

BNT162b2

医薬品安全性監視データベースからの累積的レビュー

MediTRANS®による機械翻訳: 本翻訳はMediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) というAI翻訳エンジンによるものです。翻訳内容の一通りの検証は行っておりますが、翻訳内容の正確性を保証させていただくものではありません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

PREGNANCY AND LACTATION CUMULATIVE REVIEW

妊娠と授乳に関する累積的レビュー

090177e196d38ee9\承認済み\承認日:2021年4月20日 16:11(GMT)

BNT162b2

医薬品安全性監視データベースからの累積的レビュー

1. はじめに

Biological Licensing Application (BLA) 申請の一環として、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、製剤開発時点から2021年2月28日までにPfizer社のファーマコビジランス (安全性) データベースに報告された関連症例の累積的なレビューおよび要約を要請した。

2. 方法

Pfizer社の安全性データベースには、Pfizer社に自発的に報告された有害事象 (AE) の症例、保健当局 (HA) により報告された症例、医学文献で公表された症例、Pfizer社がスポンサーとなったマーケティングプログラム、非介入研究からの症例、および因果関係を問わず臨床試験から報告された重篤な有害事象 (SAE) の症例が含まれている。この安全性データベースでは、2021年2月28日までの全期間にわたり、妊娠中 (母親および/または乳児) のワクチン曝露または授乳を介した乳児への曝露が報告されたBNT162b2ワクチンの全症例を検索した。Pfizer社の本安全性データベースを検索したところ、673件の症例報告が特定された。

これらのデータを解釈する際には、市販後の薬物有害事象報告の限界を考慮すべきである。

- 報告は自発的に提出されるが、過少報告の程度は不明である。有害事象が報告されるかどうかに影響を及ぼす可能性のある要因としては、市販後の経過期間、当該医薬品の市場シェア、医薬品または有害事象に関する広報活動、反応の重篤性、規制当局の措置、医薬品有害事象の報告に関する医療専門職および消費者の認識、訴訟などがある。
- 有害事象を報告するかしないかには多くの外部要因が影響するため、自発報告システムでは発生率ではなく報告の割合が算出される。したがって、これらの割合を用いて薬剤間の比較を行うことは一般に適切ではない。自発報告システムは、仮説検定ではなく、シグナル検出のために用いるべきである。
- 一部の報告では、臨床情報 (病歴、診断の妥当性、薬剤使用から疾患発症までの時間、用量、併用薬の使用など) が欠落または不完全であり、追加情報が得られない場合がある。
- 有害事象報告の集積は、必ずしも特定の有害事象がその医薬品によって引き起こされたことを示すものではない。むしろ、その事象は基礎疾患又は過去の病歴若しくは併用薬のような他の要因によるものである可能性がある。

3. 結果

調査で特定された673件の症例報告のうち、458件は妊娠中 (母親/胎児) のBNT162b2への曝露に関するもので、215件は授乳中の曝露に関するものであった。

- 458例中210例では、母親の曝露 (MedDRA基本語 [PT]: Maternal exposure timing unspecified [時期不明な母体の曝露]、Maternal exposure during pregnancy [妊娠時の母体の曝露]、Maternal exposure before pregnancy [妊娠前の母体の曝露]、Exposure during pregnancy [妊娠時曝露]) が報告されたが、有害事象は認められなかったか、母親か乳児のいずれかに有害事象に関し適応外使用/製品使用の問題が認められた。
- 残りの248例で最も多く報告された有害事象は、製品使用の問題 (83例)、適応外使用 (81例)、疼痛 (ワクチン接種部位の疼痛/疼痛/四肢痛を含むがこれらに限定されない) (101例)、頭痛

BNT162b2

医薬品安全性監視データベースからの累積的レビュー

(57例)、自然流産(51例)、疲労(43例)、発熱(26例)、悪寒(24例)、筋肉痛(23例)、悪心(22例)、関節痛(16例)、浮動性めまい(15例)、倦怠感(12例)、リンパ節症(11例)、無力症(11例)であった。

- 早産に関連した有害事象が6例に報告された。
 - AER 2021166927 母親が2回目のワクチン接種を受けてから1週間後に判明した胎児頻脈の報告。この新生児は、ワクチン接種後のモニタリング中にnonreassuring statusとなったため、在胎35週3日で出生した。児は5日間入院した。胎児頻脈の臨床転帰は不明であった。
 - AER 2021015910 BNT162B2接種時に妊娠していた29歳女性の母親からの報告。2回目のワクチン接種から1日後の妊娠36週に自然破水がみられた。前期破水の結果として、特定不能(unspecified)の治療が行われ、母親は回復に向かっていた。
 - AER 2021191405 BNT162B2に経胎盤的に曝露した性別不明の胎児症例の報告。患者の母親は妊娠第2トリメスター(13~28週)にワクチン接種を受け、早産となった。生児出産であったが、児は1日後に死亡した。死因としては、重度の呼吸窮迫と気胸を伴う極度の未熟性が挙げられた。
 - AER 2021182609 妊娠第2トリメスター(13~28週)にBNT162B2が投与され、妊娠37週未満の前期破水、早産児/早産が発生した32歳の女性患者の母親からの報告(AER 2021193635 associated Baby report)。妊娠37週未満の前期破水および早産の転帰は回復であったが、後遺症が残った。併用薬には、アセチルサリチル酸とダルテパリンナトリウムがあった。
 - AER 2021155967 母親(母親は37歳と報告されていた)が妊娠13~28週にBNT162B2の投与を受け、妊娠時の胎児の曝露、26週未満での早産、呼吸窮迫、気胸がみられた報告。児の死因は、生後26週未満での早産と重度の呼吸窮迫および気胸であった。
 - AER 2021203938 33歳の母親が緊急帝王切開により24週と2日で早産となった報告。胎児は妊娠中に胎盤を介して母体より曝露(曝露日は特定されていない)。
- BNT162b2ワクチン接種後に自然流産(51件)/流産(1件)/稽留流産(1件)が53件報告された。これらの報告のうち、4例がCOVID-19陽性(疑いを含む)であり、13例に子宮内膜症(1例)、自然流産(10例)、多嚢胞性卵巣(1例)、不規則月経(1例)などの関連する病歴があった。そのため、これらの症例はレビューから除外された。患者1人にCOVID-19の既往(進行中かどうかは不明)があり、レビューから除外された。残りの39症例を表1に要約する。

BNT162b2

医薬品安全性監視データベースからの累積的レビュー

表1.妊娠の転帰が自然流産となった患者の概要

年齢	病歴	妊娠の転帰
40 歳	提供されず	患者はワクチン接種時に妊娠に気づいていなかった。妊娠 6 週目に流産が疑われた。
37 歳	提供されず	患者は 2021 年 1 月 19 日に妊娠第 1 トリメスター (1~12 週) でワクチン接種を受け、2021 年 2 月 3 日に自然流産した。
33 歳	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスター (1~12 週) にワクチンの初回接種を受けた。妊娠 3 週で流産した。
32 歳	提供されず	患者は第 1 トリメスター (1~12 週) の 2020 年 12 月 23 日にワクチン接種を受け、2021 年 1 月 6 日に自然流産した。
39 歳	喘息/好酸球性食道炎	患者は妊娠 6 週にワクチン接種を受け、ワクチン接種の 11 日後に自然流産が起こった。
31 歳	提供されず	患者は妊娠 6 週目に 2 回目のワクチン接種を受けた 8 日後に自然流産を経験した。
35 歳	喘息/胃食道逆流症	患者は妊娠 7 週目 (日付不明) に稽留流産を経験し、転帰は不明であった。
33 歳	妊娠	患者はワクチン接種時に妊娠に気づいていなかったが、ワクチン接種が行われたのは在胎期間約 3 週の時点であった。妊娠 6 週に自然流産が起こった。
34 歳	妊娠	最初のワクチン接種時に患者は妊娠 3 週であり、妊娠していることを知らなかった。接種から 1 週間後に妊娠が判明した。その後、妊娠 6 週目に自然流産した。
不明	提供されず	患者は妊娠中の特定できない時期にワクチン接種を受けた。自然流産、在胎期間不明。
34 歳	持続陽圧呼吸療法/過体重/睡眠時無呼吸症候群	COVID-19 ワクチン 1 回目の接種を受けた際に、知らないうちに妊娠していたと患者が報告した。妊娠 4 週に自然流産が起こった。
不明	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受け、妊娠 5 週で自然流産した。
37 歳	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受け、妊娠 6 週に自然流産した。
31 歳	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受け、妊娠 5 週で自然流産した。
32 歳	提供されず	患者は妊娠 3 週目に 1 回目のワクチン接種を受け、2 回目の接種の約 5~6 日前に自然流産を経験した。

090177e196d38ee9\承認済み\承認日:2021年4月20日16:11(GMT)

BNT162b2

医薬品安全性監視データベースからの累積的レビュー

表1.妊娠の転帰が自然流産となった患者の概要

年齢	病歴	妊娠の転帰
23 歳	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受けた。妊娠 1 カ月で自然流産が起こった。
29 歳	妊娠	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受けた。自然流産は妊娠 4～5 週に起こった。
34 歳	提供されず	患者は産婦人科の定期受診時に自然流産を経験したが、在胎期間は不明であった。
38 歳	提供されず	2 回目のワクチン接種から 12 週間後に自然流産が発生した。
29 歳	不安/季節性アレルギー	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受けた。妊娠 6 週に自然流産が起こった。
41 歳	妊娠	患者は妊娠第 1 トリメスター(6 週、1～12 週とも報告されている)にワクチン接種を受けた。2021 年 1 月 9 日(ワクチン接種の 17 日後)に自然流産と診断された。
32 歳	妊娠	この患者は 5.5 週で自然流産した。妊娠はワクチン接種の 3 日後であった。
36 歳	動物アレルギー/食物アレルギー/季節性アレルギー	患者はワクチン接種時に妊娠に気づいていなかった。妊娠 5 週目に自然流産が起こった。
30 歳	臨床試験参加者	患者は妊娠第 1 トリメスター(1～12 週)にワクチン接種を受けた。初回投与の 1 週間後に自然流産が起こった。
26 歳	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスター(1～12 週)にワクチン接種を受けた。ワクチン接種の 1 日後に自然流産が起こった。
28 歳	提供されず	患者は妊娠中の特定されない時期にワクチン接種を受けた。自然流産、在胎期間は不明。
不明	提供されず	患者は妊娠中の特定されない時期にワクチン接種を受けた。自然流産、在胎期間は不明。
25 歳	提供されず	患者は妊娠中の特定されない時期にワクチン接種を受けた。自然流産、在胎期間は不明。
不明	提供されず	患者は妊娠中の特定されない時期にワクチン接種を受けた。自然流産、在胎期間は不明。
34 歳	提供されず	患者は妊娠 4 週と 5 日目にワクチン接種を受けた。妊娠 8 週目に自然流産が起こった。
29 歳	妊娠	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチンの 1 回目の接種から 10 日後に自然流産を経験した。
21 歳	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスター(1～12 週)にワクチン接種を受け、12 日後に自然流産した。
30 歳	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受けた。妊娠 11 週に自然流産が起こった。
36 歳	コロナウイルス検査陰性/深部静脈血栓症	患者は妊娠中の特定されない時期にワクチン接種を受けた。妊娠 4 週に自然流産が起こった。
39 歳	薬物過敏症	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受けた。妊娠 8 週目に自然流産が起こった
26 歳	提供されず	患者は妊娠第 1 トリメスターにワクチン接種を受けた。妊娠 5 週以降に自然流産が起こった。
不明	提供されず	BNT162b2 の初回投与から 3 日後に自然流産が発生した。
不明	提供されず	COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種後に流産

090177e196d38ee9\承認済み承認日:2021年4月20日16:11(GMT)

BNT162b2

医薬品安全性監視データベースからの累積的レビュー

- 残りの215例では授乳を介した曝露が報告された。215例中174例では、「母乳を介した曝露/母乳哺育中の母体の曝露」以外の有害事象は報告されなかった。残りの41例では、授乳によりBNT162b2に曝露された乳児において有害事象が報告された(表2参照)。

表2「授乳を介した曝露」を受けた乳児で報告された有害事象の件数

MedDRA 基本語	事象件数
発熱	9
適応外使用	8
製品使用の問題	7
乳児易刺激性	5
頭痛	5
発疹	5
下痢	3
疾患	3
不眠症	3
乳汁分泌抑制	3
母乳変色	2
乳児嘔吐	2
嗜眠	2
疼痛	2
末梢冷感	2
蕁麻疹	2
嘔吐	2
腹部不快感	1
激越	1
ワクチンアレルギー	1
血管浮腫	1
不安	1
腋窩痛	1
乳房痛	1
乳房腫脹	1
悪寒	1
咳嗽	1
泣き	1
味覚不全	1
発声障害	1
おくび	1
鼻出血	1
眼瞼下垂	1
顔面麻痺	1
疲労	1
食欲亢進	1
リンパ節症	1
筋肉痛	1
悪心	1
不全麻痺	1
乳児の栄養摂取不良	1
睡眠の質低下	1
そう痒症	1
落ち着きのなさ	1

090177e196d38ee9\承認済み承認日:2021年4月20日16:11(GMT)

表2「授乳を介した曝露」を受けた乳児で報告された有害事象の件数

MedDRA 基本語	事象件数
鼻漏	1
ばら疹	1
皮膚剥脱	1
霧視	1

授乳を介した曝露では、10件の重篤な有害事象が報告された。これらの重篤な有害事象のうち6件は乳児で報告された。

- 嘔吐の既往がある生後15カ月の乳児が、授乳中に皮膚剥脱と易刺激性を呈した(潜伏期間7日未満)。「皮膚剥脱」の転帰は未回復であり、「乳児易刺激性」の転帰は不明である。医師から因果関係は報告されなかった。
- 髄膜炎菌ワクチン接種歴があり、アレルギー、喘息発作、湿疹、アナフィラキシーの既往がない生後9カ月の乳児が、授乳を介した曝露の翌日に発疹と蕁麻疹を発症した。これらの事象の転帰は「回復」であり、2日目以降、事象は発現しなかった。因果関係の評価は提供されなかった。
- 母親がワクチン接種を受けた翌日、授乳後に乳児に発疹が出現した。本報告の時点で、本事象は「未回復」であった。因果関係の評価は提供されなかった。
- 生後8カ月の乳児が、母親がワクチン接種を受けた翌日に血管浮腫を発症した。この事象は規制当局により非重篤と判断され、報告時点での転帰は不明であった。因果関係は提供されなかった。
- 母乳を介した曝露後に「病気になった」と報告した症例が2例あった。最初の症例では、母親がワクチン接種を受けてから2日後に生後6カ月の乳児が特定不能の疾患を発症した。sicknessの転帰は回復であり、因果関係の評価は提供されなかった。2例目は生後3カ月の乳児で、特定不能の疾患を発症し、母乳を介した曝露から6日間(潜伏期間7日超)入院が必要となった。この事象の転帰は「回復」と報告され、因果関係の評価は提供されなかった。

4. まとめと結論

上記で検討した症例は、2021年2月28日現在でPfizer社の安全性データベースに登録されているものを示している。試験依頼者(Pfizer社/BioNTech社)は、妊娠中の曝露および授乳に関する全ての症例についてモニタリングおよび報告を継続する。自発的安全性データベースは、仮説の検証ではなく、仮説を立てるためのものであることに留意することが重要である。

Document Approval Record

Document Name: COVID-19 Vaccine - Safety Review for PLLR Label Update

Document Title: COVID-19 Vaccine - Safety Review for PLLR Label Update

Signed By:	Date(GMT)	Signing Capacity
Maroko, Robert T	20-Apr-2021 16:11:58	Business Line Approver