

2021(令和3)年7月30日

新型コロナワクチンの副反応に係る取扱いについて

<参考> 予防接種法及び検疫法の一部を改正する法律（令和2年法律第75号）

改正の趣旨

第19回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会（2021年2月15日）資料1 改編

新型コロナウイルス感染症の発生の状況に対処するため、予防接種の実施体制の整備等を行うとともに、検疫法第34条の指定の期限を延長できることとするため、所要の措置を講ずる。

改正の概要

1. 予防接種法の改正

① 予防接種に係る実施体制の整備

- 新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種について、予防接種法の臨時接種に関する特例を設け、厚生労働大臣の指示のもと、都道府県の協力により、市町村において予防接種を実施するものとする。
 - 接種に係る費用は、国が負担する。
 - 予防接種により健康被害が生じた場合の救済措置や副反応疑い報告等については、予防接種法の現行の規定を適用する。
 - ※ 接種の勧奨及び接種の努力義務については、予防接種の有効性及び安全性に関する情報等を踏まえ、政令で適用しないことができるものとする。

② 損失補償契約の締結

- 政府は、ワクチンの使用による健康被害に係る損害を賠償すること等によって生じた製造販売業者等の損失を補償することを約する契約を締結できることとする。

2. 検疫法の改正（略）

施行期日

公布の日（令和2年12月9日）

新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種に関し、
・ 副反応疑い報告基準
については、副反応検討部会において議論いただきたい。

<参考> 新型コロナワクチンの接種実施に関する検討体制について

(2021年5月14日ワクチン分科会資料より)

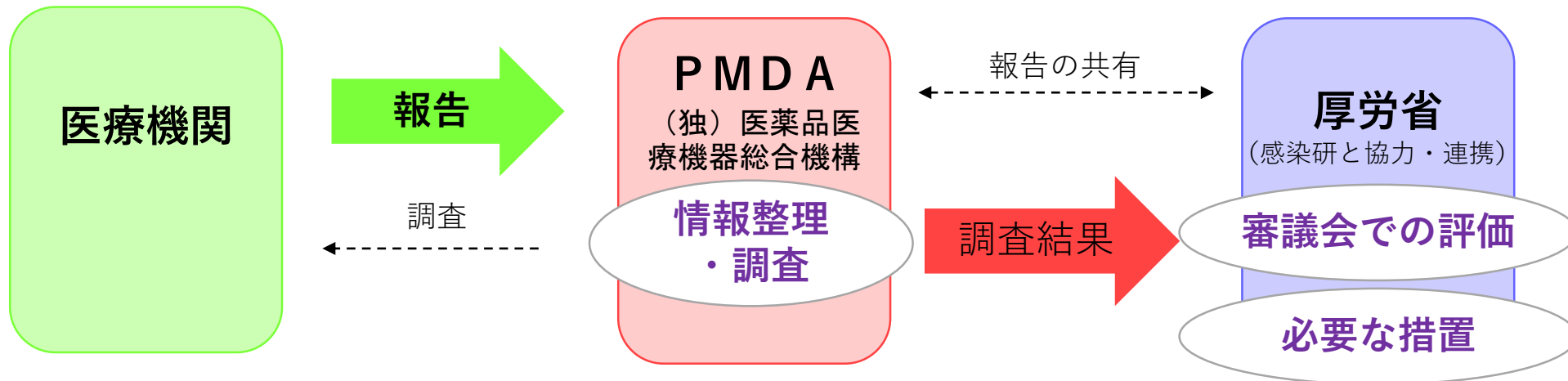
		新型コロナウイルス感染症対策分科会（内閣官房）	厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会	予防接種基本方針部会	副反応検討部会
		検討 新型コロナウイルスワクチンに関する	（参考） 所掌事務等	<ul style="list-style-type: none"> ● 接種に関する基本的な方針 ● 接種順位 <ul style="list-style-type: none"> ・ 接種順位の基本的考え方 ・ 医療従事者等の範囲 ・ 高齢者施設等で従事する者の接種順位への位置付け 	<ul style="list-style-type: none"> ● 接種事業の枠組み <ul style="list-style-type: none"> ・ 法的位置づけ ● 接種に関する重要事項 <p style="text-align: center;">等</p>
<p>新型コロナウイルス感染症対策に関する事項（ワクチン接種に係る事項を含む。）。</p>	<p>一 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること。</p> <p>二 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること。</p>		<p>一 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項を処理すること（副反応検討部会の所掌に属するものを除く。）。</p> <p>二 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議すること（研究開発及び生産・流通部会及び副反応検討部会の所掌に属するものを除く。）</p>	<p>一 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項（副反応報告に係る事項に限る。）を処理すること。</p> <p>二 予防接種による副反応に関する重要事項を調査審議すること</p>	

<参考> 副反応疑い報告制度における報告と評価の流れ

(2021年2月15日審議会資料一部改編)

- 予防接種法において、副反応疑い報告の仕組みが設けられており、国は、接種後に生じる副反応を疑う症状を収集するとともに、これらを厚生科学審議会に報告し、その意見を聴いて、予防接種の安全性に関する情報を提供するなど、接種の適正な実施のために必要な措置を講ずることとなっている。
- **新型コロナワクチンについては、**予防接種法上の接種（臨時接種）として実施されるため、**通常の定期接種と同様の流れで副反応の集計・評価**を行う。
接種開始後、**通常より高頻度で審議会を実施**するとともに、**必要があれば、緊急時にも開催**して評価を行う。

副反応疑い報告制度における報告と評価の流れ



※1 副反応疑い報告は、医薬品医療機器等法に基づく副作用等報告としても取り扱われる。

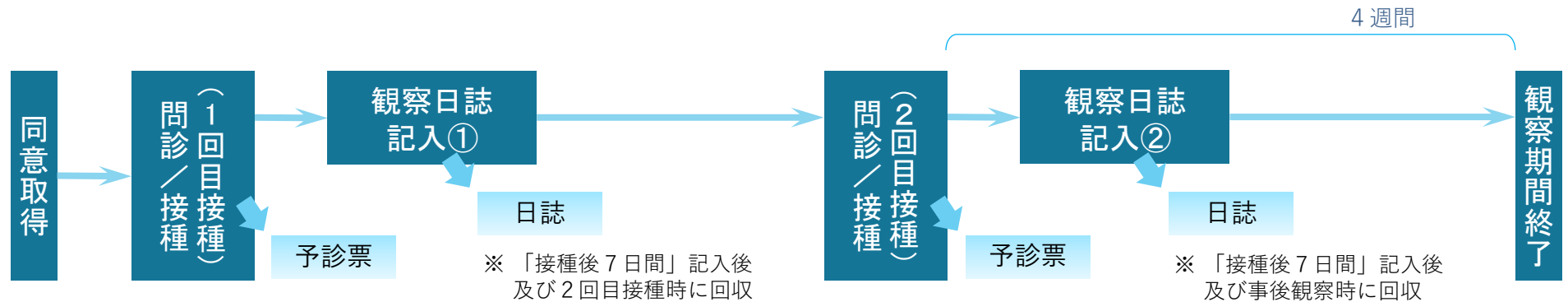
※2 上記に加え、市町村が被接種者又は保護者から健康被害に関して相談を受けた場合には、都道府県を通じて厚生労働省に報告するルートもある。

<参考> 接種後の健康状況に係る調査の概要①

- 新型コロナワクチンの接種は予防接種法に基づく臨時接種の枠組みで実施し、短期間で多数の方に接種を行うことが見込まれる。このため、厚生労働科学研究として、臨時接種の対象となるワクチンについて、接種する希望者を対象とする調査を行い、その結果を公表することによって、国民に、接種後の状況を情報提供する。

調査の概要

【主要評価項目】 ワクチン接種（1回目、2回目）後28日までに発現した「体温」、「接種部位反応」、「全身症状の有無」、「副反応疑い報告」、「SAE*（因果関係問わず）」



- 調査参加者が記入する日誌は、接種日を1日目として8日目まで毎日記入するほか、9日目以降はAE*があれば記入
- 予診票、観察日誌は、回収後、各病院等においてシステム上に入力し、電子的に研究班事務局に提出
- 研究班事務局は、収集したデータを集計・解析。**結果は定期的に厚生労働省に報告するとともに、審議会において公表**
- 上記とは別に、対象となる事象が発生した場合には、予防接種法に基づく「副反応疑い報告」を速やかに実施

※ 「AE (Adverse Event)」とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。例えば、ワクチン接種後に地震が発生して負傷した場合も、ワクチン接種との因果関係にかかわらず、時間的な関連があるためAEとして扱われる。「SAE (Serious Adverse Event)」は重篤なAEをいう。

<参考> 接種後の健康状況に係る調査の概要②

調査対象

- 各社製剤に係る調査は、それぞれ次のような体制で実施

	ファイザー	武田/モデルナ	アストラゼネカ
実施主体	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事業) 「 <u>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)</u> 」		
研究参加施設	<ul style="list-style-type: none"> 国立病院機構に属する52施設 地域医療機能推進機構に属する27施設 労働者安全機構に属する21施設 	<ul style="list-style-type: none"> 自衛隊病院等9施設 国立病院機構に属する17施設* 地域医療機能推進機構に属する6施設* (*いずれも研究への既参加施設) 	<ul style="list-style-type: none"> 順天堂大学附属病院群に属する一部の施設(調整中) 地域医療機能推進機構に属する3施設(予定) (その他、協力可能な施設があれば追加の可能性)
調査対象者	<ul style="list-style-type: none"> 上記100施設の医療従事者等のうち、調査を行うことに同意する方 19806人が1回目接種を実施 	<ul style="list-style-type: none"> 自衛隊員の一部のうち、調査を行うことに同意する方(強制ではなく任意) 1万人程度を目安 (令和3年7月19日現在、12253人が1回目接種を実施) 	<ul style="list-style-type: none"> 上記対象施設に通院可能であって、特に同社製剤の接種を希望し、かつ調査を行うことに同意する方(成人であれば、年齢は問わない) ご協力頂いた参加者において調査を実施。参加者多数となった場合には、一定の段階で新規登録を停止

予防接種法施行規則の改正概要

新型コロナウイルス感染症に係る予防接種については、次の表の症状が、接種から当該期間内に確認された場合に副反応疑い報告を行うこととする。

症状	期間
アナフィラキシー	4時間
その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの	予防接種との関連性が高いと医師が認める期間

【留意事項】

報告基準には入っていないものの、今後評価を行うことが考えられる症状については、「その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの」として、積極的に報告をお願いしたい。

＜積極的な報告を検討頂きたい症状＞

けいれん、ギラン・バレ症候群、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、血小板減少性紫斑病、血管炎、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、関節炎、脊髄炎、心筋炎、顔面神経麻痺、血管迷走神経反射（失神を伴うもの）

【予防接種法における副反応疑い報告制度について】

○制度の趣旨

副反応疑い報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

○報告の義務【予防接種法第12条1項】

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

○報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第5条に規定する症状を診断した場合

<参考> 副反応疑い報告の報告様式について

(2021年5月14日ワクチン分科会資料より)

「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」(平成25年3月30日付け健発0330第3号・薬食発0330第1号厚生労働省健康局長、医薬食品局長連名通知)の一部改正により、予防接種後副反応疑い報告書の2枚目が以下のように改正され、現在も本様式にて運用されている。(新型コロナワクチンの副反応疑い報告に係るのは赤枠の部分)

	対象疾病	症 状	発生までの時間	左記の「その他の反応」を選択した場合の症状
報告基準 (該当するものの番号に「○」を記入)	ジフテリア 百日せき 急性灰白髄炎 破傷風	1 アナフィラキシー	4時間	左記の「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
		2 脳炎・脳症	28日	
		3 けいれん	7日	
		4 血小板減少性紫斑病	28日	
		5 その他の反応	—	
	麻しん 風しん	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
		3 脳炎・脳症	28日	
		4 けいれん	21日	
		5 血小板減少性紫斑病	28日	
		6 その他の反応	—	
	日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	
		3 脳炎・脳症	28日	
		4 けいれん	7日	
		5 血小板減少性紫斑病	28日	
		6 その他の反応	—	
	結核(BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	
		2 全身播種性BCG感染症	1年	
		3 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	
4 皮膚結核様病変		3か月		
5 化膿性リンパ節炎		4か月		
6 髄膜炎(BCGによるものに限る。)		—		
7 その他の反応		—		
Hib感染症 小児の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間		
	2 けいれん	7日		
	3 血小板減少性紫斑病	28日		
	4 その他の反応	—		
	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 —	

< 予防接種法における副反応疑い報告制度について >

○ 制度の趣旨


副反応疑い報告制度は、予防接種後に生じる種々の身体的反応や副反応等について情報を収集し、ワクチンの安全性について管理・検討を行うことで、広く国民に情報を提供すること及び今後の予防接種行政の推進に資することを目的としている。

○ 報告の義務【予防接種法第12条1項】

「病院若しくは診療所の開設者又は医師は、定期の予防接種等を受けた者が、当該定期の予防接種等を受けたことによるものと疑われる症状として厚生労働省令で定めるものを呈していることを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」

○ 報告の要件

病院若しくは診療所の開設者又は医師が予防接種法施行規則第5条に規定する症状を診断した場合



新型コロナウイルスを臨時接種に位置付けるにあたり、副反応疑い報告基準を定める必要がある。具体的には、副反応疑い報告の収集に当たり、どのような症状を類型化し、定めるかについて整理する必要がある。

あわせて、副反応疑い報告基準に定める、接種後に症状が発生するまでの期間の設定についても整理する必要がある。

＜参考＞副反応疑い報告基準の設定の考え方について

出典：平成25年1月23日の予防接種部会「副反応報告基準作業班からの報告」

●基本的な考え方

- 想定される副反応をできるだけ統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの期間と合わせて例示した上で、これに該当するものについて、必ず報告を求める。
- 例示したものの以外のものであっても、予防接種による副反応と疑われるものについて、幅広く報告を求める。
- 副反応報告の状況を踏まえ、報告基準については適切かつ継続的に見直しを行う。

●重篤な症状について

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（以下「薬機法」という。）に基づく添付文書において、「重大な副反応」として記載されている症状については、重篤でありかつワクチンと一定程度の科学的関連性が疑われるものと考えられることから、副反応の報告基準に類型化して定める必要がある。

●重篤とはいえない症状について

- 薬機法に基づく添付文書において、「重大な副反応」と記載されていない症状であっても、重篤になる可能性のある症状については、報告基準に類型化して定める必要がある。
- 重篤とはいえない症状（発熱、発疹、局所の異常腫脹等）については、重篤な副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、報告基準に具体的に類型化して定める必要性はない。

●副反応の報告基準に定めない症状（その他の症状）についての考え方

副反応の報告基準に類型化して定めたもの以外の症状についても

- ①入院を要する場合や
 - ②死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合
- であって、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告を求める必要がある。

●副反応の報告基準に定める、接種後症状が発生するまでの期間の設定について

- 副反応の報告を効率的に収集し、迅速かつ適切な措置に繋げるために、好発時期に合わせて設定するという考え方を基本として、若干の余裕を持たせて定めるべきである。
- 十分なエビデンスの集積がない症状については、医学的に想定される発生機序から好発時期を推測し、上記と同様の考え方のもと、定めるべきである。

アストラゼネカ社の新型コロナワクチンの構成成分

- アストラゼネカ社の新型コロナワクチンについて、添付文書において構成成分に関し以下のとおり記載されている。

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）
	注：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
添加物	L-ヒスチジン
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物
	塩化ナトリウム
	塩化マグネシウム
	エデト酸ナトリウム水和物
	精製白糖
	無水エタノール
	ポリソルベート80

※本製剤では、アジュバントは使用されていない。

アストラゼネカ社ワクチンの諸外国における副反応疑いの報告状況について

○ アストラゼネカ社のワクチンに係る副反応疑いの報告状況について、海外からは、以下の情報が公表されている。

	英国	EU
副反応疑い報告件数	222,291件（1回目約2,470万回、2回目約2,280万回接種時点） →約4,700件/100万回接種相当	152,250件（約5,840万回接種時点） →約2,600件/100万回接種相当
報告された主な副反応疑いの症状	<ul style="list-style-type: none"> ・アナフィラキシーは786件報告されている。 ・ベル麻痺は予測される自然発症率と同様である。 ・血小板減少症を伴う血栓症関連事象は411件報告されている。 ・毛細血管漏出症候群は8件報告されている。 ・月経障害は25,753件報告されている。（※ファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社のワクチンの合計値） ・心筋炎関連事象として心筋炎は76件、心膜炎は126件報告されている。 ・ギラン・バレー症候群は358件、フィッシャー症候群は20件報告されている。 ・死亡は999件報告されている。 <p>・注射部位反応（腕の痛み等）、インフルエンザ様症状、頭痛、悪寒、疲労、吐き気、発熱、めまい、脱力感、筋肉痛、急速な心拍。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ギラン・バレー症候群は227件報告されている。 ・免疫性血小板減少症（ITP）、急性黄斑性視神経症（AMN）については評価を継続する。 ・心筋炎関連事象として心筋炎は38件、心膜炎は47件報告されている。 ・血小板減少症を伴う血栓症関連事象は479件報告されている。 ・死亡は938件報告されている。
安全性に関する評価	<ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19予防とその重篤な合併症の予防において、COVID-19ワクチンに期待されるベネフィットは、既知の副反応をはるかに上回っている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・Vaxzevria（本ワクチン）はCOVID-19の予防に有効である。
出典	<p>Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting 2021年7月22日医薬品・医療製品規制庁(MHRA) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions</p>	<p>COVID-19 vaccine safety update 2021年7月14日欧州医薬品庁（EMA） https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca#safety-updates-section</p>

アストラゼネカ社ワクチンの治験における副反応について

< 海外第 I / II / III 相試験 (COV001, COV002, COV003 及び COV005 試験) と

国内第 I / II 相試験 (D8111C00002 試験) の副反応の概要 >

○ 被験者の多くに局所性及び全身性の AE (※1) がみられたが、ほとんどが軽度又は中等度で回復性が認められた。

● AE

- ・ほとんどの AE の発現割合は 2 回目の方が減少。
- ・海外試験に比べて国内試験でも同様の傾向。
- ・ mRNA ワクチンと異なり、頻度不明だが特筆すべきもの
：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）
血管性浮腫等

● SAE (※1)

- ・本剤 108/12,282 例 (0.9%) で、プラセボ群 127/11,962 例 (1.1%) と不変。
- ・治験薬と因果関係が否定されなかった事象 2 例で、発熱は回復、横断性脊髄炎はデータロック時点は不明で最終転帰は未回復。
- ・死亡 2 例（真菌性気道感染、遠隔転移を伴う新生物）で、プラセボ群 5 例（頭蓋脳損傷、COVID-19 肺炎、血液学的悪性疾患、損傷、殺人）。上記はいずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ・なお、国内治験では死亡及び重篤な有害事象なし。

※1 「AE (Adverse Event)」とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。例えば、ワクチン接種後に地震が発生して負傷した場合も、ワクチン接種との因果関係にかかわらず、時間的な関連があるため AE として扱われる。「SAE (Serious Adverse Event)」は重篤な AE をいう。

	国内第 I / II 相	海外第 I / II / III 相
注射部位反応 (%)		1回目
圧痛	62.9	59.8
疼痛	54.7	51.2
熱感	17.9	
挫傷	17.9	
そう痒感	13.1	
腫脹・発赤・硬結	1~5	
リンパ節症	< 1	
全身症状 (%)		1回目
頭痛	51.1	48.6
疲労	51.6	49.6
倦怠感	43.8	40.7
筋肉痛	43.5	40.3
関節痛	26.6	23.9
悪心	20.5	20.2
悪寒	31.0	31.2
発熱感	33.5	31.3

アストラゼネカ社ワクチンの諸外国におけるアナフィラキシーの発生状況について

- アストラゼネカ社のワクチンに係るアナフィラキシーの発生状況について、英国及びEUからは、以下の情報が公表されている。

	英国	EU
発生状況	786件（1回目約2470万回、2回目約2280万回接種時点） →約16.5件/100万回接種相当	41件（500万回接種） ※英国における2021年2月16日時点の報告数
発生状況に対する当局の評価	COVID-19予防とその重篤な合併症の予防において、COVID-19ワクチンに期待されるベネフィットは、既知の副反応をはるかに上回っている。	<ul style="list-style-type: none"> ・ Product Informationに既知の副反応として掲載。 ・ リスク・ベネフィットバランスは引き続きポジティブである。
原因物質に関する言及	<ul style="list-style-type: none"> ・ アストラゼネカ社ワクチンにはポリエチレングリコール（PEG）は含まれていないが、ポリソルベートが含まれている。 ・ PEGアレルギーを持つ人の一部はポリソルベートに対してもアレルギーを持つ可能性があるが、ポリソルベートは医薬品、食品等で広く使用されており、ポリソルベートが含まれるワクチン（特定のインフルエンザワクチンなど）を接種して問題がなかった人はアストラゼネカ社ワクチンについても問題がないと考えられる。 <p>※ なお、イギリスでは、1回目接種でPEGへの重度の過敏症が見られた場合は、2回目にアストラゼネカ社ワクチンなどPEGを含まない他のワクチンを選択できる。</p>	なし
出典	<p>Coronavirus Vaccine – summary of Yellow Card reporting 2021年7月14日 医薬品・医療製品規制庁（MHRA） https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting</p> <p>原因物質に関する言及は、英国公衆衛生庁COVID-19: the green book, chapter 14a. 7 May 2021 及び https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992270/COVID-19_vaccination_programme_guidance_for_healthcare_workers_09_June_2021_v3.8.pdf</p>	<p>COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA 2021年3月29日 欧州医薬品庁（EMA） https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf</p>

アストラゼネカ社ワクチン接種後の血栓症関連事象について

○アストラゼネカ社のワクチン（ウイルスベクター型）において、発生状況が注視されている血栓症関連事象について、英国の状況は以下のとおり。

アストラゼネカ社のワクチンに関する英国の報告・対応状況

【英国】

- アストラゼネカ社のワクチン接種後にごく稀に発生する、血小板減少症を伴う脳静脈洞血栓症（CVST）に関して徹底的な評価を実施。血小板減少症を伴う他の血栓症についても注視。
- 血栓症関連事象報告例については、1回目のワクチン接種後の女性の発症率が男性よりも若干高い傾向にあった。また、1回目のワクチン接種後の若年層に発症率が高く、2回目のワクチン接種後においては、逆に若年層に低い傾向が見られた。
- 2回目のワクチン接種後の血栓症関連事象の発症率は、1回目の接種後の発症率よりも少なかった。
- 全年代において、2回目接種後に血栓症関連事象のリスクが上昇する兆候は認められない。
- 1回目の当該ワクチン接種後に血栓症を発症した人は2回目の当該ワクチン接種を受けるべきではない。
- 当該ワクチン接種から約4日目以降に、鎮痛薬で治まらない激しい頭痛や会話困難を伴う異常な頭痛等の症状が起こった場合はすぐに医師の診察を受けるべきである。
- 現時点では、当該ワクチンが血小板減少症を伴わない静脈血栓塞栓症を引き起こすとのエビデンスはない。
- ワクチン接種のベネフィットがリスクを上回る旨の勧告は変わらない。

(MHRA: Coronavirus Vaccine – summary of Yellow Card reporting – July 22, 2021)

<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

アストラゼネカ社ワクチン接種後の血栓症関連事象について

○アストラゼネカ社のワクチン（ウイルスベクター型）において、発生状況が注視されている血栓症関連事象について、欧州の状況は以下のとおり。

アストラゼネカ社のワクチンに関する欧州の報告・対応状況

【欧州】

- アストラゼネカ社のワクチン接種者における血栓症関連事象の発生は稀であるが自然発生率を超えており、PRACは当該ワクチン接種と血小板減少症を伴う血栓症との因果関係は妥当と結論付けた。（4/7時点）
- 症例の大部分は60歳以下の女性であり、ワクチン接種後2週間以内に発症した。
- PRACは以下を勧告（5/11時点）：
 - 以前、アストラゼネカ社のワクチンを接種した後に血小板減少症を伴う血栓症（TTS）を発症した人への当該ワクチン接種を禁忌とする。
 - 当該ワクチン接種後3週間以内に血小板減少症と診断された人に対し、血栓症の徴候が認められないか積極的な観察を行うとともに、当該ワクチン接種後3週間以内に血栓症を発症した人に対し、血小板減少症の評価を行うべき。
 - TTSを疑う徴候として「足の痛み・発作・心の状態の変化」を追加した。
（4/14時点では、息切れ、頭痛・胸部痛・腹部痛、足のむくみ、視界の揺らぎ等）
- EMAはTTS発症が疑われる人に対する臨床的ケアの推奨を喚起する通知を発出した。（6/7時点）
- 5月に製品情報が更新され、TTSの稀なりスクがある旨の記載が追加された。（6/18時点）
- アストラゼネカ社のワクチンは新型コロナウイルス感染症の予防に有効である。

【参考】PRACはファイザー社とモデルナ社のワクチンについて、現時点のエビデンスはワクチン接種と血栓症発症との因果関係を示すものではないとしている。

(European Medical Agency: COVID-19 vaccine safety update Vaxzevria– July 14, 2021)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf

(Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021)

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>

アストラゼネカ社のワクチン接種後における血栓症関連事象について

○アストラゼネカ社のワクチンにおいて発生状況が注視されている血栓症関連事象について、英国・欧州における報告状況は以下のとおり。

国	集計期間	報告件数/推定接種回数	100万回接種あたりの報告件数	出典・備考
英国	2020年12月9日 ～2021年7月14日	1回目*接種後：367件/約2,470万回接種 2回目 接種後：44件/約2,280万回接種 *接種回数不明例を含む 脳静脈洞血栓症：148件 他の血栓塞栓症：263件 (総計411件、死亡71件**) **うち5件は2回目接種後に死亡	14.8件/1回目*100万回接種 *接種回数不明例を含む (18～49歳：22.1件/100万回接種) (50歳以上：11.2件/100万回接種) 1.9件/2回目100万回接種 (18～49歳：0.9件/100万回接種) (50歳以上：1.8件/100万回接種)	MHRA: Coronavirus Vaccine – summary of Yellow Card reporting – July 22, 2021 https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting
欧州 (英国含む)	2020年12月9日 ～2021年3月22日	約2,500万回接種のうち 脳静脈洞血栓症：62件 腹部静脈血栓症：24件 (総計86件、死亡18件)	3.4件/100万回接種 (総計)	European Medical Agency: AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare causes of unusual blood clots with low blood platelets https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazeneca-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood
	～2021年7月4日	約5,840万回接種*のうち479件** (死亡100件) *2021年7月4日まで、**2021年6月27日まで	8.2件/100万回接種 (総計) (参考として、報告件数は2021年6月27日まで、集計期間は2021年7月4日までのデータを用いて算出)	(European Medical Agency: COVID-19 vaccine safety update Vaxzevria– July 14, 2021) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf

アストラゼネカ社ワクチン接種後の毛細血管漏出症候群について

○アストラゼネカ社のワクチン（ウイルスベクター型）において、発生状況が注視されている毛細血管漏出症候群（CLS）について、英国・欧州の状況は以下のとおり。

アストラゼネカ社のワクチンに関する英国・欧州の報告・対応状況

【英国】

- 8件のCLSに関する症例報告あり。うち、2名はCLSの既往歴あり。（2021年7月14日時点で約4,750万回接種）
- 本症例は極めて稀な再発寛解型のものであり、再発の誘因はよくわかっていない。
- 予防策として、アストラゼネカ社のワクチンはCLSの既往歴がある人に対して使用しないよう勧告。製品情報更新予定。

【欧州】

(MHRA: Coronavirus Vaccine – summary of Yellow Card reporting – July 22, 2021)

<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

- CLSをアストラゼネカ社のワクチン接種の副反応とし、CLS既往歴がある人に対しては同ワクチンの接種を禁忌とした。
- CLSを発症頻度が不明な副反応として追記し、CLSのリスクを有する患者及び医療従事者に対する注意喚起のための警告を含める形で製品情報を更新予定。
- 上記の結論は、アストラゼネカ社のワクチンを接種した後にCLSを発症したとされる14件の報告のうち、十分な情報がある6件について詳細なレビューの実施に基づく。ほとんどの症例は女性で、ワクチン接種から4日以内に発症。うち3例はCLSの既往歴を有し、そのうち1例は死亡。（2021年5月27日時点でEU/EEA及び英国で7800万回以上接種）
- アストラゼネカ社のワクチン接種後数日以内に腕や足の腫れ／むくみ、突然の体重増加などが起こった場合には、直ちに医療支援を求めるべきである。
- 引き続き本疾患の症例を監視し必要な措置を講じる予定であり、アストラゼネカ社に対してはワクチン接種後のCLS発症について想定されるメカニズムに関し更なる情報提供を依頼。

※ アストラゼネカ社ワクチン接種とCLS関連事象の因果関係については言及されていない。

(European Medical Agency: COVID-19 vaccine safety update Vaxzevria– June 18, 2021)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-june-2021_en.pdf

アストラゼネカ社ワクチン接種後のギラン・バレー症候群について

○アストラゼネカ社のワクチン（ウイルスベクター型）において、発生状況が注視されているギラン・バレー症候群（GBS）について、海外の状況は以下のとおり。

アストラゼネカ社のワクチンに関する海外の報告・対応状況

【英国】

- アストラゼネカ社ワクチン接種後の358件のGBSに関する症例報告あり。（2021年7月14日時点 約4,750万回分接種）
- 現段階では、入手可能な情報に基づき、ワクチンとの因果関係を否定も肯定もできていない。
- ワクチンに関連してGBSのリスクが増加しているかどうかを評価するために、専門家ワーキンググループからの助言を受け、これらの症例を検討中である。

(MHRA: Coronavirus Vaccine – summary of Yellow Card reporting – July 22, 2021)

<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

【欧州】

- EU/EEAから6月27日までに報告された、アストラゼネカ社ワクチン接種後のGBS症例は227例であった。（2021年6月20日時点 約5,140万回分接種）
- これらの報告はワクチン接種後に観察された事象のうち副作用が疑われたものであるが、この事象は必ずしもワクチンとの関連性や因果関係であるものとは言えず、現段階では、入手可能な情報に基づき、ワクチンとの因果関係を否定も肯定もできていない。
- 一方で、この稀な症状の深刻さを考慮し、製品情報の警告と使用上の注意のセクションに記述を追加することを推奨し、医療従事者やワクチンを接種する人々に注意喚起することとした。

(European Medical Agency: COVID-19 vaccine safety update Vaxzevria– July 14, 2021)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf

血栓症関連事象に係るアストラゼネカ社ワクチンの添付文書記載内容

- アストラゼネカ社のワクチン（バキスゼブリア筋注）の添付文書においては、血栓症関連事象について、以下のように記載されている。

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、15.1.1参照]
- 2.5 毛細血管漏出症候群の既往歴のある者[8.9、15.1.2参照]
- 2.6 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

8. 重要な基本的注意

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28日以内に発現しており、致死性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。本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血栓症の徴候を十分に精査すること。また、本剤接種後に血栓症を発現した被接種者に対しては、血小板数の評価を行うこと。血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療にあたっては、適切なガイドラインを参照すること。[2.4、11.1.2、15.1.1参照]

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、15.1.1参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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]

血小板減少症、ギラン・バレー症候群、毛細血管漏出症候群について

- 海外において、本剤接種後の副反応疑い事例として、血小板減少症、毛細血管漏出症候群及びギランバレー症候群の症例が報告されたことを踏まえ、各国の措置状況も鑑みて7月21日副反応合同部会において下記のような添付文書の改訂案が審議され、以下のように注意喚起を行っていく方針となった。

改訂前	改訂後
<p>2. 接種不適合者 (新設)</p> <p>8. 重要な基本的注意 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。</p> <p>(新設)</p> <p>11. 副反応 11.2 その他の副反応 血液：リンパ節症</p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 (新設)</p>	<p>2. 接種不適合者 <u>毛細血管漏出症候群の既往歴のある者</u></p> <p>8. 重要な基本的注意 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28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。<u>本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血栓症の徴候を十分に精査すること。また、本剤接種後に血栓症を発現した被接種者に対しては、血小板数の評価を行うこと。血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療にあたっては、適切なガイドラインを参照すること。</u> <u>本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれに毛細血管漏出症候群が報告されている。被接種者に対しては、毛細血管漏出症候群が疑われる症状（手足の浮腫、低血圧等）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。</u> <u>本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれにギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）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。</u></p> <p>11. 副反応 11.2 その他の副反応 血液：リンパ節症、<u>血小板減少</u></p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 <u>本剤との関連性は確立されていないが、海外において、本剤接種後に非常にまれに、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群が報告されている。また、これらの報告の中には、毛細血管漏出症候群の既往歴のある症例、致命的な転帰をたどった症例が含まれていた。</u></p>

論点

- 新型コロナウイルスワクチンに対する副反応疑い報告基準は、以下のように変更することとしてはどうか。

症状	期間
アナフィラキシー	4時間
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。）	28日
その他※	予防接種との関連性が高いと医師が認める期間

※ その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの

- 臨時接種の対象となった全ての新型コロナウイルスワクチンにおいて同一の報告基準としてよいか。
- 「アナフィラキシー、血小板減少を伴う血栓症」以外の症状については、引き続き「その他医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの」として、報告できることとしてはどうか。

參考資料

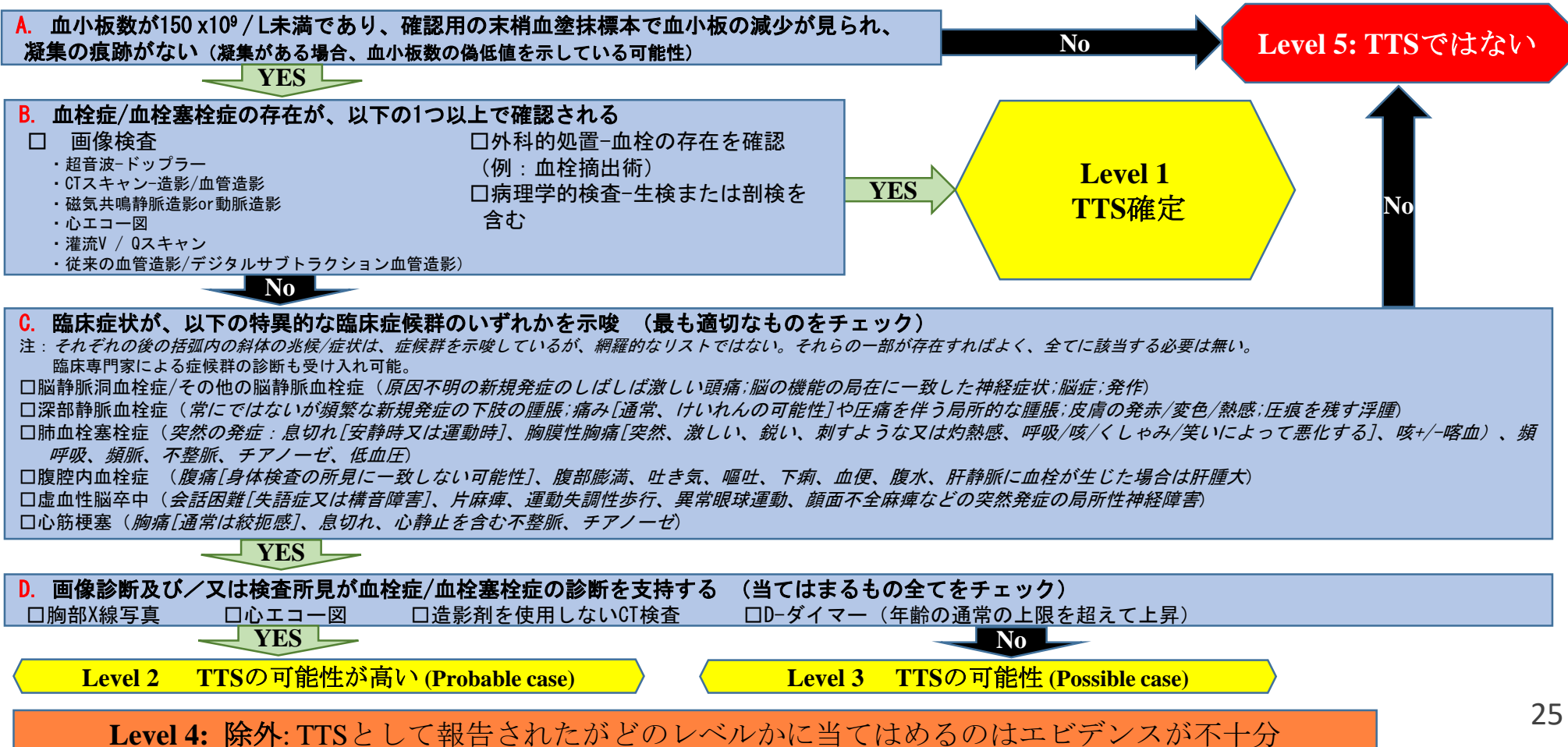
- 血栓症（血栓塞栓症を含む。）（血小板減少症を伴うものに限る。）を副反応疑い報告基準の症状に規定するにあたって、通知*の別表に症状の概要を示すことにより、本症状に係る代表的な臨床所見の有無や代表的な検査の結果の記入を頂き、報告の内容が審議会における検討に資するものとなるよう促すこととする。

症状	疾病概要・臨床所見・検査所見	症状発生までの時間
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。）	<p><u>疾病概要：</u> 脳静脈、脳静脈洞、内臓静脈等に血栓が生じる疾患であり、血小板減少を伴い、免疫学的機序が想定されている。</p> <p><u>代表的な臨床所見：</u> <input type="checkbox"/>局所症状（例：頭痛、霧視、錯乱、けいれん、息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛） <input type="checkbox"/>出血傾向（例：接種部位以外の皮膚の内出血、点状出血）</p> <p><u>代表的な検査所見：</u> <input type="checkbox"/>画像検査：静脈洞血栓、内臓静脈血栓 等 <input type="checkbox"/>血液検査：血小板数減少、凝固異常(D-ダイマー、プロトロンビン時間、フィブリノゲン) 等</p> <p><u>参考資料：</u> 日本脳卒中学会、日本血栓止血学会編 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 https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf</p>	28日

*「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」（平成25年3月30日付け健発0330第3号・薬食発0330第1号厚生労働省健康局長・厚生労働省医薬食品局長連名通知）

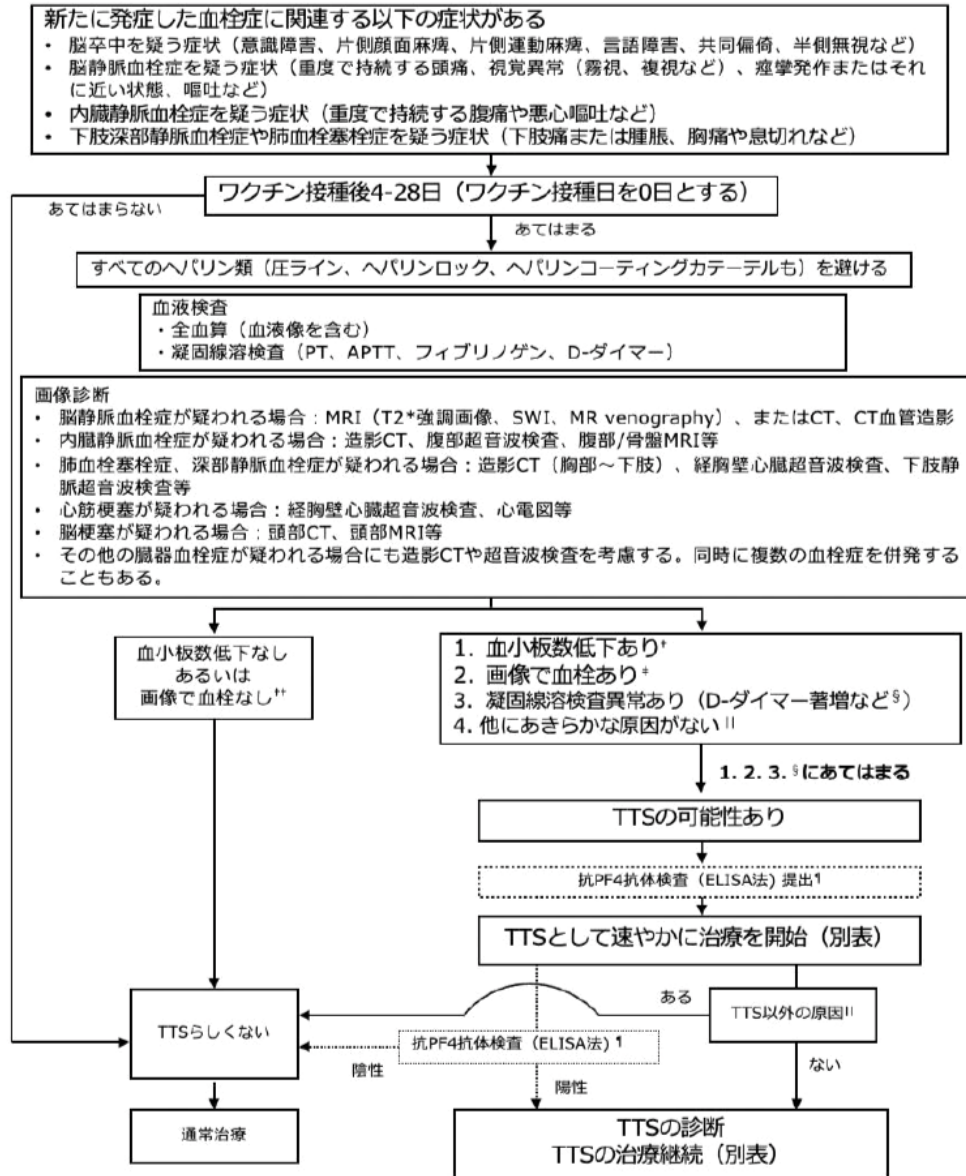
○ 血小板減少を伴う血栓症について、ブライトン分類（暫定定義）が策定されている。

- ブライトン・コラボレーションが暫定定義を提案。
 - ・（因果関係にかかわらず）症例発見のために「血小板減少症を伴う血栓症」（‘thrombosis with thrombocytopenia syndrome’ (TTS)）と呼ぶ。
 - ・血小板減少症を伴う血栓症の中間定義：急性静脈・動脈血栓症**及び**新規発症した血小板減少症の両方を呈し（血小板減少症と血栓症のブライトン症例定義の両方で確認）、ヘパリンへの最近の曝露が知られていない患者
 - ・具体的には下図のフローで確認（仮訳）



- 日本脳卒中学会、日本血栓止血学会がアストラゼネカ社ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症に関し、診断・治療の手引きを作成・公表。(https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf)

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 万/μL 未満で、3 万/μL 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、a2PI 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。

- 日本脳卒中学会、日本血栓止血学会がアストラゼネカ社ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症に関し、診断・治療の手引きを作成・公表。(https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf)

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る、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(PINR 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。



「新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの副反応等の治療に際しての医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて(依頼)」(令和3年6月2日国民健康保険中央会・社会保険診療報酬支払基金宛て厚生労働省保険局医療課事務連絡) 抜粋(略)

診療報酬請求に関する審査に当たり、**新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの副反応等の治療における薬剤の適応外使用**については、診療報酬明細書の摘要欄に記載されている投与の理由(診療の手引き、ガイドライン等(※)における現時点での知見や治療上の有益性と危険性を考慮した上で慎重に使用の適否が判断されたことなど)等も参考に、**個々の症例に応じて医学的に判断**していただくようお願いいたします(略)

(※) 日本脳卒中学会及び日本血栓止血学会による「血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き」において、ワクチン接種後の血栓症の治療等に関して紹介されています。

諸外国の使用状況 ～諸外国の接種対象年齢～

(2021年7月30日ワクチン分科会資料より)

- 英国、EU/EEA諸国（30カ国）、カナダ、アジアの主な国及びオーストラリアの年齢ごとの使用推奨の状況
 - ・ EU/EEA諸国30カ国中9カ国では、18歳以上と年齢に着目した推奨制限なし。
 - ・ EU/EEA諸国30カ国中18カ国では、薬事上の使用年齢より高い年齢層で使用推奨又は使用停止。

対象年齢	採用国数	欧米	アジア
18歳以上 (年齢に着目した推奨制限なし)	13カ国	オーストリア、クロアチア、キプロス、チェコ、ハンガリー、ラトビア (妊婦には使用推奨しない)、リトアニア、ルーマニア、スロベニア	台湾、バングラディッシュ、ネパール、ミャンマー、インドネシア、タイ、スリランカ、ベトナム、マレーシア、インド、パキスタン
30歳以上	2カ国	カナダ、ギリシア	
40歳以上	1カ国	英国	
50歳以上	4カ国	エストニア、フィンランド*、アイルランド (50～69歳) *	韓国 (初回接種を受けている場合、2回目にファイザー社ワクチンを接種可 ※6/30まで30歳以上としていた) [^]
55歳以上	3カ国	ベルギー [^] 、フランス、ルクセンブルク	
60歳以上	7カ国	ドイツ、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、アイスランド (血栓リスクを増加させるリスク因子を持たない者)、オーストラリア (接種不適当者を除く全年齢層で、初回接種を受けて重篤な副反応がない場合、2回目を接種)	
65歳以上	1カ国	スウェーデン	
69歳以上	1カ国	ポーランド [^]	
使用停止	3カ国	デンマーク (医師の説明を受けて接種を希望する者は接種可能) *、ノルウェー、スロバキア (1回目接種のみ使用停止)	
その他	3カ国	ブルガリア (60歳未満の女性で血栓リスクのある者及び血小板減少症の既往のある者には使用しない)、リヒテンシュタイン (使用していない)、マルタ (18～70歳)	

出典：EU/EEA諸国についてはECDCによる5/18時点のアストラゼネカ社ワクチン使用状況とりまとめ (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-eueea-country-recommendations-covid-19-vaccination-vaxzevria-and-scoping>) をベースに、6/14時点のワクチン接種実施状況とりまとめ (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-of-the-implementation-of-COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-14-June-2021.pdf>) を用いて、時点更新した (* は5/18時点から推奨年齢基準を下げた又は使用範囲を広げた国、[^]は推奨年齢基準を上げた国)。

①-2 副反応への対応 ～血小板減少症を伴う血栓症の報告状況～

○ イギリスにおいては40歳以上を対象に使用推奨が継続しており、7月22日公表のデータ（7月14日時点）では、血小板減少症を伴う血栓症（TTS）の報告状況は以下の通りとなっている。

	1回目	2回目	合計
アストラゼネカ社ワクチン 接種回数（※1）	2,470万回	2,280万回	4,750万回
TTS報告件数（※2）	14.8件（※3） ／100万回	1.9件 ／100万回	411件

（参考）アナフィラキシー	
786件	16.5 件／100万回

英国におけるアストラゼネカ社ワクチン接種後のTTS報告件数				
年齢	報告件数	死亡報告 件数	報告件数 ／10万回接種 （※5）	死亡報告件数 ／10万回接種 （※5）
18-29	28	7	0.9	0.23
30-39	50	11	1.1	0.25
40-49	102	11	2.2	0.23
50-59	97	20	1.5	0.30
60-69	59	9	0.3	0.05
70-79	39	7	0.5	0.08
80代以上	8	3	0.7	0.25
合計 （※4）	383	68	0.8	0.14

（参考）我が国の新型コロナウイルス感染症の陽性者における死亡率
（2021年7月28日時点）（※7）

年齢	陽性者10万人あ たりの死亡者数
10代以下	0
20-29	5
30-39	22
40-49	89
50-59	276
60-69	1,397
70-79	5,105
80代以上	14,169
年齢階級合計	1,499

性別	報告件数	死亡報告 件数
男性	198	31
女性	211	40
不明	2	0
合計	411	71

※1※2 英国における、アストラゼネカ社ワクチンの接種回数や、TTSの報告件数は、Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting Updated 22 July 2021 を参照。

※3 接種回数不明を含む

※4 年齢が不明の報告は除く

※5 EUにおけるアストラゼネカ社ワクチンの年齢別の接種回数の全年齢の接種回数（※6）に占める割合を用いて、英国における年齢別の接種回数を推計。

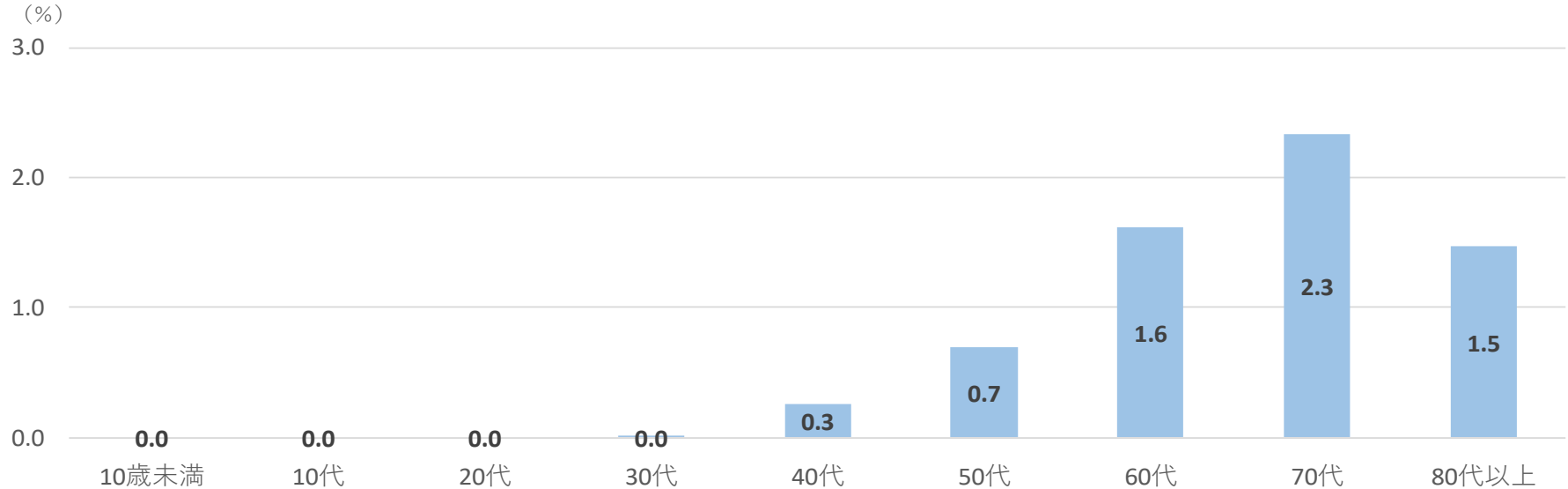
※6 Data on Covid-19 Vaccination in the EU/EEA 27 Jul 2021

※7：陽性者数は、各自治体がウェブサイトで公表している数値を積み上げた数値を基に、厚生労働省が都道府県に詳細を確認できた数値を集計したものである。死亡者数・陽性者数の「年齢階級計」には、29 都道府県に確認してもなお年齢階級が不明・非公表の者の数字を含んでいるため、各年齢階級のそれぞれの欄の数字の合計とは一致しない。

(参考) 新型コロナウイルス感染症の重症者割合について (年齢階級別)

年齢階級別重症者割合

令和3年7月28日18時時点



重症者割合 (%)、重症者数 (人)、入院治療等を要する者 (人)

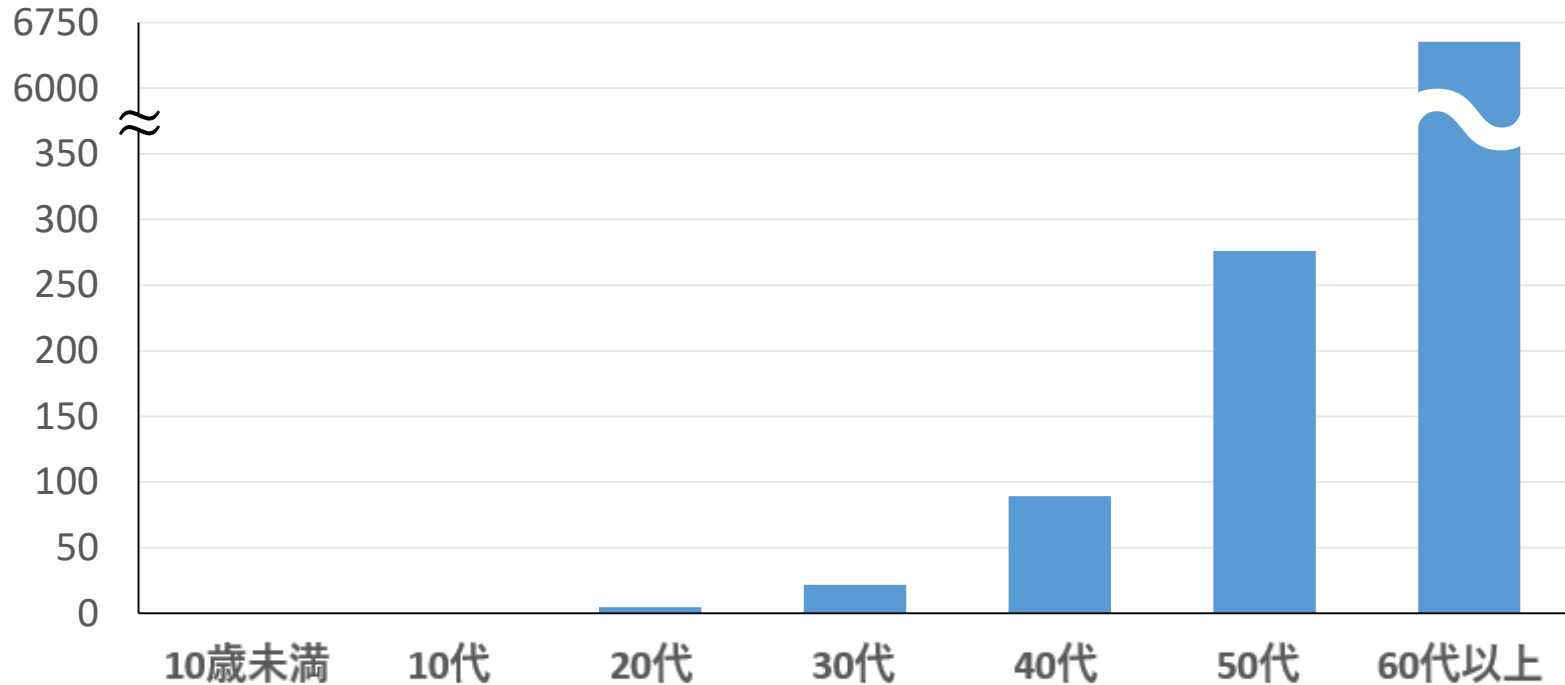
	全体	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代以上	不明	調査中	非公表
重症者割合 (%)	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.7	1.6	2.3	1.5	0.0	0.5	0.2
重症者数 (人)	414	0	0	0	1	27	65	100	137	79	0	4	1
入院治療等を要する者 (人)	70196	2547	5034	14380	9810	10374	9348	6192	5884	5390	12	821	404

【重症者割合】

年齢階級別にみた重症者数の入院治療等を要する者に対する割合

注1：現在厚労省HPで毎日更新している重症者数は、各自治体がウェブサイトで公表している数値を積み上げたものである。これに対し、本「発生動向」における重症者数は、この数値を基に、厚生労働省が都道府県に詳細を確認できた数値を集計したものであるため、両者の合計数は一致しない。

陽性者10万人あたりの死亡者数 令和3年7月28日18時時点



	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代以上	年齢階級合計
陽性者数	30,813	68,613	201,758	134,145	130,003	114,826	190,020	880,752
死亡者数	0	0	9	29	116	317	12,412	13,200
陽性者10万人あたりの死亡者数	0	0	5	22	89	276	6,532	1,499

※1：陽性者数、発症者数は、各自治体がウェブサイトで公表している数値を積み上げた数値を基に、厚生労働省が都道府県に詳細を確認できた数値を集計したものである。
※2：死亡者数・陽性者数の「年齢階級計」には、都道府県に確認してもなお年齢階級が不明・非公表の者の数字を含んでいるため、各年齢階級のそれぞれの欄の数字の合計とは一致しない。

＜参考＞海外の死亡例に関する最新の報告状況 (アストラゼネカ社ワクチン)

国	集計期間	報告件数/推定接種回数	100万回または人接種あたりの報告件数	出典・備考
英国	2021年1月4日* ～2021年7月14日	999件/約4,750万回接種 (1回目約2,470万回、2回目約2,280万回接種)	21.0件/100万回接種	MHRA Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting (MHRA 2021年7月22日) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions *集計開始日の記載がないため、報道等をもとに推定集計開始日を記載。
欧州	～2021年7月4日※	938件/約5,840万回接種	16.1件/100万回接種	COVID-19 vaccine safety update: VAXZEVRIA (EMA 2021年7月14日) https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf ※集計開始日の記載なし。

＜参考＞海外のアナフィラキシーに係る最新の報告状況について
(アストラゼネカ社ワクチン)

国	集計期間	報告件数/推定接種回数	100万回または人接種あたりの報告件数	出典・備考
英国	2021年1月4日* ～2021年7月14日	786件/約4,750 万回接種 (1回目約2,470万回、2回目約2,280万回接種)	16.5件/100万回接種	MHRA Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting (MHRA 2021年7月22日) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions *集計開始日の記載がないため、報道等をもとに推定集計開始日を記載。

アストラゼネカ社ワクチン接種後における心筋炎関連事象について

○ アストラゼネカ社ワクチンにおいて発生状況が注視されている心筋炎関連事象（心筋炎・心膜炎）について、報告状況は以下のとおりであった。

国	集計期間	報告件数/推定接種回数	100万回または人接種あたりの報告件数	出典・備考
日本		接種未開始		
英国	2021年1月4日* ～2021年7月14日	心筋炎76件** /約4,750万回接種 心膜炎126件** (1回目約2,470万回、2回目約2,280万回接種)	心筋炎 1.6件/100万回接種 心膜炎 2.7件/100万回接種	MHRA Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting (MHRA 2021年7月22日) https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions * 集計開始日の記載がないため、報道等をもとに推定集計開始日を記載。 ** その他、ウイルス性心膜炎・心内膜炎4件、細菌性心内膜炎2件、ウイルス性心筋炎1件、感染性心筋炎1件
欧州	～2021年5月末※	心筋炎38件 心膜炎47件 /約4,000万回接種	心筋炎 1.0件/100万回接種 心膜炎 1.2件/100万回接種	EMA: COVID-19 vaccines: update on ongoing evaluation of myocarditis and pericarditis https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis ※集計開始日の記載なし。

<参考> 副反応疑い報告制度における報告 (2021年2月15日審議会資料一部改編)

- 予防接種後に生じた事象に関する情報を適切に収集し、評価を行うため、ワクチンに関する情報、接種時の状況、発生した症状の概要及び転帰等について、報告するよう定めている。

報告対象

予防接種法・医薬品医療機器等法において、副反応を疑う場合の報告基準が定められている。

予防接種法に基づく報告の対象

- 予防接種を受けたことによるものと疑われる症状のうち、
 - 予防接種ごとに、副反応として起こりうる典型的な症状（対象疾病・症状・接種後の期間を国が規定）
 - 医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を要するものや、死亡・障害に至るおそれのあるもの

報告事項

- 予防接種法上の定期接種・任意接種の別：
- 患者情報：氏名又はイニシャル、性別、接種時年齢、住所、生年月日
- 報告者情報：氏名、医療機関名、電話番号、住所
- 接種場所：医療機関名、住所
- ワクチン情報：ワクチンの種類、ロット番号、製造販売業者、接種回数
- 接種の状況：接種日、出生体重、接種前の体温、家族歴、予診票での留意点
- **症状の概要：症状、発生日時、本剤との因果関係、他要因の可能性の有無概要（症状・徴候・臨床経過・診断・検査等）**
- 症状の程度：1 重い（1. 死亡、2. 障害、3. 死亡につながるおそれ、4. 障害につながるおそれ、5. 入院、6. 上記1～5に準じて重い、7. 後世代における先天性の疾病又は異常
2 重くない
- 症状の転帰：回復、軽快、未回復、後遺症、死亡、不明
- 報告者意見
- 報告回数

(別紙様式1)

報告先：(独)医薬品医療機器総合機構
FAX番号：0120-176-146

予防接種後副反応疑い報告書

予防接種法上の定期接種・任意接種の別		<input type="checkbox"/> 定期接種		<input type="checkbox"/> 任意接種		
患者 (被接種者)	氏名又はイニシャル <small>(定期の場合は氏名、任意の場合はイニシャルを記載)</small>	性別	1 男	2 女	接種時年齢	
	住所	都道府県	市区町村	生年月日	歳 月 日生	
報告者	氏名	1 接種者 2 主治医 3 その他()				
	医療機関名	電話番号				
接種場所	医療機関名					
	住所					
ワクチン	ワクチンの種類 <small>(②～④は、同時接種したものを記載)</small>	ロット番号	製造販売業者名	接種回数		
	①			① 第 期(回目)		
	②			② 第 期(回目)		
	③			③ 第 期(回目)		
接種の状況	接種日	平成 年 月 日	午前・午後 時 分	出生体重	グラム <small>(患者が乳幼児の場合に記載)</small>	
	接種前の体温	度 分	家族歴	予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近1か月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等)		
症状の概要	1 有	2 無				
	症状	定期接種の場合で次頁の報告基準に該当する場合は、ワクチンごとに該当する症状に○をしてください。 報告基準にない症状の場合又は任意接種の場合(症状名:)				
	発生日時	平成 年 月 日	午前・午後 時 分			
	本剤との因果関係	1 関連あり	2 関連なし	3 評価不能	他要因(他の疾患等)の可能性の有無	1 有 2 無
	概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)					
症状の程度	○製造販売業者への情報提供：1 有 2 無					
	1 重い	2 障害	3 死亡につながるおそれ	4 障害につながるおそれ	5 入院 病院名: 医師名: 平成 年 月 日入院 / 平成 年 月 日退院	
症状の転帰	6 上記1～5に準じて重い 7 後世代における先天性の疾病又は異常					
	1 回復	2 軽快	3 未回復	4 後遺症(症状:)	5 死亡 6 不明	
報告者意見						
報告回数	1 第1報 2 第2報 3 第3報以後					