

第 73 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 23 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 1-2-3-3
2021(令和 3)年 12 月 3 日	

**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に基づく
製造販売業者からの副反応疑い報告状況について
(パクスゼブリア筋注 基礎疾患等及び症例経過)
(令和 3 年 10 月 25 日から令和 3 年 11 月 14 日報告分まで)**

症例 No.	症状名 (PT 名)	基礎疾患等	症例経過
18174	TTS (血小板減少症を伴う血栓症) 肺塞栓症 (肺塞栓症)	タバコ使用者; 肥満	<p>48 歳男性</p> <p>基礎疾患はなく本剤接種前の血小板を含む検査値情報なし。</p> <p>2021 年 9 月 3 日 (Day0)</p> <p>午後 8 時頃 本剤 1 回目接種。</p> <p>2021 年 9 月 4 日 (発現日) (Day1)</p> <p>38°C 台の発熱、一過性のしゃべりづらさあり。その後改善。</p> <p>血小板減少を伴う血栓症疑い発現。</p> <p>2021 年 9 月 10 日 (Day7)</p> <p>午後 10 時頃 再度発熱、頭痛。</p> <p>2021 年 9 月 11 日</p> <p>起床後より左頸部痛、頭痛継続。</p> <p>2021 年 9 月 13 日 (Day10)</p> <p>頭痛増悪にて救急要請。頭部コンピュータ断層撮影 (CT) で有意所見なし。血小板 : 4.4 万、D ダイマー 50.6 : $\mu\text{g/ml}$ も帰宅。</p> <p>2021 年 9 月 14 日 (発現日) (Day11)</p> <p>夜間症状改善なく、再度救急要請。CT にて微小出血。採血にて血小板 : 3.4 万/μL、D ダイマー : 53.8 $\mu\text{g/ml}$ を認め精査目的に入院となった。</p>

頭部造影 CT にて左横静脈洞、左 S 状静脈洞に造影欠損。SARS-CoV-2 検査陰性。

2021 年 9 月 15 日 (Day12)

D-ダイマー値が高値であったため午前 0 時過ぎよりヘパリン開始。

脳神経内科にコンサルト。

TTS が疑われ、午前 8 時過ぎヘパリン中止。

頭部磁気共鳴画像診断装置 (MRI) : 上矢状静脈洞、左横静脈洞、左 S 状静脈洞に血栓。左頭頂部に出血、くも膜下出血あり。

全身造影 CT : 門脈塞栓、腎下極に造影不良域あり。腎梗塞。

午前 10 時、一般感染症検査実施し、B・C 型肝炎、HIV、梅毒いずれも陰性。

血小板 : 3.1 万/ μ L、D ダイマー : 62.8 μ g/ml と増悪傾向であった。

抗血小板第 4 因子抗体 (抗 PF4 抗体) 検査 : EIA 法 陰性、ELISA 法 陽性

治療前保存血清 : 抗 PF4 抗体を測定 [HIT-IgG (CLIA 法) は陰性]

・抗 PF4 抗体 IgG (ELISA, Immucor) O.D. 値 : 3.450 (cut off < 0.400)

・機能的測定法 (PF4 添加マイクロパーティクル法)

(本症例) ヘパリンなし : 58.9%、ヘパリンあり : 71.8%、IV.3 添加 : 0.9%

(参考 HIT 例) ヘパリンなし : 5.0%、ヘパリンあり : 43.2%、IV.3 添加 : 1.2%

機能的測定法の結果をもって、TTS 確定と判断した。

血清・血漿を保存した上で、TTS 手引きに準じ、免疫グロブリン製剤 (IVIg、1g/kg/日 70g、2 日間)、デキサメタゾン (DEX、20mg/日、4 日間) にて加療開始。その他、DIC も合併していたためオルガラン (3 日間)、新鮮凍結血漿 (FFP、3 日間) にて加療開始。

2021 年 9 月 17 日

血小板回復傾向。APTT 正常化あり、アルガトロバン 0.7 μ g/kg/分開始。血小板 :

6.9万、Dダイマー：31.6 μ g/ml

2021年9月18日（発現日）

SpO2低下あり。造影CT（体）にて両側下肺末梢塞栓の疑い。軽度溢水の疑い。ラシックス注使用。血小板：8.9万、Dダイマー：18.2 μ g/ml

2021年9月24日

血小板：17.1万、Dダイマー：5.1 μ g/ml

2021年9月27日

アピキサバン内服開始。

2021年9月27日～2021年9月28日

高次機能評価を実施、書字に少し障害あるが、入院中のためかよくわからない。

日時不明

SARS-CoV-2検査陰性の転帰については不明

2021年

両側下肺末梢塞栓および軽度溢水は回復。

2021年10月1日

血小板減少を伴う血栓症疑いの転帰は回復したが軽度高次機能障害がある。

<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。）血小板減少症を伴う血栓症（TTS）調査票>

1. 臨床症状/所見

※新型コロナワクチン接種後に、新規に発症した症状/所見：頭痛（発現日：2021年9月10日）

2. 検査所見

<血算>スミアでの凝集所見：未実施

抗血小板第4因子抗体（抗PF4抗体）：検査日（2021年9月15日）：EIA法 陰性、ELISA法 陽性

抗HIT抗体（抗PF4-ヘパリン複合体抗体）：未実施

SARS-CoV-2検査：検査日（2021年9月14日）：陰性

その他の特記すべき検査：なし

3. 画像検査

超音波検査：未実施

CT検査

実施：検査日（2021年9月15日）

造影あり

撮影部位：頭部、胸部、腹部、下肢

血栓・塞栓症の所見：あり

詳細な部位と所見：左横静脈洞、S状静脈洞、門脈に血栓、腎に造影不良域あり

MRI検査

実施：検査日（2021年9月15日）

造影なし

撮影部位：頭部

血栓・塞栓症の所見：あり

詳細な部位と所見：上矢状静脈洞、左横静脈洞、S状静脈洞血栓疑い（s/o）、左頭頂部くも膜下出血

血管造影検査：未実施

肺換気血流シンチグラフィー：未実施

胸部 X 線検査

実施：検査日（2021 年 9 月 13 日）

血栓・塞栓症の所見：なし

その他の特記すべき検査：未実施

4. 外科的処置/病理学的検査

外科的処置：未実施

病理学的検査：未実施

5. その他

診断病名：脳静脈洞血栓症またはその他の脳静脈血栓症、くも膜下出血、門脈血栓、腎梗塞の疑い

除外した疾患：あり

ヘパリン起因性血小板減少症、免疫性血小板減少症、抗リン脂質抗体症候群、血栓性微小血管症、播種性血管内凝固症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症

COVID-19 の罹患歴：なし

ヘパリンの投与歴：なし

血栓のリスクとなる因子：あり

肥満（BMI ; 25.2）、喫煙

<検査値情報>

日付：PLT (×10000) ・D ダイマー

9月13日：4.4・50.6

9月14日：3.4・53.8

9月15日：3.1・62.8

9月16日：3.8・60.0

9月17日：6.9・31.6

9月18日：8.9・18.2

9月19日：11.7・13.0

9月20日：14.4・11.4

9月21日：14.2・9.4

9月22日：15.4・6.3

9月23日：17.0・5.6

9月24日：17.1・5.1

9月25日：16.4・3.9

<Day12 (2021年9月15日) 採血結果>

幼若血小板比率：7.5 %

SF：124 $\mu\text{g/ml}$

PIC：8.8 $\mu\text{g/ml}$

Protein C：76 %

Protein S : 85 %

HIT-IgG : (-)

<高次機能検査>

検査日 : 2021 年 9 月 27 日

所見 : WAIS-IV 全検査 : 101、言語理解 : 106、知覚推理 : 105、ワーキングメモリー : 100、処理速度 : 85

検査日 : 2021 年 9 月 28 日

所見 : 日本版リバーミード行動記憶検査 標準プロフィール点 : 19、スクリーニング点 : 8

18179	アナフィラキシー（アナフィラキシー反応）	アトピー性皮膚炎；喘息；湿疹	<p>2021年10月9日（発現日）</p> <p>9時27分</p> <p>当院の集団接種会場にて、左上腕三角筋部に本剤1回目を接種。</p> <p>9時40分</p> <p>呼吸困難。喘鳴なし。SpO2（経皮的動脈血酸素飽和度）：97%</p> <p>9時54分</p> <p>体幹に紅斑、喘鳴が発現。SpO2：93%、血圧：130/85</p> <p>アナフィラキシーとしてアドレナリン0.5mgを右大腿に筋注。</p> <p>9時58分</p> <p>救急外来へ紹介し、輸液療法、経過観察。</p> <p>12時00分</p> <p>アナフィラキシーは回復。医学的に入院が必要であったが、本人の強い希望で帰宅。入院の予定はない。自宅療養。</p> <p>医薬品副作用歴、家族歴（家族の既往歴、アレルギー歴、副反応歴）、併用療法：不明</p> <p>心電図、X線、CT、MRI、DLST、パッチテストなど、副反応を評価する上で重要な検査結果等：無</p> <p>バキスゼブリア筋注アナフィラキシー質問票</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーの症例定義：突然発症、徴候及び症状の急速な進行 ・Major基準 <p>皮膚症状/粘膜症状：全身性蕁麻疹もしくは全身性紅斑</p>
-------	----------------------	----------------	--

呼吸器系症状：気管支痙攣（両側性の喘鳴）

・治療内容：輸液（ソリューゲンF 500ml、開始日 2021 年 10 月 9 日、終了日 2021 年 10 月 9 日）、アドレナリン（アドレナリン 0.5mg、開始日 2021 年 10 月 9 日、終了日 2021 年 10 月 9 日）

・既往歴/合併症

ワクチン、ワクチン成分に対するアレルギーの既往歴がある：いいえ

喘息：はい（発現時期：不明）

湿疹の既往：はい（発現時期：不明）

蕁麻疹の既往：不明

低血圧：不明

免疫不全：いいえ

食事アレルギー：いいえ

その他のアレルギー：いいえ

上記の状況に対して治療を受けている：いいえ

過敏症反応、急性アレルギー反応及びアナフィラキシー反応、ワクチンによる注射部位反応、添加剤、その他の薬剤による過敏症反応が発現したことがある：はい
（反応した薬剤名、最終発現時期、薬剤曝露から発現までの時間は不明）

過敏症/アナフィラキシー/アレルギー反応に対する抗ヒスタミン薬、ステロイド、又はその他の薬剤による治療を受けたことがある：はい（この事象及び治療については不明）

18180	<p>過換気（過換気）</p> <p>アナフィラキシー（アナフィラキシー反応）</p> <p>呼吸障害・呼吸不全（呼吸窮迫）</p>	<p>2021/09/18</p>	<p>1 回目他社製コロナワクチン接種後、本人曰く全身性の痙攣と呼吸苦あり。アナフィラキシーと診断され、アドレナリン筋注し他院に搬送。アドレナリン、ポララミン、ソルコーテフを他院で投与された。数時間の経過観察で入院はしなかった。その後無処置で帰宅。アレルギーはなし。</p>
		<p>2021/10/20（発現日）</p>	<p>午後 2 時頃 集団接種会場にて、本剤 2 回目接種。</p> <p>午後 2 時 5 分頃 息苦しさ訴えあり。接種会場の医師が診察し経過観察していた。</p> <p>午後 2 時 30 分 ワクチン接種後、経過観察中に咽喉異和感、呼吸苦、動悸の訴えあり。喘鳴なく、アレルギーよりも過換気症候群を疑い経過観察していたが、本人の呼吸困難感は改善を認めず、過換気によると思われる両上肢のしびれを認めた。</p> <p>午後 2 時 55 分頃 気道狭窄音あり、呼吸が浅く、冷汗が著明であり、アナフィラキシーへの移行としても判断がつかないことから、ボスミン 0.3mg 筋注、ポララミン静注を投与して救急搬送とした。</p> <p>午後 3 時 1 分 救急要請。</p> <p>午後 3 時 29 分 搬送。</p> <p>午後 3 時 45 分 当院に転院搬送された。</p> <p>来院時意識清明、血圧 169/99、心拍数 90 回、SP02 97%（室内気）、体温 36.6℃。呼吸苦なし、胸部圧迫感のみ軽度残存。皮疹なし、消化器症状なし。症状が遅れて出現する可能性もあるため入院となった。</p> <p>日時不明</p> <p>過換気症候群の転帰は不明。</p> <p>2021/10/21</p> <p>アナフィラキシー、呼吸苦症状軽快され退院。</p>

18181	深部静脈血栓症 (深部静脈血栓症) 肺塞栓症(肺塞栓症)		2021年9月3日
			本剤接種(接種回数および接種場所不明)。
			2021年9月(発現日)
			肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症が発現。
			2021年9月25日頃
			右下肢痛み腫れ、熱発が発現。
			2021年9月27日
			右下肢熱感、腫れを主訴に前医受診。
		アルコール 摂取;	2021年9月28日
		タバコ使用者;	右ふくらはぎの異常を主訴に当院紹介受診。
季節性アレルギー;	検体検査を実施。		
CT検査	右膝に血栓残存		
肛門膿瘍;	両側肺塞及び右膝下静脈に血栓を認め、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症と診断。		
肝不全	酸素化問題なく本人都合により入院加療は難しいため投薬治療とした。		
	直接作用型経口抗凝固薬イグザレルト0D錠15mg 2錠:1日2回 20日分、ランソプラゾール0D錠15mg「トーワ」1錠:1日1回 20日分処方。		
	日時不明		
	蜂窩織炎(重篤でない)が発現。		
	2021年10月12日		
	再診し、右下肢浮腫は改善。		
	心エコー 右心負荷なし		
	肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症は軽快。		

処方継続。（イグザレルト OD 錠 15mg 1 錠：1 日 1 回 30 日分、ランソプラゾール OD 錠 15mg「トーフ」1 錠：1 日 1 回 30 日分）

日時不明

蜂窩織炎（重篤でない）の転帰は不明。

<予防接種後副反応調査票>

家族歴：不明

過去の医薬品副作用歴：不明

併用療法：無

副反応の診断・評価に関連した検査結果：有、検査法：造影 CT、実施日：2021 年 9 月 28 日、検査結果：PE（肺血栓塞栓症）、DVT（深部静脈血栓症）

[臨床検査値]

ビリルビン：2021 年 9 月 28 日：-

CRP テイセイ：2021 年 9 月 28 日：3+

<バキスゼブリア筋注 血小板減少症を伴う血栓症／血栓塞栓症／血小板減少症
質問票>

血小板減少症を伴う血栓症／血栓塞栓症／血小板減少症の詳細

最終診断日：2021 年 10 月 12 日

診断名：血栓塞栓症 詳細：肺閉塞症（塞栓又は血栓）、下肢血栓

血小板減少症を伴う血栓症／血栓塞栓症／血小板減少症に伴う合併症：なし

[既往歴／合併症]

血栓塞栓症の既往：なし

中枢神経系の腫瘍・転移：なし

血友病/その他の凝固障害：なし

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往：なし

一次性免疫性血小板減少症／血小板減少症の既往：なし

薬剤誘発性血小板減少症の既往：なし

抗凝固療法：なし

血栓溶解療法：なし

鎌状赤血球症：なし

播種性血管内凝固（DIC）：なし

悪性腫瘍：なし

骨髄浸潤／抑制を伴う癌：なし

腎不全：なし

肝不全：あり（詳細：AST 54、ALT 76、 γ GTP 101）

慢性肝障害による脾機能亢進：なし

高血圧：なし

弁膜性心疾患：なし

心房細動：なし

アテローム性動脈硬化症：なし

虚血性心疾患：なし

		<p>心内膜炎：なし</p> <p>突然の血圧低下：なし</p> <p>末梢血管障害：なし</p> <p>炎症性血管障害：なし</p> <p>糖尿病：なし</p> <p>感染症（HIV、C型肝炎、寄生虫感染等）：なし</p> <p>敗血症：なし</p> <p>リウマチ／自己免疫性疾患（SLE、関節リウマチ等）：なし</p> <p>直近の外傷：なし</p> <p>栄養失調症（VB12、葉酸、銅欠乏等）：なし</p> <p>骨髄形成異常：なし</p> <p>直近の外科手術：なし</p> <p>肥満（BMI\geq25）：なし</p>
--	--	--