd trimester (1 case), 3rd trimester (2 cases). • 4 serious foetus/baby cases reported the PTs Exposure during pregnancy, Foetal growth restriction, Maternal exposure during pregnancy, Premature baby (2 each), and Death neonatal (1). Trimester of exposure was reported for 2 cases (twins) as occurring during the 1st trimester. Breast feeding baby cases: 133, of which: • 116 cases reported exposure to vaccine during breastfeeding (PT Exposure via breast milk) without the occurrence of any clinical adverse events; • 17 cases, 3 serious and 14 non-serious, reported the following clinical events that occurred in the infant/child exposed to vaccine via breastfeeding: Pyrexia (5), Rash (4), Infant irritability (3), Infantile vomiting, Diarrhoea, Insomnia, and Illness (2 each), Poor feeding infant, Lethargy, Abdominal discomfort, Vomiting, Allergy to vaccine, Increased appetite, Anxiety, Crying, Poor quality sleep, Eructation, Agitation, Pain and Urticaria (1 each). Breast feeding mother cases (6): • 1 serious case reported 3 clinical events that occurred in a mother during breast feeding (PT Maternal exposure during breast feeding); these events coded to the PTs Chills, Malaise, and Pyrexia • 1 non-serious case reported with very limited information and without associated AEs.

表 6. 不足している情報の説明 （page12）

トピック	説明
欠落情報	**認可後の症例評価（2021 年 2 月 28 日までの累計） 報告期間中の総件数（N=42086）**
妊娠中・授乳中の使用について	●症例数 413[a]（PM データセット全体の 0.98%）; 重症 84 例、非重症 329 例。 ●発生国：米国（205）、英国（64）、カナダ（31）、ドイツ（30）、ポーランド（13）、イスラエル（11）、イタリア（9）、ポルトガル（8）、メキシコ（6）、エストニア、ハンガリー、アイルランド（各 5）、ルーマニア（4）、スペイン（3）、チェコ、フランス（各 2）で、残りの 10 件はその他の 10 カ国に分散しています。 妊娠例：以下の 274 例 ●母体 270 例、胎児・赤ちゃん 4 例、合計 270 例の妊娠（胎児・赤ちゃん 4 例は母体 3 例と関連し、母体 1 例は双子でした）。 ●270 件の妊娠の結果は、自然流産（23）、結果保留（5）、新生児死亡を伴う早産、子宮内死亡を伴う自然流産（各 2）、新生児死亡を伴う自然流産、正常（各 1）でした。238 件の妊娠については転帰が記載されていません（なお、双子についてはそれぞれ 2 種類の転帰が報告されており、両方がカウントされています）。 ●非重症母体例 146 例は、臨床的有害事象の発生なしに子宮内でのワクチンへの曝露を報告しました。曝露 PT は、妊娠中の母体曝露（111）、妊娠中の曝露（29）、母体曝露時期未指定（6）にコード化されました。このうち 21 例で曝露のトリメスターが報告されました。第 1 期（15 例）、第 2 期（7）、第 3 期（2）でした。 ●母親症例 124 例（非重症 49 、重症 75 ）には、ワクチン接種を受けた母親で発生した臨床事象が報告されました。これらの症例で報告された妊娠関連事象は、自然流産（25）、妊娠中の子宮収縮、膜早期破裂、中絶、中絶失敗、胎児死亡（各 1）に分類されました。その他の臨床事象で 5 例以上に発現したものは、頭痛（33）、接種部位痛（24 例）、四肢痛、疲労（各 22）、筋肉痛、発熱（各 16）、悪寒（13）悪心（12）、疼痛（11）、関節痛（9）、リンパ節症、薬剤無効（各 7）、胸痛、眩暈、無力（各 6）、倦怠感、COVID-19（各 5）等とし、PT に分類されました。曝露期間については、22 例で報告されています。第 1 期（19）、第 2 期（1）、第 3 期（2）。

	●妊娠中の曝露、胎児発育遅延、妊娠中の母体曝露、未熟児（各 2）、新生児死亡（1）の重篤な胎児・乳児例が 4 例報告されました。曝露時期については、2 例（双子）が妊娠第 1 期と報告されています。 母乳育児例：133 例のうち、 ●母乳育児中のワクチン曝露（PT Exposure via breast milk）は 116 例で、臨床的有害事象の発現はありませんでした。 ●母乳育児でワクチンに曝露された乳児・小児に発現した以下の臨床的事象を報告した症例は 17 例（重篤 3、非重篤 14）。発熱（5）、発疹（4）、乳児過敏症（3）、乳児嘔吐、下痢、不眠、体調不良（各 2）、哺乳不良、無気力、腹部不快感、嘔吐、ワクチンアレルギー、食欲増進、不安、泣く、睡眠の質低下、発疹、興奮、疼痛、蕁麻疹（各 1 件）。 授乳婦の症例（6）。 ●授乳中の母親の症例（6）：重篤な症例 1 例は、授乳中の母親（授乳中の母親の曝露）に生じた 3 つの臨床事象を報告し、これらの事象は、悪寒、倦怠感、発熱と記録されました。 ●非重篤な症例が 1 例報告されましたが、情報は非常に限られており、関連する有害事象はありませんでした。

Table 6. Description of Missing Information

Topic	Description
Missing Information	**Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)**
	• In 4 cases (3 non-serious; 1 serious) Suppressed lactation occurred in a breast feeding women with the following co-reported events: Pyrexia (2), Paresis, Headache, Chills, Vomiting, Pain in extremity, Arthralgia, Breast pain, Scar pain, Nausea, Migraine, Myalgia, Fatigue and Breast milk discolouration (1 each). Conclusion: There were no safety signals that emerged from the review of these cases of use in pregnancy and while breast feeding.
Use in Paediatric Individuals <12 Years of Age	Paediatric individuals <12 years of age • Number of cases: 34[d] (0.1% of the total PM dataset), indicative of administration in paediatric subjects <12 years of age; • Country of incidence: UK (29), US (3), Germany and Andorra (1 each); • Cases Seriousness: Serious (24), Non-Serious (10); • Gender: Females (25), Males (7), Unknown (2); • Age (n=34) ranged from 2 months to 9 years, mean = 3.7 years, median = 4.0; • Case outcome: resolved/resolving (16), not resolved (13), and unknown (5). • Of the 132 reported events, those reported more than once were as follows: Product administered to patient of inappropriate age (27, see Medication Error), Off label use (11), Pyrexia (6), Product use issue (5), Fatigue, Headache and Nausea (4 each), Vaccination site pain (3), Abdominal pain upper, COVID-19, Facial paralysis, Lymphadenopathy, Malaise, Pruritus and Swelling (2 each). Conclusion: No new significant safety information was identified based on a review of these cases compared with the non-paediatric population.
Vaccine Effectiveness	Company conventions for coding cases indicative of lack of efficacy: The coding conventions for lack of efficacy in the context of administration of the COVID-19 vaccine were revised on 15 February 2021, as shown below: • PT "Vaccination failure" is coded when ALL of the following criteria are met: o The subject has received the series of two doses per the dosing regimen in local labeling. o At least 7 days have elapsed since the second dose of vaccine has been administered. o The subject experiences SARS-CoV-2 infection (confirmed laboratory tests). • PT "Drug ineffective" is coded when either of the following applies: o The infection is not confirmed as SARS-CoV-2 through laboratory tests (irrespective of the vaccination schedule). This includes scenarios where LOE is stated or implied, e.g., "the vaccine did not work", "I got COVID-19". o It is unknown: ▪ Whether the subject has received the series of two doses per the dosing regimen in local labeling; ▪ How many days have passed since the first dose (including unspecified number of days like" a few days", "some days", etc.); ▪ If 7 days have passed since the second dose; o The subject experiences a vaccine preventable illness 14 days after receiving the first dose up to and through 6 days after receipt of the second dose. Note: after the immune system as had sufficient time (14 days) to respond to the vaccine, a report of COVID-19 is considered a potential lack of efficacy even if the vaccination course is not complete. Summary of the coding conventions for onset of vaccine preventable disease versus the vaccination date:

表 6. 不足している情報の説明 （page13）

トピック	説明
欠落情報	**認可後の症例評価（2021 年 2 月 28 日までの累計） 報告期間中の総件数（N=42086）**
	●4 例（非重症 3 例、重症 1 例）授乳婦に泌乳抑制が発生した 以下の共同報告事象を伴います。発熱（2）、知覚異常、頭痛、悪寒、嘔吐、疼痛（2） 四肢の痛み、関節痛、乳房痛、瘢痕痛、吐き気、片頭痛、筋肉痛、疲労感、そして 母乳の変色（各 1）。 結論：これらの妊娠中および授乳中の使用例の検討から、安全性に関するシグナルは出現しませんでした。
使用方法 小児 個人 <12 歳未満 年齢	<u>小児（12 歳未満）</u> ●症例数：34[d]（PM データセットの 0.1%）であり、12 歳未満の小児への投与が示唆されています。 ●発生国：イギリス（29）、アメリカ（3）、ドイツ、アンドラ（各 1）。 ●症例数 深刻度：重篤（24）、非重篤（10）。 ●性別：女性（25）、男性（7）、不明（2）。 ●年齢（n=34）は 2 ヶ月から 9 年、平均=3.7 年、中央値=4.0。 ●症例転帰：解決/解決済み（16）、解決していない（13）、不明（5）。 ●報告された 132 件の事象のうち、2 回以上報告されたものは以下のとおりです。年齢不適格者への投与（27、投薬過誤の項参照）、適応外使用（11）、発熱（6）、製品使用上の問題（5）、疲労、頭痛、悪心（各 4）、接種部位の疼痛（3）、腹部痛上部、COVID-19、顔面麻痺、リンパ節症、倦怠感（2）、痒み、腫れ（各 2）。 結論：これらの症例の検討から、非小児集団と比較して新たな重要な安全性情報は確認されませんでした。
ワクチン 有効性	有効性の欠如を示す症例のコード化のための会社の慣例： COVID-19 ワクチン投与に伴う有効性欠如のコード化規約：COVID-19 ワクチンの 2021 年 2 月 15 日、COVID-19 ワクチン投与に伴う有効性の欠如のコード化規約が以下のように改訂されました。

	●PT「ワクチン接種失敗」は、以下の条件を全て満たす場合にコード化される。 o 被験者は、現地の添付文書に記載されている投与法に従って、2 回の連続投与を受けた。 o 2 回目のワクチン投与から少なくとも 7 日間が経過している。 o 対象者が SARS-CoV-2 感染を経験した（臨床検査で確認された）。 ●PT「薬剤無効」は、以下のいずれかに該当する場合にコード化される。 o 実験室検査で SARS-CoV-2 感染が確認されない。（ワクチン接種のスケジュールに関係なく）。これには、LOE が設定されているシナリオが含まれる。例えば、「ワクチンが効かなかった」、「COVID-19 を受けた」など、記載または暗示されている。 o 不明である。 ●被験者が現地の添付文書に記載されている投与法に従って 2 回の連続投与を受けたかどうか。 ●初回投与から何日経過しているか（不特定多数に投与している場合を含む数日」「数日」などの日数）。 ●2 回目の投与から 7 日経過している場合。 o 1 回目の投与後 14 日目から 2 回目の投与後 6 日目までに、ワクチンで予防可能な疾病を経験した場合。 注：免疫系がワクチンに反応するのに十分な時間（14 日間）が経過した後、ワクチン接種コースが完了していなくても、COVID-19 の報告は効果不足の可能性があるとみなされます。 ワクチンで予防可能な疾患の発症とワクチン接種日のコード化規約のまとめ：

Table 6. Description of Missing Information

Topic	Description
Missing Information	**Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021)** **Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)**

1st dose (day 1-13)	From day 14 post 1st dose to day 6 post 2nd dose	Day 7 post 2nd dose
Code only the events describing the SARS-CoV-2 infection	Code "Drug ineffective"	Code "Vaccination failure"
Scenario Not considered LOE	Scenario considered LOE as "Drug ineffective"	Scenario considered LOE as "Vaccination failure"

Lack of efficacy cases

- Number of cases: 1665[b] (3.9 % of the total PM dataset) of which 1100 were medically confirmed and 565 non medically confirmed;
- Number of lack of efficacy events: 1665 [PT: Drug ineffective (1646) and Vaccination failure (19)[f]].
- Country of incidence: US (665), UK (405), Germany (181), France (85), Italy (58), Romania (47), Belgium (33), Israel (30), Poland (28), Spain (21), Austria (18), Portugal (17), Greece (15), Mexico (13), Denmark (8), Canada (7), Hungary, Sweden and United Arab Emirates (5 each), Czech Republic (4), Switzerland (3); the remaining 12 cases originated from 9 different countries.
- COVID-19 infection was suspected in 155 cases, confirmed in 228 cases, in 1 case it was reported that the first dose was not effective (no other information).
- COVID-19 infection (suspected or confirmed) outcome was reported as resolved/resolving (165), not resolved (205) or unknown (1230) at the time of the reporting; there were 65 cases where a fatal outcome was reported.

Drug ineffective cases (1649)

- Drug ineffective event seriousness: serious (1625), non-serious (21)[c];
- Lack of efficacy term was reported:
  - after the 1st dose in 788 cases
  - after the 2nd dose in 139 cases
  - in 722 cases it was unknown after which dose the lack of efficacy occurred.
- Latency of lack of efficacy term reported after the first dose was known for 176 cases:
  - Within 9 days: 2 subjects;
  - Within 14 and 21 days: 154 subjects;
  - Within 22 and 50 days: 20 subjects;
- Latency of lack of efficacy term reported after the second dose was known for 69 cases:
  - Within 0 and 7 days: 42 subjects;
  - Within 8 and 21 days: 22 subjects;
  - Within 23 and 36 days: 5 subjects.
- Latency of lack of efficacy term reported in cases where the number of doses administered was not provided, was known in 409 cases:
  - Within 0 and 7 days after vaccination: 281 subjects.
  - Within 8 and 14 days after vaccination: 89 subjects.
  - Within 15 and 44 days after vaccination: 39 subjects.

According to the RSI, individuals may not be fully protected until 7 days after their second dose of vaccine, therefore for the above 1649 cases where lack of efficacy was reported after the 1st dose or the

表 6. 不足している情報の説明 （page14）

<table>
<tr><th>トピック</th><th>説明</th></tr>
<tr><td>欠落情報</td><td>認可後の症例評価(2021 年 2 月 28 日までの累計)
報告期間中の総件数(N=42086)</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>1 回目投与(1 日目～13 日目)</td><td>1 回目の投与後 14 日目から 2 回目の投与後 6 日目まで</td><td>2 回目投与後 7 日目</td></tr>
<tr><td>SARS-CoV-2 感染を説明する事象のみをコード化する。</td><td>コード ”薬効がない”</td><td>コード ”ワクチン接種の失敗”</td></tr>
<tr><td>シナリオ LOE としない</td><td>“薬効がない”として LOE とされたシナリオ</td><td>LOE と考えられるシナリオ ”ワクチン接種の失敗”</td></tr>
</table>

有効性に欠けるケース
●症例数:1665[b](PM データ全体の 3.9%)うち医学的に確認されたものは 1,100 例、医学的に確認されていないものは 565 例。
●有効性欠如事象の数 1,665 件 [PT: 薬剤が効かない(1646)、ワクチン接種の失敗(19)[f]]。
●発生国:米国(665)、英国(405)、ドイツ(181)、フランス(85)、イタリア(58)、ルーマニア(47)、ベルギー(33)、イスラエル(30)、ポーランド(28)、スペイン(21)、オーストリア(18)、ポルトガル(17)、ギリシャ(15)、メキシコ(13)、デンマーク(8)、カナダ(7)、ハンガリー、スウェーデンおよびアラブ首長国連邦(各 5)、チェコ(4)、スイス(3)で、残り 12 症例は異なる 9 か国での発生です。
●COVID-19 の感染が疑われたのは 155 例、確認されたのは 228 例で、1 例では初回投与の効果がなかったと報告されています(その他の情報はなし)。
●COVID-19 感染(疑いまたは確認)の転帰は、報告時点では解決・解消(165 例)、未解決(205 例)、不明(1,230 例)と報告され、致死的転帰が報告された症例は 65 例でした。

薬効がない症例(1649 例)
●薬物の効果のない事象の深刻度:重篤(1,625)、非重篤(21)[e];
●有効期間の欠如が報告されています。</td></tr>
</table>

	o 1 回目の投与後 788 例 o 2 回目の投与後 139 例 o 722 例では、どの投与後に有効性が欠如したのか不明でした。 ●初回投与後に報告された有効性欠如期間の経過が判明したのは 176 例でした。 o 9 日以内：2 例 o 14 日以内と 21 日以内：154 例 o 22 日以上 50 日以内：20 例 ●2 回目の投与後、効果不十分となるまでの期間が判明した症例は 69 例でした。 o 0 日以内と 7 日以内：42 例 o 8 日以内と 21 日以内：22 例 o 23 日以内と 36 日以内：5 例 ●投与回数が記載されていない症例で報告されている有効性欠如期間については、409 例で判明しました。 o ワクチン接種後 0 日以内と 7 日以内：281 例 o ワクチン接種後 8 日以内と 14 日以内：89 例 o 接種後 15 日以内と 44 日以内：39 例 RSI によると、2 回目のワクチン接種後 7 日目までは完全に保護されない可能性があるため、1 回目または 2 回目の接種後に効果がないと報告された上記 1,649 例については、ワクチンの効果不十分というよりも、COVID19 の同時感染または未診断の症状、あるいは完全接種ではない個人における感染である可能性があります。

Table 6. Description of Missing Information

Topic	Description
Missing Information	**Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)**
	2nd dose, the reported events may represent signs and symptoms of intercurrent or undiagnosed COVID-19 infection or infection in an individual who was not fully vaccinated, rather than vaccine ineffectiveness. ***Vaccination failure cases (16)*** • Vaccination failure seriousness: all serious; • Lack of efficacy term was reported in all cases after the 2nd dose: • Latency of lack of efficacy was known for 14 cases: o Within 7 and 13 days: 8 subjects; o Within 15 and 29 days: 6 subjects. COVID-19 (10) and Asymptomatic COVID-19 (6) were the reported vaccine preventable infections that occurred in these 16 cases. Conclusion: No new safety signals of vaccine lack of efficacy have emerged based on a review of these cases.

a. From a total of 417 cases, 4 cases were excluded from the analysis. In 3 cases, the MAH was informed that a 33-year-old and two unspecified age pregnant female patients were scheduled to receive bnt162b2 (PT reported Off label use and Product use issue in 2 cases; Circumstance or information capable of leading to medication error in one case). One case reported the PT Morning sickness; however, pregnancy was not confirmed in this case.

b. 558 additional cases retrieved in this dataset were excluded from the analysis; upon review, 546 cases cannot be considered true lack of efficacy cases because the PT Drug ineffective was coded but the subjects developed SARS-CoV-2 infection during the early days from the first dose (days 1 – 13); the vaccine has not had sufficient time to stimulate the immune system and, consequently, the development of a vaccine preventable disease during this time is not considered a potential lack of effect of the vaccine; in 5 cases the PT Drug ineffective was removed after data lock point (DLP) because the subjects did not develop COVID-19 infection; in 1 case, reporting Treatment failure and Transient ischaemic attack, the Lack of efficacy PT did not refer to BNT162b2 vaccine; 5 cases have been invalidated in the safety database after DLP; 1 case has been deleted from the discussion because the PTs reported Pathogen resistance and Product preparation issue were not indicative of a lack of efficacy. to be eliminated.

c. Upon review, 31 additional cases were excluded from the analysis as the data reported (e.g. clinical details, height, weight, etc.) were not consistent with paediatric subjects

d. Upon review, 28 additional cases were excluded from the analysis as the data reported (e.g. clinical details, height, weight, etc.) were not consistent with paediatric subjects.

e. Different clinical outcomes may be reported for an event that occurred more than once to the same individual

f. In 2 cases the PT Vaccination failure was replaced with Drug ineffective after DLP. Another case was not included in the discussion of the Vaccination failure cases because correct scheduling (21 days apart between the first and second dose) cannot be confirmed.

表 6. 不足している情報の説明 （page15）

トピック	説明
欠落情報	認可後の症例評価（2021 年 2 月 28 日までの累計） 報告期間中の総件数（N=42086）
	ワクチン接種失敗例（16） ●ワクチン接種の失敗の重大性：すべて重大。 ●有効性欠如期間は、2 回目以降の全例で報告されました。 ●有効性欠如の潜伏期間が判明したのは 14 例でした。 o 7 日以内と 13 日以内：8 例 o 15 日以内および 29 日以内：6 例 これらの 16 例で発生したワクチンによる予防可能な感染症は、COVID-19（10）および無症候性 COVID-19（6）であったと報告されています。 結論：これらの症例の検討から、ワクチンの有効性欠如に関する新たな安全性シグナルは出現していません。

a. 全 417 症例から、4 症例を解析対象から除外しました。3 例は、33 歳および年齢不詳の妊娠女性患者 2 名に bnt162b2 が投与される予定であることを MAH に報告されていました（PT は適応外使用および製品使用上の問題を 2 例、投薬ミスにつながることもある状況や情報が 1 例報告されています）。PT でつわりが報告された症例が 1 例ありましたが、この症例では妊娠が確認されませんでした。

b. このデータセットで検索された 558 例を解析から除外しました。検討の結果、546 例は、PT「薬効がない」がコード化されていますが、初回投与から数日の間に SARS-CoV-2 感染を発症しており（1 日～2 日）、真の効果不十分例とは言えません。また、COVID19 感染を発症しなかったため、データロックポイント（DLP）後に PT「薬効がない」が削除された症例が 5 例ありました。治療失敗と一過性脳虚血発作を報告した 1 例では、「有効性の欠如」PT は BNT162b2 ワクチンを指していません。5 例は DLP 後に安全性データベースで無効となったものを除外しました。

c. 検討の結果、報告されたデータ（臨床的詳細、身長、体重など）が小児の被験者と一致しないため、さらに 31 例を解析対象から除外しました。

d. 検討の結果、報告されたデータ（臨床的詳細、身長、体重など）が小児科の被験者と一致しないため、28 例が解析から除外しました。

e. 同一人物に複数回発生した事象について異なる臨床結果が報告される場合があります。

f. 2 例において、PT ワクチンの失敗が DLP 後に「薬効がない」に置き換えられていました。また、1 例は正しい接種スケジュール（1 回目と 2 回目の接種間隔が 21 日）の確認ができないため、接種失敗例の考察には含めませんでした。

3.1.3. Review of Adverse Events of Special Interest (AESIs)

Please refer to Appendix 1 for the list of the company's AESIs for BNT162b2.

The company's AESI list takes into consideration the lists of AESIs from the following expert groups and regulatory authorities: Brighton Collaboration (SPEAC), ACCESS protocol, US CDC (preliminary list of AESI for VAERS surveillance), MHRA (unpublished guideline).

The AESI terms are incorporated into a TME list and include events of interest due to their association with severe COVID-19 and events of interest for vaccines in general.

The AESI list is comprised of MedDRA PTs, HLTs, HLGTs or MedDRA SMQs and can be changed as appropriate based on the evolving safety profile of the vaccine.

Table 7 provides a summary review of cumulative cases within AESI categories in the Pfizer safety database. This is distinct from safety signal evaluations which are conducted and included, as appropriate, in the Summary Monthly Safety Reports submitted regularly to the FDA and other Health Authorities.

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs[a] **Category**	**Post-Marketing Cases Evaluation**[b] **Total Number of Cases (N=42086)**
Anaphylactic Reactions *Search criteria: Anaphylactic reaction SMQ (Narrow and Broad, with the algorithm applied), selecting relevant cases according to BC criteria*	Please refer to the Risk 'Anaphylaxis' included above in Table 4.
Cardiovascular AESIs *Search criteria: PTs Acute myocardial infarction; Arrhythmia; Cardiac failure; Cardiac failure acute; Cardiogenic shock; Coronary artery disease; Myocardial infarction; Postural orthostatic tachycardia syndrome; Stress cardiomyopathy; Tachycardia*	• Number of cases: 1403 (3.3% of the total PM dataset), of which 241 are medically confirmed and 1162 are non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (268), US (233), Mexico (196), Italy (141), France (128), Germany (102), Spain (46), Greece (45), Portugal (37), Sweden (20), Ireland (17), Poland (16), Israel (13), Austria, Romania and Finland (12 each), Netherlands (11), Belgium and Norway (10 each), Czech Republic (9), Hungary and Canada (8 each), Croatia and Denmark (7 each), Iceland (5); the remaining 30 cases were distributed among 13 other countries; • Subjects' gender: female (1076), male (291) and unknown (36); • Subjects' age group (n = 1346): Adult[c] (1078), Elderly[d] (266) Child[e] and Adolescent[f] (1 each); • Number of relevant events: 1441, of which 946 serious, 495 non-serious; in the cases reporting relevant serious events; • Reported relevant PTs: Tachycardia (1098), Arrhythmia (102), Myocardial infarction (89), Cardiac failure (80), Acute myocardial infarction (41), Cardiac failure acute (11), Cardiogenic shock and Postural orthostatic tachycardia syndrome (7 each) and Coronary artery disease (6); • Relevant event onset latency (n = 1209): Range from <24 hours to 21 days, median <24 hours;

3.1.3. 特に注目すべき有害事象（AESI）のレビュー

BNT162b2 に関する当社の AESI の一覧は、添付資料 1 をご参照ください。

当社の AESI 一覧は、以下の専門家グループ及び規制当局の AESI 一覧を考慮しています。ブライトン共同研究所（SPEAC）、ACCESS プロトコル、米国 CDC（VAERS サーベイランス用 AESI 予備リスト）、MHRA（未発表のガイドライン）。

AESI 用語は TME リストに組み込まれ、重篤な COVID-19 との関連から関心のある事象やワクチン一般に関心のある事象が含まれています。

AESI リストは MedDRA PT、HLT、HLGT または MedDRA SMQ で構成され、進化するワクチンの安全性プロファイルに基づき適宜変更することができます。

表 7 は、ファイザー安全性データベースの AESI カテゴリー内の累積症例の要約レビューです。これは、FDA やその他の保健当局に定期的に提出される Summary Monthly Safety Reports に適宜含まれる安全性シグナル評価とは異なるものです。

表 7. BNT162b2 の AESIs 評価

AESIs[a] 分類	**製造販売後事例評価[b]** **総件数（N=42086）**
アナフィラキシー反応 検索条件：アナフィラキシー反応 SMQ（Narrow and Broad、アルゴリズム適用）、BC 基準で該当する症例を選択。	表 4 のリスク「アナフィラキシー」をご参照ください。
循環器系 AESI 検索条件：PTs 急性心筋梗塞; 不整脈; 心不全; 急性心不全; 心原性ショック; 冠動脈疾患; 心筋梗塞; 体位性起立性頻脈症候群; ストレス性心筋症; 頻脈	●症例数：1403 例（PM データ全体の 3.3%）、うち 241 例が医学的に確認され、1162 例が非医学的に確認されたものです。 ●発生国：イギリス（268）、アメリカ（233）、メキシコ（196）、イタリア（141）、フランス（128）、ドイツ（102）、スペイン（46）、ギリシャ（45）、ポルトガル（37）、スウェーデン（20）、アイルランド（17）、ポーランド（16）、イスラエル（13）、オーストリア、ルーマニア、フィンランド（各 12）、オランダ（11）、ベルギーとノルウェー（各 10）、チェコ（9）、ハンガリーとカナダ（各 8）、クロアチアとデンマ

	ーク(各 7)、アイスランド(5)で、残りの 30 例はその他の 13 カ国に分散しています。 ●被験者の性別:女性(1076)、男性(291)、不明(36)。 ●被験者の年齢層(n = 1346):被験者の年齢層(n = 1346):成人[c](1078)、高齢者[d](266)、小児[e]および青年[f](各 1)。 ●関連事象数:1441 例のうち、関連する重篤な事象を報告した症例において、重篤な事象 946 例、非重篤な事象 495 例。 ●関連する PT が報告されている:頻脈(1098)、不整脈(102)、心筋梗塞(89)、心不全(80)、急性心筋梗塞(41)、急性心不全(11)、心原性ショック、起立性頻脈症候群(各 7)、冠動脈疾患(6)。 ●関連事象発症までの時間(n = 1209)。24 時間未満から 21 日までの範囲、中央値 24 時間未満。 関連事象の結果[g]:致死的(136)、解決/解消(767)、後遺症を伴う解決(21)、未解決(140)、不明(380)。 結論:この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。
COVID-19 AESIs 検索条件:Covid-19 SMQ(狭義・広義) OR PTs Ageusia; Anosmia	●症例数:3067 例(PM データ全体の 7.3%)、うち医学的に確認されたものは 1013 例、医学的に確認されていないものは 2054 例。 ●発症国:米国(1272)、英国(609)、ドイツ(360)、フランス(161)、イタリア(94)、スペイン(69)、ルーマニア(62)、ポルトガル(51)、ポーランド(50)、メキシコ(43)、ベルギー(42)、イスラエル(41)、スウェーデン(30)、オーストリア(27)、ギリシャ(24)、デンマーク(18)、チェコ共和国とハンガリー(各 17)、カナダ(12)、アイルランド(11)、スロバキア(9)、ラトビアおよびアラブ首長国連邦(各 6)で、残りの 36 例は他の 16 カ国に分散しています。 ●被験者の性別:女性(1650)、男性(844)、不明(573)。 ●被験者の年齢層(n=1880):年齢層(n=1880):成人(1315)、高齢者(560)、幼児[h]・青年(各 2)、小児(1)。 ●関連事象数:3359 例、うち重篤な事象 2585 例、非重篤 774 例。

	●最も頻繁に報告された関連 PT（1 回以上の発生）：COVID19（1927）、SARS-CoV-2 検査陽性（415）、COVID-19 疑い（270）、アゲウス症（228）、アノスミア（194）、SARS-CoV-2 抗体検査陰性（83）、SARS-CoV-2 に曝露された（62）、SARS-CoV-2 抗体検査陽性（53）、COVID-19 肺炎（51）。無症状 COVID-19（31）、コロナウイルス感染症（13）、SARS-CoV-2 への職業性曝露（11）、SARS-CoV-2 検査偽陽性（7）、コロナウイルス検査陽性（6）、SARS-CoV-2 検査陰性（3）、SARS-CoV-2 抗体検査（2）。 ●関連事象発症までの時間（n = 2070）。24 時間未満から 374 日までの範囲、中央値 5 日。 ●関連事象の転帰：致死的（136）、未解決（547）、解決/解決（558）、後遺症を伴う解決（9）、不明（2110）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。
皮膚科系 AESI 検索条件：PT 冷え症; 多形紅斑	●症例数：20 症例（PM データセット全体の 0.05%）、うち医学的に確認されたものが 15 症例、医学的に確認されていないものが 5 症例。 ●発生国：イギリス（8）、フランス、ポーランド（各 2）、残りの 8 件は他の 8 カ国に分散しています。 ●被験者の性別：女性（17）男性、不明（各 1）。 ●被験者の年齢層（n=19）：年齢層（n=19）：成人（18）、高齢者（1）。 ●関連事象数：20 例、重篤なもの 16 件、非重篤なもの 4 件 ●報告された関連 PT：多形紅斑（13）、チルブレイン（7） ●関連事象発症までの時間（n = 18）。24 時間未満から 17 日までの範囲、中央値 3 日。 ●関連事象の結果：解決/解消（7）、未解決（8）、不明（6）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。

血液学的 AESI 検索条件：白血球減少症 NEC（HLT）（Primary Path）OR 好中球減少症（HLT）（Primary Path）OR PTs 免疫性血小板減少症、血小板減少症 OR SMQ 出血用語（検査用語は除く	●症例数：932 例（PM データセット全体の 2.2%）、うち医学的に確認されたものが 524 例、医学的に確認されていないものが 408 例。 ●発生国：英国（343）、米国（308）、フランス（50）、ドイツ（43）、イタリア（37）、スペイン（27）、メキシコとポーランド（各 13）、スウェーデン（10）、イスラエル（9）、オランダ（8）、デンマーク、フィンランド、ポルトガル、アイルランド（各 7）、オーストリアとノルウェー（各 6）、クロアチア（4）、ギリシャ、ベルギー、ハンガリーとスイス（各 3）、キプロス、ラトビアとセルビア（2）で、残り 9 例は異なる 9 カ国が起源となるものです。 ●被験者の性別（n=898）：女性（676）、男性（222）。 ●被験者の年齢層（n=837）：年齢層（n=837）：成人（543）、高齢者（293）、乳幼児（1）。 ●関連事象数：1080 件、うち重篤なもの 681 件、非重篤なもの 399 例。 ●最も頻繁に報告された関連 PT（≥ 15 発生）：鼻出血（127）、挫傷（112）、接種部位打撲（96）、接種部位出血（51）、点状出血（50）、出血（42）、血便（34）、血小板減少（33）、接種部位血腫（32）、結膜出血、膣出血（各 29）。血腫・喀血・月経痛（各 27） 吐血（25） 眼出血（23） 直腸出血（22） 免疫性血小板減少症（20） 血尿あり（19） 血尿・好中球減少・紫斑（各 16） 下痢性出血（15）。 ●関連事象発症までの時間（n = 787）：24 時間未満から 33 日までの範囲、中央値＝1 日。 ●関連事象の結果：致命的（34）、解決/解決（393）、後遺症を伴う解決（17）、未解決（267）、不明（371）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。
肝性 AESI 検索条件：肝臓関連の調査、徴候、症状（SMQ）（Narrow and Broad）OR PT 肝障害	●症例数 ：0 例（PM データ全体の 0.2%）、うち医学的に確認されたものが 54 例、医学的に確認されていないものが 16 例。 ●発生国：イギリス（19）、アメリカ（14）、フランス（7）、イタリア（5）、ドイツ（4）、ベルギー、メキシコ、スペイン（各 3）、オーストリア、アイスランド（各 2）、残りの 8 例は 8 カ国から発生。 ●被験者の性別：女性（43）、男性（26）、不明（1）。

	●被験者の年齢層（n=64）。年齢層（n=64）：成人（37）、高齢者（27）。 ●関連事象数：94 例、うち重篤 53 例、非重篤 41 例。 ●最も頻繁に報告された関連 PT（≥ 3）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（16）、トランスアミナーゼ増加及び肝痛（各 9）、肝機能検査値上昇（8）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常（各 7）、γ-グルタミン酸転移酵素増加及び肝酵素増加（各 6）、血液アルカリホスファターゼ増加及び肝障害（各 5）、腹水、血液ビリルビン増加及び高トランスミン血症（各 3）等です。 ●関連事象発症までの時間（n = 57）：24 時間未満から 20 日までの範囲、中央値 3 日。 ●関連事象の転帰：致死的（5）、解決/解消（27）、後遺症を伴う解決（1）、未解決（14）、不明（47）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続します。
顔面神経麻痺 検索条件：PTs 顔面神経麻痺, 顔面神経麻痺	症例数：449[i]（全 PM データセットの 1.07%）、医学的に確定したもの 314 例、非医学的に確定したもの 135 例。 ●発症国：米国（124）、英国（119）、イタリア（40）、フランス（27）、イスラエル（20）、スペイン（18）、ドイツ（13）、スウェーデン（11）、アイルランド（9）、キプロス（8）、オーストリア（7）、フィンランドとポルトガル（各 6）、ハンガリーとルーマニア（各 5）、クロアチアとメキシコ（各 4）、カナダ（3）、チェコ、マルタ、オランダ、ノルウェー、ポーランドとプエルトリコ（各 2）で、残り 8 例は 8 カ国から発生。 ●被験者の性別：女性（295 人）、男性（133 人）、不明（21 人）。 ●被験者の年齢層（n=411）。年齢層（n=411）：成人（313）、高齢者（96）、幼児[j]、小児（各 1）。 ●関連事象数[k]：453 例、うち重篤なもの 399 例、非重篤なもの 54 例。 ●報告された関連する PT：顔面神経麻痺（401）、顔面神経麻痺（64）。 ●関連事象発症までの時間（n = 404）：24 時間未満から 46 日までの範囲、中央値 2 日。

	●関連事象の結果：解決/解決済み（184）、後遺症を伴う解決済み（3）、解決していない（183）、不明（97）。 全体的な結論：今回の累積症例検討では、新たな安全性の問題は生じませんでした。サーベイランスは継続されます。因果関係の評価は、2021 年 4 月中旬頃に最終解析のために非盲検化される予定の臨床試験 C4591001 の追加データの入手後に、さらに評価する予定です。さらに、非介入安全性試験である C4591011 および C4591012 では、ワクチン接種者におけるベル麻痺のリスク上昇を検出するために、十分に大規模なワクチン接種者のデータを取得することが期待されます。これらの解析の実施スケジュールは、第 1 回中間報告（2021 年 6 月 30 日提出予定）までに試験データソースに取り込まれる被接種者集団の規模に基づいて設定される予定です。EMA によるプロトコル承認待ちの C4591021 試験も、このリスクに関する情報を提供することを目的としています。
免疫介在性/自己免疫性 AESI 検索条件：免疫・自己免疫疾患（SMQ）（広義・狭義） OR 自己免疫疾患 HLGT（一次パス） OR PTs サイトカイン放出症候群; サイトカインストーム; 過敏性疾患	●症例数：1050 例（PM データ全体の 2.5%）、うち医学的に確認されたものが 760 例、医学的に確認されていないものが 290 例です。 ●発症国（10 例以上）：英国（267）、米国（257）、イタリア（70）、フランスとドイツ（各 69）、メキシコ（36）、スウェーデン（35）、スペイン（32）、ギリシャ（31）、イスラエル（21）、デンマーク（18）、ポルトガル（17）、オーストリアとチェコ共和国（各 16）、カナダ（12）、フィンランド（10）。残りの 74 例は、24 カ国から発生しました。 ●被験者の性別（n=682）：女性（526）、男性（156）。 ●被験者の年齢層（n=944）。成人（746）、高齢者（196）、青少年（2）。 ●関連事象数：1077 例、うち重篤なもの 780 例、重篤でないもの 297 例。 ●主な関連事象（10 例以上）：過敏症（596）、末梢神経障害（49）、心膜炎（32）、心筋炎（25）、皮膚炎（24）、糖尿病及び脳炎（各 16）、乾癬（14）、水疱性皮膚炎（13）、自己免疫疾患及びレイノー現象（各 11）。

	●関連事象発症までの時間（n = 807）：24 時間未満から 30 日までの範囲、中央値 24 時間未満。 ●関連事象の経過：解決/解決（517）、未解決（215）、致死的（12）、後遺症を伴う解決（22）、不明（312）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。
筋骨格系 AESI 検索条件：PTs 関節痛; 関節炎; 関節炎細菌; 慢性疲労症候群; 多関節炎; 多発性神経炎; ウイルス後疲労症候群; リウマチ性関節炎	●症例数：3600 例（PM データ全体の 8.5%）、うち医学的に確認されたものが 2045 例、医学的に確認されていないものが 1555 例。 ●発症国：イギリス（1406）、アメリカ（1004）、イタリア（285）、メキシコ（236）、ドイツ（72）、ポルトガル（70）、フランス（48）、ギリシャとポーランド（46）、ラトビア（33）、チェコ（32）、イスラエルとスペイン（26）、スウェーデン（25）、ルーマニア（24）、デンマーク（23）、フィンランドとアイルランド（各 19）、オーストリアとベルギー（各 18）、カナダ（16）、オランダ（14）、ブルガリア（12）、クロアチアとセルビア（各 9）、キプロスとハンガリー（各 8）、ノルウェー（7）、エストニアとプエルトリコ（各 6）、アイスランドとリトアニア（各 4）です。残りの 21 件は 11 カ国から発生しました。 ●被験者の性別（n=3471）：女性（2760）、男性（711）。 ●被験者の年齢層（n=3372）：年齢層（n=3372）：成人（2850）、高齢者（515）、子供（4）、思春期（2）、幼児（1）。 ●関連事象数：3640 例、うち重篤 1614 件、非重篤。 ●報告された関連する PT。関節痛（3525）、関節炎（70）、関節リウマチ（26）、多発性関節炎（5）、多発性神経炎、ウイルス後疲労症候群、慢性疲労症候群（各 4）、関節炎細菌（1）。 ●関連事象発症までの時間（n = 2968）：24 時間未満から 32 日までの範囲、中央値 1 日。 ●関連事象の転帰：解決/解決済み（1801）、未解決（959）、後遺症を伴って解決済み（49）、不明（853）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。

神経系 AESI(脱髄を含む) 検索条件:痙攣(SMQ)(広義・狭義) OR 脱髄(SMQ)(広義・狭義) OR PTs 運動失調;カタプレキシ;脳症;線維筋痛症;頭蓋内圧亢進;髄膜炎;無菌性髄膜炎;ナルコレプシー	●症例数:501 例(PM データ全体の 1.2%)、うち医学的に確認されたものは 365 例、医学的に確認されていないものは 136 例です。 ●発生国(≥ 9 例): 英国(157)、米国(68)、ドイツ(49)、メキシコ(35)、イタリア(31)、フランス(25)、スペイン(18)、ポーランド(17)、オランダとイスラエル(各 15)、スウェーデン(9)。残りの 71 例は、22 カ国からでした。 ●被験者の性別(n=478):女性(328)、男性(150)。 ●被験者の年齢層(n=478)。成人(329)、高齢者(149)。 ●関連事象数:542 例、うち重篤 515 例、非重篤 27 例。 ●最も頻繁に報告された関連 PT(> 2 発生)は以下の通り。発作(204)、てんかん(83)、全般性強直間代性発作(33)、ギラン・バレー症候群(24)、線維筋痛症と三叉神経痛(各 17)、熱性けいれん(15)、てんかん状態(12)、オーラと横紋筋炎(各 11 件)、多発性硬化症再発と視神経炎(各 10)です。小発作・強直性痙攣(各 9)、運動失調(8)、脳症・強直間代性運動(各 7)、口から泡(5)、多発性硬化症・ナルコレプシー・部分発作(各 4)、悪感覚・脱髄・髄膜炎・発作後状態・発作様現象・舌咬合(各 3)などでした。 ●関連事象の発症までの時間(n = 423):24 時間未満から 48 日までの範囲、中央値 1 日。 ●関連事象の転帰:致死的(16)、解決/解消(265)、後遺症を伴う解決(13)、未解決(89)、不明(161)。 結論:この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。
Other AESIs 検索条件:ルペスウイルス感染症(HLT)(一次パス) OR PTs 免疫後の有害事象;炎症;製造実験分析検査の問題;製造材料の問題;製造生産の問題;MERS-CoV 検査;MERS-CoV 検査陰	●症例数:8152 例(PM データ全体の 19.4%)、うち医学的に確認されたものは 4977 例、医学的に確認されなかったものは 3175 例です。 ●発生国(20 例以上):英国(2715)、米国(2421)、イタリア(710)、メキシコ(223)、ポルトガル(210)、ドイツ(207)、フランス(186)、スペイン(183)、スウェーデン(133)、デンマーク(127)、ポーランド(120)、ギリシャ(95)、イスラエル(79)、チェコ(76)、ルーマニア(57)、ハンガリー(53)、フィンランド(52)、ノルウェー(51)、ラトビア(49)、オーストリア(47)、クロアチア(42)、ベルギー(41)、カナダ(39)、アイルランド(34)、セルビア

性;MERS-CoV 検査陽性。中東呼吸器症候群;多臓器不全症候群;伝染病への職業性曝露;患者の隔離;製品入手の問題;製品流通の問題;製品供給の問題;発熱;検疫;SARS-CoV-1 テスト;SARS-CoV-1 テスト陰性;SARSCoV-1 テスト陽性	(28)、アイスランド(25)、オランダ(22)。残りの 127 例は 21 カ国からでした。 ●被験者の性別(n=7829):女性(5969)、男性(1860) ●被験者の年齢層(n=7479): 年齢層は、成人(6330)、高齢者(1125)、青年、小児(各 9)、幼児(6)でした。 ●関連事象数:8241 例、うち重篤な事象 3674 例、非重篤な事象 4568 例。 ●最も頻繁に報告された関連 PT(6 回発生)は以下の通り。発熱(7666)、帯状疱疹(259)、炎症(132)、口唇ヘルペス(80)、多臓器不全症候群(18)、ヘルペスウイルス感染(17)、単純ヘルペス(13)、眼部帯状疱疹(10)、眼部ヘルペスと帯状疱疹再活性化(各 6)。 ●関連事象の発症までの時間(n =6836):24 時間未満から 61 日までの範囲、中央値 1 日。 ●関連事象の転帰:致死的(96)、解決/解消(5008)、後遺症を伴う解決(84)、未解決(1429)、不明(1685)。 結論:この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。
妊娠関連 AESI 検索条件:PTs 羊膜腔感染症;帝王切開;先天異常;新生児死亡;子癇;胎児苦痛症候群;低出生体重児;妊娠中の母体曝露;前置胎盤;子癇前症;早産;死産;子宮破裂;前帯状絨毯	該当する事例については、表 6「欠落情報の説明」、「妊娠中および授乳中の使用」を参照してください。
腎臓の AESI 検索条件:PTs 急性腎障害;腎不全	●症例数:69 例(PM データ全体の 0.17%)、うち医学的に確認されたものが 57 例、医学的に確認されていないものが 12 例。 ●発生国:ドイツ(17)、フランスとイギリス(各 13)、アメリカ(6)、ベルギー、イタリアとスペイン(各 4)、スウェーデン(2)、オーストリア、カナダ、デンマーク、フィンランド、ルクセンブルグ、ノルウェー(各 1)。

	●被験者の性別：女性（46 名）、男性（23 名）。 ●被験者の年齢層（n=68）：成人（7）、高齢者（60）、乳幼児（1）。 ●関連事象数：70 例、すべて重篤。 ●報告された関連する PT。急性腎障害（40）、腎不全（30）。 ●関連事象の発症までの時間（n = 42）：24 時間未満から 15 日までの範囲、中央値 4 日。 ●関連事象の転帰：致死的（23）、解決/解消（10）、未解決（15）、不明（22）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。
呼吸器系 AESI 検索条件：下気道感染症 NEC（HLT）（一次パス）OR 呼吸不全（新生児を除く）（HLT）（一次パス）OR ウイルス性下気道感染症（HLT）（一次パス）OR PTs: 急性呼吸窮迫症候群, 気管内挿管, 低酸素症, 肺出血, 呼吸器疾患, 重症急性呼吸器症候群	●症例数：130 例（PM データ全体の 0.3%）、うち医学的に確認されたものは 107 例。 ●発生国：イギリス（20）、フランス（18）、アメリカ（16）、ドイツ（14）、スペイン（13）、ベルギー、イタリア（9）、デンマーク（8）、ノルウェー（5）、チェコ、アイスランド（各 3）、残り 12 例は 8 カ国で発生しました。 ●被験者の性別（n=130）：女性（72）、男性（58）。 ●被験者の年齢層（n=126）：高齢者（78 人）、成人（47 人）、青年（1 人）。 ●関連事象数：137 例、うち重篤なもの 126 例、非重篤なもの 11 例。 ●報告された関連する PT：呼吸不全（44）、低酸素症（42）、呼吸器障害（36）、急性呼吸窮迫症候群（10）、慢性呼吸器症候群（3）、重症急性呼吸器症候群（3 症候群（2）である。 ●関連イベント発症潜時（n=102）：24 時間未満から 18 日までの範囲、中央値 1 日。 ●関連事象の転帰：致死的（41）、解決・解消（47）、未解決（18）、不明（31）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。

血栓塞栓症事象 検索条件：脳卒中 AESI としてレビューされた PT を除く、塞栓症および血栓症（HLGT）（一次パス）、または PT 深部静脈血栓症；播種性血管内凝固症候群；塞栓症；静脈性塞栓症；肺塞栓症	●症例数：151 例（PM データ全体の 0.3%）、うち医学的に確認されたものが 111 例、医学的に確認されていないものが 40 例。 ●発症国：イギリス（34）、アメリカ（31）、フランス（20）、ドイツ（15）、イタリアとスペイン（各 6）、デンマークとスウェーデン（各 5）、オーストリア、ベルギーとイスラエル（各 3）、カナダ、キプロス、オランダとポルトガル（各 2）、残りの 12 例は 12 カ国から発信されたものです。 ●被験者の性別（n=144）：女性（89）、男性（55）。 ●被験者の年齢層（n=136）： 年齢層（n=136）：成人（66）、高齢者（70）。 ●関連する事象の数：168 件、うち重篤 165 件、非重篤 3 件。 ●最も頻繁に報告された関連 PT（1 件以上の発生）：肺塞栓症（60）、血栓症（39）、深部静脈血栓症（35）、表在性血栓性静脈炎（6）、四肢静脈血栓症（4）、塞栓症、微小塞栓症、血栓性静脈炎及び静脈血栓症（各 3）ブルー・トゥー症候群（2）。 ●関連事象の発症までの時間（n = 124）：24 時間未満から 28 日までの範囲、中央値 4 日。 ●関連事象の結果：致命的（18）、解決/解消（54）、後遺症を伴う解決（6）、未解決（49）、不明（42）。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていなません。サーベイランスは継続されます。
脳卒中 検索条件：HLT 中枢神経系出血・脳血管障害（プライマリーパス）OR HLT 脳血管性静脈・静脈洞血栓症（プライマリーパス） HLT 脳血管性静脈・静脈洞血栓症（プライマリーパス） HLT 脳神経系出血・脳血管障害（プライマリーパス	●症例数：275 例（PM データセット全体の 0.6%）、うち医学的に確認されたものが 180 例、医学的に確認されていないものが 95 例。 ●発症国：英国（81）、米国（66）、フランス（32）、ドイツ（21）、ノルウェー（14）、オランダとスペイン（各 11）、スウェーデン（9）、イスラエル（6）、イタリア（5）、ベルギー（3）、デンマーク、フィンランド、ポーランドとスイス（各 2）、残りの 8 件は 8 カ国から発生しています。 ●被験者の性別（n=273）：女性（182）、男性（91）。 ●被験者の年齢層（n=265）： 年齢層（n=265）：成人（59）、高齢者（205）、小児[m]（1）。 ●関連事象数：300 件、すべて重篤。 ●最も頻繁に報告された関連する PT（発生回数 1 回以上）：

	o 虚血性脳卒中を示唆する PT：脳血管障害(160)、虚血性脳卒中(41)、脳梗塞(15)、脳虚血、脳血栓、脳静脈洞血栓症、虚血性脳梗塞、ラクナール梗塞(各 3)脳基底核発作、小脳梗塞、血栓性脳卒中(各 2)。 o 出血性脳卒中を示唆する PT: 出血性脳卒中：脳出血(26)，出血性脳梗塞(11)，頭蓋内出血，くも膜下出血(各 5)，脳血腫(4)，基底核出血，小脳出血(各 2)。 ●関連事象の発症までの時間(n = 241)：24 時間未満から 41 日までの範囲、中央値 2 日。 ●関連事象の転帰：致死的、解決/解消(各 61)、後遺症を伴う解決(10)、未解決(85)、不明(83)。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。
血管炎事象 検索条件：血管炎 HLT	●症例数：32 例(PM データ全体の 0.08%)、うち医学的に確認されたものが 26 例、医学的に確認されていないものが 6 例。 ●発症国：イギリス(13)、フランス(4)、ポルトガル、アメリカ、スペイン(各 3)、キプロス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、スロバキア、コスタリカ(各 1)。 ●被験者の性別：女性(26)、男性(6)。 ●被験者の年齢層(n=31)。年齢層(n=31)：成人(15 人)、高齢者(16 人)。 ●関連する事象の数：34 例、うち重篤なもの 25 例、非重篤なもの 9 例。 ●報告された関連する PT：血管炎(14 例)、皮膚血管炎及び血管炎性皮疹(各 4 例)、(3 例)、巨細胞性動脈炎及び末梢性虚血(各 3 例)、ベーチェット症候群及び過敏性血管炎(各 2 例)触知性紫斑病及び高安動脈炎(各 1 例)など。 ●関連事象の発症までの時間(n = 25)：24 時間未満から 19 日までの範囲、中央値 3 日。 ●関連事象の転帰：致命的(1)、解決/解決(13)、未解決(12)、不明(8)。 結論：この累積症例検討では、安全性に関する新たな問題は提起されていません。サーベイランスは継続されます。

a. AESI の完全なリストは、付録 5 を参照してください。
b. EUA/条件付販売承認後のデータソースからの証拠に対応することに留意してください。
c. 年齢が 18～64 歳の被験者を対象としました。
d. 年齢が 65 歳以上の被験者。
e. 年齢が 2 歳以上 11 歳未満の被験者。
f. 年齢が 12 歳以上 18 歳未満の者。
g. 同じ PT イベントが複数回報告され、異なる臨床結果を示した症例があるため、イベントの結果の合計が PT イベントの総数を超えています。
h. 年齢は 1 歳（28 日）～23 ヶ月の間でした。
i. 24 症例は、他の疾患（脳卒中、脳出血、一過性脳虚血発作）の記載があり、末梢性顔面神経麻痺の症例ではないため解析から除外しました。1 症例は報告者が不明なため無効とし、解析から除外しました。
j. 英国 MHRA から受領した英国の症例報告では、ワクチンを接種した 1 歳の被験者が、左耳介後部の耳痛を呈し、接種 1 日後に左側ベル麻痺に進行し、報告時点でも消失していないことが記述されています。
k. PT 顔面神経麻痺と PT 顔面神経麻痺の両方を含む症例では、臨床的に最も重要である PT 顔面神経麻痺のみを事象の記述に考慮しました。
l. 同じ PT の事象が複数回報告され、異なる臨床結果となった症例があり、そのため事象の結果の合計が PT の事象の総数を超えています。
m. 英国 MHRA から届いた英国の症例報告では、7 歳の女性被験者がワクチンを接種され、脳梗塞を発症した（転帰不明）ことが記されています。
n. AESIs/TME リストに含まれていないこの PT は、ACCESS プロトコルの基準に関連するものとしてレビューに含まれました。

3.1.4. Medication error

Cases potentially indicative of medication errors[1] that cumulatively occurred are summarized below.

- Number of relevant medication error cases: 2056[2] (4.9%) of which 1569 (3.7%) are medically confirmed.
- Number of relevant events: 2792
- Top 10 countries of incidence:
  - US (1201), France (171), UK (138), Germany (88), Czech Republic (87), Sweden (49), Israel (45), Italy (42), Canada (35), Romania (33), Finland (21), Portugal (20), Norway (14), Puerto Rico (13), Poland (12), Austria and Spain (10 each).

Medication error case outcomes:

- Fatal (7)[3],
- Recovered/recovering (354, of which 4 are serious),
- Recovered with sequelae (8, of which 3 serious)

---

[1] MedDRA (version 23.1) Higher Level Terms: Accidental exposures to product; Product administration errors and issues; Product confusion errors and issues; Product dispensing errors and issues; Product label issues; Product monitoring errors and issues; Product preparation errors and issues; Product selection errors and issues; Product storage errors and issues in the product use system; Product transcribing errors and communication issues, OR Preferred Terms: Accidental poisoning; Circumstance or information capable of leading to device use error; Circumstance or information capable of leading to medication error; Contraindicated device used; Deprescribing error; Device use error; Dose calculation error; Drug titration error; Expired device used; Exposure via direct contact; Exposure via eye contact; Exposure via mucosa; Exposure via skin contact; Failure of child resistant product closure; Inadequate aseptic technique in use of product; Incorrect disposal of product; Intercepted medication error; Intercepted product prescribing error; Medication error; Multiple use of single-use product; Product advertising issue; Product distribution issue; Product prescribing error; Product prescribing issue; Product substitution error; Product temperature excursion issue; Product use in unapproved therapeutic environment; Radiation underdose; Underdose; Unintentional medical device removal; Unintentional use for unapproved indication; Vaccination error; Wrong device used; Wrong dosage form; Wrong dosage formulation; Wrong dose; Wrong drug; Wrong patient; Wrong product procured; Wrong product stored; Wrong rate; Wrong route; Wrong schedule; Wrong strength; Wrong technique in device usage process; Wrong technique in product usage process.

[2] Thirty-five (35) cases were exclude from the analysis because describing medication errors occurring in an unspecified number of individuals or describing medication errors occurring with co suspects were determined to be non-contributory.

[3] All the medication errors reported in these cases were assessed as non-serious occurrences with an unknown outcome; based on the available information including the causes of death, the relationship between the medication error and the death is weak. .

3.1.4. 投薬ミス

累積で発生した投薬ミス[1]と思われる事例を以下にまとめました。

●該当する投薬過誤の件数：2056[2]件（4.9%）、そのうち医学的に確認された件数は 1569 件（3.7%）。

●関連事象の数：2792

●発生率上位 10 カ国

米国（1201）、フランス（171）、英国（138）、ドイツ（88）、チェコ共和国（87）、スウェーデン（49）、イスラエル（45）、イタリア（42）、カナダ（35）、ルーマニア（33）、フィンランド（21）、ポルトガル（20）、ノルウェー（14）、プエルトリコ（13）、ポーランド（12）、オーストリア、スペイン（各 10）。

投薬ミス事例の結果

●致命的なもの（7）[3]

●回復した・回復中（354、うち重篤なもの 4）

●後遺症あり（8、うち重篤なもの 3）

---

1 MedDRA（バージョン 23.1）高次用語。製品への偶発的曝露、製品投与時のエラーと問題、製品の混乱エラーと問題、製品調剤時のエラーと問題、製品ラベルの問題、製品モニタリング時のエラーと問題、製品準備時のエラーと問題、製品選択のエラーと問題、製品使用システムでの製品保管エラーと問題、製品転記エラーとコミュニケーション問題、OR Preferred Terms: 偶発的中毒；機器使用過誤につながり得る状況または情報；投薬過誤につながり得る状況または情報；使用された禁忌機器；デプレス処方過誤；機器使用過誤；用量計算過誤；薬剤滴定誤差；使用期限切れ機器；直接接触による曝露。目への接触による曝露；粘膜への曝露；皮膚への接触による曝露；小児用耐性のある製品の閉鎖の失敗；製品使用時の不十分な無菌技術；製品の不適切な廃棄；遮断された投薬ミス；遮断された製品処方ミス；投薬ミス；使い捨て製品の複数回使用。製品広告問題；製品流通問題；製品処方ミス；製品代替ミス；製品温度逸脱問題；未承認治療環境での製品使用；放射線過小投与；過小投与；意図的な医療機器除去；未承認適応症での意図的な使用 ワクチン接種ミス；使用器具の間違い；誤った剤形；誤った投与

量;誤った薬剤;誤った患者;誤った製品調達;誤った製品保管;誤った速度;誤った経路;誤ったスケジュール;誤った強度;器具使用工程での誤った技術;製品使用工程での誤った技術。

2 35 例は、不特定多数に発生した投薬過誤の記述や、共同被疑者に発生した投薬過誤の記述が非因果的と判断されたため、分析から除外されました。

3 これらの症例で報告された投薬過誤は、すべて転帰不明の非重篤な事象と評価され、死因などの入手可能な情報から、投薬過誤と死亡との関連性は弱いと判断されました。

●回復していない（189、うち 84 は深刻）。

●不明（1498、うち重篤なもの 33）。

1371 例では、関連する臨床的有害事象を伴わない ME のみが報告されました。最も多く報告された PT（≥12）は、以下の通りです。投与された製品の品質不良（539）、製品温度逸脱問題（253）、製品投与スケジュールの不適切さ（225）、製品調製ミス（206）、過小投与（202）、投薬過誤につながりうる状況または情報（120）、製品調製問題（119）、製品使用工程における誤った技術（76）、製品投与の誤った経路（66）、過量投与（33）、不適切な部位への投与（27）、投与量の誤りと製品の誤飲（各 25）、皮膚接触による暴露（22）、誤った製品の投与（17）、接種の不完全なコース、製品の投与ミス（各 14） 年齢不適合の患者への製品投与（12）。

685 例において、共同報告された有害事象がありました。最も頻度の高い共同報告有害事象（>40）は以下の通りでした。頭痛（187）、発熱（161）、疲労（135）、悪寒（127）、疼痛（107）、接種部位痛（100）、悪心（89）、筋肉痛（88）、四肢痛（85）関節痛（68）、表示不明（57）、めまい（52）、リンパ節症（47）、無力症（46）及び倦怠（41）。これらの症例を表 8 にまとめました。

Table 8. ME PTs by seriousness with or without harm co-association (Through 28 February 2021)

	Serious		Non-Serious	
ME PTs	**With Harm**	**Without Harm**	**With Harm**	**Without Harm**
Accidental exposure to product	0	0	0	5
Accidental overdose	4	1	9	6
Booster dose missed	0	0	0	1
Circumstance or information capable of leading to medication error	0	0	5	11
Contraindicated product administered	1	0	0	2
Expired product administered	0	0	0	2
Exposure via skin contact	0	0	0	5
Inappropriate schedule of product administration	0	2	8	264
Incorrect dose administered	1	1	0	0
Incorrect route of product administration	2	6	16	127
Lack of vaccination site rotation	1	0	0	0
Medication error	0	0	0	1
Poor quality product administered	1	0	0	34
Product administered at inappropriate site	2	1	13	29
Product administered to patient of inappropriate age	0	4	0	40
Product administration error	1	0	0	3
Product dose omission issue	0	1	0	3
Product preparation error	1	0	4	11
Product preparation issue	1	1	0	14

Overall, there were 68 cases with co-reported AEs reporting Harm and 599 cases with co-reported AEs without harm. Additionally, Intercepted medication errors was reported in 1 case (PTs Malaise, clinical outcome unknow) and Potential medication errors were reported in 17 cases.

表 8. 危害共闘の有無による ME PT の深刻度別（2021 年 2 月 28 日まで）

	重篤		非重篤	
ME PTs	有害	無害	有害	無害
製品への偶発的な暴露	0	0	0	5
過量摂取の事故	4	1	9	6
ブースター投与もれ	0	0	0	1
投薬過誤につながる可能性のある状況・情報	0	0	5	11
投与禁忌品	1	0	0	2
使用期限切れ製品管理	0	0	0	2
皮膚接触による暴露	0	0	0	5
不適切な製品投与スケジュール	0	2	8	264
不適切な投与量	1	1	0	0
製品の投与経路の誤り	2	6	16	127
接種場所のローテーション不足	1	0	0	0
投薬ミス	0	0	0	1
管理された製品の品質が悪い	1	0	0	34
不適切な部位への製品投与	2	1	13	29
不適切な年齢の患者への製品投与	0	4	0	40
製品管理エラー	1	0	0	3
製品の投与漏れ問題	0	1	0	3
製品の準備ミス	1	0	4	11
製品準備の問題	1	1	0	14

全体として、有害事象を報告した共同報告例は 68 例であり、有害事象を報告しなかった共同報告例は 599 例でした。また、投薬ミスの遮断は 1 例（PTs 倦怠感、臨床転帰不明）、投薬ミスの可能性は 17 例報告されました。

4. DISCUSSION

Pfizer performs frequent and rigorous signal detection on BNT162b2 cases. The findings of these signal detection analyses are consistent with the known safety profile of the vaccine. This cumulative analysis to support the Biologics License Application for BNT162b2, is an integrated analysis of post-authorization safety data, from U.S. and foreign experience, focused on Important Identified Risks, Important Potential Risks, and areas of Important Missing Information identified in the Pharmacovigilance Plan, as well as adverse events of special interest and vaccine administration errors (whether or not associated with an adverse event). The data do not reveal any novel safety concerns or risks requiring label changes and support a favorable benefit risk profile of to the BNT162b2 vaccine.

5. SUMMARY AND CONCLUSION

Review of the available data for this cumulative PM experience, confirms a favorable benefit: risk balance for BNT162b2.

Pfizer will continue routine pharmacovigilance activities on behalf of BioNTech according to the Pharmacovigilance Agreement in place, in order to assure patient safety and will inform the Agency if an evaluation of the safety data yields significant new information for BNT162b2.

4. 考察

ファイザーは、BNT162b2 の症例について、頻繁かつ厳格なシグナル検出を行っています。これらのシグナル検出分析の結果は、本ワクチンの既知の安全性プロファイルと整合しています。BNT162b2 の生物製剤承認申請をサポートするためのこの累積分析は、米国および外国の経験による承認後の安全性データの統合分析であり、ファーマコビジランス計画で特定された重要な特定リスク、重要な潜在リスク、重要な欠落情報の領域、さらに特に関心のある有害事象およびワクチン投与エラー（有害事象と関連があるか否かを問わず）に焦点を当てたものです。本データは、ラベルの変更を必要とする新たな安全性の懸念やリスクを明らかにせず、BNT162b2 ワクチンの良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持するものです。

5. まとめと結論

この累積的な PM 経験に関する利用可能なデータを検討した結果、BNT162b2 のベネフィットとリスクのバランスが良好であることが確認されました。

ファイザーは、患者の安全性を確保するために、実施されたファーマコビジランス契約に従って、BioNTech に代わってルーチンのファーマコビジランス活動を継続し、安全性データの評価により BNT162b2 の重要な新しい情報が得られた場合は、当局に通知します。

※APPENDIX 1. LIST OF ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST は別紙収録。