



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.23 (2021/11/11)

目 次

I. 各国規制機関情報

【カナダHealth Canada】

- 医薬品有害反応に関するカナダの年次報告書 2020 年.....2

II. 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

【小児・青少年へのワクチン接種の有効性・安全性】

- 青少年(12～15歳)におけるCOVID-19ワクチンBNT162b2の安全性, 免疫原性および有効性 [N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):239-250] 7
- 小児の症例集積研究における心筋炎とCOVID-19 mRNA ワクチン BNT162b2 との関連 [JAMA Cardiol. 2021 Aug 10;e213471] 8
- 青少年を対象としたSARS-CoV-2ワクチンmRNA-1273の評価 [N Engl J Med. 2021 Aug 11;NEJMoa2109522] 9
- 12～18歳の青少年のCOVID-19による入院に対するファイザー社/ビオンテック社製 mRNA ワクチン接種の有効性 — 米国, 2021年6～9月 [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Oct 22;70(42):1483-1488] 11

<https://www.nihs.go.jp/digCOVID-19/index.html>

↑ COVID-19 治療薬候補ごとの情報をまとめた特設サイトはこちら

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

I. 各国規制機関情報

Vol.19(2021) No.23(11/11) R01

【カナダHealth Canada】

●医薬品有害反応に関するカナダの年次報告書 2020年

Adverse reactions to health products – annual report 2020

Health Product InfoWatch

通知日:2021/09/29

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/september-2021.html#a5.1>

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/september-2021/HealthInfoWatch-September-2021-ENGLISH.pdf>

(抜粋)

カナダでは、健康関連製品の使用との関連が疑われる有害反応(AR)^AはCanada Vigilance Program (CVP)^Bに報告することができる。本報告は、医薬品、自然健康製品(natural health products)、バイオ医薬品^C、放射性医薬品、殺菌剤、殺菌効果をうたった除菌剤、および大麻製品に関し、2020年にCVPが報告を受け、Canada Vigilance ARオンライン・データベース^Dに掲載したカナダ国内のAR症例に関する情報を要約したものである。国外のAR症例もCVPの内部的なデータベースには収載されているが、本記事では対象としていない。

◆カナダ国内の有害反応報告および症例

2020年にHealth Canadaは、国内からの市販後AR報告を186,099件受けた。AR症例数としては79,345例となる。1つの症例とは、1人の患者に1つの時点で発現し、1つまたはそれ以上の医療製品の使用との関連が疑われるARに関するすべての情報を指す。したがって、1つの症例には初回のAR報告、および場合によってはそのARの追加情報となる数件のフォローアップ報告が含まれることがある。同一の事象に関するAR報告が異なる報告者(医療従事者、消費者、病院、および/または製造業者など)から提出された場合、重複症例が存在する可能性がある。2020年に報告された製品種別の国内AR症例数を表1に示す。

^A adverse reaction

^B Canada Vigilance Program (CVP) に関しては下記サイトを参照:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

^C バイオテクノロジー製品、ワクチン、血液分画製剤、ヒト血液製剤およびヒト血液成分製剤、ヒトの細胞・組織・臓器、精子および卵子関連製品

^D Canada Vigilance ARオンライン・データベースに関しては下記サイトを参照:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html>

表1: 2020年の製品種別の国内AR報告数

製品の種類	報告症例数(%)
医薬品	46,567 (58.7)
バイオ医薬品 ^C	31,111 (39.2)
自然健康製品	488 (0.6)
放射性医薬品	466 (0.6)
医療用大麻	121 (0.2)
非医療用大麻	40 (0.0)
その他 [†]	552 (0.7)
合計	79,345 (100)
† ATC ^E コードが付与されていないもの	

2020年には、CVPが受けたすべての国内AR報告の86.8%は製造販売承認取得者(MAH)^Fから提出され、病院からは6.9%であった(図1)。残りの報告は主として直接市民から提出されたものであった(6.1%)。Health Canadaに直接、またはMAHを介して提出された国内AR報告の多くは、医療従事者(医師、薬剤師、看護師、歯科医など)が報告者であった(図2)。

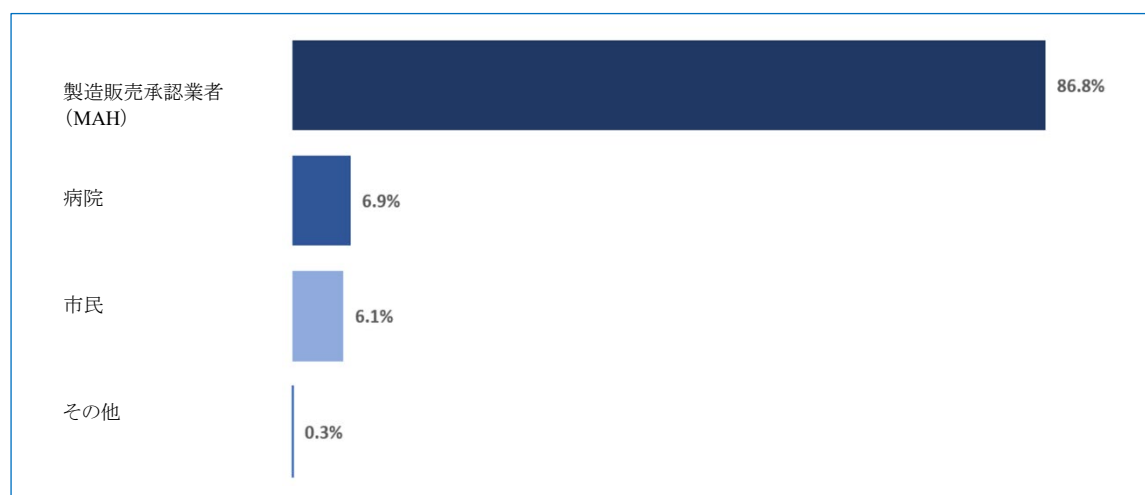


図1: 2020年の情報源別の国内AR報告件数

^E Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (解剖治療化学分類)

^F Market Authorization Holder

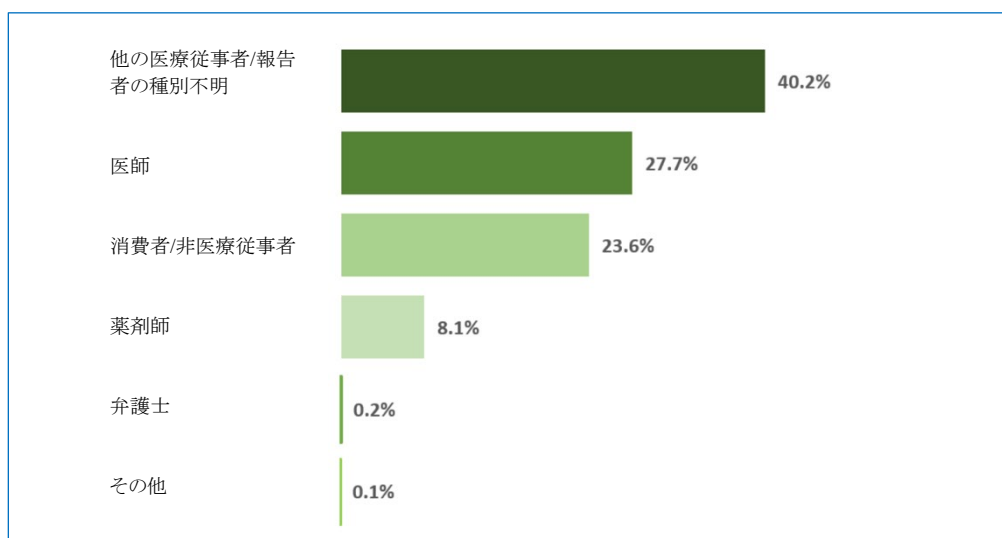


図2: 2020年の報告者別の国内AR報告件数

◆性別および年齢層別分布

79,345例の男女別内訳は、女性が58.5%、男性が37.1%、性別不明または性別未報告が4.3%であり、これは世界全体でみられる分布¹⁾を反映している。年齢層別分布では、小児(19歳未満)が3.9%、成人(19~64歳)が51.6%、高齢者(65歳以上)が24.6%、年齢不明または年齢未報告が19.9%であった。

◆被疑薬と有害反応

国内AR報告で最も多く特定された被疑薬の上位10区分を表2に示す。この区分はWHOのATC分類にもとづいている。

表2: 2020年に最もAR報告の多かった被疑薬のATC分類による区分 上位10区分*

ATC分類区分	報告数(%) [†]
免疫抑制薬(L04)	49,119 (31.9)
抗悪性腫瘍薬(L01)	21,613 (14.0)
閉塞性気道疾患用薬(R03)	10,829 (7.0)
鎮痛薬(N02)	7,591 (4.9)
精神安定薬(N05) [‡]	5,500 (3.6)
抗てんかん薬(N03)	4,325 (2.8)
全身用副腎皮質ステロイド(H02)	3,869 (2.5)
止痢薬, 腸内抗炎症薬・抗感染症薬(A07)	3,560 (2.3)
全身用抗菌薬(J01)	2,979 (1.9)
抗炎症および抗リウマチ製剤(M01)	2,723 (1.8)

* 特定の製品/製品タイプに関しては、報告されるAR総数が非自発報告(solicited report)または組織的なデータ収集システム^Gの影響を受ける可能性がある。
[†] 1つの症例には1つ以上の被疑薬が関わっている可能性がある。計79,345例で計154,118品目の被疑薬が報告されていた。
[‡] N05の精神安定薬には抗精神病薬, 抗不安薬, 催眠薬, 鎮静薬が含まれる。

^G 患者レジストリ, サーベイ, 患者サポートプログラム, 疾患管理プログラムなど

CVPに報告された国内ARの上位10区分を、MedDRAコードを使用したARの器官別大分類(SOC)^Hにより表3に示す。最も多く報告されていたARのSOCは、一般・全身障害および投与部位の状態であり、このSOCにはいくつかの組織や器官に関わる疾患(薬効欠如, 疲労, 発熱, 浮腫, 疼痛, 投与部位反応など)が含まれている。次に多かったARのSOCは胃腸障害であった。

表3: 2020年のカナダ国内でのAR報告の器官別大分類(SOC)による区分*

器官別大分類(SOC)	報告数(%) [†]
一般・全身障害および投与部位の状態	77,209 (22.7)
胃腸障害	32,661 (9.6)
傷害, 中毒および処置合併症	30,268 (8.9)
臨床検査	27,926 (8.2)
筋骨格系および結合組織障害	25,904 (7.6)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	22,326 (6.6)
感染症および寄生虫症	21,896 (6.5)
神経系障害	20,913 (6.2)
皮膚および皮下組織障害	16,377 (4.8)
精神障害	12,209 (3.6)

* MedDRAバージョン23.0。有害反応は基本語 (preferred term, PT) レベル。
[†] 1つの報告には1つ以上の有害反応が含まれる可能性がある。計79,345例で計339,349件のARが報告されていた。

◆重篤ARと判断した理由

79,345例のARのうち、69.6%が重篤と判断された。1例のARに重篤と判断される理由が複数報告されている場合がある。2020年には、全ARの22.5%は入院を要する症例、2.8%は生命を脅かす症例、6.8%は死亡例であった。

◆有害反応報告の調査

報告件数のみにもとづいて医薬品のリスクを比較することは困難である。AR報告にはいくつかの要因が影響し得る。それは、医薬品の既知のリスク、上市されてからの期間、使用量、ARの周知度、リスクを最小化するために取られている規制措置、および/またはデータ収集方法などである。例えば、まれではあるが重篤なARは、組織的なデータ収集システム^Gでは自発報告に比べ、より多く報告されると考えられ、そのことが報告パターンに影響を与える可能性がある。一般に、CVPのような自発的報告プログラムでは有害事象が過小に報告される。

2020年に、Health Canadaが報告を受けて評価した医薬品関連情報にもとづき、1,034件の措置が取られるに至った。内訳は、カナダ国民および医療従事者に対する新たな安全性情報の提供、製品表示改訂の勧告、医薬品の市場からの回収などである。医療従事者およびカナダ国民向けの新たな重要安全性情報はHealthy CanadiansウェブサイトのRecalls and Safety Alertsデータベース^Iを介して伝達されている。

^H System Organ Class

^I <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php>

◆COVID-19関連医薬品(ワクチンを含む)に関連した国内有害反応

2020年には、Health CanadaはCOVID-19治療用の医薬品(承認されたもの、承認されていないものいずれも)に関し、7例のAR報告を受けた。その医薬品とは、2020年7月27日に承認されたremdesivir、および適応外使用としてCOVID-19に用いられているhydroxychloroquine sulfate、tocilizumab、免疫グロブリン、azithromycinおよびceftriaxone、ならびにmethylprednisoloneおよびprednisoneである。また、Health Canadaは、COVID-19ワクチン(2020年12月9日に承認したPfizer/BioNTech製COVID-19ワクチン)に関連して2例のARを受けている。カナダにおけるCOVID-19ワクチン接種後のAR報告は、カナダ公衆衛生庁^Jが管理する「ワクチン接種後有害事象サーベイランスシステム」^Kに報告されたものを含め、最新情報をオンラインで入手できる。

文 献

- 1) Watson, S., Caster, O., Rochon, P.A. & den Ruijter, H. (2019). Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*, 17, 100188, ISSN 2589-5370.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>.

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.17 No.01 (2019/01/10)

^J Public Health Agency of Canada 保健省の下に設置されている。(訳注)

^K Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System

II. 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

Vol.19(2021) No.23(11/11)L01

●青少年(12～15歳)における COVID-19 ワクチン BNT162b2 の安全性, 免疫原性および有効性

[Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents](#)

Freneck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):239-250】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇背景

ごく最近まで、16歳未満の青少年に対するSARS-CoV-2ワクチンの緊急使用は認められていなかった。この年代層の集団を防御し、対面授業や社会的交流活動を促進するとともに、集団免疫達成に寄与するためには、安全で効果的なワクチンが必要である。

◇方法

現在進行中の多国間プラセボ対照観察者盲検試験において、BNT162b2(30 µg)を21日間隔で2回接種する群またはプラセボ群に参加者を1:1の比率で無作為に割り付けた。12～15歳の参加者のBNT162b2に対する免疫応答が16～25歳の参加者の免疫応答と比較して非劣性であることを免疫原性評価の目的とした。12～15歳のコホートにおいて、安全性(反応原性および有害事象)およびCOVID-19(2回接種から7日以上経過後の発症)に対する有効性を評価した。

◇結果

青少年(12～15歳)の参加者計2260人が接種を受けた。BNT162b2接種群は1131人、プラセボ群は1129人であった。他の年齢層と同様、BNT162b2の安全性と副作用のプロファイルは良好であり、主に一過性の軽度～中等度の反応原性[主として注射部位の疼痛(79～86%)、倦怠感(60～66%)、頭痛(55～65%)]であった。ワクチン関連の重篤有害事象はなく、全体として重度の有害事象もほとんどみられなかった。2回接種後において、12～15歳群は16～25歳群と比較して、SARS-CoV-2を50%中和する幾何平均抗体価の比が、1.76[95%信頼区間(CI)[1.47～2.10]]であった。すなわち、両側95%信頼区間の下限が0.67を上回ることで非劣性基準を満たしており、12～15歳のコホートでより大きな免疫応答が得られたことを示した。SARS-CoV-2感染歴がない参加者において、2回目接種から7日以上経過後にCOVID-19が発症したのは、BNT162b2ワクチン接種者で0人、プラセボ群で16人であった。観察されたワクチンの有効性は100%(95%CI[75.3～100])であった。

◇結論

12～15歳の集団を対象としたBNT162b2ワクチン接種は、良好な安全性プロファイルを有し、若年成人(16～25歳)よりも大きな免疫応答がみとめられ、COVID-19に対して高い有効性を示した。

Vol.19(2021) No.23(11/11)L02

●小児の症例集積研究における心筋炎と COVID-19 mRNA ワクチン BNT162b2 との関連

[Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children](#)

Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, et al.

【JAMA Cardiol. 2021 Aug 10;e213471】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

ファイザー社/ビオンテック社のCOVID-19 mRNAワクチンBNT162b2は、2021年5月10日に12歳以上の小児に対する緊急使用許可が認められた。このワクチンは、初期の報告では重篤な有害事象もなく忍容性が高いことが示されていたが、承認後に心筋炎の症例が報告されている。

本研究では、COVID-19ワクチン接種後に心筋炎を発症した小児における総合的な心臓画像評価の結果を検討した。

◇方 法

◇デザイン、設定、および参加者

本研究は、COVID-19 mRNAワクチンBNT162b2を接種後30日以内に心筋炎で入院した19歳未満の小児を対象とした症例集積研究であり、単一施設(小児科専門病院)で実施し、2021年5月1日～7月15日に入院した患者を対象とした。

◇主要アウトカムおよび評価指標

すべての患者が、心電図、心エコー図、心臓MRI^Aを含む心機能評価を受けた。

◇結 果

患者15人[男性14人(93%)、年齢中央値15[範囲:12～18]歳が、BNT162b2ワクチン接種後に心筋炎のために入院した。症状はワクチン接種の1～6日後に始まり、15人(100%)に胸痛、10人(67%)に発熱、8人(53%)に筋肉痛、6名(40%)に頭痛が発現した。トロポニン値は、入院時にすべての患者で高値を示し(中央値0.25[範囲:0.08～3.15]ng/mL)、入院後0.1～2.3日でピークに達した。心エコー検査では、3人(20%)に左心室(LV)の駆出率(EF)低下、5人(33%)に長軸方向および円周方向のグローバルストレインの異常がみとめられたが、心嚢液貯留が生じた患者はいなかった。心臓MRIでは、患者13人(87%)の画像所見が心筋炎と一致しており、そのうち12人(80%)でガドリニウム遅延造影、2人(13%)でT2強調画像の局所的な高輝度、3人(20%)が細胞外容積分画(ECV)の増加、2人(20%)がLVグローバルネイティブT1値の上昇がみられた。集中治療室への入室を必要とした患者はなく、入院期間の中央値は2(範囲[1～5])日であった。退院後1～13

^A magnetic resonance imaging

日目の追跡調査では、患者11人(73%)で症状が消失していた。1人の患者(7%)では、心エコー図上のLV収縮機能はボーダーライン近くの低値が持続していた(EF 54%)。トロポニン値は3人(20%)で軽度の高値が持続した。1人の患者(7%)は外来モニターで非持続性心室性頻脈を示した。

◇結 論

小規模な本症例集積研究では、COVID-19ワクチン接種後に心筋炎の診断を受けた小児がみとめられ、2回目接種後の男児が最も多かった。本症例集積の短期間の追跡調査によれば患者の症状は軽度であったが、ワクチン接種後心筋炎の長期的なリスクは未だ明らかではない。この集団にCOVID-19ワクチン接種を推奨するためには、より長期の追跡調査を伴う、より大規模な研究を実施する必要がある。

Vol.19 (2021) No.23 (11/11) L03

●青少年を対象とした SARS-CoV-2 ワクチン mRNA-1273 の評価

[Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents](#)

Ali K, Berman G, Zhou H, et al.

[N Engl J Med. 2021 Aug 11;NEJMoa2109522]-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇背 景

2021年4月1日～6月11日の青少年(12～17歳)集団のCOVID-19発症率は、人口10万人あたり約900人であった。青少年におけるmRNA-1273ワクチンの安全性、免疫原性、および有効性は未だ明らかにされていない。

◇方 法

現在進行中の第II/III相プラセボ対照試験では、健康な青少年(12～17歳)を、mRNA-1273ワクチン(各100 µg)を28日間隔で2回注射投与する群またはプラセボ群に2:1の割合で無作為に割り付けた。主な目的は、青少年を対象としたmRNA-1273の安全性の評価と、青少年の免疫応答が若年成人(18～25歳)と比較して非劣性であることを第III相試験で検討することであった。また、副次的な目的として、COVID-19または無症候性SARS-CoV-2感染症に対する防御におけるmRNA-1273の有効性を検討した。

◇結 果

計3,732人の参加者を、mRNA-1273投与群(2,489人)またはプラセボ群(1,243人)に無作為に割り

付けた。mRNA-1273投与群では、1回目または2回目の接種後に最も多くみられた副作用(非自発報告^A)は、注射部位の疼痛(それぞれ93.1%, 92.4%), 頭痛(44.6%, 70.2%), 倦怠感(47.9%, 67.8%)であった。プラセボ群では、1回目および2回目の投与後に最も多くみられた副作用(非自発報告)は、注射部位の疼痛(それぞれ34.8%, 30.3%), 頭痛(38.5%, 30.2%), 倦怠感(36.6%, 28.9%)であった。mRNA-1273またはプラセボの投与に関連する重篤な有害事象はみとめられなかった。若年成人と比較して、青少年でのシュードウイルス中和抗体価の幾何平均比は1.08[95%信頼区間(CI)[0.94~1.24]]、絶対差は0.2パーセンテージポイント(95%CI[-1.8~2.4])であり、非劣性基準を満たしていた。2回目投与後14日目以降に発症したCOVID-19症例は、mRNA-1273群では0例、プラセボ群では4例であった。

◇結論

mRNA-1273ワクチンは、青少年において許容できる安全性プロファイルを示した。また、免疫応答は若年成人と同程度であり、本ワクチンはCOVID-19の予防に有効であった。Teen COVE試験, ClinicalTrials.gov番号:NCT04649151。

^A solicited adverse reaction

Vol.19(2021) No.23(11/11)L04

- 12～18歳の青少年のCOVID-19による入院に対するファイザー社/ビオンテック社製 mRNA ワクチン接種の有効性 — 米国, 2021年6～9月

[Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA Vaccination Against COVID-19 Hospitalization Among Persons Aged 12–18 Years — United States, June–September 2021](#)

Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al.

【MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Oct 22;70(42):1483-1488】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

ファイザー社/ビオンテック社製COVID-19ワクチンは、米国食品医薬品局(FDA)により、12～15歳の青少年での使用が許可されており^A、また16歳以上に対する使用が正式承認されている。無作為化プラセボ対照試験^Bでは、12～15歳の外来患者においてCOVID-19への100%[95%信頼区間(CI)[75.3～100]]の有効性が示されている。しかし、COVID-19ワクチンのリアルワールドでの青少年に対する有効性(VE)データは、特に入院患者においては限られている。2021年9月初旬に、米国でCOVID-19により入院した小児患者数は、パンデミック開始以降、最高レベルに達した。

2021年6月1日～9月30日に16州の小児病院19施設で実施した診断陰性例コントロール研究において、12～18歳の青少年を対象に、COVID-19による入院に対するファイザー社/ビオンテック社製ワクチン2回接種の有効性を評価した。12～18歳の入院患者464人(症例患者179人、対照患者285人)の年齢の中央値は15歳で、72%が肥満を含む基礎疾患を少なくとも1つ有し、68%が対面授業を受けるため通学していた。COVID-19による入院に対するファイザー社/ビオンテック社製ワクチン2回接種の有効性は、B.1.617.2(デルタ)変異株が主流であった期間に93%(95%CI[83～97])であった。

今回の評価により、12～18歳のCOVID-19による入院を防ぐ上でファイザー社/ビオンテック社製ワクチンの2回接種が非常に効果的であることが実証され、米国の青少年をCOVID-19の重症化から防御するためにはワクチン接種が重要であることが強く示された。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子

^A 緊急使用許可(訳注)

^B NIHS医薬品安全性情報Vol.19 No.23 (2021/11/11) 本号L01参照