

### 5.3.6 2021年2月28日までに受領したPF-07302048 (BNP162B2)の承認後の有害事象 報告書の累積分析

報告書作成者:

世界の安全性

**Pfizer**

本文書に含まれる情報は、独占的な機密情報です。ファイザー、その関連会社、そのライセンサー、または規制機関以外での本情報の開示、複製、配布、またはその他の普及は固く禁じられています。書面で別途合意された場合を除き、本資料を受領または閲覧することにより、利用者はかかる情報を秘密として保持し、他者に開示せず（適用法で要求される場合を除く）、また不正な目的に使用しないことに同意するものとします。

## 目次

表のリスト.....	3
図のリスト.....	3
添付資料.....	3
略語のリスト.....	4
1. 序論.....	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. 全体の概要 .....	6
3.1.2. 米国の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の概 要 .....	9
3.1.3. 特別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. 考察.....	28
5. まとめと結論.....	29

## 表のリスト

表 1.	一般的な概要: 報告期間中に受理された全ケースの主な特徴 報告期間中に受理された全案件の特徴 .....	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事項 .....	9
表 4.	重要な識別されたリスク .....	10
表 5.	重要な潜在的リスク .....	11
表 6.	欠落している情報の説明 .....	12
表 7.	BNT162b2のAESI評価 .....	16
表 8.	危害共同体の有無による重篤度別ME PTs (2021年2月28日まで).....	27

## 図のリスト

図 1.	臓器別の13vPnC AEの総数とイベントの重篤度 .....	8
------	---------------------------------	---

## 添付資料

付録1 特別に関心のある有害事象のリスト .....	30
----------------------------	----

## 略語のリスト

略語	用語
AE	有害事象
AESI	特別な関心を引く有害事象
BC	ブライトン・コラボレーション
CDC	米国疾病管理予防センター
COVID-19	コロナウイルス感染症2019
DLP	データロックポイント
EUA	緊急使用許可
HLGT	(MedDRA) ハイグループレベルの用語
HLT	(MedDRA) ハイレベルな用語
MAH	製造販売承認者
MedDRA	規制活動のための医学辞書
MHRA	医薬品・ヘルスケア製品規制庁
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PT	(MedDRA) 推奨用語
PVP	ファーマコビジランス計画
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RSI	参照安全性情報
TME	対象となる医学的事象
SARS-CoV-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型
SMQ	標準化された MedDRA クェリ
SOC	(MedDRA) システム臓器分類
UK	イギリス
US	米国
VAED	ワクチン関連の強化疾患
VAERD	ワクチン関連強化型呼吸器系疾患
VAERS	ワクチン有害事象報告システム

## 1. 序論

当社の治験用COVID-19ワクチン（BNT162b2）の生物学的製剤承認申請（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／バイオンテック社の提案について、2021年02月04日に提出されたコメントおよび助言の要請を参照する。この要請に対する2021年3月09日の当局の回答をさらに参照し、具体的には当局からの以下の要請を参照しています。

“月例安全性報告書は、主に報告期間中に発生した事象に焦点を当てており、国別の有害事象のラインリストなど、BLA申請には関係のない情報も含まれています。我々が最も興味を持っているのは、将来のBLA申請をサポートするための、承認後の安全性データの累積分析です。今後のBLA申請の際には、米国および海外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識別されたリスク、重要な潜在的リスク、および重要な情報が不足している領域の累積的な分析に加えて、特に関心の高い有害事象およびワクチン投与エラー（有害事象と関連するかどうかに関わらず）も含めてください。また、配布データや最も一般的な有害事象の分析結果も添付してください。さらに、更新したファーマコビジランス計画をBLA提出時に提出してください。”

本資料では、2021年2月28日までに受領した米国および外国の承認後有害事象報告書を含む、承認後の安全性に関する累積データの統合的な分析を行っています。

## 2. 方法論

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を管理する責任を負っています。BioNTech社からのデータは、該当する場合に報告書に含まれます。

ファイザー社の安全性データベースには、ファイザー社に自発的に報告されたAE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、ファイザー社が主催するマーケティングプログラム、非介入試験、および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AE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:

- 報告は任意で行われており、過少報告の大きさは不明である。有害事象が報告されるかどうかに影響を与える要因としては、市販後の期間、医薬品の市場シェア、医薬品や有害事象に関する広報、反応の重篤度、規制当局の措置、医療従事者や消費者の有害事象報告に対する認識、訴訟などが挙げられる。
- 自発報告システムでは、AEが報告されるかどうかにより多くの外部要因が影響するため、発生率ではなく報告割合が得られる。そのため、この割合を用いて薬剤間比較を行うことは一般的に適切ではない。自発的報告システム

は、仮説検定ではなくシグナル検出に用いるべきである。

- 報告の中には、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、用量、併用薬の使用など）が欠けていたり、不完全であったり、フォローアップ情報が得られないものもあります。
- 有害事象報告（AER）の蓄積は、必ずしも特定のAEが薬剤によって引き起こされたことを示すものではなく、その事象は、基礎疾患や、過去の病歴や併用薬などの他の要因によるものである可能性がある。
- 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のワークフローステータスに進んだもの）のみが月次SMSRに含まれます。この方法により、完全に処理されていない症例が含まれることはなく、最終的な情報が正確に反映されません。本製品に関する自発的な有害事象報告が多数寄せられたため、MAHは、迅速な規制当局への報告スケジュールに合わせて重篤な症例の処理を優先し、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しました。報告数の増加が重篤な症例の処理に影響を与えることはなく、コンプライアンス指標は引き続き毎週モニターされ、迅速な報告義務の遵守を維持するために必要に応じて迅速な対応がとられています。重大事件ではないケースは、報告書を受け取ってから4暦日以内に安全データベースに入力されます。データベースへの入力には、すべての有害事象のコード化が含まれます。これにより、受信した事象を手動で確認することができますが、完了までの即時処理は含まれない場合があります。
- 重大でないケースは、できるだけ早く、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、有害事象報告の大幅な増加を緩和するために、複数の対策を講じています。これには、テクノロジーの大幅な強化、プロセスおよびワークフローのソリューション、データ入力およびケース処理担当者の増員などが含まれます。現在までに、ファイザー社はおよそ<sup>(b)(4)</sup>フルタイム従業員（FTE）を採用しています。2021年6月末までに、追加リソース<sup>(b)(4)</sup>を上回る数の人々が毎月参加しています。

### 3. 結果

#### 3.1. 安全性データベース

##### 3.1.1. 概要

2020年12月1日から2021年2月28日までの緊急供給の最初の一時的認可の受領から、およそ<sup>(b)(4)</sup>の用量のBNT162b2が世界中に出荷されたと推定されています。

2021年2月28日までの累積で、158,893件の事象を含む42,086件の症例報告（医学的に確認されたもの25,379件、医学的に確認されていないもの16,707件）がありました。ほとんどの症例（34,762件）は、米国（13,739件）、英国（13,404件）、イタリア（2,578件）、ドイツ（1913件）、フランス（1506件）、ポルトガル（866件）、スペイン（756件）から寄せられたもので、残りの7,324件はその他56カ国に分散しています。

以下の表1は、全体のケースの主な特徴を示しています。

**表1. 全体の概要: 報告期間中に受領した全事例の主な特徴**

特徴		該当する症例 (N=42086)
性別:	女性	29914
	男性	9182
	データなし	2990
年齢層 (年) : 0.01 -107歳 平均 = 50.9歳 n = 34952	≤ 17	175 <sup>a</sup>
	18-30	4953
	31-50	13886
	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	不明	6876
ケースの結果 :	回復した / 回復中	19582
	回復したが後遺症が残った	520
	報告時点では回復していない	11361
	致命的	1223
	不明	9400

a. 46例が16歳以下、34例が12歳以下と報告されています。

図1に示すように、データセット全体で、最も多くの事象が含まれていた器官別分類 (SOC) は、一般障害および投与部位の状態 (51,335件)、神経系障害 (25,957件)、筋骨格系および結合組織の障害 (17,283件)、胃腸障害 (14,096件)、皮膚および皮下組織の障害 (8,476件)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (8,848件)、感染症および蔓延 (4,610件)、傷害、中毒および処置上の合併症 (5,590件)、および調査 (3,693件) であった。

図1. 臓器別にみたBNT162b2のAEの総数と事象の重症度

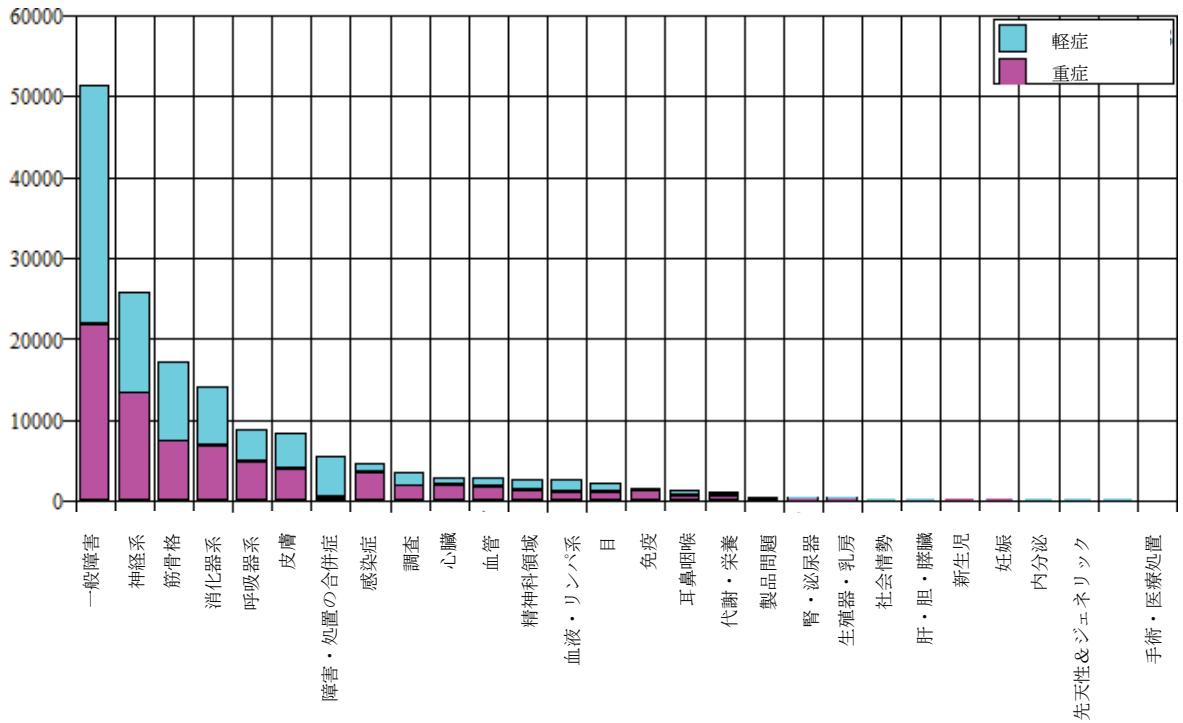


表2は、全体のデータセット（2021年2月28日まで）で最も多く（≥2%）報告された MedDRA（v.23.1）のPTを示している。

表 2. 2%以上の症例で報告された事象

MedDRA SOC	MedDRA PT	2021年2月28日までの 累計 AEs (AERP%) N = 42086
血液およびリンパ系障害		
	リンパ節腫脹	1972 (4.7%)
心疾患		
	頻脈	1098 (2.6%)
消化器系疾患		
	吐き気	5182 (12.3%)
	下痢	1880 (4.5%)
	嘔吐(おうと)	1698 (4.0%)
一般障害および投与部位の状態		
	ビレクシア	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%)



表 2. 2%以上の症例で報告された事象

MedDRA SOC	MedDRA PT	2021年2月28日までの 累計 AEs (AERP%) N = 42086
	痛み	3691 (8.8%)
	倦怠感	2897 (6.9%)
	無気力	2285 (5.4%)
	薬剤が効かない	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れ	913 (2.2%)
	インフルエンザ様症状	835 (2%)
<b>感染症と蔓延</b>		
	COVID-19	1927 (4.6%)
<b>傷害、中毒および処置上の合併症</b>		
	ラベル外使用	880 (2.1%)
	製品使用上の問題	828 (2.0%)
<b>筋骨格系および結合組織の障害</b>		
	筋痛	4915 (11.7%)
	四肢の痛み	3959 (9.4%)
	関節痛	3525 (8.4%)
<b>神経系障害</b>		
	頭痛	10131 (24.1%)
	めまい	3720 (8.8%)
	感覚鈍麻	1500 (3.6%)
	感覚減退	999 (2.4%)
<b>呼吸器系、胸部、縦隔系の疾患</b>		
	呼吸困難	2057 (4.9%)
	咳	1146 (2.7%)
	口腔咽頭の痛み	948 (2.3%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
	皮膚掻痒症	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%)
<b>総事象数</b>		<b>93473</b>

## 3.1.2. 米国ファーマコビシラズ計画における安全性に関する懸念事項のまとめ

表 3. 安全性に関する懸念事項

識別された重要なリスク	アナフィラキシー
重要な潜在的リスク	ワクチン関連強化疾患 (VAED) , ワクチン関連強化型呼吸器疾患 (VAERD) を含む
情報不足	妊娠中および授乳中の使用 12歳未満の小児への使用 ワクチンの有効性

表 4. 重要な識別されたリスク

トピック	説明														
重要な識別されたリスク	ポストオリゼーションケースの評価 (2021年2月28日までの累計) 報告期間中の総症例数 (N=42086)														
アナフィラキシー	<p>英国における規則174に基づく緊急供給の最初の一時的認可 (2020年12月1日) 以降、2021年2月28日までの間に、MedDRAアルゴリズムを適用したアナフィラキシー反応SMQ (Narrow and Broad)の検索戦略により、1833件の潜在的な関連症例が検索された。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、以下の表のように評価しました:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ブライトン・コラボレーション・レベル</th> <th>症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>レベル1は、アナフィラキシーの診断上の確実性が最も高い症例を示し、一方、レベル3は診断上の確実性が最も低い。レベル4は「症例の定義に必要な証拠が不十分なアナフィラキシーの報告事象」、レベル5は「アナフィラキシーの症例ではない」と定義されています。</p> <p>アナフィラキシー反応SMQ (Broad and Narrow) の検索から、BC Level1~4を満たす1002例 (関連する可能性のある症例の54.0%)、2958件の関連する可能性のある事象があった:</p> <p>発生した国 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)、残りの57例は15カ国から発生している。</p> <p>関連事象の重症度: 重篤(2341)、非重篤(617); 性別: 女性 (876人)、男性 (106人)、不明 (20人); 年齢 (n=961) は16歳から98歳まで (平均値=54.8歳、中央値=42.5歳); 関連する事象の結果<sup>a</sup>: 致命的(9)<sup>b</sup>、解決/解消(1922)、解決しない(229)、後遺症を伴う解決(48)、不明(754); アナフィラキシー反応SMQ (Broad and Narrow) の検索ストラテジーから、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(175)、紅斑(159)、蕁麻疹(133)、咳(115)、呼吸困難、喉の締め付け(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)、咽頭部の腫れ (68)、唇の腫れ (64) が挙げられる。</p> <p>結論 レベル1~4のBC症例を評価した結果、重要な新規安全性情報は得られなかった。アナフィラキシーは、非アナフィラキシー性過敏症事象と同様に、製品ラベルに適切に記載されています。監視は継続する。</p>	ブライトン・コラボレーション・レベル	症例数	BC 1	290	BC 2	311	BC 3	10	BC 4	391	BC 5	831	合計	1833
ブライトン・コラボレーション・レベル	症例数														
BC 1	290														
BC 2	311														
BC 3	10														
BC 4	391														
BC 5	831														
合計	1833														

a 同一人物に2回以上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 アナフィラキシー評価では、ワクチン接種を受けた当日に死亡した人が4名いました。

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) を経験していましたが、全員に重篤な基礎疾患があり、1名はCOVID-19肺炎にも罹患していたようで、これらが死因となったと考えられます。

表 5. 重要な潜在的リスク

トピック	説明
重要な潜在的リスク	<p>ポストオビセプションケースの評価 (2021年2月28日までの累計) 報告期間中の総症例数 (N=42086)</p>
<p>ワクチン 関連強化 疾患 (VAED )、 ワクチン 関連強化 型呼吸器 疾患 (VAERD )を含む</p>	<p>承認後の AE 報告では、VAED/VAERD の症例として特定されていないため、現時点では観察データがない。VAED の予想発生率を設定することは困難であるため、現時点では入手可能なデータに基づいて有効な観察/予想分析を行うことはできません。このような分析を行う可能性については、ウイルスに関するデータが増え、ワクチンの安全性に関するデータが蓄積されていく中で、継続的に再評価されることになります。</p> <p>本報告書でVAEDの可能性のある症例を特定するために使用した検索基準には、ワクチンの効果がないことを示すPTと、重度または非定型のCOVID-19<sup>a</sup>を示す可能性のあるPTが含まれています。</p> <p>英国における規則174に基づく緊急供給の最初の一次的認可 (2020年12月1日) 以降、2021年2月28日までに、138例 [PMデータセット全体の0.33%]、317件の関連する可能性のある事象を報告したものが検索されました:</p> <p>発生した国: イギリス(71)、アメリカ(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)、残りの9例は9カ国で発生したものです; 症例の重篤度: 138; 合計138件の重篤度の基準: 医学的に重要 (71件、うち8件は障害も重篤)、入院が必要 (非致死性/非生命維持性) (16件、うち1件は障害も重篤)、生命維持性 (13件、うち7件は入院も重篤)、死亡 (38件)。 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歳) ; 症例の転帰: 致命的 (38)、解決/解消 (26)、解決しない (65)、後遺症を残して解決 (1)、不明 (8) ; 317 件の関連事象のうち、最も頻繁に報告された PT (2%以上) は以下の通りです: 薬剤が効かない(135)、呼吸困難(53)、下痢(30)、COVID-19肺炎(23)、嘔吐(20)、呼吸器障害(8)、および痙攣 (7) 。</p> <p>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可能性がある。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、101例のうち75例は入院、障害、生命を脅かす結果、または死亡に至る重症であった。この75例のうち、VAED/VAERDと確定的に判断できる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今回のレビューでは、現在のエビデンスに基づいて、VAED/VAERDはワクチンの理論的なリスクとして残っています。監視は継続します。</p>

a. 検索条件: 標準的な減少した治療反応 検索とPT 呼吸困難; 頻脈性呼吸; 低酸素症; 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; 急性腎不全; 腎不全; 意識変容; 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; チルブレインズ; 多形滲出性紅斑; 多臓器不全症候群; 小児の多臓器炎症症候群

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

表 6. 欠落している情報の説明

トピック	説明
欠落している情報	<p>ポストオージェンテーションの評価 (2021年2月28日までの累計) 報告期間中の総事象数 (N=42086)</p>
妊娠・授乳期における使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症例数: 413<sup>a</sup> PMの全データセットの0.98%)、重篤なもの84、非重篤なもの329;</li> <li>● 発生した国: 米国 (205件)、英国 (64件)、カナダ (31件)、ドイツ (30件)、ポーランド (13件)、イスラエル (11件)、イタリア (9件)、ポルトガル (8件)、メキシコ (6件)、エストニア、ハンガリー、アイルランド (各5件)、ルーマニア (4件)、スペイン (3件)、チェコ、フランス (各2件)、残りの10件はその他10カ国に分散している。</li> </ul> <p>妊娠症例: 274症例含む:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 270名の母親と4名の胎児・赤ん坊のケースがあり、270名の特異な妊娠があった (4名の胎児・赤ん坊のケースは、3名の母親のケースと関連しており、1名の母親のケースは双子であった)。</li> <li>● 270件の妊娠の転帰は、自然流産 (23件)、転帰未定 (5件)、新生児死亡を伴う早産、子宮内死亡を伴う自然流産 (各2件)、新生児死亡を伴う自然流産、正常な転帰 (各1件) と報告されました。また、238件の妊娠については、結果が報告されていませんでした (ただし、双子の場合、それぞれ2つの異なる結果が報告されており、両方をカウントしています)。</li> <li>● 非重篤な母親の146例は、臨床的な有害事象の発生を伴わない子宮内でのワクチンへの曝露を報告した。曝露のPTには、妊娠中の母体曝露 (111)、妊娠中の曝露 (29)、母体曝露時期不詳 (6) がコードされていた。これらの症例のうち21例で曝露の時期が報告された。曝露時期は、第1期 (15例)、第2期 (7例)、第3期 (2例) の計21例。</li> <li>● 母親124例 (非重篤49例、重篤75例) から、ワクチン接種を受けた母親に発生した臨床事象が報告された。これらの症例で報告された妊娠関連イベントは、自然流産 (25)、妊娠中の子宮収縮、子宮早期破裂、流産、流産失敗、胎児死亡 (各1) のPTにコードされています。5例以上発生したその他の臨床事象は、頭痛 (33)、接種部位の痛み (24)、四肢の痛み、疲労 (各22)、筋肉痛、発熱 (各16)、悪寒 (13例)、吐き気 (12)、痛み (11)、関節痛 (9)、リンパ節腫脹、薬剤無効 (各7)、胸痛、めまい、無力症 (各6)、倦怠感、COVID-19 (各5) であった。これらの症例のうち22例で曝露時期が報告されている。第1期 (19)、第2期 (1)、第3期 (2)。</li> <li>● 4件の重篤な胎児・乳児症例から、妊娠中の曝露、胎児成長制限、妊娠中の母親の曝露、未熟児 (各2件)、新生児死亡 (1件) というPTが報告された。曝露時期は、2例 (双子) が第1期と報告された。</li> </ul> <p>母乳で育てた赤ちゃんの症例: 133件,そのうち:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 授乳中のワクチンへの曝露 (PT 母乳を介した曝露) を報告したのは116例で、臨床的な有害事象は発生していなかった。</li> <li>● 17例 (重篤なもの3例、重篤でないもの14例) が、母乳を介してワクチンに曝露した乳児・小児に発生した以下の臨床事象を報告した。発熱 (5件)、発疹 (4件)、乳児の過敏性 (3件)、乳児嘔吐、下痢、不眠、体調不良 (各2件)、乳児の哺乳不良、無気力、腹部不快感、嘔吐、ワクチンに対するアレルギー、食欲亢進、不安、泣き声、睡眠の質の低下、嘔吐、焦燥感、疼痛、蕁麻疹 (各1件)。</li> </ul> <p>授乳中の母親の症例 (6件) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 1件の重篤な症例では、授乳中の母親に発生した3つの臨床事象が報告された (PT「授乳中の母親の曝露」)。これらの事象はPT「悪寒」、「倦怠感」、「発熱」にコード化されている</li> <li>● 1件の非重篤な症例が報告されましたが、情報が非常に少なく、関連するAEはありませんでした。</li> </ul>

表 6. 欠落している情報の説明

トピック	説明
欠落している情報	<p>ポストオソレーションケースの評価 (2021年2月28日までの累計) 報告期間中の総事象数 (N=42086)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>4件 (非重篤なもの3件、重篤なもの1件) において、授乳中の女性に授乳抑制が起こり、次のような共同報告事象が認められた。発熱 (2件)、麻痺、頭痛、悪寒、嘔吐、四肢の疼痛、関節痛、乳房痛、癒痕痛、悪心、片頭痛、筋肉痛、疲労、母乳変色 (各1件)。</li> </ul> <p>結論: 妊娠中および授乳中に使用したこれらの症例を検討した結果、安全性シグナルは認められなかった。</p>
小児への使用 <12歳未満の方	<p><u>小児の方 &lt;12歳未満の方</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 34<sup>d</sup> (PMデータ全体の0.1%)、12歳未満の小児への投与が示唆された;</li> <li>発生した国: 英国 (29)、米国 (3)、ドイツ及びアンドラ (各1)。</li> <li>症例の重症度: 重症 (24)、非重症 (10);</li> <li>性別: 女性 (25名)、男性 (7名)、不明 (2名);</li> <li>年齢 (n=34) は2カ月から9年、平均値=3.7年、中央値=4.0年;</li> <li>症例の転帰: 解決・解消 (16)、解決しない (13)、不明 (5)。</li> <li>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通り。不適切な年齢の患者に製品を投与した (27、投薬ミスの項参照)、適応外使用 (11)、発熱 (6)、製品使用上の問題 (5)、疲労、頭痛、吐き気 (各4)、接種部位の痛み (3)、上腹部痛、COVID-19、顔面神経麻痺、リンパ節腫脹、倦怠感、そう痒、腫脹 (各2)。</li> </ul> <p>結論: 小児以外の患者と比較して、これらの症例を検討した結果、新たな重要な安全性情報は認められなかった。</p>
ワクチンの有効性	<p>有効性の欠如を示すケースをコーディングするための会社の規約:</p> <p>COVID-19ワクチンの投与に関する有効性の欠如のコーディング規約は、2021年2月15日に以下のように改訂されました:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PT「ワクチン接種失敗」は、以下の基準のすべてが満たされた場合にコード化される: <ul style="list-style-type: none"> <li>被験者は、現地のラベルに記載されている投与レジメンに従って、一連の2回の投与を受けた</li> <li>2回目のワクチンを接種してから少なくとも7日が経過している</li> <li>被験者がSARS-CoV-2感染を経験している (実験室での検査で確認済み)</li> </ul> </li> <li>PT「薬剤が無効」は、以下のいずれかに該当する場合にコード化される: <ul style="list-style-type: none"> <li>実験室検査でSARS-CoV-2として感染が確認されなかった (ワクチン接種のスケジュールに関わらず)。これには、「ワクチンが効かなかった」、「COVID-19を接種した」など、LOEが表明または暗示されているシナリオも含まれる。</li> <li>不明である: <ul style="list-style-type: none"> <li>対象者が現地の添付文書に記載されている投与方法である一連の2回の投与を受けたかどうか;</li> <li>初回接種から何日経過したか ("a few days", "some days" などの不特定多数の日数を含む)。</li> <li>2回目の接種から7日間経過している場合;</li> </ul> </li> <li>1回目の接種から14日後、2回目の接種から6日後までの間に、ワクチンで予防可能な病気が発生した場合</li> </ul> </li> </ul> <p>注: 免疫系がワクチンに反応するのに十分な時間 (14日間) が経過した後は、ワクチン接種のコースが完了していなくても、COVID-19の報告は有効性の欠如の可能性があると考えられます。</p> <p>ワクチン予防可能な疾患の発症とワクチン接種日との関係についてのコーディング規約の概要:</p>

表 6. 欠落している情報の説明

トピック	説明		
欠落している情報	ポストオプティミゼーションケースの評価 (2021年2月28日までの累計) 報告期間中の総事象数 (N=42086)		
	1回目の投与 (1~13日目)	1回目投与後14日目から 2回目投与後6日目	2回目投与後7日目
	事象のみをコード化 SARS-CoV-2 感染を記述 する	コード "薬剤非有効"	コード 「ワクチン接種失敗」
	シナリオは、LOEに 該当しない	「薬剤が効かない」として LOEを考慮したシナリオ	「ワクチン接種の失敗」 としてLOEを考慮したシ ナリオ
	<p><b>効能不足の症例</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 1665<sup>b</sup> (PMデータ全体の3.9%) そのうち医学的に確認されたものが1100、医学的に確認されなかったものが565;</li> <li>有効性欠如の事象の数: 1665 [PT: 薬剤の無効 (1646 件)、ワクチン接種の失敗 (19 件) <sup>f</sup>]</li> <li>発生した国: 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、アラブ首長国連邦 (各5)、チェコ (4)、スイス (3)、残りの12例は9カ国からの感染であった。</li> <li>COVID-19の感染が疑われたのは155例、確定したのは228例で、1例は初回投与が有効でなかったと報告されている (その他の情報はなし)。</li> <li>COVID-19感染症 (疑いまたは確定) の転帰は、報告時に解決・解消 (165)、未解決 (205)、不明 (1230) と報告されており、致命的な転帰が報告されたのは65例であった。</li> </ul> <p><b>薬剤の効果が無い症例 (1649)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤非有効事象の重篤度: 重篤 (1625)、非重篤 (21) <sup>g</sup>;</li> <li>有効期間の不足が報告された: <ul style="list-style-type: none"> <li>788例では1回目の投与後</li> <li>139例では2回目の投与後</li> <li>722例では、どの用量で有効性の欠如が生じたか不明であった</li> </ul> </li> <li>初回投与後の有効性欠如期間が判明したのは176例であった: <ul style="list-style-type: none"> <li>9日以内: 2名;</li> <li>14日および21日以内: 154名;</li> <li>22日および50日以内: 20名;</li> </ul> </li> <li>2回投与後の有効性欠如期間が判明したのは69例であった: <ul style="list-style-type: none"> <li>0日から7日以内: 42名;</li> <li>8日から21日以内: 22名;</li> <li>23日から36日以内: 5名</li> </ul> </li> <li>投与回数に記載されていない場合に有効性欠如期間が判明したのは409例であった: <ul style="list-style-type: none"> <li>接種後0日から7日以内: 281名</li> <li>ワクチン接種後8日から14日以内: 89名</li> <li>接種後15日から44日以内: 39名</li> </ul> </li> </ul>		



表 6. 欠落している情報の説明

トピック	説明
欠落している情報	ポストアuthorizationケースの評価 (2021年2月28日までの累計) 報告期間中の総事象数 (N=42086)
	<p>RSIによると、2回目の接種から7日後までは完全に保護されない可能性があるため、1回目の接種後または2回目の接種後に有効性の欠如が報告された上記の1649例については、報告された事象はワクチンの有効性の欠如ではなく、同時感染または診断されていないCOVID-19感染の兆候や症状、または完全に接種されていない個人の感染である可能性があります。</p> <p><b>ワクチン接種失敗事例 (16)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ワクチン接種失敗の重症度: すべて重症;</li> <li>● 2回目以降のすべての症例で有効性の欠如が報告された;</li> <li>● 有効性欠如の潜伏期間は14例で判明した: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 7日および13日以内: 8人;</li> <li>○ 15日から29日以内: 6名</li> </ul> </li> </ul> <p>これらの16例で発生したワクチン予防可能な感染症としては、COVID-19 (10例) と無症候性COVID-19 (6例) が報告されています。</p> <p>結論: これらの症例を検討した結果、ワクチンの有効性が欠如しているという新たな安全性シグナルは出現しなかった。</p>

- a. 合計417例のうち、4例を解析から除外した。3件の症例は、33歳と年齢不詳の妊娠中の女性2名にbnt162b2が投与される予定であることが農水省に報告されていました (PTはラベル外使用および製品使用上の問題が2件、投薬ミスにつながる状況や情報が1件)。1例ではPT「つわり」が報告されましたが、この症例では妊娠は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 件の追加症例は分析から除外されました。再検討の結果、546 件の症例は真の効果欠如症例とはみなされませんでした。なぜなら、PT薬が無効とコード化されていたにもかかわらず、被験者は初回投与から数日の間 (1~13 日目) に SARS-CoV-2 感染症を発症したからです。被験者がCOVID-19感染症を発症しなかったため、データロックポイント (DLP) 後に薬物無効PTが削除された5例、治療失敗と一過性脳虚血発作を報告した1例では、有効性欠如PTはBNT162b2ワクチンを参照していなかった。DLP後に安全性データベースで無効となった5例、PTが報告した病原体耐性と製品準備の問題は有効性欠如を示すものではなかったため、1例が議論から削除された。を排除することになりました。
- 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かったため、さらに31件を分析から除外
- 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) が小児の被験者と一致しなかったため、さらに28例を分析から除外
- 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る
- f. 2例では、PT ワクチン接種の失敗が、DLP 後の薬剤非有効に置き換えられた。もう1例は、正しいスケジュール (1回目と2回目の投与の間隔が21日) が確認できないため、ワクチン接種失敗例の議論には含まれていません

### 3.1.3. 特別に関心のある有害事象 (AESI) のレビュー

BNT162b2に関する当社のAESIリストは付録Iを参照してください。

当社のAESIリストは、以下の専門家グループおよび規制当局のAESIリストを考慮しています。Brighton Collaboration (SPEAC), ACCESS protocol, US CDC (VAERSサーベイランスのためのAESIの予備リスト), MHRA (未発表のガイドライン)。

AESIの用語はTMEリストに組み込まれており、重篤なCOVID-19との関連で注目される事象や、ワクチン全般で注目され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 で構成されており、ワクチンの安全性プロファイルの進展に応じて適宜変更されます。

表7はファイザー社の安全性データベースにおけるAESIカテゴリー内の累積症例をまとめたものである。これは、FDAや他の保健機関に定期的に提出される「まとめ月間安全報告」で実施され、必要に応じて記載される安全性シグナル評価とは異なります。

表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例 評価 <sup>b</sup> 総症例数 (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, with the algorithm applied), BC基準で関連する症例を選択する	上記の表4に含まれるリスク「アナフィラキシー」を参照してください。
心臓血管 AESIs 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; 起立性頻脈症候群; ストレス心筋症; 頻脈	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 1403 (PMデータ全体の3.3%)、そのうち医学的に確認されたものが241、医学的に確認されていないものが1162;</li> <li>発生した国: 英国 (268)、米国 (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、ノルウェー (各10)、チェコ (9)、ハンガリー、カナダ (各8)、クロアチア、デンマーク (各7)、アイスランド (5)、残りの30例はその他13カ国に分散している;</li> <li>被験者の性別: 女性 (1076)、男性 (291)、不明 (36);</li> <li>被験者の年齢層 (n = 1346) : 成人<sup>c</sup> (1078), 高齢者<sup>d</sup> (266) 児童<sup>e</sup>・思春期<sup>f</sup> (各1);</li> <li>関連事象の数: 1441 件、うち重篤な事象が 946 件、非重篤な事象が 495 件; 重篤な事象が報告された症例;</li> <li>報告された関連PTs: 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)、冠状動脈疾患(6);</li> <li>関連事象の発症までの時間 (n = 1209) : 範囲は24時間~21日、中央値は24時間未満;</li> </ul>

CONFIDENTIAL



表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例 評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>関連事象の転帰<sup>c</sup>: 致命的 (136)、解決・解消 (767)、後遺症を伴う解決 (21)、解決しない (140)、不明 (380) ;</li> </ul> <p>結論: 今回の累積症例報告は、安全性に関する新たな問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>
<b>COVID-19 AESIs</b> 検索条件: Covid-19 SMQ (Narrow and Broad) OR PTs 味覚消失; 無嗅覚症	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 3067 (PMデータ全体の7.3%)、うち医学的に確認されたもの1013、医学的に確認されていないもの2054;</li> <li>発生した国: 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)、ラトビアとアラブ首長国連邦 (各6)、残りの36例はその他の16カ国に分散している;</li> <li>被験者の性別: 女性 (1650)、男性 (844)、不明 (573) ;</li> <li>被験者の年齢層 (n=1880) : 成人 (1315)、高齢者 (560)、幼児・思春期 (各2)、小児 (1) ;</li> <li>関連事象の数: 3359件、そのうち重篤な事象は2585件、非重篤な事象は774件;</li> <li>最も頻繁に報告された関連 PTs (&gt;1件発生): COVID-19 (1927)、SARS-CoV-2検査陽性 (415)、COVID-19疑い (270)、エイジスミア (228)、アノスミア (194)、SARS-CoV-2抗体検査陰性 (83)、SARS-CoV-2への曝露 (62)、SARS-CoV-2抗体検査陽性 (53)、COVID-19肺炎 (51)。無症候性 COVID-19 (31)、コロナウイルス感染症 (13)、SARS-CoV-2 への職業的曝露 (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);</li> <li>関連事象の発症までの時間 (n = 2070) : 範囲は24時間未満から374日、中央値は5日;</li> <li>関連事象の転帰: 致命的 (136)、解決しない (547)、解決/解決 (558)、後遺症を残して解決 (9)、不明 (2110)</li> </ul> <p>結論: 今回の累積症例報告は、新たな安全性の問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>
<b>皮膚科AESIs</b> 検索条件: PT寒冷紗; 多形性紅斑	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 20 (PMの全データの0.05%)、うち医学的に確認されたものが15、医学的に確認されていないものが5;</li> <li>発生した国: イギリス (8)、フランス、ポーランド (各2)、残りの8例は他の8つの異なる国に分散していた;</li> <li>被験者の性別: 女性 (17) 男性と不明 (各1) ;</li> <li>被験者の年齢層 (n=19) : 成人(18)、高齢者(1);</li> <li>関連事象の数: 20件、重篤なもの16件、非重篤なもの4件</li> </ul>

表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例 評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 関連するPTsを報告: 多形性紅斑 (13)、寒冷紗 (7)</li> <li>● 関連事象の発症までの期間 (n=18): 範囲は24時間から17日、中央値は3日;</li> <li>● 関連事象の転帰: 解決・解消 (7)、未解決 (8)、不明 (6)</li> </ul> 結論: 今回の累積症例報告は、新たな安全性の問題を提起するものではない。監視は継続する。
<b>血液学的AESIs</b> 検索基準: 白血球減少症 NEC (HLT) (Primary Path) 或いは好中球減少症 (HLT) (Primary Path) 或いは PTs免疫性血小板減少症、血小板減少症 或いは SMQ 出血の用語 (実験室用語を除く)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症例数: 932 (PMデータ全体の2.2%)、うち医学的に確認されたもの524、医学的に確認されなかったもの408;</li> <li>● 発生した国: 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、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、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、スイス (各3)、キプロス、ラトビア、セルビア (各2)、残りの9例は9カ国から発生した;</li> <li>● 被験者の性別 (n=898): 女性 (676)、男性 (222);</li> <li>● 被験者の年齢層(n=837): 成人(543)、高齢者(293)、乳児 (1);</li> <li>● 関連事象の数: 1080件、そのうち重篤なもの681件、非重篤なもの399件;</li> <li>● 最も頻繁に報告された関連 PTs (15回以上発生) は以下の通り: 鼻出血 (127)、挫傷 (112)、接種部位の打撲 (96)、接種部位の出血 (51)、点状出血 (50)、出血 (42)、血便 (34)、血小板減少症 (33)、接種部位の血腫 (32)、結膜出血、膣出血 (各29)。血腫、喀血、月経過多 (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、好中球減少症、紫斑 (各16)、出血性下痢 (15);</li> <li>● 関連事象の発症までの期間 (n=787): 範囲は24時間から33日、中央値は1日であった;</li> <li>● 関連事象の転帰: 致命的 (34)、解決/解消 (393)、後遺症を伴う解決 (17)、解決しない (267)、不明 (371)</li> </ul> 結論: 今回の累積症例報告は、安全性に関する新たな問題を提起するものではない。監視は継続する。
<b>肝臓 AESIs</b> 検索基準: 肝臓関連の検査、徴候、症状(SMQ) (Narrow and Broad) 或いは PT肝損傷	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症例数: 70 (PMの全データセットの0.2%)、うち医学的に確認されたもの54、医学的に確認されなかったもの16;</li> <li>● 発生した国: 英国 (19)、米国 (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;</li> <li>● 被験者の性別: 女性 (43)、男性 (26)、不明 (1);</li> <li>● 被験者の年齢層 (n=64): 成人(37)、高齢者(27);</li> </ul>

表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例 評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 関連事象の数: 94件、そのうち重篤なもの53件、非重篤なもの41件;</li> <li>● 最も頻繁に報告された関連PT (3回以上発生) は以下の通り: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (16例)、トランスアミナーゼ増加及び肝痛 (各9例)、肝機能検査増加 (8例)、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例)、<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝酵素増加 (各6例)、血中アルカリホスファターゼ増加及び肝障害 (各5例)、腹水、血中ビリルビン増加及び高トランスアミナセミア (各3例);</li> <li>● 関連事象の発症までの時間 (n=57): 関連事象発生の潜伏期間 (n=57): 24時間~20日、中央値3日;</li> <li>● 関連事象の転帰: 致命的 (5)、解決・解消 (27)、後遺症を伴う解決 (1)、解決しない (14)、不明 (47)</li> </ul> <p>結論: 今回の累積症例報告は、安全性に関する新たな問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>
<b>顔面神経麻痺</b> 検索条件: PTs 顔面神経麻痺、顔面神経麻痺	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症例数: 449<sup>i</sup> (PMの全データセットの1.07%)、医学的に確認されたもの314、医学的に確認されなかったもの135;</li> <li>● 発生した国: 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、プエルトリコ(各2)、残りの8例は8カ国から発生している;</li> <li>● 被験者の性別: 女性 (295)、男性 (133)、不明 (21);</li> <li>● 被験者の年齢層 (n=411): 成人 (313)、高齢者 (96)、乳児<sup>j</sup>、小児 (各1);</li> <li>● 関連事象の数<sup>k</sup>: 453 件、そのうち重篤なもの 399 件、非重篤なもの 54 件;</li> <li>● 報告された関連 PTs: 顔面神経麻痺(401)、顔面神経麻痺(64);</li> <li>● 関連事象の発症までの時間 (n=404): 24時間未満から46日までの範囲、中央値は2日;</li> <li>● 関連事象の転帰: 解決/解消 (184)、後遺症を伴う解決 (3)、解決しない (183)、不明 (97);</li> </ul> <p>総合的な結論: 今回の累積症例報告は、新たな安全性の問題を提起するものではない。サーベイランスは継続する。因果関係の評価は、2021年4月中旬頃に最終解析のために盲検化される予定の臨床試験C4591001からの追加の盲検化されていないデータが入手可能になった後にさらに評価される予定である。さらに、非介入の承認後安全性試験である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増加を検出するために十分な数の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。これらの分析を実施するスケジュールは、最初の中間報告 (2021年6月30日予定) までに</p>

表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例 評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
<b>免疫・自己免疫AESIs</b> 検索条件: 免疫介在性/自己免疫疾患 (SMQ) (Broad and Narrow) 或いは自己免疫疾患 HLGT (Primary Path) 或いは PTs サイトカイン放出症候群; サイトカインストーム; 過敏症	試験データソースに含まれるワクチン接種者の規模に基づいて決定されます。EMAによるプロトコール承認待ちのC4591021試験も、このリスクを知らせることを目的としています。 <ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 1050 (PMの全データの2.5%)、うち医学的に確認された760、医学的に確認されなかった290;</li> <li>発生した国 (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(各16)、カナダ(12)、フィンランド(10)、残りの74例は24カ国からの発生。</li> <li>被験者の性別 (n=682): 女性(526)、男性(156)</li> <li>被験者の年齢層(n=944): 成人(746)、高齢者(196)、思春期(2)</li> <li>関連事象の数: 1077件、そのうち重篤なもの780件、非重篤なもの297件</li> <li>最も多く報告された関連 PTs (10回以上): 過敏症(596)、末梢神経障害(49)、心膜炎(32)、心筋炎(25)、皮膚炎(24)、糖尿病および脳炎(各16)、乾癬(14)、水疱性皮膚炎(13)、自己免疫疾患およびレイノー現象(各11);</li> <li>関連事象の発症までの時間 (n=807): 範囲は24時間未満から30日、中央値は24時間未満</li> <li>関連事象の転帰: 解決/解消(517)、解決しない(215)、致命的(12)、後遺症を残して解決(22)、不明(312)</li> </ul> 結論: 今回の累積症例報告は、新たな安全性の問題を提起するものではない。監視は継続する。
<b>筋骨格AESIs</b> 検索条件: PTs 関節痛; 関節炎; 細菌性関節炎; 慢性疲労症候群; 多関節炎; 多神経症; ウイルス感染後疲労症候群; 関節リウマチ	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 3600 (PMデータ全体の8.5%)、うち医学的に確認されたもの2045、医学的に確認されなかったもの1555;</li> <li>発生した国: 英国(1406)、米国(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)、ギリシャおよびポーランド(各46)、ラトビア(33)、チェコ(32)、イスラエルおよびスペイン(各26)、スウェーデン(25)、ルーマニア(24)、デンマーク(23)、フィンランドおよびアイルランド(各19)、オーストリア・ベルギー(各18)、カナダ(16)、オランダ(14)、ブルガリア(12件)、クロアチア・セルビア(各9)、キプロス・ハンガリー(各8)、ルウェー(7)、エストニア・ポルトリコ(各6)、アイスランド・リトアニア(各4)、残りの21例は11カ国の出身者である;</li> <li>被験者の性別 (n=3471): 女性(2760)、男性(711);</li> <li>対象者の年齢層(n=3372): 成人(2850)、高齢者(515)、小児(4)、思春期(2)、乳児(1);</li> <li>関連事象の数: 640件、そのうち重篤なもの1614件、非重篤なもの2026件;</li> <li>報告された関連 PTs: 関節痛(3525)、関節炎(70)、関節リウマチ(26)、多発性関節炎(5)、多発性神経痛、ウイルス感染後疲労症候群、慢性疲労症候群(各4)、細菌性関節炎(1);</li> <li>関連事象の発症までの時間 (n=2968): 24時間未満から32日までの範囲、中央値は1日;</li> </ul>



表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例 評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>関連事象の結果: 解決/解消 (1801)、解決しない (959)、後遺症を伴う解決 (49)、不明 (853)</li> </ul> 結論: 今回の累積症例報告は、安全性に関する新たな問題を提起するものではない。監視は継続する。
<b>神経系AESIs(脱髄を含む)</b> 検索条件: 痙攣(SMQ) (Broad and Narrow) 或いは 脱髄(SMQ) (Broad and Narrow) 或いは PTs 運動失調; カタプレキシー; 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 501 (PMの全データセットの1.2%)、うち医学的に確認されたもの365、医学的に確認されなかったもの136</li> <li>発生した国 (9例以上): イギリス (157)、アメリカ (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カ国の出身者であった。</li> <li>被験者の性別(n=478): 女性(328)、男性(150)</li> <li>被験者の年齢層(n=478): 成人(329)、高齢者(149);</li> <li>関連事象の数 542件、うち重篤515件、非重篤27件</li> <li>最も頻繁に報告された関連 PTs (2回以上発生) は以下の通り: 痙攣 (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)、線維筋痛症および三叉神経痛 (各17)、熱性痙攣 (15)、てんかん重積状態 (12)、前兆および横断性脊髄炎 (各11)、多発性硬化症の再発および視神経炎 (各10)。プチマルてんかん、強直性けいれん (各9)、失調 (8)、脳症、強直性間代性運動 (各7)、口角泡立て (5)、多発性硬化症、ナルコレプシー、部分発作 (各4)、悪感、脱髄、髄膜炎、発作後の状態、発作様現象、舌噛み (各3);</li> <li>関連事象の発症までの時間 (n = 423) : 範囲は24時間未満から48日まで、中央値は1日;</li> <li>関連事象の転帰: 致命的 (16)、解決・解消 (265)、後遺症を伴う解決 (13)、解決しない (89)、不明 (161);</li> </ul> 結論: 今回の累積症例報告は、安全性に関する新たな問題を提起するものではない。監視は継続する。
<b>その他 AESIs</b> 検索条件: ヘルペスウイルス感染症 (HLT) (Primary Path) 或いは PTs 予防接種後の有害事象、炎症、製造実験室での分析試験の問題、製造材料の問題、製造上の問題、MERS-CoV 検査、MERS-CoV 検査陰性、MERS-CoV 検査陽性、中東呼吸器症候群、多臓器障害症候群; 伝染病への職業的曝露; 患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 8152 (PMデータセット全体の19.4%)、そのうち医学的に確認されたもの4977、医学的に確認されなかったもの3175;</li> <li>発生した国 (20件以上): 英国(2715)、米国(2421)、イタリア(710)、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)、チェコ共和国(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(28)、アイスランド(25)、オランダ(22)、残りの127例は21カ国からの発生;</li> <li>被験者の性別 (n=7829) : 女性 (5969)、男性 (1860);</li> <li>被験者の年齢層(n=7479): 成人(6330)、高齢者(1125)、思春期、小児(各9)、乳児(6);</li> </ul>

CONFIDENTIAL

表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例 評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
<p>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検査、SARS-CoV-1検査陰性、SARS-CoV-1検査陽性</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 関連事象の数: 8241件、そのうち重篤なもの3674件、重篤でないもの4568件;</li> <li>● 最も頻繁に報告された関連PTs (6回以上発生) 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症 (17)、単純ヘルペス (13)、眼部帯状疱疹 (10)、眼部帯状疱疹および帯状疱疹再活性化 (各6);</li> <li>● 関連事象の発症までの時間 (n=6836): 範囲は24時間未満から61日、中央値は1日;</li> <li>● 関連事象の転帰: 致命的(96)、解決/解消(5008)、後遺症を伴う解決(84)、解決しない(1429)、不明(1685)</li> </ul> <p>結論: 今回の累積症例報告は、安全性に関する新たな問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>
<p><b>妊娠関連AESIs</b> 検索条件: PTs 羊膜腔感染症、帝王切開、先天性異常、新生児死亡、子癇、胎児救護症候群、低出生体重児、妊娠中の母体露出、前置胎盤、子癇前症、早産、死産、子宮破裂、前置胎盤</p>	<p>関連する事例については、表6「欠落している情報の説明」、「妊娠中および授乳中の使用」を参照してください。</p>
<p><b>腎臓AESIs</b> 検索条件: PTs 急性腎障害; 腎不全</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症例数: 69 (PMの全データセットの0.17%)、うち医学的に確認されたもの57、医学的に確認されなかったもの12;</li> <li>● 発生した国: ドイツ (17)、フランス、英国 (各13)、米国 (6)、ベルギー、イタリア、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);</li> <li>● 被験者の性別: 女性 (46名)、男性 (23名);</li> <li>● 被験者の年齢層 (n=68): 成人(7)、高齢者(60)、乳児(1);</li> <li>● 関連事象の数: 70件、すべて重篤;</li> <li>● 報告された関連 PTs: 急性腎障害 (40)、腎不全 (30);</li> <li>● 関連事象の発症までの時間 (n=42): 24時間~15日、中央値4日;</li> <li>● 関連事象の転帰: 致命的 (23)、解決・解消 (10)、未解決 (15)、不明 (22)</li> </ul> <p>結論: この累積症例報告は、新たな安全性の問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>
<p><b>呼吸器系AESIs</b> 検索条件: 下気道感染症 NEC (HLT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 症例数: 130 (PMの全データセットの0.3%)、うち医学的に確認されたもの107;</li> </ul>

表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例 評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
<p>(Primary Path) 或いは呼吸器障害 (新生児を除く) (HLT) (Primary Path) 或いはウイルス性下気道感染症 (HLT) (Primary Path) 或いは PTs: 急性呼吸窮迫症候群、気管内挿管、低酸素症、肺出血、呼吸器障害、重症急性呼吸器症候群</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発生した国: 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)、残りの12例は8つの異なる国から発生した</li> <li>被験者の性別(n=130): 女性(72)、男性(58)</li> <li>被験者の年齢層(n=126): 高齢者(78)、成人(47)、青年(1)</li> <li>関連事象の数 137件、そのうち重篤なもの126件、非重篤なもの11件;</li> <li>報告された関連 PTs: 呼吸不全(44)、低酸素(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(2)</li> <li>関連事象の発症までの時間 (n=102) : 範囲は24時間未満から18日、中央値は1日;</li> <li>関連事象の転帰: 致命的 (41)、解決/解消 (47)、回復しない (18)、不明 (31)</li> </ul> <p>結論: 今回の累積症例報告は、新たな安全性の問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>
<p><b>血栓塞栓症の事象</b> 検索基準: 塞栓症および血栓症 (HLGT) (Primary Path), 脳卒中AESIとしてレビューされたPTsを除く、あるいはPTs 深部静脈血栓症、播種性血管内凝固、塞栓症、静脈性塞栓症、肺塞栓症</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 151 (PMデータ全体の0.3%)、うち医学的に確認されたもの111、医学的に確認されなかったもの40;</li> <li>発生した国: 英国 (34)、米国 (31)、フランス (20)、ドイツ (15)、イタリア、スペイン (各6)、デンマーク、スウェーデン (各5)、オーストリア、ベルギー、イスラエル (各3)、カナダ、キプロス、オランダ、ポルトガル (各2)、残りの12例は12カ国からの発生;</li> <li>被験者の性別 (n=144) : 女性 (89)、男性 (55) ;</li> <li>被験者の年齢層 (n=136): 成人(66)、高齢者(70);</li> <li>関連事象の数: 68件、そのうち重篤なもの165件、非重篤なもの3件;</li> <li>最も頻りに報告された関連 PTs (1件以上)は以下の通り: 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、静脈血栓症(各3)、ブルートゥー症候群(2);</li> <li>関連事象の発症までの時間 (n = 124) : 範囲は24時間未満から28日まで、中央値は4日;</li> <li>関連事象の転帰: 致命的 (18)、解決/解消 (54)、後遺症を伴う解決 (6)、解決しない (49)、不明 (42)</li> </ul> <p>結論: 今回の累積症例報告は、安全性に関する新たな問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>
<p><b>脳卒中</b> 検索条件: HLT 中枢神経系の出血および脳血管事故</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 275 (PMの全データの0.6%)、うち医学的に確認されたもの180、医学的に確認されなかったもの95;</li> <li>発生した国: 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)、</li> </ul>

表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
(Primary Path) 或いはHLT脳血管内の静脈・洞血栓症(Primary Path)	<p>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、スイス (各2)、残りの8名は8カ国の出身者;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>被験者の性別 (n=273): 女性 (182)、男性 (91);</li> <li>被験者の年齢層(n=265): 成人(59)、高齢者(205)、子供(1);</li> <li>関連事象の数: 300件、すべて重篤;</li> <li>最も頻繁に報告された関連 PTs (1例以上) を含む: <ul style="list-style-type: none"> <li>虚血性脳卒中を示すPTs: 脳血管障害 (160)、虚血性脳卒中 (41)、脳梗塞 (15)、脳虚血、脳血栓症、脳静脈洞血栓症、虚血性脳梗塞、ラクーン梗塞 (各3)、基底核脳卒中、小脳梗塞、血栓性脳卒中 (各2);</li> <li>出血性脳卒中を示すPTs: 脳出血 (26)、出血性脳卒中 (11)、頭蓋内出血、くも膜下出血 (各5)、脳血腫 (4)、大脳基底核出血、小脳出血 (各2);</li> </ul> </li> <li>関連事象の発症までの期間 (n=241): 24時間未満から41日までの範囲、中央値は2日;</li> <li>関連事象の転帰: 致命的、解決/解消 (各61)、後遺症を伴う解決 (10)、解決しない (85)、不明 (83)</li> </ul> <p>結論: 今回の累積症例報告は、新たな安全性の問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>
<p><b>血管炎の事象</b> 検索条件: 血管炎 HLT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数: 32 (PMの全データセットの0.08%)、うち医学的に確認されたもの26、医学的に確認されなかったもの6;</li> <li>発生した国: 英国 (13)、フランス (4)、ポルトガル、米国、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);</li> <li>被験者の性別: 女性 (26名)、男性 (6名);</li> <li>被験者の年齢層 (n=31): 成人(15)、高齢者(16);</li> <li>関連事象の数: 34件、そのうち重篤なもの25件、非重篤なもの9件;</li> <li>報告された関連 PTs: 血管炎 (14)、皮膚血管炎、血管性発疹 (各4)、巨細胞性動脈炎、末梢虚血 (各3)、ベーチェット症候群、過敏性血管炎 (各2)、触診可能な紫斑、高安動脈炎 (各1);</li> <li>関連事象の発症までの時間 (n=25): 24時間から19日の範囲、中央値は3日;</li> <li>関連イベントの転帰: 致命的 (1)、解決/解消 (13)、解決しない (12)、不明 (8)</li> </ul> <p>結論: 今回の累積症例報告は、新たな安全性の問題を提起するものではない。監視は継続する。</p>



表 7. BNT162b2のAESI評価

AESIs <sup>a</sup> カテゴリー	製造販売後の事例評価 <sup>b</sup> 総症例数 (N=42086)
-----------------------------	---

- a. AESIの全リストは、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エビデンスに対応していることにご注意ください;
- c. 年齢が18歳から64歳までの被験者;
- d. 年齢が65歳以上の被験者;
- e. 年齢が2歳から11歳までの対象者;
- f. 年齢が12歳以上18歳未満の対象者;
- g. 同一のPT事象が複数回報告されたが、臨床的には異なる結果となったケースもあり、イベントの結果の合計がPT事象の総数を上回った;
- h. 被験者の年齢は1歳(28日)から23か月まで;
- i. 追加の24例は、他の障害(脳卒中、脳出血、一過性脳虚血発作)が記載されていたため、末梢性顔面神経麻痺の症例ではないとして解析から除外されました; 1例は、報告者が特定できないため無効となりました;
- j. 英国MHRAから受け取っ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、左耳介後の耳の痛みを訴え、ワクチン接種後1日目に左側ベル麻痺に進行し、報告時点でも解消していないことが記載されています;
- k. PT顔面神経麻痺とPT顔面神経麻痺の両方を含む症例の場合、臨床的に最も重要なPT顔面神経麻痺のみを事象の記述において考慮しました;
- l. 同一のPT事象の複数のエピソードが報告されたが、臨床的には異なる結果となった症例もあり、イベントの結果の合計がPT事象の総数を上回った;
- m. 英国MHRAから受け取った英国の症例報告では、ワクチンを接種した7歳の女性被験者が脳卒中を発症したことが記載されていますが(結果は不明)、明確にするための追跡調査はできません;
- n. AESIs/TMEリストに含まれていないこのPTは、ACCESSプロトコル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. 投薬ミス

累積的に発生した投薬過誤<sup>1</sup>を示唆する可能性のある事例を以下にまとめました。

- 関連する投薬過誤事例の数: 2056<sup>2</sup> 件 (4.9%)、そのうち医学的に確認された事例は 1569 件 (3.7%)
- 関連する事象の数: 2792
- 発生件数の上位10カ国:
  - 米国 (1201)、フランス (171)、英国 (138)、ドイツ (88)、チェコ (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)

投薬ミスの事象結果:

- 致命的(7)<sup>3</sup>,
- 回復した/回復した (354, うち重篤なもの4件),
- 後遺症を伴う回復 (8, うち重篤なもの3)

<sup>1</sup> MedDRA (version 23.1) 高次レベルの条件: 製品への偶発的曝露、製品投与の誤りおよび問題、製品の混同の誤りおよび問題、製品調剤の誤りおよび問題、製品ラベルの問題、製品モニタリングの誤りおよび問題、製品準備の誤りおよび問題、製品選択の誤りおよび問題、製品保管の誤りおよび製品使用システムの問題、製品転記の誤りおよびコミュニケーションの問題、または好ましい条件: 偶発的な中毒; 機器使用ミスにつながる状況または情報; 投薬ミスにつながる状況または情報; 禁忌の機器の使用、脱処方ミス、機器の使用ミス、用量計算ミス、薬剤滴定ミス、期限切れの機器の使用、直接接触による曝露、目の接触による曝露、粘膜による曝露、皮膚接触による曝露、小児用耐性製品の閉鎖不良、製品使用時の不適切な無菌技術、製品の不適切な廃棄、傍受された投薬ミス、傍受された製品の処方ミス、投薬ミス、単回使用製品の複数回使用、製品広告の問題、製品流通の問題、製品処方のミス。製品の処方問題; 製品の代替問題; 製品の温度超過問題; 未承認の治療環境での製品使用; 放射線過少投与; 過少投与; 意図しない医療機器の取り外し; 意図しない未承認の適応症への使用; ワクチン接種ミス; 使用する機器の間違い; 剤形の間違い; 投与方法の間違い; 用量の間違い; 薬剤の間違い; 患者の間違い; 調達する製品の間違い; 保管する製品の間違い; 速度の間違い; 経路の間違い; スケジュールの間違い; 強度の間違い; 機器使用プロセスでの技術の間違い; 製品使用プロセスでの技術の間違い

<sup>2</sup> 35件は、不特定多数の人に発生した投薬過誤の記述や、共同容疑者との間で発生した投薬過誤の記述があったため、非寄与と判断され、分析から除外されました

<sup>3</sup> これらの事例で報告されたすべての投薬過誤は、結果が不明な非重篤な事象と評価されました。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考えられます。

- 未回収 (189件、そのうち84件は深刻),
- 不明 (1498件、うち33件が重篤).

1371件はMEのみが報告され、関連する臨床的有害事象はなかった。最も多く報告されたPT (12件以上) は以下の通り。投与された製品の品質不良 (539件)、製品の温度異常 (253件)、製品投与のスケジュールが不適切 (225件)、製品の準備ミス (206件)、過少投与 (202件)、投薬ミスにつながる状況または情報 (120件)、製品の準備問題 (119件)、製品使用プロセスにおける誤った技術 (76件)、製品投与経路の誤り (66件)。偶発的な過量投与 (33)、不適切な部位への製品投与 (27)、不適切な投与量および製品への偶発的な曝露 (各25)、皮膚接触による曝露 (22)、誤った製品の投与 (17)、予防接種の不完全なコース、および製品の投与ミス (各14) 不適切な年齢の患者への製品投与 (12)

685件で、共同報告されたAEがあった。最も高頻度に報告された共同報告は以下の通りであった (40件以上)。頭痛 (187)、発熱 (161)、疲労 (135)、悪寒 (127)、疼痛 (107)、ワクチン接種部位の痛み (100)、吐き気 (89)、筋肉痛 (88)、四肢の痛み (85)、関節痛 (68)、ラベル外使用 (57)、めまい (52)、リンパ節腫脹 (47)、無力感 (46)、倦怠感 (41)。これらの症例を表8にまとめました。

表 8. 危害共同体の有無による深刻度別のME PTs (2021年2月28日まで)

ME PTs	深刻		不深刻	
	害がある	害がない	害がある	害がない
製品への偶発的な曝露	0	0	0	5
偶発的な過量投与	4	1	9	6
ブースターのミス	0	0	0	1
投薬ミスにつながる状況や情報	0	0	5	11
禁忌製品の投与	1	0	0	2
使用期限切れの製品の投与	0	0	0	2
皮膚接触による曝露	0	0	0	5
不適切な製品投与のスケジュール	0	2	8	264
誤った用量での投与	1	1	0	0

表 8. 危害共同体の有無による深刻度別のME PTs (2021年2月28日まで)

ME PTs	深刻		不深刻	
	害がある	害がない	害がある	害がない
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

全体として、有害性が報告された共同報告のAEは68例、有害性のない共同報告のAEは599例であった。また、阻止された投薬過誤が1例（PTs 倦怠感、臨床転帰不明）、潜在的な投薬ミスが17例報告されました。

#### 4. 考察

ファイザー社では、BNT162b2の症例について、頻繁かつ厳密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、既知のワクチンの安全性プロファイルと一致しています。

BNT162b2の生物製剤承認申請を裏付ける本累積分析は、ファーマコビジランス計画で特定された重要な識別されたリスク、重要な潜在的リスク、および重要な情報が不足している領域に加えて、特別に関心のある有害事象およびワクチン投与エラー（有害事象と関連するか否かを問わない）に焦点を当てた、米国および海外の経験から得られた承認後の安全性データの統合的な分析です。これらのデータから、ラベルの変更を必要とする新たな安全性の問題やリスクは発見されず、BNT162b2ワクチンの良好なベネフィット・リスク・プロファイルが支持されました。

## 5. まとめと結論

今回の累積PM経験に関する入手可能なデータを検討した結果、BNT162b2の有益性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。

ファイザー社は、患者の安全性を確保するために、バイオンテック社に代わって、締結されているファーマコビジランス契約に基づき、日常的な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に関する重要な新情報が得られた場合には、当局に報告します。

## 付録1 特別に関心のある有害事象のリスト

1p36欠失症候群;2-ヒドロキシグルタル酸尿症;5'ヌクレオチダーゼ増加;音響神経炎;後天性C1インヒビター欠損症;後天性表皮水疱症;後天性てんかん性失語症;急性皮膚エリテマトーデス。急性散在性脳脊髄炎;難治性反復性部分発作を伴う急性脳炎;急性発熱性好中球性皮膚炎;急性弛緩性脊髄炎;急性出血性白質脳炎;乳児期の急性出血性水腫。急性腎障害;急性黄斑外網膜症;急性運動軸索神経障害;急性運動感覚軸索神経障害;急性心筋梗塞;急性呼吸窮迫症候群;急性呼吸不全;アジソン病。投与部位の血栓症;投与部位の血管炎;副腎血栓症;予防接種後の有害事象;エイジスミア;顆粒球症;空気塞栓症;アラニンアミノトランスフェラーゼ異常;アラニンアミノトランスフェラーゼ増加。アルコール性痙攣;アレルギー性気管支肺真菌症;アレルギー性水腫;アロ免疫性肝炎;円形脱毛症;アルパース病;肺胞蛋白症;アンモニア異常;アンモニア増加;羊水腔感染症;アミグダルヒポカムペクトミー。アミロイド関節症;アミロイドーシス;老人性アミロイドーシス;アナフィラキシー反応;アナフィラキシーショック;アナフィラキシー輸血反応;アナフィラキシー反応;アナフィラキシーショック;妊娠アナフィラキシー症候群;血管性浮腫;血管病性神経障害。強直性脊椎炎;無痛症;抗アセチルコリンレセプター抗体陽性;抗アクチン抗体陽性;抗アクアポリン-4抗体陽性;抗基底核抗体陽性;抗環状シトルリンペプチド抗体陽性。抗上皮抗体陽性;抗赤血球抗体陽性;抗エキソソーム複合体抗体陽性;抗GAD抗体陰性;抗GAD抗体陽性;抗ガングリオリド抗体陽性;抗グリアジン抗体陽性。抗糸球体基底膜抗体陽性;抗糸球体基底膜疾患;抗グリシルtRNA合成酵素抗体陽性;抗HLA抗体検査陽性;抗IA2抗体陽性;抗インスリン抗体増加;抗インスリン抗体陽性;抗インスリンレセプター抗体増加;抗インスリンレセプター抗体陽性;抗インターフェロン抗体陰性;抗インターフェロン抗体陽性;抗膵臓細胞抗体陽性。抗ミトコンドリア抗体陽性;抗筋特異的キナーゼ抗体陽性;抗ミエリン関連糖タンパク質抗体陽性;抗ミエリン関連糖タンパク質関連ポリニューロパシー;抗心筋抗体陽性。抗神経細胞抗体陽性;抗好中球細胞質抗体増加;抗好中球細胞質抗体陽性;抗好中球細胞質抗体陽性血管炎;抗NMDA抗体陽性;抗核抗体増加。抗核抗体陽性;抗リン脂質抗体陽性;抗リン脂質症候群;抗血小板抗体陽性;抗プロトロンビン抗体陽性;抗リボソームP抗体陽性;抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性;抗サッカロミセスセレビスエ抗体検査陽性;抗精子抗体陽性;抗SRP抗体陽性;アンチシンテターゼ症候群;抗甲状腺抗体陽性;抗トランスグルタミナーゼ抗体増加。抗VGCC抗体陽性;抗VGKC抗体陽性;抗ビメンチン抗体陽性;抗ウィルス予防;抗ウィルス治療;抗亜鉛トランスポーター8抗体陽性;大動脈塞栓;大動脈血栓症;大動脈炎;純赤血球の無形成。再生不良性貧血;適用部位血栓症;適用部位血管炎;不整脈;動脈バイパス閉塞;動脈バイパス血栓症;動脈血栓症;動静脈瘻血栓症;動静脈グラフト部位狭窄症;動静脈グラフト血栓症;動脈炎;冠状動脈炎



関節痛;関節炎;腸性関節炎;腹水;無菌性海綿静脈洞血栓症;アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常;アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加;アスパラギン酸-グルタミン酸トランスポーター欠損症;AST/血小板比指標増加。AST/ALT比異常;喘息;無症候性COVID-19;運動失調;アテローム塞栓症;無気力発作;心房血栓症;萎縮性甲状腺炎;非定型良性部分てんかん;非定型肺炎;オーラ;自己抗体陽性。自己免疫性貧血;自己免疫性再生不良性貧血;自己免疫性関節炎;自己免疫性水疱症;自己免疫性胆管炎;自己免疫性大腸炎;自己免疫性脱髄疾患;自己免疫性皮膚炎;自己免疫性障害。自己免疫性脳症;自己免疫性内分泌疾患;自己免疫性腸症;自己免疫性眼疾患;自己免疫性溶血性貧血;自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症;自己免疫性肝炎;自己免疫性高脂血症。自己免疫性甲状腺機能低下症;自己免疫性内耳疾患;自己免疫性肺疾患;自己免疫性リンパ増殖症候群;自己免疫性心筋炎;自己免疫性筋炎;自己免疫性腎炎;自己免疫性神経障害;自己免疫性好中球減少症。自己免疫性膵臓炎;自己免疫性汎血球減少症;自己免疫性心膜炎;自己免疫性網膜症;自己免疫性甲状腺障害;自己免疫性甲状腺炎;自己免疫性ぶどう膜炎;乳児性腸炎を伴う自己炎症;自己炎症性疾患。オートマチズムてんかん;自律神経系のアンバランス;自律神経発作;軸性脊椎関節炎;腋窩静脈血栓症;軸索および脱髄性多発神経炎;軸索神経障害;バクテレスカイト;バルト性ミオクロニーてんかん。帯状感覚;バセドウ病;脳底動脈血栓症;好塩基球減少症;B細胞無形成;ベーチェット症候群;良性民族性好中球減少症;良性家族性新生児けいれん;良性家族性天疱瘡;良性ローランド型てんかん。β2糖蛋白質抗体陽性;ビッカースタッフ脳炎;胆汁分泌異常;胆汁分泌低下;胆汁性腹水;ビリルビン抱合異常;ビリルビン抱合増加;ビリルビン尿存在;肝生検異常。ビオチニダーゼ欠損症;鳥丸網膜症;血中アルカリホスファターゼ異常;血中アルカリホスファターゼ増加;血中ビリルビン異常;血中ビリルビン増加;血中ビリルビン非共役増加。血中コリンエステラーゼ異常;血中コリンエステラーゼ低下;血圧低下;血圧拡張期低下;血圧収縮期低下;ブルートゥー症候群;腕頭静脈血栓症;脳幹塞栓症。脳幹血栓症;ブロモサルファレインテスト異常;気管支水腫;気管支炎;マイコプラズマ性気管支炎;ウイルス性気管支炎;アレルギー性気管支アスペルギルス症;気管支痙攣;パッド・キアリ症候群;ブルバール麻痺;蝶形発疹;C1q腎症。帝王切開;カルシウム塞栓症;毛細血管炎;カプラン症候群;心筋アミロイドーシス;心停止;心不全;急性心不全;心サルコイドーシス;心室血栓症;心原性ショック;カルジオリピン抗体陽性。心肺機能不全;心拍停止;心呼吸困難;心血管不全;頸動脈塞栓;頸動脈血栓症;カタプレキシー;カテーテル部位血栓症;カテーテル部位血管炎。海綿静脈洞血栓症;CDKL5欠損症;CEC症候群;セメント塞栓症;中枢神経系ループス;中枢神経系血管炎;小脳動脈血栓症;小脳塞栓症;脳アミロイド血管症。脳動脈炎;脳動脈塞栓症;脳動脈血栓症;脳ガス塞栓症;脳微小塞栓症;脳敗血症性梗塞;脳血栓症;脳静脈洞血栓症;脳静脈血栓症;脳脊髄液の血栓性タンポナーデ;

脳血管障害;発作発現の変化;胸部不快感;Child-Pugh-Turcotteスコア異常;Child-Pugh-Turcotteスコア上昇;チルブレインズ;窒息;窒息感;硬化性胆管炎;慢性自己免疫性糸球体腎炎。慢性皮膚エリテマトーデス;慢性疲労症候群;慢性胃炎;慢性炎症性脱髄性多発性神経炎;ステロイドに反応する網膜周囲の血管増強を伴う慢性リンパ球性炎症。慢性再発性多巣性骨髄炎;慢性呼吸不全;慢性自然蕁麻疹;循環虚脱;体幹浮腫;体幹腫脹;臨床的に孤立した症候群;間欠性痙攣;セリアック病;コーガン症候群;寒冷凝集素陽性;寒冷型溶血性貧血;大腸炎;びらん性大腸炎;ヘルペス大腸炎;顕微鏡的大腸炎;潰瘍性大腸炎;膠原病;膠原病-血管疾患;補体因子異常。補体因子C1減少;補体因子C2減少;補体因子C3減少;補体因子C4減少;補体因子減少;コンピュータ断層撮影肝臓異常;同心円状硬化症;先天異常;先天性両側周囲炎症候群;先天性単純ヘルペス感染症;先天性筋無力症候群;先天性水痘感染症;うつ血性肝障害;小児痙攣;局所痙攣;痙攣閾値低下。クームス菌陽性溶血性貧血;冠動脈疾患;冠動脈塞栓症;冠動脈血栓症;冠動脈バイパス血栓症;コロナウイルス感染症;コロナウイルス検査;コロナウイルス検査陰性;コロナウイルス検査陽性。胼胝切開術;咳;咳嗽変型喘息;COVID-19;COVID-19免疫;COVID-19肺炎;COVID-19予防;COVID-19治療;頭蓋神経障害;多発性頭蓋神経麻痺;CREST症候群。クローン病;クリオフィブリノーゲン血症;クリオグロブリン血症;髄液オリゴクローナルバンド存在;CSWS症候群;皮膚アミロイドーシス;皮膚エリテマトーデス;皮膚サルコイドーシス;皮膚血管炎;チアノーゼ;周期性好中球減少症。間質性膀胱炎;サイトカイン放出症候群;サイトカインストーム;デノボプリン合成阻害剤関連急性炎症症候群;新生児死亡;深部静脈血栓症;術後深部静脈血栓症;胆汁分泌不全症。デジャヴ;脱髄性多発神経炎;脱髄;皮膚炎;水疱性皮膚炎;疱疹状皮膚炎;皮膚筋炎;デバイス塞栓症;デバイス関連血栓症;糖尿病;糖尿病性ケトアシドーシス;糖尿病性乳房症。透析アミロイドーシス;透析膜反応;拡張期低血圧;びまん性血管炎;指尖性癩痕;播種性血管内凝固症候群;新生児播種性血管内凝固症候群;播種性新生児単純ヘルペス。播種性水痘;播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染症;播種性水痘带状疱疹ウイルス感染症;DNA抗体陽性;二重皮質症候群;二重鎖DNA抗体陽性;夢のような状態;ドレスラー症候群。滴下発作;薬物離脱性痙攣;呼吸困難;バースト抑制を伴う早期乳児てんかん脳症;子癇;带状疱疹;薬用皮膚炎;塞栓性小脳梗塞;塞栓性脳梗塞。塞栓性肺炎;塞栓性脳卒中;塞栓症;塞栓症動脈;塞栓症静脈;脳炎;アレルギー性脳炎;自己免疫性脳炎;脳幹性脳炎;出血性脳炎;びまん性脳炎;免疫後脳炎;脳脊髄炎;脳症;内分泌障害;内分泌性眼症;気管内挿管;腸炎;白血球減少性腸炎;腸バクター肺炎;腸炎;腸炎性脊椎炎;エオシノペニア;好酸球性筋膜炎;



多形血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症;好酸球性食道炎;表皮剥離;てんかん;てんかん手術;ミオクロニー-アトニック発作を伴うてんかん;てんかん性前兆;てんかん性精神病;紅斑;硬結性紅斑。多形性紅斑;結節性紅斑;エバンス症候群;亜急性外傷性紅斑;拡大障害状態尺度スコア低下;拡大障害状態尺度スコア上昇;感染症への曝露;SARS-CoV-2への曝露;眼球浮腫。目の痒み;目の腫れ;眼瞼浮腫;顔面浮腫;顔面神経麻痺;顔面痙攣;脂肪塞栓症;熱性痙攣;熱性感染症関連てんかん症候群;熱性好中球減少症;フェルティ症候群。大腿動脈塞栓症;線状糸球体腎炎;線維筋痛症;潮紅;口内炎;巣状皮質切除術;巣状認知障害発作;胎児救護症候群;胎児胎盤血栓症;肝性Foetor。異物塞栓症;前頭葉てんかん;劇症1型糖尿病;ガラクトース排泄能検査異常;ガラクトース排泄能検査低下; $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ異常。ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加;胃炎ヘルペス;消化管アミロイドーシス;ゲル状発作;全般性発症非運動性発作;全般性強直間代性発作;性器ヘルペス;性器単純ヘルペス;性器帯状ヘルペス。巨細胞性動脈炎;糸球体腎炎;膜増殖性糸球体腎炎;膜性糸球体腎炎;急速進行性糸球体腎炎;舌咽神経麻痺;グルコーストランスポーター1型欠損症候群。グルタミン酸脱水素酵素増加;グリココール酸増加;GM2ガングリオシドーシス;グッドパスチャー症候群;グラフト血栓症;顆粒球減少症;新生児顆粒球減少症;多発性血管炎を伴う顆粒腫症;顆粒腫性皮膚炎。灰白質ヘテロトピア;グアナース増加;ギラン・バー症候群;溶血性貧血;血球貪食性リンパ組織球症;出血;出血性腹水;出血性障害;出血性肺炎;出血性水痘症候群。出血性血管炎;ハンタウイルス肺感染症;橋本脳症;ハシトキシコーシス;巨大脳症;ヘノッホ・ショーンライン紫斑病;ヘノッホ・ショーンライン紫斑病腎炎;ヘパプラスチン異常;ヘパプラスチン減少。ヘパリン起因性血小板減少症;肝アミロイドーシス;肝動脈塞栓症;肝動脈血流低下;肝動脈血栓症;肝酵素異常;肝酵素低下;肝酵素増加。肝線維化マーカー異常;肝線維化マーカー上昇;肝機能異常;肝水腫;肝肥大;肝低灌流;肝リンパ球浸潤;肝腫瘍;肝疼痛;肝封鎖。肝血管抵抗増加;肝血管血栓症;肝静脈塞栓症;肝静脈血栓症;肝静脈圧較差異常;肝静脈圧較差増加;肝炎;肝胆膵スキャン異常。肝血腫;肝脾腫;C1エステラーゼ阻害剤欠損症による遺伝性血管性浮腫;皮膚ヘルペス;妊娠性ヘルペス;食道ヘルペス;眼科ヘルペス;咽頭ヘルペス;敗血症;単純ヘルペス。単純ヘルペス子宮頸管炎;単純ヘルペス大腸炎;単純ヘルペス脳炎;単純ヘルペス胃炎;単純ヘルペス肝炎;単純ヘルペス髄膜炎;単純ヘルペス髄膜脳炎。単純ヘルペス壊死性網膜症;単純ヘルペス食道炎;単純ヘルペス外耳道炎;単純ヘルペス咽頭炎;単純ヘルペス肺炎;単純ヘルペス再活性化;単純ヘルペス敗血症;単純ヘルペスウイルス血症;単純ヘルペスウイルス結膜炎新生児;単純ヘルペス内臓;ヘルペスウイルス感染症;

帯状疱疹;帯状疱疹皮膚播種;帯状疱疹感染神経症;帯状疱疹髄膜炎;帯状疱疹髄膜炎;帯状疱疹髄膜細動脈炎;帯状疱疹壊死性網膜症。 帯状疱疹;帯状疱疹咽頭炎;帯状疱疹再活性化;帯状疱疹性神経根症;ヒストン抗体陽性;ホーイッグネ症候群;ヒトヘルペスウイルス6脳炎;ヒトヘルペスウイルス6感染症;ヒトヘルペスウイルス6感染症再活性化;ヒトヘルペスウイルス7感染;ヒトヘルペスウイルス8感染;高アンモニア血症;高ビリルビン血症;高コリア;良性モノクローナル高ガンマグロブリン血症;高血糖発作;過敏症;過敏性血管炎;甲状腺機能亢進症;高トランスアミン血症;過換気;低脂血症;黄疸発作;低ガンマグロブリン血症;舌下神経麻痺;舌下神経麻痺。 低血糖発作;低ナトリウム血症発作;低血圧;低血圧クリーゼ;Hypothernar hammer syndrome;甲状腺機能低下症;低酸素症;特発性CD4リンパ球減少症;特発性全般性てんかん 特発性間質性肺炎;特発性好中球減少症;特発性肺線維症;IgA腎症;IgM腎症;第三神経麻痺;第三神経麻痺;腸管塞栓症;免疫性血小板減少症。 免疫介在性有害反応;免疫介在性胆管炎;免疫介在性胆汁うっ滞;免疫介在性細胞減少;免疫介在性脳炎;免疫介在性脳症;免疫介在性内分泌障害。 免疫介在性腸炎;免疫介在性胃炎;免疫介在性肝障害;免疫介在性肝炎;免疫介在性甲状腺機能亢進症;免疫介在性甲状腺機能低下症;免疫介在性心筋炎。 免疫介在性筋炎;免疫介在性腎炎;免疫介在性神経障害;免疫介在性脾臓炎;免疫介在性肺炎;免疫介在性腎障害;免疫介在性甲状腺炎;免疫介在性ぶどう膜炎。 免疫グロブリンG4関連疾患;免疫グロブリン異常;インプラント部位血栓症;封入体筋炎;小児遺伝性無顆粒球症;小児痙攣;感染性血管炎;感染性血栓症。 炎症;炎症性腸疾患;輸液部位血栓症;輸液部位血管炎;注入部位血栓症;注入部位蕁麻疹;注入部位血管炎;注入部位血栓症;インスリン自己免疫症候群;間質性肉芽腫性皮膚炎;間質性肺疾患;心内腫瘍;心内血栓;頭蓋内圧亢進;心内血栓症。 内在性因子抗体異常;内在性因子抗体陽性;IPEX症候群;不整脈;IRVAN症候群;第4神経麻痺;第4神経麻痺;JCポリマウイルス検査陽性;JCウイルスCSF検査陽性。 ジーボンズ症候群;頸静脈塞栓症;頸静脈血栓症;若年性特発性関節炎;若年性ミオクロニーてんかん;若年性多発性筋炎;若年性乾癬性関節炎;若年性脊椎関節炎。 カポジ肉腫炎症性サイトカイン症候群;川崎病;カイザー・フライシャー環;脂漏性角皮症;ケトーシス傾向のある糖尿病;クーニス症候群;ラフォラミオクロニーてんかん;ランブル外傷。 喉頭呼吸困難;喉頭水腫;喉頭関節リウマチ;喉頭痙攣;喉頭気管水腫;成人の潜在的自己免疫性糖尿病;LE細胞の存在;レミエール症候群;レノックス・ガストー症候群。 ロイシンアミノペプチダーゼ増加;ロイコ脳脊髄炎;ロイコ脳症;白血球減少;新生児白血球減少;ルイス・サムナー症候群;レルミット徴候;毛髪状苔癬;扁平苔癬;硬化性苔癬。 辺縁系脳炎;線状IgA病;口唇水腫;口唇腫脹;肝機能検査異常;肝機能検査低下;肝機能検査増加;肝硬変;肝損傷;肝鉄濃度異常;肝臓の鉄分濃度が上昇;

肝混濁;肝触知;肝サルコイドーシス;肝スキャン異常;肝圧痛;低出生体重児;下気道ヘルペス感染;下気道感染;下気道感染ウイルス;肺膿瘍;狼瘡様肝硬変;ループス性膀胱炎;ループス脳炎;ループス心内膜炎;ループス腸炎;ループス肝炎;ループス心筋炎;ループス筋炎;ループス腎炎;ループス膵臓炎;ループス胸膜炎;ループス肺炎;ループス様症候群;リンパ球性低身長症;新生児リンパ球減少症;リンパ球減少症;MAGIC症候群;磁気共鳴画像肝臓異常;磁気共鳴プロトン密度脂肪分測定;マラー徴候;マールブルグ病変型多発性硬化症;マルキアファバ・ビグナミ病;マリン・レンハート症候群;乳腺細胞性腸炎;妊娠中の母体露出;医療機器部位血栓症;医療機器部位血管炎;MELAS症候群;髄膜炎;無菌性髄膜炎;ヘルペス髄膜炎;新生児単純髄膜炎。 ヘルペス性髄膜炎;ヘルペス性髄膜炎;MERS-CoV検査;MERS-CoV検査陰性;MERS-CoV検査陽性;メサンギオ増殖性糸球体腎炎;腸間膜動脈塞栓症;腸間膜動脈血栓症。 腸間膜静脈血栓症;メタニューモウイルス感染症;転移性皮膚クローン病;転移性肺塞栓症;微小血管症;微小塞栓症;顕微鏡的多発血管炎;中東呼吸器症候群;片頭痛誘発性痙攣。 粟粒状肺炎;ミラーフィッシャー症候群;ミトコンドリアアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加;混合結合組織病;肝疾患終末期モデルスコア異常;肝疾患終末期モデルスコア増加;総分岐鎖アミノ酸とチロシンのモル比;モリブデン補酵素欠損症;単球減少;単神経炎;多発性単神経炎;モルフォア;モルバン症候群;口内炎;もやもや病。 多巣性運動ニューロパチー;多臓器不全症候群;多発性硬化症;多発性硬化症再発;多発性硬化症再発予防;多発性下肢切断;小児多系統炎症症候群;筋サルコイドーシス;重症筋無力症;重症筋無力症クリーゼ;重症筋無力症新生児;筋無力症症候群;脊髄炎;横断性脊髄炎;心筋梗塞;心筋炎;感染後心筋炎。 ミオクロニーてんかん;ミオクロニーてんかんと赤い繊維のぼろぼろ;ミオキミア;筋炎;ナルコレプシー;鼻ヘルペス;鼻閉;壊死性ヘルペス網膜炎;新生児クローン病;新生児てんかん発作。 新生児エリテマトーデス;新生児粘膜皮膚単純ヘルペス;新生児肺炎;新生児けいれん;腎炎;腎性全身性線維症;神経痛性筋萎縮症;神経炎;頭部神経炎;視神経脊髄炎の偽再発。 視神経脊髄炎スペクトラム障害;神経筋症;神経細胞の神経障害;末梢神経障害;神経障害、運動失調、網膜色素変性症候群;精神神経性狼瘡;神経サルコイドーシス;好中球減少症。 新生児好中球減少症;好中球減少性大腸炎;好中球減少性感染症;好中球減少性敗血症;結節性発疹;結節性血管炎;非感染性脊髄炎;非感染性脳炎;非感染性脳脊髄炎;非感染性口内炎。 産科的肺塞栓症;伝染病の職業的曝露;SARS-CoV-2の職業的曝露;眼球低血症;眼球筋無力症;眼球類天疱瘡;眼球サルコイドーシス;眼球血管炎;眼球顔面神経麻痺。 水腫;水疱水腫;肝疾患による水腫;口内水腫;食道アカラシア;眼動脈血栓症;眼単純ヘルペス;眼帯状ヘルペス;眼静脈血栓症;視神経炎;視神経症;

視神経周囲炎;口腔ヘルペス;口腔扁平苔癬;口腔咽頭水腫;口腔咽頭痙攣;口腔咽頭腫脹;浸透性脱髓症候群;卵巣静脈血栓症;オーバーラップ症候群。連鎖球菌感染症に伴う小児自己免疫性精神疾患;多腺症;多腺症性自己免疫症候群I型;多腺症性自己免疫症候群II型;多腺症性自己免疫症候群III型;傍癌性肺炎;逆説的塞栓症;パラインフルエンザウイルス性喉頭・気管・気管支炎;腫瘍性皮膚筋炎;腫瘍性天疱瘡;腫瘍性血栓症;脳神経麻痺;頭頂細胞抗体陽性。発作性夜間血色素尿;部分発作;二次性全般化を伴う部分発作;患者の隔離;骨盤内静脈血栓症;天疱瘡;陰茎静脈血栓症;心膜炎;ループス性心膜炎;肝周囲の不快感。後眼部水腫;後眼部腫脹;末梢動脈血栓症;末梢塞栓症;末梢虚血;末梢静脈血栓拡張;肩甲骨周囲水腫;腹腔液蛋白異常;腹腔液蛋白減少 腹腔液蛋白質増加;ループス腹膜炎;悪性貧血;プチマルてんかん;咽頭水腫;咽頭腫;急性痘瘡状苔癬状糝疹;前置胎盤;胸膜実質線維芽細胞症。肺炎;肺炎;アデノウイルス性肺炎;サイトメガロウイルス性肺炎;ウイルス性ヘルペス肺炎;インフルエンザ性肺炎;麻疹性肺炎;マイコプラズマ性肺炎;壊死性肺炎;パラインフルエンザウイルス性肺炎;呼吸器シンシアルウイルス性肺炎。ウイルス性肺炎;POEMS症候群;結節性多発動脈炎;多発性関節炎;多発性軟骨炎;I型多発性自己免疫症候群;II型多発性自己免疫症候群;III型多発性自己免疫症候群。多発性腺障害;多発性筋肉痛;多発性筋炎;多発性神経炎;特発性進行性多発性神経炎;門脈貧血;門脈塞栓症;門脈流量減少;門脈圧増加。門脈血栓症;門脈血栓症;処置後低血圧;処置後肺炎;処置後肺塞栓症;脳卒中後のてんかん;脳卒中後の痙攣;血栓性網膜症。血栓後症候群;ウイルス性疲労症候群;発作後の頭痛;発作後の麻痺;発作後の精神病;発作後の状態;術後の呼吸困難;術後の呼吸不全;術後の血栓症。分娩後血栓症;分娩後静脈血栓症;心膜切開後症候群;外傷後てんかん;起立性頻脈症候群;前脳動脈血栓症;子癇前症;発作前状態;早産;早発閉経。原発性アミロイドーシス;原発性胆汁性胆管炎;原発性進行性多発性硬化症;手技によるショック;ヘルペス直腸炎;潰瘍性直腸炎;製品入手の問題;製品流通の問題;製品供給の問題;進行性顔面半身萎縮症;進行性多巣性白質脳症;進行性多発性硬化症;進行性再発性多発性硬化症;人工心臓弁血栓症;そう痒症;アレルギー性そう痒症;偽血管炎;乾癬。乾癬性関節症;肺アミロイドーシス;肺動脈血栓症;肺塞栓症;肺線維症;肺出血;肺微小塞栓症;肺油微小塞栓症;肺腎症候群;肺サルコイドーシス。肺敗血症;肺血栓症;肺腫瘍血栓性微小血管症;肺血管炎;肺静脈閉塞性疾患;肺静脈血栓症;壊疽性膿皮症;植物性膿口炎;発熱;隔離;放射線による白血球減少症;上腕骨の毛嚢炎;



放射線的に隔離された症候群;発疹;紅斑性発疹;そう痒性発疹;ラスムセン脳炎;レイノー現象;反応性毛細血管内皮増殖;再発性多発性硬化症;再発性-寛解性多発性硬化症。腎アミロイドーシス;腎動脈炎;腎動脈血栓症;腎塞栓症;腎不全;腎血管血栓症;腎血管炎;腎静脈塞栓症;腎静脈血栓症;呼吸停止;呼吸器障害;呼吸困難。呼吸不全;呼吸麻痺;呼吸シンシシャルウイルス細気管支炎;呼吸シンシシャルウイルス細気管支炎;網膜動脈塞栓症;網膜動脈閉塞症;網膜動脈血栓症;網膜血管血栓症。網膜血管炎;網膜静脈閉塞症;網膜静脈血栓症;レチノール結合蛋白質低下;網膜症;逆行性門脈流;後腹膜線維症;可逆性気道閉塞;レイノルド症候群。リウマチ性脳疾患;リウマチ性疾患;リウマチ性関節炎;リウマチ性因子増加;リウマチ性因子陽性;リウマチ性因子定量増加;リウマチ性肺;リウマチ性好中球性皮膚症。リウマチ性結節;リウマチ性結節の除去;リウマチ性強膜炎;リウマチ性血管炎;弛緩性眼球運動;SAPHO症候群;サルコイドーシス;SARS-CoV-1検査;SARS-CoV-1検査陰性;SARS-CoV-1検査陽性;SARS-CoV-2抗体検査。SARS-CoV-2抗体検査陰性;SARS-CoV-2抗体検査陽性;SARS-CoV-2キャリア;SARS-CoV-2敗血症;SARS-CoV-2テスト;SARS-CoV-2テスト偽陰性;SARS-CoV-2テスト偽陽性;SARS-CoV-2テスト陰性;SARS-CoV-2テスト陽性。SARS-CoV-2ウイルス血症;里吉症候群;統合失調症;強膜炎;強皮症;強皮症に伴う指先の潰瘍;強皮症腎クリーゼ;強皮症様反応;二次性アミロイドーシス;二次性小脳変性症。二次進行性多発性硬化症;分節性ヒアリン化血管炎;痙攣;無酸素発作;痙攣群;痙攣様現象;痙攣予防;異物感;敗血症性塞栓;敗血症性肺塞栓症。重症急性呼吸器症候群;乳児期の重症ミオクロニーてんかん;ショック;ショック症状;縮小肺症候群;シャント血栓症;無症候性甲状腺炎;単純部分発作;シェーグレン症候群;皮膚の腫れ;SLE関節炎。平滑筋抗体陽性;くしゃみ;脊髄動脈塞栓症;脊髄動脈血栓症;脾動脈血栓症;脾動脈塞栓症;脾動脈血栓症;軟骨炎;軟骨関節症。自然発生的ヘパリン起因性血小板減少症候群;状態てんかん;ステイブンスジョンソン症候群;ステイップレッグ症候群;ステイップパーソン症候群;死産;スティル病;ストーマ部位血栓症;ストーマ部位血管炎;ストレス心筋症;喘鳴。亜急性皮膚エリテマトーデス;亜急性心内膜炎;亜急性炎症性脱髄性多発ニューロパシー;鎖骨下動脈塞栓症;鎖骨下動脈血栓症;鎖骨下静脈血栓症;てんかんにおける原因不明の突然死。上矢状静脈洞血栓症;サザック症候群;COVID-19の疑い;むくみ;顔のむくみ;まぶたのむくみ;舌のむくみ;交感神経性眼症;全身性エリテマトーデス;全身性エリテマトーデス疾患活動指数異常。全身性エリテマトーデス疾患活動指数低下;全身性エリテマトーデス疾患活動指数上昇;全身性エリテマトーデス発疹;全身性強皮症;全身性肺硬化症;頻脈。頻呼吸;高安動脈炎;側頭葉てんかん;終末回腸炎;精巢自己免疫;咽喉の締め付け;閉塞性血栓血管炎;血小板減少;血小板減少性紫斑病;血栓性静脈炎;血栓性静脈炎;新生児血栓性静脈炎;

敗血症性血栓性静脈炎;表在性血栓性静脈炎;トロンボプラスチン抗体陽性;血栓症;海綿体血栓症;装置内血栓症;腸間膜血管血栓症;血栓性脳梗塞;血栓性微小血管症;血栓性脳梗塞;血栓性血小板減少性紫斑病;甲状腺疾患。甲状腺刺激免疫グロブリン増加;甲状腺炎;舌アミロイドーシス;舌噛み;舌水腫;強直性間代性運動;強直性痙攣;強直性姿勢;頂部摘出;総胆汁酸増加;中毒性表皮壊死症;中毒性白質脳症;中毒性オイル症候群;気管閉塞;気管水腫;気管気管支炎。マイコプラズマ性気管気管支炎;ウイルス性気管気管支炎;トランスアミナーゼ異常;トランスアミナーゼ上昇;輸血関連の他免疫性好中球減少;一過性てんかん性健忘;横静脈洞血栓症;三叉神経麻痺;三叉神経痛;三叉神経麻痺;腹腔鏡血栓症;結節性硬化症。結節間質性腎炎・ぶどう膜炎症候群;腫瘍活性型多発性硬化症;腫瘍塞栓症;腫瘍血栓症;1型糖尿病;I型過敏症;III型免疫複合体介在反応;ウフトフ現象;潰瘍性角膜炎;超音波肝機能異常;臍帯血栓症;おじぎ状の発作未分化結合組織病;上気道閉塞;尿ビリルビン増加;ウロビリノーゲン尿減少;ウロビリノーゲン尿増加;蕁麻疹;丘疹状蕁麻疹;蕁麻疹性血管炎;子宮破裂;ぶどう膜炎;予防接種部位血栓症;予防接種部位血管炎;迷走神経麻痺;水痘。水痘角膜炎;水痘ワクチン接種後;水痘帯状疱疹胃炎;水痘帯状疱疹食道炎;水痘帯状疱疹肺炎;水痘帯状疱疹敗血症;水痘帯状疱疹ウイルス感染症;ヴァサプレビア;血管グラフト血栓症;血管偽動脈瘤血栓症;血管性紫斑病;血管ステント血栓症;血管炎性発疹。血管炎性潰瘍;血管炎;消化管血管炎;壊死性血管炎;大静脈塞栓症;大静脈血栓症;静脈内浸潤;静脈再疎通;静脈血栓症;妊娠中の静脈血栓症;四肢の静脈血栓症;新生児の静脈血栓症;椎骨動脈血栓症;血管穿刺部位血栓症。内臓静脈血栓症;第6神経麻痺;第6神経麻痺;白斑;声帯麻痺;声帯麻痺;Vogt-小柳-原田病;温熱型溶血性貧血;喘ぎ声;白い乳首サイン;第11神経麻痺;X線肝胆異常;ヤング症候群;ジカウイルス関連ギラン・バー症候群