

11. その他

11.1 臨床試験に用いられた本剤の製剤及び用量レベル

7項表 15 に記載の臨床試験において用いられた本剤の製剤及び用量レベルは、表 55 のとおりである。

表 55 臨床試験に用いられた本剤の製剤及び用量レベル

本剤 製剤・用量レベル	SD/LD の別	使用試験・接種群又はコホート
2.2×10 ¹⁰ vp (qPCR) 社製剤 ^{a)}	LD	COV002 試験・1、2 及び 4 群
2.5×10 ¹⁰ vp (qPCR) 社製剤 ^{b)}	LD	COV001 試験・2d 群
3.5～6.5×10 ¹⁰ vp 社製剤 ^{c)}	SD	COV001 試験・2f、4c 及び 4d 群 COV002 試験・1a3、2a3、4c1、4c2、5a3、5d1、6b1、7b1、8b1、9a1、9a2、10a1 及び 11 群 COV003 試験・1a 及び 1c 群 COV005 試験・2b 及び 3 群 D8111C00002 試験・コホート C 及び D
5×10 ¹⁰ vp (Abs 260) 社製剤 ^{d)}	LD	COV002 試験・1a3、1b1、2a1、2a3、2b1、4a1、4b1、4b2、4c1、5a1 及び 5a3 群
5×10 ¹⁰ vp (qPCR) 社製剤 ^{e)}	SD	COV001 試験・2c 群 COV002 試験・4c1、5b1、5c1、6a1、6b1、7a1、7b1、8a1 及び 8b1 群 COV003 試験・1a 及び 1c 群 COV005 試験・1、2a、2b 及び 3 群
5×10 ¹⁰ vp 社製剤 ^{f)}	SD	COV005 試験・1、2a、2b 及び 3 群
5×10 ¹⁰ vp 製剤 ^{g)}	SD	COV001 試験・1a、2a、2c、2d、2f、3、4a、4c 及び 4d 群

- a) SD (5×10¹⁰ vp) の約半量であったことから、LD とされた。
- b) 2.5×10¹⁰ vp の LD 用量 (SD の半量) は接種量を節約する選択肢を評価するために計画され、LD とされた。
- c) 社によって製造された SD の目標臨床用量。UV 吸光度法 (Abs260) で測定した濃度に基づき 1 回用量 3.5～6.5×10¹⁰ vp (5×10¹⁰ vp の±30%) として調製された。
- d) 計画時の用量は UV 吸光度法 (Abs260) に基づく SD (5×10¹⁰ vp) であったが、実際の接種量は 社 qPCR 法によって測定した 2.2×10¹⁰ vp であり、LD とされた (11.5 項参照)。
- e) qPCR 法による測定で 5×10¹⁰ vp であったため、SD とされた。例外として、COV005 試験の 44 例 (2a 群及び 2b 群の一部) には、ウイルス粒子濃度の過大評価が原因で 2×10¹⁰ vp が接種されたため、これらの接種は LD とされた (11.5 項参照)。
- f) 上記 5×10¹⁰ vp (qPCR) 社製剤と同等で、COV005 試験で接種された用量である。
- g) UV 吸光度法 (Abs260) でウイルス粒子濃度を測定し、5×10¹⁰ vp であったため SD とされた。

11.2 有害事象のための重症度評価尺度

COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び海外併合解析の有害事象のための評価尺度は、米国 FDA の Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials ガイダンスから修正及び要約され、表 56-1～3 のとおりであり、国内試験の有害事象のための評価尺度は表 56-1、2 及び 4 のとおりであった。

COV005 試験では有害事象については DAIDS AE Grading バージョン 2.1-July 2017 に基づく評価尺度が用いられた。

表 56-1 臨床的異常：注射製剤の局所性の反応

注射製剤の局所性の反応	反応尺度			
	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	生命を脅かす (グレード4)
疼痛	活動に支障を来さない	24 時間を超える非麻薬性鎮痛薬の反復使用又は活動に支障を来す	麻薬性鎮痛薬の使用又は日常生活に支障を来す	緊急治療室来院又は入院
圧痛	接触時の軽度な不快感	動作時の不快感	安静時の顕著な不快感	緊急治療室来院又は入院
紅斑/発赤 ^{a),b)}	1-2 インチ (2.5-5 cm)	>2-4 インチ (5.1-10 cm)	>4 インチ (>10 cm)	ネクロシス又は剥脱性皮膚炎
硬結/腫脹 ^{a),b)}	1-2 インチ (2.5-5 cm)	>2-4 インチ (5.1-10 cm)	>4 インチ (>10 cm)	ネクロシス

- a) 局所性の反応を測定する場合、最大直径で測定し、連続変数として記録する。直径<1/4 インチ (<0.6 cm) の反応は記録しない。
 b) グレード 4 の紅斑又は硬結は、被験者が電子日誌に直接記録するのではなく、実施医療機関で被験者及び治験スタッフが決定する。

表 56-2 臨床的異常：バイタルサイン

バイタルサイン ^{a)}	バイタルサイン尺度			
	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	潜在的に生命を脅かす (グレード4)
熱 (°C) ^{b)} (°F) ^{b)}	37.9-38.4 100.1-101.1	38.5-38.9 101.2-102.0	39.0-40 102.1-104	>40 >104
頻脈 (beats/minute)	101-115	116-130	>130	緊急治療室来院又は不整脈のための入院
徐脈 (beats/minute) ^{c)}	50-54	45-49	<45	緊急治療室来院又は不整脈のための入院
高血圧；収縮期 (mm Hg)	141-150	151-155	>155	緊急治療室来院又は悪性高血圧のための入院
高血圧；拡張期 (mm Hg)	91-95	96-100	>100	緊急治療室来院又は悪性高血圧のための入院
低血圧；収縮期 (mm Hg)	85-89	80-84	<80	緊急治療室来院又は低血圧性ショックのための入院
呼吸数 (breaths/minute)	17-20	21-25	>25	挿管

注釈：臨床的に関連のある及びベースラインからの変化がある場合のみ、バイタルサインを有害事象とみなす。

- a) 被験者が安静時にバイタルサインを測定しなければならない。
 b) 測定の前少し前に熱い又は冷たい飲み物をとること又は喫煙は不可。
 c) ある健康被験者集団内で、徐脈と分類する際は臨床的な判断を要する。例：訓練したアスリート

表 56-3 局所及び全身の有害事象

軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	潜在的に生命を脅かす (グレード4)
一時的又は軽度の不快感 (<48 時間)、活動に支障を来さない、医学的介入/治療が必要ない	軽度から中等度の活動制限、いくらか補助が必要かもしれない、医学的介入/治療が必要ない又は最小限に必要	著しい活動制限、いくらかの補助が常に必要、医学的介入/治療が必要	緊急治療室来院又は入院が必要

表 56-4 臨床的異常：全身状態

全身状態 (General)	全身状態尺度			
	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	潜在的に生命を脅かす (グレード4)
悪心／嘔吐	活動に支障を来さない 又は 1~2 エピソード/24 時間	いくらか活動に支障を 来す又は 2 エピソード /24 時間より多い	日常生活を妨げる、外来 で点滴静注による水分 補給を必要とする	緊急治療室来院又は低血 圧性ショックのための入 院
悪寒	活動に支障を来さない	いくらか活動に支障を 来す	重症：日常生活を妨げる	緊急治療室来院又は入院
頭痛	活動に支障を来さない	24 時間を超えての非麻 薬性鎮痛薬の反復使用 又はいくらか活動に支 障を来す	重症：麻薬性鎮痛薬の使 用又は日常生活を妨げ る	緊急治療室来院又は入院
疲労	活動に支障を来さない	いくらか活動に支障を 来す	重症：日常生活を妨げる	緊急治療室来院又は入院
筋肉痛	活動に支障を来さない	いくらか活動に支障を 来す	重症：日常生活を妨げる	緊急治療室来院又は入院
全身状態 (Illness)				
病気又は臨床的有害事 象 (適切な規制により定 義された)	活動に支障を来さない	処置不要で、いくらか活 動に支障を来す	日常生活を妨げる又は 医学介入を必要とする	緊急治療室来院又は入院

11.3 海外併合解析の対象とされた海外4試験の治験実施計画書の主要な変更経緯について

COV001試験（7.1.2項、■版：20■年■月■日、最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日）の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容、COV002試験（7.2.1項、■版：20■年■月■日、最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日）の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容、COV003試験（7.3.1項、■版：20■年■月■日、最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日）の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容、及びCOV005試験（7.1.3項、■版：20■年■月■日、最初の被験者の同意取得日：20■年■月■日）の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容は、それぞれ表57～60のとおりである。

表 57 COV001試験の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な改訂内容

	変更内容 (治験実施計画書版番号)	変更理由
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ①3群の2回目接種として低用量（2.5×10^{10} vp）を導入（■版、20■年■月■日） ②4群の一部の被験者でアセトアミノフェンの予防投与を追加（■版、20■年■月■日） ③3群の2回目接種量を5×10^{10} vpに戻す（■版、20■年■月■日） ④2群の一部の被験者に対し2回目接種を追加（■版、20■年■月■日） ⑤2及び4群の全被験者に対し2回目接種を追加（■版、20■年■月■日） 	<ul style="list-style-type: none"> ①低用量の2回目接種の評価を可能とするため。 ②アセトアミノフェンと併用投与したときの安全性、副反応、免疫原性及び有効性を評価するため。 ③COV002試験における2回目接種との整合性をとるため。 ④一部の被験者において2回目接種の安全性及び免疫原性を評価するため。 ⑤3群の免疫原性の中間結果から、1回接種と比較して2回接種で中和抗体価が改善することが示されたため。
対照薬	生理食塩水プラセボを実薬対照（髄膜炎菌ワクチン）に置き換え（ ■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日）	意図しない被験者の盲検解除の可能性を最小化し、副反応や安全性報告及び/又は症候性COVID-19が発症した場合の健康関連の被験者の行動におけるバイアスを軽減するため。
症例数	<ul style="list-style-type: none"> ①4群を追加し、被験者数を500例から1112例に増加（■版、20■年■月■日） ②使用できる実際のバイアル数を反映して被験者数を1090例に更新（■版、20■年■月■日） 	<ul style="list-style-type: none"> ①より多く治験薬を確保でき、実薬群の被験者を増加することが可能となったため。 ②当初の予定より多く治験薬を確保でき、被験者数の増加、並びに中間及び主要解析までの期間短縮を可能とした。
除外基準	組入れ前の無臭覚及び味覚喪失を除外基準に追加。（ ■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日）	過去にCOVID-19を発症した可能性があるが臨床検査で確認しなかった被験者を除外するため、発熱、咳嗽及び息切れに加えて追加。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ①ぬぐい液検体検査の対象とする症候性患者の定義にEuropean Centre for disease prevention and Controlの定義を適用。試験実施チームに連絡する場合を「発熱、咳嗽、息切れ、何らかの理由で入院した場合」に改訂（■版、20■年■月■日） ②ぬぐい検体検査のトリガーに嗅覚/味覚の消失を追加（■版、20■年■月■日） ③ぬぐい検体検査に関して変更（症状を有するがS0で陰性の場合に在宅検査を追加、2回目のぬぐい検体採取のためのS3-S5受診を追加）（■版、20■年■月■日） 	<ul style="list-style-type: none"> ①疑い症例を確実に検査、判定の対象とするため。 ②疑い症例が、確実に検査、判定の対象となることを目的とし、COVID-19の症状に関する情報の更新に対応した症状の基準へと改訂した。嗅覚/味覚の消失は、世界的流行の発生から数カ月後にCOVID-19の症状として報告され、2020年4月17日に、CDCはウイルス曝露後2～14日後に現れる可能性のある症状一覧に「新規の味覚あるいは嗅覚の消失」を追加した。2020年5月4日、WHOはウェブサイトのQ&AのCOVID-19症状リストに「味覚あるいは嗅覚の消失」を追加した。 ③症例を最大限特定するため。

表 58 COV002 試験の治験実施計画書第 版 (20 年 月 日付け) までの主要な改訂内容

	変更内容 (治験実施計画書版番号)	変更理由
用法・用量	①4群にアセトアミノフェンの予防投与を導入 (版、20 年 月 日) ②4b群追加：当初4a群に組み入れられた18～55歳の被験者最大100例に対して、2回目接種を行う (版、20 年 月 日) ③4及び6群に2回目接種を追加 (版、20 年 月 日) ④1a、2a及び5a群に対し2回目接種を追加 (版、20 年 月 日)	①よくみられる局所及び全身性の副反応の重症度を低減させるため。 ②2回接種の免疫原性データを収集するため。 ③④COV001試験3群の免疫原性の中間結果から、1回接種と比較して2回接種で中和抗体価が改善することが示されたため。
接種群	①5群の追加 (版、20 年 月 日) ②4群に組み入れる被験者数を減少 (版、20 年 月 日) ③6群の追加 (版、20 年 月 日) ④5a、b及びc群、7a及びb群、並びに8a及びb群の追加 (版、20 年 月 日) ⑤5d群 (社の製剤に関するロット比較群) を追加 (版、20 年 月 日) ⑥9及び10群 (56歳以上の被験者の有効性評価群) を追加 (版、20 年 月 日) ⑦11群の追加 (版、20 年 月 日) ⑧12群 (HIV陽性の被験者) を追加 (版、20 年 月 日) ⑨3群の削除 (版、20 年 月 日) ⑩5e及び5f群の追加 (版、20 年 月 日)	①COV001試験に用いた製剤との比較のため。 ②LDSの接種を受けた4群の組入れを終了し、有効性評価のためにSDSDを接種する6群を設定するため。 ③異なる製造所の製剤を比較するため。 ④異なる製造所の製剤を評価し(5群)、高齢者群のデータを収集、並びに1及び2群と同様の試験デザインとするため(7及び8群)。 ⑤追加した製造所の製剤について比較するため。 ⑥56歳以上の被験者の有効性を評価するため。 ⑦ChAdOx1ベクターワクチンの接種を過去に受けた被験者における安全性及び免疫原性を検討するため。 ⑧HIV感染者における安全性及び免疫原性を検討するため。 ⑨小児グループにおける安全性及び免疫原性は別の治験実施計画書で評価するため。 ⑩異なるレジメンにおける Serum Institute of India が製造した製剤とのロット比較のため。
症例数	①5,000例から最大10260例に増加 (版、20 年 月 日) ②被験者数を最大10560例まで増加 (版、20 年 月 日) ③全体の被験者数を12330例に増加 (版、20 年 月 日) ④9及び10群の組入れ数をそれぞれ1000例±10%とする。全体の被験者数は変更なし (版、20 年 月 日)	①ワクチン製造所間の違いを評価するためのロット比較の5群の追加。当初の予定より多く治験薬を確保できたため、4群の被験者数を増加。 ②異なる用量測定法の間の副反応及び免疫原性を比較するための新たなロット比較群及び高齢者群を追加。 ③新たなワクチン製造所の追加に伴い、新たなロット比較群を追加、及び56歳以上の被験者の有効性評価群を追加。 ④複数施設で組入れ活動を行っていること、並びに過剰組入れの可能性を考慮した。
選択基準	①4及び6群の組入れ年齢上限を56歳未満に引き下げ (版、20 年 月 日) ②9、10及び11群は、過去にPCR陽性であった被験者の組入れが可能であることを明確化 (版、20 年 月 日)	①56歳以上の被験者は9及び10群に組み入れられることになったため。 ②組入れ基準を明確にするため。
除外基準	①組入れ前にSARS-CoV-2に対する血清反応陽性の被験者の除外を追加。発熱、咳嗽、息切れの新規発現の除外を削除。 (版、20 年 月 日) ②2回目接種に関する除外基準を追加し、初回接種後の被験者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある有害事象、4週間以内(症状がある場合)又は2週間以内(無症状の場合)にSARS-CoV-2のPCR検査陽性を除外対象に加えた。 (版、20 年 月 日)	①血清学的検査の導入に伴い、リスク因子に関する除外基準の替わりに追加した。 ②被験者の安全性及び治験結果の解釈可能性を確保するため。
主要評価項目	①ぬぐい検体検査のトリガーに嗅覚/味覚の消失を追加 (版、20 年 月 日) ②COVID-19と診断された診察から7日後に必要と考えられる場合、又は初回の検査で陰性であった場合のみ、鼻腔/咽頭のぬぐい検体検査を実施する。 (版、20 年 月 日) ③ぬぐい検体検査に関して変更 (COVID-19が疑われる症状を発現した被験者が初回の受診で陰性の場合に在宅検査を追加、2回目のぬぐい検体採取のための初回受診日から3～5日後に行われる受診を追加) (版、20 年 月 日) ④エンドポイントの定義を目的として、診断PCRを核酸増幅検査に変更 (版、20 年 月 日)	①疑い症例が、確実に検査、判定の対象となることを目的とし、COVID-19の症状に関する情報の更新に対応した症状の基準へと改訂した。嗅覚/味覚の消失は、世界的流行の発生から数カ月後にCOVID-19の症状として報告され、2020年4月17日に、CDCはウイルス曝露後2～14日後に現れる可能性のある症状一覧に「新規の味覚あるいは嗅覚の消失」を追加した。2020年5月4日、WHOはウェブサイトのQ&AのCOVID-19症状リストに「味覚あるいは嗅覚の消失」を追加した。 ②③症例を最大限特定するため。 ④PCR法ではないSARS-CoV-2診断検査 (Transcription Mediated Amplification [TMA]法等)を含めるため、広義の用語を使用。

表 59 COV003 試験の治験実施計画書第 版 (20 年 月 日付け) までの主要な改訂内容

	変更内容 (治験実施計画書版番号)	変更理由
用法・用量	1c 及び 1d 群の 2 回目接種群を追加 (版、20 年 月 日)	COV001 試験 3 群の免疫原性の中間結果から、1 回接種と比較して 2 回接種で中和抗体価が改善することが示されたため。
症例数	①2000 例 (ワクチンの供給状況に応じて最大 5000 例) から最大 10000 例まで増加 (版、20 年 月 日) ②最大 10300 例まで増加 (版、20 年 月 日)	①高齢者コホート及び施設の追加、及び 2 回接種を含めるための変更。 ②複数の施設における競合的かつ同時に被験者組入れを行うため。
選択基準	妊娠の転帰が中絶又は流産である場合、2 回目の接種を受けることができることを明確化 (版、20 年 月 日)	組入れ基準を明確にするため。
除外基準	①組入れ前の COVID-19 血清反応陰性の規定を削除 (版、20 年 月 日) ②COVID-19 の既往歴は、血清学的検査又は PCR での確認可能であることを明確化。 (版、20 年 月 日) ③2 回目接種に関する除外基準を追加し、初回接種後の被験者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある有害事象、4 週間以内 (症状がある場合) 又は 2 週間以内 (無症状の場合) に SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性を除外対象に加えた。 (版、20 年 月 日) ④COVID-19 の既往歴の確認は、抗原や抗体に基づく迅速検査でも可能であることを明確化 (版、20 年 月 日)	①FDA ガイドラインでは、感染歴のある者でのベネフィット・リスクを評価することの重要性から既感染を除外しないことを推奨している。また、検査機関の流通上の制約から血清学的検査の結果が予定どおり提供できないため。 ②組入れ基準を明確にするため。 ③被験者の安全性及び試験結果の解釈可能性を確保するため。 ④組入れ基準を明確にするため。

表 60 COV005 試験の治験実施計画書第 版 (20 年 月 日付け) までの主要な改訂内容

	変更内容 (治験実施計画書版番号)	変更理由
用法・用量	①接種間隔を 28±3 日から 28±7 日に変更 (版、20 年 月 日) ②2 回接種スケジュールに変更 (版、20 年 月 日) ③被験者が 2 回目接種前に COVID-19 又は無症候性の SARS-CoV-2 感染を発症した場合の 2 回目接種の時期について明確化 (版、20 年 月 日)	①英国の COV001 試験の計画に合わせるため。 ②COV001~COV005 試験を担当するデータ安全性モニタリング委員会は、COV001 試験における安全性及び免疫原性の評価結果を受けて、本試験で 2 回接種を実施することを勧告した。 ③臨床的に安定しており、COVID-19 からの十分な回復が示された場合にのみ 2 回目接種が行われることを担保するため。
症例数	①2 群の被験者数を 550 例から 2150 例増加し 2700 例 (合計 2800 例) とした。 (版、20 年 月 日) ②合計被験者数を 2800 例から 2000 例に減少 (2a 群: 550 例から 250 例に変更、2b 群: 2150 例から 1,650 例に変更) (版、20 年 月 日) ③1 群の被験者数を 50 例から 70 例に増加、これにより全体の被験者数を 2000 例から 2020 例に増加 (版、20 年 月 日) ④3 群の被験者数を 50 例から 100 例に増加、これにより全体の被験者数は 2070 例に増加 (版、20 年 月 日)	①SARS-CoV-2 感染の勢いが予測不可能であること及び COV001 試験における COVID-19 発症率が予想より低かったことを受け被験者数を増加。 ②プラセボ群の発症率を 2.5% から 3.5% として被験者数を再算出した。 ③安全性コホートにおいて適切な評価可能例数を確保するため。最初の 24 例のうち 6 例が組入れ時の鼻スワブで SARS-CoV-2 陽性と判定され、評価可能でない被験者の割合が想定より高かった。 ④約 1/3 が SARS-CoV-2 に対する血清反応陽性例と判定されると予想されるため、被験者数を 100 例とすることで、約 30 例の血清反応陰性例が確保できる。
選択基準	被験者の年齢上限を 55 歳から 65 歳以下に引き上げ (版、20 年 月 日)	以下の臨床倫理委員会の勧告に沿った：併発疾患の有病率は年齢の増加に伴い増加するが、55 歳以上のすべての成人が脆弱なわけではなく、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない場合、本治験に参加する機会を与えるべきである。
除外基準	①COVID-19 の既往歴又は現病のある者を除外基準に追加 (版、20 年 月 日) ②過去に感染があった被験者を除外するためのスクリーニング来院時の COVID-19 の血清学的検査を削除 (版、20 年 月 日)	①集団が不均一となり免疫原性評価に対する影響を避けるために現在又は過去の感染例を除外する。 ②FDA ガイドラインでは、過去の感染に関するスクリーニングを実施しないことが提案されている。また、感染歴のある集団でのベネフィット・リスクを評価する必要がある。さらに、検査機関における流通上の問題により、血清学検査結果を適時提供することが難しかった。
主要評価項目	主要有効性評価項目を「2 回目の接種後 15 日以降に発現した COVID-19」と定義 (版、20 年 月 日)	免疫原性の改善 (COV001 試験データ) に基づく 2 回接種スケジュールの採用決定に伴い変更。

11.4 注目すべき有害事象

国内 D8111C00002 試験、並びに海外 COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験では、Brighton Collaboration case definition (Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) project, 2020, https://media.tghn.org/articles/COVID-19_AESIs_SPEAC_V1.1_5Mar2020.pdf (最終確認日: 2021年4月6日))、臨床試験及び科学的関心に基づき、表 61 のとおり注目すべき有害事象 (AESI) が設定された。

表 61 注目すべき有害事象一覧

身体システム	医学的概要
神経学的	全身痙攣: 発作は突発的な不随意筋収縮をもたらすことが最も多い神経系の活動亢進エピソードである。これらは感覚障害、自律神経機能異常及び行動異常、並びに意識障害又は意識消失として現れる可能性がある。
	ギラン・バレー症候群: ギラン・バレー症候群は末梢神経脱髄性疾患であり、一時的な上行性麻痺として現れる可能性がある。
	急性散在性脳脊髄炎 (ADEM): ADEM は感染又は予防接種などの既存の免疫学的接種に一時的に関連して発現する脳の炎症及び脱髄の単相性症候群と定義する。ADEM は最も一般的には小児集団で発現する。
	その他の神経学的イベント: 新たに発現した (急性又は亜急性) 運動及び感覚障害 (脱力感、しびれ感、錯感覚、感覚鈍麻、知覚過敏、異常感覚等)、大腸/膀胱機能障害、歩行障害、視覚障害、又は脊髄炎、脳脊髄炎、横断性脊髄炎のイベント、あるいはその他の突発的な神経学的障害
血管	血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベント: 一過性又は永続的な視覚障害、浮動性めまい、理解の困難、顔面麻痺、不明瞭発語、片側の脱力感、下肢の腫脹、熱感又は疼痛を伴う深部静脈血栓症、息切れ、胸痛又は不整脈を伴う肺塞栓症として現れる可能性のあるイベント
血液学的	血小板減少症: 血小板数が異常に少なくなる疾患である。血小板数の正常範囲は 150000~450000/ μ L
免疫学的	血管炎: 組織又は末端器官の損傷に至る血管の炎症 (血管炎) を特徴とする障害に関連するグループ
	アナフィラキシー: 多臓器で発現する急性過敏反応であり、急速に進行する、又は直ちに医師の診察を必要とする重度な生命を脅かす反応として現れる可能性がある。
	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪 (VAERD): VAERD の発症機序は、非中和抗体及び過好酸球増加症を伴う Th2 の T 細胞反応を誘発するワクチン免疫反応に関連する (Vaccine 2020; 38: 4783-91)。VAERD は、発熱が長く重症の呼吸器疾患、並びに肺硬変、気管支間質性肺炎、壊死性気管支炎の領域を増加させる特徴のある重症度及び病理学的変化が広範な臨床症状として現れる可能性がある (J Gen Virol 2016; 97: 1489-99)。
	潜在的な免疫介在性状態: 細胞恒常性の変化を特徴とする自己免疫性炎症性疾患のグループ ^{a)} であり、自己免疫の起因の有無は考慮されない。

a) 胃腸障害 (セリアック病、クローン病、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎)、肝障害 (自己免疫性胆管炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎)、代謝疾患 (アジソン病、自己免疫性甲状腺炎 (橋本病を含む)、1型糖尿病、グレース又はパセドウ病)、筋骨格系障害 (抗合成酵素症候群、皮膚筋炎、若年性慢性関節炎 (スチル病を含む)、混合性結合組織障害、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、乾癬性関節症、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、びまん性全身性及びクレスト症候群を含む強皮症、強直性脊椎炎、反応性関節炎 (ライター症候群) 及び未分化型脊椎関節炎を含む脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症)、神経炎の疾患 (部位が特異的異型の疾患 (非感染性脳炎、脳脊髄炎、脊髄炎、神経系髄膜炎等) を含む急性散在性脳脊髄炎、麻痺/不全麻痺 (ベル麻痺等) を含む脳神経障害、ミラー・フィッシャー症候群及びその他異常を含むギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー及び単クローン性免疫グロブリン血症に関連する多発ニューロパチーを含む免疫媒介末梢性ニューロパチー及び神経叢障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、ナルコレプシー、視神経炎、横断性脊髄炎、イトトン・ランバート症候群を含む重症筋無力症)、皮膚障害 (円形脱毛症、天疱瘡、類天疱瘡及び疱疹状皮膚炎を含む自己免疫水疱皮膚障害、皮膚エリテマトーデス、結節性紅斑、モルフェア、扁平苔癬、乾癬、酒さ、スウィート症候群、尋常性白斑)、血管炎 (高安動脈炎及び側頭動脈炎等の巨細胞性動脈炎を含む大血管の血管炎、中型及び/又は小血管の血管炎: 結節性多発動脈炎、川崎病、顕微鏡的多発血管炎、ウェグナー肉芽腫症、チャーク・ストラウス症候群 (アレルギー性肉芽腫性血管炎)、バージャー病、血栓性閉塞性血管炎、壊死性血管炎及び抗好中球細胞質抗体陽性血管炎 (タイプ不明)、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ペーチェット症候群、白血球破砕性血管炎)、その他 (抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性糸球体腎炎 (IgA 腎症、急速進行性糸球体腎炎、膜性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎及びメサンギウム増殖性糸球体腎炎を含む)、自己免疫性心筋炎/心筋症、自己免疫性血小板減少症、グッドパスチャー症候群、特異性肺線維症、悪性貧血、レイノー現象、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、スティーヴンス・ジョンソン症候群、ぶどう膜炎

11.5 COV002 試験及び COV005 試験において、ウイルス量の定量値の誤りにより計画よりも低用量の本剤が接種された経緯 (CTD 5.3.5.4.1)

COV002 試験の実施中に、臨床試験用製剤の受託製造業者である [] 社とオックスフォード大学の [] とで用いられたウイルス粒子の定量方法 (吸光度法又は qPCR 法) に違いがあり、ウイルス粒子の測定値に約 2.3 倍の差が生じることが明らかになった。MHRA との協議の結果、COV001 試験との測定方法の一貫性を維持し、被験者に規定の用量を上回る用量を接種しないよう、COV002 試験では吸光度法で定量したウイルス粒子の含有量に基づく用量を使用することが合意された。その結果、吸光度法を

用いた 5×10^{10} vp (qPCR 法では 2.2×10^{10} vp) の用量を選択することとなったが、接種した被験者における副反応の発現割合が COV001 試験と比較して低かったため、さらに調査したところ、吸光度法を用いた定量試験では添加剤のポリソルベート 80 による予想外の干渉が生じることが判明した。[] 社製の治験薬の一部のロット (ロット []、[] 及び []) では、原因不明であるもののポリソルベート 80 が約 2 倍量含まれており、ポリソルベート 80 は吸光度を増幅させるため、ウイルス粒子の濃度が過大評価されていた。その結果、COV002 試験の一部の被験者 (1、2、4 及び 5 群の一部) では、バイアル中の製剤の濃度が過剰に希釈されて、意図した用量の 45% の用量が接種された。なお、ポリソルベート 80 は、凝集からアデノウイルス粒子を安定化させるための添加剤として使用しており、これらの製剤のロットで観察された高濃度のポリソルベート 80 が、製剤品質と安定性に影響を及ぼすことはない。その後、MHRA 及び DSMB からの承認を得て、qPCR 法の方が分析精度は高いことから、その後の SD 用量の調製には qPCR 法を用いた測定値で 5×10^{10} vp となる用量を選択することが決定された。

COV005 試験では、[] 社により qPCR 法で測定された製剤のウイルス粒子濃度が過大評価されており、初期の一部の被験者 (2a 及び 2b 群) が標準用量より低用量の接種を受けていた。当該事象は、申請者 (アストラゼネカ社) の遡及的な測定により判明したものであり、市販用に最適化された qPCR 法及び digital droplet PCR (dd PCR) 法を用いてウイルス粒子濃度を再測定したところ、[] 社製の製剤ロット [] に関する qPCR 法によるデータは実際よりも過大評価されていた。南アフリカ規制当局との協議の結果、再測定で得られた値に基づき、他の試験での SD に相当する用量が得られるように接種容量を調整することとなった。

以上のことから、併合解析では、本剤の各用量 (SD 又は LD) について以下の分類法を用いて分類された (11.1 項参照)。

- 吸光度法又は qPCR 法で測定した 5×10^{10} vp を SD とする。これには、 $\pm 30\%$ ($3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ vp) の範囲の製剤が含まれる。
- qPCR 法で測定した $2 \sim 2.5 \times 10^{10}$ vp を LD とする。

上記のように、併合解析の解析対象集団には、一つの接種群 (LD 又は SD) の中に異なる定量方法を用いて設定された用量を接種された被験者が含まれる。申請者は、臨床試験で使用された製剤を異なる 3 つの製法で異なる 3 つの製造所において製造したものの、各製剤の同等性/同質性を確認しており、各製剤の SD 用量におけるウイルス粒子濃度、ウイルス粒子あたりの感染価について明確な違いは認められていないことから (2.R.2 項参照)、製剤の分析方法の変更に伴う本剤の臨床試験成績の評価に及ぼす影響はないと説明している。

以上

特例承認に係る報告 (2)

令和3年5月13日

申請品目

[販売名] バキスゼブリア筋注
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和3年2月5日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

報告(1)の「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について」の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 有効性について

専門協議では、専門委員より、報告(1)の「7.R.2 有効性について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 有効性にかかる審査方針について、接種間隔の影響があるとの前提で、最適な接種間隔が評価可能かではなく、影響を考慮した上で本剤の有効性が評価可能かを判断した機構の考えを支持する。
- B.1.351 変異株に対する本剤のVEが極めて低い可能性があることは、医療従事者へ適切に情報提供する必要がある。

機構は、以上の専門委員の意見について申請者に伝達し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.3 安全性について

1.3.1 報告(1)以降の欧州等における動向と機構の判断について

報告(1)の「7.R.3.2.3 血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベント」について、報告(1)作成以降の欧州等における動向及び機構の判断(2021年4月9日時点)は下記のとおりであり、専門協議においては、当該機構意見について1.3.2 ②項のとおり専門委員から意見が出された。

機構は、海外製造販売後に報告された血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントに関連した欧州当局等における動向は下記のとおりであることを確認した。

2021年4月7日、EMAは、本剤接種後に血小板減少を伴う血栓が極めてまれに起きる可能性があり、本剤の副反応とすべきと公表した (<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (最終確認日：2021年5月11日))。ただし、報告された血栓及び血小板減少の組み合わせは極めてまれであり、副反応のリスクよりも、当該ワクチンによりCOVID-19を予防する全般的なベネフィットの方が上回るとした。当該時点において、報告された症例のほとんどは60歳未満の女性で、本剤初回接種から2週間以内に発現していたが、リスク因子は特定されなかった。これらの評価は、同年3月22日までに欧州の副作用報告データベース Eudra Vigilance に報告された62例のCVSTと24例の内臓静脈血栓症（門脈血栓症、脾静脈血栓症等を含む）のレビューに基づくものであり、当該時点でのEEA及び英国における本剤接種者は約2,500万人であった。血小板減少を伴う血栓発現の考えうるメカニズムとしては、ワクチン接種後の免疫反応により、ヘパリンを投与された患者で認められるHITに類似した状態が引き起こされている可能性があると考えられた。

また、同年4月7日、MHRAは、依然としてワクチン接種によるベネフィットはどのようなリスクも上回るものの、非常にまれに認められる、血小板減少を伴う特定の血栓について、本剤との関連が示唆されたと公表した (<https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots> (最終確認日：2021年5月11日))。同年3月31日までに、英国において本剤接種後に認められた血小板減少を伴う血栓が79例報告されており、詳細は下記のとおりであった。

- 79例のうち44例が血小板減少症を伴うCVSTであり、残りの35例が血小板減少症を伴うその他の主要な血管での血栓症であった。
- 男性28例、女性51例であり、年齢は18～79歳であった（ただし、当該時点で、男性より女性で本剤接種者が多かった）。
- 死亡は19例（男性6例、女性13例）であり、うち11例は50歳未満、うち3例は30歳未満であった。19例のうち14例が血小板減少症を伴うCVST、5例が血小板減少症を伴う血栓症であった。
- 79例すべてが初回接種後に発現した。

MHRAは年齢制限を設けることは推奨しないとしたが、同時に発出されたThe Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)のステートメントでは、本剤接種により得られるベネフィット（COVID-19によるICU入院の予防）と潜在的なリスクのバランスを踏まえ、30歳未満の健康成人は他のワクチンを接種することが好ましいとされた (<https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement> (最終確認日：2021年5月11日))²⁹⁾。

なお、同年4月9日時点で、WHO及び一部の国では特段の制限なく本剤の接種が推奨されているが、一部の国では本剤の接種対象を30歳以上、50歳以上、55歳以上、60歳以上、65歳以上又は70歳以上のみに制限し、一部の国は接種の中断を公表している。

機構は、以下のように判断した。

29) 英国JCVIによるステートメントは、2021年5月7日に、SARS-CoV-2の感染状況、本剤以外のワクチンの利用可能性等を踏まえ、40歳未満の健康成人は他のワクチンを接種することが好ましい旨に変更された (<https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement-7-may-2021/use-of-the-astrazeneca-covid-19-azd1222-vaccine-updated-jcvi-statement-7-may-2021> (最終確認日：2021年5月11日))。

海外の複数の国で製造販売後において本剤接種後2週間以内に血栓性イベントが複数発現していること、その中には重篤な転帰をたどり死亡に至る症例も認められること、海外における動向等を踏まえ、添付文書の重大な副反応において「血栓症」を注意喚起する必要がある。なお、報告されている血栓症の中には血小板減少症を伴わない重篤例及び死亡例も報告されていること、本剤接種後に血栓症が発現するメカニズムは未だ解明されていないこと等を考慮すると、「血小板減少症を伴う血栓症」に限定せず「血栓症」に対して注意喚起することが適切と考える。

一方で、海外製造販売後に報告されている血小板減少症を伴う血栓症についてはCVST等の非常にまれな事象もあり、これらの多くは非高齢者で報告されていること、ヘパリンの使用等の望ましくない治療方法が明確になってきていることも踏まえ、本剤接種後に血栓症の発現が報告されていること、これらの血栓症の内容（発現部位、転帰等）、発現時期（多くは本剤接種から2週間以内）、注意すべき症状、診断や治療に関する情報等について、添付文書又は資料において情報提供する必要がある。

現時点では、海外製造販売後における本剤接種者の背景（性別、年齢等）に偏りがあり、本剤接種後に認められる血栓症について性別、詳細な年齢層、既往歴等のリスク因子は特定されていないこと、COVID-19罹患によるリスクはSARS-CoV-2流行状況、年齢等によって異なると考えられること等を踏まえると、定常的な性別、年齢別のリスクについて判断することは困難であると考え。一方で、本剤については臨床試験等により幅広い年齢層の成人で有効性が認められていることから、SARS-CoV-2ワクチン接種によって得られるベネフィットと上記のリスクのバランスを踏まえると、本剤の承認において性別や年齢の制限を設けることは適切ではなく、SARS-CoV-2の流行状況等や本剤以外のワクチン接種等の代替可能な手段に応じて、弾力的に本剤の接種対象を検討することが適切と考える。SARS-CoV-2ワクチンは、「予防接種実施規則」、「新型コロナウイルス感染症に係る臨時的予防接種実施要領」等に基づき公的ワクチン接種プログラムにおける接種対象を設定することが可能であることから、その中で本邦における本剤の適切な接種対象について検討できるものとする。なお、本剤の接種対象を年齢に基づき制限している国や接種の中断を行っている国においても、本剤の承認又は使用許可の対象を変更していない。

また、本剤の製造販売後には、申請者が提案する調査、医薬品安全性監視活動等の中で、国内における本剤接種後の血栓性事象の発現状況や当該事象のリスク因子、本剤接種を避けるべき者の特徴等を検討する必要があると考える。本剤製造販売後の医薬品安全性監視活動下において、本剤接種との関連性が疑われる血栓性イベントが報告された際には、当該事象のリスク因子等についての評価を可能とする情報（患者背景、併用薬、既往歴、検査データ等）を収集し、新たな注意喚起の必要性について検討する必要がある。また、上記が可能となるように、関連学会や医療機関との連携についても検討し、情報収集及び評価に係る体制を整えることが重要である。現在申請者が計画中の一般使用成績調査及び特定使用成績調査においても血栓性イベントについて検討することは重要と考えるものの、事象の発現率の低さを踏まえると、これらの調査において新たな知見を見出せる可能性は低いと考えられることから、別途、既存のデータベース等を用いた観察研究等について、実施可能性も含めて検討する必要がある。

1.3.2 専門協議における安全性に係る議論について

①安全性プロファイルについて

専門協議では、専門委員より以下の意見が出され、報告(1)の「7.R.3.1 安全性プロファイルについて」の機構の判断は支持された。

- 特定有害事象、非特定有害事象の多くは接種後すぐに発現する有害事象であり、かつ重篤な事象も少ないため特段懸念はないものの、長期安全性情報に関しては情報が限られるため、適切なリスク評価が必要である。
- 引き続き国内・海外の情報収集や評価が必要であるが、承認を否定するまでには至らない。

②注目すべき有害事象・副反応について

専門協議では、専門委員より、1.3.1 項及び報告 (1) の「7.R.3.2 注目すべき有害事象・副反応」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が極めてまれに起こることが報告されている。本剤接種後に認められる血小板減少症を伴う血栓症については、ヘパリン使用患者で認められる HIT との病態の類似性が指摘されており、HIT 抗体として検出される血小板第 4 因子 (PF4) に対する抗体が多く、患者で認められたとの報告もある (N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2104840, N Engl J Med 2021; 10.1056/NEJMoa2104882, N Engl J Med 2021; 10.1056/NEJMoa2105385)。
- 欧州等の血栓性事象発現後の状況から、当該事象の症状や事象が認められた際に望ましくない治療方法 (例えばヘパリンの使用) 等が明確になってきており、診断・治療に関する指針の作成及び医療現場への共有、周知の徹底によって、本剤接種後に血栓性事象が発現しても適切に診断し治療することで死亡するような患者を救えると考ええる。
- 本剤接種後の血栓症のリスク自体は極めて低く、腹痛等の症状が出現した際に適切に診療を行うことで増悪の予防が可能であると考ええる。
- 医療現場では経験することが極めてまれな CVT・CVST や内臓静脈血栓症が認められていることから、CVT を診療する脳卒中を専門とする医師や頭痛の診療を専門とする医師、内臓静脈血栓症の初期症状である腹痛を診療する消化器内科医や消化器外科医等への情報提供と注意喚起が必要である。
- 静脈血栓症に対して通常行われるヘパリンの投与は、本剤接種後に認められた血栓症の病態を悪化させる可能性が高いが、欧州等で本剤接種後に認められた血栓症に対する治療として使用されている免疫グロブリン大量療法は本邦では保険適応外である。また、HIT 抗体の検査方法について、保険適応外の ELISA 法でない適切な結果が得られない可能性がある (同じく COVID-19 予防を目的としたアデノウイルスベクターワクチンである Ad26.COVS.2.S 接種後に血栓症が認められた患者において、本邦で保険適用されているラテックス免疫比濁法では HIT 抗体陰性であったものの ELISA 法では陽性であったとの文献報告がある (N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMc2105869))。
- 本剤接種後の血栓症の増悪の予防、情報収集と評価において、関連学会や医療機関との連携は必須であり、これらの体制を構築することが重要である。
- 重大な副反応の項において「血栓症」と包括的に記載することにより、それぞれの臓器の血栓症・血栓塞栓症を疑うことを遅らせる危惧がある。一方、「血小板減少を伴う血栓症」と記載すれば、血小板減少を起こすイベントを疑うきっかけになり、診断に結び付く場合もあると思われる。
- 本剤接種後の血栓症は、一般的に COVID-19 の重症化リスクが低いとされる若年層にも発生し、かつ発生すると重症化し得ることから、本邦で本剤を承認するならば、何らかの年齢制限をつけることはやむを得ないものと考ええる。
- 現時点で本剤接種後の血栓症のリスク因子が特定されていないことも踏まえ、本剤の承認に特段の制限を設けることは適切でないという機構の見解、及び本剤が承認された際には、公的ワクチン接

種プログラムにおいて本剤の適切な接種対象について検討することは可能という機構の見解は理解できる。

- 本剤接種後の血栓性イベントは、基本的に 10 万人に 1 人程度に発生する非常にまれなイベントであると考えるので、日本人で前向きに検討した結果をもとに注意喚起を行うことは困難と考える。製造販売後の情報収集・評価では、日本の既存のデータベース利用と併せて、海外データベースの積極的な利用を検討してほしい。

本剤接種後の血栓性イベントに関する医療従事者への情報提供、及び診断・治療指針の作成について、機構より、既に一部の学会から診断・治療指針の作成について前向きにご協力いただけると聞いており、今後厚生労働省及び申請者とも連携の上、遅滞なく広範な情報共有及び当該指針の円滑な運用に努めたい旨説明し、機構の判断は専門委員により支持された。

重大な副反応の事象名として「血小板減少症を伴う血栓症」ではなく「血栓症」とすることが適切であるとした機構の判断について議論がなされ、専門委員より、本剤接種と関わりなく一定数の血栓症は起こるものと考えられるが、広く「血栓症」と注意喚起することにより、本剤接種後に起きたすべての血栓症が本剤に起因するものとされる可能性を懸念する旨の意見が出された。機構は、医薬品リスク管理計画では重要な特定されたリスクとして「血小板減少症を伴う血栓症」を、重要な潜在的リスクとして「血栓症」をそれぞれ設定する旨、並びに添付文書の重大な副反応においては「血栓症」として注意喚起した上で、本剤接種後に重篤な血小板減少症を伴う血栓症が認められること及び CVST 等の極めてまれな血栓症が認められることを情報提供する旨を説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

現時点では本剤の承認に性別、年齢等の特段の制限を設けることは適切でないとした機構の判断について、機構は、本剤の実運用にあたっては、公的ワクチン接種プログラムの中でその時点の SARS-CoV-2 流行状況等も踏まえてより適切な接種対象が設定される可能性が高いと考えており、その際には、本審査における内容も考慮されると考えることから、専門協議で出された意見を適切に共有して実運用に生かしたい旨説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

製造販売後の調査について、機構より、基本的にはワクチン接種はレセプト上に記録されず、また、ワクチン接種情報が医療機関の電子診療録に記録される症例は限られること、並びに COVID-19 発症例及び死亡例と本剤接種後の血栓性イベントの発現例及び転帰死亡例を比較するためには 100 万人規模のデータベースが必要であることから、本邦においてデータベースを用いた適切な調査は困難であるとの説明が申請者から得られている旨を説明した。加えて、機構としても別途データベース調査の実施可能性を検討したが、現状では、ワクチン接種に関する情報は各地方自治体が所有しており、当該接種情報と既存のデータベースとの情報の関連付けができないことや各医療機関の電子診療録のシステムによってはワクチン接種情報を記録できないこと等から、本事象について国内で大規模データベースを用いた調査検討を行うことは困難である旨を説明した。これに対して専門委員より、大規模なデータベースに基づく調査等の実施については行政主導で考えてほしいとの意見、従来から感染症予防ワクチンの接種情報と有害事象情報等との関連付けの重要性については学会等からも指摘してきたところであるとの意見、個人の健康情報との紐付けに関しては厚生労働省だけでなく関係省庁を巻き込むことも必要であるとの意見等が出された。機構より、国内では各学会の協力も得た上で製造販売後における副反応情報収集（患者の背景情報や検査データを含む）、評価及びフィードバックを行う体制を適切に構築する旨、及び公的プログラムにおいて接種される本剤については接種者の母数が把握可能であり、製造販売後の

情報収集を確実に行うことにより当該事象の発現状況の把握が可能と考える旨に加え、海外から得られるデータベース調査の結果等も含めて本事象のリスクを継続的に評価したい旨を説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

以上の専門委員の意見について、機構は申請者に伝達し、申請者は、製造販売後の安全性情報の収集及び評価、並びに医療従事者、被接種者等への情報提供について、適切に対応する旨を回答した。

なお、申請者から、血栓性イベントの国内での背景発現率について以下のとおり説明された。

株式会社 [] が保有する [] データベースを用い、2014年12月から2021年11月までの血小板減少症を伴う血栓症等の発生率（/10万人年）を年次ごとに年代別に算出した。解析対象は、毎年12月を起点として少なくとも過去1年間の在籍が確認され、起点以降の1年間の追跡が可能な者とした。当該解析年次（計5年次）における、年代別の国内での血小板減少症を伴う血栓症の発生率は、10～19歳で0.402～1.391/10万人年、20～29歳で0.223～0.713/10万人年、30～39歳で0.526～1.205/10万人年、40～49歳で0.383～2.468/10万人年、50～59歳で1.540～3.101/10万人年、60～69歳で3.121～9.326/10万人年、70～74歳で2.574～18.755/10万人年の範囲内であった。また、当該解析年次（計5年次）における、年代別の国内でのCVST（血小板減少症の有無を問わない）の発生率は、10～19歳で0.000～0.418/10万人年、20～29歳で0.180～0.890/10万人年、30～39歳で0.351～0.904/10万人年、40～49歳で0.785～1.208/10万人年、50～59歳で0.264～1.820/10万人年、60～69歳で0.602～2.808/10万人年、70～74歳で0.000～12.502/10万人年の範囲内であった。

製造販売後の調査等の詳細な計画については、1.7項で議論する。

1.4 臨床的位置付け及び特殊な集団に対する接種について

専門協議では、専門委員より、報告(1)の「7.R.3.3 特殊な集団における安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び特殊な集団に対する接種について」の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 現在本邦で使用可能なSARS-CoV-2ワクチンは、流通、配送及び保管に制約がある中で、管理体制の確立が律速となっている地域もある。本剤は2～8℃で冷蔵保管可能な製剤であり、より迅速に幅広いワクチン接種促進につながるものとする。
- 妊婦への接種について、妊娠末期や出産直後はCVTを発症するリスクが高くなるため、血栓症を起こす可能性がある本剤よりも、報告のない他剤の選択が可能であれば、他剤の推奨も行うべきである。あるいは出産前1カ月の接種は控える等の対応でもよいかもしれない。

機構は、妊婦への接種について、現状では妊婦に本剤を接種した際のエビデンスはなく、一般的にこれらの集団では血栓症の発現リスクが高いとされるものの、本剤接種によりリスクがさらに高まるかは不明である旨、したがって、審査において何らかの注意喚起を設定することは難しいため、年齢や接種間隔と同様、実運用にあたっては、公的ワクチン接種プログラムの中で適切に対応されるものと考えている旨を説明し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 効能・効果について

報告(1)の「7.R.5 効能・効果について」の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.6 用法・用量について

専門協議では、専門委員より以下の意見が出され、報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の機構の判断は支持された。

- 機構の意見に賛同するものの、本剤を承認して実際にどの接種間隔で運用するか将来的に検討が必要である。
- 適切な接種間隔に関する判断は困難であるものの、本邦での SARS-CoV-2 ワクチンの供給は不確かな状況であり、接種間隔が広いことは今後国民に幅広く接種する上で有意義と考える。

機構は、本剤の実運用にあたっては、公的ワクチン接種プログラムの中でその時点の SARS-CoV-2 流行状況等も踏まえてより適切な接種間隔及び接種対象が設定される可能性が高いと考えており、その際には、本審査における内容も考慮されると考えることから、専門協議で出された意見を適切に共有して実運用に生かしたいと考える旨を説明し、機構の判断は専門委員より支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、用法・用量に関連する注意の項において、以下の注意喚起を行うよう求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

用法・用量に関連する注意

本剤の接種は 18 歳以上の者に行う。

本剤について最大の効果を得るためには 8 週以上の間隔をおいて接種することが望ましい。

1.7 製造販売後の検討事項について

専門協議では、専門委員より、報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、現在の最新状況を踏まえて、製造販売後の血栓症に関する情報収集及び評価、並びに情報提供について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

情報収集について、副反応情報の収集及び事象別質問票を用いた詳細情報の収集、並びに一般使用成績調査(長期追跡調査)、特定使用成績調査(COVID-19の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者)等における情報収集を予定している。集積した情報については、迅速な評価を実施し、事前に調査した本邦における背景発現率(1.3.2②項参照)も参考に、さらなる安全確保措置の実施の必要性について検討する。また、国内の外部専門家パネルを設置し、血小板減少症を伴う血栓症が報告された際には、必要に応じて外部専門家の助言も踏まえながら、適切に医療従事者及び被接種者へ情報提供する体制を構築する。なお、米国及びEU/英国においてデータベースを用いて本剤接種後の安全性検討事項や注目すべき有害事象の発現状況や相対リスクを検討する観察期間2年間の観察研究が予定されており、また、米国、EU及び英国において計30,000人を対象として接種後3カ月間の重篤な有害事象、注目すべき有害事象等の発現状況を調査する前向きコホート調査が行われる予定である。さらに、今後、血小板減少症を伴う血栓症発現の作用機序解明に向けた非臨床試験及び*in vitro*試験の実施も予定している。

医療従事者への情報周知については、医療従事者向けウェブサイトを通じた迅速な情報提供を実施する。医療従事者向けウェブサイトには、最新の適正使用ガイド等の資材を掲載し、海外製造販売後における血小板減少症を伴う血栓症の発現状況、診断・治療のガイドライン、及び被接種者への適切な情報提供について周知する。また、本邦での接種開始後に、血小板減少症を伴う血栓症の報告があった場合には、最新の安全性情報として本ウェブサイトを通じて、情報提供することを予定している。診断・治療のガイドラインについては、海外のガイドラインを参照するとともに、国内の外部専門家の助言を受け、本邦において実用的なガイドラインとして提供する。

被接種者への情報周知については、被接種者向けウェブサイトを通じて行う計画である。本ウェブサイトには、最新の被接種者向け資材を掲載し、海外において本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が報告されていること、関連する症状の種類や発現時期等の情報、及び症状発現時には医療機関を救急受診することを周知する。また、接種済証に貼付されるワクチン接種シールには、被接種者向けウェブサイトへのリンクの二次元コードを掲示するとともに、被接種者向け資材の印刷物を本剤納入時のバイアル数に応じて施設へ提供することを計画している。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 62 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 63～65 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク ^{a)}	重要な潜在的リスク ^{b)}	重要な不足情報 ^{c)}
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・血小板減少症を伴う血栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫介在性の神経学的反応 ・ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD: Vaccine-associated enhanced respiratory disease) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED: Vaccine-associated enhanced disease) ・血栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者における安全性 ・妊婦又は授乳婦に接種した際の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 医薬品との関連が十分な根拠に基づいて示されている有害事象のうち重要なもの。

b) 医薬品との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なもの。

c) 医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後の当該医薬品の安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なもの。

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（長期追跡調査） ・特定使用成績調査（COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者） ・製造販売後臨床試験 [国内 D8111C00002 試験] ・海外併合解析に含まれた COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験 ・米国 D8110C00001 試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・一般向け資材（パクスゼブリア筋注を接種される方とそご家族へ）の作成、提供 ・副反応発現状況の定期的な公表

表 64 医療従事者等を対象とした一般使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	本剤 2 回目接種後 12 カ月までの長期的な安全性の確認 (先行接種者健康状況調査 ^{a)} の追跡調査として実施)
対象者	先行接種者健康状況調査での被接種者のうち、12 カ月後までの追跡調査に同意が得られた全例
観察期間	2 回目接種 1 カ月後 (先行接種者健康状況調査の観察期間終了日) から 12 カ月後まで
予定例数	先行接種者健康状況調査の参加者 (予定例数 10,000~20,000 例) のうち、12 カ月後までの追跡調査に同意が得られた全例
主な調査項目	被接種者背景 (既往歴、合併症、アレルギー歴、女性のみ: 妊娠・授乳の有無等)、本剤の接種状況、他ワクチン接種情報、併用薬、重篤な有害事象 (血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED) 及び血栓症を含む)、COVID-19 情報 (SARS-CoV-2 検査情報、病原体検査陽性者は発症有無、診断日、対応・処置の有無) 等

a) 厚生労働省科学研究班が計画中の医療従事者、介護従事者又は調査対象施設の募集に応じてワクチン接種を行う健康成人を対象とした本剤初回接種~2 回目接種後 1 カ月の安全性を情報収集する調査

表 65 COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象とした特定使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する本剤被接種者における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象者	COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する本剤被接種者 (重度又はコントロール不良の基礎疾患を有する患者を含む)
観察期間	1 回目接種日から 2 回目接種 28 日後
予定例数	1,000 例
主な調査項目	被接種者背景 (既往歴、合併症、アレルギー歴、女性のみ: 妊娠・授乳の有無等)、本剤の接種状況、他ワクチン接種情報、併用薬、有害事象 (ショック・アナフィラキシー、血小板減少症を伴う血栓症、免疫介在性の神経学的反応、ワクチン関連の呼吸器疾患増強 (VAERD) を含むワクチン接種に伴う疾患増強 (VAED) 及び血栓症を含む)、COVID-19 情報 (SARS-CoV-2 検査情報、病原体検査陽性者: 発症有無、診断日、対応・処置の有無) 等

また、機構は、医療従事者等を対象とした一般使用成績調査及び COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる基礎疾患を有する者を対象とした特定使用成績調査について、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンの接種の進捗状況によって本剤の接種対象は変わりうるため、調査開始時点での本剤の接種対象を確認した上で、調査計画の詳細について適宜再検討するよう求め、申請者は、適切に対応する旨回答した。

1.8 品質について

1.8.1 製剤の製造所の追加について

製剤の製造所として、製法 D (報告 (1) 2.2.3 項表 5 参照) の技術移管により、新たに [] 株式会社 [] が追加された。機構は、報告 (1) 確定後に追加提出された [] 社製剤のプロセスバリデーション及びロット分析の試験成績に基づき、同じく製法 D で製造された [] 社製剤との品質 (性状、pH、浸透圧、感染価、確認試験、ウイルス粒子濃度、DNA : タンパク質比、ウイルス粒子 : 感染性ウイルス粒子比、ポリソルベート 80 濃度、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン) の同等性/同質性が示されていることを確認した。ただし、当該製造所における長期保存試験成績は、得られ次第、速やかに機構に提出する必要があると考える。

1.8.2 原薬及び製剤の有効期間について

報告 (1) で継続中とされていた原薬及び製剤の安定性試験について、試験成績が以下のとおり提出された。

表 66 原薬の安定性試験 (2021 年 4 月時点)

	保存条件	製法	ロット数	試験期間	保存形態	
長期保存試験 ¹⁾	-90℃～ -55℃	製法 c ²⁾	1	7 カ月 ⁵⁾	製容器	
			1	6 カ月		
			1	5 カ月 ⁶⁾		
	5±3℃ ²⁾	製法 d ⁴⁾	6	2 カ月	製容器	
			製法 c	1	8 カ月	製容器
				2	6 カ月	製容器
		製法 d	6	2 カ月	製容器	

- 1) 長期保存試験 (-90℃～-55℃及び5±3℃) は 12 カ月まで継続中
 2) [] を、 [] する可能性があるため、安定性評価が行われている。
 3) [] 社原薬、4) [] 社原薬
 5) 性状及び pH は 6 カ月まで、6) 性状及び pH は 3 カ月まで

表 67 製剤の安定性試験 (2021 年 4 月時点)

	保存条件	原薬の製法	製剤の製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験 ¹⁾	5±3℃、倒立	製法 c ²⁾	製法 C ⁴⁾	3	6 カ月 ⁶⁾	ガラス製バイアル、 プロモプチルゴム栓
		製法 d ³⁾	製法 D ⁵⁾	3	1.5 カ月	

- 1) 長期保存試験は 12 カ月まで継続中、2) [] 社原薬、3) [] 社原薬、
 4) [] 社製剤、5) [] 社製剤又は [] 社製剤、6) 報告 (1) 時点で提出済み

機構は、製剤及び原薬の有効期間について、以下のように考える。

原薬の長期保存試験 (-90℃～-55℃) では、製法 c で製造された原薬の 7 カ月時点までの品質特性 (性状、pH、感染価、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比)、及び製法 d で製造された原薬 6 ロットのすべてについて 2 カ月時点までの品質特性 (性状、pH、感染価、ウイルス粒子濃度) が確認され、大きな変化は認められていないことに加え、製法 c と製法 d で製造された原薬の同等性/同質性が示されていることから、原薬の有効期間を -90℃～-55℃で保存するとき 6 カ月とすることは可能と判断した。

製剤の長期保存試験 (5±3℃) では、製法 D で製造された製剤について、1.5 カ月時点までの品質特性 (感染価、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、DNA：タンパク質比) が確認され、大きな変化は認められていないこと、及び製法 C で製造された製剤 3 ロットについては、既に報告 (1) で 6 カ月時点までの主な品質特性 (性状、pH、感染価、ウイルス粒子濃度、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、容器完全性、不溶性微粒子、浸透圧) の安定性が確認されていることに加え、製法 C と製法 D で製造された製剤の同等性/同質性が示されていることから、製剤の有効期間を 5±3℃で保存するとき 6 カ月とすることは可能と判断した。

ただし、継続中の製法 d の原薬 3 ロット及び製法 D の製剤 3 ロットの長期保存試験については、6 カ月時点までの試験成績が得られ次第、速やかに機構に提出する必要がある。

1.8.3 専門協議における外来性ウイルス等否定試験に係る議論について

専門協議では、原薬の生産培養工程における *in vitro* 及び *in vivo* の外来性ウイルス等否定試験について、専門委員から以下の意見が出された。

- [] 工程のない本剤においては本来 [] に対して外来性ウイルス等否定試験を実施することを検討すべきと考えるが、申請者は、[] に必要な [] が限られているとの理由から、[] に対して実施している。当該試験を [] に対して実

施する場合は、生産培養工程に用いるセルバンク及びウイルスシードにおいて外来性ウイルスの混入がないことを適切な試験方法により確認する必要がある。

機構は以下の点を説明し、最終的に、外来性ウイルス等否定試験を [] に対して実施することで差し支えないとの機構の判断は、専門委員に支持された。

- ・ MCB、WCB、MVS 及び WVS に対して実施された *in vitro* 及び *in vivo* の外来性ウイルス等否定試験は、欧州薬局方（第 10.0 版）の試験方法に基づいて実施され、実施したすべての試験において外来性ウイルスの混入が否定されていることから、生産培養工程に用いるセルバンク及びウイルスシードのウイルス安全性は担保されていると判断できること。
- ・ [] を [] した検体に対して実施された *in vitro* 及び *in vivo* の外来性ウイルス等否定試験においても、外来性ウイルスの混入が否定されていること。

2. 特例承認に係る報告（1）の訂正事項

報告（1）について、以下のとおり訂正した。なお、本訂正後も報告（1）の結論に影響はない。

頁	行	訂正前	訂正後																
3	23,25, 26	S 糖タンパク質	S タンパク質																
5	注釈 7)	麻疹伝染性鼻気管炎ウイルス	削除																
8	表 6	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製剤の製法</th> <th>試験期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td>製法 C</td> <td>2 カ月</td> </tr> <tr> <td>製法 D</td> <td>2 カ月</td> </tr> </tbody> </table>		製剤の製法	試験期間	加速試験	製法 C	2 カ月	製法 D	2 カ月	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製剤の製法</th> <th>試験期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td>製法 C</td> <td>2 カ月</td> </tr> <tr> <td>製法 D</td> <td>0 カ月</td> </tr> </tbody> </table>		製剤の製法	試験期間	加速試験	製法 C	2 カ月	製法 D	0 カ月
	製剤の製法	試験期間																	
加速試験	製法 C	2 カ月																	
	製法 D	2 カ月																	
	製剤の製法	試験期間																	
加速試験	製法 C	2 カ月																	
	製法 D	0 カ月																	
50	8	接種間隔 9~12 週の部分集団における本剤 2 回接種後のシュードウイルス中和抗体価は、	接種間隔 8~12 週の部分集団における本剤 2 回接種後のシュードウイルス中和抗体価は、																
51	12	接種間隔は 4~26 週間の範囲であったが、	接種間隔は 3~28 週間の範囲であったが、																
52	3	本剤群：4~26 週間	本剤群：3~28 週間																
69	11	44 例、軽快 73 例、回復したが後遺症あり 13 例、不明 24 例、死亡 40 例であった。	44 例、軽快 73 例、回復したが後遺症あり 13 例、不明 24 例、死亡 39 例であった。																
70	25	後遺症あり 21 件、死亡 34 件、不明 52 件（重複あり）であった。	後遺症あり 21 件、死亡 33 件、不明 52 件（重複あり）であった。																
70	32	復 34 件、死亡 15 件、不明 20 件（重複あり）であった。	復 34 件、死亡 14 件、不明 20 件（重複あり）であった。																

（下線部追記・変更、取消線部削除）

3. カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の一種使用に関する規程への対応

本剤の使用は、カルタヘナ法第四条に基づく遺伝子組換え生物等の第一種使用等に該当し、同法同条に基づき、遺伝子組換え生物等の第一種使用等に関する規程について承認を取得している（承認番号：21-36V-0003）。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

4.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

5. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法・用量]

1 回 0.5 mL を 4～12 週間の間隔をおいて 2 回筋肉内に接種する。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条第 3 項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第 1 号関係
本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (2) 第 2 号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第 3 号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に被接種者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第 4 号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり医薬品医療機器等法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 - (2) 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

- (3) 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。
 - (4) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。
 - (5) 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。
 - (6) 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 6 カ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
BMI	Body mass index	体格指数
		Oxford 大学の GMP 製造施設
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	アメリカ疾病予防管理センター
CFR	Code of Federal Regulations	連邦行政規則集
ChAdOx1	Chimpanzee adenovirus Ox1	チンパンジーアデノウイルス Ox1
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CT	Computerised tomography	コンピュータ断層撮影
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CVST	Cerebral Venous Sinus Thrombosis	脳静脈洞血栓症
CVT	Cerebral Venous Thrombosis	脳静脈血栓症
DCO1	Data cut-off 1, 04 November 2020	データカットオフ 1 (2020 年 11 月 4 日)
DCO2	Data cut-off 2, 07 December 2020	データカットオフ 2 (2020 年 12 月 7 日)
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固症候群
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DVT	Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ELISpot	Enzyme-linked immunospot	酵素結合免疫スポット法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FiO ₂	Fraction of inspired Oxygen	吸入酸素濃度
FVS-1	Fully Vaccinated Analysis Set-1	D8111C00002 試験において、試験の一時中断 (2020 年 9 月 7 日) 前に組み入れられ、治験薬を 2 回接種し、重要な治験実施計画書の逸脱がなかった被験者の解析セット
FVS-2	Fully Vaccinated Analysis Set-2	D8111C00002 試験において、治験薬を 2 回接種し、重要な治験実施計画書の逸脱がなかった被験者の解析セット
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク質
gRNA	Genomic RNA	ゲノム RNA
HCoV	Human coronavirus	ヒトコロナウイルス
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児由来腎臓細胞
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ifu	Infectious units	感染単位
IFN- γ	Interferon-gamma	インターフェロン γ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-2/4/5/6/10/13/18	Interleukin 2/4/5/6/10/13/18	インターロイキン 2/4/5/6/10/13/18
ITT	Intent-to-treat	—
LD	Low Dose	低用量 (本剤 2×10^{10} vp、 2.2×10^{10} vp 又は 2.5×10^{10} vp)
LDLD	Low Dose Low Dose	接種 1 回目：低用量、接種 2 回目：低用量
LDSD	Low Dose Standard Dose	接種 1 回目：低用量、接種 2 回目：標準用量
LLoQ	Lower Limit of Quantification	定量限界
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus	中東呼吸器症候群コロナウイルス
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	英国医薬品・医療製品規制庁
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MVM	Minute virus of mouse	マウス微小ウイルス
MVS	Master Virus Seed	マスター・ウイルス・シード
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝食塩水
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PE	Pulmonary Embolism	肺塞栓症
PFU	Plaque-forming unit	プラーク形成単位
PO ₂	Partial pressure of oxygen	酸素分圧
PRNT	Plaque Reduction Neutralisation Test	プラーク減少中和試験
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量ポリメラーゼ連鎖反応
RBD	Receptor binding domain	受容体結合ドメイン
RCA	Replication competent adenovirus	自律増殖可能なアデノウイルス
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RSV	Respiratory syncytial virus	呼吸器合胞体ウイルス
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS	Severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SD	Standard Dose	標準用量 (本剤 5×10^{10} vp)
SDSD	Standard Dose Standard Dose	接種 1 回目：標準用量、接種 2 回目：標準用量
S タンパク質	Spike protein	スパイクタンパク質
S1	—	RBD を含む S タンパク質のアミノ末端側領域
S2	—	膜貫通領域を含む S タンパク質のカルボキシ末端側領域
SFC	Spot forming cell	スポット形成細胞

sgRNA	Subgenomic RNA	サブゲノム RNA
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SpO ₂	Saturation of percutaneous Oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
SV40	Simian Virus 40	シミアンウイルス 40
TCID	Tissue Culture Infective Dose	組織培養感染用量
TetR	Tet repressor	細菌由来 Tn10 トランスポゾン由来のテトラサイクリンリプレッサー遺伝子
Th1/2	T helper cell type 1/2	1/2 型ヘルパーT 細胞
TMA	Transcription-mediated amplification	転写酵素を利用した核酸増幅検査 (の原理)
TNF- α	Tumor necrosis factor - alpha	腫瘍壊死因子 α
TVS	Total Vaccinated Analysis Set	D8111C00002 試験において、治験薬を少なくとも 1 回接種した被験者の解析セット
tPA	The human tissue plasminogen activator	ヒト組織プラスミノゲン活性化因子
UV	Ultraviolet	紫外線
VE	Vaccine efficacy	ワクチン効果
vp	Viral particles	ウイルス粒子
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WVS	Working Virus Seed	ワーキング・ウイルス・シード
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
接種後 X 日	—	接種日の翌日から X 日目 (例: 「接種後 2 日」とは、接種日の翌々日を指す。)
接種後 X 日間	—	接種日の翌日から X 日間 (例: 「接種後 2 日間」とは、接種日から接種日の翌々日までの 3 日間を指す。)
本剤	—	バキスゼブリア筋注、コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)
本薬	—	AZD1222

第 71 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 3 年度第 20 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	資料 1-5-3
2021(令和3)年10月22日	

新型コロナワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症・血栓塞栓症疑い
として医療機関から報告された事例の概要
(バキスゼブリア筋注、アストラゼネカ株式会社)

1. 報告状況

○前回の集計対象期間（9月19日）以降、バキスゼブリア筋注の副反応疑い報告において、医療機関から血栓症（血栓塞栓症を含む。）（血小板減少症を伴うものに限る。）（TTS）疑いとして報告された事例はなく、令和3年8月3日から令和3年10月10日までに報告された TTS 疑い事例は計 1 件*となった。

※同一症例において、新型コロナワクチン接種後に血栓関連事象及び血小板減少関連事象が見られた事例として報告されたものを集計したものであり、ワクチンと症状との因果関係やブライトン分類について専門家による評価を経て集計したものではない。したがって、ワクチンと因果関係がない事例や、TTS としての症例定義に合致しない事例の件数も含む。令和3年8月3日以降に第一報の報告がなされたもの。

○なお、上記に加え、令和3年10月11日から令和3年10月15日までに、医療機関から TTS 疑いとして報告された事例はなかった。

2. 専門家の評価

○令和3年10月10日までに報告された1事例を対象に、専門家の評価を実施（別紙1）。
○評価結果の概要は、次のとおり。

	総数								
		1	1-H	2	2-H	3	3-H	4	5
α	0	0	0	0	0	0	0	0	0
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ	1	1	0	0	0	0	0	0	0

○追加の報告がなされた場合及び今後の事例についても、引き続き、専門家の評価を進める。

(参考1) 接種回数別評価結果 (ブライトン分類レベル1~5) (令和3年8月3日~10月10日)

(1) 1回目接種

	総数								
		1	1-H	2	2-H	3	3-H	4	5
α	0	0	0	0	0	0	0	0	0
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ	1	1	0	0	0	0	0	0	0

(2) 2回目接種

	総数								
		1	1-H	2	2-H	3	3-H	4	5
α	0	0	0	0	0	0	0	0	0
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(3) 接種回数不明

	総数								
		1	1-H	2	2-H	3	3-H	4	5
α	0	0	0	0	0	0	0	0	0
β	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(参考2) ブライトン分類レベル1～3の報告頻度(令和3年8月3日～10月10日)

レベル1～3の報告件数／推定接種回数 ^注	100万回あたりの報告件数
1件／55,614回接種	18件

※推定接種回数(首相官邸Webサイト(10/13時点掲載データ参照)):55,614回(1回目52,245回接種、2回目3,369回接種)。推定接種回数については、集計期間に計上された推定接種回数の差分により概算しているため、1回目推定接種回数より2回目推定接種回数が上回ることがある。

(参考3) ブライトン分類レベル1～3の年齢別性別報告件数(令和3年8月3日～10月10日)

年齢	報告件数			
	男性	女性	性別不明	
0～9歳	0件	0件	0件	0件
10～19歳	0件	0件	0件	0件
20～29歳	0件	0件	0件	0件
30～39歳	0件	0件	0件	0件
40～49歳	1件	1件	0件	0件
50～59歳	0件	0件	0件	0件
60～69歳	0件	0件	0件	0件
70～79歳	0件	0件	0件	0件
80歳以上	0件	0件	0件	0件
合計	1件	1件	0件	0件
(参考)65歳以上	0件	0件	0件	0件

(参考4) TTSに係るブライトン分類レベル

○症例定義に合致するもの

- ・レベル1：TTS 確定例 (Definite case TTS)
- ・レベル2：TTS の可能性が高い (Probable case TTS)
- ・レベル3：TTS の可能性 (Possible case TTS)

※発症から100日以内にヘパリンの投与歴がある場合には”-H”を付して、レベル1-H、2-H、3-Hとする。

○症例定義に合致しないもの

- ・レベル4：TTSとして報告されたが、十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
- ・レベル5：TTSではない

【別紙1】

新型コロナワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症・血栓塞栓症疑いとして医療機関から報告された事例の一覧 (令和3年8月3日から令和3年10月15日までの報告分)

※評価記号

α:「ワクチンと症状名との因果関係が否定できないもの」

原疾患との関係、薬理学的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、ワクチン接種が、事象発現の原因となったことが否定できない症例

β:「ワクチンと症状名との因果関係が認められないもの」

原疾患との関係、薬理学的な観点や時間的な経過などの要素を勘案し、医学・薬学的観点から総合的に判断し、ワクチン接種が、事象発現の原因となったとは認められない症例

γ:「情報不足等によりワクチンと症状名との因果関係が評価できないもの」

情報が十分でない、使用目的又は方法が適正でない等のためワクチン接種と事象発現との因果関係の評価ができない症例

注:「No」は、全新型コロナワクチンに係る副反応疑い報告(医療機関からの報告)の通番。新型コロナワクチン全体の集計対象期間後に報告があった事例については、その時点では「-」と表記。

2021年10月15日現在

No	年齢	性別	接種日	発生日	接種から発生までの日数	ワクチン名	製造販売業者	ロット番号	接種回数	基礎疾患等	症状名 (PT名)	因果関係 (報告医評価)	重篤度 (報告医評価)	専門家の因果関係評価 (TTSとして)	専門家のTTSに関するブライトン分類レベル	専門家の意見	転帰日	転帰内容	備考
27277	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/10 2021/09/10	7	バキセブリア筋注	アストラゼネカ	K004C	1回目	報告なし	TTS(血小板減少症を伴う血栓症)頭痛(頭痛)	関連あり	重い	γ	1	血小板減少を認めます。造影CTによる画像所見において血栓症(静脈洞、門脈内)が確認されています。検査値異常(Dダイマーの著増)を認めます。抗血小板第4因子(PF4)抗体検査(EIA法)において、陰性が確認されていますが、ELISA法による測定を実施中とあります。血小板減少については、血液疾患の既往を判断するために接種前の血小板の値を確認したいところですが、最終的に回復した値を参考に推測は可能であると考えます。TMA(TTP, HUS)、DICを除外するための検査所見が得られていないため、除外診断以外でTTSの可能性を考察するのであれば、少なくともTTSで発現が認められている抗PF4抗体検査(ELISA法)の測定結果を待ちたいと考えます。	未記入 未記入	不明 不明	転帰日は医療機関からの報告時(9/17)のもの。10月3日時点のTTSの転帰は「軽快」。

※注:令和3年8月3日以降に第一報の報告がなされたもの。同一の副反応疑い事例であっても、報告内容(転帰等)の更新等により複数回報告される場合がある。10月15日時点で最後に報告された報告内容に基づく。

※MedDRA (ver.24.1)にて、TTS関連事象を集計。

アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の
血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第2版
2021年6月

日本脳卒中学会、日本血栓止血学会

日本脳卒中学会・日本血栓止血学会
アストラゼネカ社 **COVID-19** ワクチン接種後の
血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第2版

2021年6月

v.2.3 2021年6月2日

2学会合同手引き作成委員会（アイウエオ順）

一般社団法人 日本脳卒中学会

- 板橋 亮 : 岩手医科大学 脳神経内科・老年科 (委員長)
河野浩之 : 杏林大学 脳卒中医学
坂井信幸 : 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
中川一郎 : 奈良県立医科大学 脳神経外科学
平野照之 : 杏林大学 脳卒中医学

一般社団法人 日本血栓止血学会

- 伊藤隆史 : 鹿児島大学 システム血栓制御学
射場敏明 : 順天堂大学 救急災害医学
土井洋平 : 大阪大学 大学院医学系研究科腎臓内科学
森下英理子 : 金沢大学 医薬保健研究域保健学系病態検査学
安本篤史 : 北海道大学病院 検査・輸血部

目次

はじめに	p.3
1 TTS の診断と治療の手引き サマリー	
1) 診断から治療までのフローチャート	p.4
2) 候補となる治療法	p.5
2 TTS の概要	
1) TTS とは	p.6
2) ワクチン接種後 TTS の発症時期と血栓症の発症部位	p.6
3 TTS と HIT との関連	p.7
4 TTS の診断	
1) TTS を疑う臨床所見	p.7
2) 検査	p.8
3) 診断手順	p.9
4) 鑑別すべき疾患と見分けるポイント	p.9
5 TTS の治療	
1) 免疫グロブリン静注療法	p.10
2) ヘパリン類	p.10
3) ヘパリン以外の抗凝固薬	p.10
4) ステロイド	p.11
5) 抗血小板薬	p.11
6) 血小板輸血	p.12
7) 新鮮凍結血漿	p.12
8) 血漿交換	p.12
9) 慢性期の治療	p.12
おわりに	p.13
付 1) 血栓症の診断	p.14
付 2) 脳静脈血栓症の治療	
1) 血栓溶解療法 (局所および全身投与)	p.16
2) 血栓回収療法	p.16
3) 開頭減圧術	p.16
4) 抗痙攣薬	p.17
付 3) COVID-19 ワクチンとは	p.17
文献	p.18
利益相反一覧	p.23

はじめに

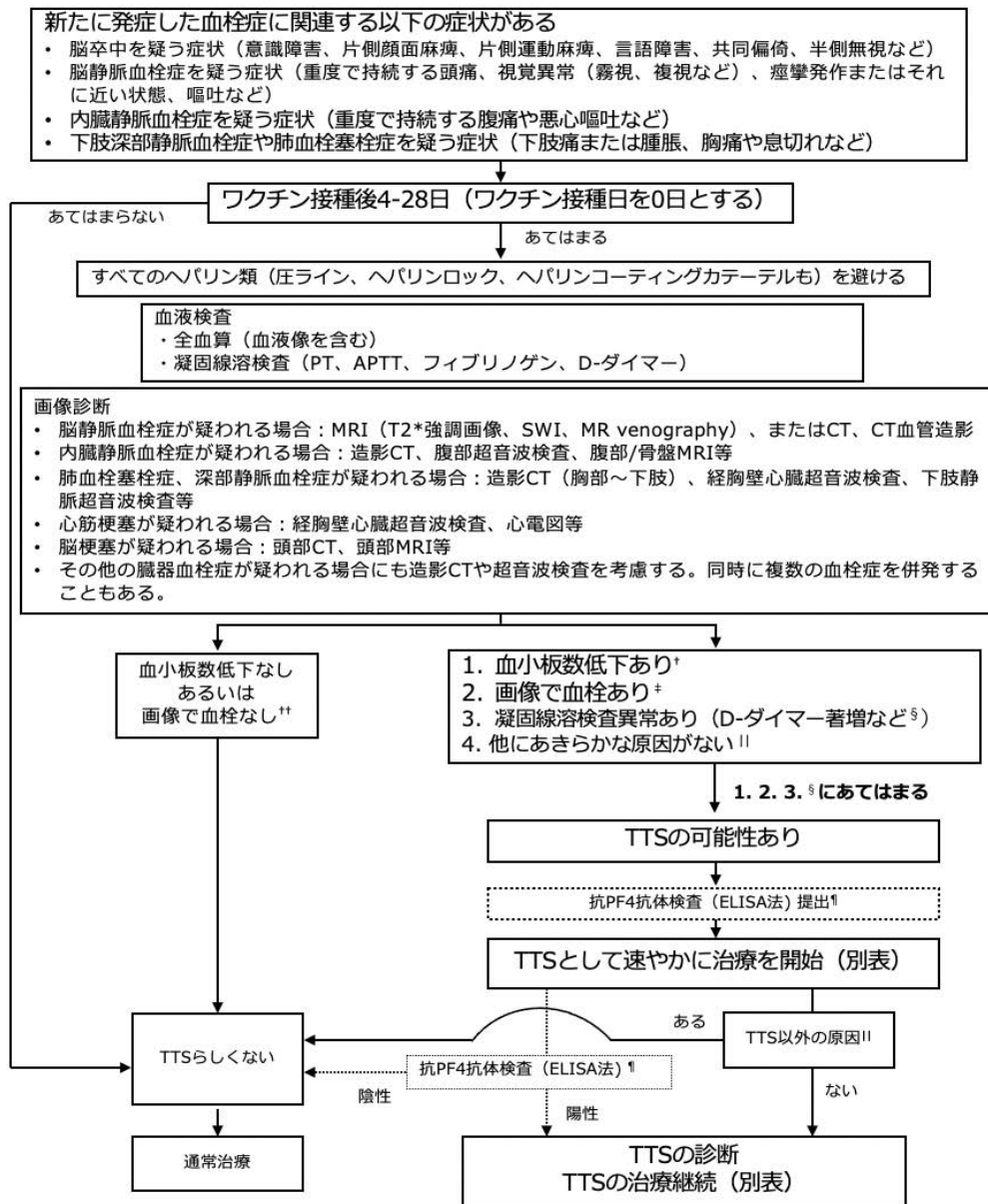
本手引き作成時点で、ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）の診断と治療に関する確立したエビデンスは存在しない。本手引きは、主にアストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の TTS において、海外の症例の報告や病態が類似した疾患の診療を参考に作成した。今後の海外や国内からの報告によって本手引きの内容が変更になる可能性がある。患者の治療においては、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。

略語表

ADAMTS13	A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifs 13 [von Willebrand 因子切断酵素]	
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association	米国心臓協会/米国脳卒中協会
aHIT	autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia	自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症
APS	Antiphospholipid Syndrome	抗リン脂質抗体症候群
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AT	Antithrombin	アンチトロンビン
α 2PI	α 2-Plasmin Inhibitor	α 2プラスミンインヒビター
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay	化学発光免疫測定法
COVID-19	Corona virus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CVT	Cerebral Venous/ venous sinus Thrombosis	脳静脈血栓症（脳静脈洞血栓症を含む）
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固
DOAC	Direct Oral Anticoagulant	直接作用型経口抗凝固薬
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicine Agency	欧州医薬品庁
FDP	Fibrinogen/fibrin Degradation Products	フィブリノゲン・フィブリン分解産物
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
ITP	Immune Thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	静注用免疫グロブリン製剤
LIA	Latex Immunoassay	ラテックス凝集法
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
PF4	Platelet Factor 4	血小板第4因子
PIC	Plasmin- α 2-plasmin Inhibitor Complex	プラスミン α 2-プラスミンインヒビター複合体
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間-国際標準比
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（新型コロナウイルス）
SF	Soluble Fibrin	可溶性フィブリン
SWI	Susceptibility-Weighted Image	磁化率強調画像
TAT	Thrombin-Antithrombin complex	トロンビン-アンチトロンビン複合体
TMA	Thrombotic Microangiopathy	血栓性微小血管症
t-PA	tissue Plasminogen Activator	組織型プラスミノゲンアクチベータ
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
TTS	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome	血小板減少症を伴う血栓症

1. TTS の診断と治療の手引き サマリー

1) 診断から治療までのフローチャート (ver 2.0, 2021 年 6 月 2 日)



・ 治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかに TTS の治療を開始する。

・ 非典型的な脳出血やくも膜下出血の場合は TTS の可能性を考慮する。

・ 出血性梗塞、点状出血、皮下出血など出血傾向を伴う場合もある。

・ TTS の診断は、TTS 以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。

† 血小板数はおよそ $15 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満で、 $3 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以下になることがある

‡ 脳静脈血栓症 (脳出血を伴うこともある) や内臓静脈血栓症 (門脈系血栓 (症)) のほかにも、肺血栓症、深部静脈血栓症、大動脈内血栓、脳梗塞、急性心筋梗塞などが報告されている。

§ D-ダイマーが著増 (基準値上限の 4 倍以上) の場合 TTS の可能性が高い。ただし、D-ダイマーが軽度上昇 (基準値上限の 1-2 倍程度) の TTS 症例も報告されているため、D-ダイマー著増は診断には必須ではない。出血傾向に注意すべき TTS が報告されているので、必要に応じて、凝固活性化マーカー (SF や TAT)、FDP、プラスミノゲン、PIC、 $\alpha 2\text{PI}$ などを追加測定することを考慮する。

|| 除外すべき疾患は、血栓性微小血管症 (血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など)、免疫性血小板減少症、播種性血管内凝固、抗リン脂質抗体症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、悪性腫瘍、血液がん など

¶ 血小板減少、血栓症に加え、抗血小板第 4 因子 (PF4) 抗体検査 (ELISA 法) が陽性の場合には TTS の確定診断となる。ただし、本手引き作成時点では検査の提出先、実施施設を調整中であり、決定次第、改定する。

†† TTS は否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また経時的に TTS に進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみる。

2) 候補となる治療法 (ver 2.0, 2021年6月2日)

	血小板数			
	3万/ μ L以下	3万~5万/ μ L	5~10万/ μ L	10万/ μ L以上
1) 免疫グロブリン静注療法 ^{‡‡} (高用量IVIg、1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する ^{‡‡}			出血と血栓症のバランスを考慮し投与を考慮する
2) ヘパリン類 ^{§§}	すべてのヘパリン類の使用を避けるのが妥当であろう			
3) ヘパリン以外の抗凝固薬	専門家に迅速に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態、薬剤の特徴、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記IVIg製剤を先行させるのが妥当と考えられるが、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。			
(a) アルガトロバン	血小板数の回復基調が見られるまでは投与を見合わせるのが妥当かもしれない。	ベースラインのAPTTが正常であれば、正常対照値の1.5-2.5倍程度(血小板数が低いときは1.5倍程度)を目安に投与量を増減するのが妥当と考えられる。出血性副作用のリスクに注意する必要があり、十分な説明と注意深い用量調整が必要。		
(b) 直接作用型経口抗凝固薬	治療薬の候補となり得る。用量は不確定。			
(c) フォンダパリヌクス			2.5 mg 製剤を考慮	体重に応じて5/7.5 mg 製剤を考慮
(d) ダナパロイド	治療薬の候補となり得る。			
(e) ワルファリン	急性期の投与は避ける 血小板数が回復するまで投与は避ける			
4) ステロイド	血小板減少や出血が顕著な場合は、デキサメサゾン(40 mg/日、静注、4日間)もしくはプレドニゾロン(1-2mg/kg/日)の併用を考慮できる			
5) 抗血小板薬	抗血小板薬の使用は避けた方がよいと考えられる。			
6) 血小板輸血	原則として避ける。 ただし重篤出血合併や侵襲的処置が必要な場合は考慮可	避ける		
7) 新鮮凍結血漿	血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下(参考値: 150 mg/dL以下またはこれ以下に進展する危険性がある場合)、PT延長(P _T -INR 2.0以上、またはPT 30%以下)、APTT延長(各施設における基準の上限の2倍以上、または25%以下)を伴う場合には、投与を考慮			
8) 血漿交換	高用量IVIgに治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい			
個別の血栓症(脳静脈血栓症など)に対する治療法については、付録の中で言及する				

TTSに対して、有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないので、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。TTSは自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(autoimmune HIT: aHIT)に類似していることから、海外ではaHITに準じた治療が報告されている。本手引き作成時点で候補となる治療法を挙げた。治療に当たっては最新版および本文を参照されたい。なお、本手引き作成時点では、いずれの治療もTTSの治療として保険適用はない。

‡‡ TTSと考えられる場合、血小板減少や凝固異常が著しい症例の初期対応においては、高用量IVIgを優先するのが妥当と考えられる。具体的な製剤は本文参照(p.10)。

§§ TTSが疑われる時点で、すべてのヘパリン(未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリンロックや圧ラインを含め)を避ける。

2. TTS の概要

1) TTS とは

全世界で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対するワクチン接種が進む中、副反応として血小板減少を伴う血栓症が問題となっている。2021年3月以降、アストラゼネカ社アデノウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア®）接種後に、異常な血栓性イベントおよび血小板減少症をきたすことが報道され、4月7日に欧州医薬品庁（EMA）は「非常にまれな副反応」として記載すべき病態と結論づけている。4月9日にはドイツとノルウェー、4月16日には英国からバキスゼブリア®接種後に生じた血栓症のケースシリーズが相次いで報告された[1-3]。ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-Induced Thrombocytopenia: HIT）と類似した病態と捉えられ、vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) や vaccine-induced prothrombotic immune thrombo-cytopenia (VIPIT) という名称が用いられた。ここでは血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）を用いるが、本症の医学的に適切な名称については未だ議論があるところである。なお、バキスゼブリア®と同じアデノウイルスベクターワクチンである Ad26. COV2. S（Janssen/Johnson & Johnson, 申請中）でも同様の TTS を生じることが報告されている[4-5]。

海外では、国際血栓止血学会[6]、米国血液学会[7]、ドイツ血栓止血学会[8]、イタリア血栓止血学会[9]等から TTS に関する診断や治療の手引きが公開されており、WHO からも暫定ガイドラインが発表された[10]。海外と医療事情が異なる我が国には、これまで本疾患に対する診療の手引きは存在しなかった。

TTS の特徴は 1) ワクチン接種後 4-28 日に発症する、2) 血栓症（脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症など通常とは異なる部位に生じる）、3) 血小板減少（中等度～重度）、4) 凝固線溶系マーカー異常（D-ダイマー著増など）、5) 抗血小板第 4 因子抗体（ELISA 法）が陽性となる、が挙げられる。TTS の頻度は 1 万人から 10 万人に 1 人以下と極めて低い[11]。EMA はバキスゼブリア®接種を受けた 2,500 万人のうち、86 人に血栓が見つかり、18 人が死亡したと報告している[12]。しかし、これまでに報告された TTS の症例は、出血や著明な脳浮腫を伴う重症脳静脈血栓症が多く、致死率も高い。また、脳静脈血栓症以外の血栓症も報告されている[2,3]。極めて稀な副反応であるが、臨床医は TTS による血栓症（付 1 を参照）を熟知しておく必要がある。

2) ワクチン接種後 TTS の発症時期と血栓症の発症部位

本手引きの作成時点では、海外の報告や提言を参考に、ワクチン接種後の TTS の発症時期を 4-28 日（ワクチン接種日を 0 日とする）とした[6-9]。なお、ワクチン接種 3 日後に血小板減少を伴う脳静脈血栓症を来した症例が報告されている[13]。今後、報告例が増加すれば基準が変更になる可能性がある。一方、TTS ではないワクチンに関連する典型的な副反応（接種部位の疼痛や圧痛、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒、発熱、関節痛、嘔吐など）はワクチン接種後 2-3 日以内に生じると言われている[14]。

ワクチン接種後の TTS による血栓症の発症部位として静脈系、動脈系ともに報告がある。これまで特徴的とされてきたことは重症の脳静脈血栓症が多く、通常の脳静脈血栓症に比較して出血（出

血性梗塞や脳出血など）を伴う頻度が高いことである。また、脳静脈血栓症と診断した場合でも、脳以外の複数部位に血栓症を合併している可能性を考慮する必要がある。これまでに、内臓静脈血栓症（門脈系血栓（症））、肺血栓塞栓症、下肢静脈血栓症、脳梗塞（動脈系）、急性冠症候群、右室内血栓、下大静脈内血栓、脊髄周囲の静脈、大動脈内血栓などが報告されている[1-3]。

3. TTS とヘパリン起因性血小板減少症（HIT）との関連

ワクチン接種後に発症する TTS は HIT と病態が類似する疾患として報告された[8]。HIT はヘパリン投与が誘因となり、血小板第 4 因子/ヘパリン複合体に対する抗体が誘導され、血小板や単球の Fc γ RIIA への結合を介して、血小板の活性化やトロンビン過剰産生、血栓塞栓症、消費性血小板減少をきたす疾患である[15]。TTS においても、血小板第 4 因子とワクチンに含まれる free-DNA などが複合体を形成し、複合体に対して形成された抗体が血小板の活性化を惹起する可能性が想定されており、メカニズムの解明にむけた研究が続けられている[1,8]。TTS と HIT は、ワクチンもしくはヘパリン曝露から血小板減少・血栓症を発症するまでの期間が類似しており（通常発症型 HIT ではヘパリン投与後 5-14 日で発症）、いずれの疾患も大部分の患者で ELISA 法での抗血小板第 4 因子抗体が陽性となり、抗体機能検査で血小板活性化能が確認される[1-3,15]。両疾患で動静脈血栓症が観察されるが、血栓好発部位は異なり、TTS で脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症（門脈系血栓（症））が多いと報告されているが、HIT では下肢深部静脈血栓症や肺塞栓症が多い。また TTS では出血合併例がみられることも両者の相違点である。検査所見では、TTS で HIT よりも血小板減少や D-ダイマー上昇、フィブリノゲン低下などの凝固異常が顕著にみられる傾向がある[1-3,16]。抗血小板第 4 因子抗体検出については、本邦で HIT の診断に用いられているラテックス凝集法（LIA）または化学発光免疫測定法（CLIA）は、TTS では偽陰性になることが報告されているので、ELISA 法での確認が必要である[3-4]。また抗体機能検査で、典型的な HIT 患者由来の検体では生理的濃度のヘパリンを追加することで血小板活性化を認めるが、TTS 患者由来の検体ではヘパリン非依存性に血小板活性化を認めることが多い[1-3]。HIT の一型として、ヘパリン非依存性に血小板活性化を惹起する抗体の存在が知られており、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症（autoimmune HIT: aHIT）と呼ばれている。aHIT は顕著な血小板減少や DIC を合併することが報告されており[17]、TTS と類似した臨床像を示すことは興味深く、病態解明にむけた研究が望まれる。

4. TTS の診断

1) TTS を疑う臨床所見*

ワクチン接種後 4-28 日（ワクチン接種日を 0 日）に、新たに発症した血栓症に関連した以下の症状がある。ヘパリン使用の既往は問わない。

- a. 脳卒中を疑う症状（片側顔面麻痺、片側運動麻痺、言語障害、共同偏倚、半側空間無視など）
- b. 脳静脈血栓症を疑う症状（重度で持続する頭痛、視覚異常、痙攣発作またはそれに近い状態、悪心嘔吐など）
- c. 内臓静脈血栓症を疑う症状（重度で持続する腹痛、悪心嘔吐など）

- d. 深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症を疑う症状（下肢痛または腫脹、胸痛や息切れなど）
- e. 出血性梗塞、点状出血、皮下出血など出血傾向を伴う場合もある。

* 臨床所見で TTS を疑った場合、すべてのヘパリン類、ヘパリンコーティングカテーテル（圧ラインやヘパリンロックも）を避ける。

2) 検査

a. 画像診断：症状に合わせた血栓症の診断に必要な画像検査を選択する。

- 脳静脈血栓症が疑われる場合：MRI T2*強調画像や SWI、MR venography、または CT および CT 血管造影（静脈相を含む）を行う。また、非典型的な脳出血やくも膜下出血の場合は TTS の可能性を考慮する。
- 内臓静脈血栓症が疑われる場合：造影 CT、腹部超音波検査、腹部/骨盤 MRI 等
- 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症が疑われる場合：造影 CT（胸部～下肢）、経胸壁心超音波検査、下肢静脈超音波検査等
- 心筋梗塞が疑われる場合：経胸壁心臓超音波検査、心電図等
- 脳梗塞が疑われる場合：頭部 CT、頭部 MRI 等

その他の臓器血栓症が疑われる場合にも造影 CT や超音波検査を用いた検査を実施することを考慮する。同時に複数箇所の血栓症を併発する症例や無症候性の内臓静脈血栓症も報告されており、頭部～下肢までの造影 CT や腹部超音波検査なども必要であれば考慮する。

b. 全血算（血液像を含む）：血小板数の確認は必須である。

各施設の基準値未満（およそ $15 \text{ 万}/\mu\text{L}$ ）で、 $3 \text{ 万}/\mu\text{L}$ 以下の著明な血小板減少をきたすことがある [2-3]。TTS では破碎赤血球は特徴的な所見ではないため、血液像での破碎赤血球の有無は診断の一助となる。しかし、一例のみ血栓性微小血管症を併発した TTS の報告があるため、診断には注意を払う必要がある [7, 18]。

c. 凝固線溶検査：PT、APTT、フィブリノゲン、D-ダイマーを測定する。

D-ダイマーが著増（基準値上限の 4 倍以上）している場合、TTS の可能性が高い [6]。また、播種性血管内凝固（DIC）を合併し、出血傾向を呈する TTS（PT 延長、フィブリノゲン低下）が報告されている [2-3] ので、必要に応じて凝固活性化マーカー（SF や TAT）、FDP、AT、プラスミノゲン、PIC、 $\alpha 2 \text{ PI}$ などの追加測定を考慮する。

d. 抗血小板第 4 因子抗体（ELISA 法） [保険未収載]：臨床症状（血栓症、血小板減少）に加えて、本検査が陽性の場合、TTS の確定診断となる。

ELISA 法による測定は本手引き作成時点では、保険収載されておらず、国内で測定はできない。

ELISA 法の実施施設を調整中であり、決定次第、改定する。現在、国内で施行可能な抗血小板第 4 因子/ヘパリン複合体抗体（いわゆる HIT 抗体）はラテックス凝集法（LIA）または化学発光免疫測定法（CLIA）であるが、TTS での感度は LIA 0.0% CLIA 5.9%と偽陰性になることが報告されているので測定しないことを推奨する [3-4, 19]。

尚、ELISA 法は HIT では偽陽性率が高いことが知られており、TTS でも偽陽性が確認されていることから [20]、例え陽性であってもそれだけでは診断の確定には至らないことに留意する必要がある。ELISA 法で検出された抗血小板第 4 因子抗体により血小板凝集が誘導されるか否かについては機能的測定法で確認する必要があるが、機能的測定法は高度の精度管理が求められ、実施可能な施設は限られている。

3) 診断手順

- a. ワクチン接種後に血小板数低下と血栓症を認めれば TTS の可能性を考える。D-ダイマーが著増（基準値上限の 4 倍以上）していれば TTS の可能性は高いが、D-ダイマーが軽度上昇（基準値上限の 1-2 倍程度）の TTS 症例も報告されているため、D-ダイマー著増は診断に必須ではない [1]。TTS を疑えば、抗血小板第 4 因子抗体（ELISA）の結果を待たずに TTS として治療（後述）を開始することを推奨する。
- b. 画像検査で血栓症を認めない、あるいは血小板数の低下がない場合は、TTS は否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また、初診時に血小板減少を認めないが経時的に TTS に進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみることを推奨する。

4) 鑑別すべき疾患と見分けるポイント

鑑別すべき疾患として、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）、血栓性微小血管症（TMA、血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など）、免疫性血小板減少症（ITP）、DIC、抗リン脂質抗体症候群（APS）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、悪性腫瘍、血液がんなどがある。しかし、治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかに TTS の治療を開始する。本手引き作成時点で国内には TTS の確定診断を行う方法はなく、また、海外でもゴールドスタンダードとなる診断方法はまだ確立していない。そのため、TTS 以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。以下は主な鑑別点である。

HIT: ヘパリン投与歴の聴取が重要となる。

TMA (TTP): 末梢血塗抹標本で破碎赤血球の確認、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高 LD 血症、ハプトグロビン低下、特に TTP では ADAMTS13 活性が著減する。

ITP: 鑑別が困難なことが多い。血小板減少のみがみられる場合や出血を伴う症例では ITP の可能性も考慮する。

DIC: TTS において DIC 様所見（フィブリノゲン著減、D-ダイマー著増など）をきたすことがあるため、鑑別が困難なことが多い。基礎疾患の有無や血栓の存在部位、DIC 診断基準を参考にして推定する。

APS: 抗リン脂質抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2GPI 抗体）の存在証明が必要である。

PNH: 顕著な溶血所見（正球性貧血、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高 LD 血症、ハプトグロビン低下）が TTS との鑑別点だが、PNH 血球（抗 CD55/CD59 抗体）の証明で確定させる。

5. TTS の治療

TTS は新しい疾患概念であり、有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないが、aHIT と類似した病態であることから、aHIT に準じた治療（免疫グロブリン静注療法ならびに抗凝固療法）が有効である可能性が欧米から報告されている。TTS を疑えば、抗血小板第 4 因子抗体（ELISA）の結果を待たずに治療を開始することを推奨する。ただし、HIT とは異なり、血小板数やフィブリノゲン値の著しい減少、凝固時間の延長を伴うことが多く、出血（重篤な出血性梗塞や脳出血など）を高頻度に合併することには注意が必要で、抗凝固療法に際しては出血と血栓症のリスクバランスを考慮する必要がある。本項では、本手引き作成時点において候補となる、TTS 全般に対する治療法について述べる。個別の血栓症（脳静脈血栓症など）に対する治療法については、付録の中で言及する。なお、本手引き作成時点では、いずれの治療も TTS の治療として保険適用はない。

1) 免疫グロブリン静注療法（1g/kg/日, 2日間）〔保険適用外〕

静注用ヒト免疫グロブリン製剤（IVIg 製剤）を高用量投与（体重 1kg あたり 1g を 2 日間）することが推奨される。IVIg 製剤は、抗血小板第 4 因子抗体が Fc γ RIIA を介して血小板や単球/マクロファージを活性化するのを抑制し、TTS の病態を改善できる可能性が示唆されている。このため、投与する IVIg 製剤は Fc 部分が保持された完全分子型である必要がある（10%製剤であれば、本邦ではすべて完全分子型である；献血ヴェノグロブリン IH 10%静注、献血ポリグロビン N 10%静注、ピリヴィジェン 10%点滴静注）。TTS に類似する aHIT では高用量 IVIg の有効性が示唆されていて[21-23]、TTS においても高用量 IVIg による経過の好転が報告されている[1-3]。

2) ヘパリン類

TTS においてヘパリン類が病態を悪化させるという直接的なエビデンスは報告されていないが、HIT に準じ、現時点では未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの使用は避けるのが妥当であろう。

3) ヘパリン以外の抗凝固薬

専門家に迅速に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態（腎機能、肝機能、意識レベル、出血リスクなど）、薬剤の特徴（用量調整のしやすさ、投与経路、モニタリング方法、半減期、費用など）、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記 IVIg 製剤を先行させるのが妥当と考えられる[6, 9]が、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。

- a. アルガトロバン：HIT に対して適応のある抗トロンビン薬である。血小板数が 5 万/ μ L 以上でベラスラインの APTT が正常であれば、正常対照値の 1.5-2.5 倍程度（血小板数が低いときは 1.5 倍程度）を目安に投与量を増減するのが、エビデンスに乏しいものの妥当と考えられる[9]。ただし、TTS では血小板数やフィブリノゲン値に応じて HIT よりも出血性副作用のリスクに注意する必要がある

あり、十分な説明と注意深い用量調整が必要である。また、APTT 試薬には多様性があり、アルガトロバンに対する感受性も異なるため、高感度の試薬を用いている施設では治療域が 1.5-2.5 倍よりも高く、感度の低い試薬を用いている施設では治療域が 1.5-2.5 倍よりも低くなることに注意が必要である。

- b. 直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) : 本邦において非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外の適応はないが、比較的軽症で経口摂取可能な TTS 症例に対しては、有望な治療薬候補となり得る。用量をどのように調節するかは不確定である。また、WHO の暫定ガイドラインでは、抗凝固薬の第一選択として、経口活性化凝固第 X 因子阻害薬 (リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) が提案されている [10]。
- c. フォンダパリヌクス : 本邦において急性肺血栓塞栓症、急性深部静脈血栓症、術後静脈血栓塞栓症予防に対して適応のある Xa 阻害剤である。海外では HIT に対しての使用実績があり、アルガトロバンに劣らない有効性と安全性が示唆されている [24]。血小板数が 5 万/ μ L 以上の場合には、体重に応じて 5/7.5 mg 製剤の投与を考慮する [9]。血小板数が 3-5 万/ μ L の場合には 2.5 mg 製剤の投与を考慮する。半減期が 14-17 時間と長く、中和剤がないため、出血性副作用に注意する必要がある。
- d. ダナパロイド : DIC に対して適応のある Xa 阻害剤である。海外では HIT に対しての使用実績があり、アルガトロバンよりも重大出血が少ない可能性が示唆されている [24]。ただし、半減期が 17-28 時間と長く、出血した際に薬効をキャンセルしにくい点には注意する必要がある。
- e. ワルファリン : ワルファリンは凝固因子だけでなくプロテイン C 系抗凝固因子も抑制し、導入時期の血栓リスクを高めることから、HIT では急性期には投与しないことが推奨されている。TTS においてもこれに準じて血小板数が回復するまでは投与を避けるべきと考えられる。

4) ステロイド

血小板減少や出血が顕著な場合、デキサメサゾン (40 mg/日, iv, 4 日間) もしくはプレドニゾロン (1-2 mg/kg/日) の併用を考慮できる。有効性に関するコンセンサスは得られていないが、有害性を上回る可能性が考えられる。ただしワクチンの効果を損ねる可能性は否定できない。ステロイドによって血栓症が増悪する懸念もあるため、投与に当たっては十分な説明とモニタリングが必要である。

5) 抗血小板薬 (アスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、シロスタゾールなど)

HIT ではヘパリン以外の抗凝固薬のみで治療することが提案されており、TTS でもこれに準じて抗血小板薬の使用は避けた方が良く考えられる。抗血小板薬のみでは TTS における血小板活性化を抑制しきれないことが想定され、出血のリスクを増大させるおそれがある。動脈系の血栓症を併発している患者で、ヘパリン以外の抗凝固薬に加えて抗血小板薬を投与することの有効性は不明である。また、TTS 以外の疾患に対して抗血小板薬を使用している患者で、抗血小板薬を中止または継続してよいかどうかを判断する十分なデータはない。

6) 血小板輸血

原則として血小板輸血を避ける。ただし重篤な出血合併症があったり、侵襲的な処置が必要となった場合は考慮してもよい。

7) 新鮮凍結血漿

血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下（参考値：150 mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合）、PT 延長（PT-INR 2.0 以上、または PT 30%以下）、APTT 延長（各施設における基準の上限の 2 倍以上、または 25%以下）を伴う場合には、新鮮凍結血漿の補充を考慮する。

8) 血漿交換 [保険適用外]

高用量 IVIg に治療抵抗性を示す場合、血漿交換を考慮できる。血漿交換を繰り返すことにより、抗血小板第 4 因子抗体を低下させ、血小板の活性化を抑えられる可能性が、HIT において報告されている [25]。ただし、抗血小板第 4 因子抗体を完全に除去することは困難であり、出血のリスクも伴うことから、高用量 IVIg に治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい。

9) 慢性期の治療

TTS 慢性期においては経口抗凝固薬の継続が妥当である。本邦において DOAC は非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外の保険適用はない。従って、TTS で多くみられる脳静脈血栓症においては、血小板が完全に回復した後より、ヘパリン以外の抗凝固薬（アルガトロバン、フォンダパリヌクス、ダナパロイド等）を併用した上でワルファリンを開始し、PT-INR 2.0-3.0 を目標としたワルファリンによる抗凝固療法の継続を考慮する。併用したヘパリン以外の抗凝固薬はワルファリンが治療域に達してから中止する。一方、血小板減少を伴わない脳静脈血栓症において、ダビガトラン [保険適用外] とワルファリンを比較した無作為化試験 [26] や、DOAC [保険適用外] の安全性を示唆するメタ解析 [27] があり、AHA/ASA Stroke Council Leadership は、TTS に関連した脳静脈血栓症において、血小板が完全に回復した後より、ワルファリン以外に DOAC [保険適用外] の使用も提案している [28]。静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）合併例ではワルファリン以外に DOAC の使用も考慮される。これら以外の臓器における静脈血栓症では PT-INR 2.0-3.0 を目標としたワルファリンによる抗凝固療法の継続を考慮する。急性期より DOAC を開始し安定した症例では慢性期も DOAC 継続が妥当であろうが、前述したように非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外に保険適用はない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症における慢性期抗凝固療法は、少なくとも 3 ヶ月間の継続が妥当とされているが、症例によっては 3 ヶ月以上の継続が選択され得る [29]。しかし、TTS に関連した脳静脈血栓症における適切な抗凝固療法継続期間は不明である。これら経口抗凝固薬の終了前に血小板数、D-ダイマーの正常化と血小板第 4 因子に対する抗体陰性化を確認することは参考になる [30]。

動脈血栓症合併例において慢性期に抗血小板薬を継続すべきかどうかは不明である。経口抗凝固薬との併用は出血性合併症リスクを上昇させる事を十分踏まえた上で、必要最低限の用量および投与期間に留めるのが妥当である。

また、TTS 発症例または TTS の可能性がある症例では、2 回目のバキスゼブリア®投与は避けるべきである [30]。

おわりに

本手引きは COVID-19 ワクチンに関連した疾患に対する診断や治療をまとめ、日常診療で遭遇した場合の対応方法を提言するために作成したものであり、ワクチン接種に伴う副反応を強調したものではない。ワクチン接種によって万が一、副反応 (TTS) が発生した場合は、本手引きを参考に適切な医療の提供に務めていただきたい。

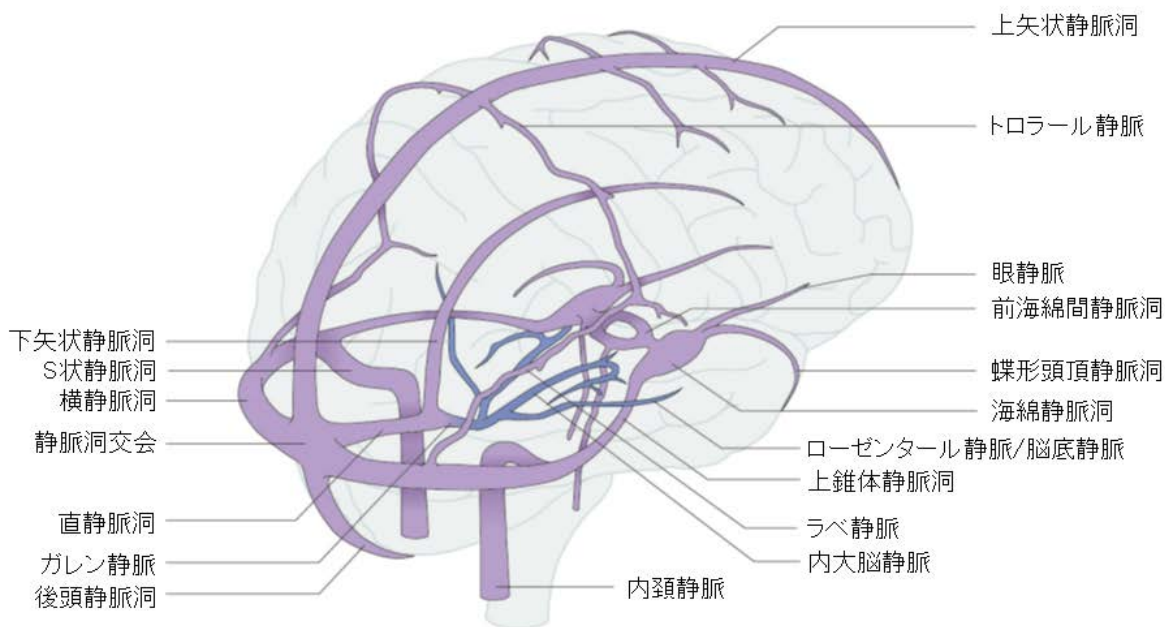
TTS は新しい概念の病態であり、確定診断のための抗体検査 (ELISA 法) の導入、治療の候補薬の保険収載、さらにはワクチンとの因果関係の解明など、多くの課題が残されている。今後、新たな知見が加わる度に、本手引きは改訂していく予定である。読者には最新版を参照されたい。

謝辞：本手引きの作成にあたっては、橋本洋一郎先生(熊本市民病院 脳神経内科)から医学専門家としての意見をいただいた。

付1) 血栓症の診断

脳静脈血栓症の診断

脳静脈洞の解剖



脳静脈系の解剖図： 主な脳静脈及び脳静脈洞を示す。青色の血管は深部静脈を示す。
Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)を改変

脳静脈血栓症の臨床症状

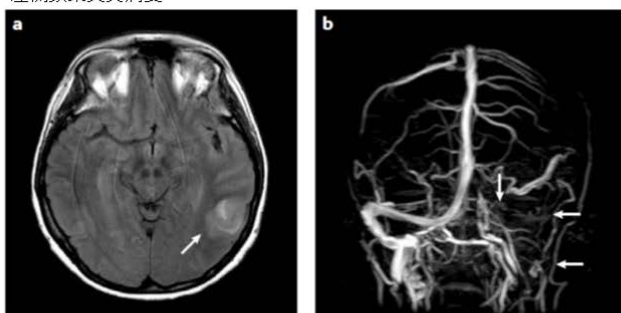
脳静脈血栓症の臨床症状

- 頭痛: 70-90%
- 痙攣: 30-40%
- うっ血乳頭: 30-60%
- 局所運動麻痺: 30-50%
- 失語: 15-20%
- 精神状態障害: 15-20%
- 昏睡: 5-15%
- 運動失調: 稀

Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)より改変

脳静脈血栓症の画像

左側頭葉実質病変

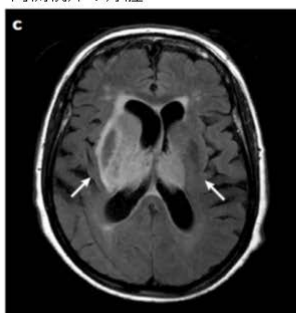


脳実質病変を伴う脳静脈血栓症のMR画像

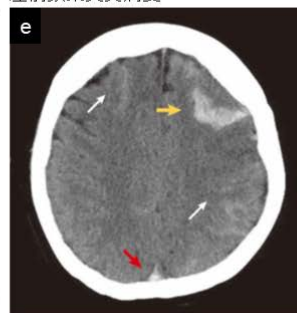
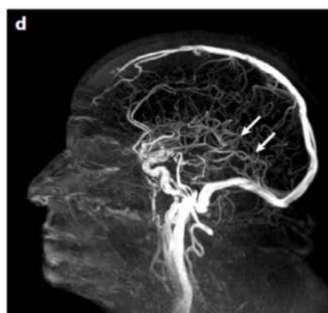
- a. FLAIR像にて左側頭葉に高信号を呈する実質病変(矢印)を認める。
- b. MRAにて左横静脈洞及びS状静脈洞の欠損像(矢印)を認める。
- c. FLAIR像にて両側視床及び右基底核の浮腫(矢印)を認める。
- d. MRAにて深部静脈系の欠損像(矢印)を認める。
- e. 単純CTにて左前頭葉に脳内出血(黄矢印)、両側にも膜下出血(白矢印)、上矢状静脈洞に高吸収域(赤矢印)を認める。

Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)より改変

両側視床の浮腫



左前頭葉実質病変



その他の動静脈血栓症の診断

これまで動脈血栓症は、脳梗塞（前／中大脳動脈）、内頸動脈血栓症、急性冠症候群、大動脈内血栓症、上腸間膜動脈血栓症、腸骨動脈血栓症、大腿動脈血栓症が報告されており、静脈血栓症は、脳静脈血栓症、内頸静脈血栓症、肺血栓塞栓症、右心室内血栓症、下大静脈内血栓症、脊髄周囲の静脈血栓症、内臓静脈血栓症（門脈血栓症、肝静脈血栓症、上腸間膜静脈血栓症、脾静脈血栓症）、上下肢静脈血栓症が報告されている[1-3]。脳静脈血栓症や内臓静脈血栓症（特に門脈血栓症）の報告が多く、同時に複数箇所の血栓症を併発している症例もみられ、症状に合わせた部位の画像検査（造影CT、MRI、超音波検査、シンチグラフィなど）を行うだけでなく、可能であれば造影CTなどで全身検索も検討する。

TTS では全身の動静脈で血栓症を引き起こすため、その診断には各領域のガイドラインに準じていただき、それぞれの専門家に相談していただきたい。代表的なガイドラインを以下に記す。

- 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）

https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf

- 急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）

<https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>

- 門脈血行異常症ガイドライン 2018年改訂版

http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14

付2) 脳静脈血栓症に対する治療

1) 血栓溶解療法（局所および全身投与）〔保険適用外〕

頭蓋内出血を伴わず血小板数が10万/ μ L以上を保っているTTS関連脳静脈血栓症に対する血栓溶解療法は、十分な科学的根拠がないことを踏まえ、出血リスク等患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。TTSにおける脳静脈血栓症に関するAHA/ASA Stroke Council Leadershipからの報告に血栓溶解療法に関する記載はない[28]。また、渉猟した限りにおいてTTS関連脳静脈血栓症に対して血栓溶解療法を行った報告はない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓溶解療法のエビデンスは十分ではない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対して血栓溶解薬の全身もしくは局所投与の効果を検討した無作為化試験はなく、観察研究およびそのメタ解析では転帰が良好であったとの報告もあるものの、出血合併症増加も示唆されている[31-33]。これらを踏まえ、本邦の脳卒中治療ガイドライン2015〔追補2019〕では、通常脳静脈血栓症に対してウロキナーゼもしくはt-PAの局所投与を「考慮してもよい（グレードC1）」としている[34]。

2) 血栓回収療法〔保険適用外〕

TTS関連脳静脈血栓症に対する血栓回収療法の実施は、十分な科学的根拠がないことを踏まえ、患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。但し、ヘパリン使用を避けることに十分注意する。TTS関連脳静脈血栓症に対して血栓回収を行った症例が1例報告されているが転帰は不良であった[2]。AHA/ASA Stroke Council Leadershipからの報告に血栓回収療法に関する記載はない[28]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓回収療法に関して、本邦の脳卒中治療ガイドライン2015〔追補2019〕では記載がない[34]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓回収療法は、観察研究を主体としたメタ解析でその有効性が示唆されたものの[35-36]、無作為化試験で転帰改善効果は示されなかった[37]。最も留意すべき点は、HITの治療時と同様に、ヘパリン使用を避けることである。シリンジでのフラッシュ時や動脈圧ライン内に使用するヘパリン添加生理食塩水等を含め、すべてのヘパリン類は避ける。HIT症例において、生理食塩水に抗凝固薬は添加せず、アルガトロバンを持続投与した状態での血管内治療が報告されている[38-39]。

3) 開頭減圧術

脳ヘルニアを呈している大きな実質病変を伴うような重症の脳静脈血栓症においては開頭減圧術によって救命及び予後改善が示されている[40-41]。またシステマティックレビューにおいても重症例において救命のみならず良好な機能予後が得られる可能性が指摘されている[42]。エビデンスレベルは高くないものの倫理的観点からランダム化比較試験（RCT）は困難であり、救命及び機能予後改善効果が見込まれることから2015年のESOガイドラインにおいても強く推奨されている[43]。以上より重症例において開頭減圧術は妥当である。しかしTTSと脳静脈血栓症を合併した場合の十分な科学的根拠はない。

4) 抗痙攣薬

脳静脈血栓症における痙攣誘発因子のうち、急性期発作が遅発性発作の最も重要な要因であり、テント上実質病変は急性期及び遅発性発作の両方に関連することが示されている[44]。脳静脈血栓症における抗痙攣薬の投与による一次予防、二次予防の効果を支持するエビデンスはこれまでに示されていないが、痙攣は急性期死亡と関連するため痙攣を認める症例では抗痙攣薬の投与は妥当である[43, 45-46]。

付3) COVID-19 ワクチンとは

現在、国内で使用可能または承認申請中の COVID-19 感染症に対するワクチン

製造企業	商品名	国内承認	開発コード	種類	回数
ファイザー /ビオンテック	コミナティ	済	BNT162b2	mRNA	2回 (3週間あけて)
モデルナ	COVID-19 ワ クチンモデ ルナ筋注	済	mRNA-1273	mRNA	2回 (4週間あけて)
アストラゼネカ	バキスゼブ リア	済	ChAdOx1 nCov-19	組み換えチンパンジー アデノウイルスベクター	2回 (4~12週間あけて)
ヤンセン/ジョンソン &ジョンソン	未定	申請中	Ad26. COV2. S	ヒトアデノウイルスベ クター	1回

文献

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
2. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
3. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385.
4. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K: Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 14: NEJMc2105869. doi: 10.1056/NEJMc2105869.
5. See I, Su JR, Laie A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, Streiff MB, Rao AK, Wheeler AP, Beavers S, Durbin AP, Edwards K, Miller E, Harrington TA, Mba-Jonas A, Nair N, Nguyen DT, Talaat KR, Urrutia VC, Walker SC, Creech CB, Clark TA, DeStefano F, Broder KR. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination. March 2 to April 21, 2021 *JAMA*. Published online April 30, 2021. doi:10.1001/jama.2021.7517
6. ISTH Interim Guidance for the diagnosis and treatment on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021) <https://www.isth.org/news/561406/> (2021/05/26 アクセス)
7. Thrombosis with Thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia) (Version 1.4; last updated April 29, 2021) <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia> (2021/05/26 アクセス)
8. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Apr 1. doi: 10.1055/a-1469-7481.
9. Gresele P, Marietta M, Ageno W, Marcucci R, Contino L, Donadini MP, Russo L, Tiscia GL, Palareti G, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V. Management of cerebral and splanchnic vein thrombosis associated with thrombocytopenia in subjects previously vaccinated with Vaxzevria (AstraZeneca): a position statement from the Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Blood Transfus*. 2021 Apr 15. doi: 10.2450/2021.0117-21.
10. World Health Organization. Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following Adenovirus Vected COVID-19 Vaccinations. 19 May 2021. https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf (2021/05/26 アクセス)

11. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021 DOI:10.1056/NEJMe2106315
12. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00932-0> (2021/05/26 アクセス)
13. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) –COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). EPITT no:19683 https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf (2021/05/26 アクセス)
14. Vaxzevria (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])). An overview of Vaxzevria and why it is authorised in the EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_en.pdf (2021/05/26 アクセス)
15. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 252-61. doi: 10.1056/NEJMcp1411910.
16. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 132-135. doi: 10.1160/TH04-12-0825.
17. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813.
18. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, Donnerstag FG, Weißenborn K, Höglinger GU, Maasoumy B, Wedemeyer H, Ganser A. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021 Apr 28. doi: 10.1182/blood.2021011958.
19. Platton S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, Scully M, Pavord S. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021 May 10. doi: 10.1111/jth.15362.
20. Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, Schönborn L, Kuhn SO, Scheer C, Warkentin TE, Bröker B, Becker K, Aurich K, Selleng K, Hübner NO, Greinacher A. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood*. 2021 May 14; blood.2021012217. doi: 10.1182/blood.2021012217.
21. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Bryant BJ, Alperin JB, Deloughery TG, Mulvey KP, Dhakal B, Wen R, Wang D, Aster RH. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2017; 152: 478-485. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
22. Warkentin TE, Climans TH, Morin P-A: Intravenous Immune Globulin to Prevent Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1845-1848. doi: 10.1056/NEJMc1801799.
23. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2019; 12: 685-698. doi: 10.1080/17474086.2019.1636645.

24. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015; 125:924-929.
25. Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood*. 2015; 125: 195-198. doi: 10.1182/blood-2014-07-590844.
26. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, Karpov D, Nagel S, Posthuma L, Roriz JM, Caria J, Frässdorf M, Huisman H, Reilly P, Diener HC ; for the RE-SPECT CVT Study Group. Safety and Efficacy of Dabigatran Etextilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 1457-1465.
27. Lee GKH, Chen VH, Tan CH, Leow AST, Kong WY, Sia CH, Chew NWS, Tu TM, Chan BPL, Yeo LLL, Sharma VK, TanBYQ. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin k antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 724-731. doi: 10.1007/s11239-020-02106-7.
28. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. 2021 Apr 29. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
29. Caprio F, Bernstein RA. Duration of Anticoagulation After Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Neurocrit Care*. 2012; 16: 335-342. doi: 10.1007/s12028-011-9661-1.
30. Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). (Updated Guidance on Management. Version 1.7, 20 April, 2021). <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf> (2021/05/26 アクセス)
31. Viegas LD, Stolz E, Canhão P, Ferro JM. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37: 43-50. doi: 10.1159/000356840.
32. Stam J, Majoie CBLM, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2008; 39: 1487-1490. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502658.
33. Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, Crowther M, Ageno W. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost*. 2010; 104: 1055-1062. doi: 10.1160/TH10-05-0311.
34. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019 対応] 協和企画 東京
35. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, Coutinho JM. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke*. 2015; 46: 1263-1268.

36. Ilyas A, Chen CJ, Raper DM, Ding D, Buell T, Mastorakos P, Liu KC. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg.* 2017; 9: 1086-1092. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012938.
37. Coutinho JM, Zuurbier SM, Boussier MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, Crassard I, Nunes AP, Uyttenboogaart M, Chen J, Emmer BJ, Roosendaal SD, Houdart E, Reekers JA, van den Berg R, de Haan RJ, Majoie CB, Ferro JM, Stam J; TO-ACT investigators. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 966-973. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1022.
38. Alaraj A, Wallace A, Tesoro E, Ruland S, Amin-Hanjani S, Charbel FT, Aletich V. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Neurointerv Surg.* 2010; 2: 371-378. doi: 10.1136/jnis.2010.002840.
39. Alaraj A, Tobin M, Birk D, Aletich V. Role of argatroban during neurointerventional procedures in patients with heparin induced thrombocytopenia. *J Neurointerv Surg.* 2014; 6: 630-632. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010712.
40. Théaudin M, Crassard I, Bresson D, Saliou G, Favrole P, Vahedi K, Denier C, Boussier MG. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke.* 2010; 41: 727-731. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572909.
41. Aaron S, Alexander M, Moorthy RK, Mani S, Mathew V, Patil AK, Sivadasan A, Nair S, Joseph M, Thomas M, Prabhu K, Joseph BV, Rajshekhar V, Chacko AG. Decompressive craniectomy in cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 995-1000. doi: 10.1136/jnnp-2012-303356.
42. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, Derex L, Lichy C, Masjuan J, Massaro A, Matamala G, Poli S, Saadatnia M, Stolz E, Viana-Baptista M, Stam J, Boussier MG; Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators: Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke.* 2011; 42: 2825-2831. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615393.
43. Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017; 24: 1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381.
44. Davoudi V, Keyhanian K, Saadatnia M. Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Seizure.* 2014; 23: 135-139. doi: 10.1016/j.seizure.2013.10.011.
45. Price M, Günther A, Kwan JSK. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 21;4(4):CD005501. doi: 10.1002/14651858.CD005501.pub4.

46. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke*. 2008; 39: 1152-1158. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363.

利益相反一覧

対象：COVID-19 ワクチン関連企業、2018-2020 年

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
板橋 亮	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
河野浩之	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
坂井信幸	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
中川一郎	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
平野照之	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/
伊藤隆史	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
射場敏明	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
土井洋平	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
森下英理子	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
安本篤史	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

申告者

①企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1,000 万円以上

②株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1,000 万円以上、D:当該全株式の 5%以上を保有

③企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1,000 万円以上

④企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬 1 つの企業・団体からの講演料が年間合計 50 万円以上のものを記載

A:50 万円以上、B:100 万円以上、C:200 万円以上

⑤企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料 1 つの企業・団体からの原稿料が年間合計 50 万円以上のものを記載 A:50 万円以上、B:100 万円以上、C:200 万円以上

⑥企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費 1 つの企業・団体から、医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B:1,000 万円以上、C:2,000 万円以上

⑦企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 1 つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1,000 万円以上

⑧企業などが提供する寄附講座企業などからの寄附講座に所属している場合に記載

A:あり、B:なし

⑨その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）1 つの企業・団体から受けた報酬が年間 5 万円以上のものを記載

A:5 万円以上、B:20 万円以上、C:50 万円以上

申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

⑩企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1,000 万円以上

⑪株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1,000 万円以上、D:当該全株式の 5%以上を保有

⑫企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1,000 万円以上

令和3年度第9回班会議資料

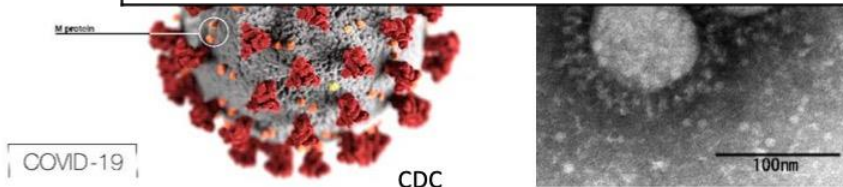
令和3年12月06日(月)17時00分～ZoomによるWeb会議

令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期 の重点的調査 (コホート調査)

課題番号 20HA2013

E protein	第72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3年度第22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)	資料 3
S protein	2021(令和3)年11月12日	
M protein		



国立感染症研究所ホームページ



健康観察日誌集計の中間報告 (16)



代表研究者

伊藤 澄信 順天堂大学医学部 臨床研究・治験センター、臨床薬理学 客員教授

分担研究者

楠 進 地域医療機能推進機構・本部・理事

土田 尚 国立病院機構本部総合研究センター 治験研究部長

金子 善博 労働者健康安全機構本部本部 研究ディレクター

飛田 護邦 順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 前任准教授

研究事務局

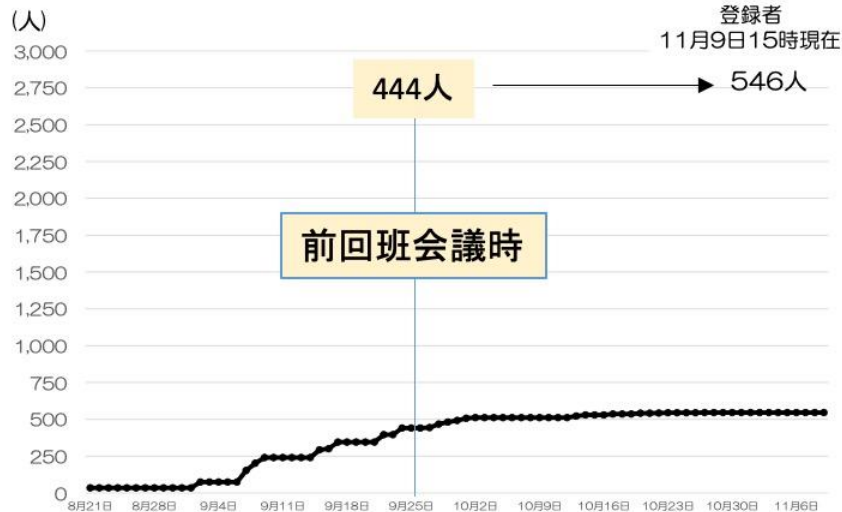
順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター



予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会 & 医薬品等安全対策部会安全対策調査会 2021/11/12



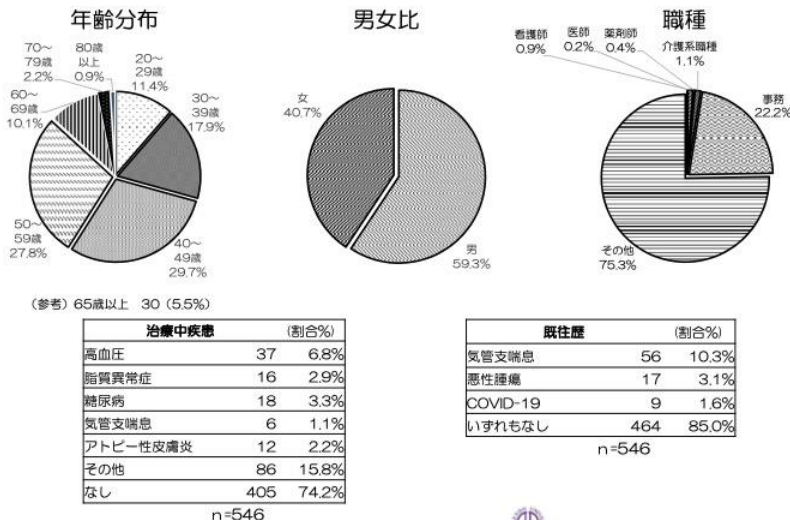
パキスゼブリア筋注被接種者数の推移（累計）



2021年

パキスゼブリア筋注被接種者の人口統計学的特性

被接種者数 546人 11月9日15時現在

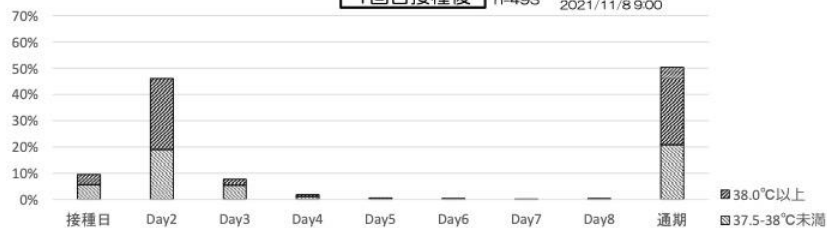


大きな変化はなし

発熱 (37.5°C以上)

新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査)

パキスゼブリア筋注



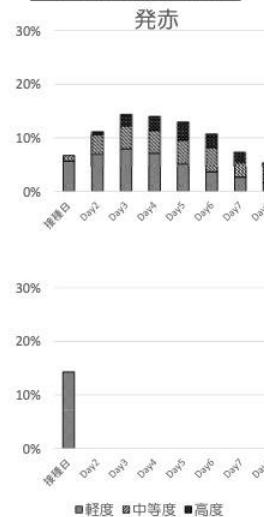
2回目接種後



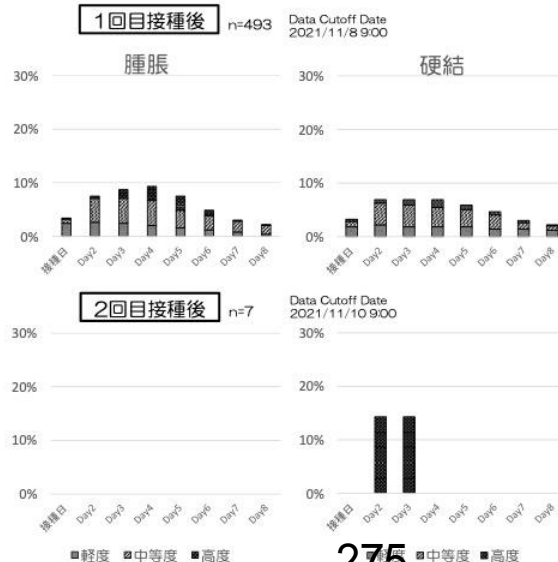
予想通り、2回目接種での発生率は低く、短期間

新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査)

パキスゼブリア筋注



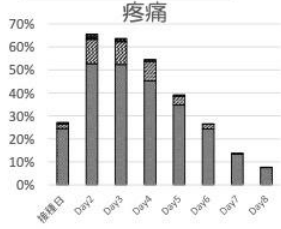
接種部位反応 ①



275

新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

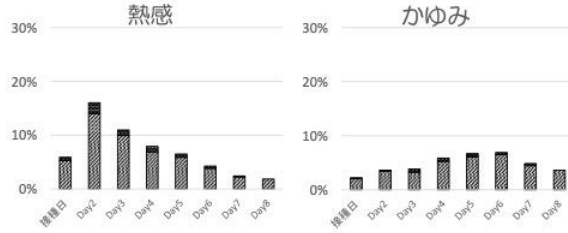
バキセブリア筋注



接種部位反応 ②

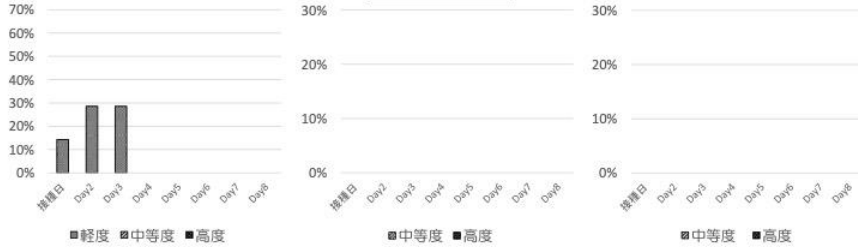
1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



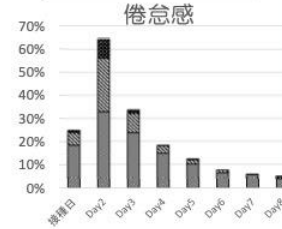
2回目接種後 n=7

Data Cutoff Date 2021/11/10 9:00



新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

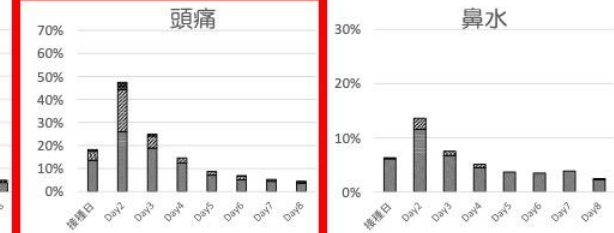
バキセブリア筋注



全身反応

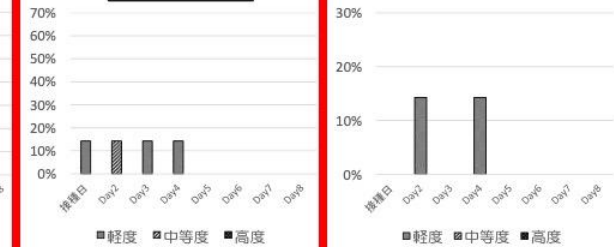
1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



2回目接種後 n=7

Data Cutoff Date 2021/11/10 9:00



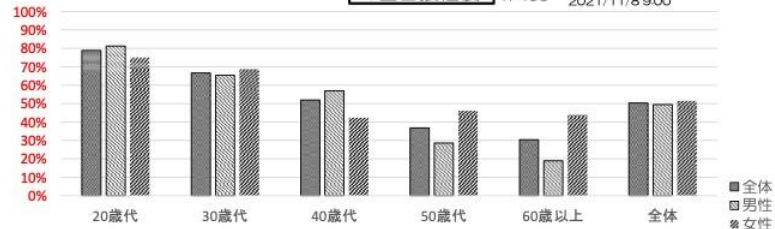
新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

バキセブリア筋注

発熱 (37.5℃以上)

1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



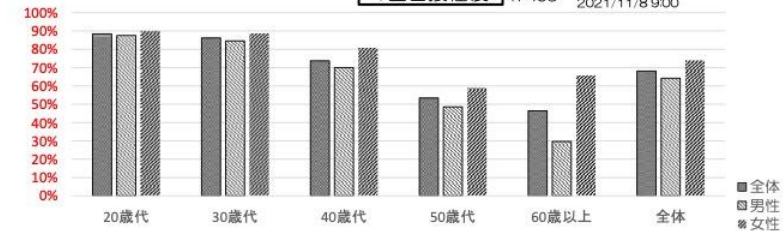
新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

バキセブリア筋注

全身倦怠感

1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



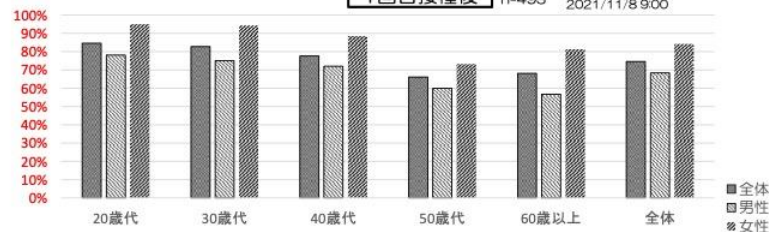
新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

バキセブリア筋注

接種部位疼痛

1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



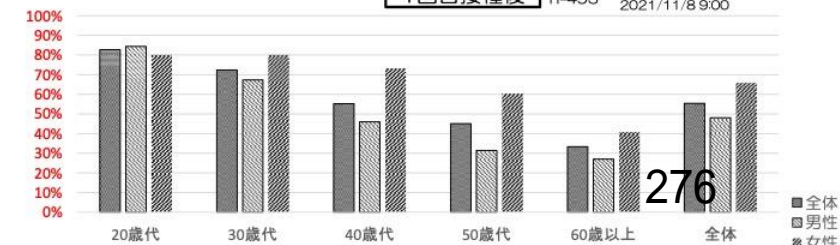
新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

バキセブリア筋注

頭痛

1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



パキセブリア筋注

Data Cutoff Date
2021/11/8 9:00

パキセブリア筋注接種1週後 (Day8) までに
発現したAEを従属変数として、性別、年齢を共変量としたときの調整オッズ比

9日目以降の健康観察日誌記録

		1回目接種後		
		Day9	Day10	Day10 以降
日誌が回収できた人数		270人		
局所反応	発熱	0.37%	0.74%	0.37%
	発赤	4.07%	2.96%	1.85%
	腫脹	0.74%	0.74%	1.48%
	硬結	1.85%	1.85%	1.85%
	疼痛	5.19%	4.07%	2.22%
	熱感	0.00%	0.37%	0.37%
	かゆみ	1.85%	2.22%	1.85%
	頭痛	2.22%	1.11%	0.00%
全身反応	倦怠感	2.22%	1.85%	0.74%
	鼻水	0.37%	0.74%	0.37%

従属変数	1回目接種後 n=493	
	女/男	年齢
発熱	1,214 (0.830 - 1.776)	0.946 (0.930 - 0.961)
疼痛	2,683 (1.691 - 4.257)	0.970 (0.953 - 0.986)
倦怠感	1,893 (1.238 - 2.894)	0.938 (0.921 - 0.956)
頭痛	2,539 (1.702 - 3.788)	0.943 (0.927 - 0.960)
発赤	2,012 (1.285 - 3.152)	1.010 (0.992 - 1.028)
腫脹	2,201 (1.280 - 3.784)	1.002 (0.981 - 1.024)
硬結	1,714 (0.956 - 3.073)	1.001 (0.978 - 1.024)
熱感	2,742 (1.748 - 4.302)	0.982 (0.965 - 1.000)
かゆみ	3,059 (1.696 - 5.518)	1.008 (0.986 - 1.031)
鼻水	1,853 (1.184 - 2.900)	0.973 (0.956 - 0.992)

多重ロジスティック回帰分析 (強制投入法) SPSS ver.28
カッコ内は95%信頼区間

歳代	男		女		計
	人数	割合	人数	割合	
20歳代	32	20	52	52	104
30歳代	52	35	87	87	139
40歳代	100	52	152	152	252
50歳代	70	63	133	133	203
60歳代以上	37	32	69	69	106
計	291	202	493	493	786

【参考】
多重ロジスティック回帰分析においては調整オッズ比を自然対数化した係数 β (例えば β_1 は性別、 β_2 は年齢、 β_3 は年齢の二乗、 β_4 は年齢の三次、 β_5 は年齢の四次、 β_6 は年齢の五次、 β_7 は年齢の六乗、 β_8 は年齢の七乗、 β_9 は年齢の八乗、 β_{10} は年齢の九乗、 β_{11} は年齢の十乗) とした別に、 $p = 1 / (1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_{11} x_{11})))$ が従属変数の予測確率になりますので、調整オッズ比は従属変数の変化比率ではありません。

パキセブリア筋注

副反応疑い報告等一覧 PMDA報告症例 2021/11/10 現在

報告番号	副反応疑い/SAE症例番号	報告回数	疾患・症状名	年齢・性別	ワクチン 接種日(1回目)	ワクチン 接種日(2回目)	症状発現日	転帰	転帰日
PMDA報告症例なし									

副反応疑い報告等一覧 SAE (因果関係問わず)

報告番号	副反応疑い/SAE症例番号	報告回数	疾患・症状名	年齢・性別	ワクチン 接種日(1回目)	ワクチン 接種日(2回目)	症状発現日	転帰	転帰日
SAE1	SAE1	第1報	右脳内出血	50歳代男性	2021/9/7	-	2021/9/19 未回復	転帰	2021/9/25

パキセブリア筋注

Data Cutoff Date
2021/11/8 9:00

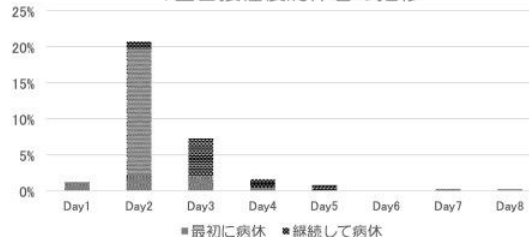
AEに対しての使用薬剤 (Day8まで)

薬剤名	1回目接種後	
日誌が回収できた人数	人数	割合
アセトアミノフェン	13人	2.64%
ロキソプロフェン	11人	2.23%
イブプロフェン	1人	0.20%
ジクロフェナック	1人	0.20%
アスピリン※	6人	1.22%

※パファリンはアスピリンとしてカウントしています

うちアセトアミノフェンとの重複
解熱鎮痛薬を飲んでいたら
1回目 28人 (5.68%)
うち2剤以上 4人

1回目接種後病休者の推移



1回目接種後病休日数と人数

病休日数	人数	割合
1	83	16.84%
2	26	5.27%
3	5	1.01%
4	2	0.41%
5	0	0.00%
6	0	0.00%
7	0	0.00%

23.53%

バキスゼブリア筋注 1回目接種後 n=493

※0.1%未満は頻度を省略

1回目接種後	5%以上	1%以上	0.1%以上	0.01%以上*	0.01%未満*
血液およびリンパ系障害			リンパ節症(0.81%),貧血(0.20%)		
心臓障害		動悸(1.01%)	頻脈(0.41%),不整脈(0.20%)		
耳および迷路障害			耳不快感(0.41%),耳痛(0.20%)		
眼障害			眼精疲労(0.41%),霧視(0.41%),眼痛(0.20%),眼瞼腫脹(0.20%),眼そつ痒症(0.20%)		
胃腸障害	悪心(6.09%)	下痢(3.45%),腹痛(1.62%)	上腹部痛(0.61%),歯痛(0.41%),嘔吐(0.41%),軟便(0.41%),腹部膨満(0.20%),下腹部痛(0.20%),消化不良(0.20%),口腔内出血(0.20%),口内炎(0.20%),口の感覚鈍麻(0.20%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	ワクチン接種部位疼痛(74.85%),倦怠感(68.15%),発熱(50.30%),ワクチン接種部位紅斑(19.88%),ワクチン接種部位熱感(20.69%),ワクチン接種部位腫脹(12.58%),ワクチン接種部位そつ痒感(11.16%),ワクチン接種部位硬結(10.34%),悪寒(8.32%)	熱感(1.62%),疼痛(1.62%),ワクチン接種部位内出血(1.22%)	無力症(0.81%),胸痛(0.61%),疲労(0.61%),異常感(0.61%),末梢性浮腫(0.41%),口渇(0.41%),顔面痛(0.20%),浮腫(0.20%),末梢腫脹(0.20%),限局性浮腫(0.20%),口渇感減少(0.20%),ワクチン接種部位不快感(0.20%)		
感染症および寄生虫症			鼻ヘルペス(0.20%)		
臨床検査			血圧上昇(0.20%),心拍数増加(0.20%)		
代謝および栄養障害		食欲減退(1.83%)			
筋骨格系および結合組織障害	関節痛(9.94%),筋肉痛(6.49%)	背部痛(2.64%),四肢痛(1.42%),四肢不快感(1.42%),筋骨格硬直(1.22%)	筋痙縮(0.61%),頸部痛(0.61%),筋骨格系胸痛(0.61%),運動機能障害(0.61%),筋骨格不快感(0.20%),筋浮腫(0.20%)		
神経系障害	頭痛(55.38%)	浮動性めまい(3.25%),感覚鈍麻(2.43%),傾眠(1.83%)	体位性めまい(0.61%),注意力障害(0.41%),味覚障害(0.41%),味覚不全(0.20%),頭部不快感(0.20%),過眠症(0.20%),片頭痛(0.20%),錯感覚(0.20%),坐骨神経痛(0.20%),肋間神経痛(0.20%)		
精神障害		不眠症(1.01%)	多幸気分(0.20%),易刺激性(0.20%),神経過敏(0.20%)		
腎および尿路障害			着色尿(0.20%),排尿困難(0.20%),尿異常(0.20%)		
生殖系および乳房障害			過少月経(0.20%),精巣痛(0.20%),性器分泌物(0.20%),性器出血(0.20%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏(20.28%)	呼吸困難(1.42%)	口腔咽頭痛(0.81%),咳嗽(0.41%),鼻閉(0.41%),くしゃみ(0.41%),喘息(0.20%),咽喉乾燥(0.20%),鼻出血(0.20%),過換気(0.20%),喀痰増加(0.20%),あくび(0.20%)		
皮膚および皮下組織障害		そつ痒症(1.22%)	多汗症(0.81%),冷汗(0.41%),湿疹(0.41%),蕁麻疹(0.41%),アトピー性皮膚炎(0.20%),発疹(0.20%)		
血管障害		ほてり(1.01%)	末梢冷感(0.20%)		
その他	病休(23.53%)				

欧州第Ⅲ相試験とH1N1インフルエンザワクチンとの相違

AZD1222 ウイルスベクターワクチン 筋注			H1N1pdmインフルエンザワクチン 不活化ワクチン 皮下注				
バキスゼブリア筋注コホート調査 2021年（順天堂,NHO,JCHO）			AZD1222 第Ⅲ相試験 2020年（欧州）		H1N1インフルエンザ 2009年（NHO） 22,112人		
	493人 1回目	7人 2回目	%				
			（発現例数/解析対象例数）				
発熱 （37.5℃以上）	50.3%	14.3%	発熱 （38.0℃以上）	7.1% (184/2,588)	1.2% (23/1,873)	発熱 （37.5℃以上）	3.1%
発熱 （38.0℃以上）	29.4%	0%	発熱 （38.0℃以上）	7.1% (184/2,588)	1.2% (23/1,873)	発熱 （37.5℃以上）	3.1%
接種部位反応	76.7%	28.6%	発熱 （38.0℃以上）	7.1% (184/2,588)	1.2% (23/1,873)	接種部位反応	69.9%
発赤	19.9%	14.3%	発赤	2.4% (63/2,623)	1.2% (23/1,877)	発赤	60.1%
疼痛	74.9%	28.6%	疼痛	51.2% (893/1,745)	27.0% (273/1,011)	疼痛	43.8%
腫脹	12.6%	0%	腫脹	2.8% (73/2,622)	1.4% (27/1,876)	腫脹	36.0%
硬結	10.3%	14.3%	硬結	2.6% (45/1,745)	0.7% (7/1,011)	硬結	0.7%
熱感	20.7%	0%	熱感	20.7%	0%	熱感	28.2%
かゆみ	11.2%	0%	かゆみ	11.2%	0%	かゆみ （中等度以上）	6.7%
全身症状	76.7%	42.9%	全身症状	76.7%	42.9%	全身症状	26.7%
倦怠感	68.2%	42.9%	倦怠感	68.2%	42.9%	倦怠感	19.0%
頭痛	55.4%	14.3%	頭痛	48.6% (1,291/2,655)	26.7% (514/1,922)	頭痛	14.1%
鼻水	20.3%	14.3%	鼻水	20.3%	14.3%	鼻水	10.4%

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00（1回目接種）
2021/11/10 9:00（2回目接種）



各種新型コロナワクチンにおける調査結果

	AZD1222 ウイルスベクターワクチン 筋注 バキスゼブリア筋注 コホート調査 2021年(順天堂,NHO,JCHO) 途中経過		BNT162b2 mRNAワクチン 筋注 コミナティ筋注 コホート調査 2021年(NHO,JCHO,JOHAS) 途中経過		mRNA-1273 mRNAワクチン 筋注 COVID-19ワクチンモデルナ筋注 コホート調査 2021年(NHO,JCHO,自衛隊病院) 途中経過			
	493人	7人	19,792人	19,592人	11,831人	10,207人		
	1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目		
発熱 (37.5℃以上)	50.3%	14.3%	発熱 (37.5℃以上)	3.3%	38.1%	発熱 (37.5℃以上)	7.1%	77.0%
発熱 (38.0℃以上)	29.4%	0%	発熱 (38.0℃以上)	0.9%	21.3%	発熱 (38.0℃以上)	2.3%	60.1%
接種部位反応	76.7%	28.6%	接種部位反応	92.5%	90.7%	接種部位反応	85.9%	88.4%
発赤	19.9%	14.3%	発赤	13.9%	15.9%	発赤	9.8%	25.7%
疼痛	74.9%	28.6%	疼痛	92.0%	89.5%	疼痛	84.6%	84.2%
腫脹	12.6%	0%	腫脹	12.5%	14.1%	腫脹	10.3%	20.1%
硬結	10.3%	14.3%	硬結	10.6%	10.1%	硬結	7.2%	10.9%
熱感	20.7%	0%	熱感	12.9%	19.0%	熱感	10.9%	32.1%
かゆみ	11.2%	0%	かゆみ	8.0%	11.9%	かゆみ	5.2%	13.9%
全身症状	76.7%	42.9%	全身症状	35.8%	75.3%	全身症状	32.0%	85.2%
倦怠感	68.2%	42.9%	倦怠感	23.2%	68.8%	倦怠感	25.7%	80.4%
頭痛	55.4%	14.3%	頭痛	21.4%	53.1%	頭痛	16.3%	64.1%
鼻水	20.3%	14.3%	鼻水	10.2%	14.4%	鼻水	5.5%	11.8%

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00 (1回目接種)
2021/11/10 9:00 (2回目接種)

Data Cutoff Date 2021/8/25

Data Cutoff Date 2021/10/15 9:00



国内第 I / II 相試験、欧州第 III 相試験との比較

AZD1222 (ウイルスベクターワクチン) 筋注

	バキスゼブリア筋注 コホート調査 2021年 (順天堂,NHO,JCHO)		AZD1222 第 I / II 相試験 2020年 国内			AZD1222 第 III 相試験 2020年 欧州		
	493人 1回目	7人 2回目	192人 1回目	176人 2回目	2,664人 1回目	1,925人 2回目	%	
						(発現例数/解析対象例数)		
発熱 (37.5℃以上)	50.3%	14.3%	発熱 (37.9℃以上)	9.9%	1.7%			
発熱 (38.0℃以上)	29.4%	0%				発熱 (38.0℃以上)	7.1% (184/2,588)	1.2% (23/1,873)
接種部位反応	76.7%	28.6%						
発赤	19.9%	14.3%	紅斑・発赤	0.5%	0.6%	発赤	2.4% (63/2,623)	1.2% (23/1,877)
疼痛	74.9%	28.6%	疼痛	52.1%	23.3%	疼痛	51.2% (893/1,745)	27.0% (273/1,011)
腫脹	12.6%	0%	腫脹	0.5%	0.6%	腫脹	2.8% (73/2,622)	1.4% (27/1,876)
硬結	10.3%	14.3%	硬結	2.1%	1.7%	硬結	2.6% (45/1,745)	0.7% (7/1,011)
熱感	20.7%	0%						
かゆみ	11.2%	0%				そう痒	10.5% (278/2,655)	8.4% (161/1,920)
全身症状	76.7%	42.9%						
倦怠感	68.2%	42.9%	疲労	28.1%	10.8%	疲労	49.6% (1,317/2,655)	26.8% (515/1,922)
頭痛	55.4%	14.3%	頭痛	25.0%	9.7%	頭痛	48.6% (1,291/2,655)	26.7% (514/1,922)
鼻水	20.3%	14.3%						

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00 (1回目接種)
2021/11/10 9:00 (2回目接種)

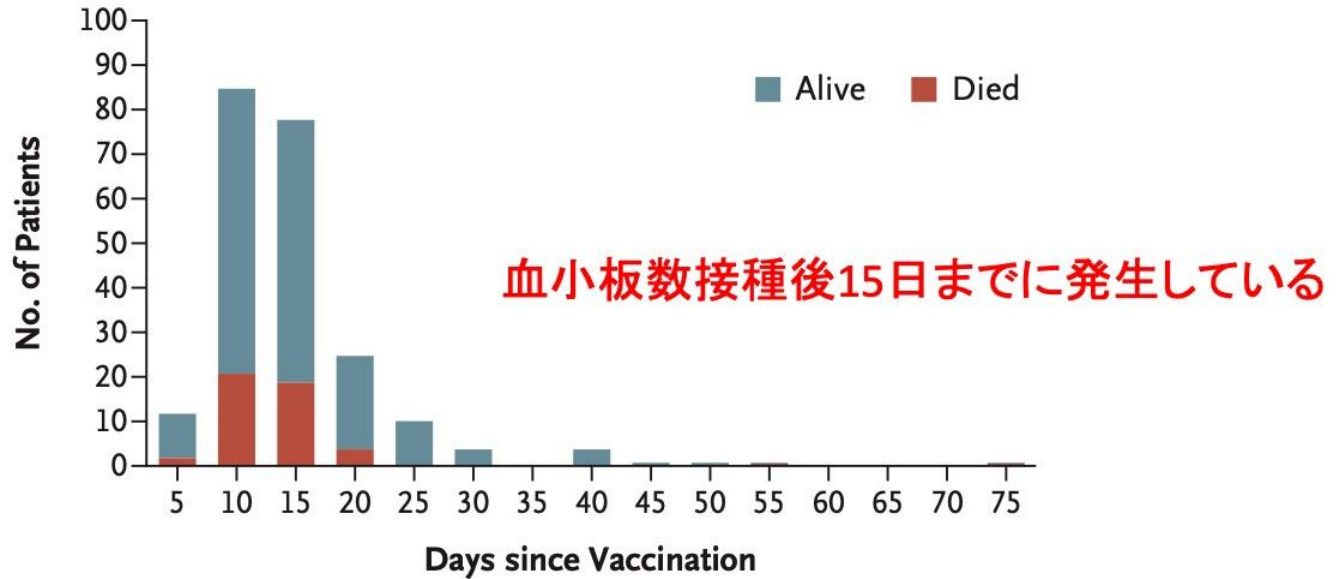


バキスゼブリア筋注 まとめ

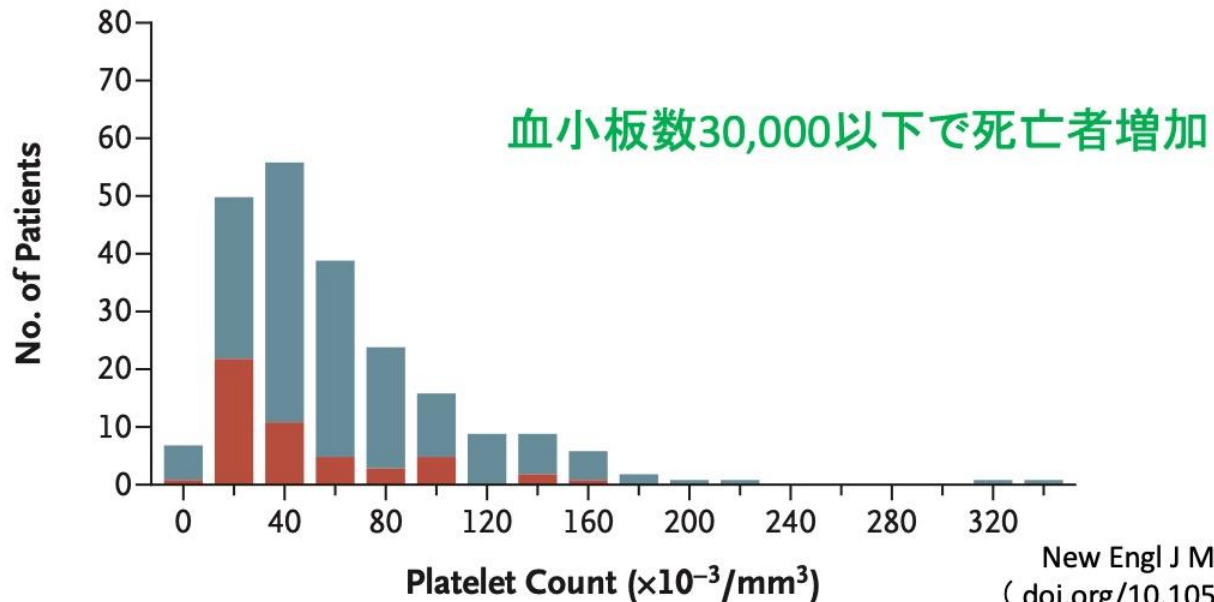
2021/11/10現在

- 5月21日に特例承認となり、8月3日に臨時接種の対象となった新型コロナワクチン「バキスゼブリア筋注」を、8月21日からコホート調査対象者に接種開始した。
- 11月9日15時現在、546人が1回目接種し、コホート調査に登録された。2回目接種は220人が接種した。
- 被接種者は20歳代が11.4%、30歳代が17.9%、40歳代が29.7%、50歳代が27.8%、60歳代が10.1%、70歳代が2.2%、80歳以上が0.9%、男性59.3%、女性40.7%、医師0.2%、看護師0.9%、薬剤師0.4%、介護系職員1.1%、事務22.2%、その他の職種75.3%であった。
- 1回目接種後1週間（Day8）までの日誌が回収できた493人では、発熱が50.3%にみられ、局所反応は疼痛が74.9%みられた。局所発赤は接種後2日後（Day3）をピークに14.4%にみられたが、接種後1週間（Day8）でも5%程度は残存していた。発熱、倦怠感、頭痛等は若い人に頻度が高かった。また、女性にAEの頻度が高かった。
- 1回目接種後、接種翌日を中心として23.5%の被接種者が病休を取得していた。病休日数は、病休を取得した人のうち94.0%が2日以内であった。
- 2回目接種後1週間（Day8）までの日誌が回収できた7人では1回目接種後よりもAEの頻度が低いように見受けられた。
- コホート調査に登録された方において、SAE報告が1例発生しているが、現時点では、PMDAに報告が必要な副反応疑いは発生していない。

Baseline Distribution of Variables in Patients with Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT).

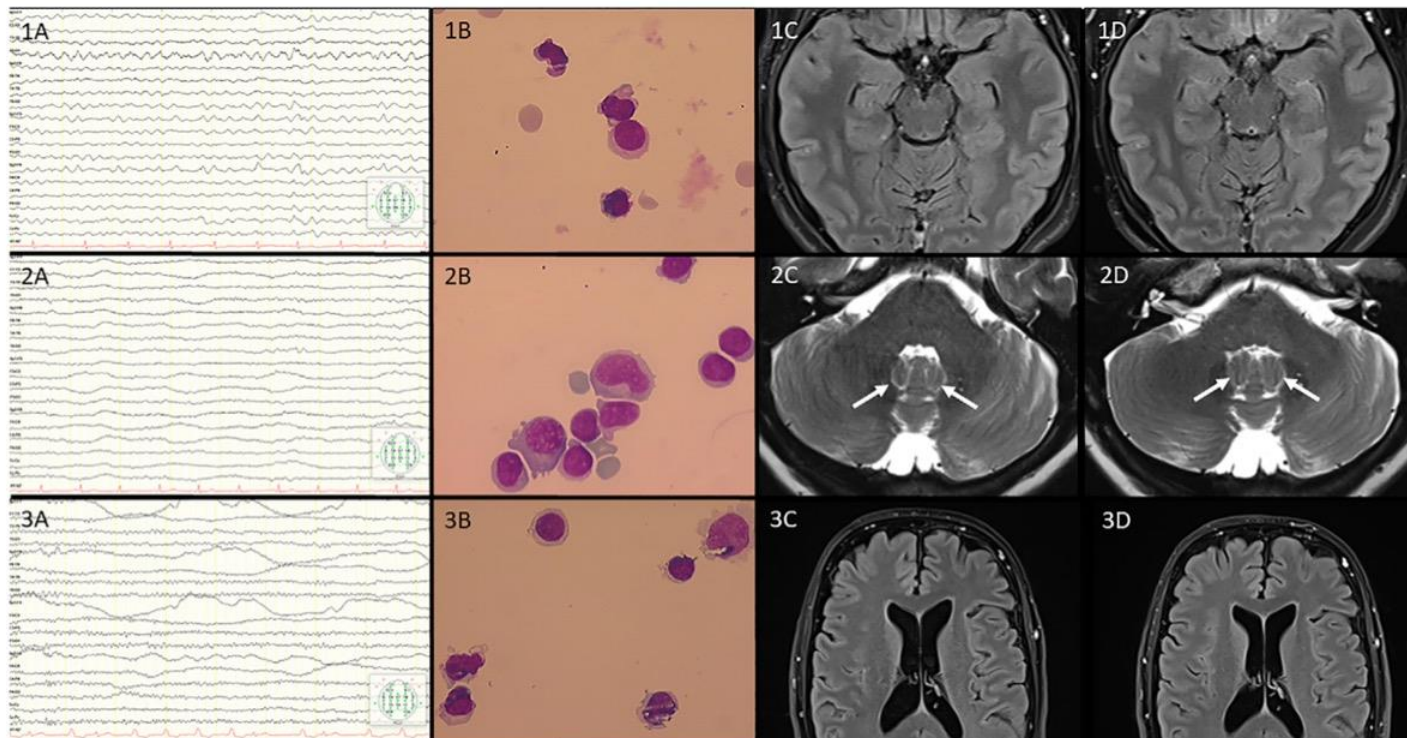


C



Post-vaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19

ワクチン接種後, 7日から11日以内に脳炎が出現



21歳女性
接種後 発熱・倦怠感→回復
05日目: 頭痛, 注意力↓,
11日目: 入院

63歳女性
02日目: 血栓症, 歩行↓, 痙攣
07日目: 入院

63歳男性
08日目: 発熱・失語

FIGURE: First Patient 1A-D, Second Patient 2A-D, Third Patient 3A-D (1A to 3A): Representative electroencephalographic recordings from all three patients using A-P (anterior-posterior) longitudinal bipolar montage (sensitivity 7 mcV/mm; filter 1 to 70 Hz; interval between 2 vertical lines: 0.3 seconds). (1B to 3B): Representative images of CSF cytology demonstrating lymphocytic dominance. (1C-D to 3 C-D): Representative T2w (2C-D) and FLAIR MR Images (1C-D, 3C-D) on admission (C) as well as at 2-4 months follow-up (D). Zoomed views were chosen according to the very clinical symptoms described, e.g. showing normal appearance of the fastigial nucleus (arrows in 2C-D). No imaging evidence of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) was depicted. [Color figure can be viewed at www.annalsofneurology.org]

ChAdOx1接種後脳炎は79例, 8/1000万dose

Guillain–Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination

Ann Neurol. June 10, 2021 (doi.org/10.1002/ana.26144)

アストラゼネカワクチンの接種後3週間以内にギランバレー症候群 (GBS)の亜型である両側顔面神経麻痺(異常感覚を伴う)が4例発生した。

Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine

Ann Neurol. June 10, 2021 (doi.org/10.1002/ana.26143)

インド・ケララ州の3地区で約150万人がワクチン接種を受け、うち80%以上(120万人)がアストラゼネカワクチンであった。この集団において、2021年3月中旬～4月中旬の4週間に、初回接種から2週間以内にギランバレー症候群が7例認められた

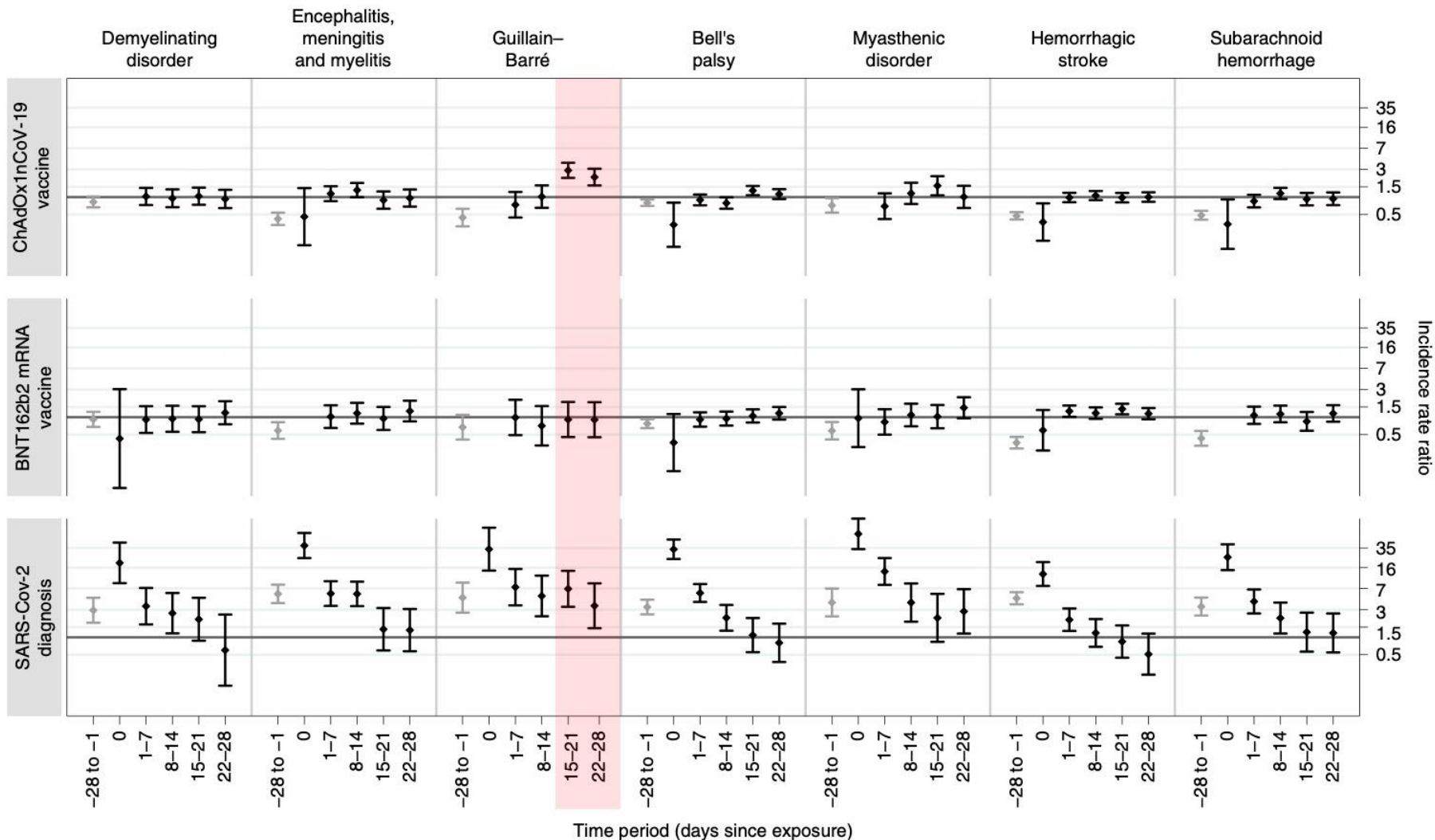


Fig. 1 | IRRs and 95% CIs for neurological outcomes following ChAdOx1nCoV-19 vaccination, BNT162b2 vaccination and positive SARS-CoV-2 test. The IRRs are presented for pre-defined risk periods (0, 1-7, 8-14, 15-21 and 22-28 days) after each exposure and for the pre-risk period (28 days prior to exposure) and computed using a population of $n = 32,553,534$ vaccinated individuals. The horizontal bold line indicates an IRR of 1.

ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症 (VITT) による 脳静脈洞血栓症 (CVST) 患者の死亡率が減少

Patients with CVST after adenoviral vector
vaccination
N = 266

	Until 28 March N = 99	After 28 March N = 167
Age, median (IQR), years	46 (33–57) [†]	46 (37–55) [‡]
Female sex, n/N (%)	83/99 (84)	108/167 (65)
Intracranial haemorrhage at baseline, n/N (%) ^a	28/79 (35)	43/144 (30)
Confirmed COVID-19 infection, n/N (%) ^b	1/99 (1)	2/167 (1)
Lowest reported platelet count, median (IQR), ×10 ⁹ /L	27 (14–60) ^{††}	42 (20–65) ^{‡‡}
Mortality, n/N (%)	47/99 (47) ^c	36/167 (22) ^c

Note: Number of missing values: [†]18; [‡]29; ^{††}17; ^{‡‡}46.

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; CVST, cerebral venous sinus thrombosis; IQR, interquartile range.

^aMissing cases (N = 43) had an intracranial haemorrhage with an unknown onset date.

^bOne patient had a COVID-19 infection prior to CVST onset; the date of COVID-19 infection onset was unknown in the other two patients.

^cp < 0.001.

アストラゼネカ社製 COVID-19 ワクチン接種者の献血受入に向けた検討について（案）

1 検討にあたっての基本的な考え方

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限期間の検討にあたっては、主に「献血者の安全性」「血液製剤の安全性」「血液確保への影響」の3点を考慮する必要があると考える。

特に、献血者の安全性を考慮するうえでは、国内外における報告内容を踏まえ、ワクチン接種後の有害事象の発現状況に留意する必要があるとあり、とりわけ、アストラゼネカ社製のワクチン（ChAdOx1 nCoV-19）については、接種後の血栓塞栓症の発症リスク、発症時期を十分考慮し、関連するガイドライン等の内容も踏まえて、当該ワクチン接種者の採血制限期間を検討する必要があると考える。

さらに、アストラゼネカ社製のワクチンについては、現状の規模やペースで国内における接種が進むのであれば、血液確保への影響は軽微であると考えられるため、献血者及び受血者（血液製剤）の安全性を重視し、接種者の採血制限期間を検討する必要があることに加え、ワクチン接種後の有害事象の初発時期や発現持続期間に関する国内外のデータを踏まえたうえで、それらの有害事象と採血による有害事象を明確に区別できるよう、それに適した採血制限期間を慎重に検討することが必要であると考えられる。

2 献血者の安全性への影響【別添資料①、②、③及び各引用文献参照】

当該ワクチンの接種後に、以下の症状（副反応）の発現が認められている。

（1）血栓塞栓症（きわめて稀、明確な頻度不明）

アストラゼネカ社製ワクチンにおいては、ウイルス蛋白や free DNA を含むワクチン関連物質の何れかが血小板第4因子（platelet factor 4: PF4）と結合することで PF4 に構造変化を来し、新たな抗原性を提示することで、血小板活性化能を持つ抗 PF4 抗体が誘導され、血栓塞栓症を発症すると推定される[1]。

新型コロナワクチン接種後のワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis: VITT）発症患者の現時点における最大規模の情報を集めた（n=220）論文では、若年者の発症が多く、50歳未満での発症割合は1:50,000であり、発症患者全体の死亡割合は22%であったと報告されている[2]。発症患者の97%は、ワクチン接種後5日目から30日目以内に発症しており、残りの3%は、30日目以降48日以内に発症したと報告されているが、これらはすべて、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症や肺塞栓症）の発症で発見されている[2]ことを考えると、30日目までにすでに発症しているものの、症状が顕在化したのが、30日目以降であった可能性が高いと考えられる。

また、VITTの病因として、autoimmune heparin-induced thrombocytopenia (aHIT) に近い免疫応答が起こることが指摘されている。実際、血小板活性化能を持つ IgG 抗

体（抗 PF4 抗体）が病因にもかかわらず、通常の獲得免疫応答とは異なり、ワクチン接種後 5 日目から IgG 抗体が産生され、発症している。さらに、患者の持つ血小板活性化能を有する抗 PF4 抗体（IgG 抗体）は一過性にのみ存在し、12 週以上観察を続けられた患者において 90%以上の患者で、中央値として 12 週（約 3 か月）で陰性化していたと報告されている[3]。VITT 発症の免疫応答として、獲得免疫とは異なり、T-cell independent innate immune response の関与が示唆され、ワクチン接種による抗原刺激、炎症などによって、免疫寛容状態にあった抗 PF4 抗体産生能を持つ B cell の免疫応答が解除され、直ちに IgG 抗体を産生しているものと推定される。T-cell independent innate immune response は、明確な免疫記憶を持たない特徴を有し、VITT 発症患者でも、抗 PF4 抗体が消失したあとは、血栓塞栓症の発症リスクはなく、さらに COVID-19 ワクチン（mRNA ワクチン）の追加接種が可能であるとされる。実際、少数例（n=5）であるものの、再接種後の VITT の再発は認められなかったと報告されている[3]。

ただし、VITT 患者の持つ抗 PF4 抗体の血小板活性化能が非常に強い場合には、後日、血小板減少を再発した非常にまれな症例の報告[3]もあり、30 日を超えて症状が「再発」する可能性は完全には否定できないものと考えられる。

現在までの VITT の報告をまとめると以下のように要約できる。

- ・血小板減少症を伴う血栓症（一部には出血が伴う）を発症
- ・脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症等のまれな静脈血栓症や動脈血栓症を発症
→多くは接種後 14 日以内に発現しており、致命的転帰の症例も認められている。
→「アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第 2 版」においては、海外の報告や提言を参考に、ワクチン接種後の TTS（血小板減少を伴う血栓症）*の発症時期を 4-28 日（ワクチン接種日を 0 日とする）としている。[*：VITT（ワクチン誘因性免疫性血栓性血小板減少症）と同義語]
→VITT の現時点で最多の症例を集めた英国からの報告[2]においては、definite or probable VITT の 220 症例中、その 97%はワクチン接種後 5 日目から 30 日目までに発症し、残り 3%は接種後 30 日から 48 日までに発症した。30 日目以降 48 日以内に発症した 3%の症例は、すべて、静脈血栓症（深部静脈血栓症や肺塞栓症）の発症で発見されていることを考えると、30 日目までに発症しているものの、症状が顕在化したのが、30 日目以降であった可能性が高いと考えられる。

（2）ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

「バキスゼブリア筋注適正使用ガイド」によれば、2021 年 1 月 31 日までの海外での市販後（緊急使用許可）において、ショック、アナフィラキシーに関連する有害事象は 42 例（重篤 36 例、非重篤 6 例、死亡例なし）48 件報告されている。（期間中の累計推定出荷数量：44,496,140 回接種分）

また、接種から発現までの日数は、接種後 1 日未満（接種日当日）27 例、1 日 8 例、2 日 1 例、4 日 1 例、5 日 1 例、不明 4 例となっている。

海外市販後に報告された本剤接種後のアナフィラキシー関連事象

事象名	発現件数
蕁麻疹	14
アナフィラキシー反応	12
口唇腫脹	5
舌腫脹	3
血管浮腫	3
ショック	2
顔面腫脹	2
眼部腫脹	2
口腔腫脹	2
眼窩周囲腫脹	2
咽頭腫脹	1

(3) その他の副反応（それぞれの頻度）

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
血液			リンパ節症	
精神神経系	頭痛 ^{a)} (51.1%)		浮動性めまい、傾眠	
消化器	悪心 ^{a)} (20.5%)	嘔吐 ^{a)}	下痢、腹痛	
皮膚			多汗症、そう痒症、発疹、蕁麻疹(0.1%未満)	
筋・骨格系	筋肉痛 ^{a)} (43.5%)、 関節痛 ^{a)} (26.6%)	四肢痛		
局所症状(注射部位)	注射部位圧痛 ^{a)} (62.9%)、注射部位疼痛 ^{a)} (54.7%)、注射部位熱感 ^{a)} (17.9%)、注射部位挫傷 ^{a)} (17.9%)、注射部位そう痒感 ^{a)} (13.1%)	注射部位腫脹 ^{a)} 、注射部位発赤 ^{a)} 、注射部位硬結 ^{a)}		
全身症状	疲労 ^{a)} (51.6%)、倦怠感 ^{a)} (43.8%)、発熱感 ^{a)} (33.5%)、悪寒 ^{a)} (31.0%)、発熱 ^{a)}	無力症	インフルエンザ様疾患	血管性浮腫

a)臨床試験において、被験者日誌により収集した副反応の発現割合

注)本剤をSD、SDSD 及びSDLDレジメンで接種されたデータに基づく

→接種後 4～28 日後は、重度もしくは持続的な頭痛、霧視、錯乱、痙攣発作、息切

れ、胸痛、下肢膨張、下肢痛、持続的な腹痛、接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状に注意する必要があるとされている。

→「アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第2版」においては、「TTS ではないワクチンに関連する典型的な副反応（接種部位の疼痛や圧痛、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒、発熱、嘔吐など）はワクチン接種後 2-3 日以内に生じると言われている」との記載がある。

3 血液製剤の安全性への影響【別添資料②、④及び各引用文献参照】

海外の市販後調査において、本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が認められた症例における病因は、血小板第4因子（PF4）に対する抗体（抗 PF4 抗体）が産生され、保持する抗体が強い血小板活性化を示すことであることが指摘されている。

→仮に VITT を発症した人が献血した場合、血液製剤中に抗 PF4 抗体が含まれ、受血者の血小板などの活性化やそれに伴う血栓症を引き起こす可能性は、理論的には完全には否定できない。実際、VITT の治療として、血漿交換を5回行った症例において、血漿交換による希釈後も、血小板活性化能を持つ抗 PF4 抗体が残存していたとの報告 [4]があり、この推定を支持すると考えられる。しかしながら、VITT を発症した人は体調不良（重度で持続する頭痛、視覚異常、下肢痛、下肢膨張、腹痛、点状出血等）の自覚症状があるため、献血会場に来場することは少ないと考えられることに加え、仮に来場したとしても、問診時の確認により、前述の自覚症状を踏まえ、採血対象者から除外されることになるため、輸血により受血者が血栓症を引き起こす可能性は極めて低いと考えられる。

さらに、「VITT を起こしているが気づいていない人（無症候患者など）」が献血し、血液製剤中に抗 PF4 抗体が含まれていたとしても、その際は、当該献血者の持つ抗 PF4 抗体の持つ血小板活性化能は、症状が顕在化するに至るほど強くないと推定されるとともに、当該ワクチン接種後6週間が経過していれば、献血者における抗 PF4 抗体の血小板活性化能は大きく低下していると考えられる（VITT 患者の保有する血小板活性化能をもつ抗 PF4 抗体（IgG 抗体）は、一過性にのみ存在し、12週以上観察を続けられた患者のうち 90%以上の患者で、中央値として12週（約3カ月）で陰性化する [3]）ことから、受血者が血栓症を発症するリスクは極めて低いものとする。

以上より、ECDC（欧州疾病予防管理センター）の「血栓症を起こすのは、あくまでも理論的可能性であり採血してよい」という判断は、妥当な結論であると考えられる。

4 血液確保への影響【別添資料⑤参照】

血液確保への影響については、主として、当該ワクチンの接種対象者数、接種ペース及び採血制限期間に左右されるが、接種の規模やペースが現状のままであり、採血制限期間が8週間程度であれば、血液確保に対する大きな影響はないものとする。

5 その他参考情報

(1) 当該ワクチン接種後の特徴的な副反応である血栓症の日赤の問診における取り扱い

以下の既往歴の申告があった場合は、採血不可としている。

- ・脳静脈洞血栓症
- ・静脈血栓塞栓症
- ・深部静脈血栓症
- ・肺血栓塞栓症
- ・特発性血栓症
- ・ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）

(2) 英国（AZ ワクチンを多く使用）における当該ワクチン接種後の献血延期状況 （Coronavirus COVID-19 updates - NHS Blood Donation より）

以下のとおり、コロナワクチン接種者の採血制限期間を定めている。

- ・ワクチン接種後に副反応のない場合：接種後 7 日経過後
- ・ワクチン接種後に副反応があった場合：回復後 28 日経過後

6 まとめ

献血者の安全性への影響の点では、VITT の病因、病態、「バキスゼブリアの添付文書」、
「バキスゼブリア筋注適正使用ガイド」及び英国からの報告を踏まえた場合、当該ワクチン
接種後の副反応のうち、VITT については接種後 6 週間までに発症していなければ、そ
の後に発症する可能性は極めて少ないと考えられる。

それに加え、VITT 発症症例では、接種後 6 週間までに（きわめて稀ではあるが、接種
後 6 週間以降 48 日目まで、症状が顕在化する症例はあるものの）、血栓症の存在を示唆
する自覚症状（重度で持続する頭痛、視覚異常、下肢痛、下肢膨張、腹痛、点状出血等）
が生じると考えられ、そのような健康状態で献血会場に来場する可能性は少なく、仮に来
場したとしても、問診時の確認により、採血対象者から除外される。

さらに、ショック、アナフィラキシーについては概ね接種後 5 日以内に、重度または持
続的な頭痛をはじめとする「その他の副反応」については、接種後 28 日以内に発症する
と報告されている。

また、血液製剤の安全性への影響の点では、VITT を発症した人が献血した場合、血液
製剤中に抗 PF4 抗体が含まれ、特に抗 PF4 抗体が強い活性を持つ場合には、受血者の血
小板の活性化やそれに伴う血栓症を引き起こす可能性は、理論的に完全には否定できな
い。しかしながら、あくまでも理論上のリスクであり、極めて低いリスクであると考えら
れ、現時点までにそのような報告はない。よって、ECDC（欧州疾病予防管理センター）
の「血栓症を起こすのは、あくまでも理論的可能性であり採血してよい」という判断は、
極めて妥当な結論であると考えられる。

なお、献血協力への影響の点では、当該ワクチンの国内における接種の規模やペースが

現状程度であれば、その影響は軽微であると考えられる。

留意項目	具体的な留意事項	判断材料
献血者の 安全性	血栓症、血栓塞栓症	<バキスゼブリア筋注の「添付文書」> 多くは接種後 14 日以内に発症 <英国 (NEJM) からの報告> 接種後 5 日～30 日に発症：97% 接種後 31 日～48 日に発症：3%
	ショック、アナフィラキシー	<バキスゼブリア筋注適正使用ガイド> 接種後 0 日～5 日に発症：38 例 不明：4 例
	その他の副反応	<バキスゼブリア筋注の「添付文書」> 接種後 4～28 日に発症 <アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン 接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診 断と治療の手引き・第 2 版> 接種後 2 日～3 日に発症
血液製剤 の安全性	血液製剤中の抗 PF4 抗体が引き 起こす血栓症	理論上のリスクにとどまると考えられて おり、現在まで報告がない
血液確保 への影響	当該ワクチンの接種対象者数	現状のままであれば影響は軽微
	当該ワクチンの接種ペース	現状のままであれば影響は軽微

以上の点を考慮した場合、当該ワクチン接種者の採血制限期間については、血液製剤の安全性への影響を最優先に考慮し、以下の(1)及び(2)のとおりとするとともに、(1)については、ア～ウのいずれかの案としてはどうか。

ただし、上記の情報は海外における報告事例に基づく内容であるため、国内における接種後の知見が集積されているのであれば、当該情報を考慮する必要があると考える。

(1) 原則

- ア 接種後 6 週間 (42 日) 経過後
(献血血液中の抗 PF4 抗体の血小板活性化能の低下期間に基づく)
- イ 接種後 48 日経過後
(英国からの接種後副反応の発現時期に関する報告に基づく)
- ウ 接種後 8 週間 (56 日) 経過後
(当該ワクチンの接種間隔の推奨期間に基づく (副反応の多くは 1 回目の接種後))

(2) 接種後に VITT を発症した又は発症が疑われる場合

受入不可とする。(永久不適か期間限定不適かは要検討)

7 関連基準の整理（提案）

今後、新たなワクチンの国内での使用が開始され、その都度、当該ワクチン接種者の採血制限期間を設定する形とした場合、結果として基準が細分化され、献血会場で混乱が生じることが懸念される。そのため、献血者の理解や現場での運用を考慮した場合、採血に関する基準については、可能な限り、わかりやすい内容とすることが望ましいと考える。

その一方、ワクチンについては、製品毎にそれぞれ特性が異なることに加え、使用開始から一定期間が経過するまでは、接種後の有害事象等に関する情報も十分集まらない傾向にある。そのため、当該ワクチン接種者の採血制限期間を検討するうえでは、慎重な判断を行わざるを得ない面があることに加え、国内での使用予定量等も併せて考慮する必要があることから、既定の基準に当初から適合させることは難しく、個々に採血制限期間を設けざるを得ない面もあると考える。

以上の点を踏まえ、国内で新たなワクチンの使用が開始された場合は、その特性や使用予定量等も踏まえ、当該ワクチン固有の採血制限期間を一度設けたうえで対象者の献血受入を開始し、一定期間が経過し、関連情報が集積され、当該ワクチンに関する理解が十分進んだ後に、改めてワクチンの種類（特性）ごとに分類を行い、関連基準を整理する「二段階」の対応としてはどうか。

（参考資料）

- ① バキスゼブリア筋注の添付文書（アストラゼネカ株式会社）
- ② バキスゼブリア筋注のガイドライン（アストラゼネカ株式会社、MeijiSeika ファルマ株式会社）
- ③ アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第2版（2021年6月）（日本脳卒中学会、日本血栓止血学会）
- ④ Suspected-adverse-reactions-to-COVID-19-vaccination-and-safety-of-SoHO (ECDCの見解)
- ⑤ アストラゼネカ社製ワクチン接種状況による献血者への影響数（日本赤十字社血液事業本部）

（引用文献）

- [1] Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384: 2092-101. 10.1056/NEJMoa2104840.
- [2] Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, Rampotas A, Ambler G, Makris M. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1680-9. 10.1056/NEJMoa2109908.
- [3] Schonborn L, Thiele T, Kaderali L, Greinacher A. Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1815-6. 10.1056/NEJMc2112760.

- [4] Patriquin CJ, Laroche V, Selby R, Pendergrast J, Barth D, Cote B, Gagnon N, Roberge G, Carrier M, Castellucci LA, Scarvelis D, Mack JP. Therapeutic Plasma Exchange in Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021; 385: 857-9. 10.1056/NEJMc2109465.

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン
(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：6カ月

生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品^(注)

バキスゼブリアTM筋注

VaxzevriaTM Intramuscular Injection

承認番号	30300AMX00267
販売開始	2021年5月

注意—医師等の処方箋により使用すること

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集中である。

本剤の使用にあたっては、あらかじめ被接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種すること。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告すること。なお、本剤の製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照すること。

2. 接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者[8.5、9.1.6、11.1.1参照]
- 2.4 SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある者[8.8、11.1.2、15.1参照]
- 2.5 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のアミノ酸配列をコードする遺伝子を組み込んだサルアデノウイルスをヒト胎児腎由来細胞で増殖させ、精製後、安定剤を添加して調製した注射液である。

3.2 組成

有効成分	1バイアル(5mL)中 コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) 5×10^{11} ウイルス粒子量
添加剤	1バイアル(5mL)中 L-ヒスチジン6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物2mg、塩化ナトリウム10mg、塩化マグネシウム1mg、エドト酸ナトリウム水和物0.2mg、精製白糖375mg、無水エタノール20mg、ポリソルベート80 5mg

3.3 製剤の性状

性状	無色～褐色の澄明～乳白光を呈する液
pH	約6.6
浸透圧比	約1.5

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は2回接種により効果が確認されていることから、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。
- 7.2 本剤について最大の効果を得るためには8週以上の間隔において接種することが望ましい。[17.1.2参照]
- 7.3 本剤の接種は18歳以上の者に行う。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]
- 8.3 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
- 8.4 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう指導すること。
- 8.5 本剤接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。本剤の初回接種時にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、本剤2回目の接種を行わないこと。[2.3、9.1.6、11.1.1参照]
- 8.6 本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれに脱髄疾患が報告されている。被接種者に対しては、脱髄疾患が疑われる症状(運動障害、感覚障害、筋力低下、膀胱直腸障害、視力障害等)が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- 8.7 本剤と他のSARS-CoV-2ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。
- 8.8 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められている。この中には、脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれている。多くは本剤接種後14日以内に発現しており、致命的転帰の症例も報告されている。血栓塞栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する者への接種にあたっては、予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮すること。また、被接種者に対しては、特に本剤接種の4～28日後は重度もしくは持続的な頭痛、霧視、錯乱、痙攣発作、息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛、あるいは接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状に注意し、これらの症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるように指導すること。[2.4、11.1.2、15.1参照]

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2参照]

9.1.1 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

筋肉注射部位の出血や内出血のおそれがある。

9.1.2 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

本剤に対する免疫応答が低下する可能性がある。

9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

9.1.4 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.5 過去に痙攣の既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 [2.3、8.5、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明） [2.3、8.5、9.1.6参照]

11.1.2 血栓症・血栓塞栓症（脳静脈血栓症・脳静脈洞血栓症、内臓静脈血栓症等）（頻度不明）

血小板減少を伴うことがある。 [2.4、8.8、15.1参照]

11.2 その他の副反応

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
血液			リンパ節症	
精神神経系	頭痛 ^{a)} (51.1%)		浮動性めまい、傾眠	
消化器	悪心 ^{a)} (20.5%)	嘔吐 ^{a)}	下痢、腹痛	
皮膚			多汗症、そう痒症、発疹、蕁麻疹 (0.1%未満)	
筋・骨格系	筋肉痛 ^{a)} (43.5%)、関節痛 ^{a)} (26.6%)	四肢痛		
局所症状(注射部位)	注射部位圧痛 ^{a)} (62.9%)、注射部位疼痛 ^{a)} (54.7%)、注射部位熱感 ^{a)} (17.9%)、注射部位挫傷 ^{a)} (17.9%)、注射部位そう痒感 ^{a)} (13.1%)	注射部位腫脹 ^{a)} 、注射部位発赤 ^{a)} 、注射部位硬結 ^{a)}		
全身症状	疲労 ^{a)} (51.6%)、倦怠感 ^{a)} (43.8%)、発熱感 ^{a)} (33.5%)、悪寒 ^{a)} (31.0%)、発熱 ^{a)}	無力症	インフルエンザ様疾患	血管性浮腫

a) 臨床試験において、被験者日誌により収集した副反応の発現割合

注) 本剤をSD、SDSD 及びSDLDD レジメンで接種されたデータに基づく

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。

14.1.2 本剤1バイアルには10回接種分が含まれる。

14.1.3 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 一度針をさしたものは、遮光して、室温保存では6時間以内、2～8℃保存では48時間以内に使用すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 通常、三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。

14.2.2 筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。

- 神経走行部位を避けること。

- 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.2.3 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えること。

14.2.4 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外の市販後において、本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症が認められた症例で、ヘパリンと血小板第4因子の複合体に対する抗体(HIT抗体)が高値であったとの報告がある。^{1)、2)} [2.4、8.8、11.1.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験(D8111C00002試験)

18歳以上の男女256例(本剤群及びプラセボ[生理食塩水]群)を対象とした無作為化比較対照二重盲検試験³⁾において、本剤の標準用量(5×10¹⁰ vp)を2回(SDSD)筋肉内に4週間間隔で接種した。18～55歳の男女128例、56～69歳の男女86例、70歳以上の男女42例が含まれた。

(1) 免疫原性

18～55歳の男女128例(本剤群96例、プラセボ群32例)及び56歳以上の男女128例(本剤群96例、プラセボ群32例)のうち、本剤の2回目接種を完了したそれぞれ83例及び91例を対象に免疫原性を評価した。2回目接種後28日におけるSARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質抗原に対する抗体応答率^{注)}は、18～55歳及び56歳以上のいずれも100%、抗体価の幾何平均値(GMT)はそれぞれ14,986.27及び12,824.27AU/mLであった。2回目接種後28日におけるSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率^{注)}は、18～55歳及び56歳以上でそれぞれ67.5%及び57.0%、GMTはそれぞれ107.30及び90.00であった。

注) 抗体応答率は、接種後の抗体価が初回接種前の4倍以上に上昇した被接種者の割合を示す。なお、SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質抗原に対する抗体はマルチプレックスイムノアッセイにより、SARS-CoV-2に対する中和抗体は偽型ウイルス中和分析法によりそれぞれ測定した。

(2) 安全性

18歳以上の男女256例(本剤群192例、プラセボ群64例)を対象に治験薬接種後6日間(接種日含め7日間)、被験者日誌により収集した副反応を評価した。本剤1回又は2回接種後の副反応の発現割合は、局所66.1%及び全身59.9%であり、主な副反応は表1のとおりであった。これらの事象のうち、1回目接種後の全ての事象の発現日(中央値)は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛4日、注射部位疼痛3日、筋肉痛2日、その他の事象は1日であった。2回目接種後の発現日(中央値)は発熱は接種当日、その他の事象は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛及び筋肉痛2日、その他の事象は1日であった。

表1 接種後6日間の主な副反応(特定有害事象)の発現状況(本剤の発現割合が10%以上の事象)

	接種回数	発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			プラセボ群		
		評価例数	全体	Grade3以上 ^{a)}	評価例数	全体	Grade3以上 ^{a)}
注射部位疼痛	1	192	100(52.1)	1(0.5)	64	4(6.3)	0
	2	176	41(23.3)	0	61	2(3.3)	0
注射部位圧痛	1	192	85(44.3)	2(1.0)	64	3(4.7)	0
	2	176	60(34.1)	0	61	2(3.3)	0
筋肉痛	1	192	68(35.4)	3(1.6)	64	3(4.7)	0
	2	176	29(16.5)	0	61	3(4.9)	0
倦怠感	1	192	67(34.9)	3(1.6)	64	3(4.7)	0
	2	176	19(10.8)	0	61	3(4.9)	0
疲労	1	192	54(28.1)	3(1.6)	64	6(9.4)	0
	2	176	19(10.8)	0	61	3(4.9)	0
頭痛	1	192	48(25.0)	4(2.1)	64	2(3.1)	0
	2	176	17(9.7)	0	61	5(8.2)	0
悪寒	1	192	38(19.8)	4(2.1)	64	0	0
	2	176	1(0.6)	0	61	0	0
発熱 ^{b)}	1	192	19(9.9)	4(2.1)	64	0	0
	2	176	3(1.7)	0	61	1(1.6)	0

a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる等)」以上として報告された事象

b) 37.9℃以上、39.0℃以上の場合、重症度が重度(Grade3)以上とした

17.1.2 海外試験(COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験を用いた併合解析)

無作為化比較対照盲検試験4試験を対象に、併合解析(中間解析及び主要解析)により本剤の評価を行った。本項では、表2を除き、主要解析時点のデータ⁴⁾を示す。18歳以上の男女24,257例が無作為割付され、24,244例が本剤又は対照薬[4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水]を筋肉内に1回又は3~28週間間隔で2回接種した。

(1) 予防効果

初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、本剤をSDSD、又は1回目低用量(2.2×10¹⁰ vp)及び2回目標準用量(LDSD)で2回接種した男女8,597例、及び対照薬群男女8,581例を対象に有効性を評価した。本剤群には、18~64歳91.8%、65歳以上8.2%、女性56.0%、白人74.9%、黒人10.1%、アジア人3.7%が含まれた。主要解析時点の追跡期間の中央値は、初回接種後4.7カ月、2回接種後2.7カ月であった。

有効性の主要評価項目は、初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、2回目の接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19(37.8℃以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失の少なくとも1つの症状を有する症例)とした。解析結果は、表2のとおりであった。探索的解析により、本剤の接種間隔が長いほど抗体応答が増加し、有効率が上昇する傾向が認められた(表3)。

表2 COVID-19に対する有効率(中間解析及び主要解析)

	本剤群		対照薬群 ^{a)}		有効率(%)
	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	
中間解析(COV002試験及びCOV003試験 ^{b)})					
主要解析の対象集団(SDSD + LDSD)※					
COVID-19 ^{c)}		30(0.52)	101(1.73)		70.42(54.84,80.63) ^{f),g)}
入院 ^{c),d)}	5,807	0	5,829	5(0.09)	100(-9.44,NE) ^{h),i)}
重症COVID-19 ^{c),e)}		0	1(0.02)		100(-3860.07,NE) ^{h),i)}
承認用量の対象集団(SDSD)					
COVID-19 ^{c)}		27(0.61)	71(1.59)		62.10(39.96,76.08) ^{f),g)}
入院 ^{c),d)}	4,440	0	4,455	4(0.09)	100(-51.72,NE) ^{h),i)}
重症COVID-19 ^{c),e)}		0	0		-

	本剤群		対照薬群 ^{a)}		有効率(%)
	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	
主要解析(COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験 ^{b)})					
主要解析の対象集団(SDSD + LDSD)※					
COVID-19 ^{c)}		84(0.98)		248(2.89)	66.73(57.41,74.01) ^{f),j)}
入院 ^{c),d)}	8,597	0	8,581	9(0.10)	100(50.19,NE) ^{h),i)}
重症COVID-19 ^{c),e)}		0		2(0.02)	100(-432.68,NE) ^{h),i)}
承認用量の対象集団(SDSD)					
COVID-19 ^{c)}		74(1.03)		197(2.74)	63.09(51.81,71.73) ^{f),j)}
入院 ^{c),d)}	7,201	0	7,179	8(0.11)	100(42.58,NE) ^{h),i)}
重症COVID-19 ^{c),e)}		0		1(0.01)	100(-3742.53,NE) ^{h),i)}

LDSD: 1回目低用量及び2回目標準用量を接種、NE: 評価できず、SDSD: 標準用量を2回接種

- a) 4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水
- b) 事前に規定した基準(COVID-19症例が各試験5例以上)を満たした試験
- c) 初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、2回目の接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19
- d) WHOの重症度がGrade4以上
- e) WHOの重症度がGrade6以上
- f) 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢(18~55歳、56~69歳、70歳以上)を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル
- g) 95.84%両側信頼区間
- h) 接種群を因子とし、試験番号、スクリーニング時の年齢(18~55歳、56~69歳、70歳以上)を層別因子として含み、条件付きの正確な方法を用いた層別化ポアソン回帰モデル
- i) 97.5%片側信頼区間
- j) 95%両側信頼区間
- ※ 本剤の承認用量はSDSDである

表3 承認用量の対象集団(SDSD)における接種間隔別のCOVID-19^{a)}に対する有効率(主要解析)

接種間隔	本剤群		対照薬群 ^{b)}		有効率(%) ^{c),d)}
	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	
4週以上8週未満	4,294	47(1.09)	4,183	90(2.15)	50.48(29.55,65.19)
8週以上12週以下	1,555	18(1.16)	1,580	66(4.18)	72.64(53.95,83.75)

SDSD: 標準用量を2回接種

- a) 初回接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、2回目の接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19
- b) 4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水
- c) 接種群を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル
- d) 95%両側信頼区間

(2) 安全性

本剤又は対照薬を少なくとも1回接種した男女24,244例(本剤群12,282例、対照薬群11,962例)を対象に安全性を評価した。一部の被験者(本剤群2,725例、対照薬群2,573例)を対象に治験薬接種後7日間(接種日含め8日間)、被験者日誌により収集した副反応を評価した。主な副反応の発現状況は、表4のとおりであった。これらの事象のうち、1回目接種後の全ての事象の発現日(中央値)は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛3日、注射部位疼痛、疲労及び頭痛2日、その他の事象は1日であった。2回目接種後の発現日(中央値)は発熱は接種翌々日、その他の事象は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛、疲労、頭痛及び関節痛2日、筋肉痛1.5日、その他の事象は1日であった。

表4 接種後7日間^{a)}の主な副反応(特定有害事象)の発現状況(本剤の発現割合が20%以上の事象及び発熱^{b)}、主要解析)

	接種回数	発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			対照薬群 ^{c)}		
		評価例数 ^{d)}	全体	Grade3以上 ^{e)}	評価例数 ^{d)}	全体	Grade3以上 ^{e)}
注射部位圧痛	1	2,655	1,587 (59.8)	25 (0.9)	2,496	892 (35.7)	4 (0.2)
	2	1,920	732 (38.1)	14 (0.7)	1,794	411 (22.9)	4 (0.2)
注射部位疼痛	1	1,745	893 (51.2)	9 (0.5)	1,593	521 (32.7)	2 (0.1)
	2	1,011	273 (27.0)	0	895	190 (21.2)	1 (0.1)
疲労	1	2,655	1,317 (49.6)	71 (2.7)	2,496	834 (33.4)	18 (0.7)
	2	1,922	515 (26.8)	20 (1.0)	1,796	360 (20.0)	11 (0.6)
頭痛	1	2,655	1,291 (48.6)	63 (2.4)	2,496	844 (33.8)	15 (0.6)
	2	1,922	514 (26.7)	16 (0.8)	1,796	381 (21.2)	16 (0.9)
倦怠感	1	1,745	711 (40.7)	62 (3.6)	1,593	267 (16.8)	4 (0.3)
	2	1,011	172 (17.0)	7 (0.7)	895	100 (11.2)	3 (0.3)
筋肉痛	1	2,655	1,071 (40.3)	43 (1.6)	2,495	463 (18.6)	6 (0.2)
	2	1,921	364 (18.9)	10 (0.5)	1,794	193 (10.8)	5 (0.3)
発熱感 ^{f)}	1	1,745	546 (31.3)	61 (3.5)	1,593	141 (8.9)	1 (0.1)
	2	1,011	94 (9.3)	2 (0.2)	895	46 (5.1)	1 (0.1)
悪寒	1	1,745	544 (31.2)	61 (3.5)	1,593	107 (6.7)	0
	2	1,011	54 (5.3)	2 (0.2)	895	37 (4.1)	0
関節痛	1	2,655	634 (23.9)	28 (1.1)	2,494	242 (9.7)	7 (0.3)
	2	1,921	195 (10.2)	7 (0.4)	1,794	134 (7.5)	7 (0.4)
悪心	1	1,745	353 (20.2)	12 (0.7)	1,593	176 (11.0)	1 (0.1)
	2	1,011	83 (8.2)	3 (0.3)	895	64 (7.2)	1 (0.1)
発熱 ^{g)}	1	2,588	184 (7.1)	17 (0.7)	2,422	22 (0.9)	4 (0.2)
	2	1,873	23 (1.2)	2 (0.1)	1,765	19 (1.1)	3 (0.2)

SD：標準用量を1回接種、SDLD：1回目標準用量及び2回目標準用量を接種、SDSD：標準用量を2回接種

a) COV005試験のみ接種後6日間

b) 本剤の発現割合が20%未満であるが参考として含めた

c) 4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生食塩水

d) 初回標準用量(5×10¹⁰ vp)を接種した被験者(SD、SDSD及びSDLDレジメン*)

e) 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」以上として報告された事象

f) 主観的な発熱の感覚

g) 38.0℃以上、39.0℃(COV005試験のみ39.3℃)以上の場合、重症度が重度(Grade3)以上とした

* 本剤の承認用法用量はSDSDである

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、単一組換え型1価ワクチンであり、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質の遺伝子を組み込んだ非増殖性のチンパンジーアデノウイルス(ChAdOx1)ベクターから成る。

本剤の接種後にSARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質が局所的に発現し、中和抗体の産生及び細胞免疫反応が誘導される。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。

20.3 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

21.4 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集し、報告すること。

21.5 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

21.6 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して6カ月とする。上記に基づいて提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

バイアル5mL：1本又は2本

23. 主要文献

- 1) Greinacher A, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 9.
- 2) Scully M, et al. N Engl J Med. 2021 Apr 16.
- 3) 社内資料：国内第I/II相試験(D8111C00002試験)(2021年5月21日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) Voysey M, et al. Lancet. 2021;397(10277):881-891.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未取載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

26.2 供給提携

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋2-4-16

®：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2021

AstraZeneca

適正使用ガイド

医薬品の適正使用に欠かせない情報ですので、ご使用前に必ずお読みください。



ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

バキスゼブリアTM筋注

VaxzevriaTM Intramuscular Injection

コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)
生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) [薬価基準:適用外]

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集中であります。

本剤の使用にあたっては、あらかじめ被接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種すること。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づく副反応疑い報告制度等に基づき報告すること。なお、本剤の製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照すること。

本剤は、新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種事業として接種されます。本剤の接種にあたっては、最新の添付文書および安全性情報をご確認の上、適正使用をお願いいたします。最新の添付文書および安全性情報については、アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチン 医療関係者向けサイト (<https://azcovid-19.jp/>) に掲載しておりますので、ご確認をお願いいたします。

【被接種者に対する情報提供について】

被接種者向け資料「バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ」をアストラゼネカ新型コロナウイルスワクチン 医療関係者向けサイトに掲載しておりますので、本剤の安全性に関する情報、接種に関する注意事項、副反応が発生した場合の対応などについての説明にご活用ください。

2. 接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者 [8.5、9.1.6、11.1.1 参照]
- 2.4 SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある者 [8.8、11.1.2、15.1 参照]
- 2.5 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

適正使用に関するお願い

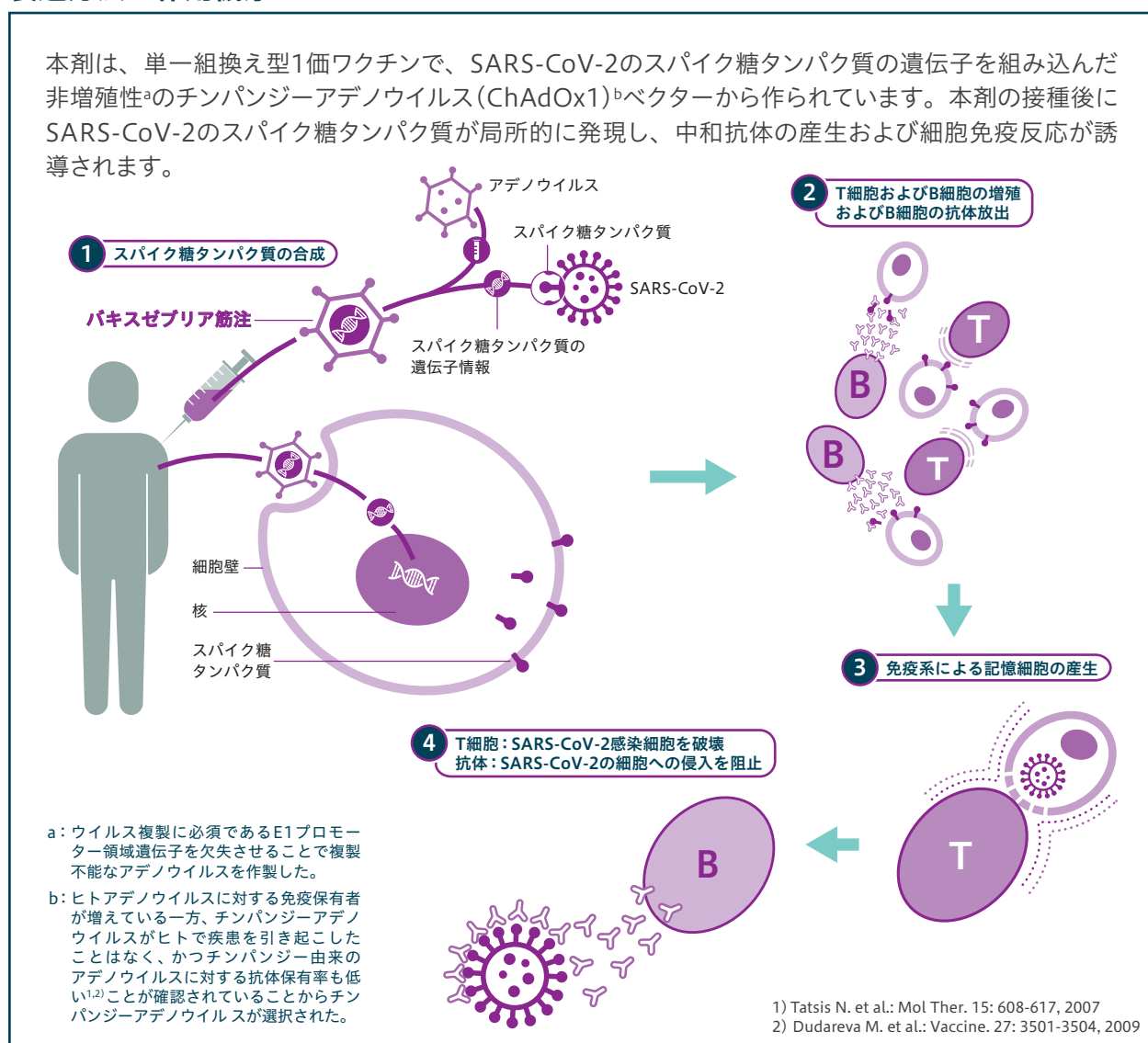
バキスゼブリア筋注(以下、本剤)は、非増殖性の弱毒化されたサル(チンパンジー)由来のアデノウイルス(ウイルスベクター)に、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質の遺伝子を組み込んだ新しい製造方法によるワクチンです。

本剤は、本邦での早急なワクチン供給の必要性を踏まえて特例承認されたものであり、承認時における長期安定性等の情報は限られています。また、本剤接種後の長期の安全性に関する情報は得られていないことから、製造販売後も引き続き慎重に情報収集を継続する必要があります。

本剤を安全にご使用いただくために、本剤のリスクおよび使用方法を十分ご理解いただくことが重要であることから、本適正使用ガイドにおいて適正な被接種者の確認、接種方法、接種後の副反応について解説を行っています。

本剤は、本適正使用ガイド、最新の添付文書を熟読の上、「予防接種実施規則」および「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠してご使用ください。

製造方法・作用機序



本剤の組成(1バイアル[5mL]中)

有効成分	コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) 5×10 ¹¹ ウイルス粒子量
添加剤	L-ヒスチジン 6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2mg、塩化ナトリウム 10mg、塩化マグネシウム 1mg、エドト酸ナトリウム水和物 0.2mg、精製白糖 375mg、無水エタノール 20mg、ポリソルベート80 5mg

目次

1. 効能又は効果/用法及び用量	4
2. ご使用に際しての注意点	5
2.1. 適正な被接種者の確認	5
2.2. 被接種者への説明	6
3. 安全性検討事項	8
3.1. ショック、アナフィラキシー	8
3.2. 血小板減少症を伴う血栓症	10
3.3. 免疫介在性の神経学的反応	12
4. 副反応のご報告のお願い	14
5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)	16
5.1. 海外試験併合解析(海外データ)	16
5.2. 国内第I/II相試験(D8111C00002試験)	25
6. 参考情報	30
6.1. B.1.351 変異株に対する有効性の評価結果	30
6.2. 新型コロナワクチンに関する情報(厚生労働省サイト)	31

資材等の最新情報は、下記Webサイトをご確認ください。

アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンサイト



<https://azcovid-19.jp/>

●URLまたは二次元コードからアクセスしてください



Webサイトに関するお問い合わせはこちら
(9:00~17:30 土日祝祭日および弊社休業日を除く)

フリーダイヤル: **0120-162-283**

※間違い電話にご注意ください。

オンラインアクセスができない場合

オンラインによる対応が困難な場合は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止に配慮したうえで、供給提携先のMeiji Seika ファルマ株式会社のMRが情報提供・収集・伝達を行います。

参考情報:

公表文献あるいは監修の先生方のご意見等を基に、本剤を臨床で使用するにあたって参考となる情報として表記しています。添付文書等には記載していない情報も含まれています。

新たな知見あるいは市販後の副反応発現状況等によって、今後記載内容が変更となる可能性があります。

1. 効能又は効果/用法及び用量

本剤の「効能又は効果」および「効能又は効果に関連する注意」は以下のとおりです。

効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症の予防

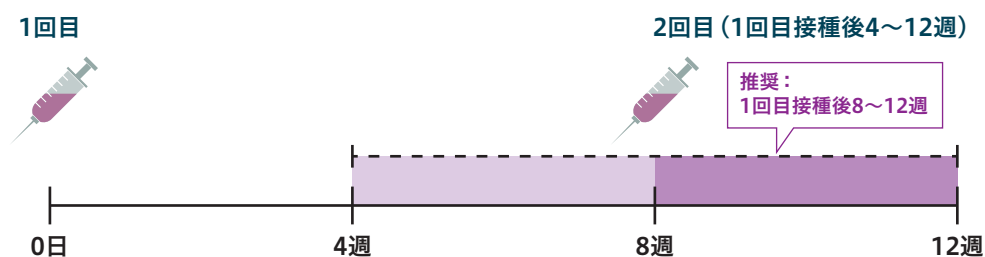
効能又は効果に関連する注意

本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

本剤の「用法及び用量」および「用法及び用量に関連する注意」は以下のとおりです。

用法及び用量

1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。



用法及び用量に関連する注意

- ・本剤は2回接種により効果が確認されていることから、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。
- ・本剤について最大の効果を得るためには8週以上の間隔において接種することが望ましい。
- ・本剤の接種は18歳以上の者に行う。

本剤は4～12週間隔で2回、筋肉内に接種します。

2回目の接種の場合は、「予防接種済証」にて1回目の接種が本剤で行われたこと、1回目の接種から4～12週間の間隔をおいていることを確認してください。

2. ご使用に際しての注意点

2.1. 適正な被接種者の確認

- 接種前に必ず問診、検温および診察によって健康状態を確認してください。
- 予診票の記入(署名)による接種の同意を確実に得た上で、添付文書に従い、接種が適切であると判断された方のみ接種してください。
- 2回目の接種の場合は、「予防接種済証」にて1回目の接種が本剤で行われたこと、1回目の接種から4~12週間の間隔をおいていることを確認してください。
- 以下の接種不適当者および接種要注意者に該当しないか確認してください。

接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 明らかな発熱を呈している者
- 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 本剤の成分^{*1}に対し重度の過敏症^{*2}の既往歴のある者
本剤の初回接種時にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、本剤2回目の接種を行わないでください。
- SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある者
- 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

*1: 本剤の成分はp.2をご確認ください。

*2: アナフィラキシーあるいは全身性の皮膚・粘膜症状、喘鳴、呼吸困難、頻脈、血圧低下等のアナフィラキシーを疑わせる複数の症状を呈した場合

接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

健康状態および体質を勘案し、診察および接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種してください。

- 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者
- 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者および全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 過去に痙攣の既往のある者
- 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

その他、注意が必要な被接種者について確認してください。

- 妊婦または妊娠している可能性のある女性
予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種してください。
- 授乳婦
予防接種上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討してください。
- 小児等
18歳未満を対象とした臨床試験は実施していないため、安全性・有効性は確立していません。
- 高齢者
一般に、生理機能が低下しているため、接種にあたっては、問診等を慎重に行い被接種者の健康状態を十分に観察してください。

● その他の注意事項

- ・ 必要に応じ、本剤接種後の症状緩和のため、解熱鎮痛薬(アセトアミノフェン等)を使用することができます。
- ・ 本剤接種後に血小板減少症を伴う血栓症や脱髄疾患が報告されているため、本剤の接種にあたっては、被接種者における予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮してください。(→p.10[3.2 血小板減少症を伴う血栓症]、p.12[3.3 免疫介在性の神経学的反応]参照)

2. ご使用に際しての注意点

2.2. 被接種者への説明

- 本剤を接種される方またはその保護者に対して、事前に有効性、予想される副反応、副反応への対応等、接種のリスクとベネフィットを十分に説明し、予診票による同意(署名)を得てください。
※予診票は、被接種者またはその保護者に記入していただき、内容に漏れがないか確認してください。

- ✓ 被接種者の氏名
- ✓ 年齢(18歳以上)
- ✓ 接種回数(2回目の場合は前回接種日も確認してください)
- ✓ 体温
- ✓ 署名 など

- 被接種者へ説明いただく際には、被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ』および『バキスゼブリア筋注 携帯カード』をご活用ください。

バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ

【医薬品リスク管理計画 (RMP)】

新型コロナウイルスワクチン
バキスゼブリア筋注
を接種される方とそのご家族へ

このワクチンは、新型コロナウイルス感染症の発症予防を目的としています
このワクチンはウイルスベクターワクチンという種類のワクチンとして、特別承認されたものです。早期に広く国民に接種することを目的に開発されたため情報は限られています。接種に際しては、接種医などからこのワクチンの説明を受けてください。

十分な効果を得るために計2回の接種が必要です
1回目の接種日から4～12週間の間隔を空けて、必ず2回目の接種を受けてください。

●最大の効果を得るためには、8週間以上の間隔をおいて接種することをおすすめします。
●スケジュール通りに接種できない場合は接種医にご相談ください。

●アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンの接種前後に必ずお読みください。
●不明な点は接種医またはかかりつけ医にご相談ください。

バキスゼブリア筋注 携帯カード

【表】

新型コロナウイルスワクチン **バキスゼブリア筋注** を接種された方へ

このカードは常に携帯してください。

以下のいずれかの症状が、ワクチン接種後に新たに認められる場合は、医療機関を受診し、医師、薬剤師、看護師に本カードを必ずご提示ください。

<input checked="" type="checkbox"/> 激しいまたは持続する頭痛	<input checked="" type="checkbox"/> 胸の痛み
<input checked="" type="checkbox"/> 霧視(目のかすみ)	<input checked="" type="checkbox"/> 足のむくみや痛み
<input checked="" type="checkbox"/> 息切れ	<input checked="" type="checkbox"/> 持続する腹痛
<input checked="" type="checkbox"/> 注意力が散漫になる	<input checked="" type="checkbox"/> 内出血(あざ)がでやすい
<input checked="" type="checkbox"/> けいれん発作	<input checked="" type="checkbox"/> 注射した部位以外にも小さな点状の内出血があらわれる

ワクチンの接種からとくに4～28日後にご注意ください。

【裏】

ご相談を受けた医療関係者の方へ

私は新型コロナウイルスワクチン **バキスゼブリア筋注** の接種をしています。

接種日	初回R	年	月	日	2回目R	年	月	日
氏名								
緊急連絡先								

血小版減少症を伴う血栓症が疑われる場合には、2次元コードまたはURLから関連情報にアクセスしてください。

<http://関連情報へのリンクURL> VAX023_01 (B3029)
※こちらは医療関係者向け専用のサイトです。 2021年5月作成

本資材は、アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンサイト(<https://azcovid-19.jp/>)に掲載しております。

COVID-19 Vaccine
AstraZeneca Injection

Lot : 1234567
Exp. : 2021.12.31
アストラゼネカ株式会社

二次元コード、URL から接種ワクチンの情報を確認できます。 <https://azcovid-19.jp/>

← 被接種者にお渡しする「ワクチン接種シール」の二次元コードからサイトにアクセスできます。

被接種者への説明事項

副反応

- 発現する可能性のある副反応について

副反応がみられることがあります ()内は頻度 (添付文書に基づく)

主な副反応	注射した部位の症状	● 痛み(63%)	● 熱っぽさ(18%)
		● 内出血(あざ)(18%)	● かゆみ(13%)
全身の症状	● 疲労(52%)	● 頭痛(51%)	● 倦怠感(だるさ)(44%)
	● 筋肉痛(44%)	● 発熱感(34%)	● 悪寒(31%)
	● 関節痛(27%)	● 吐き気(21%)	

● 上記の副反応の多くは、接種翌日にみられ、発症から1～3日以内に治まります。
接種後の注射部位の痛みや筋肉痛、発熱等の副反応に対して、解熱鎮痛薬(アセトアミノフェン等)の使用が可能です。症状が回復せず、痛みや高熱などが持続する場合は、医師の診察を受けてください。

ショック、アナフィラキシーが起こることがあります
「アナフィラキシー」と呼ばれるじんましん、呼吸困難、血圧低下などの激しいアレルギー反応や血管性浮腫(血管の変化が原因で顔やのどにあらわれる腫れやむくみ)が急にあらわれることがあります。

ごくまれに血小板減少症を伴う血栓症が起こることがあります
このワクチンの接種からとくに4～28日後は、激しい頭痛や持続する頭痛、霧視(目のかすみ)、息切れ、注意力が散漫になる、けいれん発作、胸の痛み、足のむくみや痛み、持続する腹痛、内出血(あざ)がでやすい、注射した部位以外にも小さな点状の内出血があらわれるなどの症状にご注意ください。また、血小板減少症に伴う脳静脈血栓症(脳の静脈に血栓ができる)などの重篤な症例も認められています。

● 上記に加えて、ごくまれに、しびれや感覚障害(チクチク感、感覚がなくなるなど)、運動障害(力がはまらない、歩きにくい)などを起こす神経疾患が報告されています。

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

(被接種者向け資料『バキサゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』より)

- 接種後の痛みや発熱等の副反応に対し、解熱鎮痛薬(アセトアミノフェン等)の使用が可能であること
- ワクチン接種に際して健康上の懸念がある場合は、医師・看護師などに連絡すること
- 被接種者向け資料『バキサゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』を読み、接種後は体調の変化に留意し、局所の異常反応、高熱、痙攣等の症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けること
- 接種後、外出の際には『バキサゼブリア筋注 携帯カード』を財布等に入れて携帯すること
- 血小板減少症を伴う血栓症が疑われる症状がみられた場合は速やかに医療機関に相談し、受診の際に『バキサゼブリア筋注 携帯カード』を提示すること

接種後の注意

- 接種後、15～30分ほどは接種した施設内で静かに座って体調の変化がないか様子を見ること
(ワクチン接種直後または接種後にはアナフィラキシー反応のほか、不安や緊張といった精神的ストレスを契機にした血管迷走神経反射などが起こる可能性があります。立ちくらみや失神による転倒時の外傷を避けるためにも、接種後は一定時間、施設内で座って様子を見るようにお伝えください)
- 注射部位の絆創膏は30分程度そのままにし、施設内ではがす場合は専用の廃棄ボックス(ゴミ箱)などに捨て、帰宅後にはがす場合は使用済みマスクなどと一緒にビニール袋などに入れてゴミ箱に捨てること
- 接種当日は入浴が可能であること、過激な運動は避け、接種部位を清潔に保つこと
- ワクチン接種後も感染予防を意識した日常生活を継続すること

接種に関する事項

- ワクチン名、ワクチン接種日、バッチ/ロット番号の記録を保持すること(有害事象の報告時に必要)
- 次回の接種日について(4～12週以内に2回目の接種を受けること)

3. 安全性検討事項

3.1. ショック、アナフィラキシー

- 製造販売後の使用経験において、重篤なアナフィラキシーが報告されています。
- アナフィラキシーは生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要であることから、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察するようにしてください。
- 本剤接種後にアナフィラキシーが認められた際に適切な治療および管理が実施されるよう、準備しておいてください。
- **本剤の初回接種時にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、本剤2回目の接種を行わないでください。**

被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とそのご家族へ』にもショック、アナフィラキシーに関する内容を記載しています。



接種後15～30分ほどは安静に

アナフィラキシー[※]などの副反応や緊張・痛みなどによる失神が起きることがあります。接種後15～30分ほどは施設内で座って様子を観察し、気になる症状があらわれたら医師の診察を受けるようにしてください。



ショック、アナフィラキシーが起こることがあります

「アナフィラキシー」と呼ばれるじんましん、呼吸困難、血圧低下などの激しいアレルギー反応や血管性浮腫（血管の変化が原因で顔やのどにあらわれる腫れやむくみ）が急にあらわれることがあります。

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

発現状況

2021年1月31日までの海外市販後（緊急使用許可）において、ショック、アナフィラキシーに関連する有害事象は42例（重篤36例、非重篤6例、死亡例なし）48件報告されました。42例のうち4例は、アナフィラキシー症例のブライトン分類（the Brighton collaboration case definition）¹⁾の症例定義に合致した症例でした。この報告時点でアナフィラキシーを発現した42例の転帰は、3例が回復したが後遺症あり、13例が回復、13例が軽快、9例が未回復、4例は不明でした。

発現時期

本剤接種から発現までの日数は、接種後1日未満（接種日当日）27例、1日 8例、2日 1例、4日 1例、5日 1例、不明4例でした。

*期間中の累計推定出荷数量：44,496,140回接種分

報告されたアナフィラキシー関連事象は、下表のとおりでした。

海外市販後に報告された本剤接種後のアナフィラキシー関連事象

事象名	発現件数
蕁麻疹	14
アナフィラキシー反応	12
口唇腫脹	5
舌腫脹	3
血管浮腫	3
ショック	2
顔面腫脹	2
眼部腫脹	2
口腔腫脹	2
眼窩周囲腫脹	2
咽頭腫脹	1

MedDRA/J ver. 23.1

1) Brighton collaboration: Anaphylaxis: Case Definition Companion Guide. March 5 2021: <https://brightoncollaboration.us/anaphylaxis-case-definition-companion-guide/>（最終アクセス：2021年5月16日）



アナフィラキシーへの対応

本剤接種後にアナフィラキシーが認められた際、適切な治療および管理が実施されるよう、以下を参考に準備をしておいてください。

アナフィラキシーの診断¹⁾

ワクチン接種後30分以内、あるいは注射部位以外の皮膚・粘膜症状(蕁麻疹、皮膚の発赤・紅潮、口唇・舌・口蓋垂の腫脹や刺激感、目のかゆみ・眼瞼腫脹、くしゃみ・鼻汁・鼻のかゆみ・鼻閉などの鼻炎症状。アレルギー性鼻炎患者は明らかな症状の増強)などのアレルギー反応の観察中に以下のうち2つ以上の症状が出現した場合は、アナフィラキシーと診断し、以下を参照し対応してください。

- アレルギーを疑わせる皮膚・粘膜症状
- 気道・呼吸器症状(喉頭閉塞感、呼吸困難、喘鳴、強い咳嗽、低酸素血症状)
- 強い消化器症状(腹部痙痛、嘔吐、下痢)
- 循環器症状(血圧低下、意識障害)

アナフィラキシーへの対応¹⁾

<発症時>

- ・急に座ったり立ち上がったたりする動作を禁止する
- ・原則として、仰臥位で下肢を挙上させる
- ・嘔吐や呼吸促(窮)拍の場合には、本人が楽な姿勢にする(ただし、悪心嘔吐がある場合は仰臥位を避けた方がよい)

<治療>

- ・第一選択治療はアドレナリン(ボスミン[®])の筋肉注射である(絶対的禁忌は存在しない)
- ・「アナフィラキシーが疑われた」時点で可能な限り素早く実施する
- ・大腿部中央の前外側にアドレナリン(0.01mg/kg、最大0.5mg)あるいはエピペン[®]注射液(0.3mg)の筋肉注射を実施する(血管内投与をしないように注意)
- ・同時に酸素吸入と生理食塩水の急速点滴投与を行う
- ・呼吸困難が強い場合は短時間作用性 β_2 刺激薬(pMDI：加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入も実施する

<初期対応後>

- ・初期対応で症状が安定しても二相性反応の発生に備えて入院が望ましい
- ・ワクチン接種施設に入院設備がない場合には対応できる医療機関へ搬送する(推奨)

(参考)アナフィラキシー 初期対応の手順²⁾

1. バイタルサインの確認

循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。



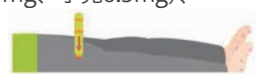
2. 助けを呼ぶ

可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。



3. アドレナリンの筋肉注射

0.01mg/kg(最大量：成人0.5mg、小児0.3mg)、必要に応じて5～15分毎に再投与する。



4. 患者を仰臥位にする

仰向けにして30cm程度足を高くする。
呼吸が苦しいときは少し上体を起こす。
嘔吐しているときは顔を横向きにする。
突然立ち上がったたり座ったりした場合、数秒で急変することがある。



5. 酸素投与

必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで高流量(6～8L/分)の酸素投与を行う。



6. 静脈ルートの確保

必要に応じて0.9%(等張/生理)食塩水を5～10分の間に、成人なら5～10mL/kg、小児なら10mL/kg投与する。



7. 心肺蘇生

必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。



8. バイタル測定

頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する。



※アドレナリン(ボスミン[®])・エピペン[®]のご使用にあたっては、最新の製品添付文書を参照してください。

1) 日本アレルギー学会 COVID-19 ワクチンに関するアナウンスメントWG：新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症(アナフィラキシー等)の管理・診断・治療 令和3年3月12日改訂, 2021 より改変
2) 日本アレルギー学会 監：アナフィラキシーガイドライン. p13, メディカルレビュー社, 2014

3. 安全性検討事項

3.2. 血小板減少症を伴う血栓症

- 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められています。
- この中には、脳静脈血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれています。
- 多くは本剤接種後14日以内※に発現しており、致死性的転帰の症例も報告されています。
- 被接種者に対し特に本剤接種の4～28日後※に注意すべき症状について説明し、**疑われる症状が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるように指導してください。**
- 血栓塞栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する被接種者に対しては、予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮してください。
- **SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある被接種者に対しては、本剤の接種を行わないでください。**

※接種日：0日

特に本剤接種の4～28日後※に注意すべき症状：

- ・ 重度もしくは持続的な頭痛、視覚異常(霧視)、錯乱、痙攣発作
- ・ 息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛
- ・ 接種部位以外の皮膚の内出血、点状出血

※接種日：0日

上記のほか、脳卒中の初期症状(複視、片側顔面麻痺、半身の運動麻痺や感覚障害、言語障害および半側空間無視等)にもご注意ください。

被接種者向け資料『**バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ**』にも血栓症に関する内容を記載しています。



ごくまれに血小板減少症を伴う血栓症が起こることがあります

このワクチンの接種からとくに4～28日後は、激しい頭痛や持続する頭痛、霧視(目のかすみ)、息切れ、注意力が散漫になる、けいれん発作、胸の痛み、足のむくみや痛み、持続する腹痛、内出血(あざ)がしやすい、注射した部位以外にも小さな点状の内出血があらわれるなどの症状にご注意ください。また、血小板減少症に伴う脳静脈血栓症(脳の静脈に血栓ができる)などの重篤な症例も認められています。

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

発現状況

本剤接種後に非常にまれ(10万人あたり1人未満)に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められています。致死性的転帰の症例も報告されています。

発現時期

多くは本剤接種後14日以内に発現しています(接種日：0日)。

本剤接種から発現までの日数は、接種後4日以内 19例、5～14日 161例、15～21日 30例、22日以降は13例、不明46例でした。(2021年4月8日までのデータに基づく)

規制当局の評価結果

EMA(欧州医薬品庁)、MHRA(イギリス規制当局)、WHO(世界保健機関)によるレビューにおいて、本剤接種による血小板減少症を伴う特定の血栓症/血栓性イベント(脳静脈血栓症等)の発生との間に因果関係がある可能性が示唆されましたが、引き続き調査が行われます。

機序、危険因子に関するEMA評価内容¹⁾

本事象が発現した機序として、ワクチン接種により非典型ヘパリン起因性血小板減少症類似の病態を惹起する免疫応答が引き起こされる可能性が示唆されています。現在までに得られている情報からは特定の危険因子は特定されていません。

1) European Medicines Agency : AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 7 April 2021: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (最終アクセス：2021年5月16日)



血小板減少症を伴う血栓症※の診断と治療

※米国、欧州等では、**TTS : Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome** とも呼ばれています。

本剤接種後にTTSが疑われた際、以下の暫定的な対処法に従い、診断および速やかに治療を開始するようお願いいたします。

TTSが疑われる症状が認められた場合の対処法¹⁾

- COVID-19ワクチンの予防接種歴を確認し、接種している場合はワクチンの種類と接種日を記録する。症状がCOVID-19ワクチン接種後4～28日以内に発現しているか確認する。
- 全血算(CBC)を測定し、血小板数がおおよそ15万/ μ L未満である。
- 1かつ2の場合、血小板減少症を伴う血栓症(TTS)の疑いと判定する。
- まず、すべてのヘパリン類、ヘパリンコーティングカテーテル(圧ラインやヘパリンロックも)を避ける。**
- TTSの疑いと判定された患者では、a、bの検査を速やかに行う。**
 - 画像検査：**
MRIのT2*強調画像やSWI、MR venography、または、CTおよびCT血管造影。脳以外の血栓症も疑う所見がある場合は脳以外の部位の検査も考慮。
 - 凝固線溶検査(PT、APTT、フィブリノゲン、D-ダイマー)：**
D-ダイマー値が著明に上昇(基準値上限の4倍以上)している場合はTTSの可能性が高い。フィブリノゲンが基準値下限以下に低下することもある。
- 施設で項目5の臨床検査や対応を行えない場合、この対応が可能な地域の病院への紹介を手配すること。**
- ワクチン接種後のTTSでは、ELISA法で抗血小板第4因子に対する抗体が陽性となることが多いが^{注)}、現在、国内の検査実施施設は調整中である。

注) ラテックス凝集法や化学発光免疫測定法(CLIA)では偽陰性になることがあります。

TTSの治療¹⁾

TTSが疑われるまたは確認された患者の治療を行う場合、血栓止血の専門家に相談する。出血と血栓症のリスクバランスを症例ごとに考慮する必要がある。海外ではヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に準じた治療が提唱されているが、TTSはHITよりも出血を高頻度に合併することには注意が必要である。また、診断が確定することを待つことは病状の悪化につながる恐れがあるため、TTSを疑う場合は速やかに治療を開始する。現時点で、TTSに対する有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法はない。以下の原則について留意すること。

- ヘパリンを投与しない(ヘパリンフラッシュを含むすべてのヘパリン類を避ける)。**
- 血小板輸血は原則として避ける。**
- 血栓止血の専門家に相談する(対面、オンライン、電話)。
- 免疫グロブリン1 g/kg/日(保険適応外)を2日間静脈内投与する。ステロイドを併用する場合もある(保険適応外)。
- ヘパリン以外の抗凝固薬：血栓症の治療として使用を考慮する(米国血液学会、国際血栓止血学会、英国血液学会のWebサイト等参照)。候補となる薬剤として、アルガトロバン(HITよりも出血副作用のリスクに注意する必要がある、十分な説明と注意深い用量調整が必要)、フォンダパリヌクス、直接作用型経口抗凝固薬などがあるが、いずれも保険適応外である。血小板数が極めて低い場合は出血に十分注意する。ワルファリンは急性期の使用は避ける。TTSが除外されるまでは、**ヘパリン(未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリン)による抗凝固療法を行わないこと。ヘパリンコーティングカテーテル、圧ライン用ヘパリン生食やヘパリンロックも使用しないこと。**

TTS診断の確認方法およびその臨床管理の指針に関する詳細情報は、以下のWebサイト等を参照のこと。

米国血液学会：

<https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>



国際血栓止血学会：

<https://www.isth.org/news/561406/The-ISTH-Releases-Interim-Guidance-on-Vaccine-Induced-Immune-Thrombotic-Thrombocytopenia-VITT-.htm>



英国血液学会：

<https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt/>



(最終アクセス：2021年5月16日)

1) The Division of Healthcare Management and Occupational Safety and Health (DHMOH): Covid-19 Vaccines VIPIT Interim Guidance. 12 April 2021:
https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf (最終アクセス：2021年5月16日) より作成



3. 安全性検討事項

3.3. 免疫介在性の神経学的反応

- 本剤との関連性は確立されていませんが、本剤接種後に、非常にまれに免疫介在性の神経学的反応（脱髄疾患）が報告されています。
- 被接種者に対し、脱髄疾患が疑われる症状（運動障害、感覚障害、筋力低下、膀胱直腸障害、視力障害等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明してください。

被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』にも神経疾患に関する内容を記載しています。



- 上記に加えて、ごくまれに、しびれや感覚障害（チクチク感、感覚がなくなるなど）、運動障害（力がはまらない、歩きにくい）などを起こす神経疾患が報告されています。

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

脱髄疾患の概要

一次的に髄鞘とその形成細胞が主に障害される疾患を脱髄疾患といいます。中枢神経系の炎症性脱髄疾患には、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、急性横断性脊髄炎等が含まれます¹⁾。その中でも多発性硬化症、横断性脊髄炎は、本剤の臨床試験で報告されています。

・多発性硬化症：

主要な中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり脳・視神経・脊髄などに広く病変が認められることから視力障害、運動・感覚障害、歩行障害などさまざまな症状が出現します。

・横断性脊髄炎：

脊髄髄節の灰白質・白質の炎症性病巣に起因する神経症状を呈する疾患です。背部痛、下肢の筋力低下、感覚障害等に始まり、麻痺や排尿障害などの症状が出現することがあります。

1) 日本神経学会 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会 編: 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 医学書院, 2017

発現状況

海外臨床試験併合解析 (COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験)において本剤群に5例以上発現した免疫介在性の可能性がある神経学的反応の有害事象は、下表に示すとおり、錯感覚、感覚鈍麻、筋力低下でした。(中間解析のデータカットオフ時点：2020年12月7日)

重篤例は本剤群で2例(横断性脊髄炎、多発性硬化症が各1例)、対照薬群で1例(脊髄炎)でした。

	本剤群	対照薬群
全接種安全性解析対象集団 例数	N = 12,282	N = 11,962
1件以上の神経系の有害事象を発現した被験者数(%)	115(0.9)	155(1.3)
神経系の有害事象(免疫介在性の可能性がある神経学的徴候を含む)		例数(%)
錯感覚	42(0.3)	51(0.4)
感覚鈍麻	15(0.1)	20(0.2)
筋力低下	7(0.1)	9(0.1)
異常感覚	4(<0.1)	1(<0.1)
顔面麻痺	4(<0.1)	3(<0.1)
感覚消失	3(<0.1)	4(<0.1)
視力障害	3(<0.1)	7(0.1)
知覚過敏	2(<0.1)	2(<0.1)
神経痛	2(<0.1)	1(<0.1)
感覚障害	2(<0.1)	1(<0.1)
末梢性ニューロパチー	2(<0.1)	0
多発性硬化症	1(<0.1)	0
横断性脊髄炎	1(<0.1)	0
歩行障害	1(<0.1)	1(<0.1)
神経炎	1(<0.1)	0
強直性痙攣	1(<0.1)	0
第6脳神経麻痺	1(<0.1)	0
痙攣発作	0	1(<0.1)
脊髄炎	0	1(<0.1)

MedDRA/J ver.23.1

本剤の臨床試験結果(海外試験併合解析、国内第I/II相試験)は、p.16-29をご参照ください。

4. 副反応のご報告のお願い

本剤接種後に副反応が疑われる症状がみられたり、被接種者から副反応と思われる症状の報告があった場合は、下記サイトから弊社までご報告ください。

■ 副反応/有害事象のご報告

(アストラゼネカ 副反応/有害事象・お問い合わせ・品質苦情申請サイト)

<https://www.azcovid-19.jp/inj/jp/ja/professional/contact-us.html>



- 1 ランディングページの設問に対して「医療関係者・自治体関係者の方」を選択

- 2 副反応/有害事象の有無の設問に対して「はい」を選択

- 3 副反応/有害事象をご報告ください

※上図は、Webサイトに初回訪問する場合です。再訪問時には直接 3 のページに移動します。

予防接種法の規定に基づき、医薬品医療機器総合機構へもご報告ください。
 詳細は下記をご参照ください。

■ 予防接種法に基づく副反応疑い報告(厚生労働省)

https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html



■ 新型コロナワクチンの副反応疑い報告について(厚生労働省)

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou_youshikietc.html



■ オンラインでの報告も可能

令和3年4月1日より、電子報告受付サイトからオンラインで報告書を作成し、医薬品医療機器総合機構(PMDA)へ提出することができるようになりました。

(報告受付サイト：<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html>)



従来通り、様式に記入またはアプリで作成した報告書をファックスで送付することもできます。

■ 予防接種法施行規則第5条に規定する症状(報告基準)

2021年5月時点(報告基準は変更されることがあります)

対象疾病	症状	発生までの時間
新型コロナウイルス感染症	1 アナフィラキシー 2 その他の反応	4時間 —

2. その他の反応を選択した場合	
a 無呼吸 b 気管支けいれん c 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) d 多発性硬化症 e 脳炎・脳症 f 脊髄炎 g けいれん h ギラン・バレー症候群 i 視神経炎 j 顔面神経麻痺 k 末梢神経障害 l 知覚異常	m 血小板減少性紫斑病 n 血管炎 o 肝機能障害 p ネフローゼ症候群 q 喘息発作 r 間質性肺炎 s 皮膚粘膜眼症候群 t ぶどう膜炎 u 関節炎 v 蜂巣炎 w 血管迷走神経反射 x a~w以外の場合は前頁の「症状名」に記載

※ 血栓性イベントは、a~wの症状に含まれておりませんので、発現の際は「x」として症状名を記載し、ご報告くださいますようお願いいたします。

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

本剤は国内および国外で実施された試験成績を基に承認されています。なお、海外試験併合解析には一部本邦における承認内容と異なる成績が含まれています。

5.1. 海外試験併合解析(海外データ)

(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験)

アストラゼネカ社内資料：COVID-19の予防のためのバキスゼブリアの有効性、安全性および免疫原性を評価する海外試験併合解析(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験)(承認時評価資料)

試験概要

【目的】 バキスゼブリアのCOVID-19に対する有効性、免疫原性および安全性を評価すること。

【対象】 以下の無作為化比較対照盲検試験4試験における18歳以上の被験者24,257例^{※1}。

- ・ COV001試験[第I/II相、英国]
- ・ COV003試験[第III相、ブラジル]
- ・ COV002試験[第II/III相、英国]
- ・ COV005試験[第I/II相、南アフリカ]

【方法】 対象を無作為に2群に割り付け、本剤^{※2}または対照薬^{※3}のいずれかを筋肉内に1回または3～28週間隔で2回接種した。イベントはPCR検査(またはその他の核酸増幅検査)が陽性となった検体の採取日およびCOVID-19症状の発現日がいずれも2回目の接種後15日以降であった症例のみ集計した。安全性は、全接種安全性解析対象集団^{※4}および1回目SD安全性解析対象集団^{※5}を対象に評価した。

※1：有効性および免疫原性については特に記載しない限りベースライン時の血清反応陰性のみ、細胞性免疫は血清反応陽性も免疫原性解析集団とした。安全性については血清反応陽性を含む被験者を対象とした。

※2：1回目、2回目ともに標準用量(SDSD)、または1回目低用量、2回目標準用量(LDSD)(下表参照)

※3：4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

※4：ワクチンを少なくとも1回接種した被験者

※5：全接種安全性解析対象集団のうち、1回目接種量がSDであった被験者

<接種量>

	1回目接種量	2回目接種量
SDSD(承認用量)	5×10 ¹⁰ vp	5×10 ¹⁰ vp
LDSD	2または2.2または2.5×10 ¹⁰ vp	5×10 ¹⁰ vp

SD：standard dose(標準用量)、LD：low dose(低用量)、vp：ウイルス粒子量

安全性

本剤または対照薬を1回以上接種した24,244例(本剤群12,282例、対照薬群11,962例)を全接種安全性解析対象集団としています(データカットオフ日：2020年12月7日)。

有害事象の種類

本項では、以下の種類の有害事象について、それぞれの発現状況をお示ししています。

■ 特定有害事象

一般的にワクチン接種に関連するとされる有害事象[局所(注射部位)および全身]であり、接種後7日間(接種日を含め8日間)に発現し、被験者日誌を用いて収集した有害事象。

局所(注射部位)特定有害事象

全身特定有害事象

■ 非特定有害事象

各接種後28日間に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した有害事象。

■ 特定有害事象(各接種後7日間)

1回目または2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と一般的に関連する特定有害事象(副反応)の発現状況は下表のとおりでした。

本剤の発現割合が20%以上の事象のうち、1回目接種後の全ての事象の発現日(中央値)は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛3日、注射部位疼痛、疲労および頭痛2日、その他の事象は1日でした。2回目接種後の発現日(中央値)は発熱は接種翌々日、その他の事象は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛、疲労、頭痛および関節痛2日、筋肉痛1.5日、その他の事象は1日でした。

併合解析による接種後7日間の特定有害事象の接種時期別発現状況

例数(%)

期間	各接種後0~7日		1回目接種後0~7日		2回目接種後0~7日	
	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a
1回目SD安全性解析対象者数	10,317	10,141	10,317	10,141	10,317	10,141
特定有害事象解析対象者数 ^b	2,725	2,573	2,664	2,503	1,926	1,799
特定有害事象 ^c	2,332 (85.6)	1,835 (71.3)	2,199 (82.5)	1,642 (65.6)	1,177 (61.1)	847 (47.1)
局所の特定有害事象 全Grade	2,002 (73.5)	1,244 (48.3)	1,845 (69.3)	1,094 (43.7)	886 (46.0)	498 (27.7)
Grade 3以上 ^d	52 (1.9)	19 (0.7)	38 (1.4)	14 (0.6)	18 (0.9)	7 (0.4)
全身の特定有害事象 全Grade	1,991 (73.1)	1,548 (60.2)	1,851 (69.5)	1,342 (53.6)	855 (44.4)	648 (36.0)
Grade 3以上	229 (8.4)	67 (2.6)	197 (7.4)	41 (1.6)	40 (2.1)	32 (1.8)

(1回目SD安全性解析対象集団*)

a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチン(MenACWY)または生理食塩水

b: COV002試験およびCOV003試験では一部の被験者からのみ特定有害事象を収集したため、1回目SD安全性解析対象者数との間に差が生じた。

c: 1回目または2回目接種後0~7日で発現した特定有害事象

d: 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」以上として報告された事象

同カテゴリに複数のイベントがある被験者は、カテゴリ内で1回カウントした。割合の算出では「特定有害事象の評価対象者数」を分母とした。特定有害事象は、ワクチン接種日を接種後0日として、ワクチン接種後COV005試験では0~6日目まで、他の試験では7日目まで毎日評価した。

*全接種安全性解析対象集団のうち、1回目接種量がSDであった被験者

対照薬の種類別(MenACWY、生理食塩水の接種パターン別)の特定有害事象発現状況はp.20-21をご参照ください。

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

□ 局所(注射部位)特定有害事象

1回目および2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と一般的に関連する主な局所(注射部位)特定有害事象は、下表のとおりでした。

1回目および2回目接種後7日間に発現した局所(注射部位)特定有害事象

	本剤群				対照薬群 ^a			
	接種回数	対象者数	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	接種回数	対象者数	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
全体	1	2,656	1,845(69.5)	38(1.4)	1	2,496	1,094(43.8)	14(0.6)
	2	1,922	886(46.1)	18(0.9)	2	1,796	498(27.7)	7(0.4)
注射部位圧痛	1	2,655	1,587(59.8)	25(0.9)	1	2,496	892(35.7)	4(0.2)
	2	1,920	732(38.1)	14(0.7)	2	1,794	411(22.9)	4(0.2)
注射部位疼痛	1	1,745	893(51.2)	9(0.5)	1	1,593	521(32.7)	2(0.1)
	2	1,011	273(27.0)	0	2	895	190(21.2)	1(0.1)
注射部位熱感	1	1,745	274(15.7)	0	1	1,593	207(13.0)	0
	2	1,011	78(7.7)	0	2	895	75(8.4)	0
注射部位挫傷	1	910	124(13.6)	4(0.4)	1	902	41(4.5)	4(0.4)
	2	909	85(9.4)	4(0.4)	2	899	33(3.7)	1(0.1)
注射部位そう痒	1	2,655	278(10.5)	8(0.3)	1	2,495	150(6.0)	5(0.2)
	2	1,920	161(8.4)	7(0.4)	2	1,794	78(4.3)	1(0.1)
注射部位腫脹	1	2,622	73(2.8)	2(0.1)	1	2,466	34(1.4)	0
	2	1,876	27(1.4)	0	2	1,745	10(0.6)	0
注射部位硬結	1	1,745	45(2.6)	2(0.1)	1	1,593	28(1.8)	0
	2	1,011	7(0.7)	0	2	895	12(1.3)	0
注射部位発赤	1	2,623	63(2.4)	2(0.1)	1	2,466	30(1.2)	2(0.1)
	2	1,877	23(1.2)	0	2	1,744	6(0.3)	1(0.1)

局所の有害事象名は国内臨床成績安全性の項に併せた記載とした
a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

(1回目SD安全性解析対象集団)

□ 全身特定有害事象

1回目および2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と一般的に関連する全身特定有害事象は下表のとおりでした。

1回目および2回目接種後7日間に発現した全身特定有害事象

	本剤群				対照薬群 ^a			
	接種回数	対象者数	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	接種回数	対象者数	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)
全体	1	2,664	1,851(69.5)	197(7.4)	1	2,502	1,342(53.6)	41(1.6)
	2	1,925	855(44.4)	40(2.1)	2	1,799	648(36.0)	32(1.8)
疲労	1	2,655	1,317(49.6)	71(2.7)	1	2,496	834(33.4)	18(0.7)
	2	1,922	515(26.8)	20(1.0)	2	1,796	360(20.0)	11(0.6)
頭痛	1	2,655	1,291(48.6)	63(2.4)	1	2,496	844(33.8)	15(0.6)
	2	1,922	514(26.7)	16(0.8)	2	1,796	381(21.2)	16(0.9)
倦怠感	1	1,745	711(40.7)	62(3.6)	1	1,593	267(16.8)	4(0.3)
	2	1,011	172(17.0)	7(0.7)	2	895	100(11.2)	3(0.3)
筋肉痛	1	2,655	1,071(40.3)	43(1.6)	1	2,495	463(18.6)	6(0.2)
	2	1,921	364(18.9)	10(0.5)	2	1,794	193(10.8)	5(0.3)
発熱感 ^b	1	1,745	546(31.3)	61(3.5)	1	1,593	141(8.9)	1(0.1)
	2	1,011	94(9.3)	2(0.2)	2	895	46(5.1)	1(0.1)
悪寒	1	1,745	544(31.2)	61(3.5)	1	1,593	107(6.7)	0
	2	1,011	54(5.3)	2(0.2)	2	895	37(4.1)	0
関節痛	1	2,655	634(23.9)	28(1.1)	1	2,494	242(9.7)	7(0.3)
	2	1,921	195(10.2)	7(0.4)	2	1,794	134(7.5)	7(0.4)
悪心	1	1,745	353(20.2)	12(0.7)	1	1,593	176(11.0)	1(0.1)
	2	1,011	83(8.2)	3(0.3)	2	895	64(7.2)	1(0.1)
発熱 ^c	1	2,588	184(7.1)	17(0.7)	1	2,422	22(0.9)	4(0.2)
	2	1,873	23(1.2)	2(0.1)	2	1,765	19(1.1)	3(0.2)
嘔吐	1	1,745	24(1.4)	4(0.2)	1	1,593	13(0.8)	1(0.1)
	2	1,011	7(0.7)	2(0.2)	2	895	3(0.3)	1(0.1)

a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

(1回目SD安全性解析対象集団)

b: 主観的な発熱の感覚

c: 38.0°C以上、39.0°C(COV005試験のみ39.3°C)以上の場合、重症度が重度(Grade 3)以上とした

■ 非特定有害事象(各接種後28日間)

1回目または2回目接種後28日間に発現した非特定有害事象は下表のとおりでした。

接種後28日間の非特定有害事象の概要

例数(%)

期間 対象群	各接種後		1回目接種後		2回目接種後	
	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a
解析対象者数 ^b	12,282	11,962	12,282	11,962	12,282	11,962
非特定有害事象	5,137 (41.8)	3,778 (31.6)	4,315 (35.1)	2,937 (24.6)	1,694 (13.8)	1,364 (11.4)
治験薬に関連する 非特定有害事象	4,060 (33.1)	2,527 (21.1)	3,609 (29.4)	2,123 (17.7)	997 (8.1)	629 (5.3)
Grade 3 ^c 以上	259 (2.1)	200 (1.7)	183 (1.5)	130 (1.1)	79 (0.6)	73 (0.6)

(全接種安全性解析対象集団)

a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

b: 同カテゴリに複数のイベントがある被験者は、カテゴリ内で1回カウントした。

c: Grade 3: 重度、Grade 4: 生命を脅かす、Grade 5: 死亡。 Grade 5はCOV005試験でのみ収集された。

接種後28日間の非特定有害事象(いずれかの接種群で $\geq 2\%$ 発現)の併合解析

例数(%)

	本剤群	対照薬群 ^a
解析対象者	10,317	10,141
ワクチン接種部位疼痛	1,471 (14.3)	902 (8.9)
頭痛	1,278 (12.4)	872 (8.6)
筋肉痛	1,031 (10.0)	425 (4.2)
発熱	982 (9.5)	246 (2.4)
疲労	565 (5.5)	352 (3.5)
悪寒	470 (4.6)	119 (1.2)
無力症	315 (3.1)	172 (1.7)
倦怠感	302 (2.9)	167 (1.6)
悪心	236 (2.3)	149 (1.5)

MedDRA/J ver.23.1

(1回目SD安全性解析対象集団)

a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

■ 重篤な有害事象

治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群で発熱1例、横断性脊髄炎1例でした。

死亡は本剤群で気管支肺真菌症(真菌性気道感染)1例、遠隔転移を伴う悪性新生物1例であり、治験担当医によりいずれも治験薬接種との因果関係は否定されました。

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】1回0.5mLを4~12週間の間隔をおいて2回筋肉内に接種する。

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

■ 対照薬別 特定有害事象

1回目または2回目接種後7日間に発現したワクチン接種と一般的に関連する特定有害事象(副反応)の対照薬別発現状況は下表のとおりでした。

各接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

治験薬	本剤群	対照薬群			
		全対照薬	MenACWY/ MenACWY	MenACWY/ 生理食塩水	生理食塩水/ 生理食塩水
特定有害事象解析対象者数 ^a	2,725	2,537	1,514	100	959
特定有害事象 ^b	2,332(85.6)	1,835(71.3)	1,280(84.5)	81(81.0)	474(49.4)
局所の特定有害事象 全Grade	2,002(73.5)	1,224(48.3)	968(63.9)	60(60.0)	216(22.5)
Grade 3以上 ^c	52(1.9)	19(0.7)	6(0.4)	1(1.0)	12(1.3)
全身の特定有害事象 全Grade	1,991(73.1)	1,548(60.2)	1,066(70.4)	65(65.0)	417(43.5)
Grade 3以上	229(8.4)	67(2.6)	26(1.7)	1(1.0)	40(4.2)

(1回目SD安全性解析対象集団*)

1回目接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

治験薬	本剤群	対照薬群			
		全対照薬	MenACWY/ MenACWY	MenACWY/ 生理食塩水	生理食塩水/ 生理食塩水
特定有害事象解析対象者数 ^a	2,664	2,503	1,493	100	910
特定有害事象 ^b	2,199(82.5)	1,642(65.6)	1,198(80.2)	78(78.0)	366(40.2)
局所の特定有害事象 全Grade	1,845(69.3)	1,094(43.7)	871(58.3)	57(57.0)	166(18.2)
Grade 3以上	38(1.4)	14(0.6)	4(0.3)	1(1.0)	9(1.0)
全身の特定有害事象 全Grade	1,851(69.5)	1,342(53.6)	968(64.8)	62(62.0)	312(34.3)
Grade 3以上	197(7.4)	41(1.6)	18(1.2)	1(1.0)	22(2.4)

(1回目SD安全性解析対象集団*)

2回目接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

治験薬	本剤群	対照薬群			
		全対照薬	MenACWY/ MenACWY	MenACWY/ 生理食塩水	生理食塩水/ 生理食塩水
特定有害事象解析対象者数 ^a	1,926	1,799	825	70	904
特定有害事象 ^b	1,177(61.1)	847(47.1)	541(65.6)	27(38.6)	279(30.9)
局所の特定有害事象 全Grade	886(46.0)	498(27.7)	375(45.5)	13(18.6)	110(12.2)
Grade 3以上	18(0.9)	7(0.4)	3(0.4)	0	4(0.4)
全身の特定有害事象 全Grade	855(44.4)	648(36.0)	387(46.9)	18(25.7)	243(26.9)
Grade 3以上	40(2.1)	32(1.8)	8(1.0)	0	24(2.7)

(1回目SD安全性解析対象集団*)

a: COV002試験およびCOV003試験では一部の被験者からのみ特定有害事象を収集したため、1回目SD安全性解析対象者数との間に差が生じた。

b: 1回目または2回目接種後0~7日間で発現した特定有害事象

同カテゴリに複数のイベントがある被験者は、カテゴリ内で1回カウントした。割合の算出では「特定有害事象の評価対象者数」を分母とした。特定有害事象は、ワクチン接種日を接種後0日として、ワクチン接種後COV005試験では0~6日目まで、他の試験では7日目まで毎日評価した。

c: 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」以上として報告された事象

* 全接種安全性解析対象集団のうち、1回目接種量がSDであった被験者

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】1回0.5mLを4~12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

1回目および2回目接種後7日間に発現したGrade 3以上の特定有害事象

局所(注射部位)	接種回数	本剤群 n(%)	対照薬群			
			全対照薬 n(%)	MenACWY/ MenACWY n(%)	MenACWY/ 生理食塩水 n(%)	生理食塩水/ 生理食塩水 n(%)
全体	1	38/2,656(1.4)	14/2,496(0.6)	4/1,493(0.3)	1/100(1.0)	9/903(1.0)
	2	18/1,922(0.9)	7/1,796(0.4)	3/825(0.4)	0/70(0)	4/901(0.4)
注射部位疼痛	1	9/1,745(0.5)	2/1,593(0.1)	2/1,493(0.1)	0/100(0)	-
	2	0/1,011(0)	1/895(0.1)	1/825(0.1)	0/70(0)	-
注射部位圧痛	1	25/2,655(0.9)	4/2,496(0.2)	3/1,493(0.2)	0/100(0)	1/903(0.1)
	2	14/1,920(0.7)	4/1,794(0.2)	2/825(0.2)	0/70(0)	2/899(0.2)
注射部位発赤	1	2/2,623(0.1)	2/2,466(0.1)	1/1,493(0.1)	1/100(1.0)	0/873(0)
	2	0/1,877(0)	1/1,744(0.1)	1/825(0.1)	0/70(0)	0/849(0)
注射部位熱感	1	0/1,745(0)	0/1,593(0)	0/1,493(0)	0/100(0)	-
	2	0/1,011(0)	0/895(0)	0/825(0)	0/70(0)	-
注射部位そう痒	1	8/2,655(0.3)	5/2,495(0.2)	0/1,493(0)	0/100(0)	5/902(0.6)
	2	7/1,920(0.4)	1/1,794(0.1)	0/825(0)	0/70(0)	1/899(1.0)
注射部位腫脹	1	2/2,622(0.1)	0/2,466(0)	0/1,493(0)	0/100(0)	0/873(0)
	2	0/1,876(0)	0/1,745(0)	0/825(0)	0/70(0)	0/850(0)
注射部位硬結	1	2/1,745(0.1)	0/1,593(0)	0/1,493(0)	0/100(0)	-
	2	0/1,011(0)	0/895(0)	0/825(0)	0/70(0)	-
注射部位挫傷	1	4/910(0.4)	4/902(0.4)	-	-	4/902(0.4)
	2	4/909(0.4)	1/899(0.1)	-	-	1/899(0.1)

全身	接種回数	本剤群 n(%)	対照薬群			
			全対照薬 n(%)	MenACWY/ MenACWY n(%)	MenACWY/ 生理食塩水 n(%)	生理食塩水/ 生理食塩水 n(%)
全体	1	197/2,664(7.4)	41/2,502(1.6)	18/1,493(1.2)	1/100(1.0)	22/909(2.4)
	2	40/1,925(2.1)	32/1,799(1.8)	8/825(1.0)	0/70(0)	24/904(2.7)
発熱	1	17/2,588(0.7)	4/2,422(0.2)	0/1,476(0)	0/49(0)	4/897(0.4)
	2	2/1,873(0.1)	3/1,765(0.2)	1/813(0.1)	0/63(0)	2/889(0.2)
発熱感	1	61/1,745(3.5)	1/1,593(0.1)	1/1,493(0.1)	0/100(0)	-
	2	2/1,011(0.2)	1/895(0.1)	1/825(0.1)	0/70(0)	-
悪寒	1	61/1,745(3.5)	0/1,593(0)	0/1,493(0)	0/100(0)	-
	2	2/1,011(0.2)	0/895(0)	0/825(0)	0/70(0)	-
関節痛	1	28/2,655(1.1)	7/2,494(0.3)	3/1,493(0.2)	0/100(0)	4/901(0.4)
	2	7/1,921(0.4)	7/1,794(0.4)	0/825(0)	0/70(0)	7/899(0.8)
筋肉痛	1	43/2,655(1.6)	6/2,495(0.2)	1/1,493(0.1)	0/100(0)	5/902(0.6)
	2	10/1,921(0.5)	5/1,794(0.3)	0/825(0)	0/70(0)	5/899(0.6)
疲労	1	71/2,655(2.7)	18/2,496(0.7)	9/1,493(0.6)	0/100(0)	9/903(1.0)
	2	20/1,922(1.0)	11/1,796(0.6)	3/825(0.4)	0/70(0)	8/901(0.9)
頭痛	1	63/2,655(2.4)	15/2,496(0.6)	6/1,493(0.4)	0/100(0)	9/903(1.0)
	2	16/1,922(0.8)	16/1,796(0.9)	2/825(0.2)	0/70(0)	14/901(1.6)
倦怠感	1	62/1,745(3.6)	4/1,593(0.3)	4/1,493(0.3)	0/100(0)	-
	2	7/1,011(0.7)	3/895(0.3)	3/825(0.4)	0/70(0)	-
悪心	1	12/1,745(0.7)	1/1,593(0.1)	0/1,493(0)	1/100(1.0)	-
	2	3/1,011(0.3)	1/895(0.1)	1/825(0.1)	0/70(0)	-
嘔吐	1	4/1,745(0.2)	1/1,593(0.1)	0/1,493(0)	1/100(1.0)	-
	2	2/1,011(0.2)	1/895(0.1)	1/825(0.1)	0/70(0)	-

(1回目SD安全性解析対象集団)

- ・発熱感は主観的な発熱の感覚
- ・発熱(38.0°C以上、Grade 3以上は39.0°C以上)について、COV001、COV002およびCOV003試験は米国FDA DMIDのワクチン研究用スケールを、COV005試験は米国NIH DAIDSの重症度評価スケールを用いた。
- ・発現率は、各特定有害事象の解析対象者数を分母とした。
- ・被験者が複数回同じ有害事象を発現した場合、最もGradeの高い有害事象を解析対象とした。
- ・特定有害事象はワクチン接種後、COV005試験では0~6日目まで、他の試験では7日目まで電子カルテまたは被験者日誌により評価した。
- ・COV005試験でGrade 4の有害事象は認められなかった。倦怠感、悪心および嘔吐はCOV005試験では評価されていない。重症度の評価が収集されなかったため、発熱感、悪寒はCOV005試験を含んでいない。発熱の重症度評価は報告された値に基づく。

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

有効性(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験の併合データ)

■ 主要評価項目：2回目接種後15日以降に発症し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19に対する有効率

症候性：「37.8℃以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚または味覚消失の少なくとも1つの症状を有する症例」と定義

ベースライン時血清反応陰性のSDSD+LDSD有効性解析対象集団において、本剤2回目接種後15日以降の有効率は下表のとおりでした。

COVID-19に対する有効率

解析対象集団	初発COVID-19発症イベント発現状況				有効率(%) [95%信頼区間] ^a	有効率(%) [95%信頼区間] ^a	p値 ^a
	本剤群		対照薬群				
	N	n(%)	N	n(%)	0 50 100		
主要評価項目 SDSD+LDSD血清反応陰性 有効性解析対象集団	8,597	84 (0.98)	8,581	248 (2.89)		66.73 [57.41,74.01]	<0.001
SDSD血清反応陰性 有効性解析対象集団	7,201	74 (1.03)	7,179	197 (2.74)		63.09 [51.81,71.73]	<0.001
SDSD血清反応陰性 接種間隔4~12週 有効性解析対象集団	5,849	65 (1.11)	5,763	156 (2.71)		58.80 [44.63,69.64] ^b	<0.001 ^b

観察期間：2回目の接種後15日以降、最大1年間

SD：標準用量、LD：低用量、SDSD：1回目、2回目ともに標準用量接種、LDSD：1回目低用量、2回目標準用量接種

a. 有効率(%) = (1 - (本剤群のイベント発現率/対象薬群のイベント発現率)) × 100

試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢(18~55歳、56~69歳、70歳以上)を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル(vs. 対照薬群)

b. 接種群を因子とし、試験番号、スクリーニング時の年齢(18~55歳、56~69歳、70歳以上)を層別因子として含み、条件付きの正確な方法を用いた層別化ポアソン回帰モデル(vs. 対照薬群)。

有効率の片側95%信頼区間=1-リスク比の95%信頼区間

■ 副次評価項目(部分集団解析)：65歳以上の部分集団において2回目接種後15日以降に発症し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19に対する有効率

ベースライン時血清反応陰性のSDSD+LDSD有効性解析対象集団のうち、65歳以上の部分集団における本剤2回目接種後15日以降の有効率は下表のとおりでした。

65歳以上の部分集団におけるCOVID-19に対する有効率^{*}

解析対象集団	初発の症候性COVID-19発現状況				有効率(%) [95%信頼区間] ^a	p値 ^a
	本剤群		対照薬群			
	N	n(%)	N	n(%)		
65歳以上の被験者 ^b	703	4 (0.57)	680	8 (1.18)	51.91 [-59.98, 85.54]	0.233
65歳以上かつ 接種間隔4~12週の被験者	687	4 (0.58)	666	7 (1.05)	44.82 [-88.81, 83.88]	0.343

^{*}本解析では65歳未満群のワクチン有効率について評価していない。

観察期間：2回目接種後の15日以降、最大1年間

追跡期間中央値：1回目接種後は79.0日、2回目の接種後15日以降は33.0日(データカットオフ日2020年12月7日)

N：評価例数、n：発現例数

a. 試験番号、接種群、スクリーニング時の年齢(18~55歳、56~69歳、70歳以上)を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル(vs. 対照薬群)。

有効率の95%信頼区間=1-リスク比の95%信頼区間

b. 65歳以上の被験者はいずれもSDSDの接種を受けている

■ 接種間隔別の有効率(探索的解析)

ベースライン時血清反応陰性のSDSD有効性解析対象集団において、接種間隔が4～12週の範囲内では、接種間隔の延長は有効率の上昇に関連していることが示唆されました。

COVID-19^aに対する有効率

接種間隔	初発の症候性COVID-19発現状況				有効率(%) [95%信頼区間] ^c
	本剤群		対照薬群 ^b		
	N	n(%)	N	n(%)	
4週以上8週未満	4,294	47 (1.09)	4,183	90 (2.15)	50.48 [29.55, 65.19]
8週以上12週以下	1,555	18 (1.16)	1,580	66 (4.18)	72.64 [53.95, 83.75]

(SDSD有効性解析対象集団)

N = 評価例数、n = 発現例数

- 1回目接種前のSARS-CoV-2血清反応が陰性であり、2回目の接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19
- 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水
- 接種群を因子とし、追跡期間の対数をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】 1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

免疫原性(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験の併合データ)

■ 液性免疫：中和抗体価(年齢別部分集団解析)

ベースライン時血清反応陰性のSDSD免疫原性解析対象集団において、2回目接種後28日の中和抗体価は下表のとおりでした。

SARS-CoV-2に対する中和抗体価

	18～64歳	65歳以上
n/Nsub	598/1,491	78/215
GMT	185.74	109.60
95%信頼区間 ^a	(168.87, 204.30)	(84.84, 141.59)

(SDSD免疫原性解析対象集団)

a: Clopper-Perison法による

Nsub=接種群ごとの各サブグループの被験者数、n=その時点で解析対象となるサンプルを有する被験者数

GMT: 幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer)

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)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($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

【対象】 ベースライン時の血清反応が陰性のSDSD免疫原性解析対象集団

【方法】 SARS-CoV-2の実ウイルスを用いた中和抗体分析法(ND₅₀)を用いて中和抗体価を測定した。

■ 接種間隔別の中和抗体価(探索的解析)

ベースライン時血清反応陰性の免疫原性解析対象集団において、1回目および2回目接種後の中和抗体価(偽型ウイルス)は下表のとおり、接種間隔の延長に伴い上昇する傾向が認められました。

SARS-CoV-2に対する接種間隔別の中和抗体価(偽型ウイルス中和抗体分析法)

	接種者内訳	1回目と2回目の接種間隔	
		4週以上8週未満	8週以上12週以下
		N = 815	N = 587
ベースライン	n	396	195
	GMT	20.662	20.291
	(95%信頼区間)	(19.99, 21.35)	(19.72, 20.88)
1回目接種後28日	n	352	172
	GMT	53.856	68.915
	(95%信頼区間)	(47.26, 61.38)	(56.72, 83.72)
2回目接種後28日	n	356	182
	GMT	130.936	215.953
	(95%信頼区間)	(115.22, 148.79)	(187.10, 249.25)

(SDSD免疫原性解析対象集団)

GMT: 幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer)

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)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($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

N=解析対象となる被験者数

n=抗体価が不確定または欠落していない被験者数

NE=評価不能

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】 1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

5.2. 国内第 I / II 相試験

(D8111C00002試験)

アストラゼネカ社内資料：COVID-19の予防のためのバキスゼブリアの安全性および免疫原性を評価する国内第 I / II 相臨床試験(D8111C00002試験) (承認時評価資料)

試験概要

- 【目的】バキスゼブリアのCOVID-19に対する免疫原性および安全性を評価すること。
【対象】18歳以上の日本人256例
【方法】多施設共同・無作為化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験。
対象を無作為に3：1に割り付け、本剤 5×10^{10} vp* (承認用量)またはプラセボ(生理食塩水)を4週間隔で筋肉内に2回接種した。

*：ウイルス粒子量

安全性

本剤または対照薬を1回以上接種した256例(本剤群192例、対照薬群64例)を安全性解析対象集団としています(データカットオフ日は1回目接種後57日)。

有害事象および臨床検査値はFDAのToxicity grading scale(FDA 2007)を用いて重症度を判定しています。

有害事象の種類

本項では、以下の種類の有害事象について、それぞれの発現状況をお示ししています。

■ 特定有害事象

一般的にワクチン接種に関連するとされる有害事象[局所(注射部位)および全身]であり、接種後6日間(接種日を含め7日間)に発現し、被験者日誌を用いて収集した有害事象。

局所(注射部位)特定有害事象

全身特定有害事象

■ 非特定有害事象

各接種後28日間に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した有害事象。

■ 特定有害事象

1回目または2回目接種後6日間に発現したワクチン接種と関連する特定有害事象の発現状況は下表のとおりでした。本剤の発現割合が10%以上の事象のうち、1回目接種後の全ての事象の発現日(中央値)は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛4日、注射部位疼痛3日、筋肉痛2日、その他の事象は1日でした。2回目接種後の発現日(中央値)は発熱は接種当日、その他の事象は接種翌日であり、持続期間(事象の発現した日数、中央値)は注射部位圧痛および筋肉痛2日、その他の事象は1日でした(発現事象の詳細はp.26をご参照ください)。

1回目または2回目接種後6日間の特定有害事象の発現状況

例数(%)

期間	1回目接種後0~6日		2回目接種後0~6日	
	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a
解析対象者数	192	64	176	61
局所の特定有害事象				
全Grade	116(60.4)	6(9.4)	73(41.5)	3(4.9)
Grade 3以上 ^b	2(1.0)	0	0	0
全身の特定有害事象				
全Grade	106(55.2)	9(14.1)	54(30.7)	10(16.4)
Grade 3以上 ^b	9(4.7)	0	0	0

a：生理食塩水 b：重症度が「重度(日常活動を妨げる等)以上として」報告された事象

(安全性解析対象集団)

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

□ 局所(注射部位)特定有害事象

本試験における1回目および2回目接種後の局所特定有害事象は以下のとおりでした。

1回目および2回目接種後6日間に発現した局所特定有害事象

	本剤群				対照薬群 ^a			
	接種回数	対象者数	全Grade	Grade 3以上	接種回数	対象者数	全Grade	Grade 3以上
			例数(%)	例数(%)			例数(%)	例数(%)
注射部位疼痛	1	192	100(52.1)	1(0.5)	1	64	4(6.3)	0
	2	176	41(23.3)	0	2	61	2(3.3)	0
注射部位圧痛 ^b	1	192	85(44.3)	2(1.0)	1	64	3(4.7)	0
	2	176	60(34.1)	0	2	61	2(3.3)	0
注射部位硬結	1	192	4(2.1)	0	1	64	0	0
	2	176	3(1.7)	0	2	61	0	0
注射部位紅斑/発赤	1	192	1(0.5)	0	1	64	1(1.6)	0
	2	176	1(0.6)	0	2	61	0	0
注射部位腫脹	1	192	1(0.5)	0	1	64	0	0
	2	176	1(0.6)	0	2	61	0	0

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a: 生理食塩水

b: MedDRA下層語

複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。

□ 全身特定有害事象

本試験における1回目および2回目接種後の全身特定有害事象は以下のとおりでした。

1回目および2回目接種後6日間に発現した全身特定有害事象

	本剤群				対照薬群 ^a			
	接種回数	対象者数	全Grade	Grade 3以上	接種回数	対象者数	全Grade	Grade 3以上
			例数(%)	例数(%)			例数(%)	例数(%)
筋肉痛	1	192	68(35.4)	3(1.6)	1	64	3(4.7)	0
	2	176	29(16.5)	0	2	61	3(4.9)	0
倦怠感	1	192	67(34.9)	3(1.6)	1	64	3(4.7)	0
	2	176	19(10.8)	0	2	61	3(4.9)	0
疲労	1	192	54(28.1)	3(1.6)	1	64	6(9.4)	0
	2	176	19(10.8)	0	2	61	3(4.9)	0
頭痛	1	192	48(25.0)	4(2.1)	1	64	2(3.1)	0
	2	176	17(9.7)	0	2	61	5(8.2)	0
悪寒	1	192	38(19.8)	4(2.1)	1	64	0	0
	2	176	1(0.6)	0	2	61	0	0
発熱 ^b	1	192	19(9.9)	4(2.1)	1	64	0	0
	2	176	3(1.7)	0	2	61	1(1.6)	0
悪心	1	192	9(4.7)	1(0.5)	1	64	0	0
	2	176	2(1.1)	0	2	61	0	0
嘔吐	1	192	3(1.6)	1(0.5)	1	64	0	0
	2	176	0	0	2	61	0	0

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a: 生理食塩水

b: 37.9°C以上。39.0°C以上の場合、重症度が重度(Grade 3)以上とした複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。

■ 非特定有害事象

本試験において1回目および2回目接種後28日間の非特定有害事象は、下表のとおりでした。

各接種後28日間に発現した非特定有害事象

例数(%)

接種群	本剤群	対照薬群 ^b
安全性解析対象者数	192	64
非特定有害事象	48 (25.0)	12 (18.8)
治験薬との因果関係を否定できない非特定有害事象	27 (14.1)	5 (7.8)
Grade 3以上 ^c	6 (3.1)	2 (3.1)

(安全性解析対象集団)

a: 1回目、2回目接種後いずれもそれぞれカウントした

b: 生理食塩水

c: 複数の有害事象が発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。Grade 3: 重度、Grade 4: 生命を脅かす、Grade 5: 死亡

各接種後28日間に発現した主な非特定有害事象の内訳

例数(%)

接種群	安全性解析対象集団	
	本剤群	対照薬群 ^a
安全性解析対象者数	192	64
有害事象		
圧痛	11 (5.7)	0
注射部位疼痛	8 (4.2)	0
筋肉痛	6 (3.1)	1 (1.6)
体温上昇	5 (2.6)	0
疲労	4 (2.1)	3 (4.7)
倦怠感	4 (2.1)	1 (1.6)
背部痛	2 (1.0)	0
胸痛	2 (1.0)	0
便秘	2 (1.0)	0
齲歯	2 (1.0)	0
下痢	2 (1.0)	2 (3.1)
頭痛	2 (1.0)	1 (1.6)
注射部位紅斑	2 (1.0)	0
口腔咽頭痛	2 (1.0)	0
咽頭炎	2 (1.0)	0
そう痒症	2 (1.0)	0

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a: 生理食塩水

複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。

■ 重篤な有害事象

本試験において死亡例は報告されませんでした。重篤な有害事象は子宮頸部上皮異形成1例が報告されましたが、治験薬との因果関係は否定されました。

また、投与中止に至った有害事象は報告されませんでした。

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

免疫原性

□ 液性免疫：抗スパイク抗体応答*率(主要評価項目)

本剤2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体応答率は下表のとおりでした(p<0.001、vs. 対照薬群、Fisherの直接確率検定)。

2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体応答率

	全集団		18~55歳		56歳以上	
	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a
	(N=174)	(N=60)	(N=83)	(N=29)	(N=91)	(N=31)
解析対象者数	174	60	83	29	91	31
抗体応答がみられた被験者数 (抗体応答率、%)	174(100.0)	0(0.0)	83(100.0)	0(0.0)	91(100.0)	0(0.0)
95%信頼区間 ^b	(97.9, 100.0)	(0.0, 6.0)	(95.7, 100.0)	(0.0, 11.9)	(96.0, 100.0)	(0.0, 11.2)
p値	<0.001	–	<0.001	–	<0.001	–

(N=免疫原性解析対象集団)

a: 生理食塩水

b: Clopper-Person法による

□ 液性免疫：中和抗体応答率(副次評価項目)

本剤2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率は、下表のとおりでした(p<0.001、vs. 対照薬群、Fisherの直接確率検定)。

2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率

	全集団		18~55歳		56歳以上	
	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a	本剤群	対照薬群 ^a
	(N=174)	(N=60)	(N=83)	(N=29)	(N=91)	(N=31)
解析対象者数	166	59	80	29	86	30
抗体応答がみられた被験者数 (抗体応答率、%)	103(62.0)	0(0.0)	54(67.5)	0(0.0)	49(57.0)	0(0.0)
95%信頼区間 ^b	(54.2, 69.5)	(0.0, 6.1)	(56.1, 77.6)	(0.0, 11.9)	(45.8, 67.6)	(0.0, 11.6)
p値	<0.001	–	<0.001	–	<0.001	–

(N=免疫原性解析対象集団)

a: 生理食塩水

b: Clopper-Person法による

【対象】 治験薬を2回接種した免疫原性解析対象集団234例(本剤群174例、対照群60例)

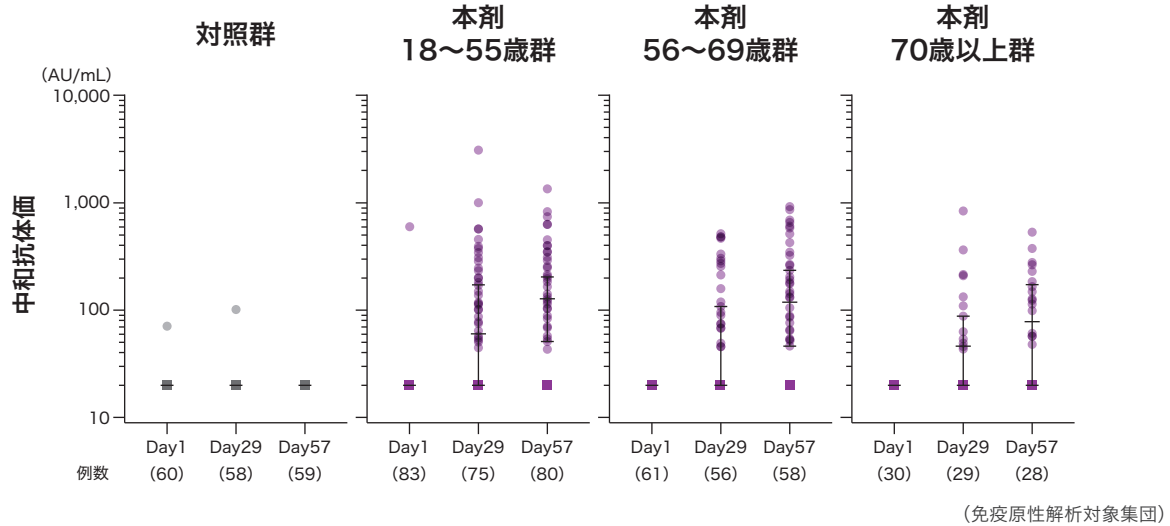
【方法】 バリデートされたMSD血清学的アッセイで測定したSARS-CoV-2のスパイク抗原に対する抗体応答率、バリデートされた偽型ウイルス中和抗体分析法で測定したSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率を評価した。

* 抗体応答：ベースライン値に対する4倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義

□ 液性免疫：中和抗体価(副次評価項目)

本剤1回目接種後28日(Day29)および2回目接種後28日(Day57)のSARS-CoV-2に対する中和抗体価は18～55歳群で67.26AU/mLおよび107.30AU/mL、56歳以上群で46.11AU/mLおよび90.00AU/mLでした。

SARS-CoV-2に対する中和抗体価の経時プロット



【対象】 治験薬を2回接種した免疫原性解析対象集団234例(本剤群174例、対照群60例)

【方法】 偽型ウイルス中和抗体分析法で測定したSARS-CoV-2に対する中和抗体価について、ワクチン接種日、1回目接種後28日、2回目接種後28日(Day1、29、57)の経時推移を評価した。

プロットは中央値と四分位範囲で表示

ワクチン接種日をDay1として、1回目接種後28日、2回目接種後28日は、それぞれDay29およびDay57とした

抗体価：MSD血清学的アッセイにより測定したGMT値

GMT：幾何平均抗体価(geometric mean antibody titer)

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)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($\sqrt[n]{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

6. 参考情報

6.1. B.1.351 変異株に対する有効性の評価結果

南アフリカで成人被験者を対象に実施された多施設二重盲検プラセボ対照比較試験において、B.1.351変異株に対する有効性について評価が行われました¹⁾。

評価結果の概要

- 本剤群の2.5% (19/750例)、プラセボ群の3.2% (23/717例)に軽症から中等症のCOVID-19の発症が認められ、ワクチン有効率 (Vaccine Efficacy) は21.9% [両側95% 信頼区間: -49.9, 59.8] でした。
- 軽症から中等症のCOVID-19を発症した被験者42例のうち、ウイルスの塩基配列が得られ、かつB.1.351変異株であった被験者は39例であり、B.1.351変異株に対するワクチン有効率は10.4% [両側95% 信頼区間: -76.8, 54.8] でした。

1) Madhi SA. et al.: N Engl J Med. NEJMoa2102214.1.

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。
【用法及び用量】1回0.5mLを4～12週間の間隔をおいて2回筋肉内に接種する。

6.2. 新型コロナワクチンに関する情報(厚生労働省サイト)

厚生労働省のホームページ(mhlw.go.jp)に、新型コロナワクチンに関する情報が掲載されています。また、新型コロナワクチンの接種医療機関や接種に従事される方々へのお知らせも掲載されていますので、併せてご確認ください。

● 新型コロナワクチンについて

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html



掲載内容

- ・ 皆さまへのお知らせ
接種についてのお知らせ、接種会場を探す、Q&A、有効性・安全性について、開発状況、わかりやすい資料
- ・ 医療従事者等へのお知らせ
医療従事者等への接種について、接種を行う医療機関へのお知らせ
- ・ 自治体・医療機関・その他関係機関向けのお知らせ
実施に関する手引き、接種準備から接種の実施までの進め方、副反応疑い報告の方法
新型コロナワクチンの予診票・説明書・情報提供資料
- ・ 接種の実績と供給の見込み
接種実績、ワクチン供給の見通し
- ・ 施策関連情報
審議会・検討会等の資料

● 新型コロナワクチンの接種を行う医療機関へのお知らせ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_iryoukikanhen_oshirase.html



掲載内容

- ・ 実施に関する手引き(各種文書)
新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する医療機関向け手引き
- ・ 接種委託医療機関となるには
集合契約への参加、V-SYS(ワクチン接種円滑化システム)への初期登録
- ・ 接種の実施
ワクチンの取り扱い、接種の進め方、接種後の副反応への備え、接種人数の報告、請求と支払
- ・ 副反応疑い報告のお願い
- ・ 接種医療機関・医療従事者への支援
接種従事者に関する情報、接種費用・接種報酬の取り扱いに関する情報
- ・ 関連資料

(最終アクセス：2021年5月16日)

監 修

バキスゼブリア筋注 安全性評価委員会

(五十音順)

- 岩田 敏 先生 国立がん研究センター中央病院 感染症部長
加藤 康幸 先生 国際医療福祉大学 成田病院感染症科 部長
河野 浩之 先生 杏林大学医学部 内科系専攻脳卒中医学分野 講師
久保田 潔 先生 NPO日本医薬品安全性研究ユニット 理事長
堀内 久徳 先生 東北大学 加齢制御研究部門 基礎加齢研究分野 教授

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

供給提携

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋2丁目4番16号

フリーダイヤル:0120-189-115 (9:00-17:30 土日祝祭日および弊社休業日を除く)
(問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

アストラゼネカ社製ワクチン接種状況による献血者への影響数

総人口	①	12,617万人
人口	②	8,267万人 ※献血可能人口
献血者数	③	5,037,920人
献血率 (献血者数/可能人口)	③/②	6.1%

総務省統計局「人口推計 (2019年 (令和元年) 10月1日現在) 結果」

(年代別内訳)

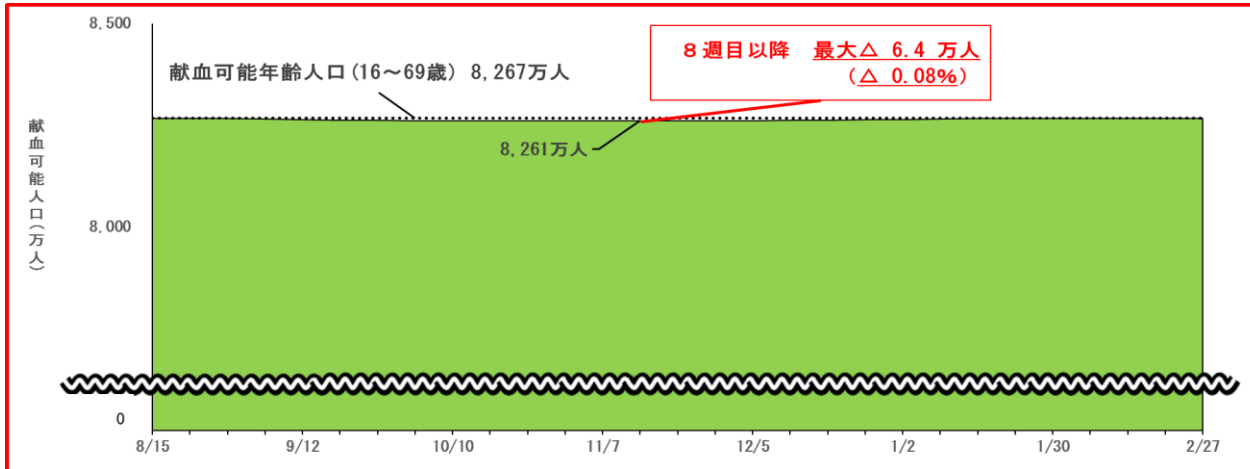
	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代以上
人口	471万人	1,263万人	1,430万人	1,852万人	1,628万人	1,623万人	2,718万人
献血者数	203,467人	705,192人	827,843人	1,364,830人	1,386,032人	550,556人	-
献血率	4.3%	5.6%	5.8%	7.4%	8.5%	3.4%	-

本ワクチンは、原則に基づき40歳以上の方に接種を行うこと、70代以上の高齢者への接種は既に完了している想定で、献血への影響を試算する。

アストラゼネカ社製ワクチン接種回数 (一般接種 (高齢者含む)) : 首相官邸HPに掲載された日別接種実績 (令和3年10月16日公表)

接種日 (1週間ごと)	R3. 11. 7 ~ R3. 11. 13	R3. 10. 31 ~ R3. 11. 6	R3. 10. 24 ~ R3. 10. 30	R3. 10. 17 ~ R3. 10. 23	R3. 10. 10 ~ R3. 10. 16	R3. 10. 3 ~ R3. 10. 9	R3. 9. 26 ~ R3. 10. 2	R3. 9. 19 ~ R3. 9. 25	R3. 9. 12 ~ R3. 9. 18	R3. 9. 5 ~ R3. 9. 11	R3. 8. 29 ~ R3. 9. 4	R3. 8. 22 ~ R3. 8. 28	R3. 8. 15 ~ R3. 8. 21
1回目	90	96	305	345	528	1,497	3,250	7,318	14,214	11,790	12,413	7,696	47
2回目	11,468	9,989	11,268	7,692	1,500	2,158	1,142	66	43	22	18	9	7

現在までの接種実績 (今後は、1回目接種者数が最終週と同等で推移するものと仮定する) に基づき、献血者数への影響を試算。 (「接種制限期間8週間」、接種間隔8週間の場合)



▶ 「接種制限期間8週間」の場合、1回目接種者と2回目接種が重複して献血不可となる8週目以降 (現行の接種状況では10月下旬以降) に献血可能人口の減少が最大になるが、その影響は0.1%未満である。また、現時点で血液確保に大きな影響が生じていないことに鑑みると、「接種制限期間8週間」であれば事業に大きな影響を及ぼす範囲にはないと考える。

令和3年度第10回班会議資料

令和3年12月21日(火)19時30分～ZoomによるWeb会議

Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin

3 June 2021

Table 1. Number of administered doses of COVID-19 vaccines and selected suspected adverse reactions* by reaction type in EU/EEA, as of 28 April 2021 [15,16]

Vaccine	ADM (doses)	Adverse events (% of ADM)	Coagulopathy (% of ADM)		DIC (% of ADM)		ITP (% of ADM)		TP (% of ADM)	
			Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths
COVID-19 Vaccine Moderna	9691295	17625 (0.181864)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	39 (0.000402)	2 (0.000021)	55 (0.000568)	6 (0.000062)
Comirnaty	96519666	151306 (0.156762)	44 (0.000046)	7 (0.000007)	7 (0.000007)	4 (0.000004)	85 (0.000088)	0 (0)	178 (0.000184)	15 (0.000016)
Vaxzevria	27430533	184833 (0.673822)	79 (0.000288)	2 (0.000007)	33 (0.000120)	11 (0.000040)	167 (0.000609)	6 (0.000022)	605 (0.002206)	45 (0.000164)
COVID-19 Vaccine Jansen	98139	413 (0.420832)	0 (0)	0 (0)	2 (0.002038)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (0.007133)	0 (0)
Total	133739633	354177 (0.264826)	128 (0.000096)	10 (0.000007)	47 (0.000035)	16 (0.000012)	291 (0.000218)	8 (0.000006)	845 (0.000632)	66 (0.000049)

ADM – Administered; DIC-Disseminated Intravascular Coagulation; ITP – Immune Thrombocytopenia; TP – Thrombocytopenia
 * The causality between the suspected adverse reactions/adverse events and vaccines has not been assessed.

Table 2. Waiting period for blood donation following COVID-19 vaccination and deferral period after suspected adverse reaction in EU by country (30 April 2021)

Country	Waiting period following COVID-19 vaccination	Deferral period after suspected adverse reaction
Austria	48 hours	7 days
Belgium	48 hours	7 days
Bulgaria	28 days	-
Croatia	48 hours (Co,Mo,Cv) or 28 days (Va)	7 days
Czechia	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va)	-
Cyprus	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va,JJ)	-
Denmark	No waiting period	14 days after fever
Estonia	No waiting period (Co,Mo) or 28 days (Va)	-
Finland	No waiting period	2 days
France	No waiting period	-
Germany	No waiting period	-
Greece	No waiting period	7 days
Hungary	No waiting period	A few days
Ireland	7 days	-
Italy	48 hours	7 days
Latvia	7days	-
Lithuania	No waiting period	Symptom-free
Luxembourg*	7 days	7 to 14 days after fever
Malta	7 days	7 days
Netherlands	7 days	-
Portugal	48 hours	7 days
Poland	48 hours (Co,Mo) or 14 days (Va,JJ)	7 days
Romania	7 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
Slovakia	14 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
Slovenia	24 hours	7 days
Spain	48 hours	7 days or 14 days after fever
Sweden	7 days	14 days

Co – Comirnaty vaccine; Mo – COVID-19 Moderna vaccine; Cv – CuraVax vaccine; Va – Vaxzevria vaccine; JJ – COVID-19 Janssen vaccine, * personal communication.

IPFA position on acceptance criteria for Covid-19 vaccinated donors

2 October 2021

Dr Françoise Rossi,

Director of Scientific and Regulatory Affairs

First published Jan 2021, Rev. July 2021

IPFA position on acceptance criteria for Covid-19 vaccinated donors

In anticipation of the regulatory approval for use of a number of Covid-19 vaccines and the commencement of national mass vaccination programmes the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) has published its updated technical guidance – Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – second update.

The guidance in respect of donor deferral following vaccination recommends:

- A minimum deferral of 4 weeks for investigational vaccines (clinical trials) of any type
- No deferral period for mRNA or protein vaccines
- A minimum of 4 weeks for viral vector-type vaccines when considered “attenuated virus” (as per Directive 2004/33).

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin-second-update.pdf>

On Dec 12th, 2020, the PEI published its recommendation concerning post vaccination donor deferral in line with the above stating that:

“On the basis of the current state of knowledge, no donor deferral is required after vaccination with the SARS-CoV-2 vaccines under approval, which contain inactivated viruses or non-infectious virus components such as mRNA. All other default criteria set out in the Hemotherapy Directive remain fully applicable.” (in German: <https://www.pei.de/EN/medicine-safety/haemovigilance/guidelines/guidelines-node.html;jsessionid=12DF32D0B1D6547F1004A53F0749348D.intranet211>)

On January 19, 2021, FDA published an Updated Information for Blood Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic and Blood Donation recommending

- individuals who received a nonreplicating, inactivated, or mRNA-based COVID-19 vaccine can donate blood without a waiting period,
- individuals who received a live-attenuated viral COVID-19 vaccine, refrain from donating blood for a short waiting period (e.g., 14 days) after receipt of the vaccine

On 3 Jun 2021, the ECDC published a report on Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin, stating that *“Currently available data and evidence suggest a low probability of whole blood and plasma donation by asymptomatic individuals in the early phase of TTS, posing a very low risk of venepuncture bleeding or post-transfusion thrombocytopenia by passive transfer of anti-platelet antibodies. Therefore, no additional blood and plasma safety measures related to the occurrence of suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines are recommended.”*

Whilst IPFA strongly supports the above current recommendations it is also important to recognise the impact on the global blood and plasma supply of the Covid pandemic and accordingly advocates caution in the development of any future regulatory actions, based on the precautionary principle, concerning donor deferral which may further worsen plasma collection and consequently Plasma derived medicinal products supply.

Change Notification UK National Blood Services No. 11 - 2021

<i>Obligatory:</i>	<p>a) Recipients of a COVID-19 vaccine in the UK vaccination programme</p> <p>Must not donate if:</p> <p>i) Less than 14 seven days after the last immunization was given if the vaccine given was nucleic acid (mRNA) vaccine.</p> <p>ii) If donor felt unwell after vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</p> <p>ii) Less than 28 days after the last immunization if the vaccine given was virus-vector-based (non-replicating virus) vaccine.</p> <p>See additional information for further information on different types of vaccine.</p> <p>iii) If donor felt unwell due to unexpected complications (other than common side effects) after any vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms. refer to Designated Clinical Support Officer for individual risk assessment.</p> <p>Timings above refer to interval between vaccination and start of G-CSF or general anaesthetic for BM donation.</p> <p>b) Recipients of a COVID-19 vaccine outside the UK vaccination program, including participants in clinical trials or donors vaccinated outside the UK</p> <p>Refer to Designated Clinical Support Officer for individual risk assessment. See additional information.</p>
<i>Discretionary:</i>	<p>If the transplant cannot be delayed, Donors may be accepted less than 14 7 days (nucleic acid vaccines) or 28 days (viral vector vaccines) after the date of the most recent vaccination, if vaccinated as part of the UK vaccination programme, subject to individual risk assessment. See additional information.</p>

<i>Additional Information:</i>	<p>Individuals vaccinated with inactivated viruses or vaccines that do not contain live agents (i.e. mRNA and protein subunit vaccines) may be accepted as tissue and cell donors if they feel well after vaccination. After vaccination with attenuated viruses (e.g. virus vector-based other than non-replicating or live attenuated virus vaccines) tissue and cell donors must by default be deferred for four weeks.</p> <p>All COVID-19 vaccines currently licensed in the UK are non-live. Normally, no deferral period is applied after immunisation with non-live vaccines. However as the effects of the newly developed coronavirus vaccines on donor health and donation safety are not fully established yet, as a precautionary principle, a 7-day 14 to 28 day post vaccine deferral period, depending on the type of vaccine from the date of vaccination, or deferral of donors who developed symptoms directly related to the vaccine for at least 7 days after the resolution of symptoms. is recommended.</p> <p>Immune thrombocytopenia (ITP) can occur after all types of Covid 19 vaccines. There have been a small number of reports of vaccine induced thrombosis and thrombocytopenia syndrome (VITTS), in people receiving virus vector based (non-replicating) coronavirus vaccine. VITTS patients have severe clinical symptoms whilst ITP may be sub-clinical and go unnoticed on symptoms alone. The incidence is unclear but may be similar to other vaccine induced ITP. Therefore a 14 day deferral period has been recommended after vaccination with mRNA vaccines.</p>
--------------------------------	--

GCSF administration carries a small risk of inflammation associated thrombosis and thrombocytopenia. There is a theoretical concern that GCSF could exacerbate the immune response related to VITTS. Headaches and abdominal pain are side effects of GCSF which are primary symptoms associated with cerebral venous thrombosis and splanchnic vein thrombosis respectively, due to VITTS. As a precautionary measure the post vaccination deferral period for bone marrow and PBSC donors receiving virus-vector-based (non-replicating virus) vaccines has been extended to 28 days, for donor protection. As the reported events are extremely rare, donors may be accepted less than 28 days after vaccination subject to a careful individualised risk assessment.

Consideration of checking a platelet count after vaccination to rule out thrombocytopenia is recommended. This could be included as a part of medical assessment if undertaken 14 days or more after vaccination. If less than 14 days between vaccination and medical assessment, or vaccination was given after medical assessment, additional Full Blood Count should be done before commencing GCSF/ general anaesthetic (frozen cells) and before commencing patient conditioning (for fresh cells).

For donors who have commenced GCSF, the vaccination (first or second dose) must be delayed at least until 72 hours after stem cell collection (both PBSC & Bone Marrow Donation). This is a precautionary advice to avoid vaccination when receiving GCSF and allow for post donation recovery period.

	<p>Living tissue and cell donors, within 7 days after non-live vaccine, may be considered subject to individual risk assessment, if the benefit of the transplant outweighs the risks of donation.</p> <p>For donors vaccinated as part of a clinical trial or outside of the UK, the type of vaccine used should be established to determine the appropriate deferral period.</p> <p>There may be new types of vaccine that become available, and it may not be known which type of vaccine was used for immunisation. In situations where information about vaccine type is missing or the vaccination is experimental, a four-week deferral period should be applied.</p> <p>The British Society for Immunology has published an infographic to explain to the general public the different types of COVID-19 vaccines, including brand names, available in the UK, in other countries, and in clinical trials. See the following link: https://www.immunology.org/coronavirus/connect-coronavirus-public-engagement-resources/types-vaccines-for-covid-19</p> <p>The ECDC recommends that if HSC donors have been vaccinated with attenuated vaccines in the four weeks before donation, a risk assessment should be carried out and taken into account when deciding on transplantation and, if transplanted, the recipient should be monitored post-transplant.</p>
<i>Reason for Change:</i>	<p>Remove reference to specific brands of vaccine. To increase the post-vaccination deferral period for nucleic acid (mRNA) vaccines to 14 days and virus-vector-based vaccines (non-replicating) to 28 days for donor protection. Additional Information section has been updated.</p>

Appendix 3. Table of Immunizations

Please make the following amendment to this table:

Diseases Protected against	Comments and example trade names of adult preparations
COVID-19 (SARS-CoV-2)	Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine, AstraZeneca COVID-19 vaccine, Moderna COVID-19 vaccine 337 7 days post immunisation ; see 'Coronavirus vaccination' entry

Non-Live

Health Sciences Authority Singapore

Type of COVID-19 Vaccine	Deferral Period	
1. mRNA vaccine · Pfizer-BioNTech / Comirnaty COVID-19 vaccine · Moderna COVID-19 vaccine 2. Inactivated virus vaccine · Sinovac-Coronavac COVID-19 vaccine	No side effects	1 week after vaccination
	Muscle ache or pain <u>at injection site</u> (localized)	1 week after side effect has resolved
	Any of the following: Fever or chills <u>Generalized</u> muscle or joint aches/pains Rashes Lymph node swelling	4 weeks After side effects have resolved
Virus vector based or live attenuated (e.g. those <u>manufactured by Astra Zeneca, Janssen / J&J</u>) or Unknown type of Covid-19 Vaccine	No side effects	<u>4 weeks after vaccination</u>
	Any of the following: Fever or chills <u>Any</u> muscle or joint aches/pains Rashes Lymph node swelling	4 weeks after vaccination or 4 weeks from the time the side effects have resolved (which ever is longer)

日本におけるCOVID-19ワクチン接種者数の推移

1. 医療機関からの副反応疑い報告について

○コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)
 販売名：コミナティ筋注
 製造販売業者：ファイザー株式会社
 販売開始年月：2021年2月
 効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

○コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)
 販売名：COVID-19ワクチンモデルナ筋注
 製造販売業者：武田薬品工業株式会社
 販売開始年月：2021年5月
 効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

○コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)
 販売名：バキセゼリア筋注
 製造販売業者：アストラゼネカ株式会社
 販売開始年月：2021年5月
 効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

① 週別報告件数

接種日	コミナティ筋注							COVID-19ワクチンモデルナ筋注							バキセゼリア筋注										
	推定接種者数 (回分)		副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)		推定接種者数 (回分)		副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)		推定接種者数 (回分)		副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)		
	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	
2/17-3/14	230,542	687	0.30%	126	0.05%	2	0.00%																		
3/15-4/11	1,361,975	3,745	0.27%	394	0.03%	8	0.00%																		
4/12-5/9	3,068,570	4,452	0.15%	514	0.02%	53	0.00%																		
5/10-6/6	12,363,954	7,133	0.06%	1,223	0.01%	279	0.00%	229,639	71	0.03%	8	0.00%	0	0.00%											
6/7-7/4	30,792,152	3,669	0.01%	1,285	0.00%	358	0.00%	1,076,115	504	0.05%	79	0.01%	6	0.00%											
7/5-8/1	34,656,408	2,236	0.01%	734	0.00%	174	0.00%	3,602,307	1,634	0.05%	185	0.01%	14	0.00%											
8/2-8/29	26,176,377	1,354	0.01%	403	0.00%	56	0.00%	13,856,369	945	0.01%	162	0.00%	14	0.00%	6,166	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
8/30-9/26	26,321,054	1,249	0.00%	344	0.00%	34	0.00%	7,536,194	455	0.01%	92	0.00%	5	0.00%	41,615	5	0.01%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
9/27-10/24	20,483,641	743	0.00%	193	0.00%	21	0.00%	4,331,917	258	0.01%	79	0.00%	5	0.00%	16,932	4	0.02%	3	0.02%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
10/25-10/31	3,433,313	115	0.00%	33	0.00%	4	0.00%	525,569	28	0.01%	12	0.00%	3	0.00%	13,069	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
11/1-11/7	2,293,677	48	0.00%	16	0.00%	1	0.00%	380,999	19	0.00%	4	0.00%	0	0.00%	10,319	1	0.01%	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
11/8-11/14	1,877,839	13	0.00%	3	0.00%	0	0.00%	229,243	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	13,401	1	0.01%	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
不明	-	78	-	51	-	23	-	-	5	-	2	-	0	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
合計 (2021年11月14日現在)	163,059,502	25,522	0.02%	5,319	0.00%	1,013	0.00%	31,768,352	3,919	0.01%	623	0.00%	47	0.00%	101,502	12	0.01%	7	0.01%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%

3. 報告症例一覧 (医療機関からの報告) 報告日 2021年8月3日~2021年11月14日

注：「No」は、全新型コロナワクチンに係る副反応疑い報告 (医療機関からの報告) の通番。
 報告数 (n=12)

2021年11月14日現在

No	年齢	性別	接種日	発生日	接種から発生までの日数	ワクチン名	製造販売業者	ロット番号	症状名 (PT名)	因果関係 (報告医評価)	重篤度 (報告医評価)	転帰日	転帰内容
29442	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/10 2021/09/10	7	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	K004C	TTS (血小板減少症を伴う血栓症) 頭痛 (頭痛)	関連あり	重い	未記入 未記入	不明 不明
29443	47歳	女性	2021/09/12	2021/09/12	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	K004C	麻疹疹 (麻疹疹)	評価不能	重くない	未記入	軽快
29444	51歳	女性	2021/09/24	2021/09/24	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快
29445	57歳	男性	2021/09/23	2021/09/24 2021/09/24 2021/09/24	1	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	頭痛 (頭痛) 四肢痛 (四肢痛) 運動障害 (運動機能障害)	評価不能	重くない	未記入 未記入 未記入	不明 不明 不明
29446	58歳	男性	2021/10/09	2021/10/09	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快
29447	61歳	男性	2021/10/02	2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	頭痛 (頭痛) 腹痛 (腹痛) 呼吸障害・呼吸不全 (呼吸困難) 皮疹・発疹・紅斑 (発疹) 異常感 (異常感)	関連あり	重い	2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03	回復 回復 回復 回復 回復
29448	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/03 2021/09/03 2021/09/03 2021/09/03	不明	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	深部静脈血栓症 (深部静脈血栓症 深部静脈血栓症) 肺塞栓症 (肺塞栓症 肺塞栓症) 熱感 (熱感) 末梢腫脹 (末梢腫脹)		重くない	未記入 未記入 未記入 未記入	軽快 軽快 軽快 軽快
29449	47歳	男性	2021/10/20	2021/10/20	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重くない	未記入	不明
29450	43歳	男性	2021/10/26	2021/10/26	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	麻疹疹 (麻疹疹)	関連あり	重くない	未記入	軽快
29451	47歳	男性	2021/10/20	2021/10/20 2021/10/20	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応) 呼吸障害・呼吸不全 (呼吸困難)	関連あり	重い	未記入 未記入	軽快 軽快
29452	57歳	男性	2021/11/04	2021/11/04	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	心肺停止 (心停止)	評価不能	重い	未記入	不明
29453	49歳	女性	2021/11/08	2021/11/08	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快

※1 医療機関から重篤度が「重くない」事例として報告があった場合であっても、症状の転帰が死亡の場合は、「重い」事例として扱っている。

アストラゼネカ社製 COVID-19 ワクチン接種者の献血受入に向けた検討について（案）

1 検討にあたっての基本的な考え方

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限期間の検討にあたっては、原則として「献血者の安全性」「血液製剤の安全性」「血液確保への影響」の3点を考慮する必要があると考えるが、これまでの浜口班会議や安全技術調査会においては、対象となるワクチンの特性や国内における使用予定量等に鑑み、「献血者の安全性」や「血液確保への影響」を中心に議論が進められてきた経緯がある。

【今までの議論や検討の経緯（令和3年度第1回安全技術調査会資料1より抜粋）】

本年2月12日の安全技術調査会では、新型コロナウイルスのワクチンの接種が開始されることに鑑み、全ての種類の新型コロナウイルスのワクチンについて、国内外における採血制限及び接種後症状の発生状況等を踏まえ、献血者の安全確保の観点から、調査会として、当分の間、接種後4週間とする意見をまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。

浜口班における見解（4月7日、19日）

現在、本邦で接種が行われているコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン(mRNA ワクチン)については、血液製剤の安全性の観点からは、不活化ワクチンと同様に整理することが可能と考えられる。浜口班においては、献血者の安全確保の観点から、以下の点を考慮すると、接種後1週間以内、少なくとも接種後の発熱等が多く認められている接種後48時間は、採血を見合わせる事が適切であるとの意見が多かった。

その一方で、今回検討対象となるアストラゼネカ社製ワクチン(ChAdOx1nCoV-19)については、現状の規模やペースで国内における接種が進むのであれば、「血液確保への影響」は軽微であることに加え、接種者における血栓塞栓症の発症リスクや受血者の健康(血液製剤の安全性)に影響する可能性のあるリスク要因も報告されていることから、これらの当該ワクチン特有のリスク要因を軽視することなく、「献血者の安全性」並びに「血液製剤の安全性」を重視し、より慎重に採血制限期間を見積もる必要があると考える。

以上の点を踏まえ、当該ワクチンの接種者については、以下の採血制限期間を提案する。

2 日赤提案のまとめ

（詳細は令和3年度第9回浜口班会議における日赤提出資料（別添）参照）

血液確保への影響については、前述のとおり、当該ワクチンの国内における接種の規模やペースが現状程度であれば、軽微(0.1%未満)であると考えられる。

献血者の安全性への影響については、「バキスゼブリアの添付文書」、「バキスゼブリア筋注適正使用ガイド」では、当該ワクチン接種後の副反応は接種後28日目までに発症するとされている。

加えて、当該ワクチン接種後のワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（Vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis: VITT）の発症症例に関する英国からの報告 [New England Journal of Medicine (NEJM)] によれば、接種後6週間までに（きわめて稀ではあるが、接種後6週間以降 48 日目までに症状が顕在化する症例もある）、血栓塞栓症の存在を示唆する自覚症状（重度で持続する頭痛、視覚異常、下肢痛、下肢膨張、腹痛、点状出血等）が生じると考えられるが、そのような健康状態で献血会場に来場する可能性は少なく、仮に来場したとしても、問診時の確認により、採血対象者から除外される。

さらに、血液製剤の安全性への影響については、VITT を発症した人が献血し、献血血液（血液製剤）中に抗血小板第4因子（platelet factor 4: PF4）抗体が含まれ、強い活性を有している場合、受血者に対して血小板、単球、血管内皮などの活性化やそれに伴う血小板減少や血栓塞栓症を引き起こす可能性は、理論的に完全には否定できない。

特に、「VITT を起こしているが気づいていない人（無症候患者など）」については、献血協力時に自覚症状がないことから、問診時の確認によって採血対象者から除外することは困難であり、当該献血者の持つ抗 PF4 抗体の血小板活性化能は、献血者において症状が顕在化するに至るほど強くないと推定されるものの、献血者の血中に存在する抗 PF 4 抗体の血小板活性化能が、受血者の健康（血液製剤の安全性）に影響を与える可能性は完全には否定できない。

VITT の病因となる抗 PF4 抗体の血小板活性化能については、当該ワクチン接種後4日目から強くなり、2～3週間でピークを迎え（したがって、ワクチン接種後4日から3週間程度が VITT の好発時期となる）、その後減退し、約 12 週間後には消失すると推定される。VITT の発症は接種後 30 日程度までの報告が多く、その頃までは患者の持つ抗 PF4 抗体の血小板活性化能は、患者に症状が顕在化し得るほどの強さを持続しているものと考えられる。よって、VITT 発症に係る免疫学的機序、無症候者に対する問診の限界及びそれらに基づく受血者の健康（血液製剤の安全性）への影響等を総合的に勘案し、より献血者ならびに血液製剤の安全性を重視した場合、当該ワクチンの接種者については、接種後6週間程度は採血制限期間を設ける必要があると考える。

なお、抗 PF4 抗体を生成する B-cell は健常時から各人が有しており、ワクチン接種や炎症等により免疫寛容が解除され、ワクチン接種者のある一定頻度（数%）に抗 PF4 抗体が生成されてしまうことから、スクリーニング検査に実効性はないとの指摘がある。

留意項目	具体的な留意事項	判断材料
血液製剤の安全性	血液製剤中の抗 PF 4 抗体が受血者に引き起こす血小板減少や血栓塞栓症	当該ワクチン接種後6週間程度以上経過していない場合、献血者が持つ抗 PF 4 抗体の血小板活性化能が一定の活性を有している可能性は完全には否定できない(た

		だし、現在まで輸血によって移行した抗 PF4 抗体が受血者に血栓塞栓症を誘発したとの報告はなし)
献血者の安全性	血栓塞栓症	<バキスゼブリア筋注の「添付文書」> 多くは接種後 14 日以内に発症 <英国からの報告 (NEJM) > 接種後 5 日～30 日に発症：97% 接種後 31 日～48 日に発症：3%
	ショック、アナフィラキシー	<バキスゼブリア筋注適正使用ガイド> 接種後 0 日～5 日に発症：38 例 不明：4 例
	その他の副反応	<バキスゼブリア筋注の「添付文書」> 接種後 4～28 日に発症 <アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン 接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第 3 版> 接種後 2 日～3 日に発症
血液確保への影響	当該ワクチンの接種対象者数	現状のままであれば影響は軽微
	当該ワクチンの接種ペース	現状のままであれば影響は軽微

以上の点を考慮した場合、当該ワクチン接種者の採血制限期間については、本ワクチン特有にみられる受血者の健康（血液製剤の安全性）への影響（リスク）の可能性を最優先に考慮し、以下の（1）及び（2）のとおりとしてはどうか。

（1）原則

接種後 6 週間（42 日）経過後

（献血血液中の抗 PF4 抗体の血小板活性化能の減退期間に基づく）

（2）接種後に VITT を発症した又は発症が疑われる場合

受入不可とする。（永久不適か期間限定不適かは要検討）

3 その他留意事項

諸外国の関連基準については、検討の一助にすべきとは考えるが、使用されるワクチンの種類や量はもとより、血液事業を取り巻く環境や制度も各国間で異なるため、一概に比較を行うことはできないものとする。

また、各種ウイルスベクターワクチンのうち、VITT の副反応が指摘されているのはアストラゼネカ社製ワクチンとジョンソン&ジョンソン社製ワクチンのみであることから、ウイルスベクターワクチンとしての共通の採血制限期間を定めるのであれば、そうした製剤毎の特性の違いにも留意する必要があると考える。

令和3年4月27日
血液事業部会安全技術調査会

新型コロナウイルス感染症に係る対応（案）

新型コロナウイルス感染症の流行及び新型コロナウイルスのワクチン接種が開始されたことに鑑み、新型コロナウイルス既感染者及び新型コロナウイルスのワクチン接種者に対する採血制限の考え方について、検討が必要となっている。

なお、ワクチン接種後の採血制限については、血液製剤の安全性向上の観点を中心に議論が進められてきた経緯があり、令和2年8月27日付薬生発0827第7号により、通知されているところである。

（1）新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について

本年2月12日の安全技術調査会では、新型コロナウイルスのワクチンの接種が開始されることに鑑み、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部長、以下「浜口班」という。）においてとりまとめられた知見を参考に、全ての種類の新型コロナウイルスのワクチンについて、国内外における採血制限及び接種後症状の発生状況等を踏まえ、献血者の安全確保の観点から、調査会として、当分の間、接種後4週間とする意見をまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。

今般、本邦におけるワクチン接種が進められていることから、浜口班において改めて知見の整理を行ったところ、以下のとおりであった。

① 浜口班における見解（4月7日、19日）

現在、本邦で接種が行われているコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（mRNA ワクチン）については、血液製剤の安全性の観点からは、不活化ワクチンと同様に整理することが可能と考えられる。浜口班においては、献血者の安全確保の観点から、以下の点を考慮すると、接種後1週間以内、少なくとも接種後の発熱等が多く認められている接種後48時間は、採血を見合わせる事が適切であるとの意見が多かった。

- ・ ワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）において、2回目接種後の37.5℃以上の発熱（4割）、頭痛（5割）、全身倦怠感（7割）を

認めたとの中間報告がなされていること。

- ・ mRNA ワクチンの接種後の発熱等の多くは、接種後2日までに認められており、接種後1日以降に発現する症例も認められること。
- ・ mRNA ワクチンは、本邦において承認されているいずれのワクチンとも異なる新しい種類のワクチンであること。

一方で、採血制限の期間は、血液製剤の安全性に着目して考えるべきであり、令和2年8月27日付薬生発0827第7号に基づく従来からの考え方を踏まえ、他の不活化ワクチンと同様に接種後24時間とすべきとの意見もあった。

② 日本赤十字社のワクチン接種者への採血制限に関する基本的な考え方

採血事業者においては、献血者等の保護や血液製剤の安全性向上の観点から、問診等においてワクチン接種後の体調の確認を徹底し、採血当日に発熱等が認められる場合は、献血者の安全を確保するため、採血を行っていない。また、インフルエンザワクチン等の不活化ワクチンについては、血中に病原体が存在する危険性はないと考えられるものの、献血者の体調を考慮し、令和2年8月27日付薬生発0827第7号に基づき、接種後24時間の採血制限を設けている。

なお、新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限期間についても、令和2年8月27日付薬生発0827第7号を基本とし、科学的妥当性に基づき判断すべきと考えている。その結果、下記③のとおり、献血血液の確保に大きな影響が見込まれる場合は、国や関係団体とも連携し、状況に応じた適切な対策を講じることで必要血液量の安定確保に努めることとしている。

③ 新型コロナウイルスのワクチン接種後の採血制限による血液確保量への影響

血液製剤の安定供給のために必要な献血血液の確保について、日本赤十字社で推計を行った。新型コロナウイルスのワクチンは、献血可能人口(約700万人)が接種対象となるため、採血制限期間を接種後1週間とした場合、本邦におけるワクチン接種の進捗状況によっては、約3.6~17.1%の献血血液の減少が予想され献血血液の確保に大きな影響が懸念される結果であった。

以上から、血液製剤の安全性、献血者の安全確保及び血液製剤の安定供給等を総合的に勘案し、安全技術調査会の見解として、ワクチン接種者の採血制限については、以下のとおりと考える。

【案1】

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン	接種後 48 時間※

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーについては発現後1年間又は治療中である場合、及び37.5℃以上の発熱がある場合には、採血前に実施する問診において採血の対象からは除外される）。

【案2】

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン	接種後 24 時間※

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーについては発現後1年間又は治療中である場合、及び37.5℃以上の発熱がある場合には、採血前に実施する問診において採血の対象からは除外される）。

また、今後、本邦においても接種が開始されると想定される、ウイルスベクターワクチン等のこれまで本邦で使用されてきたものとは異なるタイプのワクチンについては、引き続きさらなる知見の収集を行うとともに、血液製剤の供給状況、本邦におけるワクチンの開発状況等を注視した上で、改めて検討すべきと考える。

（2）新型コロナウイルス既感染者の採血制限について

新型コロナウイルス既感染者について、令和2年7月22日安全技術調査会に提出された浜口班の見解では、血液製剤の安全性及び既感染者の安全確保の観点から、引き続き、知見の収集を行った上で検討が必要とのことであった。

改めて浜口班において、最新の知見を整理したところ、既感染者の回復後の症

状や血中ウイルスの状況等に関する海外の知見はある程度確認できたが、本邦の知見は未だ限定的であることなどから、以下のような見解であった。

このため、新型コロナウイルス既感染者の採血制限の期間については、さらなる知見を収集した上で改めて検討すべきであると考えている。

なお、今回の浜口班において、浜口班では一般の献血における新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限について議論を行うことを確認した。(回復者由来の血漿療法及びグロブリン製剤の製造を目的として血漿採取する場合の、新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限については、他の研究班において作成している)

○浜口班の見解（4月19日）

- ・ 新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemiaを認めた場合に、当該血液から製造された血液製剤に感染性があったとの文献報告はない。
- ・ 現段階の報告においては、感染後9カ月間の調査で30%の既感染者が後遺症を有しているとの報告があり、また、感染後4カ月間の調査で51%の既感染者が新型コロナウイルス感染症に罹患する前にはなかった症状を有しているという報告がある。
- ・ これらの報告において、報告されている後遺症については、軽度のものから、呼吸障害等の採血制限が必要であると考えられるものも認められている。
- ・ また、新型コロナウイルス感染症が軽症であった者と重症であった者の後遺症の差異については、現段階で不明であり、無症状又は軽症であった者と中等症又は重症であった者の採血制限を、分けて考えるのがよいという意見もあった。
- ・ 現段階においては、本邦での新型コロナウイルス既感染者の人口に占める割合は、諸外国と比較して小さく、血液の安定供給に影響を及ぼす状況にはない。
- ・ 本邦における感染後長期間にわたる状況についての知見は未だ限定的である一方、本邦でも関連する研究が行われていることから、それらの報告も可能な限り確認すべきと考えられる。

参考 1

ワクチン等の接種状況に応じた採血制限期間の現行の取り扱い

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A 型肝炎、狂犬病等	接種後 24 時間
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG 等	接種後 4 週間
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後 3 か月
B 型肝炎ワクチン		接種後 2 週間
咬傷後の狂犬病ワクチン		接種後 1 年

【基本的な考え方】

不活化ワクチン接種の場合は血中に病原体が存在する危険性はないが、献血者の体調を考慮して 24 時間以内は採血しない。生ワクチンの場合は一過性の感染の可能性を考慮して 4 週以内は採血しない。

※「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」(令和 2 年 8 月 27 日薬生発 0827 第 7 号局長通知)より、第 1 の 1 (2) 血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診「エ ワクチン等の接種状況」を抜粋。

参考 2

諸外国における新型コロナウイルス既感染症者の採血制限について

(4) 諸外国の新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

諸外国においても、新型コロナウイルスに関する献血血液の安全対策を以下の表のように講じています。また、WHO¹⁾や欧州疾病予防管理センター (ECDC)¹²⁾や米国食品医薬品庁 (FDA)¹³⁾からも輸血用血液の安全対策及び安定供給についてガイダンス等が発出されています。

新型コロナウイルス感染症は新興感染症であり献血血液の安全性を示す情報が不十分だったため、日本赤十字社では輸血用血液製剤の安全性を最大限重視し慎重な対応を行ってきました。今後、審議会等における検討結果やこの1年で得られた知見をもとに、献血制限や献血後情報対応の条件、また、新型コロナウイルス既感染者の献血受け入れ等について見直しを行うこととしています。

新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

		WHO	欧州 (ECDC)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の確認	体温測定	○	○	○	○	○	おそらく実施
	新型コロナ関連確認項目 (ポスター等による周知含む)	罹患歴 関連症状 濃厚接触	診断 (罹患歴) 濃厚接触	診断 (罹患歴) 関連症状	検査陽性 医師の診断 関連症状 濃厚接触	診断 関連症状	診断 関連症状
献血延期措置期間	感染と診断され、PCR陰性後	14日	14日	14日 (PCR陽性で症状ない場合は陽性日から14日後)	当面	3カ月	回復後180日
	新型コロナ関連症状消失後	14日	14日	14日	当面	記載なし	回復後180日
	感染者との最終濃厚接触後	14日	14日	14日	28日	記載なし	28日
献血後情報の対応範囲 (血液センターへ連絡する基準)		献血後14日以内に発症	献血14日以内の発症	採血後48時間以内の発症	献血後28日以内に検査陽性、感染診断 (疑い含む)、関連症状発症濃厚接触後の献血が判明	献血後14日以内に発症	献血後28日以内に発症

2021年1月20日現在

COVID-19 ワクチン接種後の
血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第3版

2021年10月

日本脳卒中学会、日本血栓止血学会

日本脳卒中学会・日本血栓止血学会
COVID-19 ワクチン接種後の
血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第3版

2021年10月

v.3.3 2021年10月31日

2学会合同手引き作成委員会（アイウエオ順）

一般社団法人 日本脳卒中学会

- 板橋 亮 : 岩手医科大学 脳神経内科・老年科（委員長）
河野浩之 : 杏林大学 脳卒中医学
坂井信幸 : 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
中川一郎 : 奈良県立医科大学 脳神経外科学
平野照之 : 杏林大学 脳卒中医学

一般社団法人 日本血栓止血学会

- 伊藤隆史 : 熊本大学 生体情報解析学
射場敏明 : 順天堂大学 救急災害医学
土井洋平 : 大阪大学 大学院医学系研究科腎臓内科学
森下英理子 : 金沢大学 医薬保健研究域保健学系病態検査学
安本篤史 : 北海道大学病院 検査・輸血部

目次

はじめに	p.3
1 TTS の診断と治療の手引き サマリー	
1) 診断から治療までのフローチャート	p.4
2) 候補となる治療法	p.5
2 TTS の概要	
1) TTS とは	p.6
2) ワクチン接種後 TTS の発症時期と血栓症の発症部位	p.6
3 TTS と HIT との関連	p.7
4 TTS の診断	
1) TTS を疑う臨床所見	p.7
2) 検査	p.8
3) 診断手順	p.9
4) 鑑別すべき疾患と見分けるポイント	p.9
5 TTS の治療	
1) 免疫グロブリン静注療法	p.10
2) ヘパリン類	p.10
3) ヘパリン以外の抗凝固薬	p.10
4) ステロイド	p.11
5) 抗血小板薬	p.11
6) 血小板輸血	p.12
7) 新鮮凍結血漿	p.12
8) 血漿交換	p.12
9) 慢性期の治療	p.12
おわりに	p.13
付1) 血栓症の診断	p.14
付2) 脳静脈血栓症の治療	
1) 血栓溶解療法（局所および全身投与）	p.16
2) 血栓回収療法	p.16
3) 開頭減圧術	p.16
4) 抗痙攣薬	p.17
付3) COVID-19 ワクチンとは	p.17
文献	p.18
利益相反一覧	p.23

はじめに

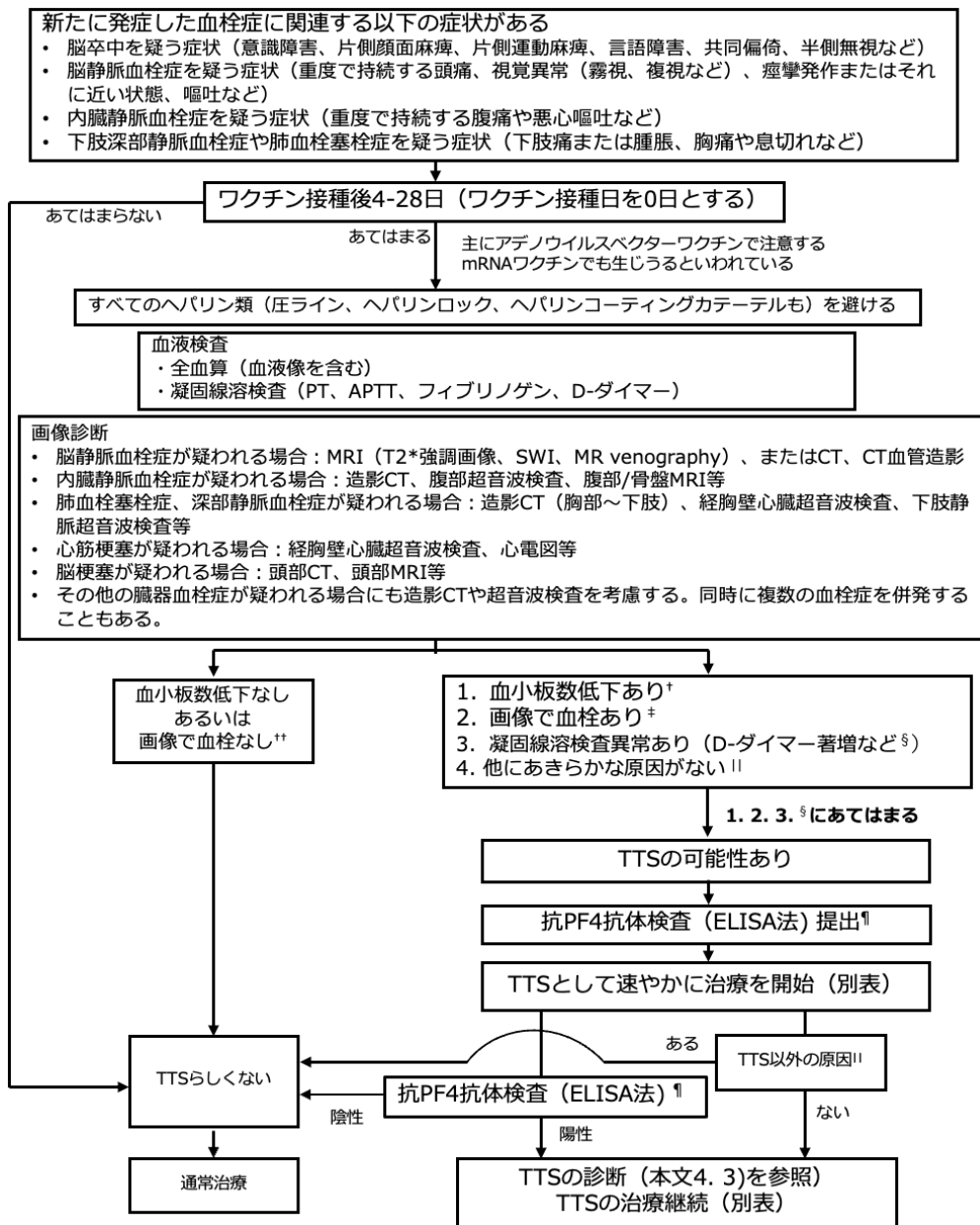
2021年10月現在、日本では新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して mRNA ワクチンである BNT162b2（ファイザー/ビオンテック）と mRNA-1273（モデルナ）、アデノウイルスベクターワクチンである ChAdOx1 nCoV-19（アストラゼネカ）が用いられている。ワクチン接種後に生じる稀な副反応として血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）があり、特にアデノウイルスベクターワクチンで注意が喚起されている。本病態の正確なメカニズムやワクチン種別の差異は明確になっておらず、本手引きは、アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の TTS を念頭に作成している。第2版からの改訂ポイントは、診断確定のための ELISA 法による抗 PF4 抗体測定手順を追記したことである。今後、国内外から新たな知見が加わり本手引きの内容が変更になる可能性がある。患者の治療においては、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。

略語表

ADAMTS13	A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifs 13 [von Willebrand 因子切断酵素]	
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association	米国心臓協会/米国脳卒中協会
aHIT	autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia	自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症
APS	Antiphospholipid Syndrome	抗リン脂質抗体症候群
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AT	Antithrombin	アンチトロンビン
α 2PI	α 2-Plasmin Inhibitor	α 2プラスミンインヒビター
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay	化学発光免疫測定法
COVID-19	Corona virus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CVT	Cerebral Venous/ venous sinus Thrombosis	脳静脈血栓症（脳静脈洞血栓症を含む）
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固
DOAC	Direct Oral Anticoagulant	直接作用型経口抗凝固薬
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicine Agency	欧州医薬品庁
FDP	Fibrinogen/fibrin Degradation Products	フィブリノゲン・フィブリン分解産物
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
ITP	Immune Thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン製剤
LIA	Latex Immunoassay	ラテックス凝集法
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
PF4	Platelet Factor 4	血小板第4因子
PIC	Plasmin- α 2-plasmin Inhibitor Complex	プラスミン α 2-プラスミンインヒビター複合体
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間-国際標準比
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (新型コロナウイルス)
SF	Soluble Fibrin	可溶性フィブリン
SWI	Susceptibility-Weighted Image	磁化率強調画像
TAT	Thrombin-Antithrombin complex	トロンビン-アンチトロンビン複合体
TMA	Thrombotic Microangiopathy	血栓性微小血管症
t-PA	tissue Plasminogen Activator	組織型プラスミノゲンアクチベーター
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
TTS	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome	血小板減少症を伴う血栓症

1. TTS の診断と治療の手引き サマリー

1) 診断から治療までのフローチャート (ver 3.2, 2021 年 10 月 30 日)



- 治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかに TTS の治療を開始する。
- 非典型的な脳出血やくも膜下出血の場合は TTS の可能性を考慮する。
- 出血性梗塞、点状出血、皮下出血など出血傾向を伴う場合もある。
- TTS の診断は、TTS 以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。
- † 血小板数はおよそ $15 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満で、 $3 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以下になることがある
- ‡ 脳静脈血栓症 (脳出血を伴うこともある) や内臓静脈血栓症 (門脈系血栓 (症)) のほかにも、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、大動脈内血栓、脳梗塞、急性心筋梗塞などが報告されている。
- § D-ダイマーが著増 (基準値上限の 4 倍以上) の場合 TTS の可能性が高い。ただし、D-ダイマーが軽度上昇 (基準値上限の 1-2 倍程度) の TTS 症例も報告されているため、D-ダイマー著増は診断には必須ではない。出血傾向に注意すべき TTS が報告されているので、必要に応じて、凝固活性化マーカー (SF や TAT)、FDP、プラスミノゲン、PIC、 $\alpha 2\text{PI}$ などを追加測定することを考慮する。
- || 除外すべき疾患は、血栓性微小血管症 (血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など)、免疫性血小板減少症、播種性血管内凝固、抗リン脂質抗体症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、悪性腫瘍、血液がん など
- ¶ 血小板減少、血栓症に加え、抗血小板第 4 因子 (PF4) 抗体検査 (ELISA 法) が陽性の場合には TTS の確定診断となる。検査提出先は本文 4. 2) d を参照のこと。
- †† TTS は否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また経時的に TTS に進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみる。

2) 候補となる治療法 (ver 3.2, 2021年10月30日)

	血小板数			
	3万/ μ L以下	3万~5万/ μ L	5~10万/ μ L	10万/ μ L以上
1) 免疫グロブリン静注療法 ^{††} (高用量 IVIg, 1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する ^{††}			出血と血栓症のバランスを考慮し投与を考慮する
2) ヘパリン類 ^{§§}	すべてのヘパリン類の使用を 避ける のが妥当であろう			
3) ヘパリン以外の抗凝固薬	専門家に迅速に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態、薬剤の特徴、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記 IVIg 製剤を先行させるのが妥当と考えられるが、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。			
(a) アルガトロバン	血小板数の回復基調が見られるまでは投与を見合わせるのが妥当かもしれない。	ベースラインのAPTTが正常であれば、正常対照値の1.5-2.5倍程度(血小板数が低いときは1.5倍程度)を目安に投与量を増減するのが妥当と考えられる。出血性副作用のリスクに注意する必要があり、十分な説明と注意深い用量調整が必要。		
(b) 直接作用型経口抗凝固薬	治療薬の候補となり得る。用量は不確定。			
(c) フォンダパリヌクス	2.5 mg 製剤を考慮		体重に応じて5/7.5 mg 製剤を考慮	
(d) ダナパロイド	治療薬の候補となり得る。			
(e) ワルファリン	急性期の投与は 避ける 血小板数が回復するまで投与は 避ける			
4) ステロイド	血小板減少や出血が顕著な場合は、デキサメサゾン(40 mg/日、静注、4日間)もしくはプレドニゾロン(1-2mg/kg/日)の併用を考慮できる			
5) 抗血小板薬	抗血小板薬の 使用は避けた方がよい と考えられる。			
6) 血小板輸血	原則として避ける。 ただし重篤出血合併や侵襲的処置が必要な場合は考慮可	避ける		
7) 新鮮凍結血漿	血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下(参考値: 150 mg/dL 以下またはこれ以下に進展する危険性がある場合)、PT 延長 (PT-INR 2.0 以上、または PT 30% 以下)、APTT 延長(各施設における基準の上限の2倍以上、または25%以下)を伴う場合には、投与を考慮			
8) 血漿交換	高用量 IVIg に治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい			
個別の血栓症(脳静脈血栓症など)に対する治療法については、付録の中で言及する				

TTSは、主にアデノウイルスベクターワクチンで注意喚起されている。mRNA ワクチンでも生じうるといわれている。TTSに対して、有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないので、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。TTSは自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(autoimmune HIT: aHIT)に類似していることから、海外ではaHITに準じた治療が報告されている。本手引き作成時点で候補となる治療法を挙げた。治療にあたっては最新版および本文を参照されたい。いずれも適応外使用ではあるが、保険診療上の取り扱いとは本手引きに沿って慎重に判断される。

†† TTSと考えられる場合、血小板減少や凝固異常が著しい症例の初期対応においては、高用量IVIgを優先するのが妥当と考えられる。具体的な製剤は本文参照(p.11)。

§§ TTSが疑われる時点で、すべてのヘパリン(未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリンロックや圧ラインを含め)を避ける。

2. TTS の概要

1) TTS とは

全世界で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対するワクチン接種が進む中、副反応として血小板減少を伴う血栓症が問題となっている。2021年3月以降、アストラゼネカ社アデノウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア®）接種後に、異常な血栓性イベントおよび血小板減少症をきたすことが報道され、4月7日に欧州医薬品庁（EMA）は「非常にまれな副反応」として記載すべき病態と結論づけている。4月9日にはドイツとノルウェー、4月16日には英国からバキスゼブリア®接種後に生じた血栓症のケースシリーズが相次いで報告された[1-3]。ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-Induced Thrombocytopenia: HIT）と類似した病態と捉えられ、vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) や vaccine-induced prothrombotic immune thrombo-cytopenia (VIPIT) という名称が用いられた。ここでは血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）を用いるが、本症の医学的に適切な名称については未だ議論があるところである。なお、バキスゼブリア®と同じアデノウイルスベクターワクチンである Ad26. COV2. S（Janssen/Johnson & Johnson, 申請中）でも同様の TTS を生じることが報告されている[4-5]。また、ワクチン接種後の静脈血栓塞栓症や血小板減少は mRNA ワクチンでも生じうる[6]。

海外では、国際血栓止血学会[7]、米国血液学会[8]、ドイツ血栓止血学会[9]、イタリア血栓止血学会[10]等から TTS に関する診断や治療の手引きが公開されており、WHO から暫定ガイドラインが発表された[11]。

TTS の特徴は 1) ワクチン接種後 4-28 日に発症する、2) 血栓症（脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症など通常とは異なる部位に生じる）、3) 血小板減少（中等度～重度）、4) 凝固線溶系マーカー異常（D-ダイマー著増など）、5) 抗血小板第 4 因子抗体（ELISA 法）が陽性となる、が挙げられる。TTS の頻度は 1 万人から 10 万人に 1 人以下と極めて低い[12]。EMA はバキスゼブリア®接種を受けた 2,500 万人のうち、86 人に血栓が見つかり、18 人が死亡したと報告している[13]。しかし、これまでに報告された TTS の症例は、出血や著明な脳浮腫を伴う重症脳静脈血栓症が多く、致死率も高い。また、脳静脈血栓症以外の血栓症も報告されている[2,3]。極めて稀な副反応であるが、臨床医は TTS による血栓症（付 1 を参照）を熟知しておく必要がある。

2) ワクチン接種後 TTS の発症時期と血栓症の発症部位

本手引きの作成時点では、海外の報告や提言を参考に、ワクチン接種後の TTS の発症時期を 4-28 日（ワクチン接種日を 0 日とする）とした[7-10]。なお、ワクチン接種 3 日後に血小板減少を伴う脳静脈血栓症を来した症例が報告されている[14]。今後、報告例が増加すれば基準が変更になる可能性がある。一方、TTS ではないワクチンに関連する典型的な副反応（接種部位の疼痛や圧痛、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒、発熱、関節痛、嘔吐など）はワクチン接種後 2-3 日以内に生じると言われている[15]。

ワクチン接種後の TTS による血栓症の発症部位として静脈系、動脈系ともに報告がある。これまで特徴的とされてきたことは重症の脳静脈血栓症が多く、通常の脳静脈血栓症に比較して出血（出

血性梗塞や脳出血など)を伴う頻度が高いことである。また、脳静脈血栓症と診断した場合でも、脳以外の複数部位に血栓症を合併している可能性を考慮する必要がある。これまでに、内臓静脈血栓症(門脈系血栓(症))、肺血栓塞栓症、下肢静脈血栓症、脳梗塞(動脈系)、急性冠症候群、右室内血栓、下大静脈内血栓、脊髄周囲の静脈、大動脈内血栓などが報告されている[1-3]。

3. TTS とヘパリン起因性血小板減少症(HIT)との関連

ワクチン接種後に発症するTTSはHITと病態が類似する疾患として報告された[9]。HITはヘパリン投与が誘因となり、血小板第4因子/ヘパリン複合体に対する抗体が誘導され、血小板や単球のFcγRIIAへの結合を介して、血小板の活性化やトロンビン過剰産生、血栓塞栓症、消費性血小板減少をきたす疾患である[16]。TTSにおいても、血小板第4因子とワクチンに含まれるfree-DNAなどが複合体を形成し、複合体に対して形成された抗体が血小板の活性化を惹起する可能性が想定されており、メカニズムの解明にむけた研究が続けられている[1,9]。TTSとHITは、ワクチンもしくはヘパリン曝露から血小板減少・血栓症を発症するまでの期間が類似しており(通常発症型HITではヘパリン投与後5-14日で発症)、いずれの疾患も大部分の患者でELISA法での抗血小板第4因子抗体が陽性となり、抗体機能検査で血小板活性化能が確認される[1-3,16]。両疾患で動静脈血栓症が観察されるが、血栓好発部位は異なり、TTSで脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症(門脈系血栓(症))が多いと報告されているが、HITでは下肢深部静脈血栓症や肺塞栓症が多い。またTTSでは出血合併例がみられることも両者の相違点である。検査所見では、TTSでHITよりも血小板減少やD-ダイマー上昇、フィブリノゲン低下などの凝固異常が顕著にみられる傾向がある[1-3,17]。抗血小板第4因子抗体検出については、本邦でHITの診断に用いられているラテックス凝集法(LIA)または化学発光免疫測定法(CLIA)は、TTSでは偽陰性になることが報告されているので、ELISA法での確認が必要である[3-4]。また抗体機能検査で、典型的なHIT患者由来の検体では生理的濃度のヘパリンを追加することで血小板活性化を認めるが、TTS患者由来の検体ではヘパリン非依存性に血小板活性化を認めることが多い[1-3]。HITの一型として、ヘパリン非依存性に血小板活性化を惹起する抗体の存在が知られており、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(autoimmune HIT: aHIT)と呼ばれている。aHITは顕著な血小板減少やDICを合併することが報告されており[18]、TTSと類似した臨床像を示すことは興味深く、病態解明にむけた研究が望まれる。

4. TTSの診断

1) TTSを疑う臨床所見*

ワクチン接種後4-28日(ワクチン接種日を0日)に、新たに発症した血栓症に関連した以下の症状がある。ヘパリン使用の既往は問わない。

- a. 脳卒中を疑う症状(片側顔面麻痺、片側運動麻痺、言語障害、共同偏倚、半側空間無視など)
- b. 脳静脈血栓症を疑う症状(重度で持続する頭痛、視覚異常、痙攣発作またはそれに近い状態、悪心嘔吐など)
- c. 内臓静脈血栓症を疑う症状(重度で持続する腹痛、悪心嘔吐など)

- d. 深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症を疑う症状（下肢痛または腫脹、胸痛や息切れなど）
- e. 出血性梗塞、点状出血、皮下出血など出血傾向を伴う場合もある。

* 臨床所見で TTS を疑った場合、すべてのヘパリン類、ヘパリンコーティングカテーテル（圧ラインやヘパリンロックも）を避ける。

2) 検査

a. **画像診断**：症状に合わせた血栓症の診断に必要な画像検査を選択する。

- 脳静脈血栓症が疑われる場合：MRI T2*強調画像や SWI、MR venography、または CT および CT 血管造影（静脈相を含む）を行う。また、非典型的な脳出血やくも膜下出血の場合は TTS の可能性を考慮する。
- 内臓静脈血栓症が疑われる場合：造影 CT、腹部超音波検査、腹部/骨盤 MRI 等
- 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症が疑われる場合：造影 CT（胸部～下肢）、経胸壁心超音波検査、下肢静脈超音波検査等
- 心筋梗塞が疑われる場合：経胸壁心臓超音波検査、心電図等
- 脳梗塞が疑われる場合：頭部 CT、頭部 MRI 等

その他の臓器血栓症が疑われる場合にも造影 CT や超音波検査を用いた検査を実施することを考慮する。同時に複数箇所の血栓症を併発する症例や無症候性の内臓静脈血栓症も報告されており、頭部～下肢までの造影 CT や腹部超音波検査なども必要であれば考慮する [19-20]。

b. **全血算（血液像を含む）**：血小板数の確認は必須である。

各施設の基準値未満（およそ 15 万/ μ L）で、3 万/ μ L 以下の著明な血小板減少をきたすことがある [2-3]。TTS では破碎赤血球は特徴的な所見ではないため、血液像での破碎赤血球の有無は診断の一助となる。しかし、一例のみ血栓性微小血管症を併発した TTS の報告があるため、診断には注意を払う必要がある [8, 21]。

c. **凝固線溶検査**：PT、APTT、フィブリノゲン、D-ダイマーを測定する。

D-ダイマーが著増（基準値上限の 4 倍以上）している場合、TTS の可能性が高い [6]。また、播種性血管内凝固（DIC）を合併し、出血傾向を呈する TTS（PT 延長、フィブリノゲン低下）が報告されている [2-3] ので、必要に応じて凝固活性化マーカー（SF や TAT）、FDP、AT、プラスミノゲン、PIC、 α 2 PI などの追加測定を考慮する。

d. **抗血小板第 4 因子抗体（ELISA 法）** [保険未収載]：TTS 症例でほぼ 100%陽性となり、吸光度は 2.0～3.0 以上の高値となることが多い。

ELISA 法による測定は本手引き作成時点では保険収載されていないが、臨床研究として測定可能である。測定を依頼するときは、北海道大学血液内科学教室ホームページ (<https://www.hokudai-hematology.jp/medical/clinical-research/>) を参照し、抗 PF4 抗体測定事務局 (vitt-pf4@huhp.hokudai.ac.jp) まで連絡する。現在、国内で施行可能な抗血小板第 4 因子/ヘパリン複合体抗体（いわゆる HIT 抗体）はラテックス凝集法（LIA）または化学発光免疫測定法（CLIA）である

が、TTS での感度は LIA 0.0% CLIA 5.9%と偽陰性になることが報告されているので測定しないことを推奨する[3-4, 22]。

尚、ELISA 法は HIT では偽陽性率が高いことが知られており、TTS でも偽陽性が確認されていることから[23-24]、例え陽性であってもそれだけでは診断の確定には至らないことに留意する必要がある。ELISA 法で検出された抗血小板第 4 因子抗体により血小板凝集が誘導されるか否かについては機能的測定法で確認する必要がある、前述の抗 PF4 抗体測定 (ELISA 法) の臨床研究では同時に機能的測定法も測定している。

3) 診断手順・診断基準

- a. ワクチン接種後に血小板数低下と血栓症を認めれば TTS の可能性を考える。D-ダイマーが著増 (基準値上限の 4 倍以上) していれば TTS の可能性は高いが、D-ダイマーが軽度上昇 (基準値上限の 1-2 倍程度) の TTS 症例も報告されているため、D-ダイマー著増は診断に必須ではない[1]。TTS を疑えば、抗血小板第 4 因子抗体 (ELISA) の結果を待たずに TTS として治療 (後述) を開始することを推奨する。
- b. 画像検査で血栓症を認めない、あるいは血小板数の低下がない場合は、TTS は否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また、初診時に血小板減少を認めないが経時的に TTS に進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみることを推奨する[25]。
- c. TTS の診断基準として以下が提唱されている[25]。

- ・ ワクチン接種後 4-28 日に発症
- ・ 血栓症の存在
- ・ 血小板減少 (15 万/ μ L 未満)
- ・ D-ダイマーが著増 (基準値上限の 4 倍以上)
- ・ 抗 PF4 抗体陽性 (ELISA 法)

Definite	5 項目すべて満たす
Probable	D-ダイマーが基準値上限 4 倍以上 かつ 他の 4 項目中 3 項目を満たす または D-ダイマーが基準値上限 2-4 倍または不明 かつ 他の 4 項目すべて満たす
Possible	D-ダイマーが基準値上限 2-4 倍または不明 かつ 他の 4 項目中 3 項目を満たす または D-ダイマーが基準値上限 2-4 倍または不明 かつ 他の 4 項目中 2 項目を満たす
Unlikely	D-ダイマーが基準値上限 2 倍未満 かつ 血栓症なし かつ 血小板数 15 万/ μ L 未満 または D-ダイマーが基準値上限 2 倍未満 かつ 血小板数 15 万/ μ L 以上で血栓症を認める ※ただし、いずれも抗 PF4 抗体の結果を問わない

4) 鑑別すべき疾患と見分けるポイント

鑑別すべき疾患として、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）、血栓性微小血管症（TMA、血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など）、免疫性血小板減少症（ITP）、DIC、抗リン脂質抗体症候群（APS）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、悪性腫瘍、血液がんなどがある。しかし、治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかにTTSの治療を開始する。本手引き作成時点で国内にはTTSの確定診断を行う方法はなく、また、海外でもゴールドスタンダードとなる診断方法はまだ確立していない。そのため、TTS以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。以下は主な鑑別点である。

HIT: ヘパリン投与歴の聴取が重要となる。

TMA (TTP): 末梢血塗抹標本で破碎赤血球の確認、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高LD血症、ハプトグロビン低下、特にTTPではADAMTS13活性が著減する。

ITP: 鑑別が困難なことが多い。血小板減少のみがみられる場合や出血を伴う症例ではITPの可能性も考慮する。

DIC: TTSにおいてDIC様所見（フィブリノゲン著減、D-ダイマー著増など）をきたすことがあるため、鑑別が困難なことが多い。基礎疾患の有無や血栓の存在部位、DIC診断基準を参考にして推定する。

APS: 抗リン脂質抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2GPI抗体、抗リン脂質抗体パネル）の存在証明が必要である。

PNH: 顕著な溶血所見（正球性貧血、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高LD血症、ハプトグロビン低下）がTTSとの鑑別点だが、PNH血球（抗CD55/CD59抗体）の証明で確定させる。

5. TTS の治療

TTSは新しい疾患概念であり、有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないが、aHITと類似した病態であることから、aHITに準じた治療（免疫グロブリン静注療法ならびに抗凝固療法）が有効である可能性が欧米から報告されている。TTSを疑えば、抗血小板第4因子抗体（ELISA）の結果を待たずに治療を開始することを推奨する。ただし、HITとは異なり、血小板数やフィブリノゲン値の著しい減少、凝固時間の延長を伴うことが多く、出血（重篤な出血性梗塞や脳出血など）を高頻度に合併することには注意が必要で、抗凝固療法に際しては出血と血栓症のリスクバランスを考慮する必要がある。本項では、本手引き作成時点において候補となる、TTSに対する治療法について述べる。いずれも適応外使用ではあるが、保険診療上の取り扱いは本手引きに沿って慎重に判断される。なお、個別の血栓症（脳静脈血栓症など）に対する治療法については、付録の中で言及する。血小板減少を伴う血栓症は、mRNAワクチン接種後にも生じうるが、抗血小板第4因子抗体（ELISA）強陽性のTTSは、アストラゼネカ社アデノウイルスベクターワクチン接種後に多く報告されている。このため、抗血小板第4因子抗体の結果が判明する前の治療においては、接種したワクチンの種類に応じ、治療法を選択することが望ましいと考えられる。以下、抗血小板第4因子抗体が病態に関与するTTSを想定して、治療法を紹介する。

1) 免疫グロブリン静注療法 (1g/kg/日, 2日間)

静注用ヒト免疫グロブリン製剤 (IVIg 製剤) を高用量投与 (体重 1kg あたり 1g を 2日間) することが推奨される。IVIg 製剤は、抗血小板第 4 因子抗体が Fc γ RIIA を介して血小板や単球/マクロファージを活性化するのを抑制し、TTS の病態を改善できる可能性が示唆されている。このため、投与する IVIg 製剤は Fc 部分が保持された完全分子型である必要がある (10%製剤であれば、本邦ではすべて完全分子型である; 献血ヴェノグロブリン IH 10%静注、献血ポリグロビン N 10%静注、ピリヴィジェン 10%点滴静注)。TTS に類似する aHIT では高用量 IVIg の有効性が示唆されていて [26-28]、TTS においても高用量 IVIg による経過の好転が報告されている [1-3]。

2) ヘパリン類

TTS においてヘパリン類が病態を悪化させるという直接的なエビデンスは報告されていないが、HIT に準じ、現時点では未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの 使用は避ける のが妥当であろう。

3) ヘパリン以外の抗凝固薬

専門家に迅速に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態 (腎機能、肝機能、意識レベル、出血リスクなど)、薬剤の特徴 (用量調整のしやすさ、投与経路、モニタリング方法、半減期、費用など)、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記 IVIg 製剤を先行させるのが妥当と考えられる [7, 10] が、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。

- a. **アルガトロバン** : HIT に対して適応のある抗トロンビン薬である。血小板数が 5 万/ μ L 以上でベスラインの APTT が正常であれば、正常対照値の 1.5-2.5 倍程度 (血小板数が低いときは 1.5 倍程度) を目安に投与量を増減するのが、エビデンスに乏しいものの妥当と考えられる [10]。ただし、TTS では血小板数やフィブリノゲン値に応じて HIT よりも出血性副作用のリスクに注意する必要がある、十分な説明と注意深い用量調整が必要である。また、APTT 試薬には多様性があり、アルガトロバンに対する感受性も異なるため、高感度の試薬を用いている施設では治療域が 1.5-2.5 倍よりも高く、感度の低い試薬を用いている施設では治療域が 1.5-2.5 倍よりも低くなることに注意が必要である。
- b. **直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC)** : 本邦において非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外の適応はないが、比較的軽症で経口摂取可能な TTS 症例に対しては、有望な治療薬候補となり得る。用量をどのように調節するかは不確定である。また、WHO の暫定ガイドラインでは、抗凝固薬の第一選択として、経口活性化凝固第 X 因子阻害薬 (リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) が提案されている [11]。
- c. **フォンダパリヌクス** : 本邦において急性肺血栓塞栓症、急性深部静脈血栓症、術後静脈血栓塞栓症予防に対して適応のある Xa 阻害剤である。海外では HIT に対しての使用実績があり、アルガトロバ

ンに劣らない有効性と安全性が示唆されている[29]。血小板数が5万/ μ L以上の場合には、体重に応じて5/7.5 mg 製剤の投与を考慮する[10]。血小板数が3-5万/ μ Lの場合には2.5 mg 製剤の投与を考慮する。半減期が14-17時間と長く、中和剤がないため、出血性副作用に注意する必要がある。

- d. **ダナパロイド**：DICに対して適応のあるXa阻害剤である。海外ではHITに対しての使用実績があり、アルガトロバンよりも重大出血が少ない可能性が示唆されている[29]。ただし、半減期が17-28時間と長く、出血した際に薬効をキャンセルしにくい点には注意する必要がある。
- e. **ワルファリン**：ワルファリンは凝固因子だけでなくプロテインC系抗凝固因子も抑制し、導入時期の血栓リスクを高めることから、HITでは急性期には投与しないことが推奨されている。TTSにおいてもこれに準じて血小板数が回復するまでは投与を避けるべきと考えられる。

4) ステロイド

血小板減少や出血が顕著な場合、デキサメサゾン（40 mg/日，iv，4日間）もしくはプレドニゾロン（1-2 mg/kg/日）の併用を考慮できる。有効性に関するコンセンサスは得られていないが、有害性を上回る可能性が考えられる。ただしワクチンの効果を損ねる可能性は否定できない。ステロイドによって血栓症が増悪する懸念もあるため、投与に当たっては十分な説明とモニタリングが必要である。

5) 抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、シロスタゾールなど）

HITではヘパリン以外の抗凝固薬のみで治療することが提案されており、TTSでもこれに準じて抗血小板薬の使用は避けた方が良いと考えられる。抗血小板薬のみではTTSにおける血小板活性化を抑制しきれないことが想定され、出血のリスクを増大させるおそれがある。動脈系の血栓症を併発している患者で、ヘパリン以外の抗凝固薬に加えて抗血小板薬を投与することの有効性は不明である。また、TTS以外の疾患に対して抗血小板薬を使用している患者で、抗血小板薬を中止または継続してよいかどうかを判断する十分なデータはない。

6) 血小板輸血

原則として血小板輸血を避ける。ただし重篤な出血合併症があったり、侵襲的な処置が必要となった場合は考慮してもよい。

7) 新鮮凍結血漿

血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下（参考値：150 mg/dL以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合）、PT延長（PT-INR 2.0以上、またはPT 30%以下）、APTT延長（各施設における基準の上限の2倍以上、または25%以下）を伴う場合には、新鮮凍結血漿の補充を考慮する。

8) 血漿交換

高用量 IVIg に治療抵抗性を示す場合、血漿交換を考慮できる。血漿交換を繰り返すことにより、抗血小板第 4 因子抗体を低下させ、血小板の活性化を抑えられる可能性が、HIT において報告されている [30]。ただし、抗血小板第 4 因子抗体を完全に除去することは困難であり、出血のリスクも伴うことから、高用量 IVIg に治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい。なお、体外循環時の抗凝固にもヘパリンは避け、ナファモスタットメシルの使用を推奨する。

9) 慢性期の治療

TTS 慢性期においては経口抗凝固薬の継続が妥当である。本邦において DOAC は非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外の適応外使用である。従って、TTS で多くみられる脳静脈血栓症においては、血小板が完全に回復した後より、ヘパリン以外の抗凝固薬（アルガトロバン、フォンダパリヌクス、ダナパロイド等）を併用した上でワルファリンを開始し、PT-INR 2.0-3.0 を目標としたワルファリンによる抗凝固療法の継続を考慮する。併用したヘパリン以外の抗凝固薬はワルファリンが治療域に達してから中止する。一方、血小板減少を伴わない脳静脈血栓症において、ダビガトランとワルファリンを比較した無作為化試験 [31] や、DOAC の安全性を示唆するメタ解析 [32] があり、AHA/ASA Stroke Council Leadership は、TTS に関連した脳静脈血栓症において、血小板が完全に回復した後より、ワルファリン以外に DOAC の使用も提案している [33]。静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）合併例ではワルファリン以外に DOAC の使用も考慮される。これら以外の臓器における静脈血栓症では PT-INR 2.0-3.0 を目標としたワルファリンによる抗凝固療法の継続を考慮する。急性期より DOAC を開始し安定した症例では慢性期も DOAC 継続が妥当であろうが、前述したように非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外は適応外使用ではある。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症における慢性期抗凝固療法は、少なくとも 3 ヶ月間の継続が妥当とされているが、症例によっては 3 ヶ月以上の継続が選択され得る [36]。TTS に関連した脳静脈血栓症における適切な抗凝固療法継続期間は不明であるが、血小板数、D-ダイマー、フィブリノゲンの正常化と血小板第 4 因子に対する抗体陰性化を確認し、少なくとも 3 か月間の継続が提唱されている [37]。また、動脈血栓症合併例においては、血小板数、D-ダイマー、フィブリノゲンの正常化と血小板第 4 因子に対する抗体陰性化が確認されれば、慢性期に抗凝固療法から抗血小板療法へ移行することが可能かもしれない [35]。

また、バキスゼブリア®後の TTS 発症例または TTS の可能性がある症例では、2 回目のバキスゼブリア®投与は避けるべきである [38]。

おわりに

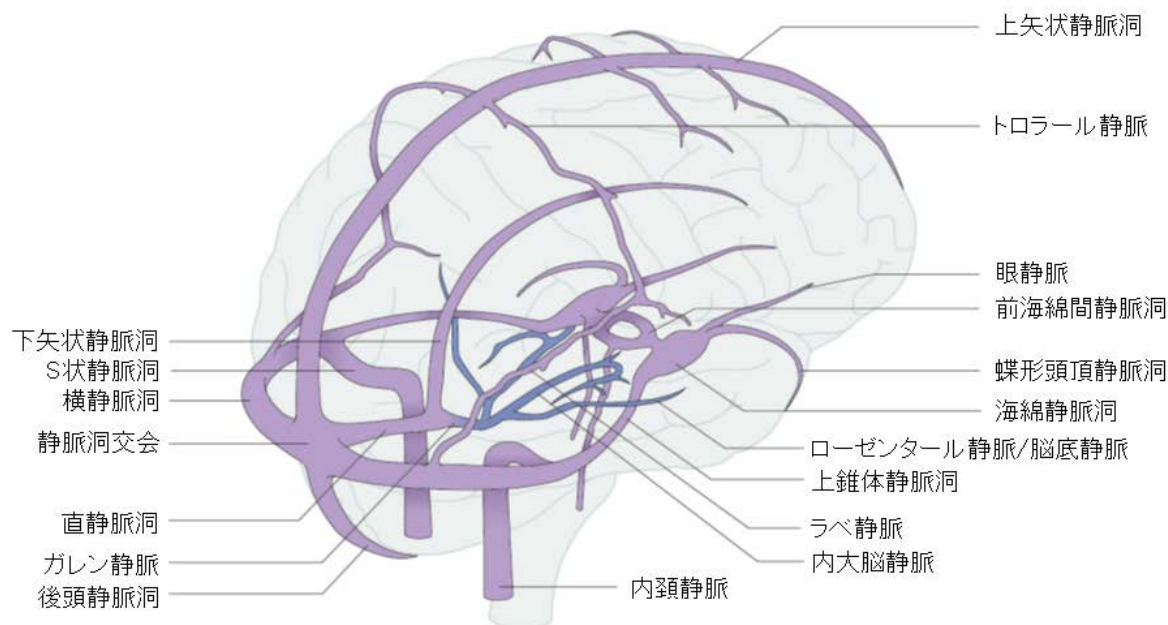
本手引きは COVID-19 ワクチンに関連した疾患に対する診断や治療をまとめ、日常診療で遭遇した場合の対応方法を提言するために作成したものであり、ワクチン接種に伴う副反応を強調したものではない。ワクチン接種によって万が一、副反応（TTS）が発生した場合は、本手引きを参考に適切な医療の提供に務めていただきたい。

謝辞：本手引きの作成にあたっては、橋本洋一郎先生(熊本市民病院 脳神経内科)から医学専門家としての意見をいただいた。

付1) 血栓症の診断

脳静脈血栓症の診断

脳静脈洞の解剖



脳静脈系の解剖図: 主な脳静脈及び脳静脈洞を示す。青色の血管は深部静脈を示す。
Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)を改変

脳静脈血栓症の臨床症状

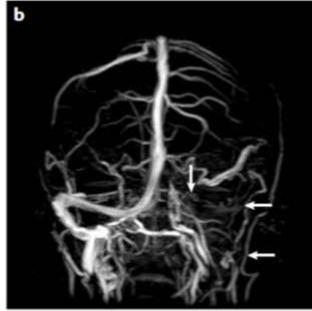
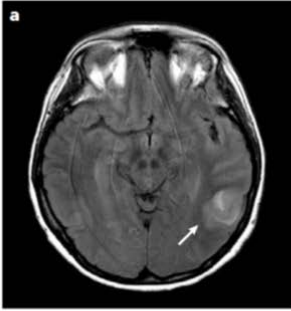
脳静脈血栓症の臨床症状

- 頭痛: 70-90%
- 痙攣: 30-40%
- うっ血乳頭: 30-60%
- 局所運動麻痺: 30-50%
- 失語: 15-20%
- 精神状態障害: 15-20%
- 昏睡: 5-15%
- 運動失調: 稀

Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)より改変

脳静脈血栓症の画像

左側頭葉実質病変

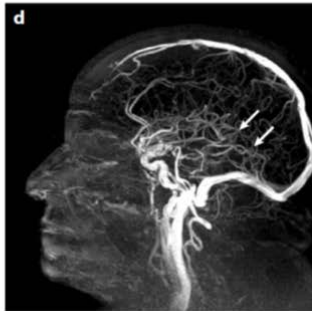


脳実質病変を伴う脳静脈血栓症のMR画像

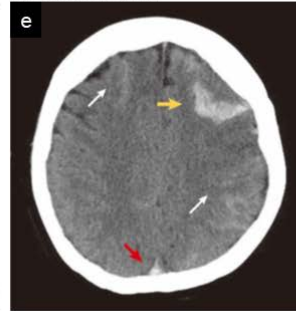
- a: FLAIR像にて左側頭葉に高信号を呈する実質病変(矢印)を認める。
 b: MRAにて左横静脈洞及びS状静脈洞の欠損像(矢印)を認める。
 c: FLAIR像にて両側視床及び右基底核の浮腫(矢印)を認める。
 d: MRAにて深部静脈系の欠損像(矢印)を認める。
 e: 単純CTにて左前頭葉に脳内出血(黄矢印)、両側こくも膜下出血(白矢印)、上矢状静脈洞に高吸収域(赤矢印)を認める。

Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)より改変

両側視床の浮腫



左前頭葉実質病変



その他の動静脈血栓症の診断

これまで動脈血栓症は、脳梗塞（前／中大脳動脈）、内頸動脈血栓症、急性冠症候群、大動脈内血栓症、上腸間膜動脈血栓症、腸骨動脈血栓症、大腿動脈血栓症が報告されており、静脈血栓症は、脳静脈血栓症、内頸静脈血栓症、肺血栓塞栓症、右心室内血栓症、下大静脈内血栓症、脊髄周囲の静脈血栓症、内臓静脈血栓症（門脈血栓症、肝静脈血栓症、上腸間膜静脈血栓症、脾静脈血栓症）、上下肢静脈血栓症が報告されている[1-3]。脳静脈血栓症や内臓静脈血栓症（特に門脈血栓症）の報告が多く、同時に複数箇所の血栓症を併発している症例もみられ、症状に合わせた部位の画像検査（造影CT、MRI、超音波検査、シンチグラフィなど）を行うだけでなく、可能であれば造影CTなどで全身検索も検討する。

TTS では全身の動静脈で血栓症を引き起こすため、その診断には各領域のガイドラインに準じていただき、それぞれの専門家に相談していただきたい。代表的なガイドラインを以下に記す。

- 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）

https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf

- 急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）

<https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>

- 門脈血行異常症ガイドライン 2018年改訂版

http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14

付2) 脳静脈血栓症に対する治療

1) 血栓溶解療法（局所および全身投与）

頭蓋内出血を伴わず血小板数が10万/ μ L以上を保っているTTS関連脳静脈血栓症に対する血栓溶解療法は、十分な科学的根拠がないことを踏まえ、出血リスク等患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。TTSにおける脳静脈血栓症に関するAHA/ASA Stroke Council Leadershipからの報告に血栓溶解療法に関する記載はない[33]。また、渉猟した限りにおいてTTS関連脳静脈血栓症に対して血栓溶解療法を行った報告はない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓溶解療法のエビデンスは十分ではない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対して血栓溶解薬の全身もしくは局所投与の効果を検討した無作為化試験はなく、観察研究およびそのメタ解析では転帰が良好であったとの報告もあるものの、出血合併症増加も示唆されている[36-38]。これらを踏まえ、本邦の脳卒中治療ガイドライン2021では、血小板減少を伴わない通常の脳静脈血栓症に対して血栓溶解療法を「推奨度C（弱い推奨，考慮してもよい/有効性が確立していない）エビデンスレベル中」としている[39]。

2) 血栓回収療法

TTS関連脳静脈血栓症に対する血栓回収療法の実施は、十分な科学的根拠がないことを踏まえ、患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。但し、ヘパリン使用を避けることに十分注意する。TTS関連脳静脈血栓症に対して血栓回収を行った症例が1例報告されているが転帰は不良であった[2]。AHA/ASA Stroke Council Leadershipからの報告に血栓回収療法に関する記載はない[33]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓回収療法に関して、本邦の脳卒中治療ガイドライン2021では血栓溶解療法と同様に「推奨度C（弱い推奨，考慮してもよい/有効性が確立していない）エビデンスレベル中」としている[39]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓回収療法は、観察研究を主体としたメタ解析でその有効性が示唆されたものの[40-41]、無作為化試験で転帰改善効果は示されなかった[42]。最も留意すべき点は、HITの治療時と同様に、ヘパリン使用を避けることである。シリンジでのフラッシュ時や動脈圧ライン内に使用するヘパリン添加生理食塩水等を含め、すべてのヘパリン類は避ける。HIT症例において、生理食塩水に抗凝固薬は添加せず、アルガトロバンを持続投与した状態での血管内治療が報告されている[43-44]。

3) 開頭減圧術

脳ヘルニアを呈している大きな実質病変を伴うような重症の脳静脈血栓症においては開頭減圧術によって救命及び予後改善が示されている[45-46]。またシステマティックレビューにおいても重症例において救命のみならず良好な機能予後が得られる可能性が指摘されている[47]。エビデンスレベルは高くないものの倫理的観点からランダム化比較試験（RCT）は困難であり、救命及び機能予後改善効果が見込まれることから2015年のESOガイドラインや本邦の脳卒中治療ガイドライン2021におい

でも強く推奨されている[39, 48]。以上より重症例において開頭減圧術は妥当である。しかし TTS と脳静脈血栓症を合併した場合の十分な科学的根拠はない。

4) 抗痙攣薬

脳静脈血栓症における痙攣誘発因子のうち、急性期発作が遅発性発作の最も重要な要因であり、テント上実質病変は急性期及び遅発性発作の両方に関連することが示されている[49]。脳静脈血栓症における抗痙攣薬の投与による一次予防、二次予防の効果を支持するエビデンスはこれまでに示されていないが、痙攣は急性期死亡と関連するため痙攣を認める症例では抗痙攣薬の投与は妥当である[39, 48, 50-51]。

付3) COVID-19 ワクチンとは

現在、国内で使用可能または承認申請中の COVID-19 感染症に対するワクチン

製造企業	商品名	国内承認	開発コード	種類	回数
ファイザー /ビオンテック	コミナティ	済	BNT162b2	mRNA	2回 (3週間あけて)
モデルナ	COVID-19 ワ クチンモデ ルナ筋注	済	mRNA-1273	mRNA	2回 (4週間あけて)
アストラゼネカ	バキスゼブ リア	済	ChAdOx1 nCov-19	組み換えチンパンジー アデノウイルスベクター	2回 (4~12週間あけて)
ヤンセン/ジョンソン &ジョンソン	未定	申請中	Ad26. COV2. S	ヒトアデノウイルスベ クター	1回

文献

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
2. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2124-2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
3. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385.
4. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K: Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:1964-1965. doi: 10.1056/NEJMc2105869.
5. See I, Su JR, Laie A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, Streiff MB, Rao AK, Wheeler AP, Beavers S, Durbin AP, Edwards K, Miller E, Harrington TA, Mba-Jonas A, Nair N, Nguyen DT, Talaat KR, Urrutia VC, Walker SC, Creech CB, Clark TA, DeStefano F, Broder KR. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination. March 2 to April 21, 2021 *JAMA.* 2021;325:2448-2456. doi:10.1001/jama.2021.7517
6. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, Zaccardi F, Watkinson P, Shankar-Hari M, Doidge J, Harrison DA, Griffin SJ, Sheikh A, Coupland CAC. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* 2021; 374: n1931.
7. ISTH Interim Guidance for the diagnosis and treatment on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021) <https://www.isth.org/news/561406/> (2021/10/30 アクセス)
8. Thrombosis with Thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia) (Version 1.6; last updated August 12, 2021) <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia> (2021/10/30 アクセス)
9. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pöttsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021;41:184-189. doi: 10.1055/a-1469-7481.
10. Gresele P, Marietta M, Ageno W, Marcucci R, Contino L, Donadini MP, Russo L, Tiscia GL, Palareti G, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V. Management of cerebral and splanchnic vein thrombosis associated with thrombocytopenia in subjects previously vaccinated with Vaxzevria (AstraZeneca): a position statement from the Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Blood Transfus.* 2021;15:284-283. doi: 10.2450/2021.0117-21.

11. World Health Organization. Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following Adenovirus Vectored COVID-19 Vaccinations. 11 August 2021. https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf (2021/10/30 アクセス)
12. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;384:2254-2256. doi:10.1056/NEJMe2106315
13. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00932-0> (2021/10/30 アクセス)
14. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) –COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). EPITT no:19683 https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf (2021/10/30 アクセス)
15. Vaxzevria (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])). An overview of Vaxzevria and why it is authorised in the EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_en.pdf (2021/10/30 アクセス)
16. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 252-61. doi: 10.1056/NEJMcp1411910.
17. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 132-135. doi: 10.1160/TH04-12-0825.
18. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813.
19. Sørensen, ALT, Rolland M, Hartmann J, et al.: A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Adv* 5: 2569-2574, 2021. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004904.
20. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsen SL, et al.: Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost* 19: 1771-1775, 2021. doi: 10.1111/jth.15347.
21. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, Donnerstag FG, Weißenborn K, Höglinger GU, Maasoumy B, Wedemeyer H, Ganser A. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021;138:350-353. doi: 10.1182/blood.2021011958.
22. Platton S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, Scully M, Pavord S. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2007-2013. doi: 10.1111/jth.15362.
23. Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, Schönborn L, Kuhn SO, Scheer C, Warkentin TE, Bröker B, Becker K, Aurich K, Selleng K, Hübner NO, Greinacher A. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after

- COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood*. 2021;138:299-303. doi: 10.1182/blood.2021012217.
24. Bruyne SD, Degandt, Ghys T, Louagie H. Thrombocytopenia after coronavirus disease 2019 vaccination: remember to put the blame on others too. *Crit Care Med*. 2021 Sep 24. Doi: 10.1097/CCM.0000000000005327
 25. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al.: Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med* 2021;385:1680-1689. doi: 10.1056/NEJMoa2109908.
 26. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Bryant BJ, Alperin JB, Deloughery TG, Mulvey KP, Dhakal B, Wen R, Wang D, Aster RH. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2017; 152: 478-485. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
 27. Warkentin TE, Climens TH, Morin P-A: Intravenous Immune Globulin to Prevent Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1845-1848. doi: 10.1056/NEJMc1801799.
 28. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2019; 12: 685-698. doi: 10.1080/17474086.2019.1636645.
 29. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015; 125:924-929.
 30. Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood*. 2015; 125: 195-198. doi: 10.1182/blood-2014-07-590844.
 31. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, Karpov D, Nagel S, Posthuma L, Roriz JM, Caria J, Frässdorf M, Huisman H, Reilly P, Diener HC ; for the RE-SPECT CVT Study Group. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 1457-1465.
 32. Lee GKH, Chen VH, Tan CH, Leow AST, Kong WY, Sia CH, Chew NWS, Tu TM, Chan BPL, Yeo LLL, Sharma VK, TanBYQ. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin k antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 724-731. doi: 10.1007/s11239-020-02106-7.
 33. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. 2021;52:2478-2482. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
 34. Caprio F, Bernstein RA. Duration of Anticoagulation After Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Neurocrit Care*. 2012; 16: 335-342. doi: 10.1007/s12028-011-9661-1.
 35. Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). (Updated Guidance on

Management. Version 2.2, 31 August, 2021). <https://b-s-h.org.uk/media/20075/guidance-version-22-20210903.pdf> (2021/10/24 アクセス)

36. Viegas LD, Stolz E, Canhão P, Ferro JM. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37: 43-50. doi: 10.1159/000356840.
37. Stam J, Majoie CBLM, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke.* 2008; 39: 1487-1490. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502658.
38. Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, Crowther M, Ageno W. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1055-1062. doi: 10.1160/TH10-05-0311.
39. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2021 協和企画 東京
40. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, Coutinho JM. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke.* 2015; 46: 1263-1268.
41. Ilyas A, Chen CJ, Raper DM, Ding D, Buell T, Mastorakos P, Liu KC. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg.* 2017; 9: 1086-1092. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012938.
42. Coutinho JM, Zuurbier SM, Boussier MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, Crassard I, Nunes AP, Uyttenboogaart M, Chen J, Emmer BJ, Roosendaal SD, Houdart E, Reekers JA, van den Berg R, de Haan RJ, Majoie CB, Ferro JM, Stam J; TO-ACT investigators. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 966-973. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1022.
43. Alaraj A, Wallace A, Tesoro E, Ruland S, Amin-Hanjani S, Charbel FT, Aletich V. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Neurointerv Surg.* 2010; 2: 371-378. doi: 10.1136/jnis.2010.002840.
44. Alaraj A, Tobin M, Birk D, Aletich V. Role of argatroban during neurointerventional procedures in patients with heparin induced thrombocytopenia. *J Neurointerv Surg.* 2014; 6: 630-632. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010712.
45. Théaudin M, Crassard I, Bresson D, Saliou G, Favrole P, Vahedi K, Denier C, Boussier MG. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke.* 2010; 41: 727-731. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572909.
46. Aaron S, Alexander M, Moorthy RK, Mani S, Mathew V, Patil AK, Sivadasan A, Nair S, Joseph M, Thomas M, Prabhu K, Joseph BV, Rajshekhar V, Chacko AG. Decompressive craniectomy in cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 995-1000. doi: 10.1136/jnnp-2012-303356.

47. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, Derex L, Lichy C, Masjuan J, Massaro A, Matamala G, Poli S, Saadatnia M, Stolz E, Viana-Baptista M, Stam J, Bousser MG; Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators: Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*. 2011; 42: 2825-2831. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615393.
48. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017; 24: 1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381.
49. Davoudi V, Keyhanian K, Saadatnia M. Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Seizure*. 2014; 23: 135-139. doi: 10.1016/j.seizure.2013.10.011.
50. Price M, Günther A, Kwan JSK. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 21;4(4):CD005501. doi: 10.1002/14651858.CD005501.pub4.
51. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke*. 2008; 39: 1152-1158. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363.

利益相反一覧
対象：COVID-19 ワクチン関連企業、2018-2020 年

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
板橋 亮	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
河野浩之	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
坂井信幸	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
中川一郎	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
平野照之	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/
伊藤隆史	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
射場敏明	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
土井洋平	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
森下英理子	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
安本篤史	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

申告者

①企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

②株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上、D: 当該全株式の 5%以上を保有

③企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

④企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬 1 つの企業・団体からの講演料が年間合計 50 万円以上のものを記載

A:50 万円以上、B: 100 万円以上、C: 200 万円以上

⑤企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料 1 つの企業・団体からの原稿料が年間合計 50 万円以上のものを記載 A:50 万円以上、B: 100 万円以上、C: 200 万円以上

⑥企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費 1 つの企業・団体から、医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 1,000 万円以上、C: 2,000 万円以上

⑦企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 1 つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

⑧企業などが提供する寄附講座企業などからの寄附講座に所属している場合に記載

A:あり、B: なし

⑨その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）1 つの企業・団体から受けた報酬が年間 5 万円以上のものを記載

A:5 万円以上、B: 20 万円以上、C: 50 万円以上

申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

⑩企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

⑪株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上、D: 当該全株式の 5%以上を保有

⑫企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

作成履歴

No.	作成年月日	対象項目	作成・改訂内容	備考(本文の修正の有無など)
1	令和3年5月10日	初版	脳静脈血栓症を中心に作成	
2	令和3年6月2日	治療	TTS 全般に関する手引きへ改訂。脳静脈血栓症は付記で詳述。	
3	令和3年10月30日	診断	ELISA 法による PF4 抗体測定手順について追加。	

2022年2月7日 (月)
17:00- web開催

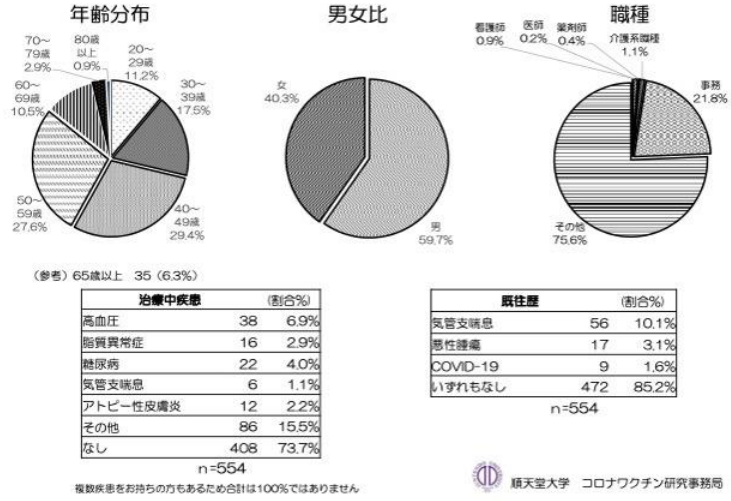
令和3年度 第11回 採血事業
濱口班 班会議

これまでの班会議のまとめ

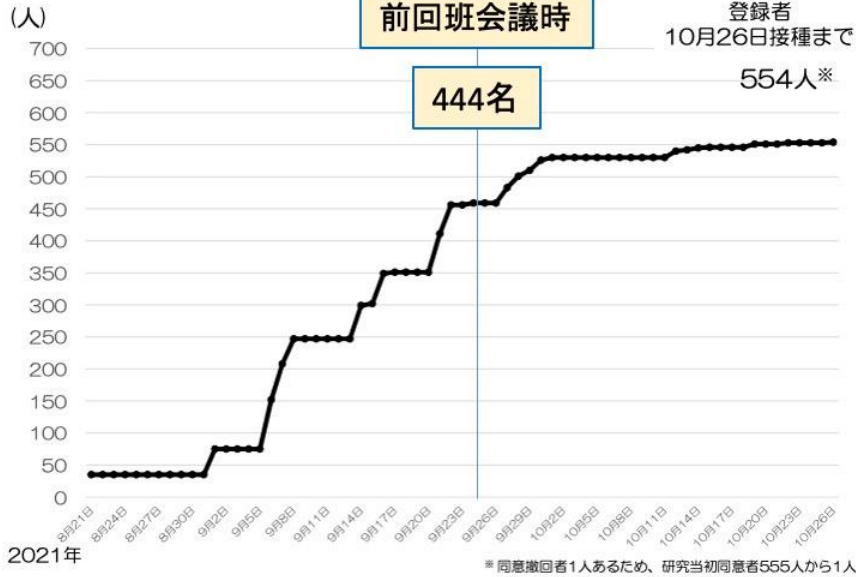
- COVID-19 ワクチン接種後の献血制限に関し、mRNAワクチンに関しては、発熱などの主要な副反応の殆どが48時間以内に発生していたことから、**献血者の安全性確保の観点から、48時間の献血制限を設定してきた。**
- 2021年12月にアストラゼネカ社(AZ)のウイルスベクターワクチン (バキスゼブリア筋注)(AZワクチン)に関してコホート中間報告がなされ、発熱などの主要な副反応は48時間以内に殆どが発生し、副反応は2回目より初回接種に多いことから、**接種後48時間の献血制限により、献血者の安全は確保できると想定された。**
- 一方、AZワクチンで非常に稀に発生しているTTS/VITT (ワクチン誘発性免疫血栓性血小板減少症)に関しては、英国では若年層で頻度が高いことから、2021年4月以降、30歳以上の年齢制限を導入し、現在は40歳以上を対象として引き続き接種が継続されている。一方、2回目接種に関しては、mRNAワクチンを推奨しているが、AZワクチンも接種可能である。
- TTS/VITTの原因の一つとして抗PF4抗体産生の関与が疑われているが、ほとんどのケースが3～4週以内に発生している。現時点でAZワクチン接種者の血液に抗PF4抗体が混入するリスクは低いが、4週間の献血制限により献血者の安全性は確保できると考えられる。またVITTを発生した症例において、発生前に重度の頭痛等が発生していることから、問診時に頭痛等の副反応の有無を確認することで、リスク軽減、献血制限の短縮化が可能とも考えられる。
- 一方、抗PF4抗体の血小板活性は微量でも存在し、12週まで続くという報告もあり、献血制限を42日(6週)にすればリスクが少ないという意見もある。しかし本邦での症例も少なく、抗PF4抗体の産生機序等も不明であり、今後の研究が待たれている。

バキスゼブリア筋注被接種者の人口統

被接種者数 554人 10月26日



バキスゼブリア筋注被接種者数の推移 (累計)



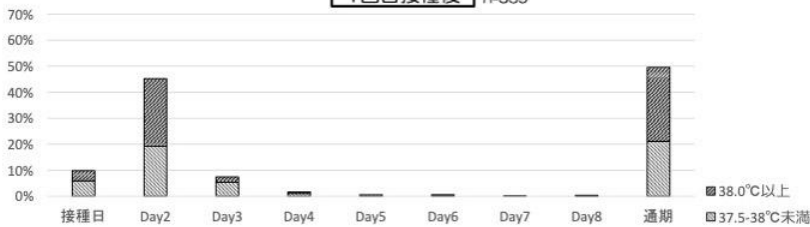
2回目 被接種者数 507人 11月30日15時現在

新型コロナウイルスの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査)

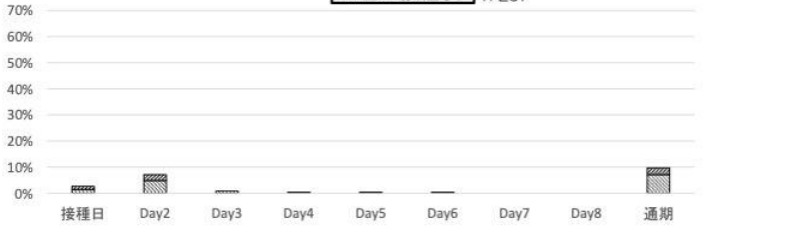
発熱 (37.5℃以上)

Data Cutoff Date 2021/11/29 7:00

バキスゼブリア筋注



2回目接種後 n=267



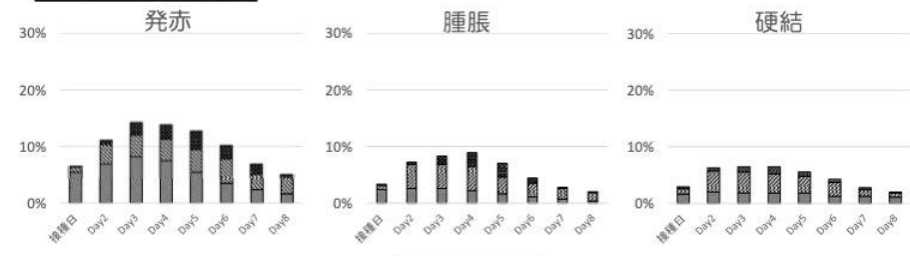
新型コロナウイルスの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査)

接種部位反応 ①

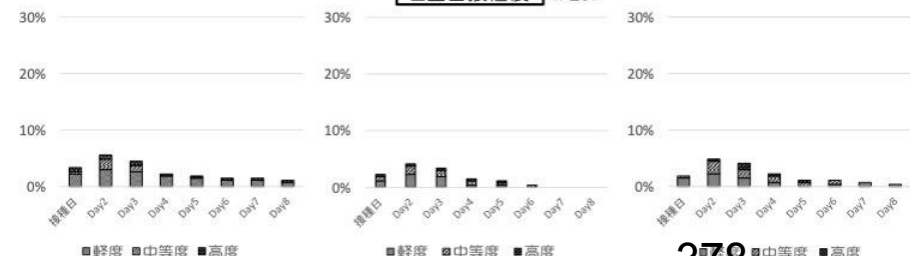
Data Cutoff Date 2021/11/29 7:00

バキスゼブリア筋注

1回目接種後 n=539



2回目接種後 n=267



前回, 班会議での予想通り, 2回目接種の副反応発生率は低い

日本におけるCOVID-19ワクチン接種者数の推移

R3第9回班会議資料

1. 医療機関からの副反応疑い報告について

○コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)

販売名：コミナティ筋注

製造販売業者：ファイザー株式会社

販売開始年月：2021年2月

効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

○コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)

販売名：COVID-19ワクチンモデルナ筋注

製造販売業者：武田薬品工業株式会社

販売開始年月：2021年5月

効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

○コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)

販売名：パキセゼリア筋注

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

販売開始年月：2021年5月

効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

①選別報告件数

接種日	コミナティ筋注							COVID-19ワクチンモデルナ筋注							パキセゼリア筋注								
	推定接種者数 (回分)	副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)		推定接種者数 (回分)	副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)		推定接種者数 (回分)	副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)			
		報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度		報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度		報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度
2/17-3/14	230,542	687	0.30%	126	0.05%	2	0.00%																
3/15-4/11	1,361,975	3,745	0.27%	394	0.03%	8	0.00%																
4/12-5/9	3,068,570	4,452	0.15%	514	0.02%	53	0.00%																
5/10-6/6	12,363,954	7,133	0.06%	1,223	0.01%	279	0.00%	229,639	71	0.03%	8	0.00%	0	0.00%									
6/7-7/4	30,792,152	3,669	0.01%	1,285	0.00%	358	0.00%	1,076,115	504	0.05%	79	0.01%	6	0.00%									
7/5-8/1	34,656,408	2,236	0.01%	734	0.00%	174	0.00%	3,602,307	1,634	0.05%	185	0.01%	14	0.00%									
8/2-8/29	26,176,377	1,354	0.01%	403	0.00%	56	0.00%	13,856,369	945	0.01%	162	0.00%	14	0.00%	6,166	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
8/30-9/26	26,321,054	1,249	0.00%	344	0.00%	34	0.00%	7,536,194	455	0.01%	92	0.00%	5	0.00%	41,615	5	0.01%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
9/27-10/24	20,483,641	743	0.00%	193	0.00%	21	0.00%	4,331,917	258	0.01%	79	0.00%	5	0.00%	16,932	4	0.02%	3	0.02%	0	0.00%	0	0.00%
10/25-10/31	3,433,313	115	0.00%	33	0.00%	4	0.00%	525,569	28	0.01%	12	0.00%	3	0.00%	13,069	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
11/1-11/7	2,293,677	48	0.00%	16	0.00%	1	0.00%	380,999	19	0.00%	4	0.00%	0	0.00%	10,319	1	0.01%	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%
11/8-11/14	1,877,839	13	0.00%	3	0.00%	0	0.00%	229,243	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	13,401	1	0.01%	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%
不明	-	78	-	51	-	23	-	-	5	-	2	-	0	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-
合計 (2021年11月14日現在)	163,059,502	25,522	0.02%	5,319	0.00%	1,013	0.00%	31,768,352	3,919	0.01%	623	0.00%	47	0.00%	101,502	12	0.01%	7	0.01%	0	0.00%	0	0.00%

3. 報告症例一覧 (医療機関からの報告) 報告日 2021年8月3日~2021年11月14日

注：「No」は、全新型コロナワクチンに係る副反応疑い報告 (医療機関からの報告) の通番。

2021年11月14日現在

報告数 (n=12)

No	年齢	性別	接種日	発生日	接種から発生までの日数	ワクチン名	製造販売業者	ロット番号	症状名 (PT名)	因果関係 (報告医評価)	重篤度 (報告医評価)	転帰日	転帰内容
29442	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/10 2021/09/10	7	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	K004C	TTS (血小板減少症を伴う血栓症) 頭痛 (頭痛)	関連あり	重い	未記入 未記入	不明 不明
29443	47歳	女性	2021/09/12	2021/09/12	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	K004C	麻疹疹 (麻疹疹)	評価不能	重くない	未記入	軽快
29444	51歳	女性	2021/09/24	2021/09/24	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快
29445	57歳	男性	2021/09/23	2021/09/24 2021/09/24 2021/09/24	1	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	頭痛 (頭痛) 四肢痛 (四肢痛) 運動障害 (運動機能障害)	評価不能	重くない	未記入 未記入 未記入	不明 不明 不明
29446	58歳	男性	2021/10/09	2021/10/09	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快
29447	61歳	男性	2021/10/02	2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	頭痛 (頭痛) 腹痛 (腹痛) 呼吸障害・呼吸不全 (呼吸困難) 皮疹・発疹・紅斑 (発疹) 異常感 (異常感)	関連あり	重い	2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03	回復 回復 回復 回復 回復
29448	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/03 2021/09/03 2021/09/03 2021/09/03	不明	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	深部静脈血栓症 (深部静脈血栓症 深部静脈血栓症) 肺塞栓症 (肺塞栓症 肺塞栓症) 熱感 (熱感) 末梢腫脹 (末梢腫脹)		重くない	未記入 未記入 未記入 未記入	軽快 軽快 軽快 軽快
29449	47歳	男性	2021/10/20	2021/10/20	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重くない	未記入	不明
29450	43歳	男性	2021/10/26	2021/10/26	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	麻疹疹 (麻疹疹)	関連あり	重くない	未記入	軽快
29451	47歳	男性	2021/10/20	2021/10/20 2021/10/20	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応) 呼吸障害・呼吸不全 (呼吸困難)	関連あり	重い	未記入 未記入	軽快 軽快
29452	57歳	男性	2021/11/04	2021/11/04	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	心肺停止 (心停止)	評価不能	重い	未記入	不明
29453	49歳	女性	2021/11/08	2021/11/08	0	パキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快

※1 医療機関から重篤度が「重くない」事例として報告があった場合であっても、症状の転帰が死亡の場合は、「重い」事例として扱っている。

医療機関から報告された事例の概要

(パキスゼブリア筋注、アストラゼネカ株式会社)

1. 報告状況

○前回の集計対象期間(12月12日)以降、パキスゼブリア筋注の副反応疑い報告において、医療機関から血栓症(血栓塞栓症を含む。)(血小板減少症を伴うものに限る。)

(TTS)疑いとして報告された事例はなく、令和3年8月3日から令和4年1月9日

までに報告されたTTS疑い事例は計2件[※]となった。

※令和3年8月3日以降に第一報の報告がなされたもの。

○なお、上記に加え、令和4年1月10日から令和4年1月14日までに、医療機関か

らTTS疑いとして報告された事例はなかった。

(1) 接種回数別報告頻度

接種回数	レベル1～3の報告件数/ 推定接種回数 ^{注1}	100万回あたりの報告件数
1回目	2件/58,159回接種	34.4件
2回目	0件/57,494回接種	0件
合計 ^{注2}	2件/115,653回接種	17.3件

注:「No」は、全新型コロナワクチンに係る副反応疑い報告(医療機関からの報告)の通番。新型コロナワクチン全体の集計対象期間後に報告があった事例については、その時点では「-」と表記。

2022年1月2日現在

No	年齢	性別	接種日	発生日	接種から発生までの日数	ワクチン名	製造販売業者	ロット番号	接種回数	基礎疾患等	症状名(PT名)	因果関係(報告医評価)	重症度(報告医評価)	転帰日	転帰内容	専門家の因果関係評価	専門家のプライトン分類レベル	専門家の意見	備考	
30699	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/10 2021/09/10	7	パキスゼブリア筋注	アストラゼネカ	K004C	1回目	報告なし	TTS(血小板減少症を伴う血栓症)頭痛(頭痛)	関連あり	重い	未記入 未記入	不明 不明	α	1	血小板減少症を伴う血栓症について、血小板減少を認めます。血液疾患の既往を判断するために接種前の血小板の値が欲しいところですが、最終的に回復した値を参考に接種後に新たに発生した血小板減少であることが推測可能であると考えます。造影CTによる画像所見において血栓症(静脈系、門脈内)が確認されています。検査値異常(Dダイマーの著増)を認めます。上記に加え、抗PF4抗体(ELISA法)が陽性であることが確認され、TMA(TTP、HUS)、DICを除外するための検査所見が得られてはいないものの、臨床でパキスゼブリア投与による既知の副反応であるTTSを発生したと判断することが可能です。以上より、本症例の因果関係を「因果関係は否定できない」と評価します。	血小板減少症を伴う血栓症について、血小板減少を認めます。血液疾患の既往を判断するために接種前の血小板の値が欲しいところですが、最終的に回復した値を参考に接種後に新たに発生した血小板減少であることが推測可能であると考えます。造影CTによる画像所見において血栓症(静脈系、門脈内)が確認されています。検査値異常(Dダイマーの著増)を認めます。上記に加え、抗PF4抗体(ELISA法)が陽性であることが確認され、TMA(TTP、HUS)、DICを除外するための検査所見が得られてはいないものの、臨床でパキスゼブリア投与による既知の副反応であるTTSを発生したと判断することが可能です。以上より、本症例の因果関係を「因果関係は否定できない」と評価します。	
30714	70歳	男性	2021/09/18	2021/10/27	39	パキスゼブリア筋注	アストラゼネカ	不明	1回目	当院で接種は行っていないため、「予診票での留意点」は正確には「不明」、但し当院での問診より、既往歴、アレルギー歴、常用薬、は特記事項がなかったため、留意点は「無し」として報告。	TTS(血小板減少症を伴う血栓症)	関連あり	重い	2021/12/07	後遺症あり	α	1	39日後に胸痛、嘔吐、下痢、血便、40日後に心筋停止。造影CTで上腸間膜動脈解離、小腸～右側結腸壊死、腎梗塞、脾梗塞、左心室内血栓、緊急手術を行い自発呼吸再開されたが、意識障害進展。抗PF4抗体ELISA法で陽性、経過中、D-dimer最高60.0μg/mL、PLT最低1.1万。TTSを発生した蓋然性が高いと考え、HITを抗リン脂質抗体検査は除外できている。ワクチン接種後に発生したTMA等の鑑別疾患を除外できているわけではなく、接種後30日以上を経過してからの発症であるが、リスク因子は実性のみ、抗PF4抗体(ELISA法)陽性もふまえると因果関係はありと推察。		

※予防接種後副反応疑い報告書の別紙様式1の報告基準に記載のある症状(「その他の反応」は除く。)について、報告状況をもとに集計を行った。アナフィラキシーは、接種開始日(コミナティ筋注:令和3年2月17日、スパイクバックス筋注:令和3年5月22日、パキスゼブリア筋注:令和3年8月3日)以降の累計報告件数。TTSは、いずれのワクチンも令和3年8月3日以降に第一報の報告がなされたものの累計件数。心筋炎及び心膜炎は、いずれのワクチンも令和3年12月6日以降に第一報の報告がなされたものの累計件数。

※集計対象のMedDRA PT(ver.24.0)は以下のとおり。

アナフィラキシー:アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応

心筋炎:免疫性心筋炎、好酸球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、心筋炎、自己免疫性心筋炎

心膜炎:心膜炎、胸膜心膜炎、自己免疫性心膜炎

TTSは、MedDRA(ver.24.1)にて、TTS関連事象を集計。

バキスゼブリア筋注 まとめ

R3第9回班会議資料

2021/12/1現在

- 2021年5月21日に特例承認となり、2021年8月3日に臨時接種の対象となった新型コロナウイルス「バキスゼブリア筋注」を、2021年8月21日からコホート調査対象者に接種開始した。
- 2021年11月30日15時現在、554人が1回目接種し、コホート調査に登録された。2回目接種は507人が接種した。
- 被接種者は20歳代が11.2%、30歳代が17.5%、40歳代が29.4%、50歳代が27.6%、60歳代が10.5%、70歳代が2.9%、80歳以上が0.9%、男性59.7%、女性40.3%、医師0.2%、看護師0.9%、薬剤師0.4%、介護系職員1.1%、事務21.8%、その他の職種75.6%であった。
- 1回目接種後1週間（Day8）までの日誌が回収できた539人では、発熱が49.5%にみられ、局所反応は疼痛が73.4%みられた。局所発赤は接種後2日後（Day3）をピークに14.3%にみられたが、接種後1週間（Day8）でも5%程度は残存していた。発熱、倦怠感、頭痛等は若い人に頻度が高かった。また、女性にAEの頻度が高かった。
- 1回目接種後、接種翌日を中心として23.4%の被接種者が病休を取得していた。病休日数は、病休を取得した人のうち93.7%が2日以内であった。
- 2回目接種後1週間（Day8）までの日誌が回収できた267人では1回目接種後よりもAEの頻度が低いように見受けられた。
- コホート調査に登録された方において、SAEの報告が2例あった。このうち1例については、副反応疑いとしてPMDAに報告された。



TECHNICAL REPORT

Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin

3 June 2021

Table 1. Number of administered doses of COVID-19 vaccines and selected suspected adverse reactions* by reaction type in EU/EEA, as of 28 April 2021 [15,16]

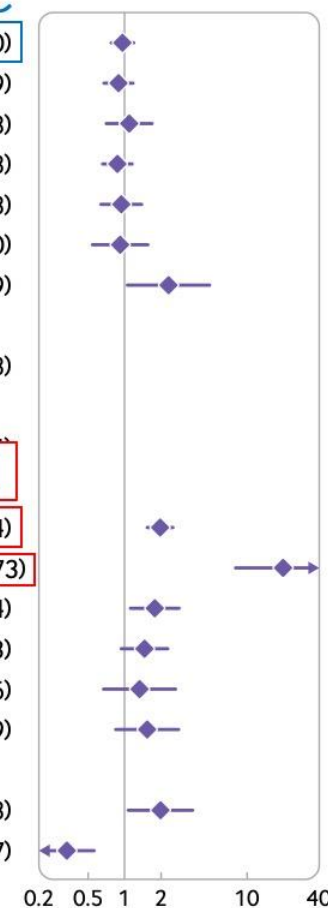
Vaccine	ADM (doses)	Adverse events (% of ADM)	Coagulopathy (% of ADM)		DIC (% of ADM)		ITP (% of ADM)		TP (% of ADM)	
			Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths
COVID-19 Vaccine Moderna	9691295	17625 (0.181864)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	39 (0.000402)	2 (0.000021)	55 (0.000568)	6 (0.000062)
Comirnaty	96519666	151306 (0.156762)	44 (0.000046)	7 (0.000007)	7 (0.000007)	4 (0.000004)	85 (0.000088)	0 (0)	178 (0.000184)	15 (0.000016)
Vaxzevria	27430533	184833 (0.673822)	79 (0.000288)	2 (0.000007)	33 (0.000120)	11 (0.000040)	167 (0.000609)	6 (0.000022)	605 (0.002206)	45 (0.000164)
COVID-19 Vaccine Jansen	98139	413 (0.420832)	0 (0)	0 (0)	2 (0.002038)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (0.007133)	0 (0)
Total	133739633	354177 (0.264826)	128 (0.000096)	10 (0.000007)	47 (0.000035)	16 (0.000012)	291 (0.000218)	8 (0.000006)	845 (0.000632)	66 (0.000049)

ADM – Administered; DIC-Disseminated Intravascular Coagulation; ITP – Immune Thrombocytopenia; TP – Thrombocytopenia
 * The causality between the suspected adverse reactions/adverse events and vaccines has not been assessed.

Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study

R3第8回班会議資料

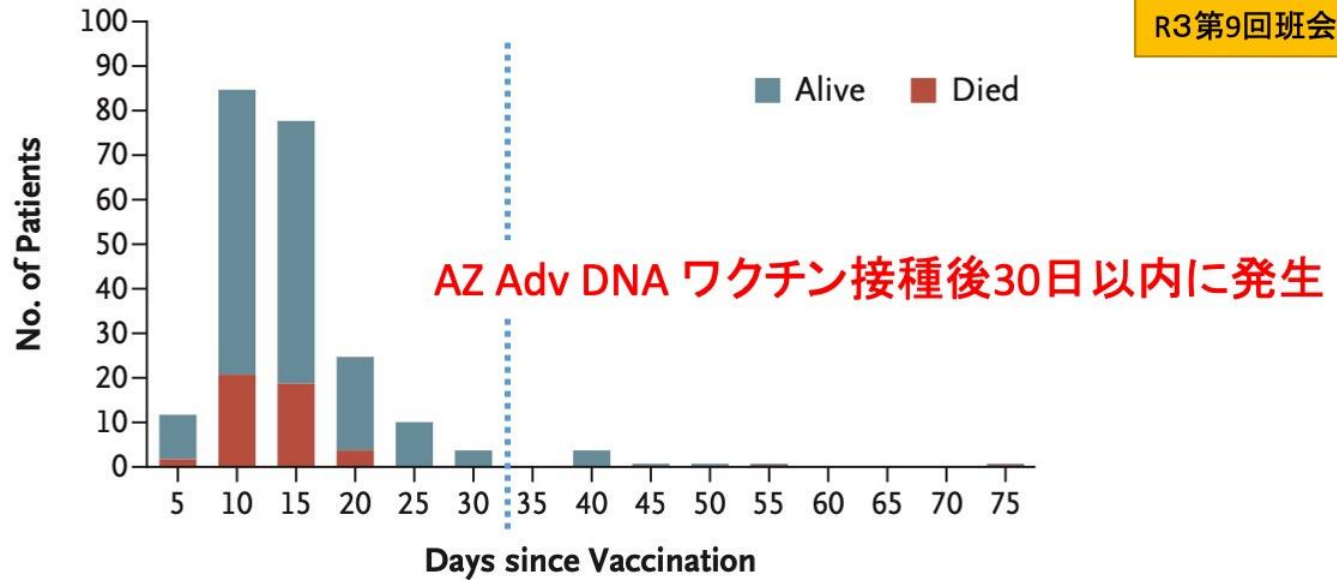
Outcome	Incidence rate* (Denmark /Norway)	Observed† 実数	Expected 予想数 (発生率)	Standardised morbidity difference‡ /100 000 (95% CI)	Standardised morbidity ratio (95% CI) 標準化罹患率	Standardised morbidity ratio (95% CI)
動脈性(心筋梗塞・脳梗塞)						X0.97 変化なし
Arterial events	4.52/4.71	83	86	-1.0 (-7.2 to 6.4)	0.97 (0.77 to 1.20)	
Cardiac events	2.93/3.56	52	57	-1.9 (-6.8 to 4.1)	0.91 (0.68 to 1.19)	
Acute myocardial infarction (AMI)	1.04/1.21	20	18	0.6 (-2.3 to 4.6)	1.09 (0.66 to 1.68)	
Ischaemic heart disease without AMI	2.58/3.35	46	52	-2.2 (-6.8 to 3.5)	0.89 (0.65 to 1.18)	
Cerebrovascular events	1.62/1.21	27	28	-0.5 (-3.9 to 4.0)	0.95 (0.63 to 1.38)	
Cerebral infarction	1.03/0.75	16	17	-0.5 (-3.0 to 3.2)	0.92 (0.53 to 1.50)	
Intracerebral haemorrhage	0.20/0.14	8	3	1.7 (0.0 to 4.6)	2.33 (1.01 to 4.59)	
Occlusion and stenosis§	0.07/0.21	n<5	3	NR	NR	
Stroke, unspecified	0.40/0.06	0	5	-1.8 (-1.8 to -0.4)	0.00 (0.00 to 0.78)	
Subarachnoid haemorrhage	0.14/0.09	n<5	3	NR	NR	
Transient ischaemic attack	0.07/0.09	0	2	-0.6 (-0.6 to 0.8)		
Other arterial events¶ 静脈血栓塞栓症	0.11/0.10	n<5	3	NR	X1.97 に増加	
Venous thromboembolism	1.58/1.26	59	30	10.8 (5.6 to 17.1)	1.97 (1.50 to 2.54)	
Cerebral venous thrombosis 脳静脈血栓症	0.02/0.01	7	0.3	2.5 (0.9 to 5.2)	20.25 (8.14 to 41.73)	
Pulmonary embolism	0.57/0.57	21	12	3.4 (0.5 to 7.5)	1.79 (1.11 to 2.74)	
Lower limb venous thrombosis	0.94/0.48	22	15	2.6 (-0.4 to 6.8)	1.47 (0.92 to 2.23)	
Deep thrombophlebitis of veins in legs	0.35/0.38	10	7	0.9 (-1.0 to 4.0)	1.34 (0.64 to 2.46)	
Unspecified deep thrombophlebitis in lower limbs	0.66/0.05	12	8	1.6 (-0.6 to 4.9)	1.54 (0.79 to 2.69)	
Splanchnic thrombosis	0.04/0.06	n<5	1	NR	NR	
Other venous thrombosis**	0.22/0.36	12	6	2.2 (0.1 to 5.5)	1.99 (1.03 to 3.48)	
All cause mortality	2.54/1.84	15	44	-10.6 (-13.0 to -7.0)	0.34 (0.19 to 0.57)	



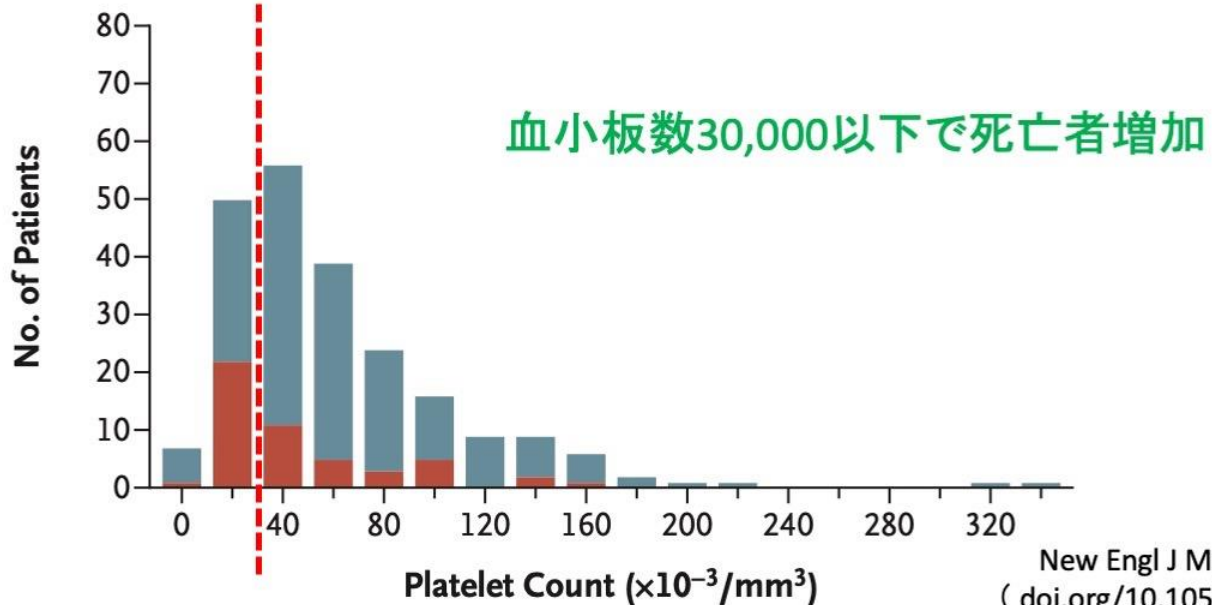
X20.25 に増加

Baseline Distribution of Variables in Patients with Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT).

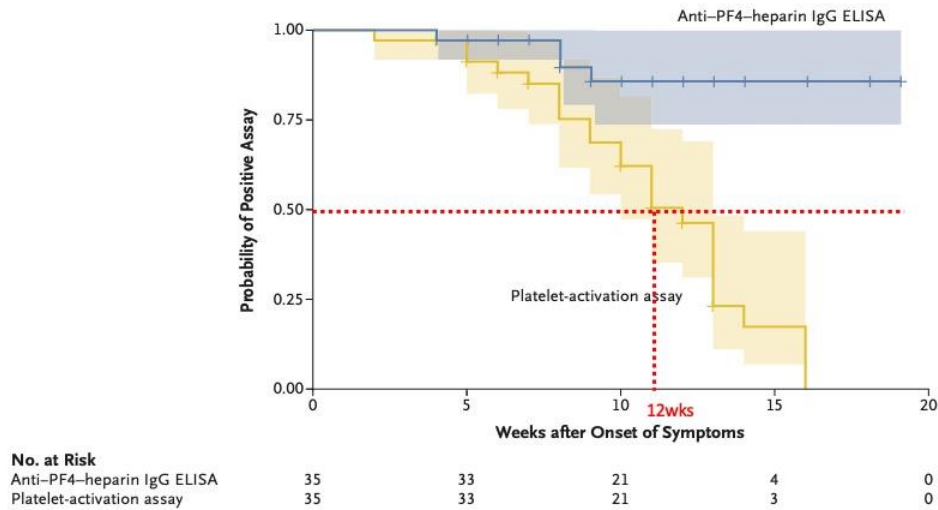
R3第9回班会議資料



C

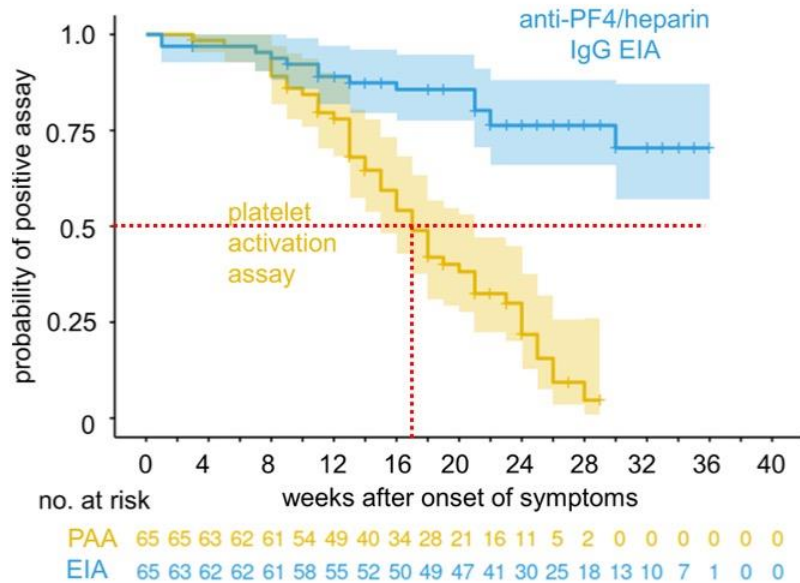


Decline in Pathogenic Antibodies over Time in VITT

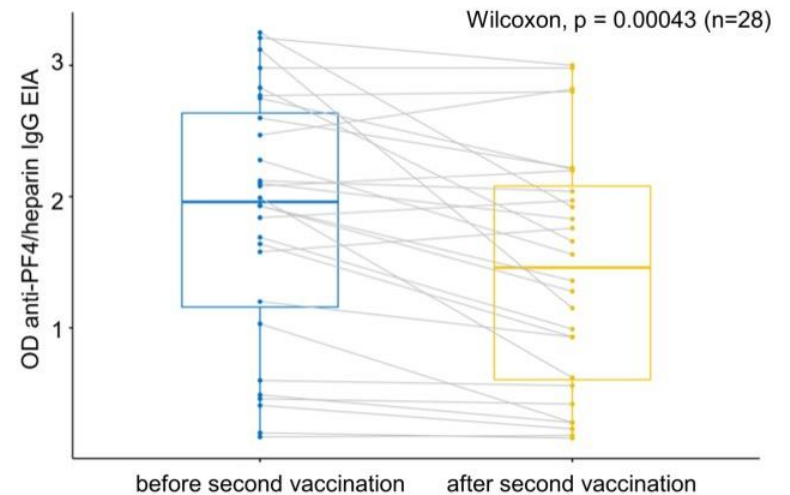


N Engl J Med 2021; 385:1815-1816
DOI: 10.1056/NEJMc2112760

Most Anti-PF4 Antibodies in Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia are transient



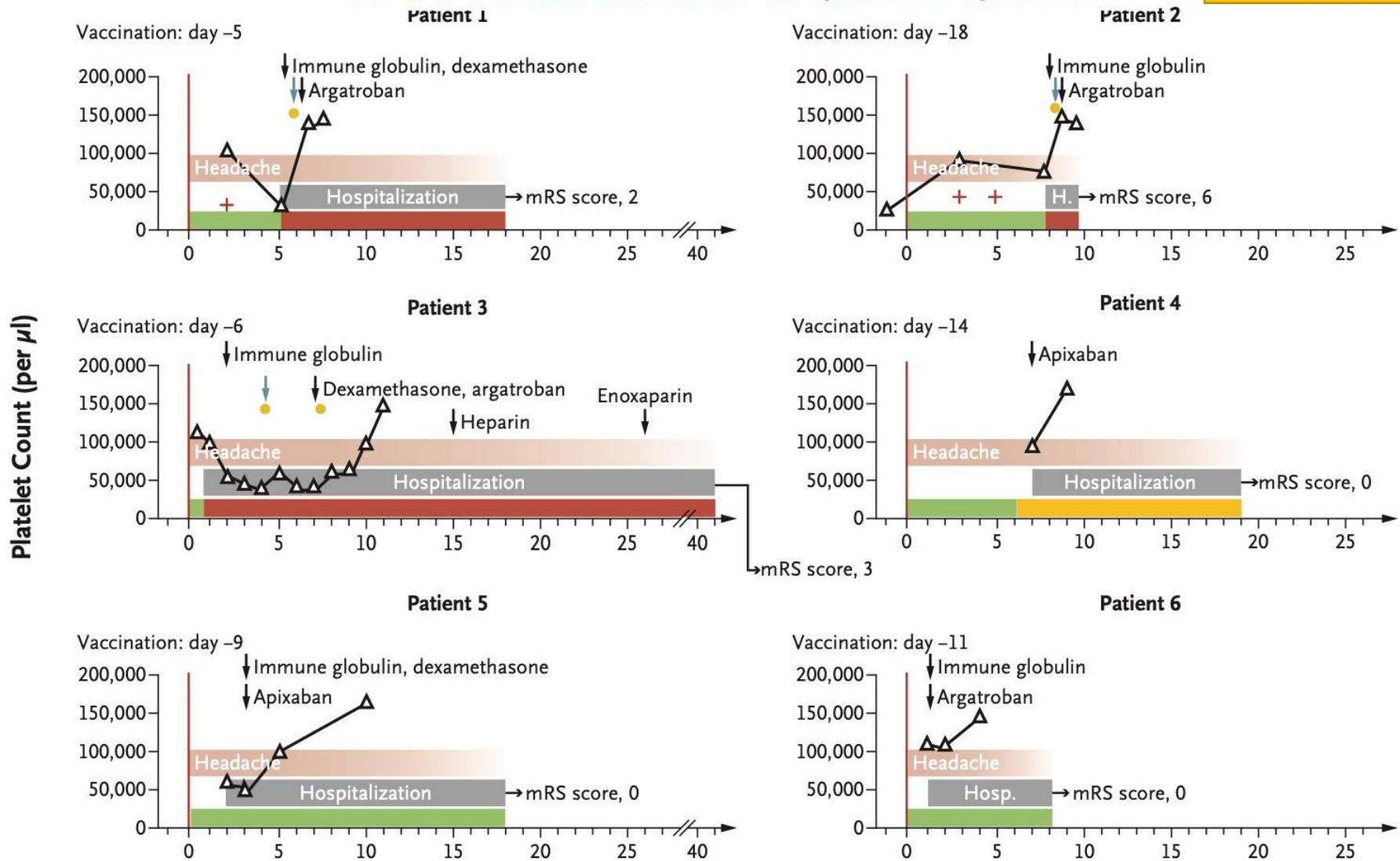
2nd vaccination (Pfizer mRNA)



Clinical and Laboratory Data for Patients with VIT and Severe Headache (Pre-VITT Syndrome).

AZ ワクチン接種後18日までにpre-VITT syndrome

R3第8回班会議資料



- 11名の患者がCVST(脳静脈洞血栓症)を伴わない**重度の頭痛**を伴うVIT(ワクチン誘発性血小板減少症)を呈する
- VITTに先行して**血小板減少, Dダイマー高値, 抗PF4-ヘパリンIgG抗体高値**

386

Table 2. Waiting period for blood donation following COVID-19 vaccination and deferral suspected adverse reaction in EU by country (30 April 2021)

Country	Waiting period following COVID-19 vaccination	Deferral period after suspected adverse reaction
Austria	48 hours	7 days
Belgium	48 hours	7 days
Bulgaria	28 days	-
Croatia	48 hours (Co,Mo,Cv) or 28 days (Va)	7 days
Czechia	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va)	-
Cyprus	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va,JJ)	-
Denmark	No waiting period	14 days after fever
Estonia	No waiting period (Co,Mo) or 28 days (Va)	-
Finland	No waiting period	2 days
France	No waiting period	-
Germany	No waiting period	-
Greece	No waiting period	7 days
Hungary	No waiting period	A few days
Ireland	7 days	-
Italy	48 hours	7 days
Latvia	7days	-
Lithuania	No waiting period	Symptom-free
Luxembourg*	7 days	7 to 14 days after fever
Malta	7 days	7 days
Netherlands	7 days	-
Portugal	48 hours	7 days
Poland	48 hours (Co,Mo) or 14 days (Va,JJ)	7 days
Romania	7 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
Slovakia	14 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
Slovenia	24 hours	7 days
Spain	48 hours	7 days or 14 days after fever
Sweden	7 days	14 days

Co – Comirnaty vaccine; Mo – COVID-19 Moderna vaccine; Cv – CuraVax vaccine; Va – Vaxzevria vaccine; JJ – COVID-19 Janssen vaccine, * personal communication.

IPFA position on acceptance criteria for Covid-19 vaccinated donors

2 October 2021

Dr Françoise Rossi,

Director of Scientific and Regulatory Affairs

First published Jan 2021, Rev. July 2021

IPFA position on acceptance criteria for Covid-19 vaccinated donors

In anticipation of the regulatory approval for use of a number of Covid-19 vaccines and the commencement of national mass vaccination programmes the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) has published its updated technical guidance – Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – second update.

The guidance in respect of donor deferral following vaccination recommends:

- A minimum deferral of 4 weeks for investigational vaccines (clinical trials) of any type
- No deferral period for mRNA or protein vaccines
- A minimum of 4 weeks for viral vector-type vaccines when considered “attenuated virus” (as per Directive 2004/33).

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin-second-update.pdf>

On Dec 12th, 2020, the PEI published its recommendation concerning post vaccination donor deferral in line with the above stating that:

“On the basis of the current state of knowledge, no donor deferral is required after vaccination with the SARS-CoV-2 vaccines under approval, which contain inactivated viruses or non-infectious virus components such as mRNA. All other default criteria set out in the Hemotherapy Directive remain fully applicable.” (in German: <https://www.pei.de/EN/medicine-safety/haemovigilance/guidelines/guidelines-node.html;jsessionid=12DF32D0B1D6547F1004A53F0749348D.intranet211>)

On January 19, 2021, FDA published an Updated Information for Blood Donor Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic and Blood Donation recommending

R3第9回班會議資料

- individuals who received a nonreplicating, inactivated, or mRNA-based COVID-19 vaccine can donate blood without a waiting period,
- individuals who received a live-attenuated viral COVID-19 vaccine, refrain from donating blood for a short waiting period (e.g., 14 days) after receipt of the vaccine

On 3 Jun 2021, the ECDC published a report on Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin, stating that “*Currently available data and evidence suggest a low probability of whole blood and plasma donation by asymptomatic individuals in the early phase of TTS, posing a very low risk of venepuncture bleeding or post-transfusion thrombocytopenia by passive transfer of anti-platelet antibodies. Therefore, no additional blood and plasma safety measures related to the occurrence of suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines are recommended.*”

Whilst IPFA strongly supports the above current recommendations it is also important to recognise the impact on the global blood and plasma supply of the Covid pandemic and accordingly advocates caution in the development of any future regulatory actions, based on the precautionary principle, concerning donor deferral which may further worsen plasma collection and consequently Plasma derived medicinal products supply.



Sign In



Your search here



Home

Plasma

Why give blood

Who can give blood

The donation process

Where to donate

News and campaigns



COVID-19 update - please wait 48 hours from your vaccine before donating.

[Read our latest coronavirus update](#)



Home / News and campaigns / News and statements / Coronavirus COVID-19 updates



Coronavirus: latest advice

Last reviewed: 31 January 2022

2022年1月up date

We need you to keep donating blood, plasma and platelets during the pandemic. Donor centres are still open despite coronavirus restrictions.

To make donating as safe as possible for everyone, we've made a few changes at our centres. We are regularly reviewing government advice to ensure we have measures in place to keep you and our staff safe.

Before coming to donate:

- **Check you are ok to attend** – read [coronavirus health rules for donors](#)
- **COVID-19 vaccine** – please wait **48 hours** from your vaccine before donating (you can attend on the 3rd day from the date of your vaccine). **接種後48日後**
If you had side effects from the vaccine such as headache, temperature, aches and chills, please wait until these symptoms have passed before donating. [Find out more about donating after a vaccine.](#)
- **Travelling to donate** – donation is allowed despite coronavirus restrictions
- **Keep your appointment and arrive on time** – please reschedule it if you can't come by calling us on 0300 123 23 23
- **Wear a fabric face covering** – unless you're medically exempt, this must cover your mouth and nose - [get more information about face masks](#)
- **Attend alone** – as part of [latest safety changes](#) it is vitally important that you come on your own, to help minimise social contact.

Type of COVID-19 Vaccine	Deferral Period	
<p>1. mRNA vaccine</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pfizer-BioNTech / Comirnaty COVID-19 vaccine · Moderna COVID-19 vaccine <p>2. Inactivated virus vaccine</p> <ul style="list-style-type: none"> · Sinovac-Coronavac COVID-19 vaccine 	No side effects	1 week after vaccination
	Muscle ache or pain <u>at injection site</u> (localized)	1 week after side effect has resolved
	Any of the following: Fever or chills <u>Generalized</u> muscle or joint aches/pains Rashes Lymph node swelling	4 weeks After side effects have resolved
Virus vector based or live attenuated (e.g. those <u>manufactured by Astra Zeneca, Janssen / J&J</u>) or Unknown type of Covid-19 Vaccine	No side effects	<u>4 weeks after vaccination</u>
	Any of the following: Fever or chills <u>Any</u> muscle or joint aches/pains Rashes Lymph node swelling	4 weeks after vaccination or 4 weeks from the time the side effects have resolved (which ever is longer)

2022年1月 up date

Updated Information for Blood Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic and Blood Donation

Share Tweet LinkedIn Email Print

Safety & Availability (Biologics)

Biologic Product Security

Blood Safety & Availability

CBER-Regulated Products: Shortages and Discontinuations

Pandemics & Emerging Diseases

Tissue Safety & Availability

Vaccine Safety & Availability

HIV Home Test Kits

Recalls (Biologics)

Report a Problem to the Center for Biologics Evaluation & Research

January 11, 2022

FDA continues to work closely with CDC and other federal and international agencies to monitor the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the virus, SARS-CoV-2. Respiratory viruses, in general, are not known to be transmitted by blood transfusion. There have been no reported cases of transfusion-transmitted coronavirus, including SARS-CoV-2, worldwide.

Routine measures used to determine blood donor eligibility prevent individuals with clinical respiratory infections from donating blood. For example, blood donors must be in good health and have a normal temperature on the day of donation (21 CFR 630.10).

It is imperative that healthy individuals continue to donate blood and blood components, including Source Plasma.

Considerations

- FDA does not recommend using COVID-19 laboratory tests to screen routine blood donors.
- The blood establishment's responsible physician must evaluate prospective donors and determine eligibility (21 CFR 630.5). The donor must be in good health and meet all donor eligibility criteria on the day of donation (21 CFR 630.10). The responsible physician may wish to consider the following:
 - individuals diagnosed with COVID-19 or who are suspected of having COVID-19, and who had symptomatic disease, refrain from donating blood for at least 10 days after complete resolution of symptoms,
 - individuals who had a positive diagnostic test for SARS-CoV-2 (e.g., nasopharyngeal swab), but never developed symptoms, refrain from donating at least 10 days after the date of the positive test result,
 - individuals who are tested and found positive for SARS-CoV-2 antibodies, but who did not have prior diagnostic testing and never developed symptoms, can donate without a waiting period and without performing a diagnostic test (e.g., nasopharyngeal swab),
 - individuals who received a nonreplicating, inactivated, or mRNA-based COVID-19 vaccine can donate blood without a waiting period,
 - individuals who received a live-attenuated viral COVID-19 vaccine, refrain from donating blood for a short waiting period (e.g., 14 days) after receipt of the vaccine,
 - individuals who are uncertain about which COVID-19 vaccine was administered, refrain from donating for a short waiting period (e.g., 14 days) if it is possible that the individual received a live-attenuated viral vaccine.

FDA will continue to monitor the situation and issue updated information as it becomes available.

Content current as of:

01/11/2022

Health Topic(s)

Coronavirus

回復してから10日

無症候なら・・・
検査してから10日

非増殖型・不活化
mRNAワクチン
制限なし

生ワクチン
不明な場合
接種後14日

[Find out more about COVID-19 and your blood donation.](#)

COVID-19 and Donations

COVID-19 Vaccines

New Zealand Blood Service (NZBS) has implemented criteria for donors who have received the COVID-19 vaccination or booster dose to ensure the safe collection and transfusion of blood and blood products.

NO STAND DOWN REQUIRED

Pfizer BioNTech (BNT-162b2)

Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COVS.2.S)

AstraZeneca (Oxford - AstraZeneca)

28-DAY STAND DOWN REQUIRED

Bharat Biotech (COVAXINTM)

CanSino Biologics (Convidecia or Ad5-nCoV)

Gamaleya Research Institute (Sputnik V)

Inovio (INO-4800)

Moderna (mRNA-1273)

Novavax (NVX-CoV2373)

Sinopharm (Two vaccines)

Sinovac (CoronaVac)

Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

Frederikus A Klok, Menaka Pai, Menno V Huisman, Michael Makris

Lancet Haematol 2021; 9: 73–80

Published Online
November 11, 2021
https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9

Epidemiology

In **Norway**, Schultz and colleagues⁴ reported five cases of VITT among 130 000 individuals who received the AstraZeneca–Oxford vaccine giving an incidence of **one in 26,000**

In the **UK**, the MHRA reported 367 VITT cases after 24.7 million of the first vaccination and 44 cases after the second AstraZeneca–Oxford vaccination, giving rates of **one case per 67,302** vaccinations and **one case per 518,181** vaccinations, respectively.

From the USA, reported 12 cases of VITT after the Johnson & Johnson vaccine after 7 million doses, suggesting a rate of **one case per 583,000** vaccinations.

The MHRA gives the risk of VITT after the first dose of AstraZeneca–Oxford vaccination as **one in 100,000** for people older than 50 years and **one in 50,000** for those aged 49 years or younger.

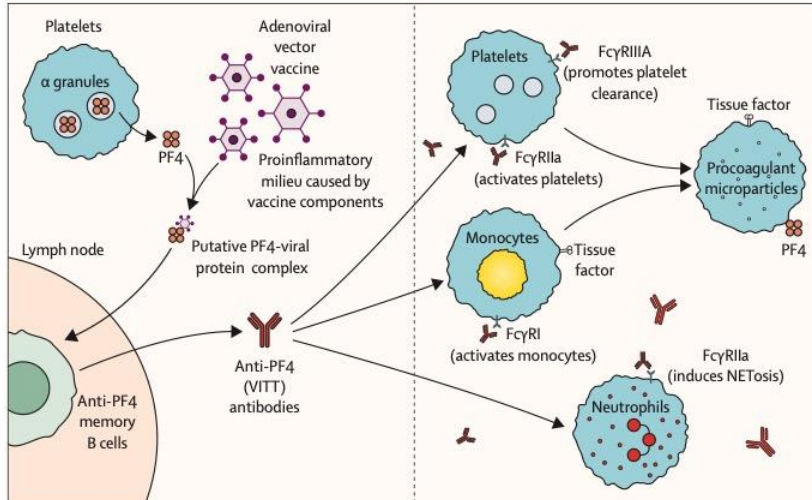


Figure 2: Proposed pathophysiology of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia
PF4=platelet factor 4.

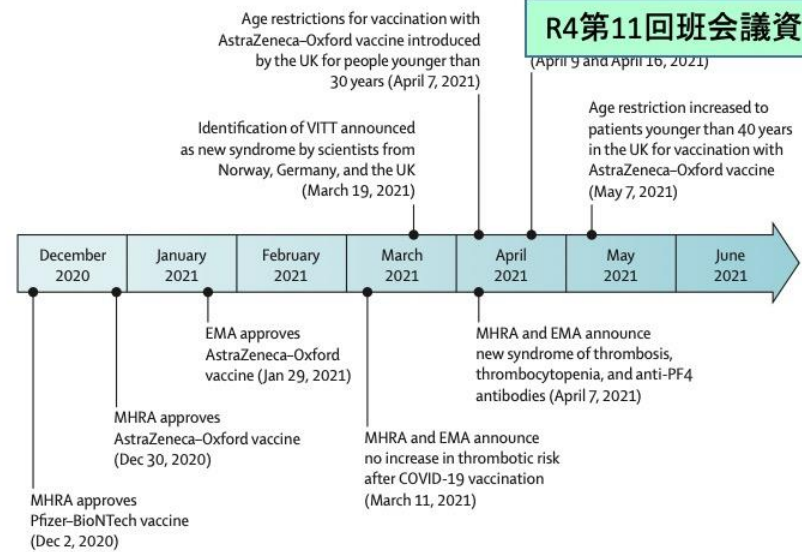


Figure 1: Timeline of the development of adenovirus-based coronavirus vaccines and first recognition of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

On August 12, 2021, the full report from the first 294 UK cases was published.⁹ EMA=European Medicines Agency. MHRA=Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. VITT=vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.

UK Expert Haematology Panel

Suspected VITT in case of:	Required tests in diagnostic work-up of VITT	VITT diagnostic criteria
AstraZeneca–Oxford or Johnson & Johnson vaccine 5–30 days before onset of symptoms	Full blood count and blood film, liver or renal function	Thrombocytopenia (platelet count $<150 \times 10^9$ cells per L), D-dimer >4000 FEU (fibrinogen-equivalent units), venous (or arterial) thrombosis, ELISA positive, functional test positive
Signs of venous or arterial thrombosis, such as severe headache or other neurological symptoms (or both)	Activated partial thromboplastin time, prothrombin time, fibrinogen concentrations, D-dimer concentrations	
New bleeding tendency or petechiae	Heparin-induced thrombocytopenia ELISA test for anti-platelet factor 4 antibodies and functional assay	

Figure 3: Overview of the diagnostic investigation of VITT

Functional assays might involve a functional heparin-induced platelet activation assay, a serotonin-release assay, or a flow-based platelet activation assay. FEU=fibrinogen-equivalent units. VITT=vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.

20 January 2022

COVID-19 vaccines safety update

Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH)
 COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen-Cilag International NV)
 Nuvaxovid (Novavax CZ, a.s.)
 Spikevax (Moderna Biotech Spain, S.L.)
 Vaxzevria (AstraZeneca AB)

Vaxzevria (AstraZeneca AB)



About 69 million doses of Vaxzevria were administered in the EU/EEA between EU marketing authorisation on 29 January 2021 and 2 January 2022¹.

Thrombosis with thrombocytopenia syndrome

Update to the product information

Following the last update to the product information regarding the very rare side effect of thrombosis (formation of blood clots in the blood vessels) with thrombocytopenia (low blood platelets) syndrome (TTS) (see [safety update for Vaxzevria of 8 September 2021](#)), in January 2022 PRAC concluded that the product information should be updated further. This update will reflect that the majority of TTS cases were reported after the first, rather than the second, dose. Further information can be found in the [PRAC highlights of January 2022](#).

3週以内

- **Thrombosis with thrombocytopenia syndrome:** Thrombosis with (TTS), in some cases accompanied by bleeding, has been observed following vaccination with Vaxzevria. This includes severe cases presenting as venous thrombosis, including unusual sites such as cerebral venous sinus thrombosis, splanchnic vein thrombosis, as well as arterial thrombosis, concomitant with thrombocytopenia. Some cases had a fatal outcome. The majority of these cases occurred within the first three weeks following vaccination. The reporting rates after the second dose are lower compared to after the first dose. See also section 4.3. TTS requires specialised clinical management. Healthcare professionals should consult applicable guidance and/or consult specialists (e.g., haematologists, specialists in coagulation) to diagnose and treat this condition.

4週以内

- **Cerebrovascular venous and sinus thrombosis:** Events of cerebrovascular venous and sinus thrombosis without thrombocytopenia have been observed very rarely following vaccination with Vaxzevria. Some cases had a fatal outcome. The majority of these cases occurred within the first four weeks following vaccination. This information should be considered for individuals at increased risk for cerebrovascular venous and sinus thrombosis. These events may require different treatment approaches than TTS and healthcare professionals should consult applicable guidance.

4週以内

- **Thrombocytopenia:** Cases of thrombocytopenia, including immune thrombocytopenia (ITP), have been reported after receiving Vaxzevria, typically within the first four weeks after vaccination. Very rarely, these presented with very low platelet levels (<20,000 per μ L) and/or were associated with bleeding. Some of these cases occurred in individuals with a history of immune thrombocytopenia. Cases with fatal outcome have been reported. If an individual has a history of a thrombocytopenic disorder, such as immune thrombocytopenia, the risk of developing low platelet levels should be considered before administering the vaccine and platelet monitoring is recommended after vaccination.

Healthcare professionals should be alert to the signs and symptoms of thromboembolism and/or thrombocytopenia. Those vaccinated should be instructed to seek immediate medical attention if they develop symptoms such as shortness of breath, chest pain, leg swelling, leg pain, persistent abdominal pain following vaccination. Additionally, anyone with neurological symptoms including severe or persistent headaches, blurred vision, confusion or seizures after vaccination, or who experiences spontaneous bleeding, skin bruising (petechia) beyond the site of vaccination after a few days, should seek prompt medical attention.

Individuals diagnosed with thrombocytopenia within three weeks after vaccination with Vaxzevria, should be actively investigated for signs of thrombosis. Similarly, individuals who present with thrombosis within three weeks of vaccination should be evaluated for thrombocytopenia.



Reminders: The administration of Vaxzevria is contraindicated in individuals who have experienced TTS following vaccination with this vaccine.

People should seek immediate medical attention if they develop shortness of breath, chest pain, leg swelling, leg pain or persistent abdominal pain following vaccination, or experience after a few days following vaccination severe or persistent headaches, blurred vision, confusion or seizures (fits), or unexplained bleeding or skin bruising or pinpoint round spots beyond the site of vaccination which appears after a few days (see [product information](#)).

Organ transplantation from deceased donors with vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia

UKでのTTS発症13人のドナーから26人のレシピエントへの臓器移植結果
 ・7例/6人で移植後9日以内に血栓症・出血事象発生
 ・3人の肝移植で抗PF4抗体検出(3-22day after TP)

TABLE 1 Deceased donors with VITT and the recipients of their organs

Characteristic	Value
Consented deceased donors ^a	13 ^b
Age (years)	34 (21 to 63)
Female	11 (85%)
Donation after brain death	13 (100%)
Time from vaccine administration to hospital admission (days)	10 (7 to 18)
Clinical features ^c	
Intracranial hemorrhage	12 (92%)
Cerebral venous sinus thrombosis	7 (54%)
Extra-cranial thrombosis ^d	6 (46%)
Platelet count ($\times 10^9/L$)	
On admission to hospital	26 (3 to 61)
Lowest value prior to donation	7 (2 to 50)
Fibrinogen (g/L, NR 2 to 4) ^e	1.0 (<0.3 to 4.5)
D-dimer (ng/ml, NR < 500) ^f	41 000 (6500 to >80 000)
Anti-PF4 antibodies (OD, assay cut-off 0.4) ^g	2.7 (1.4 to 3.2)
Transplant recipients	26
Age (years)	40 (2 to 63)
Female	12 (46%)
Transplant type	
Kidney-only	15
Liver ^h	7
Heart	1
Bilateral lung	1
Simultaneous pancreas and kidney (SPK)	1
Pancreatic islet	1
Major postoperative complications ⁱ	7

Liver recipients

Major hemorrhage	0
Thrombosis/thromboembolism	3

Kidney/SPK/islet recipients

Major hemorrhage	3
Thrombosis/thromboembolism	1

Heart/lung recipients

Major hemorrhage	0
Thrombosis/thromboembolism	0

Patient and allograft outcomes

Delayed graft function/early graft dysfunction ^j	4
Graft explant	3
Death	1
Lowest postoperative platelet count ($\times 10^9/L$) ^k	124 (32 to 267)

Anti-PF4 antibodies^g

Positive	3
Negative	10

Characteristic	Value
Result pending	2
Not tested	11

Note: Numbers are n (%) or median (range).

Abbreviations: VITT, vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia; NR, normal range; PF4, platelet factor 4; OD, optical density units.

^aIndividuals in whom consent for organ donation has been granted.

^bAll organ offers from one donor were declined, so no organs were retrieved. Two donors had organs retrieved that were not eventually transplanted. Ten donors donated at least one organ that was transplanted.

^cClinical features are not exclusive; six donors presented with intracranial hemorrhage only.

^dPortal vein (2), pulmonary embolus (1), splenic vein (1), mesenteric vein (1), aorta (1).

^eLowest result reported by donor center.

^fHighest result reported by donor center.

^gDonor serum samples from all probable cases were centrally tested by NHSBT for anti-PF4 antibodies, using the Lifecodes PF4 IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, Immucor).

^hIncludes two split liver transplants from one donor.

ⁱNumbers represent events; some recipients experienced more than one complication. Excludes death.

^jDefined as at least one session of hemodialysis/hemofiltration in the first 7 postoperative days in kidney recipients, any need for ongoing extracorporeal membrane oxygenation in heart/lung recipients, or super-urgent listing for re-do transplantation in liver recipients. Excludes graft failure/explant.

^kIn the first 2 weeks after transplantation.

Change Notification UK National Blood Services No. 11 - 2021

<i>Obligatory:</i>	<p>a) Recipients of a COVID-19 vaccine in the UK vaccination programme</p> <p>Must not donate if:</p> <p>i) Less than 14 seven days after the last immunization was given if the vaccine given was nucleic acid (mRNA) vaccine.</p> <p>ii) If donor felt unwell after vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</p> <p>ii) Less than 28 days after the last immunization if the vaccine given was virus-vector-based (non-replicating virus) vaccine.</p> <p>See additional information for further information on different types of vaccine.</p> <p>iii) If donor felt unwell due to unexpected complications (other than common side effects) after any vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms. refer to Designated Clinical Support Officer for individual risk assessment.</p> <p>Timings above refer to interval between vaccination and start of G-CSF or general anaesthetic for BM donation.</p> <p>b) Recipients of a COVID-19 vaccine outside the UK vaccination program, including participants in clinical trials or donors vaccinated outside the UK</p> <p>Refer to Designated Clinical Support Officer for individual risk assessment. See additional information.</p>
<i>Discretionary:</i>	<p>If the transplant cannot be delayed, Donors may be accepted less than 14 7 days (nucleic acid vaccines) or 28 days (viral vector vaccines) after the date of the most recent vaccination, if vaccinated as part of the UK vaccination programme, subject to individual risk assessment. See additional information.</p>
<i>Additional Information:</i>	<p>Individuals vaccinated with inactivated viruses or vaccines that do not contain live agents (i.e. mRNA and protein subunit vaccines) may be accepted as tissue and cell donors if they feel well after vaccination. After vaccination with attenuated viruses (e.g. virus vector-based other than non-replicating or live attenuated virus vaccines) tissue and cell donors must by default be deferred for four weeks.</p> <p>All COVID-19 vaccines currently licensed in the UK are non-live. Normally, no deferral period is applied after immunisation with non-live vaccines. However as the effects of the newly developed coronavirus vaccines on donor health and donation safety are not fully established yet, as a precautionary principle, a 7-day 14 to 28 day post vaccine deferral period, depending on the type of vaccine from the date of vaccination, or deferral of donors who developed symptoms directly related to the vaccine for at least 7 days after the resolution of symptoms; is recommended.</p> <p>Immune thrombocytopenia (ITP) can occur after all types of Covid 19 vaccines. There have been a small number of reports of vaccine induced thrombosis and thrombocytopenia syndrome (VITTS), in people receiving virus vector based (non-replicating) coronavirus vaccine. VITTS patients have severe clinical symptoms whilst ITP may be sub-clinical and go unnoticed on symptoms alone. The incidence is unclear but may be similar to other vaccine induced ITP. Therefore a 14 day deferral period has been recommended after vaccination with mRNA vaccines.</p>

GCSF administration carries a small risk of thrombosis and thrombocytopenia. The GCSF could exacerbate the immune response and abdominal pain are side effects of GCSF which are primary symptoms associated with cerebral venous thrombosis and splanchnic vein thrombosis respectively, due to VITTS. As a precautionary measure the post vaccination deferral period for bone marrow and PBSC donors receiving virus-vector-based (non-replicating virus) vaccines has been extended to 28 days, for donor protection. As the reported events are extremely rare, donors may be accepted less than 28 days after vaccination subject to a careful individualised risk assessment.

Consideration of checking a platelet count after vaccination to rule out thrombocytopenia is recommended. This could be included as a part of medical assessment if undertaken 14 days or more after vaccination. If less than 14 days between vaccination and medical assessment, or vaccination was given after medical assessment, additional Full Blood Count should be done before commencing GCSF/ general anaesthetic (frozen cells) and before commencing patient conditioning (for fresh cells).

For donors who have commenced GCSF, the vaccination (first or second dose) must be delayed at least until 72 hours after stem cell collection (both PBSC & Bone Marrow Donation). This is a precautionary advice to avoid vaccination when receiving GCSF and allow for post donation recovery period.

~~Living tissue and cell donors, within 7 days after non-live vaccine, may be considered subject to individual risk assessment, if the benefit of the transplant outweighs the risks of donation.~~

For donors vaccinated as part of a clinical trial or outside of the UK, the type of vaccine used should be established to determine the appropriate deferral period.

There may be new types of vaccine that become available, and it may not be known which type of vaccine was used for immunisation. In situations where information about vaccine type is missing or the vaccination is experimental, a four-week deferral period should be applied.

The British Society for Immunology has published an infographic to explain to the general public the different types of COVID-19 vaccines, including brand names, available in the UK, in other countries, and in clinical trials. See the following link: <https://www.immunology.org/coronavirus/connect-coronavirus-public-engagement-resources/types-vaccines-for-covid-19>

~~The ECDC recommends that if HSC donors have been vaccinated with attenuated vaccines in the four weeks before donation, a risk assessment should be carried out and taken into account when deciding on transplantation and, if transplanted, the recipient should be monitored post-transplant.~~

Reason for Change: ~~Remove reference to specific brands of vaccine.~~ To increase the post-vaccination deferral period for nucleic acid (mRNA) vaccines to 14 days and virus-vector-based vaccines (non-replicating) to 28 days for donor protection. Additional Information section has been updated.

Appendix 3. Table of Immunizations

Please make the following amendment to this table:

Diseases Protected against	Comments and example trade names of adult preparations
COVID-19 (SARS-CoV-2)	Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine, AstraZeneca COVID-19 vaccine, Moderna COVID-19 vaccine 7 days post immunisation ; see 'Coronavirus vaccination' entry

まとめ

- AZ社のTTS/VITT事例報告後(2021年3月)も、世界各国の献血制限は変わっておらず、無制限(米国・カナダ)、48時間(英国)(元々は7日)、14日～28日(欧州各国)、4週(HSA)となっている。
- ECDC, IPFAもTTS/VITTには関心を持ちつつも、現時点で対応を変更する必要はないという意見
- 一方、臓器移植に関し、UKでのTTS発症13人のドナーから26人のレシピエントへの臓器移植結果が報告され、7例/6人で移植後9日以内に血栓症・出血事象発生し、肝移植後3～22日に3人のレシピエントで抗PF4抗体が検出されている。
- 英国の骨髄移植ガイドラインでは、mRNAワクチン接種後の制限を7日より14日、AZワクチンを14日より28日に変更した。
- 本邦では40歳以上を接種対象に絞っており、VITTの発生頻度はさらに低いことが想定されるが、現時点で約58,120人(初回)、57,381人(2回目)に接種され、初回接種後の2例の疑い症例がPMDAに報告されている。UKでは1/67,302(初回)、1/518,181(2回目)、米国では1/583,000(J&J初回)であり、単純比較すると本邦での発生頻度は高いが、引き続き、発生頻度、抗PF4抗体との関わりを含め、詳細な検討が必要である。
- 現時点で、抗PF4抗体の懸念はあるものの、概ね海外で撮られている対応に準じ、本邦では、AZ社AZワクチンに関しては、4週間の献血制限を設定しつつ、問診等で、重度の頭痛等がないか、また過去に血栓等が発生していないか等も含め確認し、リスクの軽減を図ることが求められる。

令和4年8月23日

令和4年度第2回薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会

新型コロナウイルスワクチン接種後の献血受入について (案)

日本赤十字社 血液事業本部



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

新型コロナワクチンと献血受け入れの経緯

時期	内容
2021/2/14	mRNAタイプの新型コロナワクチン（ファイザー社製）承認
2021/2/16	新型コロナワクチン接種（16歳以上の国民を対象）指示にかかる国の通知
2021/2月	医療関係者を対象に新型コロナワクチン接種開始
2021/4月	全国で高齢者を対象に新型コロナワクチン接種開始
2021/4/28	mRNAタイプの新型コロナワクチン接種後の献血延期期間通知（薬生発第0428号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知） ←48時間延期
2021/5/14	mRNAワクチン接種者の献血受け入れ開始
2021/5/21	mRNAタイプの新型コロナワクチン（モデルナ社製）、ウイルスベクタータイプの新型コロナワクチン（アストラゼネカ社製）承認
2021/5月	自衛隊大規模接種会場でのワクチン接種開始
2021/6月	職域接種開始
2021/11月	3回目接種開始
2022/3/30	ウイルスベクタータイプの新型コロナワクチン接種後の献血延期期間通知（薬生発第0330号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）←6週間延期
2022/4/1	ウイルスベクターワクチン接種者の献血受け入れ開始
2022/4/19	組み換えタンパクタイプの新型コロナワクチン（武田社製）承認
2022/5/30	ウイルスベクタータイプの新型コロナワクチン（ヤンセンファーマ製）承認

ワクチン接種後の献血受け入れ基準（日本）

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第25条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第2の1（1）及び2（1）に規定する問診等について」（令和4年3月30日現在）

（2）血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診

ワクチン等の接種状況を確認し、以下の全てを満たすことを確認すること。

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A型肝炎、狂犬病等	接種後24時間を経過していること
RNAワクチン	新型コロナウイルス等	接種後48時間を経過していること
B型肝炎ワクチン	—	接種後2週間を経過していること
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG等	接種後4週間を経過していること
ウイルスベクターワクチン	新型コロナウイルス等	接種後6週間を経過していること
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後3月を経過していること
咬傷後の狂犬病ワクチン	—	接種後1年を経過していること

ワクチン接種後の献血受け入れ基準 (米国)

FDAが承認したFull-Length Donor History Questionnaire

Q8. In the past 8 weeks, have you had any vaccinations or other shots?

表はアメリカ赤十字の基準

ワクチンの種類	献血延期期間
influenza, pneumonia, tetanus or meningitis, Tdap vaccine, HPV Vaccine(Gardasil), SHINGRIX (副反応がない場合)	Acceptable
German Measles (Rubella), MMR (Measles, Mumps and Rubella), Chicken Pox and Zostavax(the live shingles vaccine)	Wait 4 weeks
Red Measles (Rubeola), Mumps, Polio (by mouth), and Yellow Fever vaccine	Wait 2 weeks
hepatitis B as long as you are not given the immunization for exposure to hepatitis B	Wait 21 day
non-replicating, inactivated, or RNA-based COVID-19 vaccine manufactured by AstraZeneca, Janssen/J&J, Moderna, Novavax, or Pfizer (副反応がない場合)	Acceptable
a live attenuated COVID-19 vaccine / COVID-19 vaccine but do not know	Wait 2 weeks

Q9. In the past 8 weeks, have you had contact with someone who was vaccinated for smallpox in the past 8 weeks?

Wait 8 weeks (皮膚の副反応有の場合や、皮膚の副反応があった人との接触があった場合も一定期間延期となる) 402 4

ワクチン接種後の献血受け入れ基準 (欧州)

COMMISSION DIRECTIVE 2004/33/EC of 22 March 2004

implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components

2.2.3. Vaccination

Attenuated viruses or bacteria	4 weeks
Inactivated/killed viruses, bacteria or rickettsiae	No deferral if well
Toxoids	No deferral if well
Hepatitis A or hepatitis B vaccines	No deferral if well and if no exposure
Rabies	No deferral if well and if no exposure If vaccination is given following exposure defer for one year
Tick-borne encephalitis vaccines	No deferral if well and if no exposure

今後承認される新型コロナワクチン等にかかる対応（案）

- ワクチン接種後の献血受け入れ基準については、令和2年の国の問診通知（令和2年8月27日付薬生発0827第8号）により不活化ワクチン（接種後24時間延期）と生ワクチン（接種後4週間延期）の2分類を基本に分類されてきた。
- 最初に承認された新型コロナのmRNAワクチンは不活化ワクチンであるため、上記通知に従うと接種後24時間献血延期が適用されるが、新型コロナワクチンは国民一斉接種かつ新型ワクチンであることから、献血者確保と献血者保護の面から献血延期期間が慎重に検討され、安全技術調査会において副反応の発現頻度が高いため、接種後48時間献血延期とされた（令和3年4月28日付薬生発0428第7号）。
- 令和4年現在、すでに国民（＝献血者）のほとんどが新型コロナワクチンの接種履歴があり、新しいタイプのワクチンについても諸外国において知見が得られている。新型コロナワクチン接種者の献血受け入れについては、今後承認されるワクチンを含め不活化ワクチンと生ワクチンの2分類を基本とし、新型コロナ以外のワクチンと同様に、令和2年の国の問診通知の2分類に従い進めることとしたい。
- 今後日本で承認される新型コロナワクチン、また、海外で日本で未承認の新型コロナワクチンを接種した後の献血延期期間についても、原則として新型コロナ以外のワクチンと同様に対応するが、対象ワクチンの特性（ウイルスベクターワクチンのように血液の安全性に影響する可能性がある、等）によっては献血延期期間を別に設定することとし、必要であれば審議会等で協議いただきたい。

ワクチン接種後の献血受け入れ基準変更案（日本）

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間	新型コロナワクチン（例）
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A型肝炎、狂犬病、新型コロナウイルス等	接種後24時間を経過していること	コミナティ（ファイザー）、スパイクバックス（モデルナ）、ノババックス（武田）、Sinovac（未承認・中国）
B型肝炎ワクチン	—	接種後 2 週間を経過していること	
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG等	接種後 4 週間を経過していること	
ウイルスベクターワクチン	新型コロナウイルス等	接種後 6 週間を経過していること（※）	バキスゼブリア（アストラゼネカ）、ジェコビデン（ヤンセンファーマ）、Sputnik（未承認・ロシア）
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後 3 月を経過していること	
咬傷後の狂犬病ワクチン	—	接種後 1 年を経過していること	

※新型コロナウイルス以外のウイルスベクターワクチンについては別途協議が必要となる可能性がある

薬生発 0729 第 1 号
令和 4 年 7 月 29 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長
(公 印 省 略)

本邦におけるサル痘の患者発生を踏まえた採血に係る対応について

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和 31 年法律第 160 号。以下「法」という。）第 25 条第 1 項及び安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則（昭和 31 年厚生省令第 22 号。以下「則」という。）第 14 条第 1 項に基づく健康診断の方法並びに生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）第 2 の 1（1）及び 2（1）に規定する問診等の方法並びに法第 25 条第 2 項及び則第 14 条第 2 項に規定する採血が健康上有害であると認められる者の基準については、献血者等の安全対策及び血液製剤の安全性の向上を目的に、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1（1）及び 2（1）に規定する問診等について」（令和 2 年 8 月 27 日付け薬生発 0827 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）において示してきたところです。

また、血液製剤等に関する遡及調査については、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について」（令和 4 年 5 月 17 日付け薬生発 0517 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）の別添「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」により示してきたところです。

今般、本邦においてヒトのサル痘の患者が報告されたことを踏まえ、当面の間、サル痘患者等（「サル痘に関する情報提供及び協力依頼について」（令和 4 年 5 月 20 日付け厚生労働省健康局結核感染症課事務連絡）（以下「事務連絡」という。）に示す「疑い例」を含む。以下同じ。）及びサル痘感染後治癒者（以下「サル痘既感染者」という。）からの採血並びにサル痘患者等との接触者からの採血並びに遡及調査等については、下記のとおりとしたので、貴職におかれては留意の上、貴管内日本赤十字血液センターに対し、周知徹底をお願いします。

なお、サル痘が血液製剤に及ぼす影響について新たに知見が得られた場合には、本通知の適切性について評価する可能性があることに留意するようお願いします。

記

1 サル痘既感染者からの採血について

当面の措置として、サル痘既感染者から採血を行わないこと。

2 サル痘患者等との接触者からの採血について

サル痘の潜伏期間は最大 21 日間とされていることから¹、サル痘患者等との接触者については、最終接触日から 21 日間は採血を行わないこと。なお、接触の定義については、事務連絡の別添の 2. (1) 2) の表 1 が示す「接触状況による感染リスクのレベル」が「中」以上に該当する接触を指す。

3 遡及調査等について

上記 2 と同様の理由により、供（献）血者が採血時に、サル痘既感染者であったこと又はサル痘患者等との接触者であったことが判明した場合には、遡及調査期間を、サル痘既感染者については発症日の 21 日前からそれ以降、サル痘患者等との接触者については最終接触日から 21 日後までとし、必要に応じて医療機関等に情報提供の上、以下の対応をとること。

- (1) 当該供（献）血血液由来の血液製剤が投与された患者が存在する場合には、当該患者の状況確認を実施すること。
- (2) 当該供（献）血血液由来の血液製剤が供給前の場合には、供給停止とすること。
- (3) 当該供（献）血血液由来の血液製剤が供給済みであって未使用の製剤がある場合には、回収を行うこと。

4 その他

本通知は、令和 4 年 7 月 30 日から適用する。

¹ 厚生労働省「サル痘について」

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/monkeypox_00001.html

サル痘に関する採血制限について

関西医科大学医学部
微生物学講座
大隈 和

基本情報

- 病原体**
- ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属サル痘ウイルス
 - 西アフリカ型とコンゴ盆地型に分類される。
- 疫学**
- 1958年にポリオワクチン製造のために世界各国から霊長類が集められた施設においてカニクイザルの天然痘様疾患として初めて報告。1970年にヒト感染事例が現在のコンゴ民主共和国で初めて報告。
 - 平時より西アフリカにおいて地域的な流行が見られる。
 - アフリカ大陸以外ではヒトのサル痘は確認されていなかったが、2003年に米国で愛玩用に輸入された齧歯類を介して、合計71名の患者が発生。死者なし。
 - その後、米国等計15カ国で患者が確認されているが、先進国での発生は輸入事例のみで、アフリカ大陸以外でヒトの間での大規模な感染事例は確認されていなかった。
 - 本年5月以降、欧州を中心に市中感染の拡大が確認されている。日本ではこれまで発生は確認されていない。
- 感染経路**
- リスなどの齧歯類が自然宿主として考えられている。
 - 感染した人や動物の皮膚の病変・体液・血液との接触（性的接触を含む。）、患者との接近した対面での飛沫への長時間の曝露(prolonged face-to-face contact)、患者が使用した寝具等との接触等により感染。
- 臨床経過**
- 潜伏期間は7-21日（平均12日）。症状の出現から、発疹が無くなるまでは感染させる可能性がある。
 - 発疹、発熱、発汗、頭痛、悪寒、咽頭痛、リンパ節腫脹
 - 重症例では臨床的に天然痘と区別できず、従来のサル痘流行国であるアフリカでの致命率は数~10%と報告。今般の欧米等の流行において、これまで発生がなかった国での死亡例の報告はなし。

予防・診断・治療

- 予防**
- 天然痘ワクチンが、曝露後の発症予防及び重症化予防に有効とされる。（日本国内でも生産、備蓄あり。）
- 診断**
- 病変部位からのウイルス分離、PCR法による病原体の遺伝子の検出。
- 治療**
- 対症療法が基本。国内において承認されている特異的な治療薬はないが、欧州においてTecovirimatが承認されている。

サル痘の国際的な感染の拡大について

最近の海外の状況

- 2022年5月以降、欧州、北米等を中心に、サル痘の感染例及び疑い事例が報告されている。各国の感染状況の概要は以下のとおり。
 - ・ 6月27日のWHOの発表では、50カ国・地域（アフリカ8カ国を含む。）から、計3413例の確定例が報告されている。
 - ・ 欧米等のこれまで発生がなかった国での死亡例の報告はなく、症例の多くは若年男性。
- 6月10日の英国健康安全保障庁（UKHSA）の報告によると、6月8日までの確定例（336例）のうち、性別情報の得られた症例（314例）の99%（311例）は男性であり、詳細情報の得られた男性（152名）のうち99%（151例）は、男性と性的接触を持つ男性（MSM: Men who have Sex with Men）であった。
- WHOは、6月23日に国際保健規則緊急委員会（International Health Regulations Emergency Committee : IHR-EC）を開催。
- 6月25日、WHO事務局長は、緊急委員会による助言に同意し、多国間のサル痘の発生について、現時点では、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 : PHEIC※）には該当しないことを発表。

※ 国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態は、過去、新型コロナウイルス感染症（2020）、エボラ出血熱（2019、2014）、ジカウイルス及び神経疾患と先天奇形の増加（2016）、ポリオ（2014）、豚インフルエンザH1N1（2009）で発出されている。

地域別サル痘発生の推移（2022年1月1日～2022年6月15日）



サル痘の発生状況について（WHO発表）

令和4年6月27日現在

50ヶ国・地域において、3413確定例が報告されている（2022年1月1日～2022年6月22日）

国	確定例	国	確定例	国	確定例	国	確定例
アルゼンチン	3	フランス	277	ポーランド	7	コンゴ共和国	2
ブラジル	11	ジョージア	1	ポルトガル	317	コンゴ民主共和国	10
カナダ	210	ドイツ	521	ルーマニア	5	ガーナ	5
チリ	3	ジブラルタル	1	セルビア	1	ナイジェリア	41
メキシコ	11	ギリシャ	3	スロベニア	8	南アフリカ	1
米国	142	ハンガリー	7	スペイン	520	合計	3413
ベネズエラ	1	アイスランド	3	スウェーデン	13		
レバノン	1	アイルランド	24	スイス	46		
モロッコ	1	イスラエル	13	英国	793		
アラブ首長国連邦	13	イタリア	85	オーストラリア	9		
オーストリア	12	ラトビア	2	韓国	1		
ベルギー	77	ルクセンブルク	1	シンガポール	1		
チェコ	6	マルタ	2	ベニン	3		
デンマーク	13	オランダ	167	カメルーン	3		
フィンランド	4	ノルウェー	4	中央アフリカ	8		

サル痘への具体的な対策

国内対応

サル痘の国内発生時に備えた対応として以下を実施。

- **国内対策**：サーベイランス、検査・疫学調査の体制について順次、事務連絡を発出（5/20、6/1、6/17）
 - ・ 医師がサル痘を疑う症例（①説明困難な急性発疹、②発熱、リンパ節腫脹等、③発疹等の発症の21日以内にサル痘症例が報告されている国に滞在歴があり、滞在先で他者との濃厚接触（性的接触を含む。）があった等、①～③の全てを満たす場合）を診察した場合には、保健所に相談するよう依頼（6/1）
 - ※ サル痘と診断された患者は、感染症法上、4類感染症として、届出義務の対象となっている。
- **水際対策**：検疫所において、出入国者に対して、海外のサル痘の発生状況に関する情報提供及び注意喚起を実施（5/20）
- **検査**：国立感染症研究所で24時間体制で検査可能。さらに、地方衛生研究所での検査を可能とするため、病原体検査マニュアルを作成し（6/17）、検査試薬を配布（6/22）
- **曝露後予防**：国立国際医療研究センター（NCGM）において、患者の接触者に対し、天然痘ワクチンを投与する臨床研究体制を構築（NCGM以外は巡回健診で対応）（6/15）
- **治療薬**：NCGMにおいて、患者に対し、サル痘治療薬を投与する臨床研究体制を構築（6/28）
- **情報提供**：厚生労働省、国立感染症研究所等のホームページ※で、ウイルスの感染力や病原性、感染予防策等に関して情報発信。

※厚生労働省HP:「サル痘について」

国立感染症研究所HP:「アフリカ大陸以外の複数国で報告されているサル痘について(第1報)」

「サル痘患者とサル痘疑い例への感染予防策」等

サル痘について



対策の課題と進め方

治療薬

- 関東周辺以外で患者が発生した場合に備え、**関東周辺以外でも投与可能となる研究体制の検討が必要**
- **人口の多い大都市圏でNCGMや自治体との連携が円滑に行える医療機関を研究参加施設に追加すること**を検討。
- 投薬対象者については、治療薬の安全性・有効性を確認する観点から、**当面は、軽症例も含めて臨床研究の枠組みで投与。**

※ 米国CDCのサル痘に対するテコピリマットのコンパッションエート・ユースのプロトコルでは、重症者及びハイリスク者が対象（米国では、テコピリマットは、天然痘に対して適応あり）

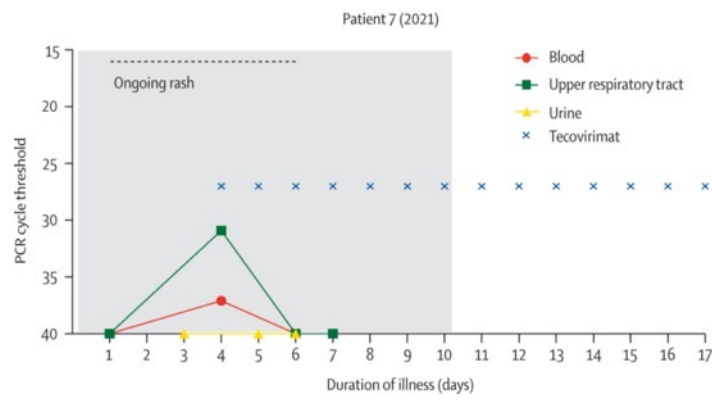
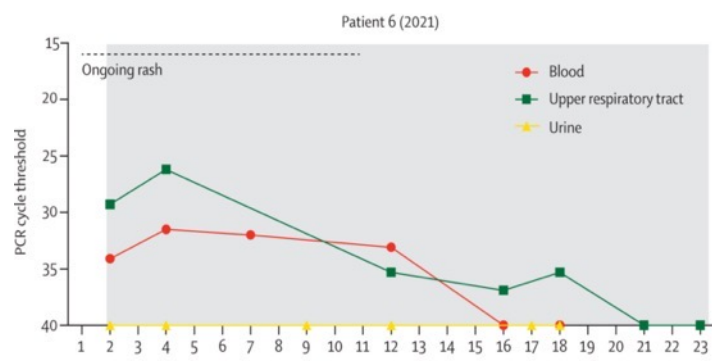
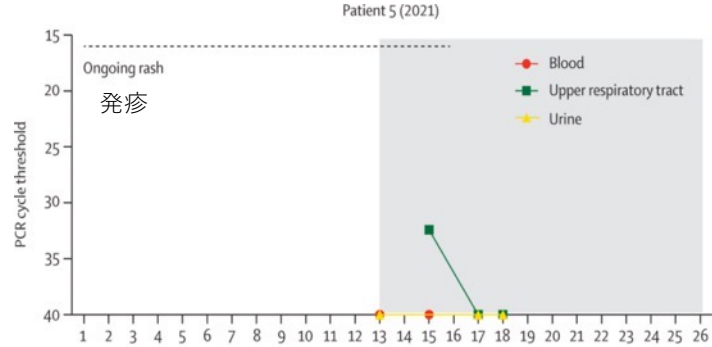
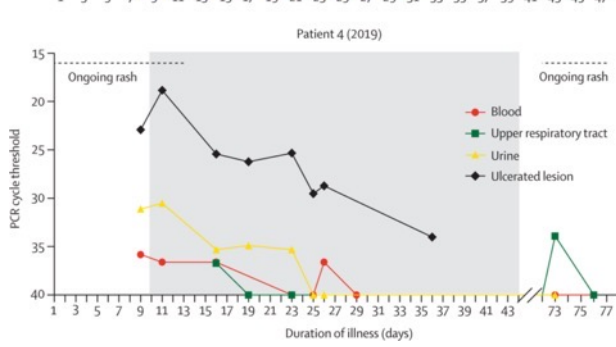
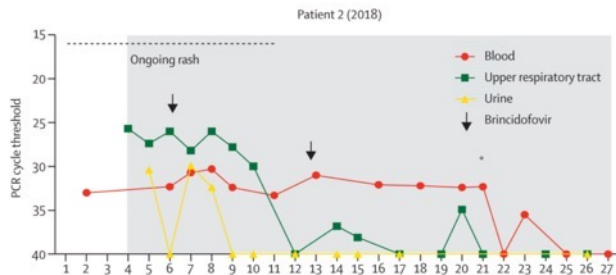
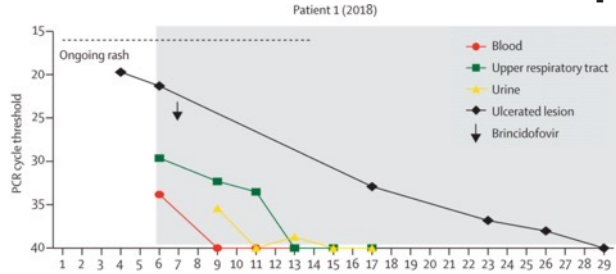
曝露前予防

- WHOや主要諸外国では、サル痘への接触リスクの高い者（医療従事者、検査関係者等）に対する事前の天然痘ワクチン接種が推奨されている。
- 我が国で生産されている天然痘ワクチンは、WHOのサル痘に対するワクチン接種のガイダンス（暫定）において推奨対象となっている。
- 一方で、国内でサル痘の予防に関する適応はないことから、サル痘予防目的で使用した場合は適応外使用となり、医薬品副作用被害救済制度の対象とならないことに留意が必要。
 - ✓ NCGMの医療従事者等に対して、臨床研究として曝露前のワクチン接種の実施を準備中
 - ✓ 今後、必要に応じてその他の**接触リスクの高い者（医療従事者等）への曝露前のワクチン接種を検討**

- 企業に対し、サル痘に対する追加適応承認の取得に向けた働きかけを実施
- 諸外国のデータ等に基づく追加適応承認の可能性やサル痘の発生状況も踏まえ、必要に応じて**接触リスクの高い者のうち希望する者への曝露前接種については今後検討。あらかじめ接種対象者の把握等の事前準備に着手する。**

※ 接触リスクの高い者については、①患者の入院を担当することが想定される**特定の医療従事者**、②地方衛生研究所等のサル痘の検査に関わることが想定される**検査担当者**、③患者搬送や疫学調査等で患者に接することが見込まれる**保健所職員**等を想定

Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK



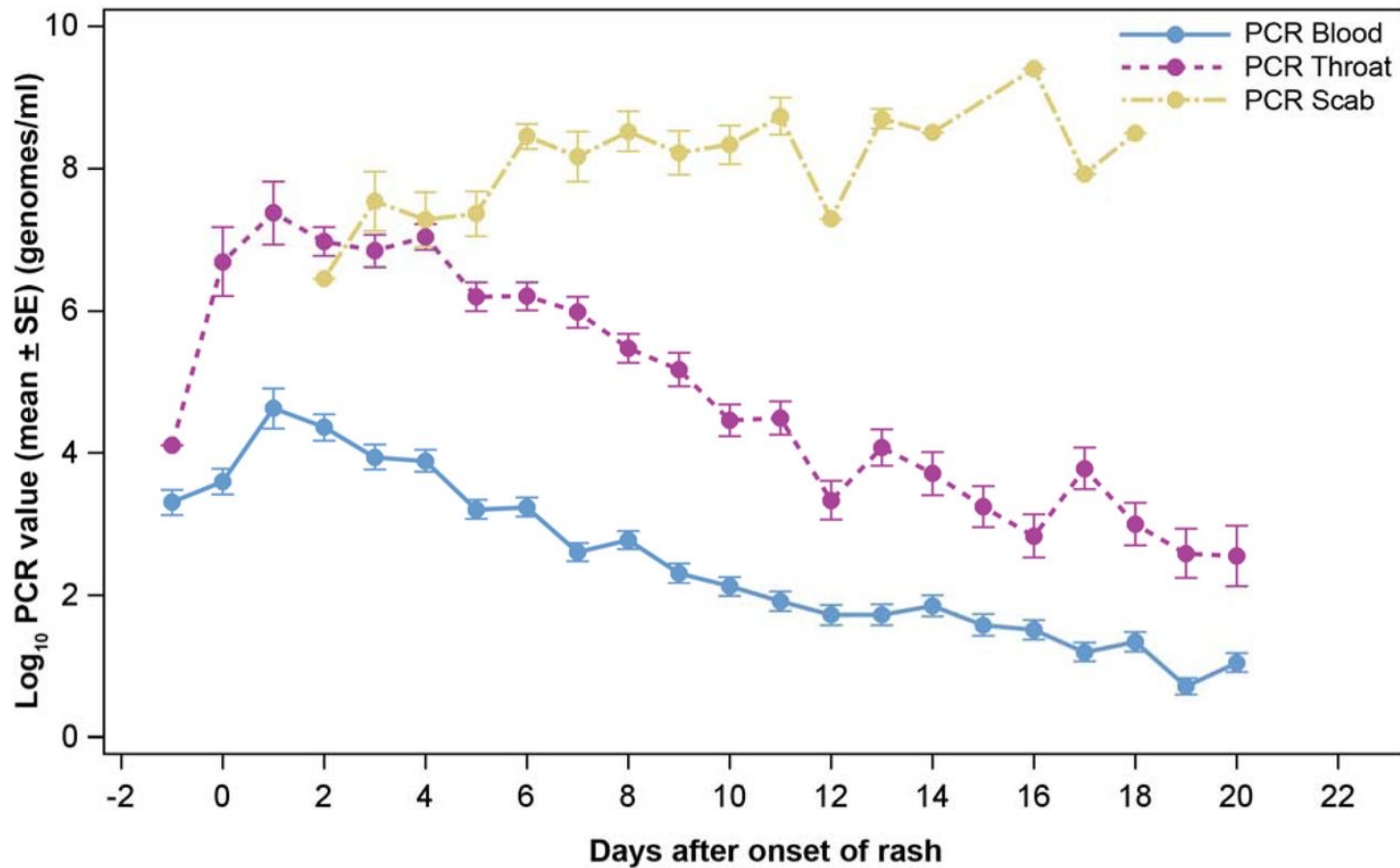
PCR

- 赤線：血液
- 緑線：上気道
- 黄線：尿
- 黒線：潰瘍

- ↓：Brincidofovir
- ×：Tecovirimat

青背景
High Consequence
Infectious Diseases (HCID)

Clinical characterization of human monkeypox infections in the Democratic Republic of the Congo



コンゴ 216人
 死亡 (3/216)
 発疹 (96.8%)
 倦怠感 (85.2%)
 喉の痛み (78.2%)
 リンパ節腫脹 (57.4%)

血液感染について

Position Statement

Monkeypox virus (MPXV)

May 2022

Approved by: Standing Advisory Committee on Transfusion Transmitted Infections

May 2022- The contents of this document are believed to be current. Please continue to refer to the website for in-date versions.

Infection and viraemia

Unlike respiratory viruses (e.g. SARS-CoV-2), MPXV does not spread easily between individuals. Human-to-human transmission occurs through close contact with infectious material from skin lesions of an infected person, through respiratory droplets in prolonged face-to-face contact, and through virus-contaminated fomites such as bedding or clothing. A secondary attack rate of approximately 8% (range 0-11%) for unvaccinated household contacts has been estimated¹. In this current multi-country outbreak, the presentation of the lesions in certain cases indicate that transmission is occurring during sexual contact.

In infected individuals MPXV DNA has been detected in blood. A retrospective review of MPXV symptomatic cases treated in UK between August 2018 and September 2021 demonstrated MPXV DNA in the bloodstream in 6 of 7 individuals, with viraemia fluctuating for 27-29 days in 2 of the cases. Furthermore, virus was detected in blood after the clearance of rash in 2 cases¹. MPXV DNA was detected in upper respiratory tract swabs in all 7 cases and for at least 3 weeks in 3 patients¹. In a MPXV outbreak in the US, 14 blood samples collected 21 days after the appearance of rash were negative for MPXV DNA. There are no good data on viraemia in asymptomatic (most, if not all, cases are thought to develop symptoms) or pre-symptomatic individuals. However, virus can be detected in the blood, tissues and organs of MPXV-infected animals.

血液感染について (WHO)



Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries

21 May 2022

Contact monitoring

Contacts should be monitored at least daily for the onset of signs/symptoms for a period of 21 days from the last contact with a patient or their contaminated materials during the infectious period.

Signs/symptoms of concern include headache, fever, chills, sore throat, malaise, fatigue, rash, and lymphadenopathy. Contacts should monitor their temperatures twice daily. Asymptomatic contacts should not donate blood, cells, tissue, organs, breast milk, or semen while they are under symptom surveillance. Asymptomatic contacts can continue routine daily activities such as going to work and attending school (i.e., no quarantine is necessary), but should remain close to home for the duration of surveillance. It may, however, be prudent to exclude pre-school children from daycare, nursery, or other group settings.

- 接触者のモニタリング 接触者は、感染期間の患者との最後の接触から21日間、少なくとも毎日、徴候・症状の発現を監視する必要があります。懸念される徴候・症状には、体調不良、頭痛、発熱、悪寒、口や喉の痛み、倦怠感、疲労、発疹、リンパ節症（リンパ節の腫れや炎症）などが含まれます。接触者は、1日2回体温を測定する必要があります。症状のない接触者は、自己観察期間中または症状観察中に、献血、細胞移植、組織、臓器移植、母乳ドナー、精子ドナーなどをするべきではありません。症状のない接触者は、出勤や通学などの日常生活を続けることができます（すなわち、隔離の必要はありません）が、観察期間中は自宅近くで待機しましょう。しかし、未就学児に関してはデイケア、保育園、その他の集団生活から隔離することが良識的かもしれません。

血液感染について（米国）



REGULATORY UPDATE: AABB'S TTD COMMITTEE MONITORING MONKEYPOX OUTBREAK

May 23, 2022

AABB's Transfusion Transmitted Diseases (TTD) Committee is continuously monitoring developments related to an ongoing outbreak of monkeypox following confirmation of a domestic case in Massachusetts and clusters of international cases in Australia, Canada and several European countries.

According to CDC, cases of monkeypox have previously been identified in travelers from, or residents of, West African or Central African countries where monkeypox is considered to be endemic; however, most of the recent cases do not have direct travel-associated exposure risks.

CDC **emphasized that the risk to the public is low**, but encouraged any individual who develops a new, unexplained shin rash (with or without fever) to seek medical care immediately and avoid contact with others. If possible, potentially exposed individuals should call ahead before going to a health care facility.

AABB reminds members that monkeypox is not known to be transfusion-transmissible, and there have been no reports of transfusion-transmitted cases. AABB's TTD committee is updating AABB's **Monkeypox Virus Fact Sheet** with relevant information.

AABB members may contact regulatory@aabb.org with questions.

Currently Recommended Donor Deferral Period:

- No FDA Guidance or AABB Standard exists.
- Prudent practice would be to defer donors at least until signs and symptoms are gone or a minimum of 21 days after the onset of symptoms.
- Based on the incubation period, CDC has recommended that asymptomatic close contacts of infected people or animals be placed under fever surveillance for 21 days. The 21 days would be a minimum deferral if such contact has occurred.

Transmission by Blood Transfusion:

- No cases have been documented.

血液感染について（カナダ）



**Canadian
Blood
Services**

BLOOD
PLASMA
STEM CELLS
ORGANS
& TISSUES

– Is monkey pox transmissible by blood or blood products?

As of May 2022, there have been no reported cases of transmission of monkeypox by blood transfusion.

– What about medicine made from plasma? Is monkeypox transmissible through plasma protein products?

Monkeypox is not transmissible through plasma protein products, which are pharmaceutical therapies made from plasma — a component of blood. In general, plasma protein products are extremely safe because of the added steps in the manufacturing process that inactivate or remove viruses, including monkey pox.

– Can I donate if I have had contact with someone who has had monkeypox?

If you have had contact with someone who has had monkeypox and don't get sick or have symptoms, you should wait at least 3 weeks from last contact with the infected person before donating blood.

– Can I donate if I have had monkeypox?

If you have had monkeypox, you should wait until you are fully recovered (all symptoms have resolved, skin back to normal, and you are back to your normal activities) before donating blood. The length of time can vary depending on the person.

+ Should I contact Canadian Blood Services if I develop a case of monkeypox, or a contact of a case of monkeypox?

+ Where can I get more information?

血液感染について（英国）①



Issued by JPAC: 31st May 2022

Implementation: To be determined by each Service

Change Notification UK National Blood Services No. 41 - 2022

These changes apply to all the Tissue and Cell Donor Selection Guidelines.

Monkeypox

Please add the following entry:

Monkeypox Entry in the Deceased Tissue Donor Selection Guidelines

1. Affected Individuals	
<i>Obligatory:</i>	Must not donate
<i>Discretionary:</i>	<p>If the donor had recovered from confirmed or suspected Monkeypox (MPX) infection and</p> <ul style="list-style-type: none"> It is at least 28 days since the diagnosis of MPX was made, and It is at least 14 days since recovery, and It is at least 14 days since all skin lesions had healed, and It is more than seven days since completing any antiviral or antibiotic therapy, and The donor was discharged from all follow up (including public health surveillance) <p>accept</p>
<i>Additional Information</i>	<p>MPX is endemic in some African countries. During 2022 a multi-country outbreak was identified with cases in the UK, Europe, North America and other regions.</p> <p>The incubation period of MPX is up to 21 days. The initial symptoms are fever, myalgia, fatigue and headache. These are followed by a rash starting from the site of the primary infection, this rash develops into vesicles and pustules followed by scabs. Infectivity may start during initial symptoms and lasts until the rash clears and all scabs have dropped off.</p> <p>Staff should be alert for donors with a history of rashes and illnesses consistent with monkeypox, regardless of sexual behaviour, travel history or other risk factors.</p>

2. Contact with an individual with Monkeypox

<i>Includes</i>	Individuals identified by public health teams as a close contact of an individual with Monkeypox
<i>Obligatory:</i>	Must not donate
<i>Discretionary:</i>	<p>If it is more than 21 days since last contact,</p> <ul style="list-style-type: none"> the donor had no symptoms of monkeypox and the donor had completed any isolation period, and the donor had been discharged from all follow-up (including surveillance by public health), <p>accept.</p> <p>See additional information below for donors who received vaccination.</p>
<i>Additional information</i>	<p>MPX does not spread easily between people. Human-to-human transmission occurs through contact with:</p> <ul style="list-style-type: none"> infectious material from skin lesions respiratory droplets in prolonged face-to-face contact, virus-contaminated objects such as bedding or clothing <p>During the 2022 multi-country outbreak, the predominance of cases among men who have sex with men and the distribution of the MPX skin rash at presentation, suggests MPX transmission is associated with direct contact during sex.</p> <p>Contacts may have received Imvanex, a third generation Smallpox vaccination, to reduce the risk of serious illness. Imvanex is a live attenuated non-replicating vaccination. For donor selection purposes this should be assessed as a non-live vaccine. Recipients of Imvanex are eligible to donate once they satisfy the requirements of the discretionary entry above.</p>
<i>Reason for Change</i>	New entry

血液感染について（英国）②



Monkeypox Entry in the Living Tissue and Cord Blood Donor Selection Guidelines

1. Affected Individuals	
<i>Obligatory:</i>	Must not donate
<i>Discretionary:</i>	<p>If the donor has recovered from confirmed or suspected Monkeypox (MPX) infection and</p> <ul style="list-style-type: none"> It is at least 28 days since the diagnosis of MPX was made, and It is at least 14 days since recovery, and the donor remains well, and It is at least 14 days since all skin lesions have healed, and It is more than seven days since completing any antiviral or antibiotic therapy, and The donor has been discharged from all follow up (including public health surveillance) <p>accept</p>
<i>Additional Information</i>	<p>MPX is endemic in some African countries. During 2022 a multi-country outbreak was identified with cases in the UK, Europe, North America and other regions.</p> <p>The incubation period of MPX is up to 21 days. The initial symptoms are fever, myalgia, fatigue and headache. These are followed by a rash starting from the site of the primary infection, this rash develops into vesicles and pustules</p>
	<p>followed by scabs. Infectivity may start during initial symptoms and lasts until the rash clears and all scabs have dropped off.</p> <p>Staff should be alert for donors who report rashes and illnesses consistent with monkeypox, regardless of sexual behaviour, travel history or other risk factors.</p>
<i>Post Donation Illness</i>	<p>Donors must be provided with information about contacting the tissue establishment if they develop any illness within 21 days after donation. Donation should be discarded</p>

2. Contact with an individual with Monkeypox

<i>Includes</i>	Individuals who have been identified by public health teams as a close contact of an individual with Monkeypox
<i>Obligatory:</i>	Must not donate
<i>Discretionary:</i>	<p>If it is more than 21 days since last contact and,</p> <ul style="list-style-type: none"> the donor has remained well and the donor has completed any isolation period, and the donor has been discharged from all follow-up (including surveillance by public health), <p>accept.</p> <p>See additional information below for donors who received vaccination.</p>
<i>Additional information</i>	<p>MPX does not spread easily between people. Human-to-human transmission occurs through contact with:</p> <ul style="list-style-type: none"> infectious material from skin lesions respiratory droplets in prolonged face-to-face contact, virus-contaminated objects such as bedding or clothing <p>During the 2022 multi-country outbreak, the predominance of cases among men who have sex with men and the distribution of the MPX skin rash at presentation, suggests MPX transmission is associated with direct contact during sex.</p> <p>Contacts may have received Imvanex, a third generation Smallpox vaccination, to reduce the risk of serious illness. Imvanex is a live attenuated non-replicating vaccination. For donor selection purposes this should be assessed as a non-live vaccine. Recipients of Imvanex are eligible to donate once they satisfy the requirements of the discretionary entry above.</p>
<i>Post Donation information</i>	If the donor has retrospectively reported contact with Monkeypox within incubation period, donation could be discarded or seek public health advice to determine the risk.
<i>Reason for Change</i>	<i>New entry</i>

血液感染について（フィンランド：ECDC）



Deferral period for donating blood after a monkeypox infection

6/13/2022 10:00



Deferral periods after exposure to monkeypox and after having had a monkeypox infection

No cases of monkeypox obtained through blood transfusions have been detected or reported. For the time being, the risk of blood-borne infection is considered low in an asymptomatic person, but it cannot be completely ruled out. Therefore, a deferral period after exposure to monkeypox is introduced as a precautionary measure for blood donation from 13 June.

- Exposure, i.e. close contact with a person with monkeypox (or strong suspicion of exposure): a deferral period of three weeks (21 days) from the latest exposure date.

Close contacts include sex partners, those living in the same household or sharing the same bed and persons involved in caring for a person with monkeypox who have not used appropriate personal protective equipment. A person with monkeypox is considered to be infective from the beginning of their symptoms until the scabs left by the vesicular or pustular lesions have disappeared.

- A diagnosed monkeypox infection: a deferral period of two weeks (14 days) from the end of symptoms and the disappearance of the vesicular lesion scabs. If the disease has required hospitalisation, the deferral period is three months.

- サル痘の輸血感染例は今のところなく、無症候性の人では血液感染のリスクは低いと考えられているが、完全に除外することはできないため、6月13日から献血の予防策として、サル痘への曝露後の採血制限期間が導入された。
- 曝露（または強い疑い）した場合：最新の曝露日から3週間（21日）の採血制限期間。
- サル痘感染が確定した場合：症状の終了および小胞病変かさぶたの消失から2週間（14日）の採血制限期間。入院が必要な場合、採血制限期間は3か月。

（一部抜粋）

サル痘にかかる献血の安全性について

2022年7月22日

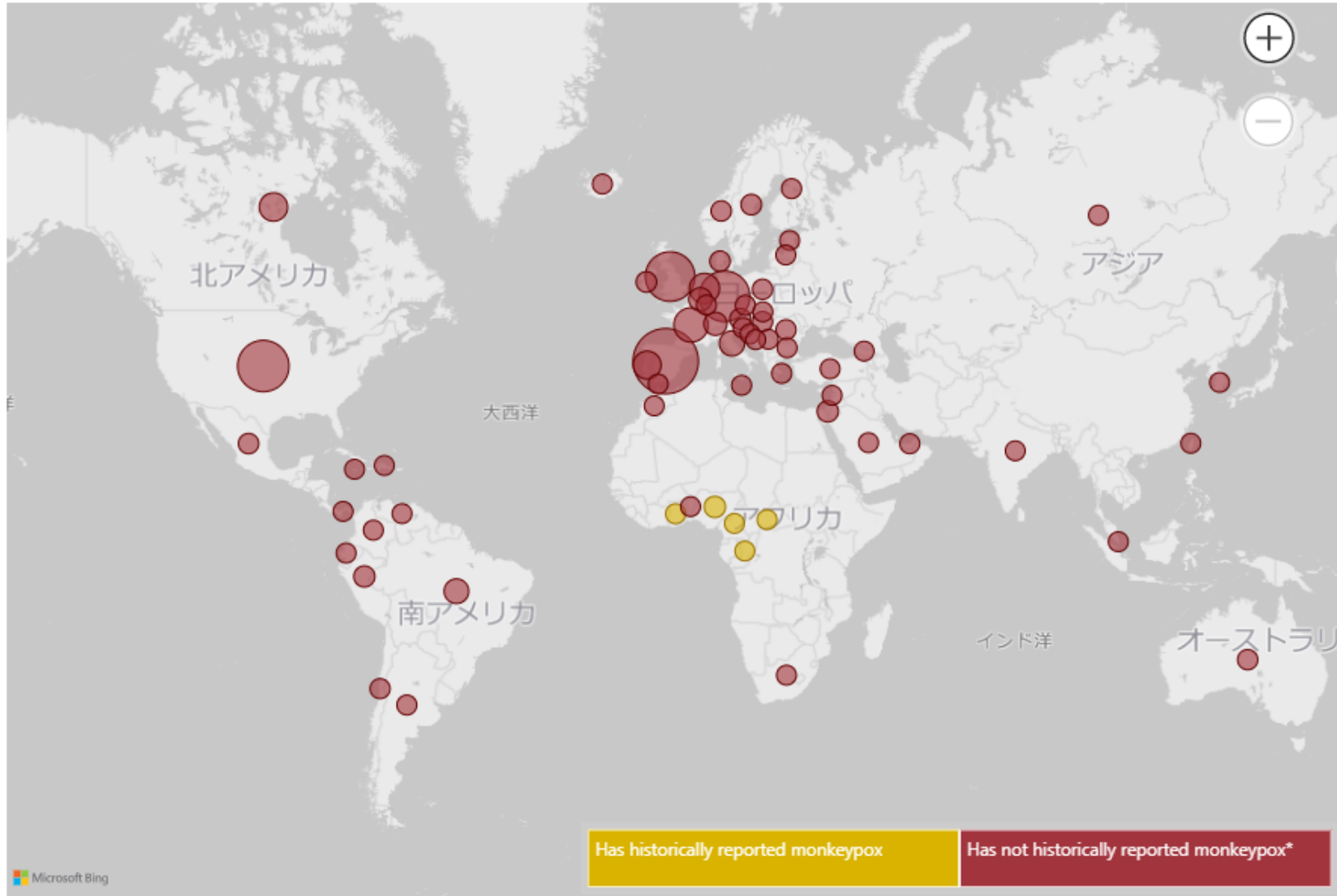
大隈班資料

日本赤十字社

Monkeypoxのアウトブレイク

- 1970年にザイールで人感染の報告、その後アフリカ中西部で散発的流行
- 2003年に米国でアフリカからの輸入動物由来のアウトブレイクが発生
- 近年、アフリカからの帰国者を発端に、ヨーロッパ、米国、イスラエル、シンガポール等で感染者が認められた
- 2022年、UK、フランス、ドイツ、スペイン、カナダ、米国等で各国100名以上の感染者が認められている
- MSM間での感染例が多く認められる
- 天然痘ワクチンが有効とされる
- 抗ウイルス薬で使用できるものがいくつか承認されている(FDA)

2022 Monkeypox Outbreak Global Map (CDC)



Data as of 18 Jul 2022 5:00 PM EDT

	Total Confirmed Cases	Number of Locations
Has historically reported monkeypox	240	6
Has not historically reported monkeypox*	13100	63
合計	13340	69

Location	Total Confirmed Cases
<input checked="" type="checkbox"/> Has not historically reported monkeypox*	13100
Spain	2835
United States	1971
Germany	1924
United Kingdom	1856
France	912
Netherlands	656
Canada	539
Portugal	515
Italy	339
Brazil	310
Belgium	224
Switzerland	208
Israel	96
Peru	92
Austria	83
Sweden	58
合計	13340

Notes: Case data reported since January 1, 2022 are provided for situational awareness and subject to change. Confirmed cases include those laboratory-confirmed as monkeypox virus (MPX) and may include cases only confirmed as orthopoxvirus. Among locations (including countries, territories, and areas) that have not historically reported MPX, several have reported sporadic cases linked to travel or imported animals prior to 2022. Additionally, Ghana had not historically reported MPX cases, however, the country was identified as the source of a shipment of wild mammals that subsequently led to the [2003 outbreak in the U.S.](#)

Source: WHO, European CDC, US CDC, and Ministries of Health
[2022 U.S. Map & Case Count](#) | [Monkeypox](#) | [Poxvirus](#) | [CDC](#)

Monkeypox

- 潜伏期：多くは7～14日（5～21日の幅）
- 発症：発熱の1～3日後に発疹が発現（多くは顔から始まり、その後各部位に広がる）、2～4週間で痂皮化する
- 感染経路：皮膚病変部位への接触や、長時間の対面接触による呼吸器からの飛沫感染（ベッドリネンや衣服からの感染もある）
- Viremia：MPXV DNAは血液や上気道スワブから検出されるが、無症候や発症前のviremiaについてはデータがない
- 血液感染：現在までに血液や臓器を介した感染の報告はない

UKのサル痘ウイルス感染後の献血受付基準

【感染者】

供血者がサル痘ウイルス感染（確定診断又は疑い）から回復し、以下のすべてに該当する場合、献血可能とする。

- ◆ サル痘の診断を受けてから、少なくとも28日が経過している
- ◆ 回復してから少なくとも14日が経過しており、良好な状態が継続している
- ◆ すべての皮膚病変が治癒してから、少なくとも14日が経過している
- ◆ いずれの抗ウイルス治療又は抗菌治療が完了してから7日を超える期間が経過している
- ◆ すべての追跡調査（公衆衛生サーベイランスも含む）が完了している

【濃厚接触者】

公衆衛生機関により、サル痘感染者の濃厚接触者と特定された供血者がサル痘ウイルス感染者と接触してから21日を超える期間が経過しており、以下のすべてに該当する場合、献血可能とする。

- ◆ 供血者がサル痘の症状を一切呈していない
- ◆ 供血者のいずれの隔離期間も終了している
- ◆ すべての追跡調査（公衆衛生サーベイランスも含む）が完了している

接触者は、重症なサル痘の発症リスクを軽減するため、第三世代天然痘ワクチンであるImvanex®を接種している場合がある。Imvanexは非複製・弱毒性の生ワクチンであるが、供血者選定においては不活化ワクチンとして扱うべきである。Imvanexの接種歴がある者は、上記の各要件を満たせば献血可能である。

UKのサル痘ウイルス感染関連献血後情報の対応

- ◆ 供血後21日以内に体調不良を呈した場合には、（血液事業者に）症状等を連絡するよう、供血場所において供血ごとにリマインドすることとされている。
- ◆ 当該供血血液に由来する輸血用血液製剤は出庫停止とする。これらの製剤が輸血に使用されていた場合、受血者の主治医に情報提供するとともに保健当局に報告する。

血漿分画製剤の安全性

- ◆ Disease Agent Characteristics:ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属。エンベロープ有。二本鎖DNAウイルス。直径140-260 nm、全長220-450 nm。
- ◆ Pathogen Reduction Efficacy for Plasma Derivatives（分画製剤製造工程中の不活化）：エンベロープ有のウイルスに効果のあるさまざまな不活化工程、ワクシニアウイルスに効果のあるS/D処理や殺菌処理、ナノフィルトレーションはMPV不活化効果が期待される。

国内発生時の対応案

安全対策の分類

対象	リスク	リスク低減の対応基準
献血者本人	献血者の健康状態	問診による健康状態や感染リスクの確認
献血会場	献血会場での人から人への感染	病原体の感染様式（飛沫/接触感染等）に合わせた対策 濃厚接触者の対応基準
輸血用血液製剤	輸血による感染	問診による健康状態や感染リスクの確認 献血後情報の対応 (出庫停止、情報提供と未使用製剤の回収)

➡ 新興再興感染症については、病原体のリスクが判明するまでは慎重な対応が必要である

なお、サル痘の輸入感染例は7月19日現在認められていない。国内感染事例もない。

サル痘に関連すると考えられる問診項目

- 問診 1：今日の体調は良好ですか（有熱者、急性疾患、体調不良者からは採血しない）
- 問診11：既往歴の確認（その他として、ウイルス性皮膚疾患等を確認する）
- 問診14：帰国後（入国後）4週間の献血延期
- 問診15,16：（ヨーロッパ・米国・カナダ以外の）海外滞在歴による1年から3年の献血延期（マラリア等感染リスクの排除のため）
- 問診20：性的接触等（新しい性的パートナーやMSMとの接触後は6カ月献血延期）

国内感染発生時の対応（案）

【感染既往者の献血受け入れ】

サル痘ウイルス感染（確定診断又は疑い）から回復した者については、当面献血延期とする。
（輸血感染のリスク等の評価が可能となった時点で改めて評価する）

【濃厚接触者の対応】

サル痘感染者の濃厚接触者については、潜伏期間中（サル痘ウイルス感染者との最終接触日から21日間）は献血延期とする。

【献血後情報の対応】

献血後情報入手した場合、当該献血血液由来製剤は供給停止とし、供給済みで未使用の製剤は回収する。

令和4年8月23日

令和4年度第2回薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会

サル痘にかかる献血の安全性について

日本赤十字社 血液事業本部



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

Monkeypoxのアウトブレイク

- 1970年にザイールで人感染の報告、その後アフリカ中西部で散発的流行
- 2003年に米国でアフリカからの輸入動物由来のアウトブレイクが発生
- 近年、アフリカからの帰国者を発端に、ヨーロッパ、米国、イスラエル、シンガポール等で感染者が認められた
- 2022年、UK、フランス、ドイツ、スペイン、カナダ、米国等で各国100名以上の感染者が認められている
- MSM間での感染例が多く認められる
- 天然痘ワクチンが有効とされる
- 抗ウイルス薬で使用できるものがいくつか承認されている(FDA)

Confirmed Cases

Data as of 15 Aug 2022

31,799

Total Cases

31,424

in locations that have not historically reported monkeypox

375

in locations that have historically reported monkeypox

Locations with cases

89

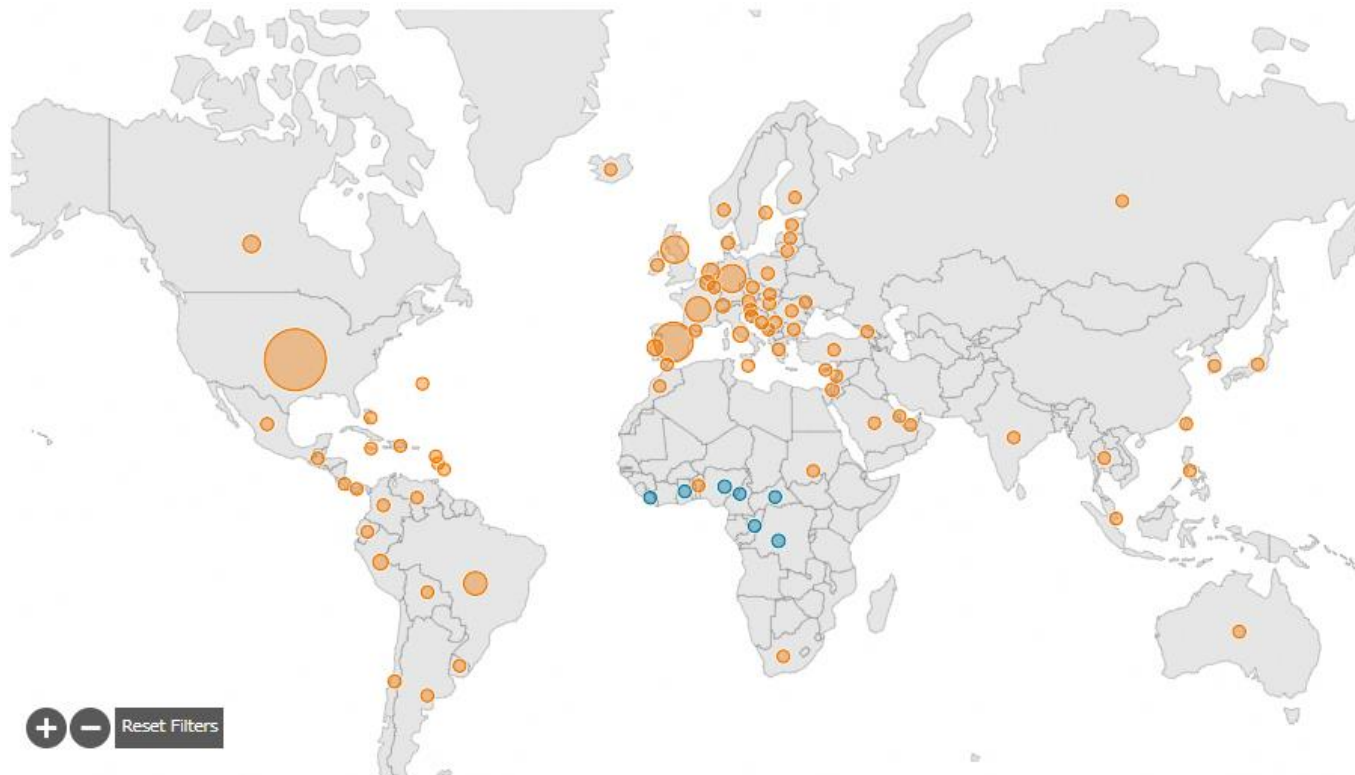
Total

82

Has not historically reported monkeypox

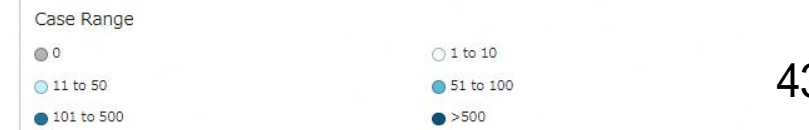
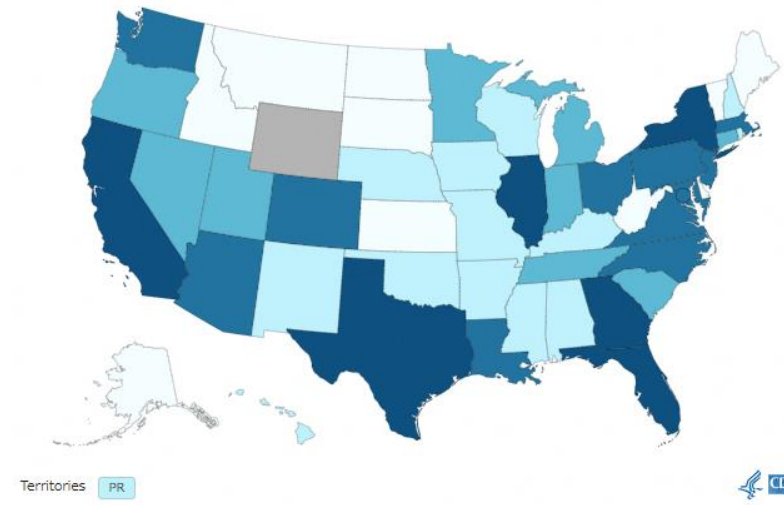
7

Has historically reported monkeypox



11,890 Total confirmed monkeypox/orthopoxvirus cases

*One Florida case is listed here but included in the United Kingdom case counts because the individual was tested while in the UK.



+ - Reset Filters

Monkeypox

- 潜伏期：多くは7～14日（5～21日の幅）
- 発症：発熱の1～3日後に発疹が発現（多くは顔から始まり、その後各部位に広がる）、2～4週間で痂皮化する
- 感染経路：皮膚病変部位への接触や、長時間の対面接触による呼吸器からの飛沫感染（ベッドリネンや衣服からの感染もある）
- Viremia：MPXV DNAは血液や上気道スワブから検出されるが、無症候や発症前のviremiaについてはデータがない
- 血液感染：現在までに血液や臓器を介した感染の報告はない

UKのサル痘ウイルス感染後の献血受付基準

【感染者】

供血者がサル痘ウイルス感染（確定診断又は疑い）から回復し、以下のすべてに該当する場合、供血可能とする。

- ◆ サル痘の診断を受けてから、少なくとも28日が経過している
- ◆ 回復してから少なくとも14日が経過しており、良好な状態が継続している
- ◆ すべての皮膚病変が治癒してから、少なくとも14日が経過している
- ◆ いずれの抗ウイルス治療又は抗菌治療が完了してから7日を超える期間が経過している
- ◆ すべての追跡調査（公衆衛生サーベイランスも含む）が完了している

【濃厚接触者】

公衆衛生機関により、サル痘感染者の濃厚接触者と特定された供血者がサル痘ウイルス感染者と接触してから21日を超える期間が経過しており、以下のすべてに該当する場合、供血可能とする。

- ◆ 供血者がサル痘の症状を一切呈していない
- ◆ 供血者のいずれの隔離期間も終了している
- ◆ すべての追跡調査（公衆衛生サーベイランスも含む）が完了している

接触者は、重症なサル痘の発症リスクを軽減するため、第三世代天然痘ワクチンであるImvanex®を接種している場合がある。Imvanexは非複製・弱毒性の生ワクチンであるが、供血者選定においては不活化ワクチンとして扱うべきである。Imvanexの接種歴がある者は、上記の各要件を満たせば供血可能である。

米国のサル痘ウイルス感染後の献血受付基準

【輸血による感染】

輸血によるサル痘の感染症例は報告されていない。

【供血の延期】

- ◆ サル痘ウイルスの輸血感染が証明されていないため、米国では現時点で供血者の問診に関し質問事項は設けていない。
- ◆ サル痘ウイルスは従来性感染症とは考えられてこなかったものの、2022年の国際的な流行では、男性間性交渉者(MSM)の感染が「圧倒的多数」とされている。MSMに対しては男性間の性的接触後3か月間の供血延期が求められるが、この期間がサル痘感染におけるウイルス血症となる期間を超えているため、当該ウイルス感染リスクの軽減に寄与する。
- ◆ 採血責任医師の裁量で問診票に次の事項を追加しても良い。
 1. 少なくとも全ての病変が完全に治癒し、症状の発症後最低21日間経過するまで供血延期とする。
 2. 感染者や感染動物と濃厚接触し無症候の者は、最低21日間経過するまで供血延期とする。

【サル痘に対する天然痘ワクチン接種後の供血者の適格性】

現行の問診票には、過去8週間以内に天然痘の予防接種を受けたかを問う項目がある。今般、新たにACAM2000とJynneos接種者に対する供血受け入れ手順を追記した。複製能力のない弱毒化生ワクチンであるJynneosを接種した者は供血延期を要さないこととし、ACAM2000接種者については、かさぶたの状態、ワクチン接種による副反応等の有無により21日間（症状があった場合更に14日間）または56日間の供血延期とする。

血漿分画製剤の安全性

◆ Disease Agent Characteristics (病原体の特徴) :

ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属。エンベロープ有。二本鎖DNAウイルス。直径140-260 nm、全長220-450 nm。一般的なフェノール系消毒剤に耐性がある。クロロホルムのような極性親油性溶媒や低pHで不活化される。近縁のワクシニアウイルスは60°Cで2～3時間の加温または22°Cで20 nMカプリル酸への数分間の暴露で完全に不活化されるが、サル痘ウイルスはワクシニアウイルスよりSD処理に耐性である。

◆ Pathogen Reduction Efficacy for Plasma Derivatives (分画製剤製造工程中の不活化) :

エンベロープ有のウイルスに効果のあるさまざまな不活化工程、ワクシニアウイルスに効果のあるS/D処理や殺菌処理、ナノフィルトレーションはMPV不活化効果が期待される。

国内発生時の対応

安全対策の分類

対象	リスク	リスク低減の対応基準
献血者本人	献血者の健康状態	問診による健康状態や感染リスクの確認
献血会場	献血会場での人から人への感染	病原体の感染様式（飛沫/接触感染等）に合わせた対策 濃厚接触者の対応基準
輸血用血液製剤	輸血による感染	問診による健康状態や感染リスクの確認 献血後情報の対応 (出庫停止、情報提供と未使用製剤の回収)

➡ 新興再興感染症については、病原体のリスクが判明するまでは慎重な対応が必要である

なお、サル痘の感染例は8月10日までに4例確認されたが、3例は海外居住/渡航あり、1例は在日米軍関係者である

サル痘に関連すると考えられる問診項目

- 問診 1：今日の体調は良好ですか（有熱者、急性疾患、体調不良者からは採血しない）
- 問診11：既往歴の確認（その他として、ウイルス性皮膚疾患等を確認する）
- 問診14：帰国後（入国後）4週間の献血延期
- 問診15,16：（ヨーロッパ・米国・カナダ以外の）海外滞在歴による1年から3年の献血延期（マラリア等感染リスクの排除のため）
- 問診20：性的接触等（新しい性的パートナーやMSMとの接触後は6カ月献血延期）

国内感染発生時の対応

【既感染者の献血受け入れ】

サル痘既感染者（疑い例を含む）は、当面献血延期とする。

（輸血感染のリスク等の評価が可能となった時点で改めて評価する）

- ✓ MPXV DNAは感染者の血液から検出されることがあると報告がある
- ✓ MPXV PCR陽性の血液の感染性については不明である
- ✓ サル痘感染治癒後の血液の安全性については未だデータが得られていない

【濃厚接触者の対応】

サル痘感染者との接触者と判断される方は、最終接触日から21日以内は献血延期とする。

- ✓ サル痘の潜伏期は最大21日間とされている

【献血後情報の対応】

献血後情報入手した場合、当該献血血液由来製剤は供給停止とし、供給済みで未使用の製剤は回収する。

- ✓ サル痘の潜伏期における血液にウイルスが認められるかは不明であるが、献血後21日以内に発症した場合は感染潜伏期の献血であった可能性がある。

接触者の定義

「サル痘の患者（確定例）又は疑い例」（以下、サル痘患者等）と、表1に示す接触状況があった者を指す。

表1 接触状況による感染リスクのレベル

		サル痘患者等との接触の状況				1mを超える接触歴
		創傷などを含む粘膜との接触	寝食をともにする家族や同居人	正常な皮膚のみとの接触	1m以内の接触歴 ³⁾	
適切な PPE の着用や感染予防策	なし	高 ¹⁾	高 ²⁾	中 ¹⁾	中	低
	あり	—	—	—	低	低

濃厚接触者と考える

- 1) サル痘常在国でのげっ歯類との接触を含む
- 2) 寝具やタオルの共有や、清掃・洗濯の際の、確定例の体液が付着した寝具・洋服等との接触を含む
- 3) 接触時間や会話の有無等周辺の環境や接触の状況等個々の状況から感染性を総合的に判断すること

サル痘患者（確定例）の定義

（１）定義

サル痘ウイルス（Monkeypox virus）による急性発疹性疾患である。

（２）臨床的特徴

げっ歯類やサルなどの野生動物、あるいはそれらから感染したペットに咬まれる、あるいは血液、体液、発疹などに触れることで感染する。ヒトからヒトへの感染はまれではあるが、飛沫による感染、あるいは体液、患者の体液や飛沫で汚染された衣類・寝具などとの接触による感染がありうる。潜伏期間は7～21日（大部分は10～14日）である。発熱、不快感、頭痛、背部痛、発疹など、痘そとよく似た症状がみられるが、局所リンパ節の腫脹がある。致死率は低い。

（３）届出基準

ア 患者（確定例）

医師は、（２）の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見からサル痘が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、サル痘患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

イ 無症状病原体保有者

医師は、診察した者が（２）の臨床的特徴を呈していないが、次の表の左欄に掲げる検査方法により、サル痘の無症状病原体保有者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。（後略）

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	水疱、膿疱、血液、リンパ節
ウイルス粒子の直接観察（電子顕微鏡）による病原体の検出（確定例からの二次感染時又は感染動物からの感染が強く疑われる場合）	
蛍光抗体法による病原体の抗原の検出	
PCR法による病原体の遺伝子の検出	

サル痘疑い例の定義

原則、下記の①～②全てを満たす者とするが、臨床的にサル痘を疑うに足るとして主治医が判断をした場合については、この限りではない。

① 少なくとも次の1つ以上の症状を呈している。

- ・説明困難* 1 な急性発疹（皮疹又は粘膜疹）

（* 1）水痘、風疹、梅毒、伝染性軟属腫、アレルギー反応、その他の急性発疹及び皮膚病変を呈する疾患によるものとして説明が困難であることをいう。
ただし、これらの疾患が検査により否定されていることは必須ではない。

- ・発熱（38.5℃以上）

- ・頭痛

- ・背中痛み

- ・重度の脱力感

- ・リンパ節腫脹

- ・筋肉痛

- ・倦怠感

- ・咽頭痛

- ・肛門直腸痛

- ・その他の皮膚粘膜病変

② 次のいずれかに該当する。

- ・発症21日以内にサル痘常在国やサル痘症例が報告されている国*2に滞在歴があった。

- ・発症21日以内にサル痘常在国やサル痘症例が報告されている国に滞在歴がある者と接触（表1レベル中以上）があった。

- ・発症21日以内にサル痘の患者又は①及び②を満たす者との接触（表1レベル中以上）があった。

- ・発症21日以内に複数または不特定の者と性的接触があった。

- ・臨床的にサル痘を疑うに足るとして主治医が判断をした。

* 2 サル痘の発生状況については、Multi country outbreak of monkeypox, External situation report を参照されたい。 <https://www.who.int/publications/m>

2022年8月17日

血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について（日本血液製剤機構提出資料）

弊機構の血漿分画製剤のサル痘ウイルスに対する安全対策及び安全性について、下記のとおりご説明申し上げます。なお、クリスマシンM静注用及び献血ポリグロビンN静注の両製剤は、昨年までに製造を終了しており、今後の製造予定がないため説明から除外いたしました。

記

1. 問診及び貯留保管による安全対策

献血（供血）時の問診や貯留保管は、血漿分画製剤の安全性向上に寄与すると考えています。具体的には問診時に発熱を呈するなど、体調のすぐれない方の献血（供血）はお断りしています。更に、日本赤十字社では本年7月30日以降、「サル痘ウイルス既感染者」からは当面の間、採血を行わないこととしています。加えて、「サル痘ウイルスに感染（確定診断又は疑い）された方と接触された方」についても、感染された方との最終接触日から21日間、献血を控えるよう基準が設けられています。

また、サル痘ウイルスの潜伏期間は、感染から発症まで最長21日であると報告されています。血漿分画製剤の原料血漿は、日本赤十字社において2か月以上の貯留保管が実施されていることから、今後、サル痘ウイルス感染に関する献血後情報又は輸血後情報を入手した場合、該当する原料血漿を排除することが可能です。なお、弊機構の特殊免疫グロブリン製剤は、米国で採漿された血漿を原料としていますが、これらの血漿についても国内採血と同様、米国において2か月以上のインベントリーホールドが行われています。

以上から、サル痘ウイルスの原料血漿への混入の可能性は低減されるものと考えます。

2. 製造工程における安全対策

サル痘ウイルスが万が一、原料血漿に混入した場合でも、製造工程におけるウイルス不活化・除去工程等はウイルス対策として有効に機能すると考えます(表1)。文献等からウイルス除去膜処理工程及び液状加熱処理工程は、サル痘ウイルスに対して頑健性が高く、有効な不活化・除去工程であると考えられます。

サル痘ウイルスは短径 140~260 nm、長径 220~450 nm の大型のエンベロープウイルス¹⁾であり、製造工程に導入している平均孔径 35 nm 以下のウイルス除去膜処理により効果的に除去されると考えます。また、サル痘ウイルスに近縁のワクシニアウイルスを用いた実験では、60°Cの液状加熱処理により3時間で検出限界以下まで(5 Log reduction value(LRV)以上)不活化されるため、液状加熱処理工程(60°C、10時間)もサル痘ウイルスの不活化に有効であると考えます^{2,3)}。

ウイルス除去膜処理工程及び液状加熱処理工程以外のウイルス不活化・除去工程についても、脂質膜をもつ非特異的モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験の結果から、一定の効果が認められると考えます(表3~17)。

加えて、ろ過滅菌を目的として全ての血漿分画製剤の製造工程に組み込まれているろ過滅菌フィルター(0.2µm)についても、ワクシニアウイルスを用いたクリアランス試験で4 LRV以上の除去効果が報告されています⁴⁾。本工程は、ウイルス除去を目的とした工程ではありませんが、サル痘ウイルスの粒子径から同ウイルスの除去は一定程度可能であると考えられ、製剤の安全性マージンの向上に寄与すると考えます。

3. 製剤のサル痘ウイルスに対する安全性

現在のところ、血液を介したサル痘ウイルスの伝播は報告されておらず^{5,6)}、また献血(供血)時の問診及び貯留保管により、リスクの高い血漿の排除が可能です。さらに、製造工程中のウイルス不活化・除去工程、特にウイルス除去膜処理工程及び液状加熱処理工程は、サル痘ウイルスのリスク低減に有効と考えます。なお、ウイルス除去膜処理工程及び液状加熱処理工程のいずれも製造工程に組み込まれていないコンコエイト-HTについても、S/D処理工程、乾燥加熱処理工程及びろ過滅菌フィルター(0.2µm)により、サル痘ウイルスに対する安全性が確保されているものと考えます。

以上のことから、弊機構の製剤のサル痘ウイルスに対する安全性は十分に担保されており、製剤を介したサル痘ウイルス感染の可能性は極めて低いと考えます。

表1 各製剤のサル痘ウイルスに対して不活化・除去効果が期待される工程一覧

原料 血漿	製剤名	工程名	ウイルス 除去膜処理 (孔径(nm))	液状加 熱処理	S/D 処理	乾燥加 熱処理	8%PEG 処理	低 pH 処理	イムノアフィ ニティークロ マトグラフィ ー処理	ろ過滅菌 フィルター
国内 献血	献血アルブミン 5% 「JB」		○ (15)	○						○
	献血アルブミン 20% 静注 「JB」			○						○
	献血アルブミン 25% 静注 「ベネシス」		○ (15)	○						○
	赤十字アルブミン 25% 静注			○						○
	献血ヴェノグロブリン IH 静注		○ (19)	○			○	○		○
	グロブリン筋注 「JB」		○ (19)	○			○			○
	抗 HBs 人免疫グロブリン筋注		○ (35)							○
	フィブリノゲン HT 静注用		○ (19)		○	○				○
	クロスエイト MC 静注用		○ (19)		○				○	○
	ノイアート 静注用		○ (15)	○						○
	ハプトグロビン 静注 「JB」		○(19, 35)	○			○			○
	コンコエイト-HT				○	○				○
米国 供血	テタノブリン IH 静注		○(19)	○			○			○
	ヘプスブリン IH 静注		○(19)	○			○			○
	テタノブリン筋注用		○(19)	○			○			○
	ヘプスブリン筋注用		○(19)	○			○			○
	抗 D 人免疫グロブリン筋注用 「JB」		○(19)	○			○			○

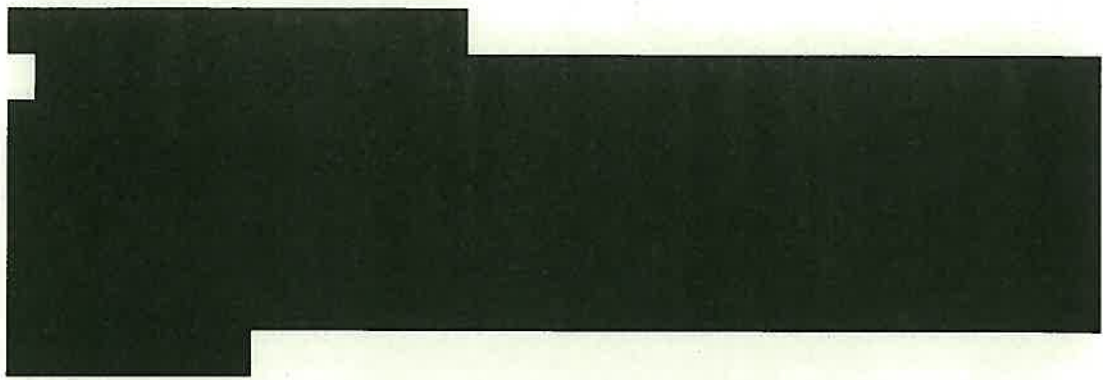


表2

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

表 3

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 4

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 5

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 6

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

表 7-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 7-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 8-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 8-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 9-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 9-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 13-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 13-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 14-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 14-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 15

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 16

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 17

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

以上

参考文献

- 1) The Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) <https://www.pptaglobal.org/28-news/ppta-news/1140-ppta-statement> Updated June 27, 2022
- 2) Chandra S, Cavanaugh JE, Lin CM, et al. Virus reduction in the preparation of intravenous immune globulin: in vitro experiments. *Transfusion*. 1999;39(3):249-257.
- 3) Remington KM, Trejo SR, Buczynski G, et al. Inactivation of West Nile virus, vaccinia virus and viral surrogates for relevant and emergent viral pathogens in plasma-derived products. *Vox Sang*. 2004;87(1):10-18.
- 4) Berting A, Goerner W, Spruth M, Kistner O, Kreil TR. Effective poxvirus removal by sterile filtration during manufacture of plasma derivatives. *J Med Virol*. 2005;75(4):603-607.
- 5) WHO Q&A. Monkeypox. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/monkeypox?gclid=Cj0KCQjwzLCVBhD3ARIsAPKYTcRzwuzg5TOvS9Zm4Y61twuJbq0Vd207F4tgvjyisWH92_HaF_zpP7QaAmbjEALw_wcB 20 May 2022.
- 6) Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB) Monkeypox Virus - Interim Fact Sheet Updated 07/27/22
- 7) 厚生労働省:「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインについて」, 医薬発第 1047 号, 平成 11 年 8 月 30 日

血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について

(日本製薬株式会社提出資料)

2022年8月4日

日本製薬株式会社

サル痘はアフリカ中西部の風土病で、天然痘に似たウイルス感染により症状が現れます。1958年に研究用のサルで初めて発見されたことに由来し「サル痘」と呼ばれています。一般的にリスやネズミを媒介して人間やサルに伝染します。これまでにアフリカ以外での症例は稀でしたが、今年5月からヨーロッパを中心に患者が急増。7月29日時点で79の国・地域において22,485人の症例が確認されました。アメリカは5,188人、スペイン4,298人、ドイツ2,595人、イギリス2,546人、フランス1,955人となっています。なお日本国内では2022年8月4日時点で2件の感染事例が確認されています(いずれも海外渡航歴あり)。

1. サル痘ウイルスの性状等

サル痘ウイルスはポックスウイルス科 オルソポックスウイルス属に属し、コンゴ盆地型と西アフリカ型に分類される直径300nm以上の脂質膜を有する巨大な2本鎖DNAウイルスです(表1、図1)。国内では感染症法上の4類感染症に指定されています。

表1 サル痘ウイルス性状等

科	ポックスウイルス科
	オルソポックスウイルス属
属	①コンゴ盆地型(クレード1) ②西アフリカ型(クレード2及び3)
ゲノム	2本鎖DNA
脂質膜	脂質膜あり
形状	レンガ状
大きさ	直径300nm以上
潜伏期間	5~21日(通常7~14日)

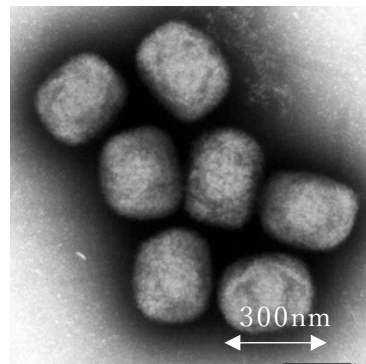


図1 サル痘ウイルス

2. 感染経路等

動物からヒトへの感染経路については、感染動物に噛まれること、感染動物の血液・体液・皮膚病変(発疹部位)との接触による感染が確認されています。ヒトからヒトへの感

染は稀であると言われていますが、濃厚接触者の感染や、リネン（寝具）を介した医療従事者への感染報告があり、患者の飛沫・体液・皮膚病変（発疹部位）を介した飛沫感染や接触感染があると推察されます。サル痘の潜伏期間は 5~21 日で、その後、発熱、頭痛、リンパ節腫張、筋肉痛などが 1~5 日間継続した後に発疹が出現します。通常は発症から 2~4 週間で治癒しますが、一方で致命率は 0~11%と報告されており、小児において高い傾向があります。

3. 感染症例（地理的分布）

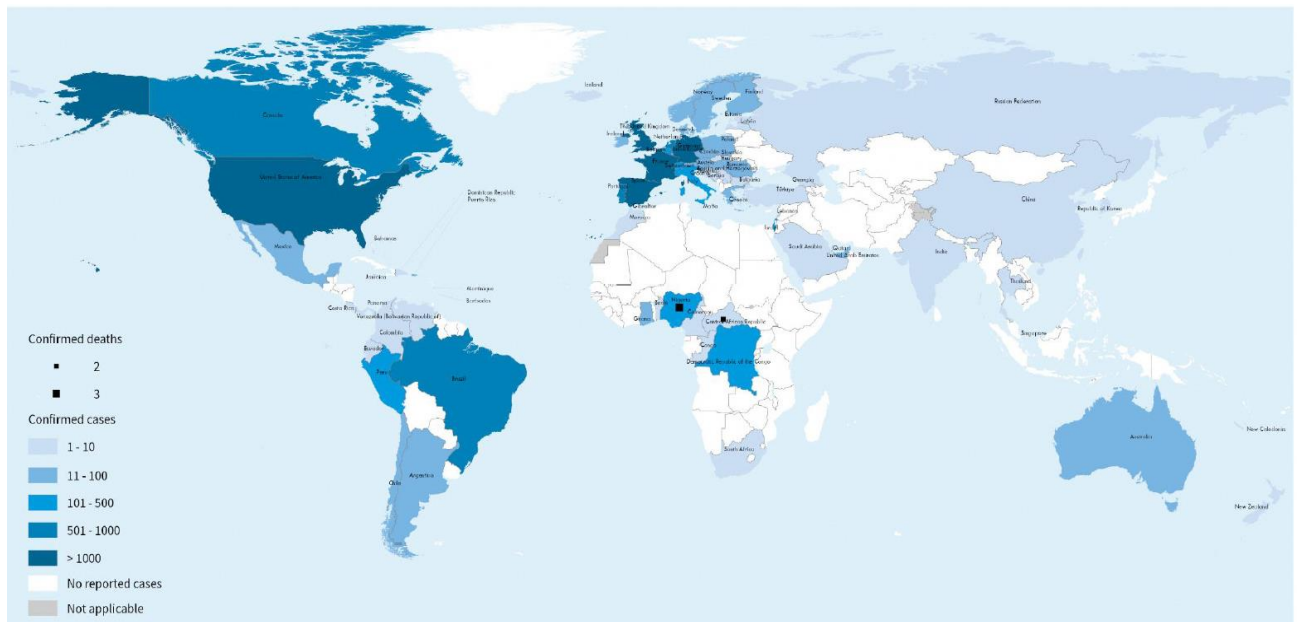


図2 WHO に報告されたサル痘の確定症例 分布(2022年1月1日から7月25日)

4. 血漿分画製剤のサル痘ウイルスに対する安全性

血漿分画製剤の原料となる血漿では、サル痘ウイルスに対して血清学的試験や NAT（核酸増幅試験）は導入されておられません。献血（採血）時の問診、貯留保管の設定及び製造工程に導入されているウイルス除去・不活化工程が重要となります。以下にその内容を説明いたします。

【問診】日本赤十字社では献血時の問診で、下記を徹底しています。

- (1) サル痘ウイルスに感染（確定診断又は疑い）された方に対して当面の間、献血をお控えいただくこと。
- (2) サル痘ウイルスに感染（確定診断又は疑い）された方と接触された方については最終接触日から 21 日間（潜伏期間中）は、献血をお控えいただくこと。

【貯留保管】献血後の貯留保管（2 ヶ月）はサル痘ウイルスの潜伏期間内（5~21 日）より長く、もし発症前に献血された血漿であっても、献血後情報等により使用は回避できると考えています。

【ウイルス除去・不活化工程】サル痘ウイルスのように脂質膜を有するウイルスはサイズも大きく、耐熱・耐薬剤性も高くないことから、加熱処理、ろ過処理、化学処理が非常に有効です。血漿分画製剤のサル痘ウイルスに対する安全性は BVDV や HIV 等、他の脂質膜を有し、サル痘ウイルスより小さいウイルスのウイルスクリアランス試験の結果から評価が可能と考えています。日本製薬で製造工程に導入しているサル痘ウイルスの除去・不活化に有効と推察される工程を表 2 に示します。

表 2 サル痘ウイルスの除去・不活化に有効と考えられる工程一覧

処理方法	ウイルスクリアランス工程	除去・不活化の機序
加熱処理	液状加熱処理	液状での加熱を行い不活化します。
	乾燥加熱処理	凍結乾燥後に加熱し不活化します。
ろ過処理	ウイルスフィルターろ過 (平均孔径 35nm 以下)	ウイルスの大きさにより除去します。
	デブスフィルターによるろ過	分画工程において沈殿画分除去との相乗効果により、効果的に除去します。
化学処理	有機溶媒/界面活性剤 (S/D) 処理	ウイルスの脂質膜を壊すことで不活化します。

サル痘ウイルスの安全性は脂質膜の有無、サイズ、熱・薬剤耐性を考慮し、BVDV、HIV-1 及び PRV で評価することが妥当であると判断いたしました（表 3）。

表 3 評価ウイルス一覧

ウイルス	略号	遺伝子	脂質膜	サイズ (nm)	熱・薬剤耐性	評価対象ウイルス
ウシウイルス性下痢症 ウイルス	BVDV	RNA	有 (+)	50-70	低	HCV,WNV,HBV
ヒト免疫不全ウイルス	HIV-1	RNA	有 (+)	80-90	低	HIV-2,HTLV-1
仮性狂犬病ウイルス	PRV	DNA	有 (+)	120-200	低~中	HBV,HSV
サル痘ウイルス	—	DNA	有 (+)	≧ 300nm	低~中	—

【サル痘ウイルスに対する安全性】

(1) 献血由来製剤

各製剤にサル痘ウイルスの除去・不活化に有効である工程が導入されており、原料血漿からの当該ウイルス混入を想定した場合においても、安全性には問題ないと判断いたします（表4）。

製剤名	最大値	最小値
献血グロベニン-I	≧22.85 (PRV)	≧13.09 (BVDV)
献血ノンスロン	≧16.36 (PRV)	≧11.47 (BVDV)
献血アルブミン 5%, 20%	≧18.88 (HIV)	≧12.18 (BVDV)
献血アルブミン 25%	≧18.44 (HIV)	≧11.22 (BVDV)
献血アルブミネート	≧19.04 (HIV)	≧11.57 (BVDV)
PPSB-HT	≧13.37 (PRV)	≧12.27 (HIV)
ガンマグロブリン	≧14.09 (BVDV)	≧12.06 (HIV)

(2) 輸入血漿由来製剤

サル痘ウイルスの除去・不活化に有効である工程が導入されており、原料血漿からの当該ウイルス混入を想定した場合においても、安全性には問題ないと判断いたします（表5）。

製剤名	最大値	最小値
特殊免疫グロブリン※	≧10.60 (BVDV)	≧9.84 (HIV)

※：破傷風、抗 HBs、抗 D

5. 今後、想定される安全対策について

2022年8月4日時点で、国内、海外においてサル痘ウイルスの輸血による伝播は報告されていません。一方で献血時、採血の問診、貯留保管の設定により感染者の血液（血漿）が血液製剤、血漿分画製剤の原料となる確率は低いものと考えますが、混入リスクを完全には否定できません。もし原料血漿にサル痘ウイルスが混入した場合におきましても、弊社をはじめ血漿分画製剤の製造工程にはウイルス除去・不活化に有効な工程が導入されており、既存のウイルススクリアランス試験結果による評価から、血漿分画製剤より伝播する可能性は極めて小さいものと考えております（サル痘ウイルスはその特性から、除去・不活化は比較的容易く、BVDV, HIV, PRVの結果から推察が可能）。当面の安全対策といたしまして、GMPによる徹底管理のもと医薬品製造に勤しんでまい

ります（堅牢性のあるウイルス除去・不活化の実施）。なお現時点で原料血漿への検査（NAT等）導入は上記の理由から不要と考えております。

以 上

- ・ NIID 国立感染症研究所 サル痘とは
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/408-monkeypox-intro.html>
- ・ ESTA UNITED STATES Travel Authorized Application
<https://esta-center.com/news/detail/029100.html>
- ・ 厚生労働省 サル痘について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/monkeypox_00001.html
- ・ 日本赤十字社 献血におけるサル痘ウイルス感染症への対応について
https://www.jrc.or.jp/donation/blood/news/2022/0729_027529.html

血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について
(KMバイオロジクス株式会社提出資料)

KMバイオロジクス株式会社

① 採血事業者での採血時間診、貯留保管（インベントリーホールド）期間及び弊社の血漿受入から製造投入までの期間を考慮した考察

サル痘ウイルスの潜伏期間は通常6～13日であるが、5～21日となることがありえる^[1]。発症後に採血される場合、潜伏期間後に発熱、頭痛、リンパ節腫脹、筋肉痛などが1～5日続き、その後発疹が出現するため、採血時の問診にて排除できる可能性が高い。発症前・潜伏期間中に採血されていた場合、採血事業者での貯留保管が2箇月間であること、弊社での血漿受入から製造投入までの最短期間は過去実績から34日間であり、採血から製造投入までの期間が潜伏期間よりも長い場合、献血後情報によりサル痘罹患患者由来の血漿バックを特定できれば、製造投入前に排除できる。

② サル痘ウイルスを含む原料血漿を使用した場合の血漿分画製剤の安全性について、現行の各血漿分画製剤の製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果等を考慮した考察

エンベロープの有無、核酸の種類等^[2]から、サル痘ウイルスの特異的モデルウイルスにはPRV（仮性狂犬病ウイルス）が該当すると考えられる（サル痘ウイルス、PRVの比較は表1を参照）。PRVを用いて、弊社で製造するすべての血漿分画製剤についてウイルスクリアランス試験を実施している（PRVを用いた各製剤・各工程のクリアランス試験結果は表2を参照）。サル痘ウイルス陽性となった血漿が製造に投入された場合、各工程のPRVに対するウイルスクリアランス効果はサル痘ウイルスに対しても同様に不活化除去効果が期待でき、「血漿分画製剤のウイルス安全対策について（薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号、平成15年11月7日）」に定める総ウイルスクリアランス指数9以上を十分確保できている。

③ サル痘ウイルスの特性（ウイルス粒子サイズ）及び弊社製造工程を考慮した考察

弊社で製造する全ての血漿分画製剤の製造工程には平均孔径35nm以下のウイルス除去膜ろ過を導入している。サル痘ウイルスの大きさ（約300nm）を考慮すると、当該ろ過によるウイルス除去効果が期待できる。

以上のことから、弊社で製造する全ての血漿分画製剤は、サル痘ウイルスに対して一定の安全性を有すると考える。

参考 URL

[1] WHO: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>

[2] 国立感染症研究所: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/408-monkeypox-intro.html>

製剤名	評価した成分	評価工程/ウイルスクリアランス指数		総ウイルスクリアランス指数	データ取得機関
コンファクト F 注射用 250 500 1000	血液凝固第 VIII 因子	██████████	████	████	████ ████
		██████████	████		
	人血清 アルブミン	██			
コンファクト F 静注用※ 250 単位 500 単位 1000 単位	血液凝固第 VIII 因子	██████████	████	████	████ ████
		██████████	████		
	人血清 アルブミン	██			
バイクロット 配合静注用	活性化 人血液凝固 第 VII 因子	██████	████	████	████ ████
		██████████████████	████		
		██████████	████		
	人血液凝固 第 X 因子	██████	████	████	
		██████████████████	████		
		██████████	████		
	人血清 アルブミン	██			
人アンチトロ ンビン III	██				
アンスロビン P 500 注射用 1500 注射用	乾燥濃縮 人アンチトロ ンビン III	██████	████	████	████ ████
		██████████████████	████		

※コンファクト F 注射用と比較して、有効成分含量を 2 倍にした高濃度製剤。

以上

2022年8月17日

血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について (CSL ベーリング株式会社提出資料)

弊社が本邦にて製造販売する血漿分画製剤の安全性は、以下の主な取り組みによって保証されていると考えております。

- (1) 供血者及び原材料の適切な選択
- (2) 血漿分画製剤向けの原料血漿やプール血漿に対しての特定の感染性ウイルスマーカーを用いたスクリーニング
- (3) 病原体の不活性化及び除去のための効果的な製造工程の採用

サル痘ウイルスは、ポックスウイルス科に属する直径が約 200~250 nm のエンベロープウイルスです。ウイルスの脂質エンベロープは、有機溶剤/界面活性剤 (S/D) 処理、低 pH 処理、パスツリゼーション処理、乾熱処理などの、血漿分画製剤の製造工程中に使用される様々なウイルス不活性化処理の影響を非常に受けやすく、さらに製造工程で実施されるウイルスろ過はウイルス除去のための効果的な工程です。

ウイルスろ過は直径 18~25 nm の小さなウイルスでも効果的に除去できることが示されていることから、サル痘ウイルスは製造工程におけるウイルスろ過によって確実に除去できると考えられます。

これまで、弊社製品に関してサル痘ウイルスに関する特定のウイルス不活性化/除去の検証の実績はありませんが、前述のウイルス不活性化又は除去工程の有効性は、広範な物理化学的特性を有するモデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験によって十分に検証されております。これらの結果により、主要な血液伝染性ウイルスだけでなく、特異的に検査されていないウイルスやその他の病原体に対しても安全性が保証されると考えております。

前述のウイルス不活性化及び除去工程に加えて、クリオ沈殿、冷エタノール分画、デプスフィルトレーション、クロマトグラフィー、吸着、化学沈殿及び凍結乾燥などの工程もウイルス不活性化/除去に効果があると考えております。

さらに、ウイルスクリアランス工程に対して予想されるサル痘ウイルスの感受性、輸血感染又は他のヒト又は動物由来因子を介した感染の症例の報告が無いこと、疾患の発生率が低いこと、などを考慮すると、弊社の血漿分画製剤を介したサル痘ウイルスによる新たな感染のリスクはほぼ無いと考えられます。

従って、感染症の兆候がある場合にはその血漿を提供しないという一般的な供血者に対する現在の措置以上の特定の措置を導入する必要は無いと考えております。また、血漿を含む原材料、中間製品及び最終製品に対してのサル痘に関するウイルスマーカー検査の追加も、弊社の血漿分画製剤の安全性を保証する上では必ずしも必要であるとは考えておりません。

2022年8月17日

以上のことから、弊社の血漿分画製剤の既存の製造工程は、サル痘ウイルスを含めウイルスに関して十分な安全マージンを供すると考えられ、製剤を介したサル痘ウイルスの感染リスクはほぼ無いと考えております。

以上



血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について (武田薬品工業株式会社提出資料)

サル痘ウイルス（以下、MPXV）は天然痘ウイルス、ワクシニアウイルス及び牛痘ウイルスと同様にポックスウイルス科に属します。ウイルスはサイズが大きく（直径約 140～260 nm、長さ 220～450 nm）、脂質エンベロープを有することから、血漿誘導体の製造工程で通常用いられるウイルス不活化及び除去工程の影響を受けやすいと考えられます。ウイルス不活化及び除去工程は、溶媒-界面活性剤（S/D）処理、低 pH インキュベーション、低温殺菌、乾熱処理及びナノろ過（1）を含みます。

ポックスウイルス科については S/D 処理に対する高い耐性が報告されておりますが、
Triton X-100 溶媒-界面活性剤処理は、迅速かつ効果的なポックスウイルスの不活化が可能であることが証明されております（2）。ポックスウイルスは、血漿誘導体の製造中に用いられる無菌ろ過によって除去されることも示されています（3）。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について
 (武田薬品工業株式会社提出資料)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

また、供血者スクリーニングの手順を考慮しますと、MPXV に典型的な症状を示す患者が供血者として受け入れられる可能性は極めて低いと考えます (EC/2004/33)。

さらに Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) の 2022 年 6 月 27 日付発表に記載されておりますとおり(4)、血液及び血液成分 (血漿及び血漿由来医薬品を含む) を介したサル痘ウイルス (以下、MPXV) の伝播に関するエビデンスは報告されておられません。



血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について (武田薬品工業株式会社提出資料)

したがって、タケダの方針は PPTA (4)、また PPTA が参照する *Journal of Medical Virology* 175:603–607 (3) 及び Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB)におけるサル痘ウイルスに関するサマリー (1)に準拠しており、MPVX はタケダが製造する血漿及び血漿由来医薬品の安全域に関する懸念事項ではないと結論付けております。

(1) AABB. Monkeypox Virus https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/regulatory/eid/130s.pdf?sfvrsn=652b9f22_2_2009

(2) Kindermann et al, Monkeypox virus and the safety margins of plasma-derived medicinal products, short report, 1 July 2022, accessible under: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1811613/v1>

(3) Berting A et al, Effective poxvirus removal by sterile filtration during manufacture of plasma derivatives. *J. Med. Virol.* 2005. 75:603-7: <https://doi.org/10.1002/jmv.20299>

(4) PPTA statement: Monkeypox Virus and Plasma Protein Therapies, 27 June 2022, accessible under <https://www.pptaglobal.org/28-news/ppta-news/1140-ppta-statement>.

(5) ECDC RAPID RISK ASSESSMENT Monkeypox multi-country outbreak 23 May 2022 - <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Monkeypox-multi-country-outbreak.pdf>

血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について
(株式会社オーファンパシフィック提出資料)

1. サル痘ウイルスについて

サル痘ウイルスは、仮性狂犬病ウイルス (PRV) やウシアルファヘルペスウイルス (BoAHV1) などのヘルペスウイルスと物理化学的特性を共有している。これらはすべて大きなエンベロープ DNA ウイルスである。したがって、両方のヘルペスウイルスはサル痘ウイルスのモデルウイルスと見なすことができる。

2. ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターの製造における安全対策について

リンスパッド点滴静注用 1000mg の原薬であるヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターの製造工程では、ウイルス不活化/除去処理として、分画 II+III、PEG 沈殿、デプスフィルターろ過、TNBP/ポリソルベート 20 処理及びナノろ過工程を実施している。これらの工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能力を有することが示された (表 1)。

表 1 ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターのウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀) ^{a)}						
	HIV-1	BVDV	PRV	VSV	Reo3	HAV	PPV
分画 II + III	■	■	■	■	■	■	■
PEG 沈殿	■	■	■	■	■	■	■
デプスフィルターろ過	■	■	■	■	■	■	■
TNBP/ポリソルベート 20 処理	■	■	■	■	■	■	■
ナノろ過	■	■	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥ 24.6	≥ 18.9	≥ 20.7	≥ 9.7	≥ 12.7	≥ 11.7	≥ 10.9

a) 各工程におけるウイルスクリアランス指数は、独立した複数回数の試験のうち、最も低い値を採用。

HIV-1 : human immunodeficiency virus type 1 (ヒト免疫不全ウイルス 1 型)

BVDV : bovine viral diarrhea virus (ウシウイルス性下痢ウイルス)

PRV : pseudorabies virus (仮性狂犬病ウイルス)

VSV : vesicular stomatitis virus (水泡口炎ウイルス)

Reo3 : reovirus 3 (レオウイルス 3 型)

HAV : hepatitis A virus (A 型肝炎ウイルス)

PPV : porcine parvovirus (ブタパルボウイルス)

3. ヘミンの製造における安全対策について

ノーモサング点滴静注 250mg の原薬であるヘミンの製造工程では、ウイルス不活化/除去工程として、85%ギ酸存在下及び ■■■ 存在下での熱処理を実施している。これらの

工程におけるウイルスクリアランス能力を評価するため、表2のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施されている。その他、原薬の製造工程では[]及び[]存在下での []~[]℃、 []~[]時間の []等の処理が行われている。

表2 ヘミンのウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)					
	PRV	BVDV	SV40	HIV-1	HAV	PPV
85%ギ酸存在下での75℃、1時間処理	> 4.82	> 5.20	> 5.08	> 3.83	> 5.33	> 5.28
[]存在下での []℃、 []時間処理	3.43	4.42	2.60	2.45	> 4.17	> 4.68
総ウイルスクリアランス指数	> 8.25	> 9.62	> 7.68	> 6.28	> 9.50	> 9.96

PRV: pseudorabies virus (仮性狂犬病ウイルス)

BVDV: bovine viral diarrhea virus (ウシウイルス性下痢ウイルス)

SV40: simian virus 40 (シミアンウイルス 40)

HIV-1: human immunodeficiency virus type 1 (ヒト免疫不全ウイルス 1型)

HAV: hepatitis A virus (A型肝炎ウイルス)

PPV: porcine parvovirus (ブタパルボウイルス)

以上