

令和5年(ワ)第421号 国家賠償等請求事件

原告 [Redacted]

被告 国外3名

### 被告ファイザー第2準備書面

令和6年1月25日

福岡地方裁判所小倉支部第3民事部合議口係 御中

被告ファイザー株式会社訴訟代理人

弁護士 内 海 健 司 [Redacted]

同 森 大 樹 [Redacted]

同 松 尾 博 憲 [Redacted]

同 羽 鳥 貴 広 [Redacted]

同 柿 野 真 一 [Redacted]

同 武 内 雅 秀 [Redacted]

同 反 町 仁 美 [Redacted]

同 本 田 陽 希 [Redacted]

## 目次

第1	はじめに .....	3
第2	原告の主張立証が不十分であること .....	4
1	原告は被告ファイザーの不法行為を理由とする損害賠償責任に関する請求原因事実の主張立証責任を負うにもかかわらず、原告の主張立証は不十分なものとどまること .....	4
2	原告の主張する「完全性」の意義は不明である上に、副反応が生じないワクチンというものはないこと .....	5
3	小括 .....	6
第3	本件ワクチンには有効性及び安全性が認められること .....	7
1	特例承認により本件ワクチンの有効性及び安全性が認められたこと .....	7
(1)	医薬品の承認制度及び特例承認制度の概要 .....	7
(2)	本件ワクチンの製造販売についての特例承認に至る経緯 .....	9
(3)	小括 .....	12
2	本件ワクチンには高い有効性が認められること .....	13
(1)	ウイルスへの感染に対する免疫応答のメカニズム及び本件ワクチンの作用機序 .....	13
(2)	本件ワクチンの発症予防効果 .....	31
(3)	本件ワクチンの感染予防効果 .....	37
(4)	本件ワクチンの重症化予防効果 .....	37
(5)	小括 .....	38
3	本件ワクチンには安全性が認められること .....	38
4	まとめ .....	48

標記事件につき、被告ファイザーは、原告準備書面（１）～（３）及び（５）に対して、本訴訟における被告ファイザーに対する請求との関係で必要な限度において、以下のとおり反論する。本準備書面における略語は、別段断らない限り、被告ファイザーがこれまでに提出した書面及び令和６年１月２５日付け被告ファイザー第１準備書面（以下「被告ファイザー第１準備書面」という。）における用例によるものとする。

## 第１ はじめに

原告は、被告ファイザーが、①安全かつ合法的なワクチンを製造して販売しなければならない義務及び②有害事象が発生すればその原因が究明され完全性が証明されるまでは本件ワクチン接種の提供と実施を停止しなければならない義務<sup>1</sup>を負い、被告ファイザーがこれらの義務に違反したことにより、本件ワクチンを堀川氏に接種させて死に至らしめたなどと述べ、被告ファイザーが不法行為に基づく損害賠償責任を負うと主張する（原告準備書面（１）第三章第二・二１及び２、同第三・二（１４８頁））。

しかしながら、後記第２において述べるとおり、原告の上記請求に関する請求原因事実の主張立証は極めて不十分なものであるから、原告の被告ファイザーに対する損害賠償請求は直ちに棄却されるべきである。

その点を措いても、後記第３において述べるとおり、本件ワクチンには有効性及び安全性が認められ、それらに関する原告の主張には重大な誤りが多数含まれており、およそ正当性のないものであるから、いずれにしても、原告の被告ファイザーに対する損害賠償請求は直ちに棄却されるべきである。

---

<sup>1</sup> 原文は「有害事象が発生すればもその原因が究明され完全性が証明されるまでは本件ワクチン接種の提供と実施を停止しなければならない義務」（傍点は被告ファイザーによる。）である。

なお、本件ワクチンの接種と堀川氏の死亡という結果との間の因果関係、堀川氏が被った損害、及び原告による堀川氏の被告らに対する損害賠償請求権（の分割債権）の相続については、必要に応じて、別途反論する。

## 第2 原告の主張立証が不十分であること

前記第1において述べたとおり、原告は、被告ファイザーが、①安全かつ合法的なワクチンを製造して販売しなければならない義務及び②有害事象が発生すればその原因が究明され完全性が証明されるまでは本件ワクチン接種の提供と実施を停止しなければならない義務を負い、被告ファイザーがこれらの義務に違反したことにより、本件ワクチンを堀川氏に接種させて死に至らしめたなどと述べ、被告ファイザーが不法行為に基づく損害賠償責任を負うと主張する（原告準備書面（1）第三章第二・二1及び2、同第三・二（148頁））。

### 1 原告は被告ファイザーの不法行為を理由とする損害賠償責任に関する請求原因事実の主張立証責任を負うにもかかわらず、原告の主張立証は不十分なものとどまること

しかしながら、原告は、訴状及び原告準備書面（1）～（3）及び（5）において主張する事実関係を踏まえて、具体的にどのような理由・根拠に基づいて被告ファイザーが上記①及び②の義務を負うのかを全く明らかにしていない。また、原告は、堀川氏に係る相続についての事実関係を除くと、原告が訴状及び原告準備書面（1）～（3）及び（5）において主張する事実関係を立証する証拠を全く提出



していない<sup>2</sup>。このような原告の主張立証を前提とすると、そもそも原告の請求が認められる余地がないことは明らかである。

この点に関して、原告は、「本件では、ワクチンの安全性、合法性については、被告らに証明責任があることは当然のことである」と主張する（訴状7頁30～31行）。また、原告は、最判平成4年10月29日民集46巻7号1174頁に言及した上で、本件ワクチンの危険性等に関する原告の主張について、「原告は、訴状及び準備書面において、先行的にワクチンの危険性、国の政策の誤りなどの不合理な点をして指摘したのであるから、国をはじめとして被告ら全員は、これが不合理ではないとする相当の根拠、資料に基づき主張、立証する連帯責任がある」とも主張する（原告準備書面（5）第五・四2（15～16頁））。

しかしながら、不法行為に基づく損害賠償請求における被告らの故意又は過失の主張立証責任は原告にある（大判明治38年6月19日民録11輯992頁）。また、原告の指摘する上記最高裁判決は、行政庁による裁量処分である原子炉設置許可処分の取消訴訟における主張立証責任について判断したものであり、被告ファイザーの不法行為を理由とする損害賠償責任の有無に係る事実についての主張立証責任の所在に影響を与えるものではない。

したがって、上記①及び②の義務を根拠付ける事実について、原告が主張立証責任を負う。それにもかかわらず、以上に述べたとおり、原告の主張立証は極めて不十分なものとどまっている。

## 2 原告の主張する「完全性」の意義は不明である上に、副反応が生じないワクチンというものはあり得ないこと

---

<sup>2</sup> なお、その後原告は、令和6年1月13日付け原告準備書面（9）～（11）と共に甲第17号証の1～甲第26号証の2を提出しているが、これらの証拠に関連する原告の主張に対する反論は追って行う。

また、原告が主張する上記②の義務（有害事象が発生すればその原因が究明され完全性が証明されるまでは本件ワクチン接種の提供と実施を停止しなければならない義務）については、そもそも「完全性」の意義が明らかではない。仮に原告が、本件ワクチンの接種によって有害事象や副反応が生じることが全くないことをもって「完全性」と主張するのであれば、上記②の義務は、ワクチンの製造販売業者に対して副反応が全く生じ得ないワクチンを製造販売することを求めることになるが、医薬品を接種し、発症予防のための免疫を惹起するというワクチンの性質上およそそのようなことは不可能であるから（丙13・別添「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」11頁・「4.4.1.」）、被告ファイザーがそのような義務を負うという原告の主張は失当である。そのような原告の主張は、ワクチンの存在意義それ自体を否定するものにほかならない。このことは、法律上もワクチンを含む医薬品が副反応等の一定の有害な作用を生じ得ることを前提としていることから裏付けられる。すなわち、薬機法14条2項3号ロが、「申請に係る医薬品又は医薬部外品が、その効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品又は医薬部外品として使用価値がないと認められるとき」には、製造販売承認を与えないと定めるとおり、薬機法上も、「申請に係る医薬品」が「有害な作用」を全く有しないことを求めておらず、「その効能又は効果に比して著しく有害な作用」を有しないことを確認する規定となっている。

したがって、上記②の義務に係る原告の主張は失当である。

### 3 小括

以上のとおり、原告の被告ファイザーに対する損害賠償請求に関する原告の請求原因事実の主張立証は極めて不十分なものであるから、当該請求は直ちに棄却されるべきである。

### 第3 本件ワクチンには有効性及び安全性が認められること

前記第2において述べたとおり、原告の被告ファイザーに対する損害賠償請求は直ちに棄却されるべきであることは明らかであるが、その点を措いても、本件において、被告ファイザーが原告に対して損害賠償責任を負わないことをより一層明らかにするため、本件ワクチンには有効性及び安全性が認められること、並びにそれらに関する原告の主張には重大な誤りが多数含まれており、およそ正当性のないものであることについて述べる。

この点については、まず、後記1において、本件ワクチンの特例承認時、世界及び日本で新型コロナウイルスの感染が拡大しており、感染拡大対策として、新型コロナウイルス感染症に関するワクチンによる新型コロナウイルス感染症の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められていたことを述べた上で、本件ワクチンの特例承認に当たっては、薬機法の定める手続に従って審査が行われ、当該審査において、本件ワクチンの有効性及び安全性が認められて、製造販売が承認されたことを述べる。次に、後記2において、本件ワクチンの作用機序の概要を説明した上で、本件ワクチンには高い有効性が認められることを述べる。その上で、後記3において、本件ワクチンについての臨床試験の結果等を踏まえて、本件ワクチンの接種により一定の副反応は生じ得るものの、その程度は本件ワクチンの高い有効性を考慮すれば十分許容可能なものであり、本件ワクチンには安全性が認められることを述べる。

#### 1 特例承認により本件ワクチンの有効性及び安全性が認められたこと

##### (1) 医薬品の承認制度及び特例承認制度の概要

一般に、医薬品には副作用（副反応）<sup>3</sup>等の様々なリスクが付随しており、このリスクは人の生命・健康に直結し得るものである。そのため、医薬品は、特に安全性を期して使用される必要があるものとして、厳格な規制の対象とされている。具体的には、我が国においては医薬品を自由に製造し販売することは認められておらず、医薬品の有効性及び安全性について、規制当局（厚生労働省及びPMDA）において厳格な審査が行われ、その有用性（有効性と安全性を比較衡量した結果、医薬品として有用であること）が確認されて承認されたものだけが、製造販売することを認められるという承認制度がとられている（丙14・2頁）。このように、医薬品の製造販売について承認が与えられることによって、医薬品の有効性及び安全性を制度上担保するという仕組みがとられている。

このような承認制度の下、医薬品の製造販売を行うために、その承認を受けようとする者は、製造販売承認の申請をするに当たり、厚生労働大臣等に対し、臨床試験等の試験成績に関する資料等の多数の資料を提出しなければならない（薬機法14条3項、同法施行規則40条1項1号）。もっとも、これらの資料の作成・収集には通常相当な時間を要する。そして、感染症の流行のおそれがあり、かつ、それを治療又は予防する方法が外国で製造又は輸入された医薬品の使用以外にない等の場合には、国民の生命及び健康を保全するために、医薬品の製造又は輸入のための通常の手続を満たさなくとも当該医薬品を迅速に供給せざるを得ないことがあり得る。そこで、平成8年法律第104号による薬事法改正により、そのような必要性の高さと比較衡量して安全性が認められるときには、一定の条件の下、通常の製造（輸入）承認を取得する以前の段階で、特例的に製造業又は輸入販売業の許可を与えることができることとされた。その後、平成14年法律第96号による薬事法改正により、承認・許可制度が変更され、承認自体が製品ごとの製造販売業の許可を

<sup>3</sup> 治療薬について、主な薬理作用以外の好ましくない作用を「副作用」という。他方、ワクチンの主な作用は免疫を付与することであり、ワクチン接種に伴う反応は副次的なものではなく、免疫反応の結果である。そのため、ワクチン接種に伴う反応を副作用と区別して「副反応」という。

包含するものに整理されたことに伴い、それまでの「特例許可」が「特例承認」に改められ、この制度が本件ワクチンの製造販売についての特例承認の申請時点の薬機法14条の3にも承継された（丙15・372頁）。

上述の制度趣旨を踏まえ、特例承認の対象となる医薬品は、①国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品であり、かつ、当該医薬品の使用以外に適当な方法がないこと、並びに②その用途に関し、外国<sup>4</sup>において、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列することが認められている医薬品であることのいずれにも該当するものとして政令で定めるものに限定されている（薬機法14条の3第1項）。

そして、この特例承認制度においては、申請に必要な資料の緩和等の特例措置を講ずることによって申請者の負担の軽減が図られているものの、医薬品の迅速な供給確保を考慮しつつ、医薬品の品質、有効性及び安全性について、可能な限りの審査を行うことが必要とされている（丙15・372頁）。

このように、特例承認制度においては、申請に必要な資料の緩和等がされてはいるものの、可能な限りの審査を規制当局が行うことを通じて、必要性の高さと比較衡量した上で、有効性及び安全性が認められなければならないことが制度上も適切に担保されているのである。

## （2）本件ワクチンの製造販売についての特例承認に至る経緯

### ア 新型コロナウイルス感染症の流行

<sup>4</sup> 「外国」については、医薬品の品質、有効性及び安全性を確保する上で我が国と同等の水準にあると認められる医薬品の製造販売の承認の制度又はこれに相当する制度を有している国として政令で定めるものに限るとされており、具体的には、アメリカ合衆国、英国、カナダ、ドイツ又はフランスである（薬機法施行令28条2項）。

令和元年12月31日、中国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が発生したことがWorld Health Organization（世界保健機関。以下「WHO」という。）に報告され、WHOは、令和2年1月12日、当該肺炎が新型コロナウイルスによるものであると発表した。WHOは、同月30日、武漢市における新型コロナウイルス関連肺炎の発生状況が国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（Public Health Emergency of International Concern）<sup>5</sup>に該当すると発表した。その後、新型コロナウイルスの感染は拡大の一途をたどり、令和3年1月17日時点で、世界での総感染者数は9321万7287例、総死亡例は201万4957例であった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」2～3頁・「1.」。以下本項において同じ。）。

日本でも、令和2年1月15日に1例目の新型コロナウイルスに関連した肺炎の患者が確認され、同年2月1日、新型コロナウイルス感染症が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づく指定感染症及び検疫法に基づく検疫感染症に指定された。また、同年4月7日に改正新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく1度目の緊急事態宣言が行われ、同年5月25日に緊急事態解除宣言が行われた。また、令和2年5月2日に施行された医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令の一部を改正する政令（令和2年政令第162号）により、新型コロナウイルス感染症に係る医薬品は、前記（1）記載の①及び②のいずれにも該当する医薬品として政令に定められた（薬機法施行令28条1項）。新規感染者数（PCR検査陽性者数）は、一旦は減少傾向となったものの、同年10月頃から再度増加傾向となり、令和3年1月7日に2度目の緊急事態宣言が行われた。同月19日時点で、日本での感染者数は33万2231例、死

<sup>5</sup> 「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」とは、WHOが定める国際保健規則（IHR）において規定された異常事態（疾病の国際的拡大により他国に公衆衛生リスクの保健上の危険をもたらすと認められる事態又は潜在的に国際的対策の調整が必要な事態）をいう。

亡者数は4547例であり、これに加え、空港検疫で2082例、チャーター便による海外からの帰国者で15例の感染が確認されており、合計感染者数は33万4328例、そのうち死亡例は空港検疫での1例を加えて4548例と報告されていた。

本件特例承認に係る報告書別紙「特例承認に係る報告(1)」(乙3の3)が作成された令和3年1月当時、新型コロナウイルス感染症の初期症状は、インフルエンザや感冒(風邪)に似ており、その発症初期に判別することは困難であった。また、新型コロナウイルス曝露から発症までの潜伏期間は1~14日間であり、通常は5日程度で発症することが多いところ、発症前から感染性があり、発症から間もない時期の感染性が高いこと及び無症候性の場合もあることが市中感染の原因とされており、ウイルスの伝染を制御することを困難にしていた。新型コロナウイルス感染症の多くの患者に発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難、味覚障害、嗅覚障害等の症状が認められ、約80%の患者は軽症のまま1週間程度で治癒するものの、約20%は肺炎症状が増悪し、約5%は人工呼吸器を必要とする急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全に至り、2~3%が致命的な経過をたどっていた。他方、令和3年1月20日時点で「SARS-CoV-2による感染症」の治療に対して日本で承認されていた医薬品は存在したが、それを用いた治療を行っても、日本における感染者、重症者及び死亡者の報告数は増加が続いており、医療体制のひっ迫も問題となっていた。そのため、感染拡大対策として、新型コロナワクチンによる新型コロナウイルス感染症の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められていたが、同月時点では、日本で承認されている新型コロナウイルス感染症の予防等を目的とするワクチン等の医薬品は存在しなかった。

#### イ 本件ワクチンの製造販売についての特例承認

以上のような、新型コロナウイルスの感染が世界及び日本で拡大しており、感染

拡大対策として、新型コロナワクチンによる新型コロナウイルス感染症の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められていたという状況において、被告ファイザー第1準備書面Ⅱ第2・1(4)において述べたとおり、被告ファイザーは、本件ワクチンの製造販売承認の申請に当たって、PMDAに対し、特例承認を得るために必要な資料を提出した。当該資料に基づきPMDAによる審査が行われ、後記2及び3において述べる本件ワクチンの有効性及び安全性についての臨床試験の結果等を踏まえ、令和3年2月8日、PMDAにより、「提出された資料から、本品目の、SARS-CoV-2による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能」と判断された(乙3の3・4頁・「[審査結果]」)。同月12日には、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会により、一定の承認条件が付されることを前提として、本件ワクチンを「承認して差し支えない」とされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告された(乙3の1・1頁・「[審議結果]」)。そして、同月14日、厚生労働大臣により、本件ワクチンの製造販売について特例承認が与えられた(乙1)。

### (3) 小括

このように、新型コロナウイルスの感染が世界及び日本で拡大しており、感染拡大対策として、新型コロナワクチンによる新型コロナウイルス感染症の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められていたという状況において、本件ワクチンの特例承認に当たっては、被告ファイザーが提供した資料に基づき、薬機法の定める手続に従って審査が行われ、規制当局(厚生労働大臣及びPMDA)により、有効性及び安全性が認められた結果、製造販売が承認された。原告は、「安全性の検証は全くなされないままの拙速に特例承認がなされた」(訴状7頁13～14行)と主張するが、これは事実と反する。

なお、原告は、本件ワクチンの製造販売承認の申請から特例承認までの期間が3



か月であることや、被告ファイザーから提供された資料のみに基づき審査が行われたことを指摘するが（原告準備書面（2）4頁17～19行）、上述のとおり、本件ワクチンの特例承認に当たっては、薬機法の定める手続に従って審査されたのであるから、これらの事実が本件ワクチンの特例承認に係る手続に問題があったことを示すものではない。

## 2 本件ワクチンには高い有効性が認められること

次に、本件ワクチンには高い有効性が認められることについて述べる。具体的には、まず、本件ワクチンの発症予防効果等を理解するための前提として、本件ワクチンの作用機序について述べる（後記（1））。その上で、本件ワクチンには発症予防効果等が認められ、高い有効性が認められることについて述べる（後記（2））。

### （1） ウイルスへの感染に対する免疫応答のメカニズム及び本件ワクチンの作用機序

#### ア はじめに

後記（2）～（4）において述べるとおり、臨床試験の結果等を踏まえると、本件ワクチンには高い有効性が認められるといえるところ、ここでは、その前提として、本件ワクチンの高い有効性を裏付ける結果が示された理由、すなわち、本件ワクチンが人体にどのように作用し、新型コロナウイルス感染症の発症予防効果等を付与するのか（作用機序）を簡潔に説明する。

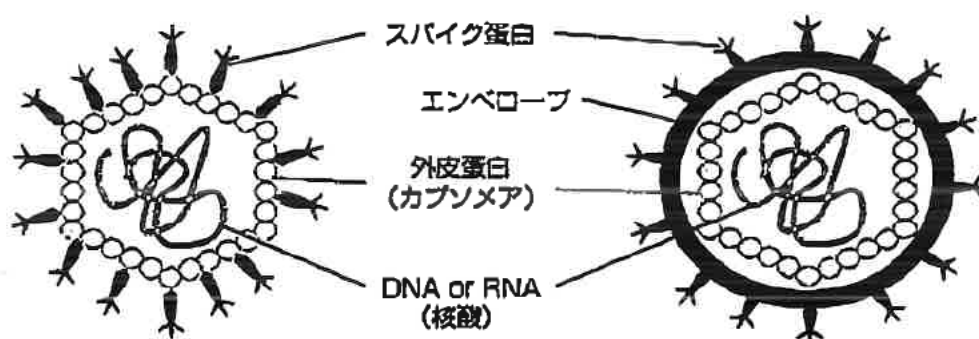
具体的には、本件ワクチンの作用機序を理解する前提として、後記イにおいて、ウイルスへの感染に対する免疫応答の仕組み、すなわち、ウイルスに感染した場合における生体内における防御反応の仕組みに関する一般論について概説するととも

に、後記ウにおいて、新型コロナウイルスへの感染の仕組み・特徴について述べる。その上で、後記エにおいて、本件ワクチンの作用機序、すなわち、本件ワクチンがどのようにして新型コロナウイルス感染症の発症等を予防する効果を付与するのかという点を説明する。最後に、後記オにおいて、効力を裏付ける試験<sup>6</sup>の結果から、本件ワクチンが、後記エにおいて説明した作用機序のとおり働いていることが確認されていることを述べる。

#### イ ウイルスへの感染に対する免疫応答（ウイルスに感染した場合における生体内における防御反応の仕組み）

ウイルスとは、20～300nmほどの非常に小さな構造体である。ウイルスの基本構造は、粒子の中心にある核酸<sup>7</sup>とそれを取り囲むカプシド（ウイルス殻）で構成され、カプシドが露出しているノンエンベロープウイルスと脂質二重膜（エンベロープ）で覆われているエンベロープウイルスの2種類が存在する（図1）。

（図1）<sup>8</sup>



<sup>6</sup> 「効力を裏付ける試験」とは、非臨床薬理試験の一つで、作用機序等を含む有効性を裏付ける薬理作用を評価する試験である。

<sup>7</sup> 「核酸」とは、デオキシリボ核酸（DNA）とリボ核酸（RNA）の総称であり、遺伝情報の保持とタンパク質の発現に必要な物質である。

<sup>8</sup> 齊藤紀先『休み時間の感染症学』（講談社、令和5年）15頁から抜粋した。

ウイルスは、細菌とは異なり、自己増殖をする能力を有しておらず、宿主となる細胞を利用して増殖する。ウイルスタンパク質がそれに対応する宿主細胞のウイルス受容体<sup>9</sup>に結合することで、ウイルスが宿主細胞に侵入する。侵入した宿主細胞内でウイルス核酸が複製され、ウイルスの他の構造部分と再合成される。そして、再合成されたウイルスが隣接する宿主細胞に結合・侵入する。このようにウイルスが増殖することで、ウイルスに感染する。

細菌やウイルスといった病原体に対しては、まず、皮膚表面の角質、気道や腸管の内側の粘液、口の中の唾液等の物理的防御によりウイルスが体内に侵入するのを防止する（図2）。物理的防御が突破された場合、病原体に対する免疫応答<sup>10</sup>は、①感染初期の生体防御を担う「自然免疫（応答）」と、②抗原<sup>11</sup>に特異的<sup>12</sup>な免疫反応により異物の排除を担う「獲得免疫<sup>13</sup>（応答）」という2段階に分けられる。

- ① 自然免疫（応答）においては、白血球の一種であるマクロファージや樹状細胞がウイルスに対して殺菌性物質を放出するとともに、ウイルスを取り込む。その過程で、マクロファージや樹状細胞に発現するパターン認識受容体（PRRs）が、ウイルス由来の核酸等を認識し、抗ウイルス作用を示すI型インターフェロンや炎症性サイトカイン<sup>14</sup>を産生し、抗ウイルス作用や免疫細胞の活性化を誘導する（図2）。

<sup>9</sup> 「受容体」（レセプター）とは、細胞表面（細胞膜）に存在し（核内等の場合もある。）外からの物質に特異的に結合する構造をいう。

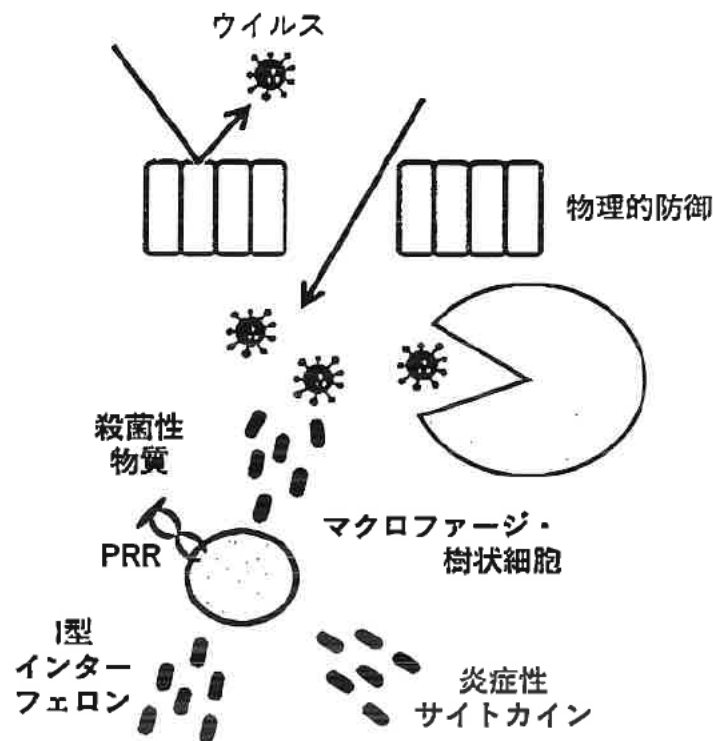
<sup>10</sup> 「免疫応答」とは、病原体が体に入ってきたときに、免疫細胞が反応することをいう。

<sup>11</sup> 「抗原」とは、生体を刺激して抗体産生や細胞性免疫などの免疫応答を引き起こす物質の総称である。

<sup>12</sup> 「特異的」とは、生物学において、相手のはっきり一つに決まっていることをいう。

<sup>13</sup> 適応免疫又は特異免疫ということもある。

<sup>14</sup> 「サイトカイン」とは、免疫反応における細胞間相互作用をつかさどる種々の体液性因子の総称であり、細胞間の情報伝達を担う。抗ウイルス作用を示すI型インターフェロン（IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ ）、炎症を促進する炎症性サイトカインなどがある。

(図 2) <sup>15</sup>

② 獲得免疫（応答）には、(i) 細胞内微生物に対する防御を行う細胞性免疫と  
(ii) 細胞外微生物に対する防御を行う液性免疫<sup>16</sup>の2つがある（図3）。

(i) 細胞性免疫による免疫応答の流れは以下のとおりである。樹状細胞等の抗原提示細胞<sup>17</sup>が、あるウイルスタンパク質を取り込んでペプチドに分解し、当該抗原ペプチドに特異的なT細胞抗原認識受容体（TCR）を有するCD4陽性ナイーブT細胞に抗原提示する。これによりCD4陽

<sup>15</sup> 被告ファイザーにて作成した。

<sup>16</sup> 体液性免疫ということもある。

<sup>17</sup> 「抗原提示細胞」とは、抗原を細胞内に取り込み消化分解した後、抗原ペプチド（アミノ酸同士がペプチド結合して、2個以上つながった構造のもの）を細胞に提示し（抗原提示）、T細胞（リンパ球の一種で、抗原認識受容体（TCR）を介して固有の抗原を捕捉した抗原提示細胞からの刺激を受けると、ナイーブT細胞（抗原刺激を受けていない成熟T細胞）からエフェクターT細胞へと活性化する。）を活性化させる機能を持つ細胞群。

性ナイーブT細胞が活性化され、エフェクターT細胞の一種であり、ヘルパーT細胞の一種でもあるTh1型細胞に分化・増殖する。Th1型細胞は、IFN- $\gamma$ 等のTh1系サイトカインを産生し、Th1系サイトカインは、CD8陽性ナイーブT細胞を活性化し、エフェクターT細胞の一種である細胞傷害性T細胞（CTL。キラーT細胞ともいう。）に分化・増殖させる。細胞傷害性T細胞は、ウイルスに感染した細胞から抗原提示を受け、その細胞の細胞死を誘導することにより、ウイルスの排除に寄与する（細胞性免疫（a））。また、CD8陽性ナイーブT細胞は、ウイルスに感染した細胞から抗原提示を受けることもある。そのようなCD8陽性ナイーブT細胞も、上述のとおりTh1型細胞が産生したTh1系サイトカインによって活性化され、細胞傷害性T細胞に分化・増殖して、ウイルスに感染した細胞の細胞死を誘導することにより、ウイルスの排除に寄与する（細胞性免疫（b））。

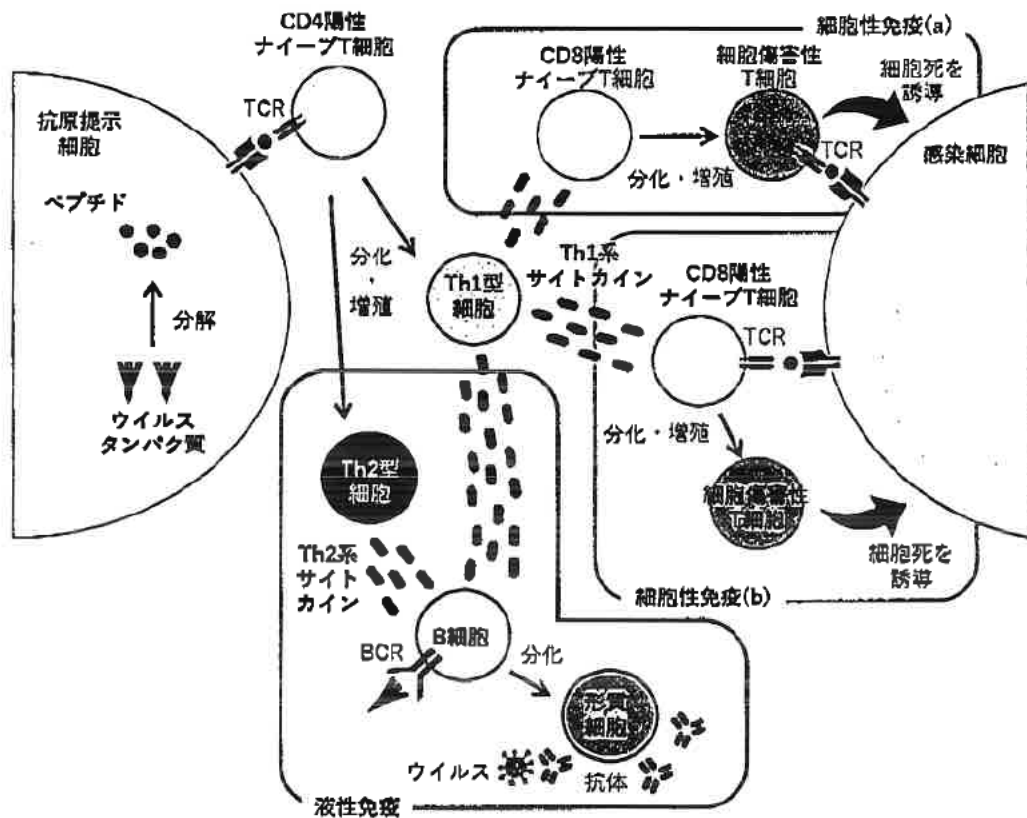
- (ii) 液性免疫による免疫応答の流れは以下のとおりである。上述のCD4陽性ナイーブT細胞の一部は、抗原提示を受けてエフェクターT細胞の一種であり、ヘルパーT細胞の一種でもあるTh2型細胞にも分化・増殖する。Th2型細胞は、IL-4等のTh2系サイトカインを産生する。あるウイルスタンパク質に特異的なB細胞抗原認識受容体（BCR）を有するB細胞<sup>18</sup>が当該ウイルスタンパク質を認識し、Th2系サイトカインと上述のTh1系サイトカインによって、当該B細胞が活性化されて抗体分泌細胞（形質細胞）に分化し、抗原に対して親和性を示す抗体を産生する。抗体には、抗原である病原体（例えば、ウイルス（の受容体））に結合して、病原体が細胞に物理的に接着するのを阻止する中和<sup>19</sup>、

<sup>18</sup> 「B細胞」とは、リンパ球の一種で、活性化されると形質細胞に変化して抗体を産生する。

<sup>19</sup> ウイルスの感染力又は毒素の活性を中和する抗体を特に「中和抗体」という（丙13・別添「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」12頁・「用語解説」）。

病原体に抗体が結合することで、マクロファージ等の（食）食細胞による食食<sup>20</sup>を促進するオプソニン化、補体<sup>21</sup>経路を活性化して病原体自体を破壊する補体活性化等の機能がある（図4）。

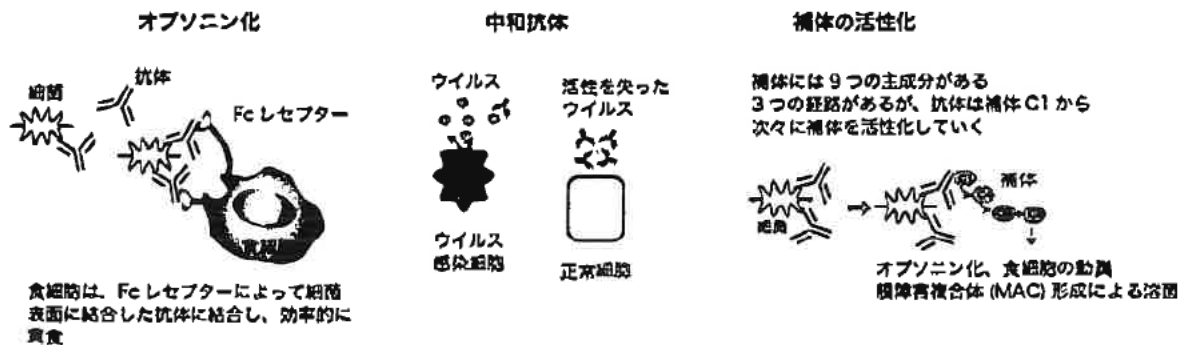
（図3）<sup>22</sup>



<sup>20</sup> 「食食」とは、菌やその他の固形物を取り込む作用である。

<sup>21</sup> 「補体」とは、様々な免疫現象を引き起こす血中タンパク質の総称である。

<sup>22</sup> 被告ファイザーにて作成した。

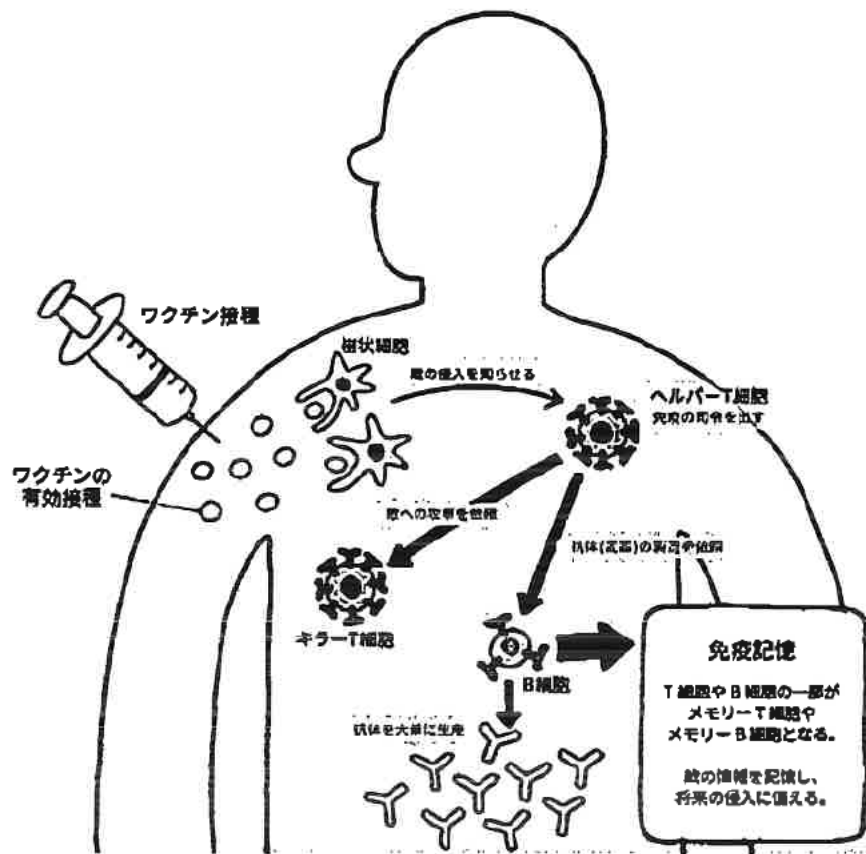
(図4)<sup>23</sup>

T細胞及びB細胞の一部は記憶細胞（メモリーT細胞及びメモリーB細胞）となり、抗原の情報を記憶する。そのため、同じウイルス（抗原）が再び体内に侵入した場合、過去に産生された当該ウイルスの抗原に特異的な抗体が機能するほか、記憶細胞により速やかに、（i）細胞性免疫及び（ii）液性免疫が働く。

ワクチンは、病原性（毒性）を完全になくしたり弱めたりした病原体の一部等<sup>24</sup>を接種することにより、人為的に、（自然免疫応答を惹起させた上で、）（i）細胞性免疫及び（ii）液性免疫による免疫応答を惹起させ、当該ウイルスの抗原の情報を記憶した記憶細胞を産生することにより、将来の病原体の侵入に備えるものである（図5）。

<sup>23</sup> 株式会社医学生物学研究所（MBL）「細胞性免疫と液性免疫」と題するウェブページ（<https://ruo.mbl.co.jp/bio/product/allergy-Immunology/article/Cellular-immunity-Humoral-immunity.html>）から抜粋した。

<sup>24</sup> 本件ワクチンを含むmRNAワクチンは、病原体の代わりにウイルスタンパク質をコードするmRNAを接種することによって同様の効果を実現するものである。

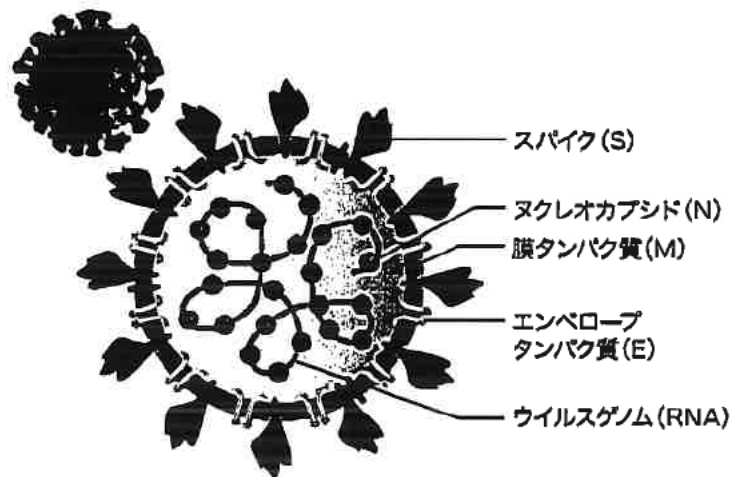
(図5) <sup>25</sup>

## ウ 新型コロナウイルスへの感染

新型コロナウイルスの核酸はRNAの一種であるプラス一本鎖RNAである。新型コロナウイルスはエンベロープウイルスの一種であり、その表面にはスパイクタンパク質等が存在する(図6)。

<sup>25</sup> 被告ファイザー「ワクチンについて」と題するウェブページ (<https://www.pfizervacines.jp/about/vaccine#vaccine>) から抜粋した。



(図6) <sup>26</sup>

新型コロナウイルスへの感染のメカニズムは以下のとおりである。

まず、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質が宿主細胞表面に存在するACE2受容体に結合し、宿主細胞のTMPRSS2というタンパク質分解酵素がスパイクタンパク質を切断してその一部を露出させると、そこから（新型コロナウイルスの）エンベロープと宿主の細胞膜の融合が始まる（下記図7の「第1段階」参照）。

次に、エンベロープと宿主の細胞膜の融合の結果、ウイルス粒子が細胞内に侵入し、そのRNAが翻訳<sup>27</sup>され、新たなウイルス粒子を作成するために必要な構造タンパク質（SP）及び宿主細胞による抗ウイルス作用を示すI型インターフェロンの産生を妨害するNs p1等の宿主細胞の機能に影響を与える非構造タンパク質（NSP）が作られる（下記図7の「第2段階」参照）。また、ウイルスは、細胞

<sup>26</sup> 城西国際大学「コロナウイルスの構造と複製サイクル（ライフサイクル）」と題するウェブページ（執筆：額賀路嘉）（<https://www.jiu.ac.jp/academic-covid-19/detail/id=11298>）から抜粋した。

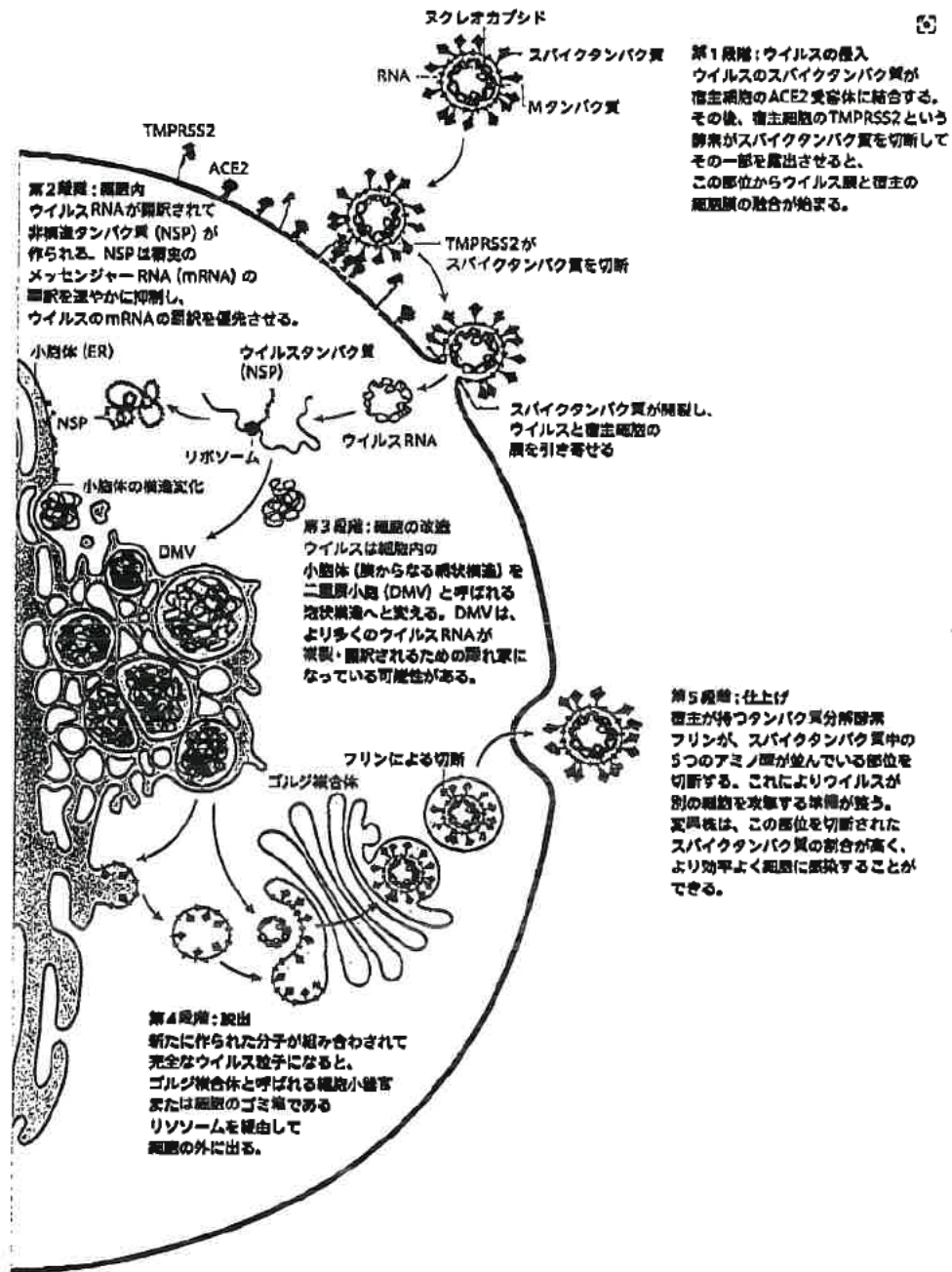
<sup>27</sup> 「翻訳」とは、mRNA（メッセンジャーRNA）が持つ塩基配列の情報に従ってタンパク質を産生する過程をいう。なお、DNAの塩基配列上の遺伝子をコードしている領域をRNAにコピーする過程を「転写」という。

内の小胞体<sup>28</sup>を二重膜小胞（DMV）と呼ばれる泡状構造に変える。このDMVは、より多くのウイルスRNAが複製・翻訳されるための隠れ家になっている可能性がある（下記図7の「第3段階」参照）。そして、宿主細胞内で形成されたウイルス粒子が細胞外に放出される（下記図7の「第4段階」及び「第5段階」参照）。

---

<sup>28</sup> 「小胞体」とは、膜からなる網状構造である。

(図7) 29

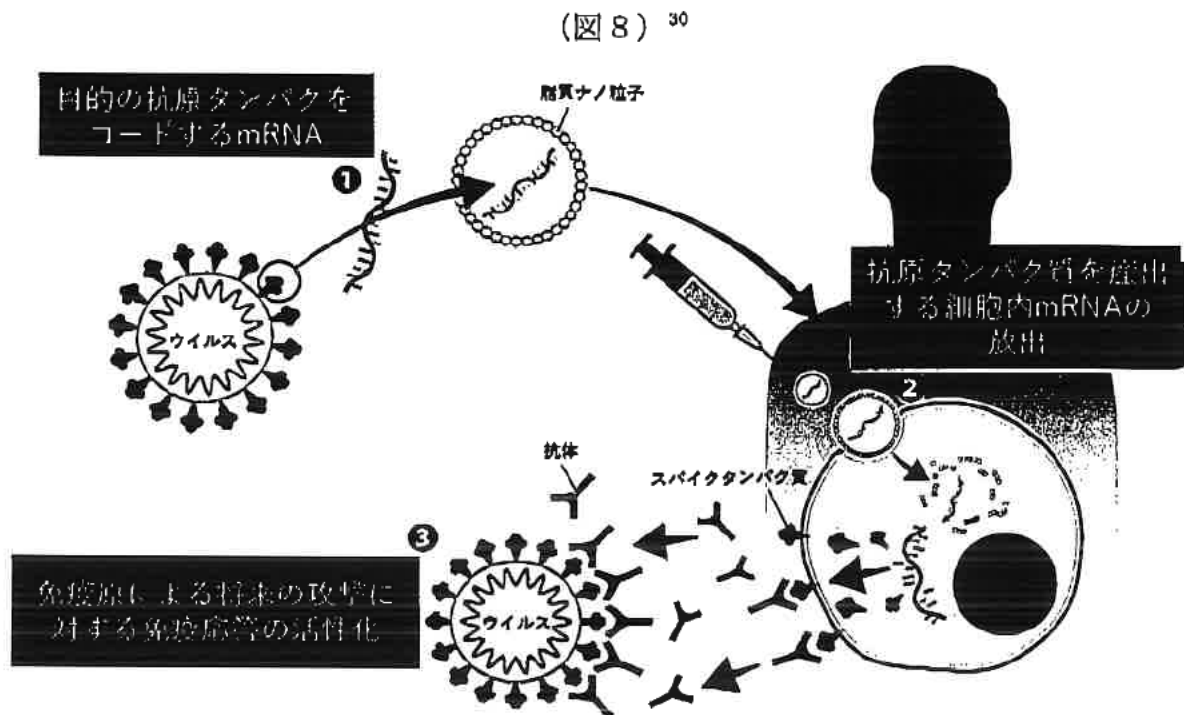


29 Natureダイジェスト「新型コロナウイルスが細胞に侵入する仕組み」と題するウェブページ (翻訳: 三枝小夜子。原文: Megan Scudellari “How the coronavirus infects cells - and why Delta is so dangerous” Nature 595, 640-644 (2021) (<https://www.nature.com/articles/d41586-021-02039-y>) (<https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v18/n10/%E6%96%B0%E5%9E%8B%E3%82%B3%E3%83%AD%E3%83%8A%E3%82%A6%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%82%B9%E3%81%8C%E7%B4%B0%E8%83%9E%E3%81%AB%E4%BE%B5%E5%85%A5%E3%81%99%E3%82%8B%E4%BB%95%E7%B5%84%E3%81%BF/109460>) から抜粋した。

## エ 本件ワクチンの作用機序

本件ワクチンを含むmRNAワクチンは、目的の抗原タンパク質（例えば、新型コロナウイルスの場合、宿主細胞と融合する際の鍵となるスパイクタンパク質）をコードするmRNAとそれを内包する脂質ナノ粒子（LNP）を含んでいる。mRNAワクチンを筋肉内注射によって投与した後、mRNAがそれを取り込んだ細胞内で翻訳され、目的の抗原タンパク質（スパイクタンパク質）を産出させることにより、人為的に、当該抗原タンパク質に対する免疫応答（①自然免疫（応答）及び②獲得免疫（応答）（(i)細胞性免疫及び(ii)液性免疫））を誘導する。これにより、ウイルスが持つ抗原タンパク質（新型コロナウイルスの場合には、スパイクタンパク質）の情報を記憶した記憶細胞を産生し、将来の病原体の侵入に備えることができる。

その後、抗原タンパク質を持つウイルス（本件の場合には、新型コロナウイルス）が体内に侵入した場合、記憶細胞により速やかに②獲得免疫（応答）である（i）細胞性免疫及び（ii）液性免疫が活性化され、生体を守ることができる（図8）。



以下、本件ワクチンの作用機序について詳述する。

本件ワクチンは、新型コロナウイルスの全長スパイクタンパク質をコードするmRNA（トジナメラン、BNT162b2）を有効成分として含有するものである（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」13頁・「3. R. 1」）。

本件ワクチンが体内に入ると、エンドサイトーシス<sup>31</sup>によってLNPにより内包された新型コロナウイルスの全長スパイクタンパク質をコードするmRNA（トジナメラン）が細胞内に取り込まれる（図9①）。細胞内に取り込まれた上記mRNAはエンドソーム<sup>32</sup>で分解され、エンドソームから放出されてリボソーム<sup>33</sup>で翻訳

<sup>30</sup> Dr. Gote V et al. "A Comprehensive Review of mRNA Vaccines" Int. J. Mol. Sci. 24(3), 2700 (2023) (<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2700>) から抜粋し、抜粋した部分に記載されている英語の説明を日本語に翻訳した。

<sup>31</sup> 「エンドサイトーシス」とは、細胞外や細胞膜上の物質を小胞に包み込み、細胞内へ取り込む機構のことをいう。

<sup>32</sup> 「エンドソーム」とは、物質の含まれた小胞同士が融合してできた小胞であり、物質の選別、分解、再利用を調整する。

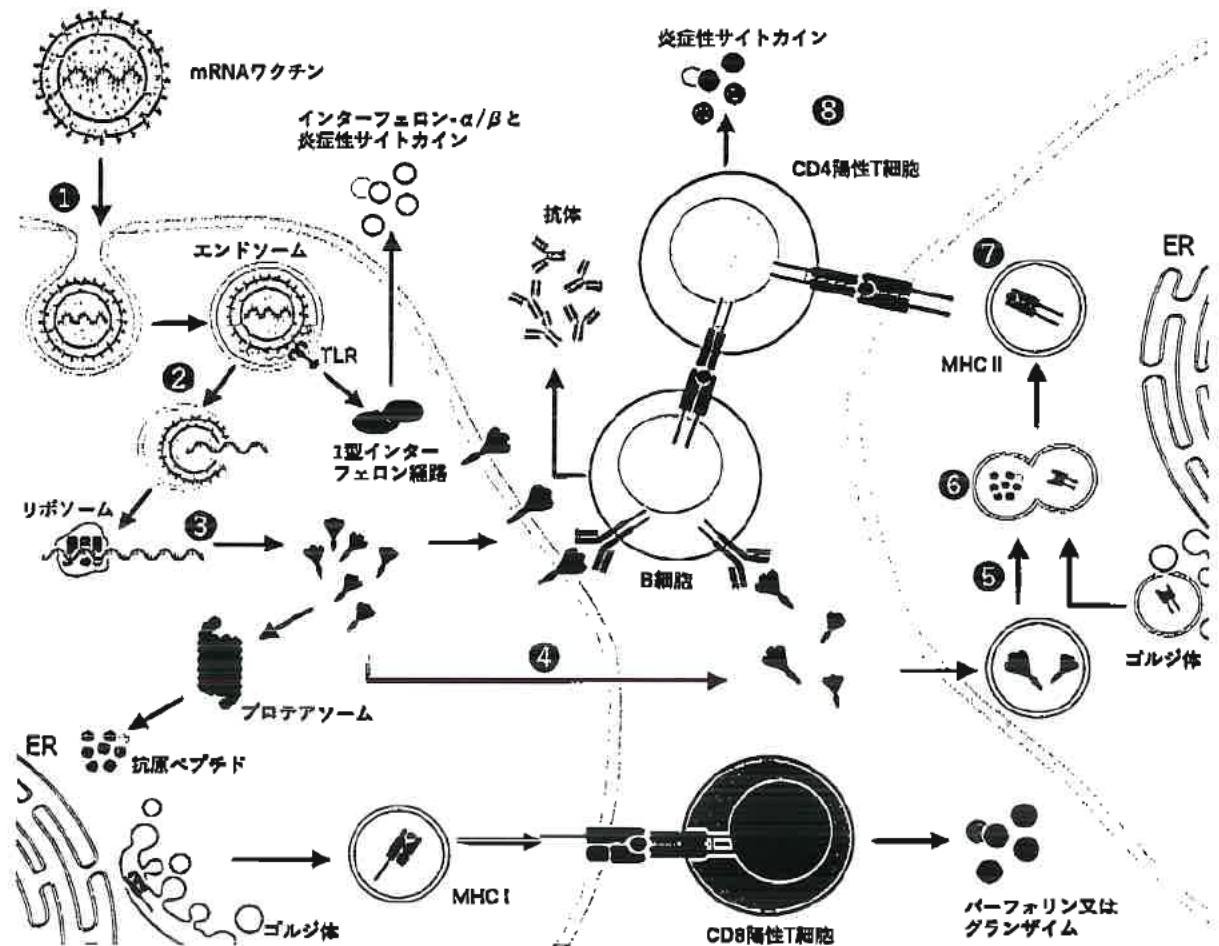
<sup>33</sup> 「リボソーム」とは、タンパク質の合成を行う細胞小器官である。

され、新型コロナウイルスの全長スパイクタンパク質が細胞内で産生される（図9②及び③）。当該スパイクタンパク質は細胞外に分泌され（図9④）、抗原提示細胞に取り込まれて抗原ペプチドに分解される（図9⑤及び⑥）。その抗原ペプチドが、MHCクラスII<sup>34</sup>によって新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に特異的なCD4陽性ナイーブT細胞に抗原提示される（図9⑦）。これにより、前記イにおいて述べたとおり、CD4陽性ナイーブT細胞が活性化されてTh1型細胞及びTh2型細胞に分化・増殖する。Th1型細胞が産生したIFN- $\gamma$ 等のTh1系サイトカインによってCD8陽性ナイーブT細胞が活性化されて細胞傷害性T細胞に分化・増殖し、本件ワクチンが取り込まれた細胞から抗原提示を受け、その細胞の細胞死を誘導する（細胞性免疫（a））。また、Th1系サイトカインとTh2型細胞が産生したIL-4等のTh2系サイトカインによってB細胞が活性化されて抗体分泌細胞（形質細胞）に分化し、抗原であるスパイクタンパク質に対する親和性を示す抗体を産生する（図9⑧）（液性免疫）。

---

<sup>34</sup> 「MHCクラスII」とは、細胞が抗原提示をするために必要なMHC分子の一種であり、抗原提示細胞が有している。

(図9) 36



また、リボソームで翻訳されたタンパク質は、プロテアソーム<sup>36</sup>で抗原ペプチドに分解され (図10④)、その抗原ペプチドがMHCクラスI<sup>37</sup>によって新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に特異的なCD8陽性ナイーブT細胞に抗原提示

<sup>35</sup> Dr. Fang E et al. "Advances in COVID-19 mRNA vaccine development" Signal Transduction and Targeted Therapy 7, Article number: 94 (2022) (<https://www.nature.com/articles/s41392-022-00950-y>) から抜粋し、抜粋した部分に記載されている英語の説明を日本語に翻訳した。また、主張における便宜のために、被告ファイザーにて、①～⑧の番号を挿入した。

<sup>36</sup> 「プロテアソーム」とは、細胞内の巨大タンパク質分解酵素複合体である。

<sup>37</sup> 「MHCクラスI」とは、細胞が抗原提示をするために必要なMHC分子の一種であり、ほとんどの有核細胞が有している。

される（図10⑤）。抗原提示を受けたCD8陽性ナイーブT細胞は、上述のとおりTh1型細胞が産生したTh1系サイトカインによって活性化されて細胞傷害性T細胞（CTL）に分化・増殖し、パーフォリン<sup>38</sup>やグランザイム<sup>39</sup>を放出して本件ワクチンが取り込まれた細胞を攻撃する（図10⑤）（細胞性免疫（b））。

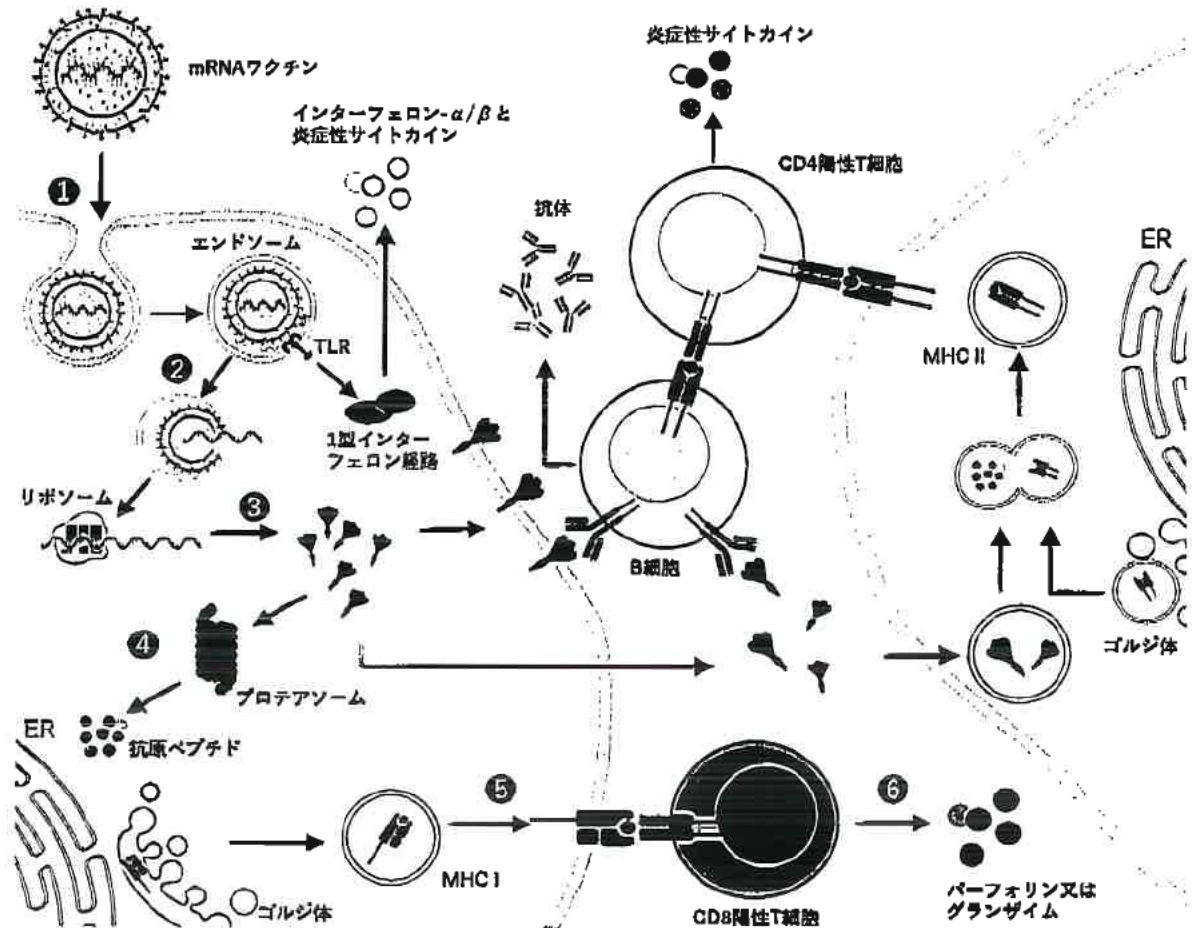
このようにして、上記スパイクタンパク質に特異的なT細胞及びB細胞が産生され、その一部は記憶細胞となる。

---

<sup>38</sup> 「パーフォリン」とは、細胞膜に穴を空ける物質である。

<sup>39</sup> 「グランザイム」とは、細胞をアポトーシス（プログラム細胞死）に導く物質である。



(図10)<sup>40</sup>

以上のとおり、本件ワクチンの接種によって（自然免疫応答が惹起された上で、）  
 (i) 細胞性免疫及び (ii) 液性免疫による免疫応答が惹起される。それにより、  
 その後新型コロナウイルスが体内に侵入した場合、本件ワクチンの接種により産生  
 された抗体が新型コロナウイルスのスパイクタンパク質に結合し、スパイクタンパ  
 ク質がACE2受容体と結合するのを防ぎ（中和）、マクロファージ等の（食）食

<sup>40</sup> Dr. Frang E et al. "Advances in COVID-19 mRNA vaccine development" Signal Transduction and Targeted Therapy 7, Article number: 94 (2022) (<https://www.nature.com/articles/s41392-022-00950-y>) から抜粋し、抜粋した部分に記載されている英語の説明を日本語に翻訳した。また、主張における便宜のために、被告ファイザーにて、①～⑥の番号を挿入した。

細胞による貪食を促進し（オプソニン化）、補体経路を活性化してウイルス自体を破壊する（補体活性化）ほか、記憶細胞により速やかに（i）細胞性免疫及び（ii）（体）液性免疫が働く。

#### オ 本件ワクチンの効力を裏付ける試験の結果

前記エにおいて述べた本件ワクチンの作用機序は、本件ワクチンの効力を裏付ける試験の結果にも示されている。

まず、*in vitro*試験<sup>41</sup>において、トランスフェクション試薬<sup>42</sup>と混合したトジナメラン（BNT162b2）をHEK293T<sup>43</sup>細胞内に導入した結果、新型コロナウイルス由来のスパイクタンパク質の発現が当該細胞において確認された（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」10頁・「3.1.1」）。このことは、本件ワクチンが体内に入ると、新型コロナウイルス由来のスパイクタンパク質が細胞内で産生されていることを示している。

次に、マウス免疫原性試験及びサル攻撃試験において、本件ワクチンが投与されたマウス及びサルの血清で、中和抗体の産生が認められた。このことは、本件ワクチンの接種によって液性免疫が惹起されることを示している。加えて、Th1型細胞優位の免疫応答及びIFN- $\gamma$ を産生するCD8陽性T細胞（細胞傷害性T細胞）の増加が確認された（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」10～11頁・「3.1.2」～「3.1.3」）。このことは、本件ワクチンの接種によって細胞性免疫が惹起されることを示している。

そして、サル攻撃試験において、本件ワクチン及び生理食塩液を2回目投与後55日後のサルに新型コロナウイルスを暴露させた結果、本剤群では対照群に比べて

<sup>41</sup> 「*in vitro*試験」とは、試験管や培養器等の中でヒトや動物の組織を用いて、体内と類似の環境を人工的に作り、薬物の反応を検出する試験である。

<sup>42</sup> 「トランスフェクション試薬」とは、核酸を細胞内へ取り込ませるための試薬である。

<sup>43</sup> 「HEK293T」とは、ヒト胎児の腎由来の細胞株の一種である。

気道から検出されたRNAが低値であったことから、本件ワクチン投与による感染防御効果が示された（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」12頁・「3. 1. 3」）。

以上より、本件ワクチンの接種により、新型コロナウイルスの全長スパイクタンパク質をコードするmRNA（トジナメラン）を有効成分として含有する本件ワクチンにより中和抗体の標的であるスパイクタンパク質が宿主細胞内で産生され、それにより（i）細胞性免疫及び（ii）液性免疫が惹起されることで、新型コロナウイルス感染症の予防効果が期待できることが確認された。PMDAも、被告ファイザーのこのような説明を了承した（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」13頁・「3. R. 1」）。

## （2）本件ワクチンの発症予防効果

感染症の発症を予防する感染症予防ワクチンの有効性は、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価される。この発症予防効果（Vaccine Efficacy（VE））は、ワクチン非接種者群における罹患率に対する接種者群の罹患率の低下率で表される<sup>44</sup>。これは、WHOが平成29年に公表した「Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924」（丙16）において定義されたものであ

<sup>44</sup> 乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」においても、「VE」（Vaccine Efficacy）はワクチン効果を意味し、「VE（%）」は、「 $100 \times (1 - \text{被験者の追跡期間における} 1000 \text{人年当たりの新型コロナウイルス感染症発症率の本剤群（被告ファイザー注：本件ワクチンを投与された被験者）とプラセボ群（被告ファイザー注：プラセボを投与された被験者）の比})$ 」という計算式により算出されるとされている（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」25頁・「7. 2. 2」、別記「[略語等一覧]」ii頁）。

る（丙16・513頁、丙13・別添「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」8頁・「4. 3. 1」、13頁・「用語解説」）。

海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅱ／Ⅲ相パート<sup>46</sup>において、4万0277例の有効性評価可能集団<sup>46</sup>におけるVE1（治験薬接種前から2回目接種後7日以前に新型コロナウイルスの感染歴がない被験者におけるVE）は95.0%であり、VE2（治験薬接種前から2回目接種後7日以前の新型コロナウイルスの感染歴を問わない被験者におけるVE）は94.6%であった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」30頁・「7. R. 2. 2」「①」）。この結果は、FDAのガイダンス（Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry）（丙17）において、統計的な成功基準としてVEの第一種の過誤を適切に調整したCI<sup>47</sup>の下限が30%を上回ることが示されていたこと（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」25頁・「7. 2. 2」）や、WHOが令和2年4月29日に公表した「WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines」（丙18）において、「少なくとも70%の有効性」が「好ましい」とされていたこと（4頁）と比較しても、十分高い数値であった。なお、当該臨床試験においては、

---

<sup>46</sup> 第Ⅱ相試験は、免疫原性及び安全性を指標として第Ⅲ相試験に使用するワクチンの接種量や基本的な接種スケジュール等を明確にすることを目的とする。また、被験者の年齢、性別、移行抗体、接種前抗体価等といった免疫反応に関連した多様な変数を評価するために実施することもある。第Ⅲ相試験は、ワクチンの有効性と安全性のデータを得るために実際の使用条件を考慮してデザインされる臨床試験であり、通常は大規模な集団において実施される（丙13・別添「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」3頁・「3. 1. 2.」～「3. 1. 3.」）。

<sup>46</sup> 「有効性評価可能集団」とは、1回目接種後19～42日に2回目の治験薬接種を受け、2回目接種7日目までに治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者をいう（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」24頁脚注28）。

<sup>47</sup> Confidence interval（信頼区間）の略語である（乙3の3・別記「[略語等一覧]」i頁）。

人種別・国別にみると他の集団よりVEが低い集団<sup>48</sup>が一部認められたが、これは当該臨床試験におけるCOVID-19確定例<sup>49</sup>が少なかったことによるものであり、臨床的に意味のある差ではなかった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」32～33頁・「7. R. 2. 2」①）。

そして、海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅱ相パート及び国内の臨床試験（C4591005試験）では、体液性（特異抗体）及び／又は細胞性免疫及び／又は免疫記憶を誘導するワクチンの能力である免疫原性（丙13・別添「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」12～13頁・「用語解説」）の試験が行われ、いずれの試験でも、2回目接種後1か月の新型コロナウイルス血清中和抗体価<sup>50</sup>のGMT<sup>51</sup>及び1回目接種前に対する2回目接種後1か月のGMFR<sup>52</sup>は、プラセボ群と比較して、本剤群で顕著に高値であった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」34～35頁・「7. R. 2. 2」②）。国内の臨床試験（C4591005試験）については、上記の結果は全評価免疫原性集団<sup>53</sup>を対象とした

<sup>48</sup> 表18（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」32頁・「7. R. 2. 2」①）の「アジア人」及び表19（同33頁）の「アジア系」（「アジア人」と同義である。）については、各表の脚注c記載のとおり、「その他」に含めて評価された。

<sup>49</sup> 「COVID-19確定例」とは、乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」25頁・「7. 2. 2」に掲記されている発熱等の新型コロナウイルス感染症が疑われる症状が1つ以上認められ、鼻腔スワブでの核酸増幅検査により、新型コロナウイルス陽性が確認された被験者と定義されている（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」25頁・「7. 2. 2」）。

<sup>50</sup> 「中和抗体価」とは、その値が大きいほど、中和活性が高い（ウイルスの感染力又は毒素の活性を中和するという中和抗体の機能が強く働く）ことを示す数値である。

<sup>51</sup> 「GMT」とは、Geometric mean titer（幾何平均抗体価）の略語であり（乙3の3・別記「[略語等一覧]」i頁）、被験者数nに対して、全員の力価（ $X_1, X_2, \dots, X_n$ ）の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価（ $n\sqrt{X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n}$ ）を意味する（丙13・別添「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」11頁・「用語解説」）。これは、被接種者個々の抗体価変化率の平均を捉えた指標である。

<sup>52</sup> 「GMFR」とは、Geometric mean fold rise（幾何平均上昇倍率）の略語であり（乙3の3・別記「[略語等一覧]」i頁）、幾何平均抗体価（GMT）の上昇倍率を意味する。

<sup>53</sup> 「全評価免疫原性集団」とは、無作為化され、1回以上治験薬が接種され、免疫原性の測定結果が得られた被験者集団をいう（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」34頁・「7. R. 2. 2」②）。



ものであったが、専門委員による専門協議後に明らかとなった主要解析である評価可能免疫原性集団<sup>54</sup>の結果は、全評価免疫原性集団と同様であり、また、海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅱ相パートと同程度であった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（2）」57頁・「1. 1」）。

なお、本件ワクチンの特例承認時は、新型コロナウイルス感染症の発症予防効果と中和抗体価の関連性は明らかではなかったが（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」35頁・「7. R. 2. 2」「②」）、現在では、実用化されている新型コロナワクチンによって誘導される予防効果については、スパイクタンパク質に対する中和抗体が重要な役割を果たしていることが明らかとなっている（丙19：令和4年7月15日付け「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺4） 親ワクチンを改変した変異株ワクチン及び新たな有効成分を用いた追加接種用ワクチンの免疫原性に基づく評価について」・1～2頁・「1.」）。

新型コロナワクチンについては、PMDAが令和2年9月2日に公表した「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」（乙24）において、「海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的臨床試験が実施される場合には、国内で日本人における発症予防効果を評価することを目的とした検証的臨床試験を実施することなく、日本人における免疫原性及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある」とされていることを踏まえ（9頁・「3. 2. 3.」）、日本人に対する有効性を直接評価することを目的とした臨床試験は実施されなかった。もっとも、上述のとおり、①国内の臨床試験（C4591005試験）において、海外の臨床試験（C4591001試験）と同様の新型コロナウイルス血清中和抗体価の上昇が認められてい

<sup>54</sup> 「評価可能免疫原性集団」とは、無作為化され、治験薬を事前に規定された期間内に2回接種を受け、2回目接種後の免疫原性測定結果が得られた、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者集団をいう（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」34頁・「7. R. 2. 2」「②」）。

ること、②複数の国、人種、民族が組み入れられた海外の臨床試験（C4591001試験）において本件ワクチンの有効性が示されたことから、本件ワクチンは、日本人に対しても、海外の臨床試験（C4591001試験）と同様の有効性が期待されるものであった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」35頁・「7. R. 2. 2」「③」）。

以上より、海外の臨床試験（C4591001試験）の結果から本件ワクチンは新型コロナウイルス感染症に対する高い発症予防効果が認められ、国内の臨床試験（C4591005試験）の結果も踏まえれば日本人にも同様に高い発症予防効果が期待されるものであった。実際、PMDAも、以下の事実を踏まえ、「日本人においても本剤の有効性が期待できると考える」と評価した（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」35頁・「7. R. 2. 2」「③」）。

- ・海外C4591001試験の結果から、全体集団で本剤のCOVID-19発症予防効果は示されていること。
- ・海外C4591001試験で組み入れられた被験者の人種及び国に偏り（解析対象のうち、白人が82.8%、米国が77.0%）が認められるものの、試験で検討されている範囲では人種及び国別のCOVID-19発症予防効果に顕著な差は認められていないこと。
- ・国内C4591005試験の結果から、本剤接種後のSARS-CoV-2血清中和抗体価は、本剤接種前及びプラセボ群と比較して上昇していること。また、海外C4591001試験の結果との比較について、試験間比較であり、集団の定義も異なることから、結果の解釈には留意が必要であるものの、国内C4591005試験の全評価免疫原性集団での血清中和抗体価は、海外C4591001試験の評価可能免疫原性集団及び2回接種全評価免疫原性集団のいずれと比較しても、同程度以上の値であること。

そして、これらの結果を前提に、本件ワクチンの添付文書において、本件ワクチンには、「SARS-CoV-2による感染症の予防」の効能又は効果があると記載された（乙2・1頁・「4.」、乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」51頁・「7. R. 5」）。

なお、本件ワクチンの特例承認時には、本件ワクチンの発症予防効果の有効期間は明らかではなく（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」36頁・「7. R. 2. 2」）、添付文書においても、「本剤の予防効果の持続期間は確立していない。」と記載されていた（乙2・1頁・「5. 1」）。しかしながら、その後、海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅲ相パートの4万人以上の被験者について、治験薬2回目接種後6か月のフォローアップの結果が報告され、新型コロナウイルスの感染歴のエビデンスがない被験者におけるVEは91.3%であり、新型コロナウイルスの感染歴のエビデンスの有無を問わない被験者におけるVEは91.1%であった（乙12・16頁（8枚目）、丙20・1767～1768頁）。このように、本件ワクチンは少なくとも2回目接種後6か月間高い発症予防効果を有することが明らかとなっている。

また、日本において本件ワクチンの接種が開始された後、国内での本件ワクチン接種者における発症予防効果について、令和3年7月1日から同年9月30日までに全国9都県（福島県、東京都、神奈川県、埼玉県、愛知県、奈良県、高知県、福岡県及び長崎県）、計13か所の医療機関（病院及び診療所）において、新型コロナウイルス感染症を疑われる症状で受診した16歳以上の患者を対象に、患者基本情報、症状、新型コロナワクチン接種歴（接種の有無、接種回数、接種日及び接種したワクチンの種類）及び新型コロナウイルス検査結果のデータが収集された。その結果、16歳～64歳において本件ワクチンの接種が完了した（2回接種した（2回目接種後14日以上経過））人における発症予防効果は、86.7%であった（丙21：新型コロナワクチンの有効性に関する研究～国内多施設共同症例対照研究～）。



### (3) 本件ワクチンの感染予防効果

海外の臨床試験（C4591001試験）は新型コロナウイルスの感染予防効果を評価する試験計画ではなかった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」30頁・「7. R. 2. 1」）。もっとも、トジナメランワクチン<sup>56</sup>の接種を完了した（2回接種した）人には、接種完了後（2回目接種後）1か月以内は88%の感染予防効果があり、接種完了後（2回目接種後）5か月後においても47%の感染予防効果があったと報告する論文がある（丙1）。

このように、本件ワクチンには一定の新型コロナウイルスの感染予防効果があると報告されている。

### (4) 本件ワクチンの重症化予防効果

海外の臨床試験（C4591001試験）においては、新型コロナウイルス感染症の重症例が少なかったことから、本件ワクチンの特例承認時には、重症化予防効果（重症化抑制効果）は確認できなかった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」36頁・「7. R. 2. 3」）。もっとも、海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅲ相パートのフォローアップにより、96.7%の重症化予防効果が認められた（丙20・1768頁）。また、特例承認後に、トジナメランワクチンの接種を完了した（2回接種した）人には、90%以上の重症化予防効果があったと報告する論文がある（丙2）。

<sup>56</sup> 答弁書（ファイザー）Ⅱ第3・5（1）ア（12頁）、同第1・2（1）（5～6頁）において述べたとおり、有効成分としてトジナメラン（BNT162b2）のみを含むファイザー米国本社製の新型コロナワクチンをいい、そのうち、被告ファイザーが令和2年12月18日付けで承認を申請した新型コロナワクチン（販売名：コミナティ筋注、一般名：コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）、有効成分名：トジナメラン）を「本件ワクチン」という。

このように、本件ワクチンには新型コロナウイルス感染症の重症化を予防する効果があることが報告されている。

#### (5) 小括

前記(1)から(4)において述べた本件ワクチンの作用機序及び本件ワクチンに係る臨床試験の結果等から、本件ワクチンには、新型コロナウイルス感染症に対する発症予防効果が認められるだけでなく、感染予防効果及び重症化予防効果が認められることも報告されている。

したがって、本件ワクチンには高い有効性が認められる。

### 3 本件ワクチンには安全性が認められること

#### (1) はじめに

本件ワクチンの特例承認に係る審査では、海外及び国内の臨床試験（海外：C4591001試験、国内：C4591005試験）において生じた有害事象一般に関する安全性について審査した上で、いくつかの事象について個別に検討している。

そこで、以下では、有害事象一般（後記(2)において述べる。）及び当該審査において取り上げられた個別の事象（後記(3)において述べるショック及びアナフィラキシー、後記(4)において述べる顔面麻痺並びに後記(5)において述べる疾患増強リスク）について、安全性が認められることを述べる。さらに、堀川氏の死因は新型コロナウイルス感染症による急性呼吸不全であるとされており（戊A1・344頁）、心筋炎又は心膜炎ではないため、原告準備書面(1)第二章第四・七3(9)及び(10)(123～124頁)、同第五・一2(129頁)において主張されている心筋炎、心膜炎に関する事情は被告ファイザーに対する請求を

根拠付けるものではないが、念のため、後記（6）において、心筋炎、心膜炎に関しても、本件ワクチンには安全性が認められることについて述べる。

## （2）有害事象一般について

### ア 本件ワクチンの特例承認時の事情

#### （ア）軽微又は中等度の有害事象について

海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅱ／Ⅲ相パートにおいては、最初に組み入れられた8214例（本剤群4108例、プラセボ群4106例）のうち、本剤群の多くの被験者で1回目又は2回目接種後7日間のいずれかに局所反応（注射部位疼痛、発赤及び腫脹）及び全身反応（発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛）が認められ、その発現割合は、嘔吐及び下痢を除き本剤群の方がプラセボ群よりも高く、本剤群において発赤及び嘔吐を除く事象が10%以上に認められた。もっとも、局所反応の多くが治験薬接種当日～3日目に認められたが、ほとんどは（発現から）1～2日後に消失しており、全身反応についてもその多くが治験薬接種2～3日目に認められ、ほとんどが（発現から）1日後に消失した。また、多くの事象において、Grade<sup>56</sup>3以上と認められたのは1%未満であり、その他の事象についても、Grade3以上と認められたのは5%未満である。発

<sup>56</sup> 「Grade」とは、予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関するFDAガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials）に基づく重症度を意味する（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」21頁・「7.1」参照）。Grade1が「Mild」（軽微）、Grade2が「Moderate」（中等度）、Grade3が「Severe」（重篤）、Grade4が「Potentially Life Threatening」（生命を脅かすおそれ）である。

熱についてはGrade分類がされていないが<sup>57</sup>、本剤群においてGrade 3以上に相当する39.0～40.0℃は0.9% (35例)、40.0℃超は0.0% (2例)であった(乙3の3・別紙「特例承認に係る報告(1)」37～38頁・「7. R. 3. 1」「①」)。

治験薬最終接種後1か月までの有害事象(治験薬各回接種後7日間の被験者日誌で収集された反応原性事象<sup>58</sup>は除く)の発現割合は、本剤群で26.7% (5770/2万1621例)、プラセボ群で12.2% (2638/2万1631例)であり、本剤群の1%以上に認められた有害事象は、注射部位疼痛、発熱、疲労、悪寒、頭痛、筋肉痛、疼痛、悪心、関節痛及び下痢であったが、治験薬1回目又は2回目接種後7日間に認められた事象と概ね同様であった(乙3の3・別紙「特例承認に係る報告(1)」38頁・「7. R. 3. 1」「①」)。

なお、原告は本件ワクチンの接種がギランバレー症候群を引き起こす可能性について主張するが(訴状9頁22～25行、原告準備書面(1)27頁25～27行、67頁22～24行、106頁33行～107頁1行)、ギランバレー症候群は認められなかった。

また、国内の臨床試験(C4591005試験)においても、治験薬1回目又は2回目接種後7日間における局所反応及び全身反応の発現割合は、嘔吐を除き本剤群の方がプラセボ群よりも高く、本剤群において嘔吐及び下痢を除く事象が10%以上に認められたが、局所反応の多くが治験薬接種当日～3日目に認められ、ほとんどが発現から1～3.5日後に消失し、また、全身反応についても、その多くが接種2～4日目に認められ、ほとんどが発現から1日後に消失した。また、半数の事象において、Grade 3以上と認められた症例がなく、他の半数の事象(疲労、

<sup>57</sup> 本件ワクチンの添付文書では発熱が38.9℃を超えた場合をGrade 3としている(乙2・2頁・「17. 1. 1」「表2」)。

<sup>58</sup> 「反応原性事象」とは、ワクチン接種後に生じた局所反応及び全身反応をいう。

注射部位疼痛、頭痛、悪寒及び関節痛)においても、Grade 3以上と認められたのは5%未満である。発熱についてはGrade分類がされていないが、本剤群においてGrade 3に相当する39.0~40.0℃は0.8%(1例)、Grade 4に相当する40.0℃超は0例であった(乙3の3・別紙「特例承認に係る報告(1)」39頁・「7. R. 3. 1」「①」)。

治験薬最終接種後1か月までの有害事象の発現割合(治験薬各回接種後7日間の被験者日誌で収集された反応原性事象は除く)は、本剤群で10.1%(12/119例)、プラセボ群で7.3%(3/41例)であり、本剤群で2例以上に認められた有害事象は上咽頭炎(3例)及び頭痛(2例)のみであった(乙3の3・別紙「特例承認に係る報告(1)」40頁・「7. R. 3. 1」「①」)。

#### (イ) 重篤な有害事象<sup>59</sup>について

海外の臨床試験(C4591001試験)の第I相<sup>60</sup>パートにおいては、死亡及び重篤な有害事象は認められず、2回目接種後の追加の観察期間中に報告された末梢神経損傷1例についても、治験薬との因果関係は否定された(乙3の3・別紙「特例承認に係る報告(1)」42頁・「7. R. 3. 1」「③」)。

海外の臨床試験(C4591001試験)の第II/III相パートにおいては、重篤な有害事象は本剤群で126/2万1621例(0.6%)、プラセボ群で111/2万1631例(0.5%)認められたが、治験薬との関連が否定されなかった

<sup>59</sup> 「重篤な有害事象」とは、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、又は⑤先天異常を来すものをいう(丙22(「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」)・2頁・「2. 2」)。

<sup>60</sup> 第I相試験とは、ワクチンの安全性と免疫原性に関する予備的な探索を目的としてデザインされる試験で、一般に小規模試験である。第II相試験以降に用いる接種量や接種方法の検討の基となる(丙13・別添「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」2頁・「3. 1. 1.」)。

重篤な有害事象は、本剤群2万1621例のうち4例のみであり、そのうち転帰が未回復であったのは、リンパ節症1例のみである。また、死亡例については、いずれも治験薬との因果関係が否定された。加えて、海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅱ／Ⅲ相パートのデータカットオフ日である令和2年11月14日以降同年12月29日までに認められた死亡例及び重篤な有害事象については、すべて治験薬との因果関係が否定された（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」42頁・「7. R. 3. 1」「③」）。

国内の臨床試験（C4591005試験）においては、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」42頁・「7. R. 3. 1」「③」）。

#### （ウ）小括

以上に述べたとおり、国内外の臨床試験（国内：C4591005試験、海外：C4591001試験）で認められた治験薬1回目又は2回目接種後7日間における反応原性事象のほとんどは症状が軽度又は中等度であり、接種後短期間で消滅した。また、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は低く、そのほとんどで本剤群との因果関係が否定された。そのため、16歳以上の被接種者において本件ワクチンの安全性プロファイル<sup>61</sup>に重大な懸念は認められておらず、忍容性（副反応が被験者にとってどれだけ耐え得るかの程度）が確認された。

この点について、PMDAも、「現時点の情報において、被験者の多くに反応原性事象として収集された局所反応及び全身反応が認められていたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、回復性が認められていること、国内外の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと、その他の有害事象の発現状況や年齢別

<sup>61</sup> 「安全性プロファイル」とは、治験等によって得られた有害事象（副反応・副作用）に関する情報一覧を意味する。

の発現状況等から判断すると、本剤の承認の可否に影響する重大な懸念は認められていないと考える。」と評価した（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」42～43頁・「7. R. 3. 1」）。

#### イ 本件ワクチンの特例承認後の事情

前記2（2）において述べたとおり、本件ワクチンの特例承認後、海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅲ相パートの4万人以上の被験者について、治験薬2回目接種後6か月のフォローアップの結果が報告された（丙20）。

反応原性については、9839人の被験者で評価された。本剤群の方がプラセボ群よりも多くの被験者が局所反応を報告したが、そのうち最も多かったのは接種部位の軽度から中等度の疼痛であり、Grade4の局所反応は報告されなかった。また、本剤群の方がプラセボ群よりも多くの被験者が全身反応を報告したが、そのうち最も多かったのは疲労であり、また、全身反応のほとんどは軽度から中等度であった（丙20・1765頁）。

有害事象については、4万3847人の被験者で分析された。有害事象、（治験薬）関連有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はいずれも本剤群がプラセボ群よりも高かった（有害事象：本剤群で30%、プラセボ群で14%。（治験薬）関連有害事象：本剤群で24%、プラセボ群で6%。重篤な有害事象：本剤群で1.2%、プラセボ群で0.7%。）。しかしながら、重篤な有害事象又は試験中止に至った有害事象を経験した被験者はほとんどおらず、従前の報告のデータカットオフ日（令和2年11月14日）以降に本件ワクチンとの因果関係があると判断された新たな重篤な有害事象はなかった。また、死亡例についても、本件ワクチンとの因果関係なしと判定された（丙20・1765、1767頁）。

以上を踏まえ、本件ワクチンは好ましい安全性プロファイルを有すると評価された（丙20・1761頁）。



### (3) ショック及びアナフィラキシーについて

海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅱ／Ⅲ相パートにおいて、MedDRA器官別大分類「免疫系障害」に分類される事象は本剤群で0.1%（26／2万1621例）、プラセボ群で0.1%（22／2万1631例）に認められ、本剤群とプラセボ群で症例数にほとんど差はなかった。そのうち、本剤群において治験薬との因果関係が否定されなかったのは6例のみである。本剤群における免疫系障害に分類される事象の症状はいずれも軽度又は中等度であり、重篤例についてはいずれも治験薬との因果関係が否定された。また、MedDRA SMQ<sup>62</sup>（狭義）で血管浮腫及び過敏症に該当する事象は、本剤群でそれぞれ0.1%（25／2万2621例）及び0.7%（144／2万2621例）、プラセボ群でそれぞれ0.1%（23／2万1631例）及び0.6%（120／2万1631例）であり、本剤群とプラセボ群で症例数にほとんど差はなかった。加えて、接種直後（30分以内）の即時性アレルギー反応は認められなかった。さらに、非重篤なアレルギーの既往がある被験者については、治験薬と関連があるアレルギー関連の事象は本剤群5839例のうち1例のみであり、その症状は中等度で転帰は回復であった。

国内の臨床試験（C4591005試験）においては、アレルギー関連の事象は認められなかった（以上について、乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」43頁・「7. R. 3. 2」）。

### (4) 顔面麻痺について

---

<sup>62</sup> 「SMQ」とは、Standardised MedDRA queries (MedDRA標準検索式)の略語であり、MedDRAはMedical Dictionary for Regulatory Activities (ICH国際医薬用語集)の略語である（乙3の3・別記「[略語等一覧]」ii頁）。



顔面麻痺については、海外の臨床試験（C4591001試験）の第Ⅱ／Ⅲ相パートにおいて、本剤群2万1621例のうち4例が認められ、うち2例が治験薬との関連ありと判断されたものの、いずれも症状は軽度又は中等度であり、転帰は回復又は消失であった。

国内の臨床試験（C4591005試験）においては、顔面麻痺は認められなかった（以上について、乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」44頁・「7.R. 3. 3」）。

#### （5）疾患増強リスクについて

新型コロナウイルスに類似する重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）では、動物試験においてワクチン接種による疾患増強リスクが報告されており、これにはTh2型細胞優位の免疫応答が関連することが示唆されている。そのため、重症急性呼吸器症候群コロナウイルスに関するワクチンと同様のTh2型細胞優位の免疫応答による疾患増強を想定すると、新型コロナワクチン接種によりTh1型細胞優位の免疫応答が惹起されれば、新型コロナウイルス感染時の疾患増強リスクは低くなると考えられている（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」15頁・「3.R. 3」）。

前記2（1）オにおいて述べたとおり、本件ワクチンの免疫応答を評価した効力を裏付ける試験では、本件ワクチン投与によりマウス及びサルでTh1型細胞優位の免疫応答が惹起された。また、サル攻撃試験では、本件ワクチン接種後新型コロナウイルスを曝露しても、気管支、肺胞、鼻腔及び中咽頭においてウイルスRNA量の速やかな低下が認められ、本件ワクチン非接種の対照群と比較して、胸部X線及びCT画像診断による肺の異常所見の程度は軽度であった。さらに、肺の病理組織学的検査でも、Th2型細胞優位の免疫応答を示唆する好酸球浸潤を伴う炎症性

所見の増悪は認められなかった（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」15頁・「3. R. 3」）。

加えて、海外の臨床試験の第I相パート（BNT162-01試験、CTD5.3.5.1.2）では、本件ワクチン接種後の被験者から得られた末梢血単核細胞をスパイクタンパク質のペプチドで刺激したところ、CD8陽性T細胞ではTh1系サイトカインであるIFN- $\gamma$ の増加が確認され、CD4陽性T細胞ではTh1系サイトカインであるIFN- $\gamma$ 及びIL-2の増加が確認されたが、Th2系サイトカインであるIL-4の増加はほとんど確認されず、Th1型細胞優位の免疫応答が認められた（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」15頁・「3. R. 3」）。

以上より、本件ワクチン接種による疾患増強リスクは低いと考えられ、PMDAも、薬理の観点からの被告ファイザーの説明を了承した（乙3の3・別紙「特例承認に係る報告（1）」15頁・「3. R. 3」、46頁・「7. R. 3. 6」）。

そして、現在までに、本件ワクチンを含む日本で接種が行われてきた新型コロナウイルスワクチンを接種した者に抗体依存性感染増強（ADE）が生じたという報告はない（丙10）。

#### （6）心筋炎、心膜炎について

被告ファイザー第1準備書面I第2・4（4）イ（イ）において述べたとおり、被告ファイザーは、本件ワクチンの特例承認取得後に、イスラエル等の国におけるリアルワールドデータに基づいて、心筋炎、心膜炎についての検討を行った。その結果、日本国内における本件ワクチンと心筋炎、心膜炎の因果関係は不明であったが、令和3年7月に本件ワクチンの添付文書に情報を追記し、注意喚起を行った（丙5）。その後、同年10月において、接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般

集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、他のコロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（モデルナワクチン）接種後の若年男性で頻度がわずかに高いことが示唆されたため、被告ファイザーは、本件ワクチンの添付文書の「15. 1 臨床使用に基づく情報」の項に心筋炎、心膜炎についての情報を追記し、注意喚起を行った（丙6）。また、同年12月には、国内における副反応疑い報告数（集計対象期間：令和3年2月17日～同年11月14日）に基づき、ワクチン接種後の年代別・性別の心筋炎、心膜炎のO/E解析<sup>63</sup>を実施した結果、本件ワクチンでは、全接種回又は2回目接種を対象とした解析で、10代及び20代の男性において、概ね全ての解析で一般集団と比べて報告頻度が高いことが示されたため、本件ワクチンの添付文書の「11. 1 重大な副反応」の項にも「心筋炎、心膜炎」を記載して更なる注意喚起を行い、「8. 重要な基本的注意」及び「15. その他の注意」の項から本件ワクチンとの因果関係が不明である旨の記載を削除し、「15. その他の注意」の項に、初回免疫として本件ワクチン2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された旨を追記した（丙23）。いずれも厚生労働省からの事務連絡に基づく改訂であった。

しかしながら、心筋炎、心膜炎については、製造販売業者からの心筋炎関連事象疑いの報告が集積されたことから、令和3年12月6日に副反応疑い報告基準として定められ、その後そのリスクについて定期的な評価が行われているところ、令和5年10月27日開催の第98回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和5年度第11回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）において、「心筋炎・心膜炎に係るこれまでの検討結果を踏まえても、現時点においては、引き続き、ワクチンの接種体制に影響を

<sup>63</sup> 「O/E解析」においては、ワクチン接種後の心筋炎等（心筋炎、心膜炎）の単位期間・症例数当たり発現率（Observed Rate）とNDBの背景発現率に基づき期待される単位期間・症例数当たり発現率（Expected Rate）との比（O/E比）を算出する。O/E比の95%信頼区間が1を上回れば、ワクチン接種後の心筋炎等（心筋炎、心膜炎）の発生頻度が高いと判断する。

与える程の重大な懸念は認められない。」と判断された（丙24・11頁）。

#### （7）小括

以上のおり、本件ワクチンの接種により一定の副反応は生じ得るものの、その程度は、前記2において述べた本件ワクチンの高い有効性を考慮すれば十分許容可能なものであるから、本件ワクチンには安全性が認められる。

#### 4 まとめ

以上のおり、本件ワクチンは、新型コロナウイルスの感染が世界及び日本で拡大しており、感染拡大対策として、新型コロナウイルスによる新型コロナウイルス感染症の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められていたという状況において、薬機法の定める手続に従った審査を経て有効性及び安全性が認められて特例承認を得たものである。また、実際にも、本件ワクチンは有効性及び安全性が認められるものであるから、被告ファイザーが①安全かつ合法的なワクチンを製造して販売しなければならない義務に違反したという原告の主張は認められない。

以上