

令和3年度第6回安全技術調査会の審議結果について

- ・ 令和3年度第6回安全技術調査の審議結果について（概要）…………… 1

【安全技術調査会 当日資料】

- ・ 資料1-1 ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限の設定について…………… 4
- ・ 資料1-2 日本赤十字社によ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…………… 8
- ・ 参考資料1-1 浜口班の議論におけるワクチン接種後の献血制限期間…………… 22
- ・ 参考資料1-2 浜口班の議論における参考資料（令和3年10月25日開催）…………… 23
- ・ 参考資料1-3 浜口班の議論における参考資料（令和3年12月6日開催）…………… 222
- ・ 参考資料1-4 浜口班の議論における参考資料（令和3年12月21日開催）…………… 282
- ・ 参考資料1-5 浜口班の議論における参考資料（令和4年2月7日開催）…………… 325
- ・ 資料2 「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」改正案（新旧対照表）…………… 348
- ・ 参考資料2-1 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（平成11年8月）…………… 358
- ・ 参考資料2-2 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

改正案…………… 365

- ・ 参考資料 2 – 3 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  
Q&A 案…………… 382

## 令和3年度第6回安全技術調査会の審議結果について（概要）

### 1 開催日時・場所

令和4年3月29日（火）10:00～12:00

日比谷国際ビルコンファレンススクエア8階 8E会議室

（東京都千代田区内幸町2-2-3 日比谷国際ビル8階）（Web会議）

### 2 出席者 ※五十音順、敬称略

#### ○安全技術調査会委員（10名）

朝比奈 靖浩、荒戸 照世、内田 恵理子、大隈 和、岡崎 仁、岡田 義昭、熊川 みどり、長村 登紀子、濱口 功、脇田 隆字（欠席 天野 景裕）

#### ○日本赤十字社（4名）

皆川 信也、宮作 麻子、宮田 茂樹、金井 慶一

#### ○参考人（2名）

水上 拓郎（国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第1室 室長）

山口 照英（金沢工業大学 加齢医工学先端技術研究所 所長）

### 3 議事概要

#### ○議題1 新型コロナウイルスのウイルスベクターワクチン接種者の採血制限について

事務局から、新型コロナウイルスのウイルスベクターワクチン接種者の採血制限について、ワクチン接種後の副反応や諸外国の採血制限の知見を整理し、接種後4週間とすべきとする研究班の見解（案1）と、ワクチン接種後のTTS/VITTの報告を踏まえて、接種後6週間とすべきとする日本赤十字社の見解（案2）の2案を提示した。

水上参考人より、研究班の見解（案1）について補足説明がなされた。

日本赤十字社より、日本赤十字社の見解（案2）の内容について説明がなされた。

以下の議論より、安全技術調査会としては案2を推すこととなった。

#### （委員からの主なご意見）

- ・ VITTの前駆症状である重篤な頭痛がかなり高頻度で起こることであれば、献血前の問診においてVITTを発症していない場合でも、直後に発症が予期される者を高確率で見つけ、採血対象外とすることができるのではないかと。
- ・ 本邦での当該ワクチン初回接種者約58,000人のうち、TTS/VITTの症例が2例報告されており、そのうちの1例が接種後39日経過してから重篤な血栓症を発症したものであり、抗PF4抗体が非常に長期間活性を有すること、それに対する反応性も宿主によって異なるということからも、ドナー保護・安全性の観点で、案2が妥当なのではないかと。血液確保の観点においても、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影響は少ないとのことなので、現時点では案1より採血制限期間が長い案2においても問題ないのではないかと。今後、ウイルスベクターワクチンが国内でも開

発されるなどして、同ワクチンが恒久的に使われるようになった場合には、再度情報を集めて採血制限期間について改めて検討していけば良いのではないかと。

- ・ 日本赤十字社が作成した資料 1-2 の献血影響数シミュレーションについて、当該ワクチン接種者の献血を制限しても安定供給に支障はない旨の説明があったが、血小板製剤は有効期間が 4 日間であり、地方の基幹病院では血小板製剤の供給状況が厳しい旨の連絡を同社から受けている。血小板製剤のドナーについては、複数回献血している方が多く、そうした方は 40 歳以上の方が多く思うので、実際には同ワクチン接種者の献血制限が血液確保に与える影響が多少あるのではないかと。
- ・ アメリカでは同ワクチン接種者の献血制限は設定されていないが、血液学会の診断基準では VITT について発症期間を接種後 42 日経過後まで設定していることから、安全確保の観点で案 2 とすべき。
- ・ 同ワクチン接種による抗 PF4 抗体の発生がレシピエントに及ぼす影響について更なる検討が必要であることも加味して、案 2 が良い。

#### ○議題 2 「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」の一部改正について

平成 11 年に発出された「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」については、AMED 研究班において最新の知見を踏まえ、改定に向けた検討が進められてきたところであった。

山口参考人より、同ガイドラインの改正案及び Q&A 案について説明がなされた。

委員からの意見を事務局において取り纏めることとすることで、同ガイドラインの改正案が委員より了承された。また、Q&A 案については、委員からの意見を踏まえて、山口参考人と相談しながら修正し、最終案の文言については座長に一任されることとなった。

(委員からの主なご意見)

- ・ 「1 序論 1.3 感染性因子」において、血漿分画製剤の安全性確保の上で問題になりうる主なウイルスとして HTLV-1 が追加されているが、通常プラズマを介しては感染しないウイルスなので、あえて追記する必要は無いのではないかと。
- ・ 「3 製造及び検査」において、「脂質膜を持たないウイルスの除去・不活化については、頑健性の高いウイルスクリアランス工程を少なくとも 1 工程導入することが望ましい」と記載されているが、ウイルス除去膜又は液状加熱を導入しているメーカーが多く、頑健性の高い工程が 1 つは含まれていると考えられることから、「望ましい」よりも強い表現である「導入すること」又は「導入することに努めること」の方が良い。
- ・ 「3 製造及び検査 3.2 中間血漿分画物（中間原料）の管理」において、「製剤の製造業者が原料の受け入れ試験として適切なウイルス検査を実施する必要がある。ただし、中間原料製造業者により、既に適切なウイルス検査が実施されており、その詳細を確認できる場合はその限りではない。なお、当該中間原料については、中間原料製造業者により、既に適切な試験が行われている必要がある。」とあるが、「ウイルス検査」と「試験」が同じものを指しているのか、異なるものを指しているのかが分かりにくいので修

文するか、Q&Aにて適切な説明をするのが良いのではないか。

- ・ 「4 ウイルスクリアランス試験 4.3 ウイルスクリアランス試験の設計」において、「クロマトグラフについては」と記載されているが、続く内容に pH や温度の話題が含まれているため、「クロマトグラフィ工程については」という記載の方が分かりやすいのではないか。
- ・ 「4 ウイルスクリアランス試験 4.3 ウイルスクリアランス試験の設計 (1)」において、「機序の異なる 2 つ以上の工程を採用するよう検討することが望ましい」とあるが、ノーエンベロープウイルスについても、1log を超えるような除去・不活化工程が既に実際に導入されている。また、平成 11 年のガイドライン制定時から「望ましい」という記載であり、年月が経過する中で各メーカーも検討を加えていることもあり、「望ましい」よりも強い表現である「努める」の方が良いのではないか。
- ・ 「4 ウイルスクリアランス試験 4.4 ウイルスクリアランス能の評価 4.4.3 データの解釈上留意すべき事項 (6) 製造工程でのウイルスの挙動」の最終文の内容は「したがって」で始まっているが、その前の記載のうち、どの内容を受けているのかが分かりにくいので、HEV の記載の前で文章を一度切り、HEV の記載から「したがって」以下の内容までをつなげて 1 文とした方が分かりやすいのではないか。

以上

令和4年3月29日  
血液事業部会安全技術調査会

ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限の設定について

1. 新型コロナウイルスワクチンに対する対応についてのこれまでの経緯
  - 新型コロナウイルスワクチン接種と採血制限については、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）で整理した知見を踏まえて、安全技術調査会で議論し対応方針を定めてきたところ。
  - 令和3年2月12日の安全技術調査会では、全ての種類の新型コロナワクチンについて、生ワクチンと同じく接種後4週間を採血制限期間とすると献血者の安全性及び血液製剤の安全性を勘案しても問題無いであろうとする意見を暫定的にまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。
  - 令和3年4月27日の安全技術調査会において、メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン接種後の採血制限については、血液製剤の安全性の観点からは不活化ワクチンと同様に整理する（接種後24時間）ことが可能と考えられるが、献血者の安全確保の観点から、接種後の発熱等が多く認められている期間を考慮し、以下のようにすることとされた。

mRNA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
mRNAワクチン (ファイザー社、モデルナ社)	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、アナフィラキシーを含むアレルギー疾患については発現後1年間又は治療中である場合、及び発熱については37.5℃以上の発熱がある場合には、別途実施する問診において採血の対象から省かれる）。

- 今般、本邦においてウイルスベクターワクチン接種も進められていることから、浜口班において改めて知見の収集・整理を行うとともに、日本赤十字社の見解も確認し、当該ワクチンの採血制限について対応方針を定めることとしたい。

## 2. 浜口班の見解

- 浜口班においては、令和3年12月6日、令和3年12月21日、令和4年2月7日に研究班会議を開催し、アストラゼネカ社のウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア筋注）の副反応や採血制限について知見を整理し、以下（案1）をとりまとめた。

### 【案1】

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
ウイルスベクターワクチン （アストラゼネカ社）	接種後4週間*

※頭痛等の血栓塞栓症の存在を示唆する自覚症状や過去に血栓症の既往がある場合は採血を見合わせる。

### （浜口班で整理した知見の抜粋）

- ・ 令和3年12月に報告されたアストラゼネカ社のウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア筋注）に関する中間報告においては、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回目より初回接種時に多いことから、接種後48時間の採血制限を設けることで、献血者の一定の安全性は確保できると想定される。
- ・ 一方で、ウイルスベクターワクチンで非常に稀に発生しているTTS/VITT（血小板減少症候群／ワクチン誘発性免疫血栓性血小板減少症）に関しては、若年層で頻度が高いことから、英国では令和3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。
- ・ 本邦ではウイルスベクターワクチンの接種対象を40歳以上に絞っていることから、TTS/VITTの発生頻度は海外よりも更に低いことが想定されるものの、令和4年1月2日時点（初回接種約58,120人、2回目接種57,381人接種後）で初回接種後の2例の疑い症例が医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告されている。なお、ウイルスベクターワクチンによるTTS/VITTの発生頻度は、英国で1/67,302（初回）、1/518,181（2回目）、米国では1/583,000（初回）とされている。
- ・ TTS/VITT事例報告（令和3年3月）後も、世界各国のウイルスベクターワクチン接種後の採血制限は変わっておらず、無制限（米国・カナダ）、48時間（英国）、14日～28日（欧州各国）、4週間（シンガポール）と概ね4週間以内となっている。

- ・ また、欧州疾病予防管理センター（E C D C）、International Plasma Fractionation Association（I P F A）も T T S / V I T T には関心をもちつつも、令和4年2月7日時点で献血希望者に対する採血基準の変更をする必要はないという意見である。
- ・ T T S / V I T T の原因の一つとして抗 P F 4 抗体産生の関与が疑われているが、殆どのケースが3～4週間以内に発生しており、現時点でウイルスベクターワクチン接種者の血液に抗 P F 4 抗体が混入するリスクは低いことから、4週間の採血制限により献血血液の安全性は確保できると考えられる。
- ・ 一方で、抗 P F 4 抗体の血小板活性は微量でも存在し、T T S / V I T T 発症後12週まで続くという報告もある。しかしながら、T T S / V I T T 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を考慮すると、概ね海外で取られている対応に準じ4週間の採血制限を設定しつつ、問診時に頭痛等の副反応の有無に加えて過去に血栓症等の既往がないか等を含めて確認することで、リスクの軽減を図ることが可能であると考える。
- ・ 引き続き T T S / V I T T の発生頻度、抗 P F 4 抗体との関わりを含め詳細な検討が必要である。

### 3. 日本赤十字社の見解

- 日本赤十字社においても、国内外におけるウイルスベクターワクチン接種による T T S / V I T T の報告を踏まえ、(案2)を提案したいと承知。

#### 【案2】

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
ウイルスベクターワクチン (アストラゼネカ社)	接種後6週間*

※ T T S / V I T T を発症した又は発症が疑われる場合には、採血を不可とする。

#### (日本赤十字社の見解)

- ・ バキサゼブリア筋注の添付文書や適正使用ガイドにおいては、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ものの、英国からの報告(N Engl J Med 2021; 385: 1680-9)によれば、T T S / V I T T については、接種後6週間までに血栓塞栓症の存在を示唆する自覚症状(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。



- ・ 一方で、T T S / V I T T の病因となると考えられている抗 P F 4 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、その後減衰し約 16 週間後には消失すると推察される。そのため、ワクチン接種後 4 日 ~ 3 週間程度が T T S / V I T T の好発時期となっており、発症は 42 日目程度までの報告が大多数を占める。
- ・ また、日本の T T S / V I T T に関する現状のデータでは、海外の報告と比較して様相が異なり、より頻度が高い、長期間（接種後 40 日程度）影響を与え、重篤な可能性が示唆される。
- ・ 以上を踏まえると、ワクチン接種後 42 日目程度までは患者の持つ抗 P F 4 抗体の血小板活性化能は、患者に症状が顕在化し得る程の強さを持続しているものと考えられる。
- ・ T T S / V I T T 発症に係る免疫学的機序、無症候者に対する問診の限界、ならびに、血小板活性化能を持つ抗 P F 4 抗体が血液製剤に混入する可能性が排除できないことによる受血者の健康（血液製剤の安全性）への影響等を総合的に勘案し、ウイルスベクターワクチン接種者の採血制限については 6 週間程度とすることが適切であると考えます。
- ・ なお、ウイルスベクターワクチンの本邦における接種の規模やペースが現状程度であれば、血液確保への影響については 0.1% 未満と推定され軽微であると考えられる。

#### 4. 対応方針

- 以上の議論等から、現段階におけるウイルスベクターワクチンについての知見を踏まえ、献血者の安全性及び血液製剤の安全性を総合的に勘案した上で、安全技術調査会として、ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限を案 1 又は案 2 とするかをご審議いただきたい。

なお、ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限については、引き続き知見を収集し、必要があれば採血制限の期間等について再考することも必要と考える。

# 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

日本赤十字社 血液事業本部

# 新型コロナウイルスに対するアストラゼネカ社製組換えウイルスベクターワクチン接種者の採血制限期間の検討にあたっての考慮すべき点

## • 「献血者の安全性」


✓「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。

## • 「血液製剤の安全性」

✓アストラゼネカ社製ワクチン接種後の重篤な有害事象として、当該ワクチンの接種により誘導された免疫応答による血栓性血小板減少症 (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: VITT)があり、これを引き起こす抗PF4抗体が血液製剤の安全性に与える影響を考慮する必要がある。

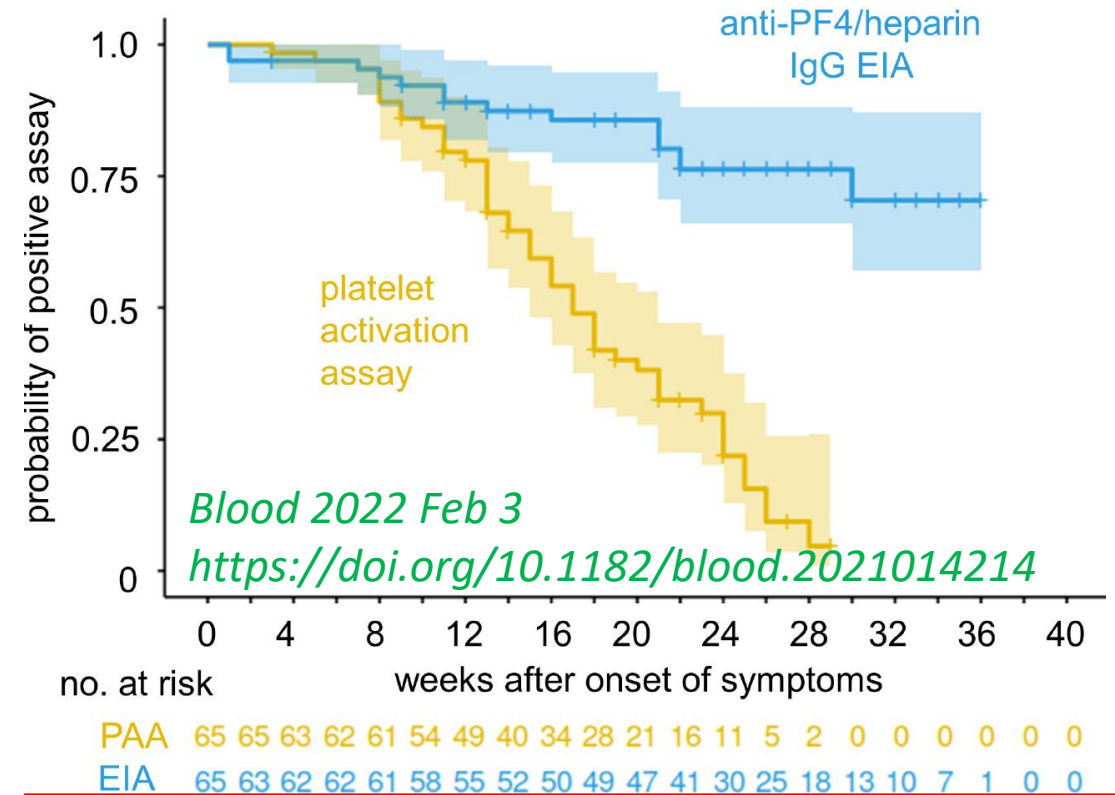
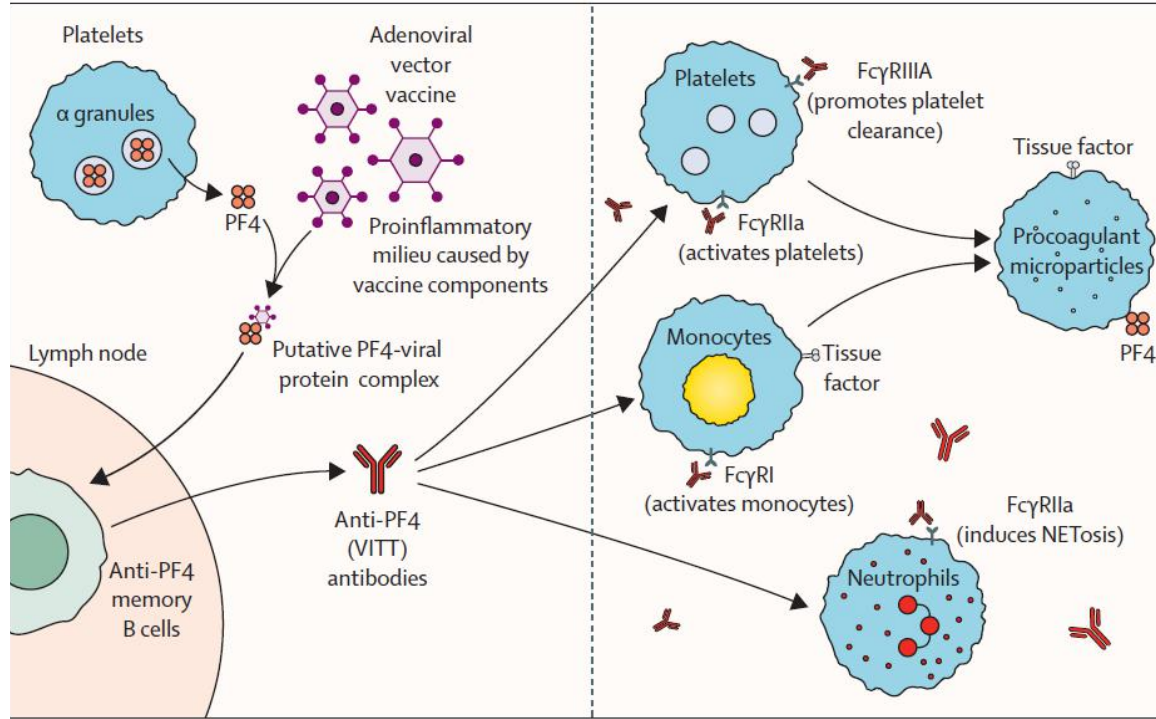
## • 「血液確保への影響」

✓アストラゼネカ社製ワクチンは、本邦において接種者が非常に少ないことに加え、対象者が限定されている(mRNAワクチンの接種が適さない方など)。

 「献血者の安全性」や「血液確保への影響」に加え、本ワクチン固有の特性を踏まえ、「血液製剤の安全性」への影響にも着目し、慎重に採血制限期間を検討する必要があると考える。

# ワクチン接種によって誘導された免疫応答による血栓性血小板減少症 (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: VITT)の病因

*Lancet Hematology 2021; 9: 73-80*



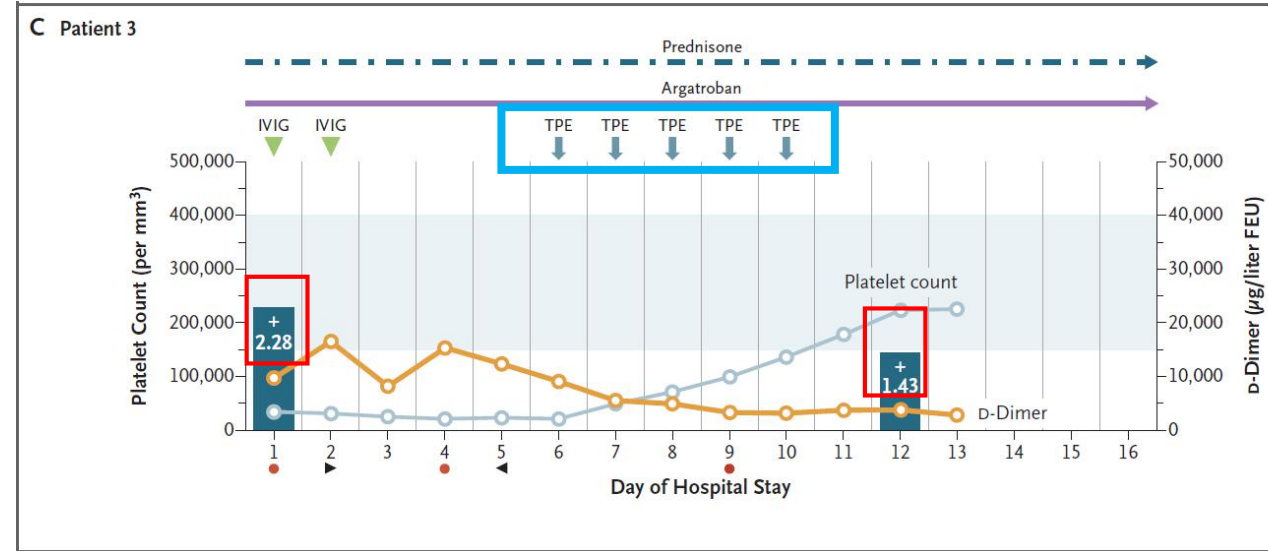
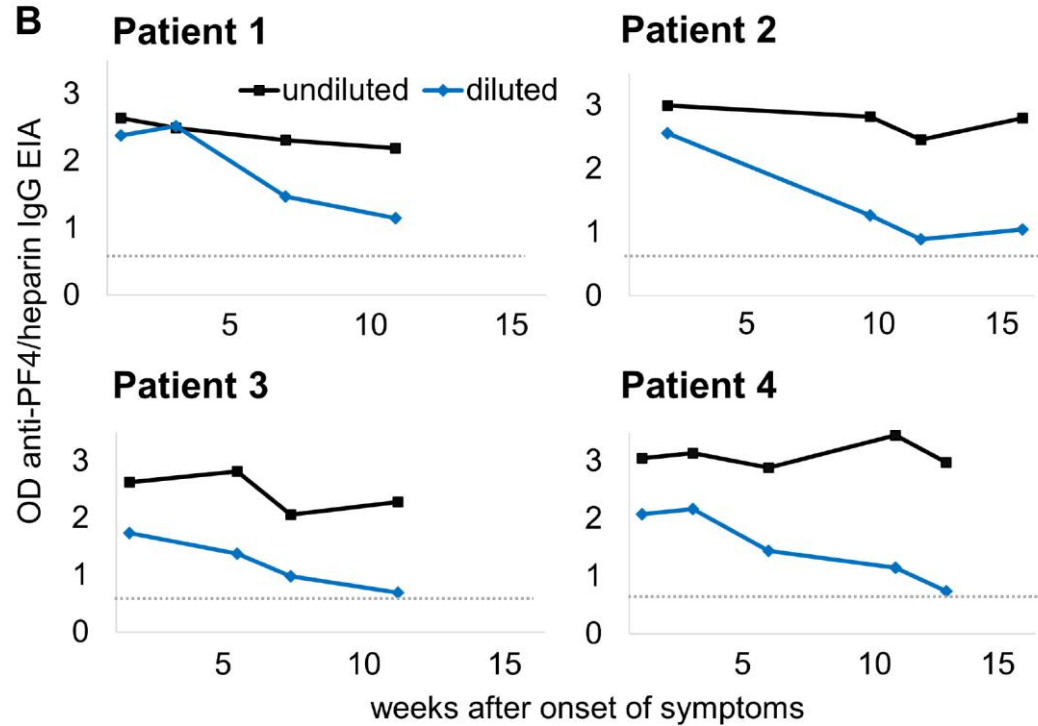
- 抗 PF4 抗体を生成するB-cellは健常時から各人が有しており、ワクチン接種や炎症等により免疫寛容が解除され、ワクチン接種者のある一定頻度 (AZワクチンで8%\*) に抗PF4抗体が生成される。
- 抗PF4抗体の中の一部に非常に強い血小板活性化能をもつ抗体 (IgG) が存在し、それらの抗体は、血小板、単球、好中球を活性化させ、Procoagulant活性に富むマイクロパーティクルの放出、組織因子の発現などにより、トロンビンの過剰産生を生み、血小板減少、血栓塞栓症を来す。 (\*: Blood 2021 Jul 29;138(4):299-303)

- 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 16 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。

# Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)の病因となる抗PF4抗体の抗体価ならびに血小板活性化能

Blood 2022 Feb 3 <https://doi.org/10.1182/blood.2021014214>

NEJM 2021; 385; 9



VITT患者の検体を、4000倍 (Patients 1-3) もしくは2000倍 (Patient 4) に希釈しても、発症直後は、非常に高い抗体価を示した。

VITT患者において、高用量IVIgを2日間投与の治療を受けたものの、血小板減少、D-dimer高値が持続し、血栓症の増悪を認めため、血漿交換を施行した症例の報告。血漿交換を5日間連続した後でも、抗PF4抗体価は高く、血小板活性化能を保持していた。

## 血液製剤の安全性への影響

VITT発症直前の方が献血し、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と考えられる。

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

3 June 2021



注:TTSとVITTは同義語

The occurrence of TTS following administration of some non-replicating viral vector COVID-19 vaccines may have consequences for the safety of SoHO donors and SoHO supply and therefore poses the following risks:

- risk of bleeding from the venepuncture site in asymptomatic whole blood and plasma donors in the early phase of TTS;
- risk of passive transfer of platelet antibodies from a donor with TTS to transfusion recipient leading to thrombocytopenia;
- risk of transmitting passenger leukocytes through the transplanted organ donated by a deceased donor with TTS. Such passenger lymphocytes can trigger immune thrombocytopenia in the recipient.

thrombocytopenia is unknown, but preliminary data show that this is a rare event. The estimated incidence following the Vaxzevria vaccine in the UK is 9.3 cases per million doses [44]. The link between TTS and vaccines (Vaxzevria and COVID-19 Vaccine Janssen) is characterised as possible [18,26]. The timing of the onset and the dynamics of platelet depletion before the thrombotic event are unknown. However, clinically manifested cases of TTS in the EU/EEA occurred 0–16 days after vaccination with Vaxzevria [20]. No cases of bleeding from the venepuncture site due to post-vaccination thrombocytopenia in blood or plasma donors have been reported. Given the above evidence and the increased public awareness of TTS, which allows for earlier identification and treatment, the likelihood of whole blood and plasma donation by asymptomatic individuals in the early phase of TTS is estimated to be very low.

# Organ transplantation from deceased donors with vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia. *Am J Transplant.* 2021;21:4095–4097.

- アストラゼネカワクチン初回投与でVITTを発症し、亡くなった13症例からの臓器移植(2021年1月28日から4月9日まで)
- ドナー10症例から、26人へ27臓器が移植された。
- 移植後19日(中央値)追跡した結果、78%(21/27)の移植臓器は機能した。
- 移植後6名のレシピエントで、移植後9日以内に、7つの重大な血栓症もしくは出血の有害事象が発生した。
  - ✓ 4つの臓器の動脈もしくは静脈血栓症
  - ✓ 3症例では出血
- 結果として3名のレシピエントでは、臓器の不生着(2つの肝臓、1つの腎臓)で再摘出し、1名死亡。
- 肝臓移植を受けたレシピエントで移植後3日から22日の間に、抗PF4抗体が検出された。
- 発生原因としては2つのメカニズムが推定されている。
  - ✓ 移植片が抗PF4抗体によって血管内皮の障害や凝固異常をきたしやすくなっていた。
  - ✓ 抗PF4抗体を産生するリンパ球が移植片と共にレシピエントに移行し、レシピエント内でその後リンパ球が活性化され、抗PF4抗体が産生されるようになったpassenger lymphocyte syndromeによるものと推定。

~~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.~~

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.

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.

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.

## Change Notification UK National Blood Services No. 11 - 2021

### Coronavirus Vaccination

#### These changes apply to the Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Donor Selection Guidelines

Please amend the following sections of this entry:

<i>Obligatory:</i>	<p><b>a) Recipients of a COVID-19 vaccine in the UK vaccination programme</b></p> <p><b>Must not donate if:</b></p> <p>i) Less than <del>14 seven</del> days after the last immunization <del>was given</del> if the vaccine given was nucleic acid (mRNA) vaccine.</p> <p><del>ii) If donor felt unwell after vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</del></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, <del>must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</del> 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>
--------------------	---

英国において、2021年5月に骨髄ならびに末梢血幹細胞移植のドナーについて、ウイルスベクターワクチン接種後の幹細胞提供は、接種後7日以降から、28日以降に提供不可期間が延長された。

GCSF投与は、血栓症や血小板減少につながる炎症を引き起こす可能性がある。よって、GCSF投与は、VITT発症につながる免疫応答を悪化させる理論的リスクが存在するため、ドナー保護の観点からも、28日に延長した。

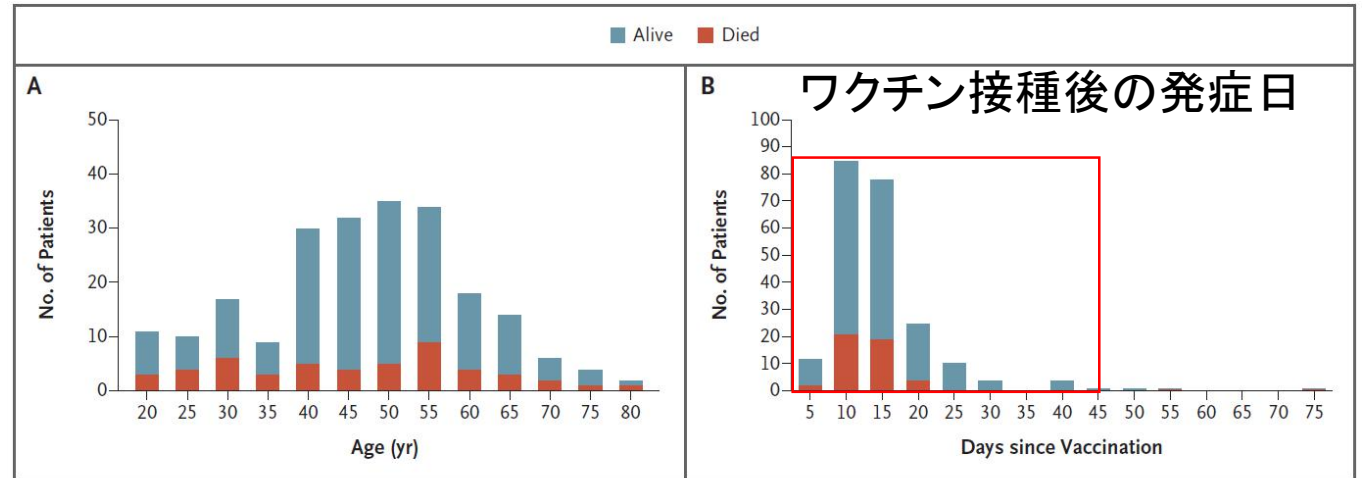


# Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis

Pavord S, et al. NEJM DOI: 10.1056/NEJMod2109908

**Table 1.** Case Definition Criteria for Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT), According to an Expert Hematology Panel.\*

Type of VITT	Description
Definite VITT	All five of the following criteria: <u>Onset of symptoms 5–30 days after vaccination against SARS-CoV-2 (or ≤42 days in patients with isolated deep-vein thrombosis or pulmonary embolism)</u> Presence of thrombosis Thrombocytopenia (platelet count <150,000 per cubic millimeter) D-dimer level >4000 FEU Positive anti-PF4 antibodies on ELISA
Probable VITT	D-dimer level >4000 FEU but one criterion not met (timing, thrombosis, thrombocytopenia, or anti-PF4 antibodies) or D-dimer level unknown or 2000–4000 FEU and all other criteria met



発症時の血小板数は、必ずしも重度の血小板減少症を呈していない

Figure 2. Sites of Disease in 220 Patients with Definite or Probable VITT.

- SARS-CoV-2のspike glycoprotein遺伝子を導入した組換えウイルスベクターワクチン(ChAdOx1 nCoV-19: AstraZeneca)投与後に、VITTを発症した患者の前向き登録調査。
- イギリスで2021年3月22日から6月6日まで実施。
- 294症例が登録され、Definite 170症例、Probable 50症例の VITTを解析
- **すべてChAdOx1 nCoV-19ワクチンの初回投与後に発症。**
- **若年者の発症が多く、50歳未満での発症率は1:50,000。全体の死亡割合は、22%。**

- ワクチン接種後5-48日(中央値14日)に発症。
- **脳静脈血栓、腹腔内静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、冠動脈血栓、脳動脈血栓など、多彩な血栓塞栓症を発症**

# Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia

アメリカ血液学会 (American Society of Hematology)  
COVID-19 RESOURCES

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

Note: Please review **ASH's disclaimer** regarding the use of the following information. While we regularly review and update the links, resources, and FAQs posted on this site to reflect the best information available at a given point in time, the COVID-19 pandemic is a rapidly evolving global health crisis. Please take note of the dates of update and last review for each published FAQ. **X**

(Version 1.8; last updated January 28, 2022)

*Input from James B. Bussel, MD; Jean M. Connors, MD; Douglas B. Cines, MD; Cynthia E. Dunbar, MD; Laura C. Michaelis, MD; Lisa Baumann Kreuziger, MD; Agnes Y. Y. Lee, MD, MSc; and Ingrid Pabinger-Fasching, MD.*

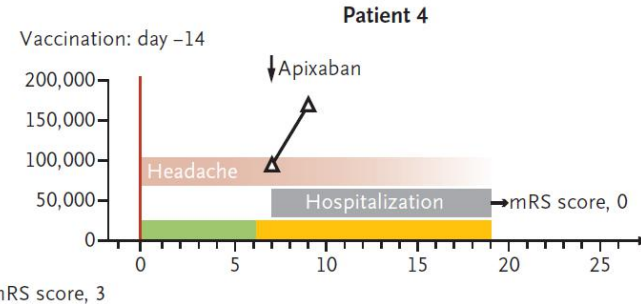
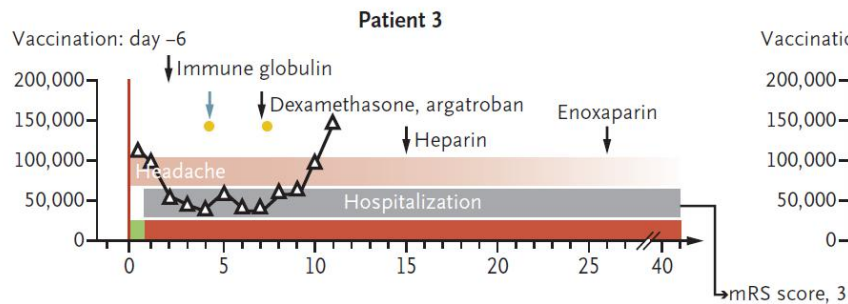
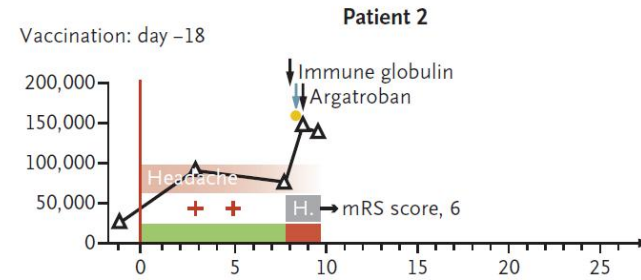
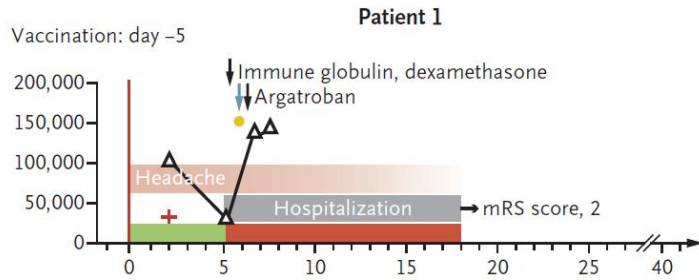
## Key Takeaways

### Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)

- **Definitive Diagnosis** (must meet all five criteria):
  1. COVID vaccine 4 to 42 days prior to symptom onset<sup>#</sup>
  2. Any venous or arterial thrombosis (often cerebral or abdominal)
  3. Thrombocytopenia (platelet count < 150 x 10<sup>9</sup>/L)<sup>\*</sup>
  4. Positive PF4 "HIT" (heparin-induced thrombocytopenia) ELISA
  5. Markedly elevated D-dimer (> 4 times upper limit of normal)

# Asymptomatic individual in the early phase of VITT or pre-VITT

## Vaccine-induced thrombocytopenia with severe headache *NEJM 2021; 385: 22*



## VITT without thrombosis

VITTの症例の中で、血小板減少のみで診断された症例の割合

- June 3, 2021; NEJM 384: 22  
0/11 (0%)
- June 10, 2021; NEJM 384; 23  
1/23 (4.3%)
- October 28, 2021; NEJM 385; 18  
6/220 (2.7%)
- November 4, 2021; NEJM 385; 19  
5/35 (14.3%)

- CVST(脳静脈洞血栓症)を伴わず、重度の頭痛のみで発症した11症例の報告
- 11症例中、2症例だけが、入院時にVITTの診断基準をみたしていた。
- VITT発症に先行して、血小板減少、D-dimerの上昇、抗PF4抗体高値
- **VITT発症の数日前からすでに強い抗PF4抗体を保持する可能性を示唆**

「VITTの発症直前、もしくは発症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、献血者の血中に存在する抗PF4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。 17

# 各国における vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) の発症頻度

*Lancet Hematology 2021; 9: 73-80*

Norway

1 / 26,000

英国

1 / 67,302 (初回接種)

1 / 518,181 (2回目接種)

1 / 100,000 (50歳以上:初回接種)

1 / 50,000 (49歳未満:初回接種)

米国 (Johnson & Johnson ワクチン接種者)

1 / 583,000

*Ann Intern Med. 2022 Jan 18;M21-4502. doi: 10.7326/M21-4502*

米国 (Johnson & Johnson ワクチン接種者)

1 / 263,000

※ アストラゼネカ社製ワクチン: 2回接種    Johnson & Johnson社製ワクチン: 1回接種

新型コロナウイルスワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症疑いとして

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) 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 <sup>注1</sup>	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 <sup>注2</sup>	2件/115,653回接種	17.3件

注:「No」は、新型コロナウイルス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。新型コロナウイルス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)	重篤度 (報告医評価)	転帰日	転帰内容	専門家の因果関係評価 注: TTSの場合は、ワクチンとTTS症例としての評価。TTS以外の場合は、ワクチンと症状との評価。	専門家のプライトン分類レベル 注: TTSの場合は、ワクチンとTTS症例としての評価。TTS以外の場合は、ワクチンと症状との評価。	専門家の意見	備考	
30699	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/10 2021/09/10	7	バキスゼブリア筋注	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へます。 造影CTによる画像所見において血栓症(静脈洞、門脈)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、臨床バキスゼブリア投与による既知の副反応であるTTSを発症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	バキスゼブリア筋注	アストラゼネカ	不明	1回目	当院で接種は行っていません。「予診票での留意点」は正しく「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」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日後に腹痛、嘔吐、下痢、血便。40日後に心肺停止。造影CTで上腸間膜動脈閉塞症、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得られたが、意識障害遷延。抗PF4抗体(ELISA法)で陽性、経過中、D-dimer最高60.0 μg/mL、Plt最低5.1万。TTSを発症した蓋然性が高いと考へる。HITや抗リン脂質抗体症候群は除外できている。ワクチン接種後に発症した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、リスク因子は喫煙のみ、抗PF4抗体(ELISA法)陽性もふまえると因果関係はありと考へる。		

39日後に腹痛、嘔吐、下痢、血便。40日後に心肺停止。造影CTで上腸間膜動脈閉塞症、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得られたが、意識障害遷延。抗PF4抗体(ELISA法)で陽性、経過中、D-dimer最高60.0 μg/mL、Plt最低5.1万。TTSを発症した蓋然性が高いと考へる。HITや抗リン脂質抗体症候群は除外できている。ワクチン接種後に発症した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、リスク因子は喫煙のみ、抗PF4抗体(ELISA法)陽性もふまえると因果関係はありと考へる。

※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、バキスゼブリア筋注: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。

日本のVITTに関する現状のデータでは、症例数が少ないため明確な議論ができないものの、海外の報告と比較して様相が異なり、より頻度が高い、長期間(接種後40日程度)影響を与え、重篤な可能性が示唆される。

# 献血影響数シミュレーション

## 試算対象者

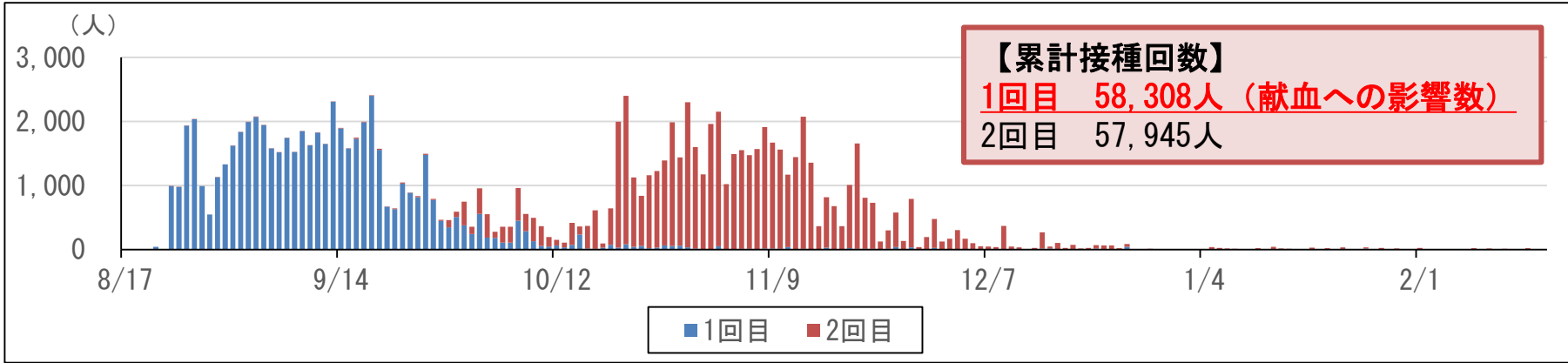
献血可能年齢人口（16歳以上69歳以下）  
**8,002万人**

※ 平成27年国勢調査に基づく令和3年度人口から算出

➡ 本ワクチンは原則40歳以上の方に接種を行うこと、70歳以上の高齢者への接種はmRNAワクチンで完了したと仮定し、本ワクチン接種者はすべて献血可能年齢に該当する想定で試算する。

### 【アストラゼネカ社製ワクチン接種回数の推移】

※ 首相官邸HPに掲載された日別接種実績（令和4年2月18日公表）



献血可能人口に占める割合は0.1%にも満たない。(0.07%)

本ワクチン接種者からの献血を制限している現状においても、血液製剤の安定供給に支障がない点に鑑みると、血液確保への影響は極めて軽微であると考える。

# 日本赤十字社からの提案

- アストラゼネカ社製ウイルスベクターワクチンにおける特異的な有害事象である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、ならびに、血小板活性化能をもつ抗PF4抗体が血液製剤に混入する可能性が排除できないことによる受血者の健康（血液製剤の安全性）への影響等を総合的に勘案した結果、献血者ならびに血液製剤の安全性を最優先に配慮すべきと考え、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ことが適切であると判断した。
- 血液確保への影響については、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、軽微（0.1%未満）であると考えられる。

## ■原則

接種後6週間(42日)経過後

- 接種後にVITTを発症した又発症が疑われる場合  
当面は受入不可とする。

ワクチン接種後の献血制限期間

製剤の種類	制限期間
日本脳炎ワクチン A型肝炎ワクチン 狂犬病ワクチン コレラワクチン 肺炎球菌ワクチン 百日ぜきワクチン ワイル病秋やみ混合ワクチン 子宮頸がんワクチン 不活化ポリオワクチン 破傷風トキソイド ジフテリアトキソイド 髄膜炎菌ワクチン など	24 時間
B型肝炎ワクチン	2 週間
グロブリン製剤+B型肝炎ワクチン	6 ヶ月
発症予防のための狂犬病ワクチン	1 年
黄熱病ワクチン 生ポリオワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン 水痘・帯状疱疹ワクチン BCG ワクチン 腸チフス・パラチフスワクチン など	4 週間

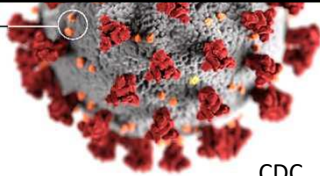


令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

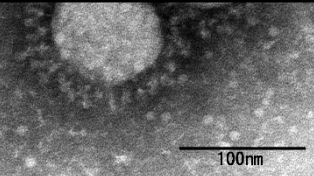
## 新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期 の重点的調査 (コホート調査)

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 (合同開催)	資料 2
S protein		
M protein		
2021(令和3)年10月22日		



COVID-19 CDC



100nm

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 (15)



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 先任准教授

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 2021/10/22



# 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）

リスクコミュニケーションの一環として治験と同様の方法で、安全性情報を収集し、厚労省の専門家会議を通じて、国民の皆様に本ワクチンの安全性情報を発信することを目的とする。免疫を惹起することに伴う発熱、倦怠感などの副反応疑いの情報を正確に把握し、医療機関の業務と両立したワクチン接種が遂行できるように情報発信する。

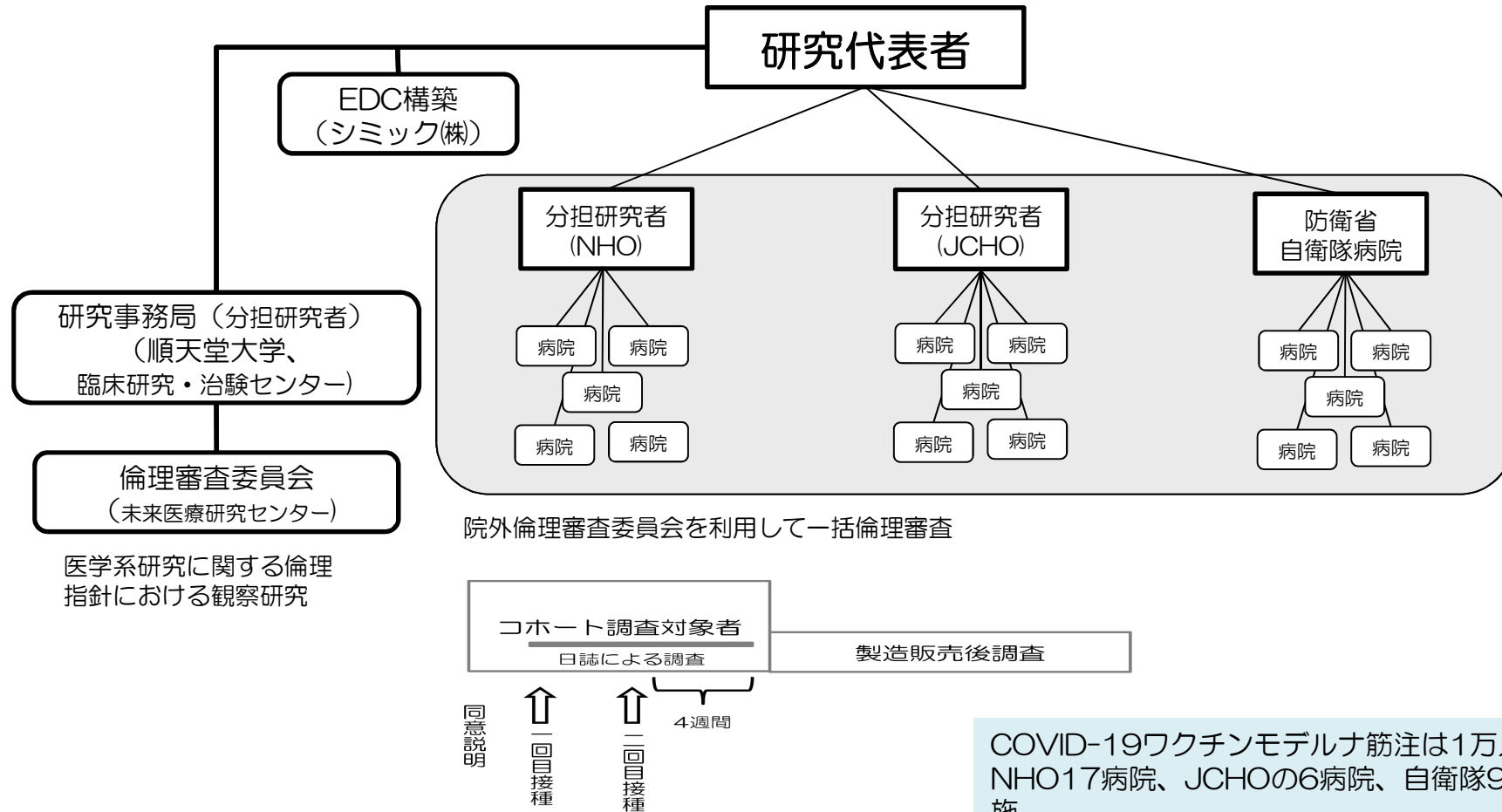
調査内容：SARS-CoV-2 ワクチン接種者の最終接種4週間までの安全性

- 体温、接種部位反応、全身反応（日誌）
- 主たる目的は副反応疑い、重篤なAE（因果関係問わず）のコホート調査による頻度調査
- NHO、JCHO、JOHASの職員（コミナティ筋注）
- 自衛隊職員（COVID-19ワクチンモデルナ筋注）
- アストラゼネカ社ワクチンの接種を特に希望し、かつ調査を行うことに同意する方（バキスゼブリア筋注）
- 2万人調査すると0.015%（6,700人に一人）発現する副反応疑いが95%の可能性で捕捉できる（1万人なら0.03%、3,350人に一人）。



ワクチン接種者を対象とする前向き観察研究

# COVID-19ワクチンモデルナ筋注 コホート調査実施体制



COVID-19ワクチンモデルナ筋注は1万人程度、NHO17病院、JCHOの6病院、自衛隊9施設で実施

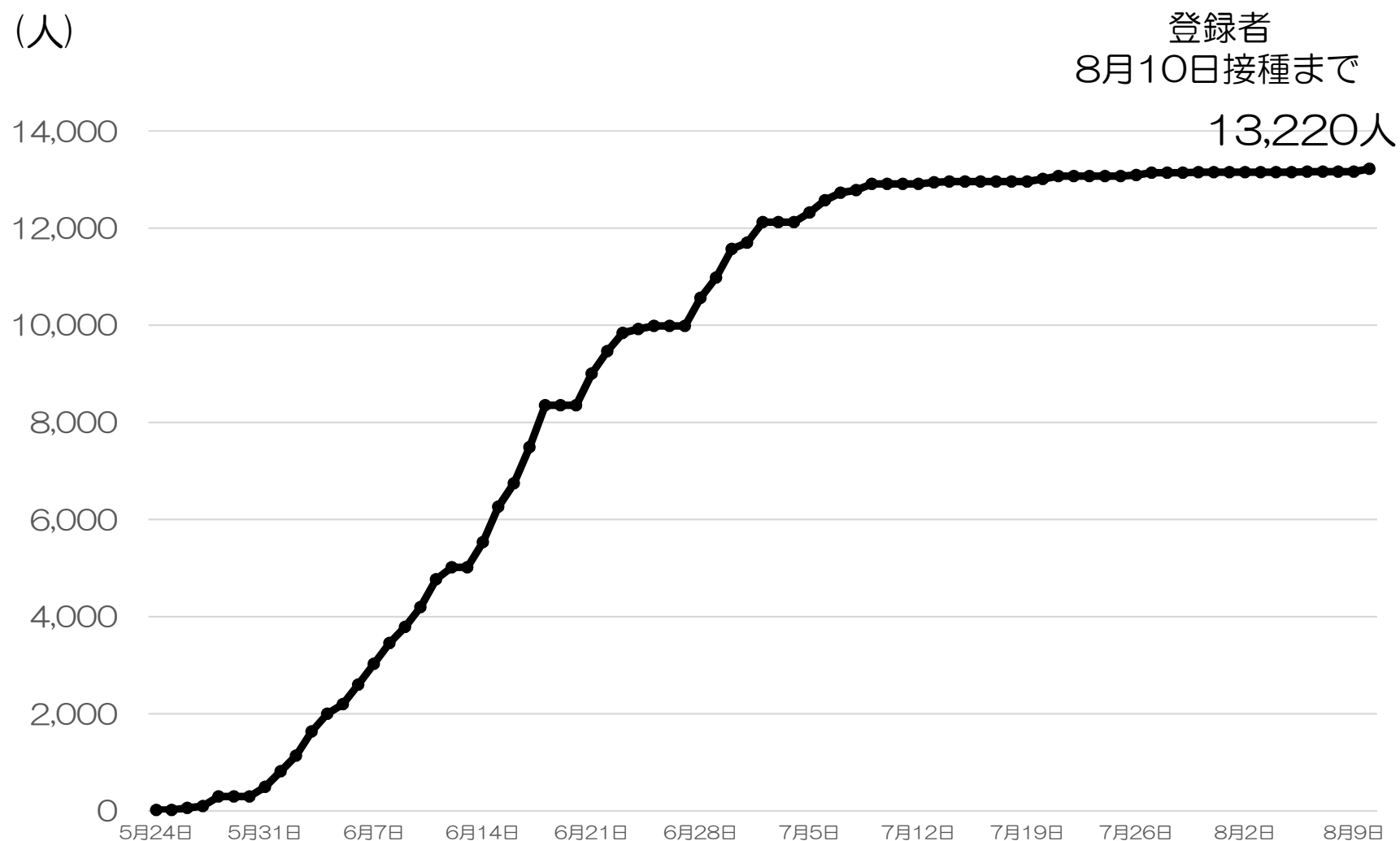
- EDC（診療録と日誌2回分）入力、報告基準該当副反応、重篤なAE発現時は研究事務局に報告（PMDA報告は研究事務局が代行）
- 診療録は保険診療ではありません（電カル登録は不要です）。
- 重篤な副反応は予防接種健康被害救済制度の臨時接種として市町村が補償
- 被接種者には日誌記載のため、体温計と定規を配布

コホート調査に引き続き、武田薬品/モデルナ社による1年間の製造販売後調査（PMS）によって長期安全性が調査される予定



# COVID-19ワクチンモデルナ筋注被接種者数の推移（累計）

(人)



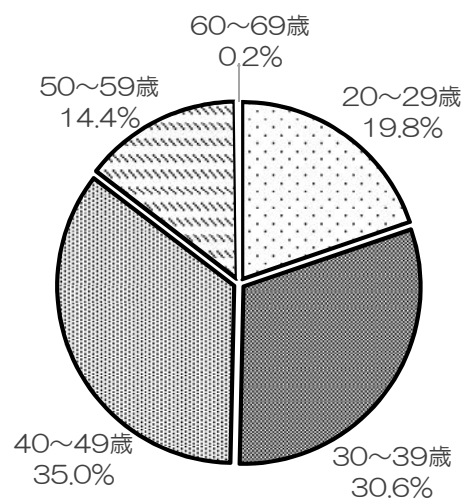
2021年



# COVID-19ワクチンモデルナ筋注被接種者の人口統計学的特性

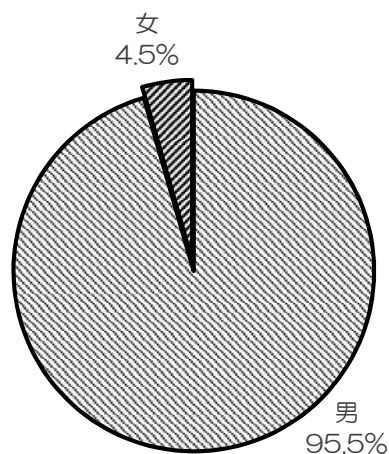
被接種者数 13,220人 8月10日

年齢分布

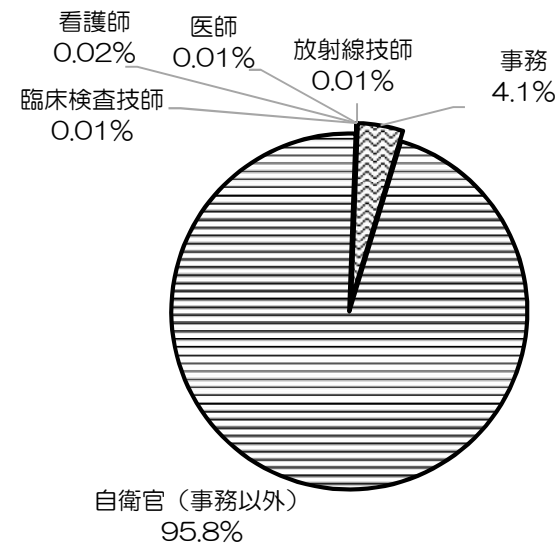


(参考) 65歳以上 登録なし (0%)

男女比



職種



治療中疾患	(割合)	
高血圧	655	5.0%
脂質異常症	465	3.5%
糖尿病	170	1.3%
気管支喘息	95	0.7%
アトピー性皮膚炎	223	1.7%
その他	888	6.7%
なし	11,222	84.9%

n=13,220

複数疾患をお持ちの方もいるため合計は100%ではありません

既往歴	(割合)	
気管支喘息	567	4.3%
悪性腫瘍	53	0.4%
COVID-19	53	0.4%
いずれもなし	12,550	94.9%

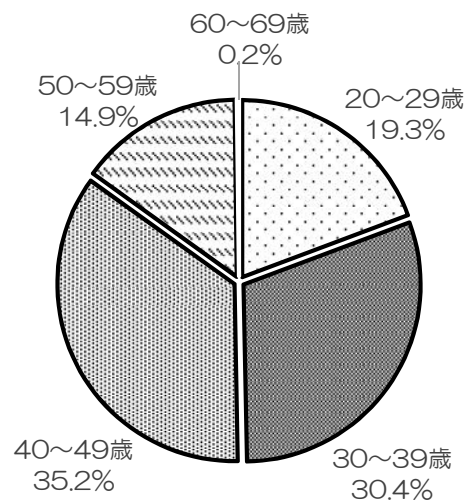
n=13,220



# COVID-19ワクチンモデルナ筋注被接種者の人口統計学的特性

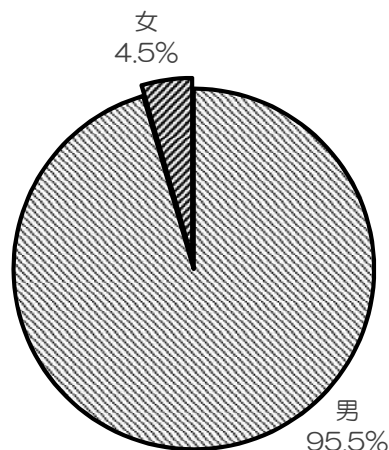
2回目 被接種者数 12,535人 10月15日15時現在

年齢分布

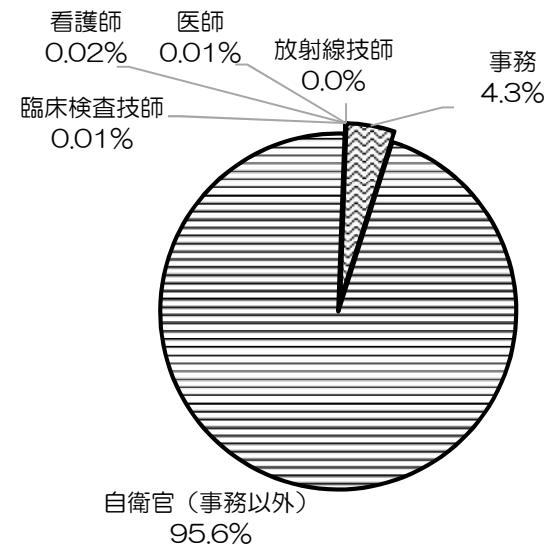


(参考) 65歳以上 登録なし (0%)

男女比



職種



治療中疾患	人数	割合
高血圧	630	5.0%
脂質異常症	444	3.5%
糖尿病	161	1.3%
気管支喘息	92	0.7%
アトピー性皮膚炎	205	1.6%
その他	835	6.7%
なし	10,637	84.9%

n=12,535

複数疾患をお持ちの方もいるため合計は100%ではありません

既往歴	人数	割合
気管支喘息	540	4.3%
悪性腫瘍	50	0.4%
COVID-19	51	0.4%
いずれもなし	11,897	94.9%

n=12,535



局所反応（投与部位）のAEの重症度判断基準

Grade AE名	1（軽度）	2（中等度）	3（高度）	4（重篤、生命の危険がある）
疼痛	痛みを感じるが、特に気にならない。	痛みを感じて鎮痛剤を1回服用した。	痛みを感じて鎮痛剤を2回以上服用した。	重症又は持続性の潰瘍、又は壊死、又は手術を要する。
発赤	長径が< 2.0 cm	長径が2.0 - 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
腫脹	長径が< 2.0 cm	長径が2.0 - 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
硬結	長径が< 2.0 cm	長径が2.0 - 5.0 cm	長径が> 5.0 cm	
痒痒感	—	痒みを感じるが、薬剤治療を要さない	痒みを感じ、薬剤治療を要する	
熱感	—	熱を感じるが、薬剤治療を要さない	熱を感じ、薬剤治療を要する	

全身性反応のAEの重症度判定基準

Grade AE名	1（軽度）	2（中等度）	3（高度）	4（重篤、生命の危険がある）
頭痛	日常感じる頭痛より軽度の頭痛の増強 薬剤治療を要さない	中等度の頭痛 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難が生じる	高度の頭痛、日常生活に支障あり	活動不能／動作不能
倦怠感	日常感じる疲労より軽度の疲労の増強 薬剤治療を要さない	中等度の疲労 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難を生じる	高度の疲労、日常生活に支障あり	活動不能／動作不能
鼻汁	日常より鼻汁はあるが、薬剤治療を要さない	中等度の鼻汁 薬剤治療を要する又は、日常生活の一部に困難が生じる	高度の鼻汁、日常生活に支障あり	—



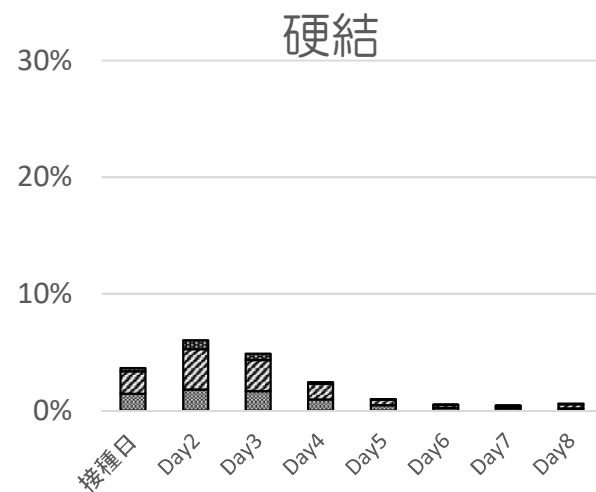
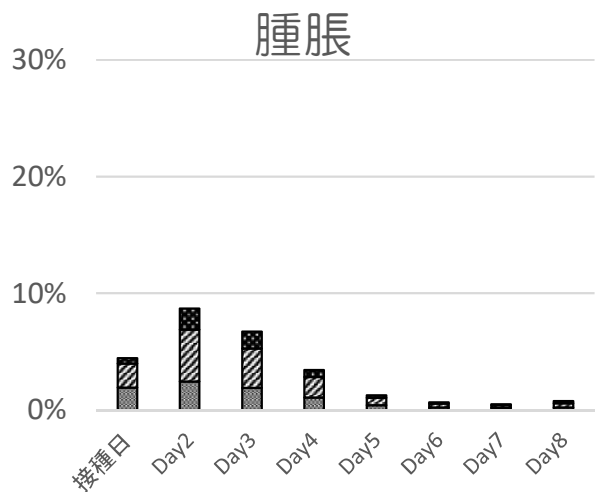
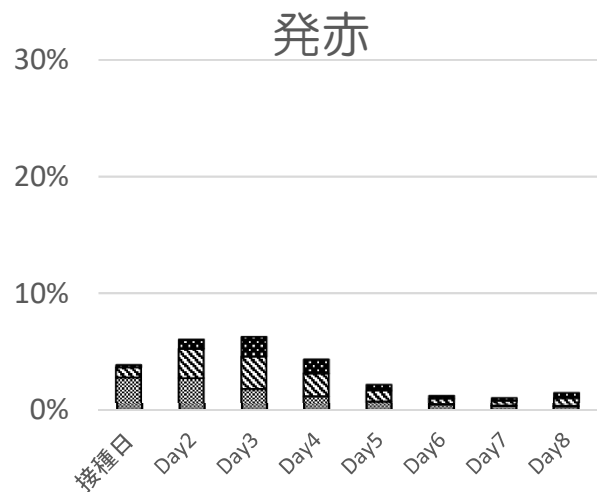


# 接種部位反応 ①

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

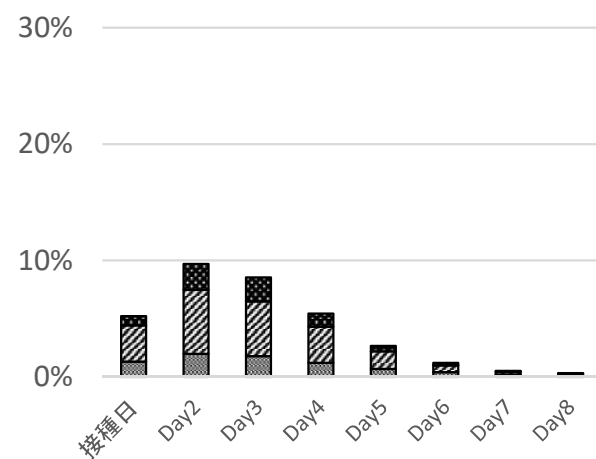
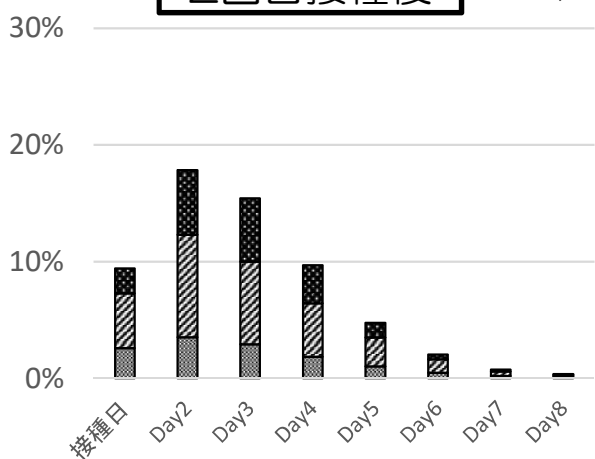
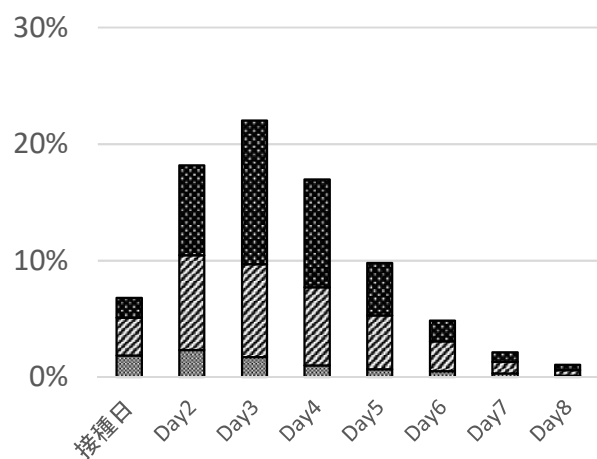
1回目接種後

n=11,831



2回目接種後

n=10,207



■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

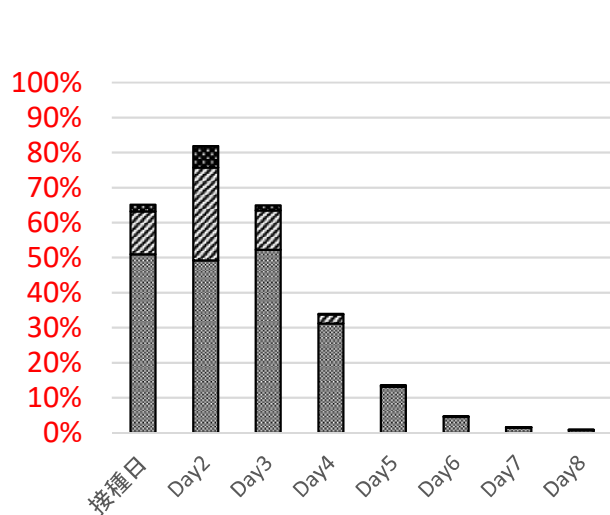
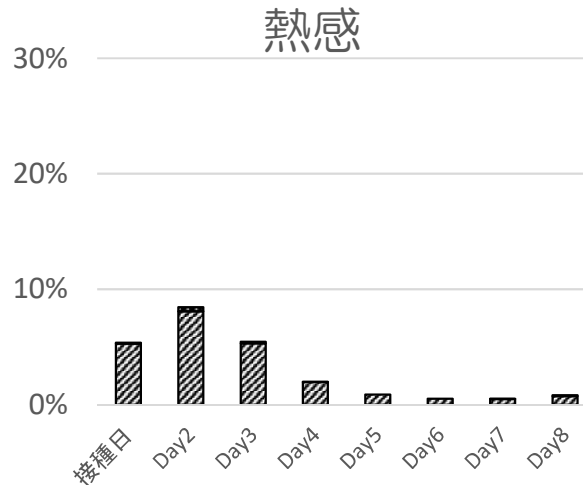
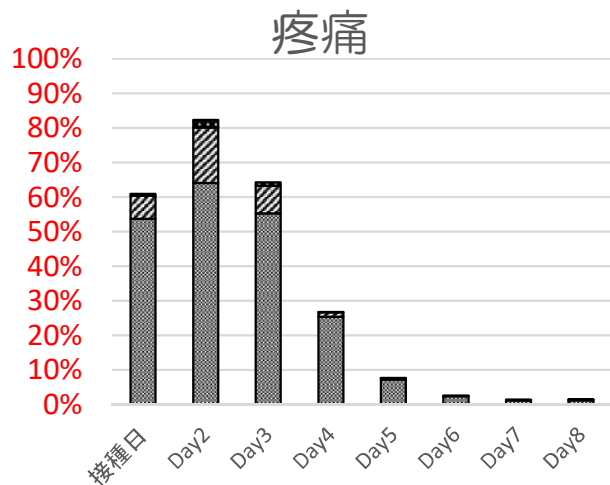


# 接種部位反応 ②

## COVID-19ワクチンモデルナ筋注

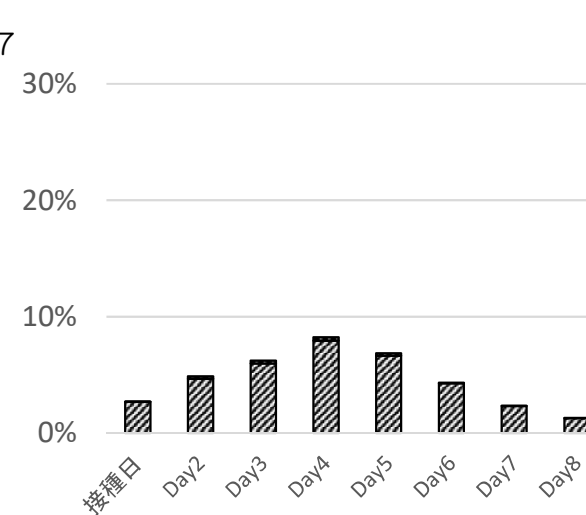
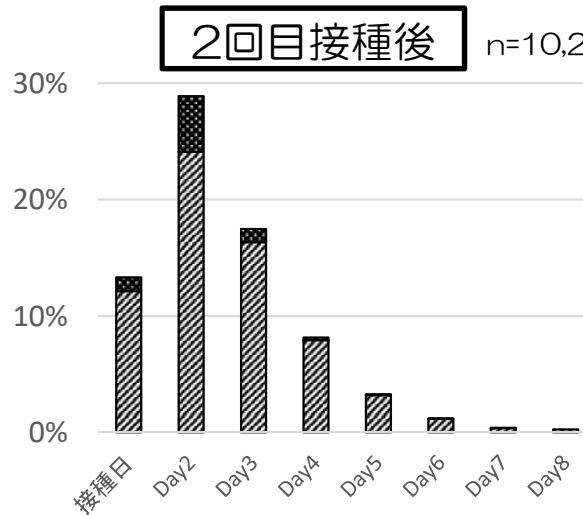
### 1回目接種後

n=11,831



### 2回目接種後

n=10,207



■軽度 ■中等度 ■高度

■中等度 ■高度

■中等度 ■高度

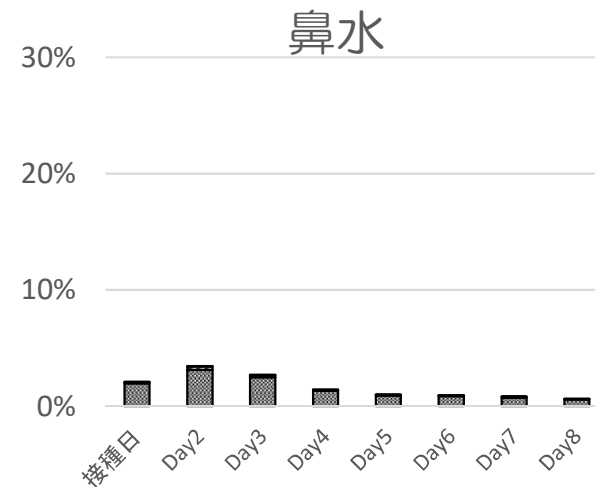
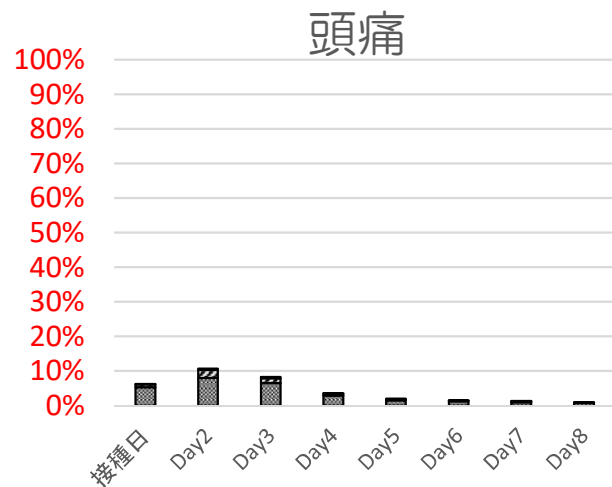
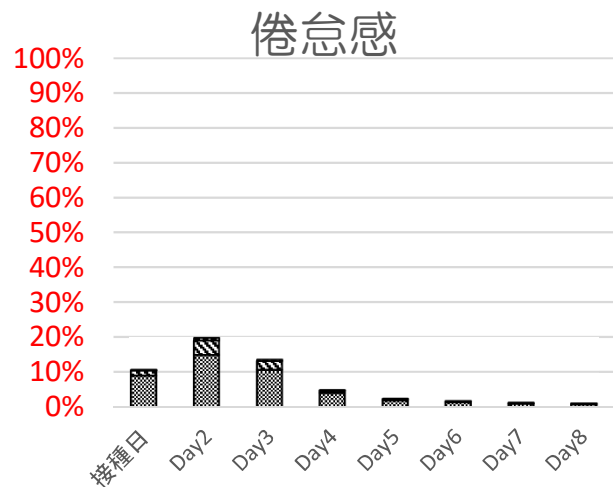


# 全身反応

## COVID-19ワクチンモデルナ筋注

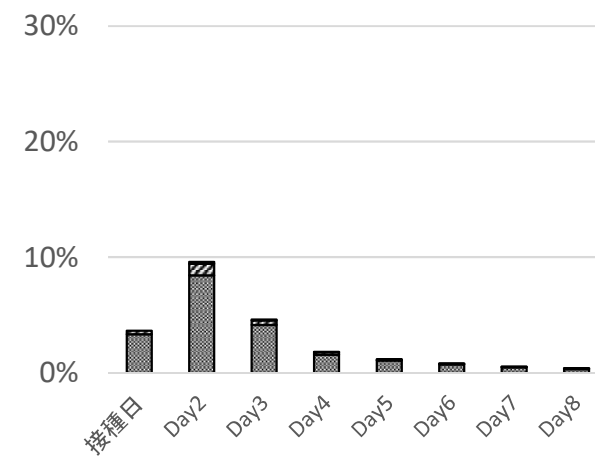
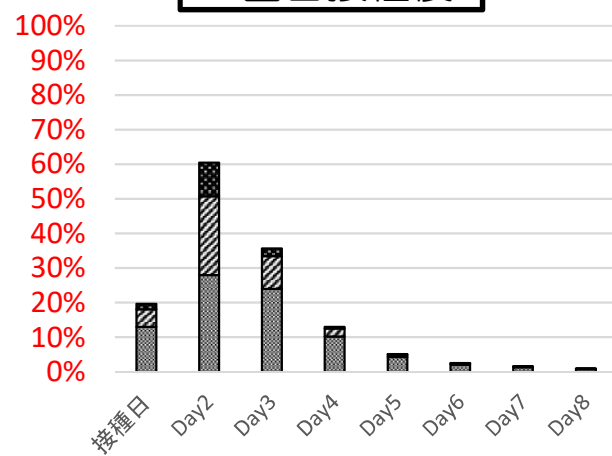
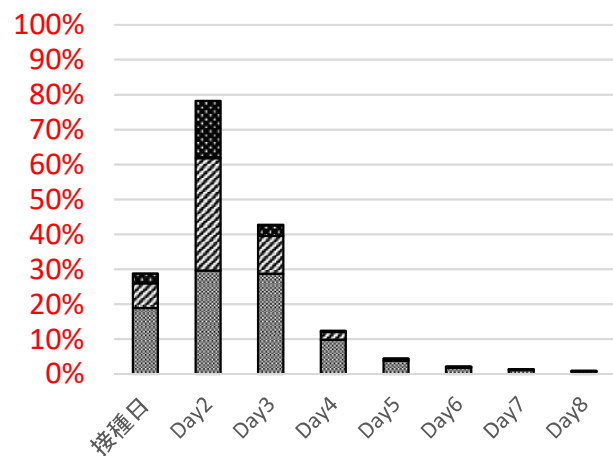
### 1回目接種後

n=11,831



### 2回目接種後

n=10,207



■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

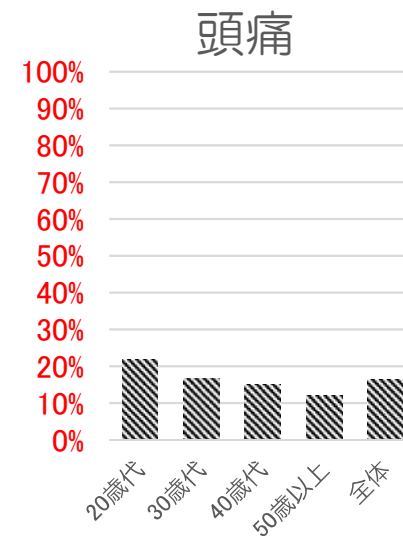
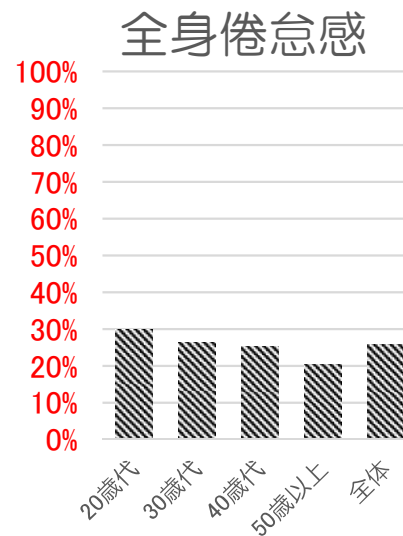
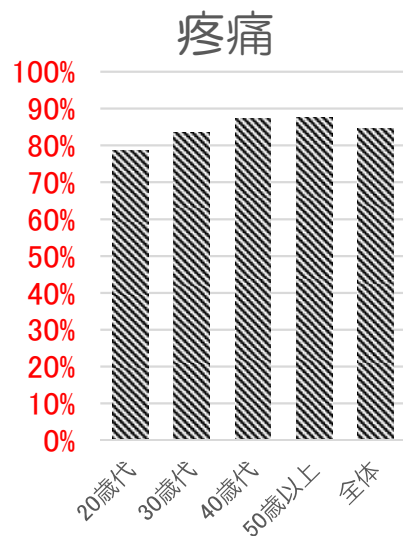
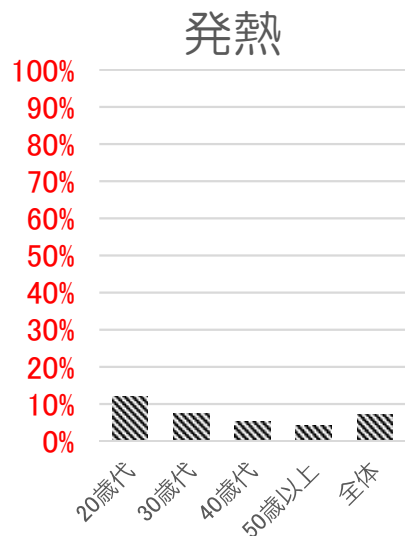
■軽度 ■中等度 ■高度



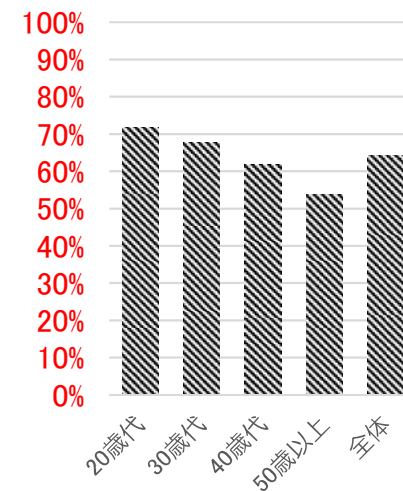
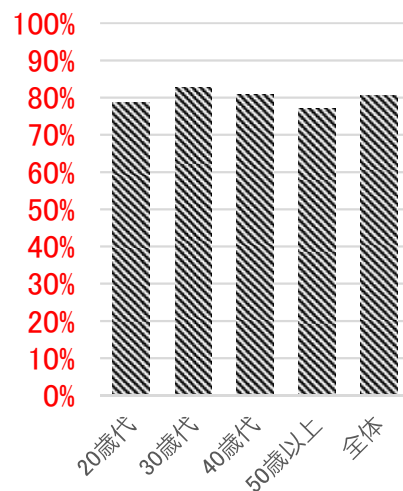
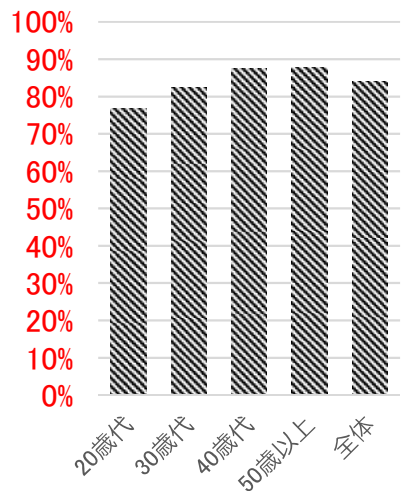
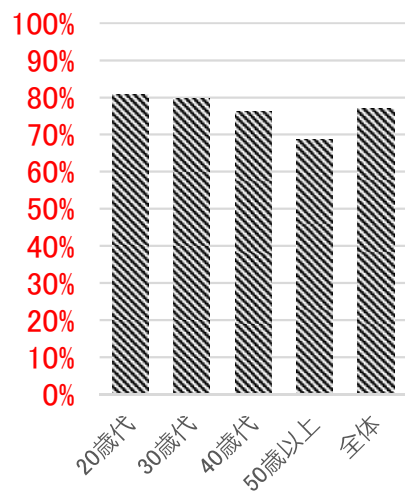
# 年齢別AEの頻度 (Day8まで)

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

1回目接種後 n=11,831



2回目接種後 n=10,207



## COVID-19ワクチンモデルナ筋注接種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

	1回目接種後 n=11,831		2回目接種後 n=10,207	
	女/男	年齢	女/男	年齢
発熱	1.695 (1.308 - 2.195)	0.959 (0.952 - 0.967)	1.741 (1.340 - 2.263)	0.977 (0.972 - 0.982)
疼痛	2.155 (1.609 - 2.886)	1.028 (1.022 - 1.033)	2.163 (1.597 - 2.929)	1.036 (1.030 - 1.042)
倦怠感	1.979 (1.663 - 2.356)	0.988 (0.984 - 0.993)	1.665 (1.273 - 2.178)	0.996 (0.991 - 1.002)
頭痛	2.593 (2.160 - 3.114)	0.980 (0.974 - 0.985)	2.160 (1.719 - 2.714)	0.974 (0.969 - 0.978)
発赤	1.777 (1.407 - 2.244)	0.989 (0.983 - 0.996)	2.808 (2.336 - 3.376)	1.013 (1.008 - 1.018)
腫脹	2.042 (1.637 - 2.547)	0.990 (0.984 - 0.997)	2.656 (2.194 - 3.215)	1.014 (1.009 - 1.020)
硬結	2.275 (1.772 - 2.923)	1.004 (0.997 - 1.012)	2.716 (2.160 - 3.414)	1.031 (1.024 - 1.038)
熱感	2.838 (2.323 - 3.467)	0.983 (0.977 - 0.989)	3.167 (2.634 - 3.808)	1.008 (1.003 - 1.013)
かゆみ	2.726 (2.084 - 3.565)	0.996 (0.988 - 1.005)	3.941 (3.236 - 4.799)	1.015 (1.009 - 1.022)
鼻水	1.777 (1.325 - 2.383)	0.985 (0.977 - 0.994)	1.673 (1.324 - 2.114)	0.982 (0.976 - 0.988)

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 1回目男11,263人、女568人 2回目男9,707人、女500人

【参考】

多重ロジスティック回帰解析においては調整オッズ比を自然対数化した値を $\beta$  (例えば $\beta_0$ は固定値、 $\beta_1$ は性別、 $\beta_2$ は年齢)、共変量の変化量を $x$  (性別 $x_1$ は女性1、男性0、年齢 $x_2$ は1歳単位)とした時に、 $p = 1 / (1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)))$ 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倍率ではありません。



9日目以降の健康観察日誌記録

		1回目接種後			2回目接種後		
日誌が回収できた人数		11,570人			9,033人		
		Day9	Day10	Day10 以降	Day9	Day10	Day10 以降
局所反応	発熱	0.04%	0.06%	0.21%	0.02%	0.06%	0.10%
	発赤	2.99%	3.13%	2.21%	0.42%	0.32%	0.20%
	腫脹	1.25%	1.12%	0.80%	0.09%	0.07%	0.02%
	硬結	0.78%	0.69%	0.42%	0.06%	0.06%	0.02%
	疼痛	1.05%	0.84%	0.29%	0.28%	0.22%	0.04%
	熱感	1.25%	1.21%	0.65%	0.14%	0.08%	0.02%
全身反応	かゆみ	2.45%	2.17%	1.22%	0.53%	0.39%	0.13%
	頭痛	0.60%	0.47%	0.18%	0.48%	0.39%	0.11%
	倦怠感	0.61%	0.47%	0.18%	0.39%	0.34%	0.11%
	鼻水	0.34%	0.29%	0.08%	0.22%	0.21%	0.08%

# COVID-19ワクチンモデルナ筋注

2021/10/18現在

## 副反応疑い報告等一覧 PMDA報告症例

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)	症候発現日	転帰	転帰日
副反応1	SAE1/副反応1	第2報	じんましん	20歳代男性	2021/6/11	2021/7/9	2021/7/10	軽快	2021/7/15

## 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)	症候発現日	転帰	転帰日
SAE1	SAE1/副反応1	第2報	じんましん	20歳代男性	2021/6/11	2021/7/9	2021/7/10	軽快	2021/7/15
SAE2	SAE2	第2報	右足腓骨骨折、 靱帯損傷	20歳代男性	2021/7/5	2021/8/16	2021/7/25	軽快	2021/8/16
SAE3	SAE3	第1報	右足関節内踝骨折	30歳代男性	2021/6/23	—	2021/7/16	回復	2021/7/25
SAE4	SAE4	第1報	突発性難聴	40歳代男性	2021/6/30	—	2021/7/15	軽快	2021/8/3
SAE5	SAE5	第1報	左鎖骨骨折	30歳代男性	2021/7/5	—	2021/8/10	軽快	2021/8/16
SAE6	SAE6	第1報	網膜剥離	50歳代男性	2021/6/3	2021/7/1	2021/7/6	回復	2021/7/8

## 終了報告時点でのCOVID-19感染

- 終了報告6,917人のうち2回目接種28日後までの調査期間中の  
COVID-19感染報告はありません。



COVID-19ワクチンモデルナ筋注 1回目接種後

n=11,831 ※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(0.26%),リンパ節痛(0.19%)		
心臓障害				動悸	
耳および迷路障害				耳鳴,耳不快感	難聴,回転性めまい
眼障害				眼痛,眼瞼腫脹,結膜充血,眼そう痒症	眼の異常感,眼精疲労,眼瞼痙攣,眼脂,眼充血,光視症,霧視,視力障害,眼瞼痛,眼の腫
胃腸障害			悪心(0.64%),下痢(0.48%),腹痛(0.17%),嘔吐(0.10%)	口内炎,軟便,口 of 感覚鈍麻,腹部不快感,上腹部痛,歯肉痛,口腔そう痒症	便秘,食中毒,歯肉腫脹,舌痛,血便排泄,口腔粘膜血腫,口腔粘膜のあれ
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(84.56%),倦怠感(25.68%),ワクチン接種部位熱感(10.93%),ワクチン接種部位腫脹(10.31%),ワクチン接種部位紅斑(9.79%),ワクチン接種部位硬結(7.21%),発熱(7.09%),ワクチン接種部位そう痒感(5.17%)		腋窩痛(0.68%),悪寒(0.63%),異常感(0.12%),疼痛(0.11%),熱感(0.10%)	ワクチン接種部位内出血,疲労,胸痛,ワクチン接種部位変色,無力症,胸部不快感,末梢性浮腫,口渇,ワクチン接種部位不快感	顔面痛,酩酊感,空腹,ワクチン接種部位知覚異常,ワクチン接種部位浮腫
免疫系障害					季節性アレルギー
感染症および寄生虫					麦粒腫,口腔ヘルペス
傷害、中毒および処置合併症					肉離れ,熱中症
臨床検査					血圧上昇
代謝および栄養障害				食欲減退	食欲亢進
筋骨格系および結合組織障害			筋肉痛(0.96%),関節痛(0.87%),運動機能障害(0.53%),四肢痛(0.33%),背部痛(0.25%),筋骨格硬直(0.14%),四肢不快感(0.14%),頸部痛(0.10%),筋骨格不快感(0.10%)	筋痙攣,筋力低下	肋軟骨炎,関節腫脹
神経系障害	頭痛(16.35%)		感覚鈍麻(0.40%),傾眠(0.25%),浮動性めまい(0.23%)	注意力障害,錯感覚,体位性めまい,神経痛,味覚障害	構語障害,過眠症,運動障害,嗅覚錯誤,失神寸前の状態,振戦
精神障害				不眠症	激越,易刺激性,中期不眠症,睡眠障害,気分の落ち込み
生殖系および乳房障害				月経困難症	陰茎不快感
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏(5.51%)		口腔咽頭痛(0.36%),咳嗽(0.13%),呼吸困難(0.11%)	鼻出血,喀痰増加,口腔咽頭不快感,鼻閉,湿性咳嗽,くしゃみ	咽喉乾燥,発声障害,労作性呼吸困難,咽喉刺激感,咽喉絞扼感,扁桃肥大,喘鳴,鼻腔内異常感覚,痰貯留
皮膚および皮下組織障害			多汗症(0.16%),そう痒症(0.15%),発疹(0.13%)	蕁麻疹,湿疹,ざ瘡	紅斑
血管障害				ほてり,末梢冷感	潮紅,充血,高血圧,リンパ浮腫,内出血
その他		病休(3.66%)			



COVID-19ワクチンモデルナ筋注 2回目接種後

n=10,207 \*0.1%未満は頻度を省略

2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(0.19%),リンパ節痛(0.14%)		
心臓障害			動悸(0.12%)		狭心症,不整脈,頻脈
耳および迷路障害				耳鳴,回転性めまい,耳痛	乗物酔い,耳不快感
眼障害				眼痛,眼の異常感,視力障害	結膜出血,ドライアイ,眼球突出症,眼充血,網膜剥離,眼瞼腫脹,霧視,視野欠損,硝子体浮遊物,眼そう痒症,眼部不快感
胃腸障害		悪心(1.84%)	下痢(0.87%),腹痛(0.42%),嘔吐(0.20%)	上腹部痛,腹部不快感,歯痛,軟便,便秘,歯肉腫脹,腹部膨満,口唇腫脹	下腹部痛,口角口唇炎,呼気臭,消化不良,胃食道逆流性疾患,唾液腺肥大,唾液腺痛,口内炎,口唇のひび割れ,口唇水疱,口腔そう痒症,口の不快感鈍麻,口腔腫脹,口腔粘膜のあれ
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(84.15%),倦怠感(80.42%),発熱(76.98%),ワクチン接種部位熱感(32.06%),ワクチン接種部位紅斑(25.74%),ワクチン接種部位腫脹(20.14%),ワクチン接種部位そう痒感(13.91%),ワクチン接種部位硬結(10.94%),悪寒(5.54%)		疼痛(0.33%)胸痛(0.23%),腋窩痛(0.22%),疲労(0.12%)	熱感,胸部不快感,インフルエンザ様疾患,末梢性浮腫,ワクチン接種部位内出血,口渇,無力症,異常感,ワクチン接種部位変色,ワクチン接種部位不快感	顔面痛,空腹,ワクチン接種部位浮腫
感染症および寄生虫症				口腔ヘルペス,せつ,帯状疱疹,咽頭炎	皮膚真菌感染,単純ヘルペス,ヘルペスウイルス感染,副鼻腔炎,扁桃炎,上気道感染,外陰部膿瘍
傷害、中毒および処置合併症					肉離れ
臨床検査				心拍数増加	血圧上昇
代謝および栄養障害			食欲減退(0.17%)		脱水
筋骨格系および結合組織障害	関節痛(6.07%)	筋肉痛(1.67%),背部痛(1.15%)	四肢痛(0.22%),筋骨格硬直(0.19%),頸部痛(0.13%)	運動機能障害,四肢不快感,筋骨格不快感,筋骨格痛	関節炎,単径部痛,筋痙縮
神経系障害	頭痛(64.10%)		浮動性めまい(0.51%),感覚鈍麻(0.44%),傾眠(0.19%)	振戦,錯感覚,味覚障害,注意力障害,体位性めまい	味覚消失,異常感覚,顔面麻痺,運動障害,神経痛,嗅覚錯誤,失神寸前の状態,睡眠不足
精神障害				不眠症	幻覚,易刺激性,睡眠障害
腎および尿路障害				頻尿	血尿,尿道痛
生殖系および乳房障害				性器出血	精巣痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏(11.83%)		口腔咽頭痛(0.33%),咳嗽(0.21%),呼吸困難(0.18%),鼻閉(0.14%)	口腔咽頭不快感,鼻出血,口腔咽頭腫脹,咽喉乾燥,しゃっくり,くしゃみ	喘息,労作性呼吸困難,喀痰増加,咽喉絞扼感,肺痛
皮膚および皮下組織障害			多汗症(0.51%),そう痒症(0.16%),蕁麻疹(0.15%),冷汗(0.13%)	発疹,湿疹,紅斑	脱毛症,皮膚囊腫,乏汗症,色素沈着障害,敏感肌
血管障害				ほてり	レイノー現象
その他	病休(34.37%)				

## COVID-19既感染の影響

n=10,150

	1回目接種後			2回目接種後		
	COVID-19未感染者 10,107人 (男9,608、女499)	COVID-19既感染者 43人 (男42、女1)	P値*	COVID-19未感染者 10,107人 (男9,608、女499)	COVID-19既感染者 43人 (男42、女1)	P値*
発熱	687 (6.8%)	21 (48.8%)	0.000	7,825 (77.0%)	32 (72.7%)	0.477
疼痛	8,612 (85.2%)	36 (83.7%)	0.829	8,559 (84.2%)	30 (68.2%)	0.007
倦怠感	2,575 (25.5%)	29 (67.4%)	0.000	8,175 (80.4%)	33 (75.0%)	0.345
頭痛	1,651 (16.3%)	10 (23.3%)	0.216	6,525 (64.2%)	18 (40.9%)	0.002
発赤	980 (9.7%)	9 (20.9%)	0.033	2,616 (25.7%)	11 (25.0%)	1.000
腫脹	1,029 (10.2%)	8 (18.6%)	0.076	2,049 (20.2%)	7 (15.9%)	0.575
硬結	716 (7.1%)	5 (11.6%)	0.229	1,114 (11.0%)	3 (6.8%)	0.625
熱感	1,083 (10.7%)	9 (20.9%)	0.044	3,260 (32.1%)	12 (27.3%)	0.627
かゆみ	499 (4.9%)	4 (9.3%)	0.163	1,417 (13.9%)	3 (6.8%)	0.271
鼻水	548 (5.4%)	2 (4.7%)	1.000	1,204 (11.8%)	3 (6.8%)	0.479

- 1回目接種後 COVID-19の既往のある被接種者は**発熱、倦怠感**の頻度が高い。
- 2回目接種後 COVID-19の既往のある被接種者は**頭痛**の頻度が低い。

\*Fisher's exact test  
SPSS Ver.28

## COVID-19ワクチンモデルナ筋注

1回目と2回目の接種後日誌1が回収でき、かつ突合ができた10,150人

### COVID-19未感染者 10,107人

38℃以上と未満のMcNemer test p=0.000

1回目と2回目接種後の発熱者数分布 (人)

		2回目			
		37.5℃未満	37.5-38℃未満	38℃以上	
1回目	37.5℃未満	2,267 (22.4%)	1,627 (16.1%)	5,526 (54.7%)	93.2%
	37.5-38℃未満	33 (0.3%)	57 (0.6%)	376 (3.7%)	4.6%
	38℃以上	24 (0.2%)	18 (0.2%)	179 (1.8%)	2.2%
		23.0%	16.8%	60.2%	

### COVID-19既感染者 43人

38℃以上と未満のMcNemer test p=0.210

1回目と2回目接種後の発熱者数分布 (人)

		2回目			
		37.5℃未満	37.5-38℃未満	38℃以上	
1回目	37.5℃未満	7 (16.3%)	7 (16.3%)	8 (18.6%)	51.2%
	37.5-38℃未満	2 (4.7%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	14.0%
	38℃以上	2 (4.7%)	3 (7.0%)	10 (23.3%)	34.9%
		25.6%	25.6%	48.8%	

## 遅延性皮膚反応 (モデルナ筋注1回目接種後) 40歳代女性



7日目、痒いのが止まらなくなり腕をみると赤くなっており、熱を持っていました。保冷剤で冷やして痒みを抑えました。



8日目、またまた痒いので掻きむしり、腕を見ると昨日より広がり、盛り上がっていました。ネットでステロイドが効くとのことで、以前処方された手持ちのメサデルム軟膏を塗りました。8、9日目が痒みのピークだったと思います。9～10日目 痒みあり。保冷剤、ステロイド。



11日目ですが、接種部の下方にまだ痒み、赤みがありますが、上方（接種部）から治ってきているようです。

コホート調査の対象者ではありませんが、同意を得て提供いただいています。



## COVID-19ワクチンモデルナ筋注

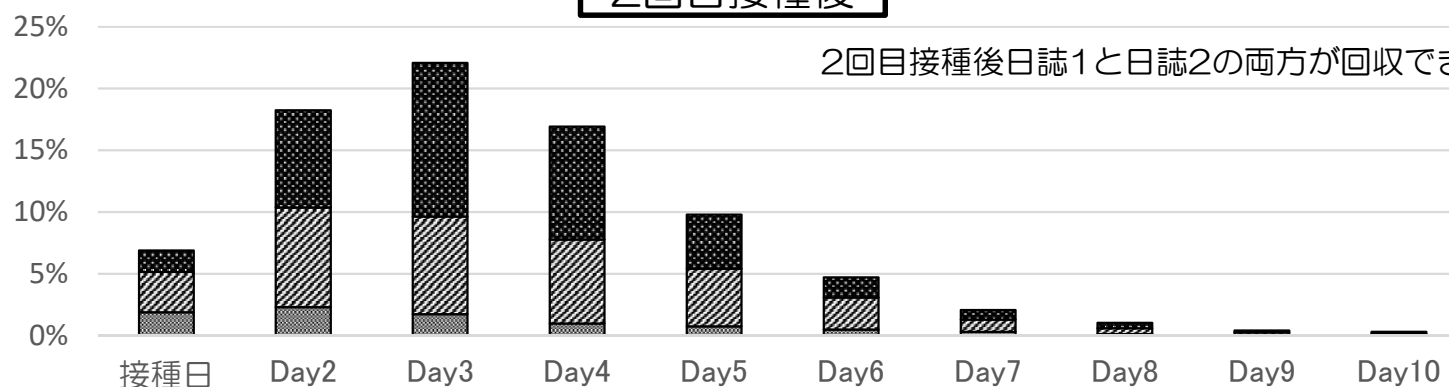
### 1回目接種後

1回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた11,570人



### 2回目接種後

2回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた9,033人



■ 軽度      ▨ 中等度      ■ 高度

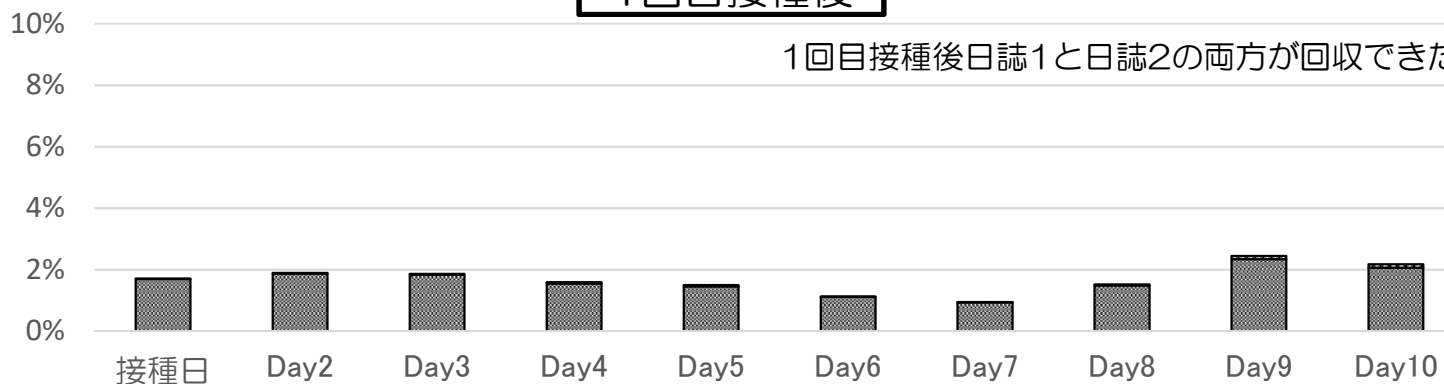
発赤	軽度	中等度	高度
	長径が< 2.0 cm	長径が2.0 - 5.0 cm	長径が> 5.0 cm



## COVID-19ワクチンモデルナ筋注

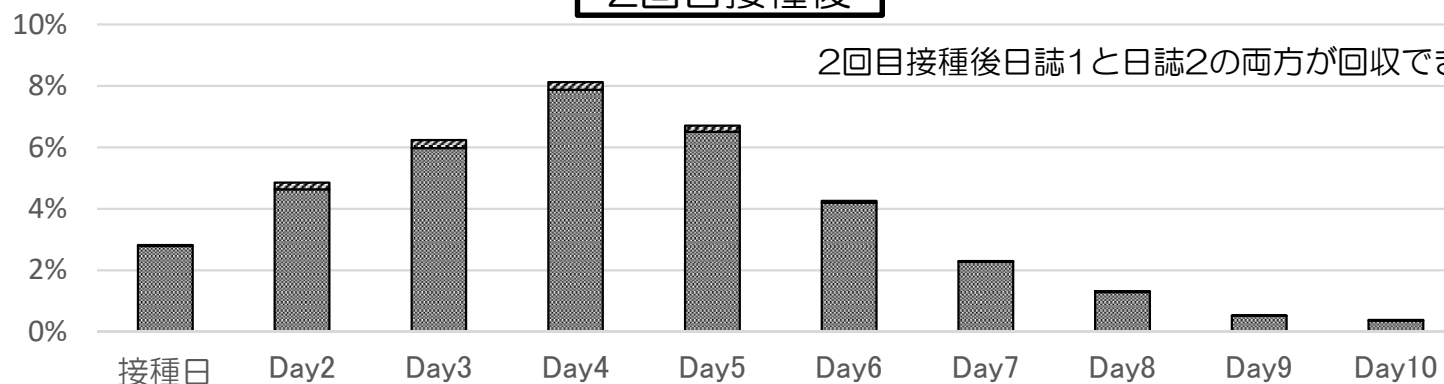
### 1回目接種後

1回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた11,570人



### 2回目接種後

2回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた9,033人



■ 中等度

▨ 高度

	軽度	中等度	高度
癢痒感	—	痒みを感じるが、薬剤治療を要さない。	痒みを感じ、薬剤治療を要する。

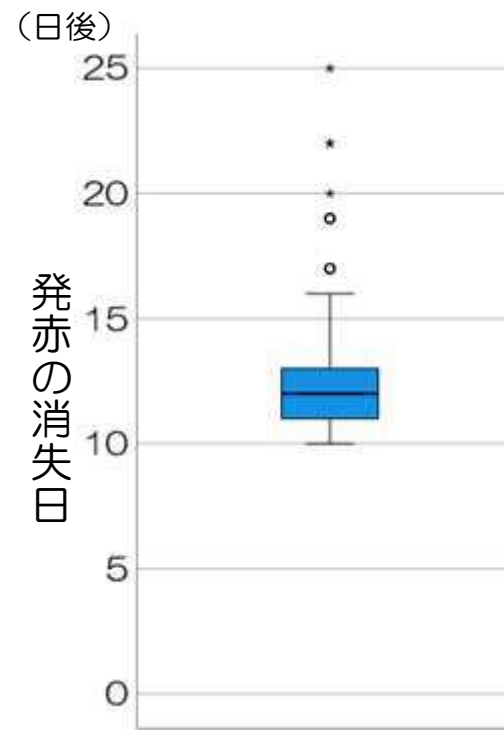
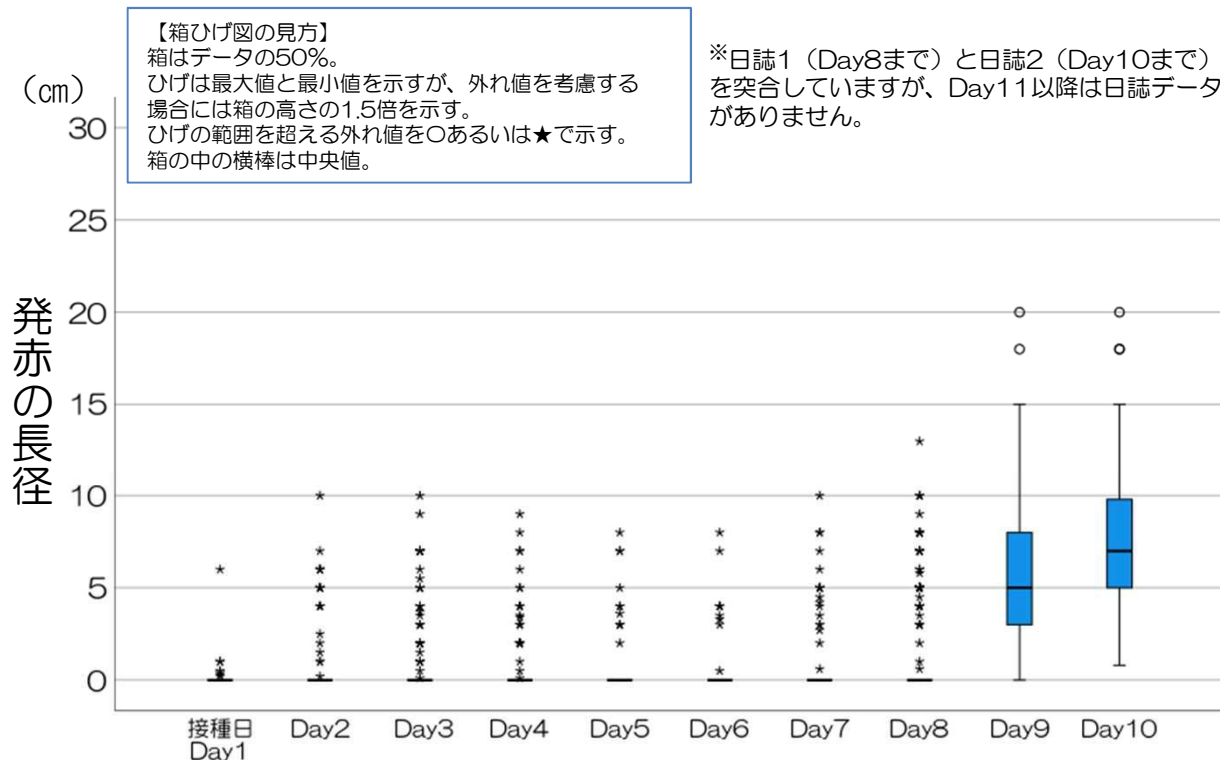


# 遅延性皮膚反応

発赤がDay10以降も継続し、Day3より発赤が大きかった213人の時間的推移

## COVID-19ワクチンモデルナ筋注 1回目

(1回目接種後日誌1と日誌2の両方が回収できた  
11,570人中 1.84%)



平均消失日 12.5日±2.3日\*  
最長25日  
Day10の最大径 30cm

\*「平均±標準偏差」

## 遅延性皮膚反応の性別および年齢分布 (人)

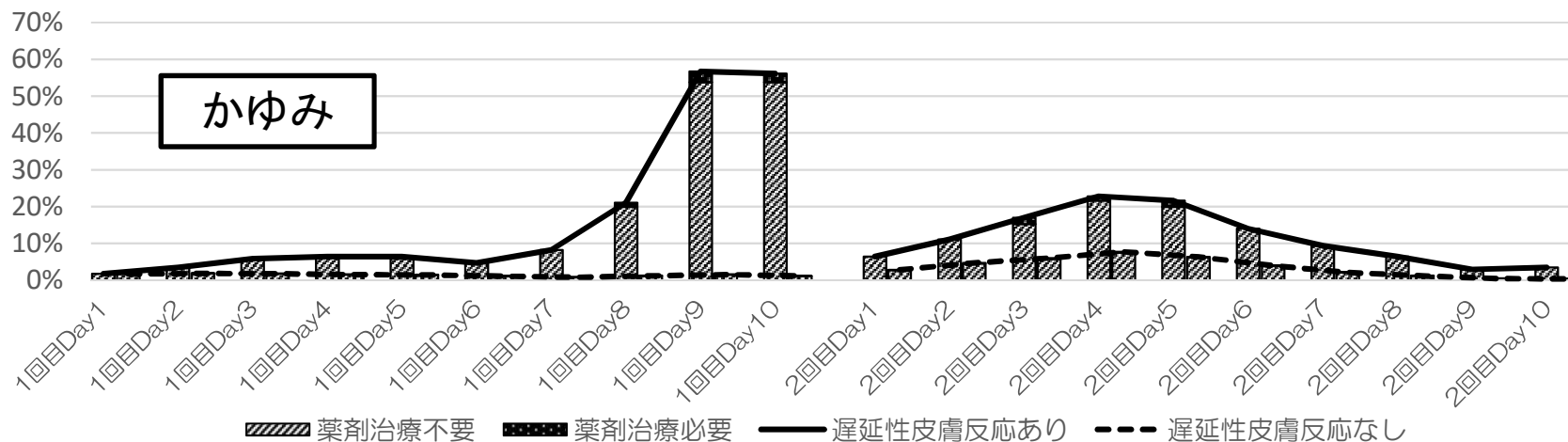
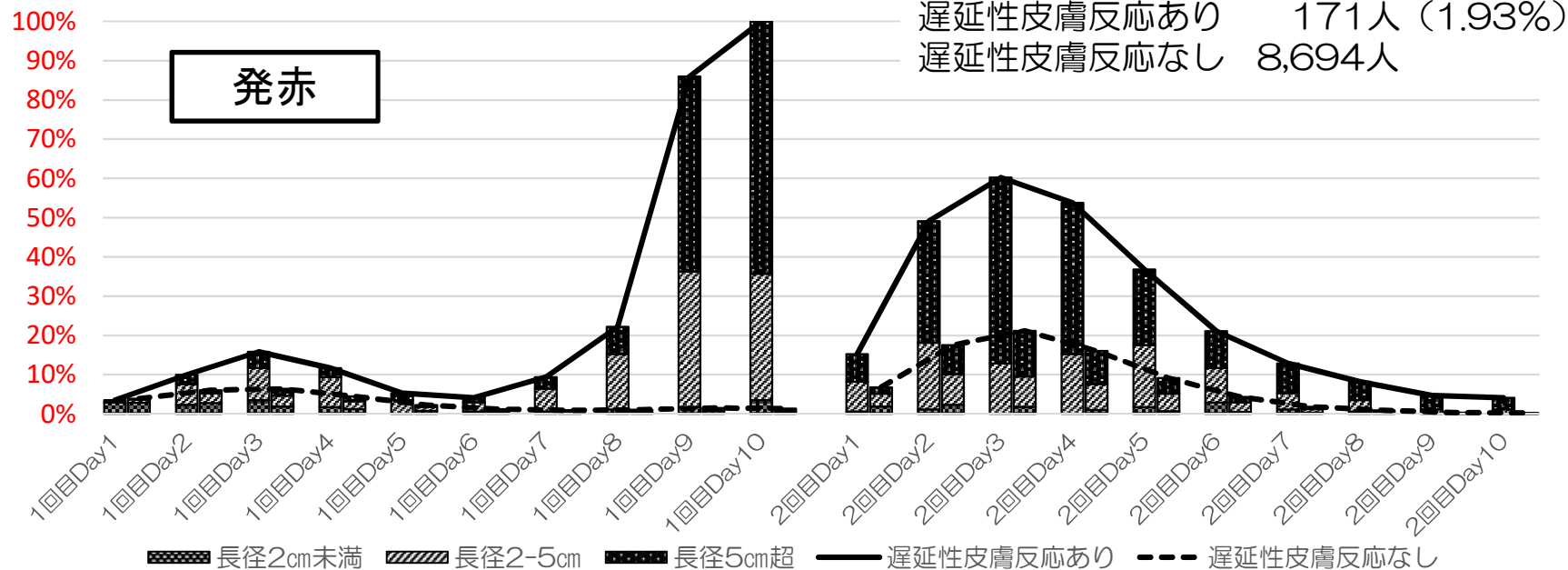
	男性		女性			
	皮膚反応あり	なし	皮膚反応あり	なし		
20歳代	9	0.46%	1,935	9	4.02%	215
30歳代	49	1.46%	3,296	17	11.04%	137
40歳代	78	1.96%	3,907	13	10.83%	107
50歳代以上	34	1.94%	1,718	4	8.70%	42
合計	170	1.33%	10,856	43	6.07%	501

皮膚反応あり 平均年齢41.8歳    なし 平均年齢39.1歳



# 遅延性皮膚反応があった人となかった人の 発赤・かゆみの経過

## COVID-19ワクチンモデルナ筋注

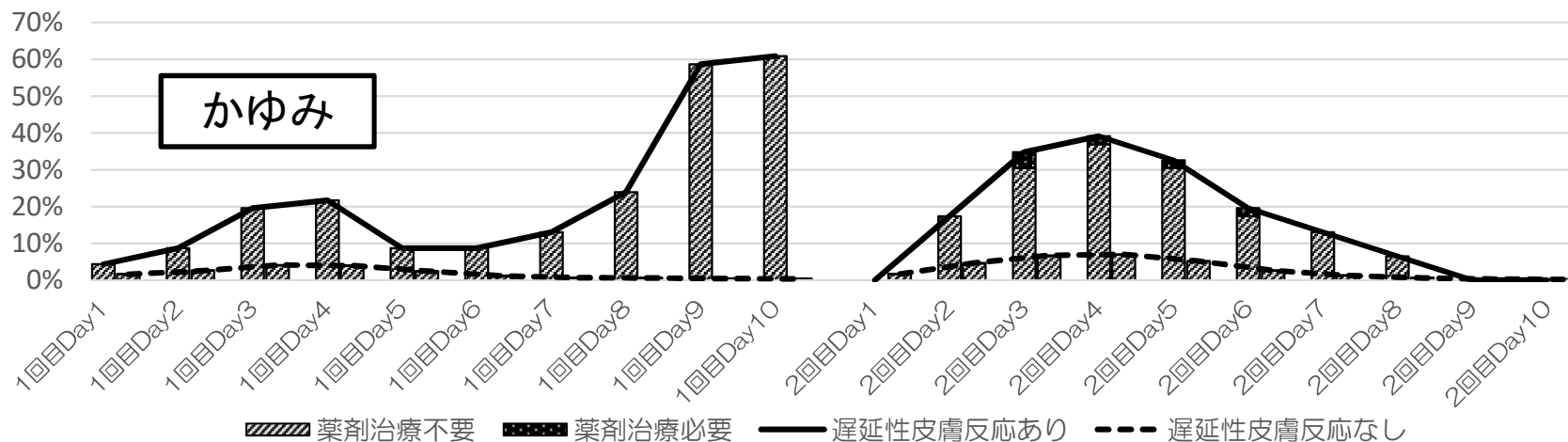
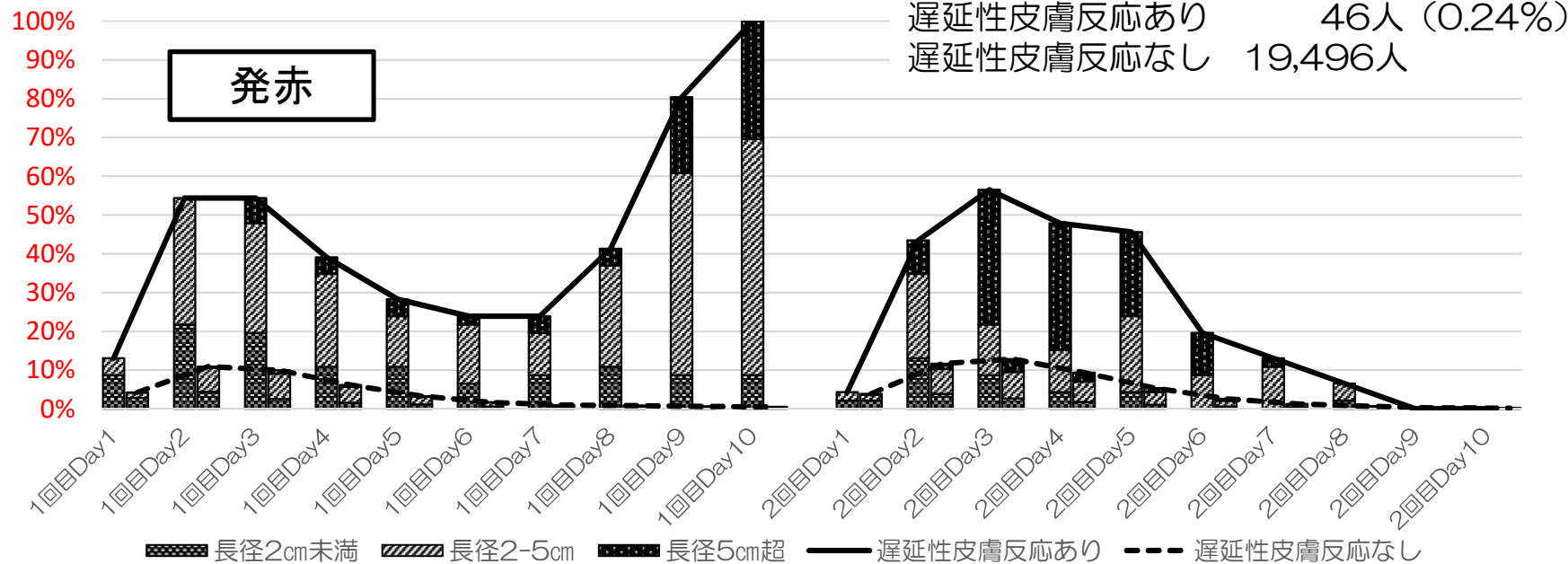




# 遅延性皮膚反応があった人となかった人の 発赤・かゆみの経過

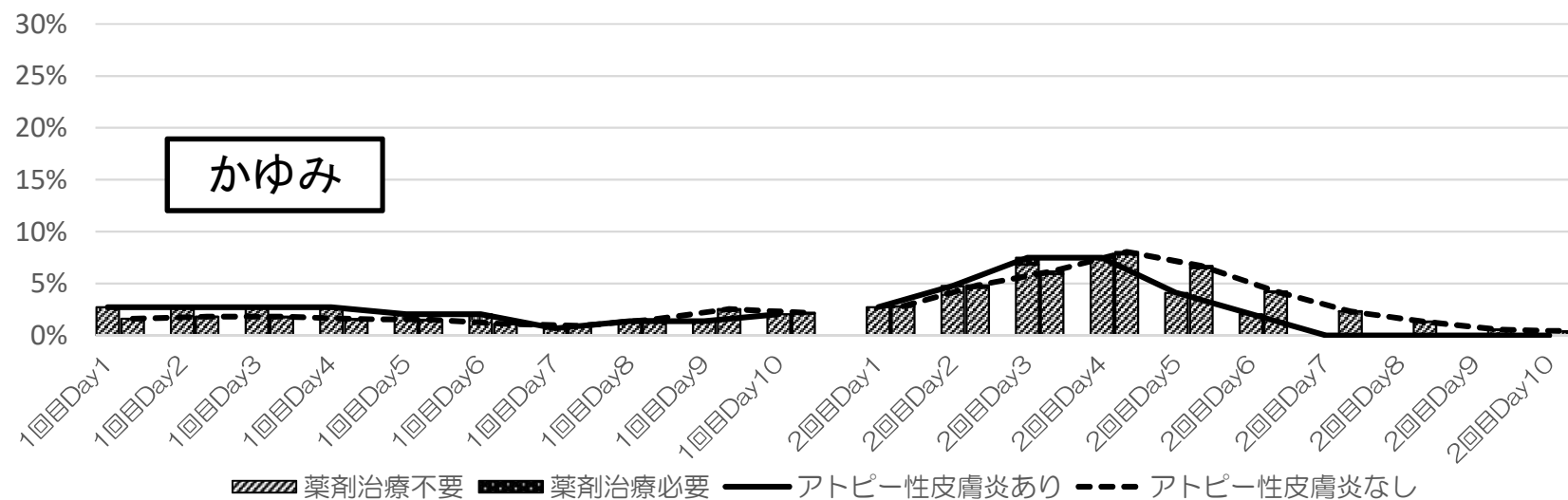
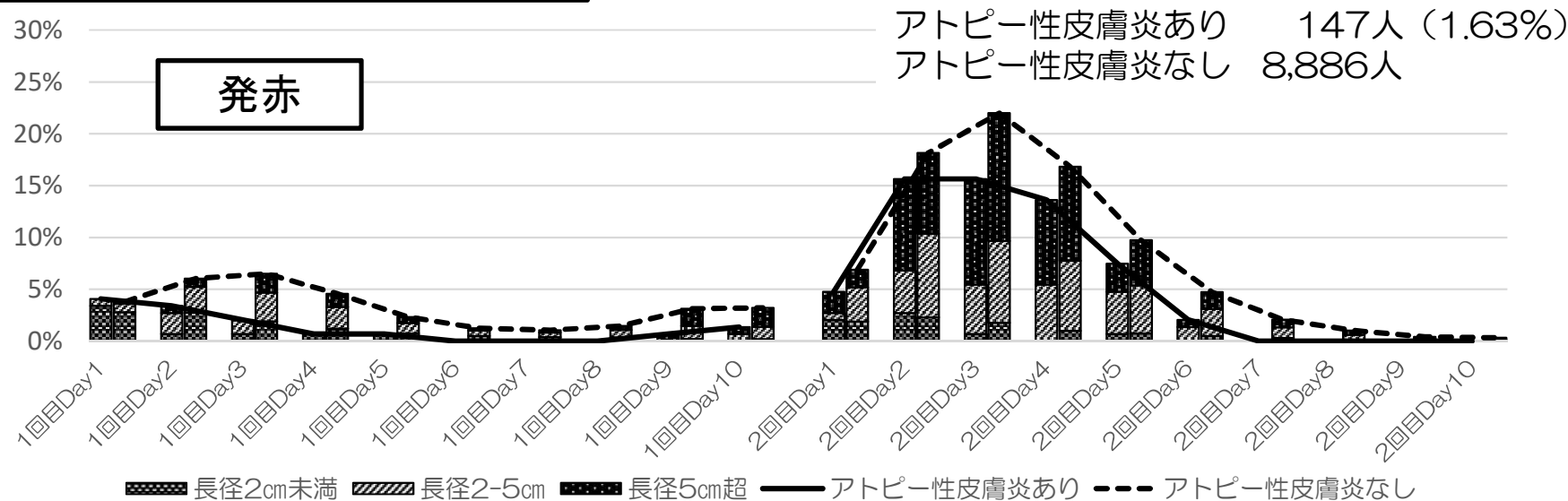
【参考】

コミナティ筋注



# アトピー性皮膚炎がある人となかった人の 発赤・かゆみの経過

## COVID-19ワクチンモデルナ筋注



## AEに対するの使用薬剤 (Day8まで)

薬剤名	1回目接種後			2回目接種後		
日誌が回収できた人数	11,831人			10,207人		
アセトアミノフェン	23人	0.19%	うちアセトアミノフェンとの重複 1人	177人	1.73%	うちアセトアミノフェンとの重複 14人
ロキソプロフェン	18人	0.15%	1人	130人	1.27%	14人
イブプロフェン	0人	0%	0人	19人	0.19%	0人
ジクロフェナック	1人	0.01%	0人	2人	0.02%	0人
アスピリン*	7人	0.06%	0人	52人	0.51%	6人

\*バファリンはアスピリンとしてカウントしています

解熱鎮痛薬を飲んでいた人

1回目 48人 (0.41%)

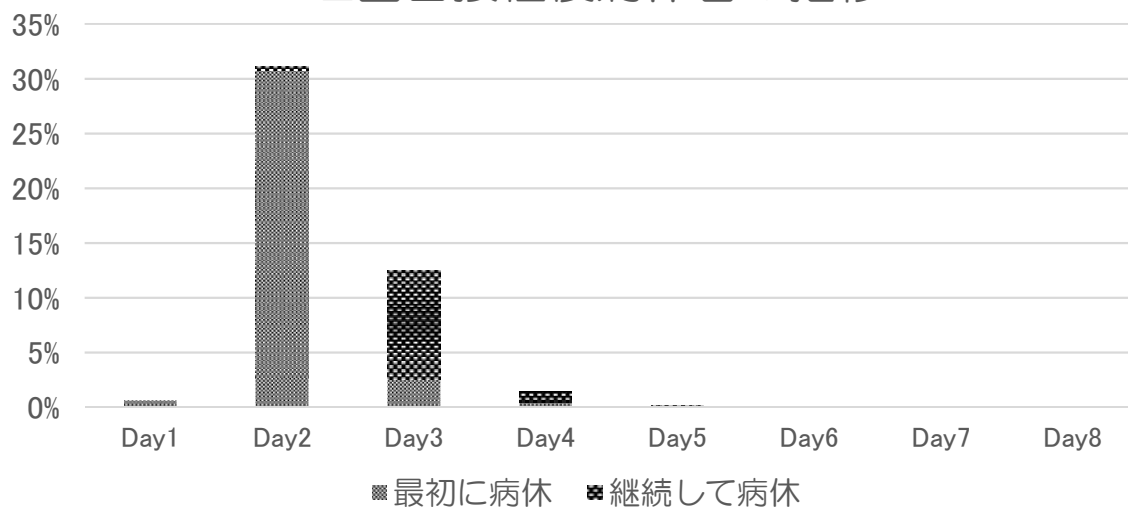
うち2剤以上 1人

2回目 353人 (3.46%)

うち2剤以上 26人

3剤服用者がいるため合計は合いません

## 2回目接種後病休者の推移



## 2回目接種後病休日数と人数

病休日数	人数	割合
1	2,436	23.87%
2	1,950	9.55%
3	252	0.82%
4	28	0.07%
5	20	0.04%
6	6	0.01%
7	7	0.01%

34.37%



## H1N1インフルエンザワクチンとの比較

	BNT162b2		mRNA-1273		H1N1pdm インフルエンザワクチン 不活化ワクチン		
	mRNAワクチン		mRNAワクチン		皮下注		
	筋注		筋注				
	コミナティ筋注 コホート調査		COVID-19ワクチンモデルナ筋注 コホート調査		H1N1インフルエンザ		
	2021年 (NHO,JCHO,JOHAS)		2021年 (NHO,JCHO,自衛隊病院)		2009年 (NHO)		
	19,792人	19,592人	途中経過	11,831人	10,207人	22,112人	
	1回目	2回目		1回目	2回目		
発熱 (37.5℃以上)	3.3%	38.1%	発熱 (37.5℃以上)	7.1%	77.0%	発熱 (37.5℃以上)	3.1%
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	92.5%	90.7%	接種部位反応	85.9%	88.4%	接種部位反応	69.9%
発赤	13.9%	15.9%	発赤	9.8%	25.7%	発赤	60.1%
疼痛	92.0%	89.5%	疼痛	84.6%	84.2%	疼痛	43.8%
腫脹	12.5%	14.1%	腫脹	10.3%	20.1%	腫脹	36.0%
硬結	10.6%	10.1%	硬結	7.2%	10.9%		
熱感	12.9%	19.0%	熱感	10.9%	32.1%	熱感	28.2%
かゆみ	8.0%	11.9%	かゆみ	5.2%	13.9%	かゆみ (中等度以上)	6.7%
全身症状	35.8%	75.3%	全身症状	32.0%	85.2%	全身症状	26.7%
倦怠感	23.2%	68.8%	倦怠感	25.7%	80.4%	倦怠感	19.0%
頭痛	21.4%	53.1%	頭痛	16.3%	64.1%	頭痛	14.1%
鼻水	10.2%	14.4%	鼻水	5.5%	11.8%	鼻水	10.4%

Data Cutoff Date 2021/8/25

Data Cutoff Date 2021/10/15 9:00



COVID-19ワクチンモデルナ筋注

国内第 I / II 相試験、米国第 III 相試験との比較

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)	11,831人		10,207人		mRNA-1273 mRNAワクチン 筋注 mRNA-1273第 I / II 相試験 2020年 国内		mRNA-1273第 III 相試験 2020年 米国	
	1回目		2回目		150人		147人	
	1回目		2回目		1回目		2回目	
発熱 (37.5℃以上)	7.1%	77.0%	発熱 (37.5℃以上)	2.0%	40.1%			
発熱 (38.0℃以上)	2.3%	60.1%				発熱 (38.0℃以上)	0.8%	15.5%
接種部位反応	85.9%	88.4%						
発赤	9.8%	25.7%	紅斑・発赤	2.0%	17.7%	紅斑	2.8%	8.6%
疼痛	84.6%	84.2%	疼痛	82.7%	85.0%	疼痛	83.7%	88.2%
腫脹	10.3%	20.1%	腫脹	10.7%	16.3%	腫脹	6.1%	12.2%
硬結	7.2%	10.9%	硬結	6.0%	12.9%			
熱感	10.9%	32.1%						
かゆみ	5.2%	13.9%						
全身症状	32.0%	85.2%	リンパ節症	11.3%	10.2%	リンパ節症	10.2%	14.2%
倦怠感	25.7%	80.4%	疲労	18.7%	63.3%	疲労	37.2%	65.3%
頭痛	16.3%	64.1%	頭痛	13.3%	47.6%	頭痛	32.7%	58.6%
鼻水	5.5%	11.8%						
			筋肉痛	37.3%	49.7%	筋肉痛	22.7%	58.0%
			関節痛	8.0%	32.0%	関節痛	16.6%	42.8%
			悪心・嘔吐	0.7%	4.1%	悪心・嘔吐	8.3%	19.0%
			悪寒	5.3%	50.3%	悪寒	8.3%	44.2%

Data Cutoff Date 2021/10/15 9:00



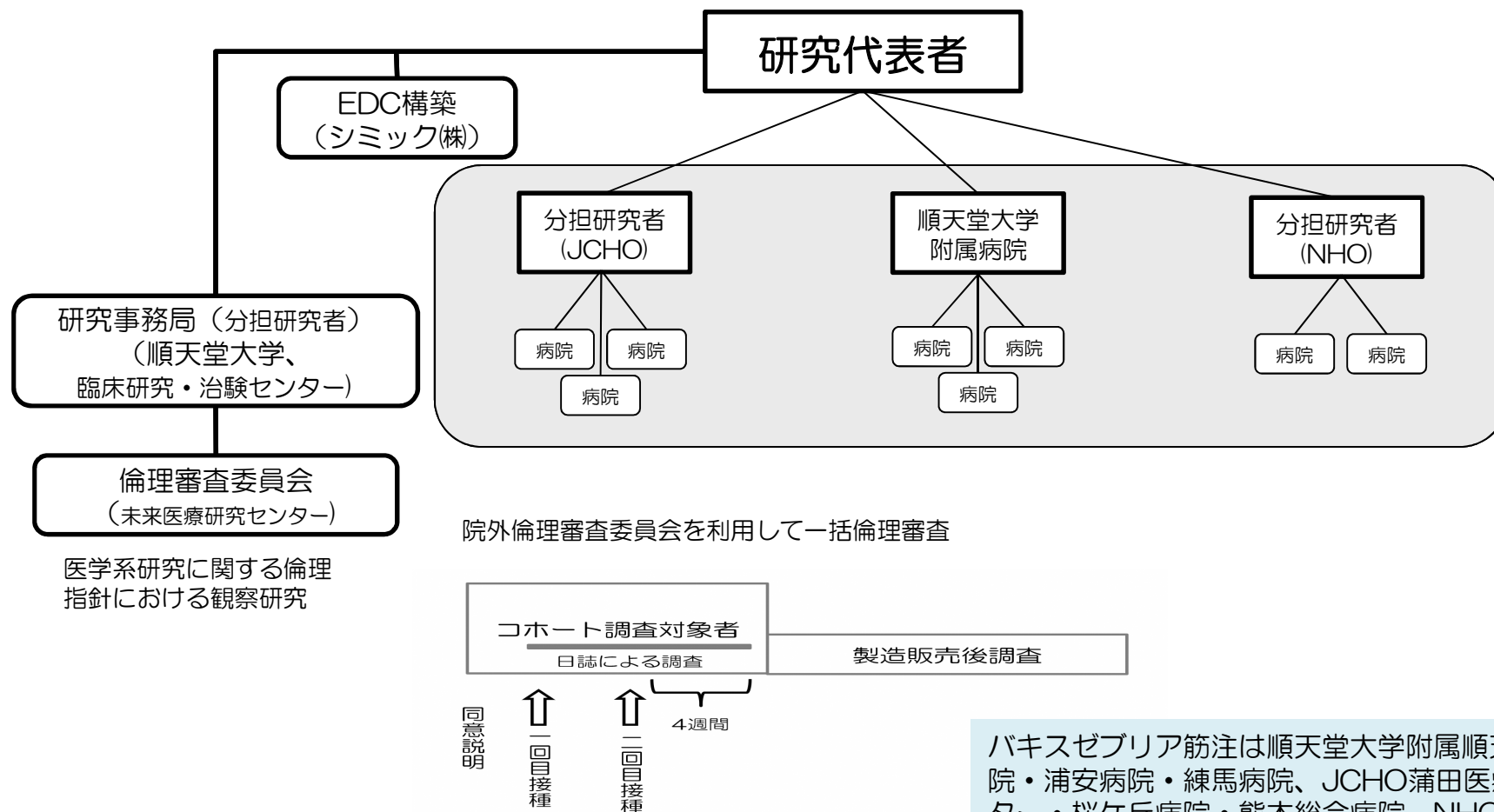
# COVID-19ワクチンモデルナ筋注 まとめ

2021/10/18現在

- 5月21日に特例承認となった新型コロナワクチン「COVID-19ワクチンモデルナ筋注」を5月24日からコホート調査対象者に接種開始した。使用見合わせの対象ロット（異物混入ロット3004667並びに異物混入が否定できないロット3004734および3004956）は本調査では用いられていない。
- 8月10日までに13,220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12,535人が接種した。
- 被接種者は20歳代が19.8%、30歳代が30.6%、40歳代が35.0%、50歳代が14.4%、60歳以上が0.2%、男性95.5%、女性4.5%、自衛官95.8%、事務4.1%、医師・臨床検査技師・放射線技師・看護師は計0.1%であった。
- 1回目接種後の副反応はコミナティ筋注とほぼ同様の傾向であった。2回目接種翌日に74.8%の被接種者が37.5℃以上（58.0%の被接種者が38℃以上）発熱した。接種2日後（Day3）にも20.9%の被接種者に発熱が認められたが、接種3日後（Day4）にはほぼ解熱した。
- 年齢、性別によるAEの傾向は多重ロジスティック回帰分析（強制投入法）で検討したところ、1回目接種後、2回目接種後ともに多くのAEで女性の頻度が高かった。疼痛は、年齢があがるにつれて頻度が高くなる傾向がみられた。それ以外のAEは、年齢が高くなるにつれて頻度が低下したが、コミナティ筋注に比べて、低下傾向が少なかった。
- 2回目接種後は発熱等のため、34.4%が病休を必要とした。
- 遅延性皮膚反応は1回目接種7日目頃からかゆみを伴う発赤としてみられるが、30歳代以上の女性で頻度が高く約10%程度発現した。1回目に遷延性皮膚反応を呈した被接種者は2回目接種時初期から高頻度に発赤等が発現した。
- COVID-19の既往があると、1回目接種時に発熱、全身倦怠感が認められた。COVID-19既感染者の2回目接種時の状況は未感染者の2回目接種時に類似していた。
- コホート調査に登録された方において、現時点では、副反応疑いが1例、PMDAに報告された。



# バキスゼブリア筋注 コホート調査実施体制



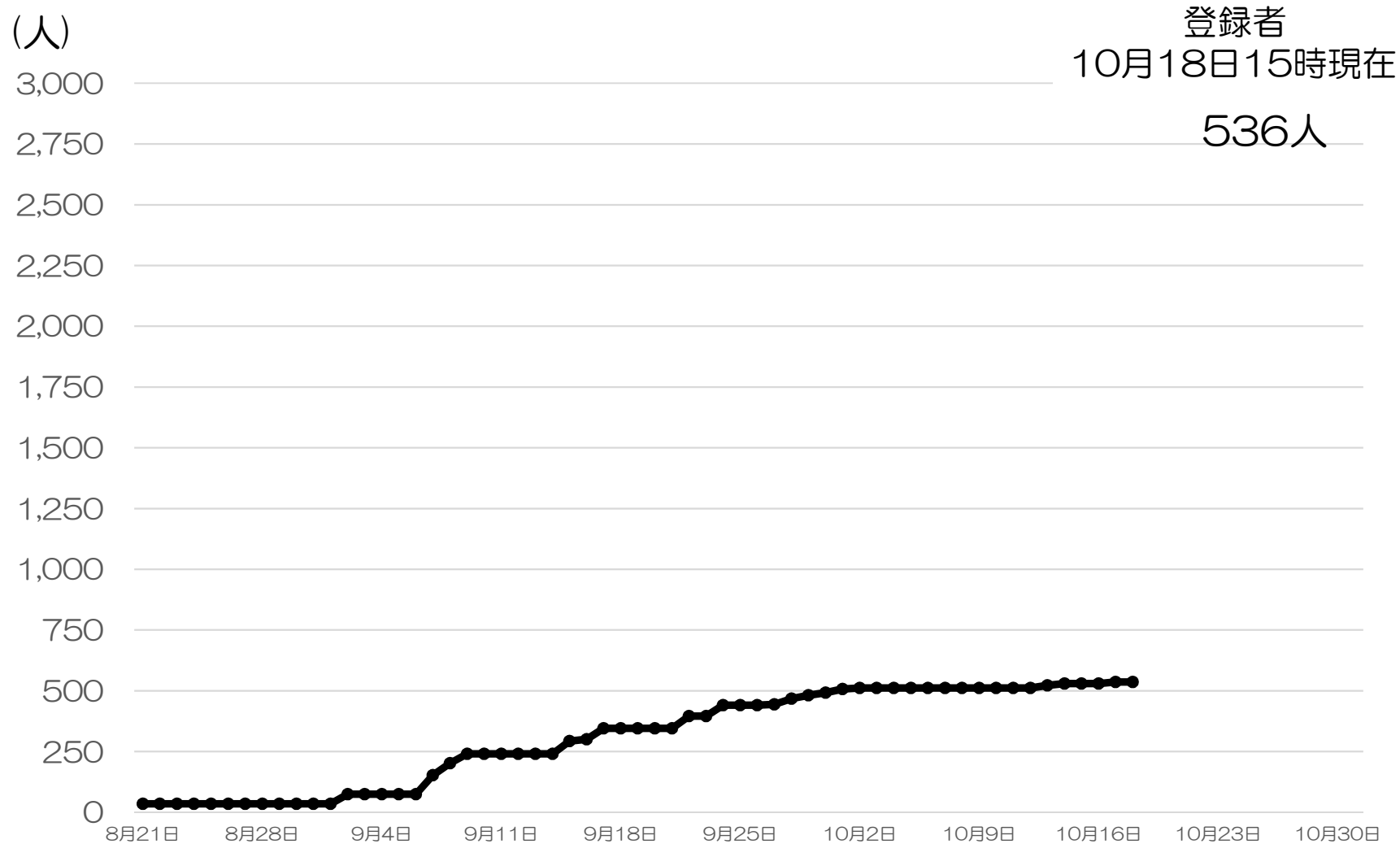
- EDC（診療録と日誌2回分）入力、報告基準該当副反応、重篤なAE発現時は研究事務局に報告（PMDA報告は研究事務局が代行）
- 診療録は保険診療ではありません（電カル登録は不要です）。
- 重篤な副反応は予防接種健康被害救済制度の臨時接種として市町村が補償
- 被接種者には日誌記載のため、体温計と定規を配布

バキスゼブリア筋注は順天堂大学附属順天堂医院・浦安病院・練馬病院、JCHO蒲田医療センター・桜ヶ丘病院・熊本総合病院、NHO三重中央医療センター・神戸医療センターの8医療機関で実施

コホート調査に引き続き、アストラゼネカ社による1年間の製造販売後調査（PMS）によって長期安全性が調査される予定



# バキスゼブリア筋注被接種者数の推移（累計）



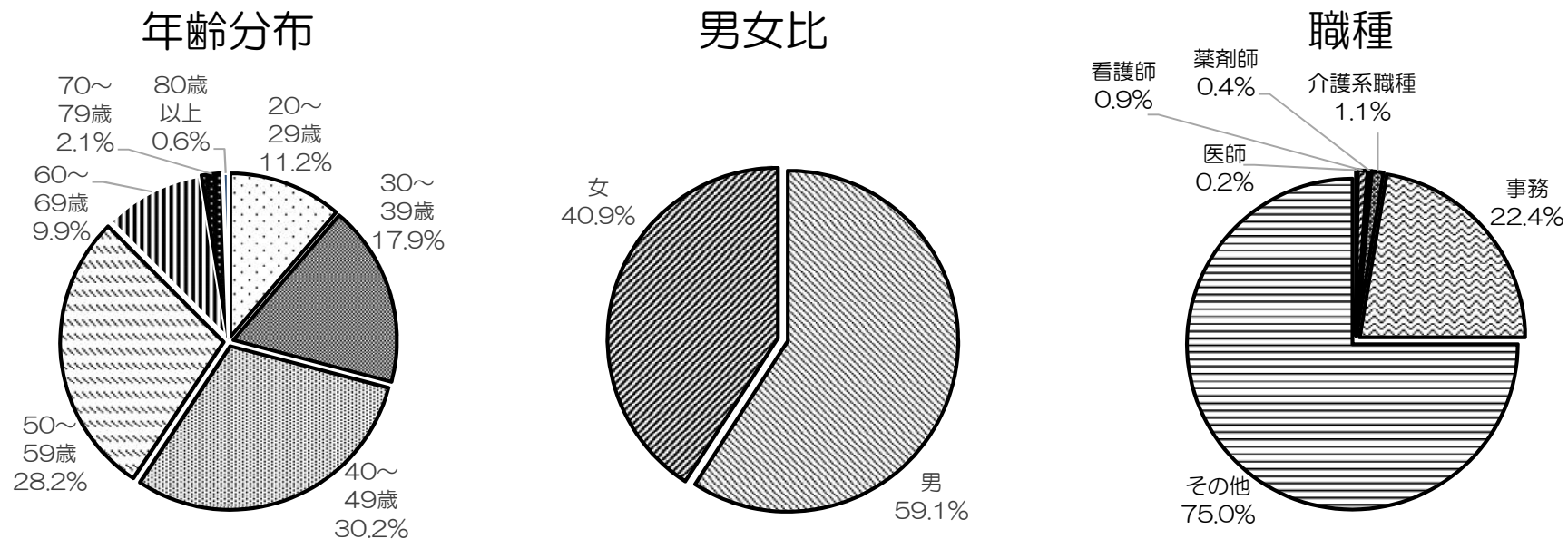
2021年





# バ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 536人 10月18日15時現在



(参考) 65歳以上 26 (4.9%)

治療中疾患	人数	割合
高血圧	34	6.3%
脂質異常症	15	2.8%
糖尿病	16	3.0%
気管支喘息	5	0.9%
アトピー性皮膚炎	12	2.2%
その他	86	16.0%
なし	400	74.6%

n=536

既往歴	人数	割合
気管支喘息	55	10.3%
悪性腫瘍	17	3.2%
COVID-19	9	1.7%
いずれもなし	455	84.9%

n=536

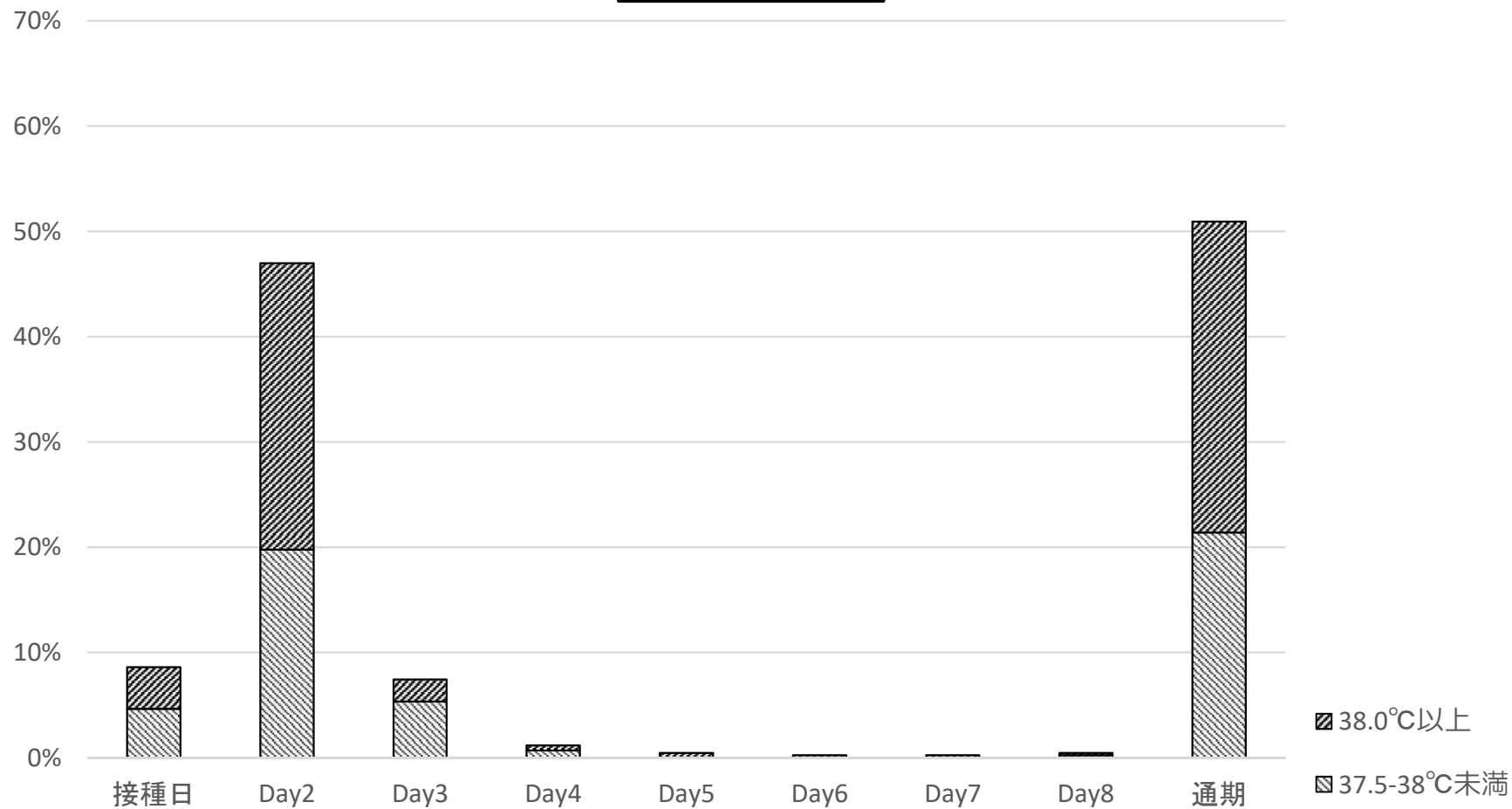
複数疾患をお持ちの方もいるため合計は100%ではありません



# 発熱 (37.5°C以上)

バキスゼブリア筋注

1回目接種後 n=430

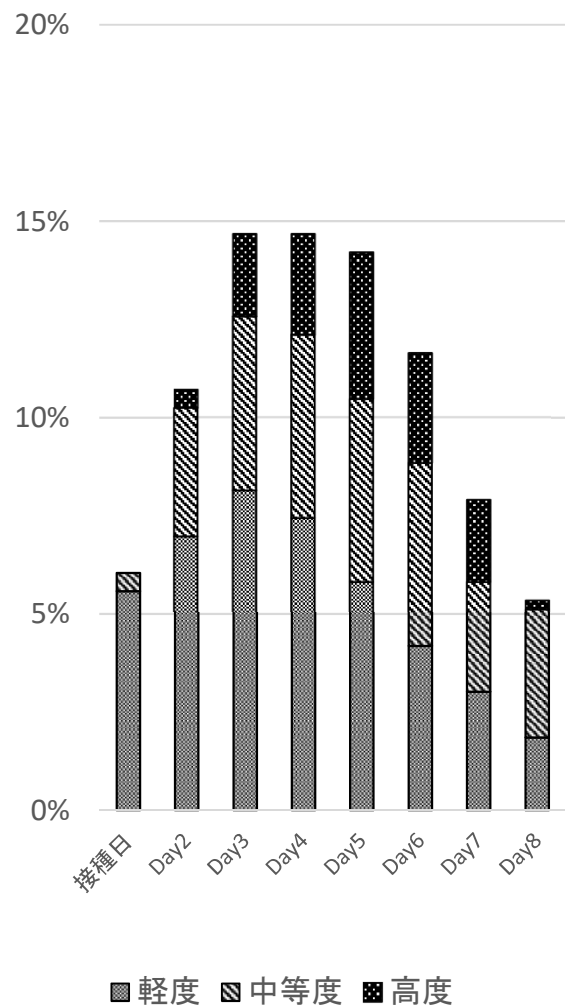


# 接種部位反応 ①

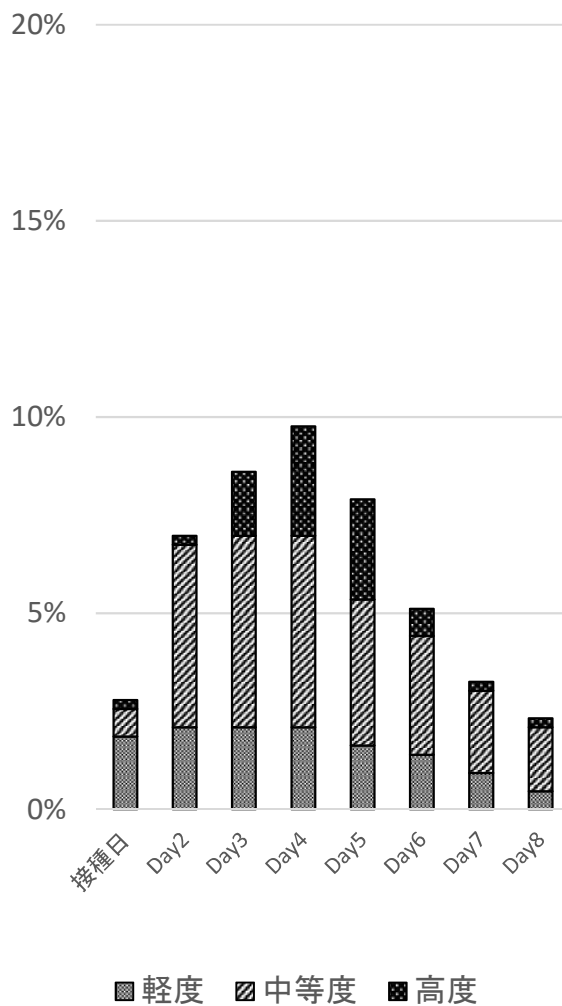
**バキスゼブリア筋注**

**1回目接種後** n=430

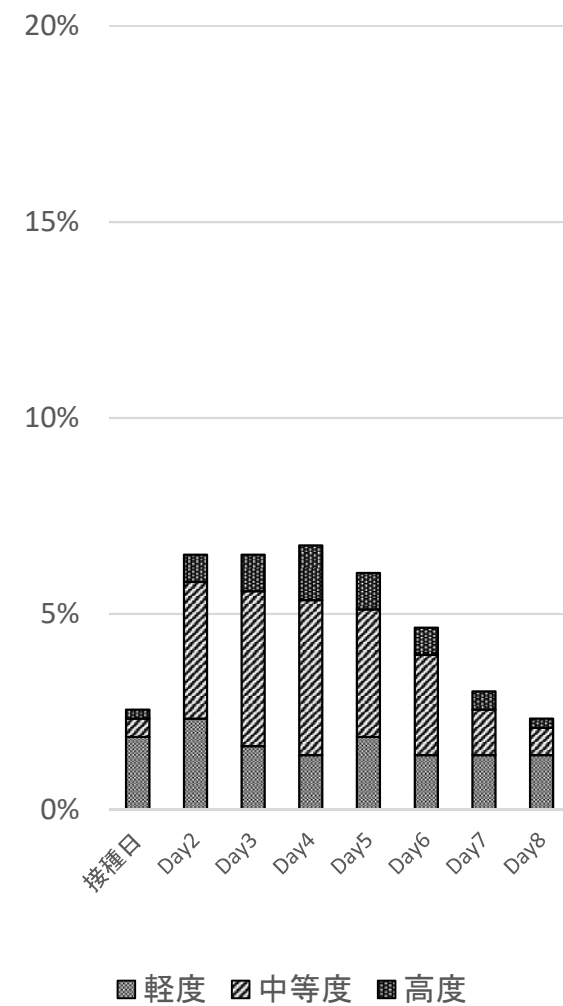
## 発赤



## 腫脹



## 硬結



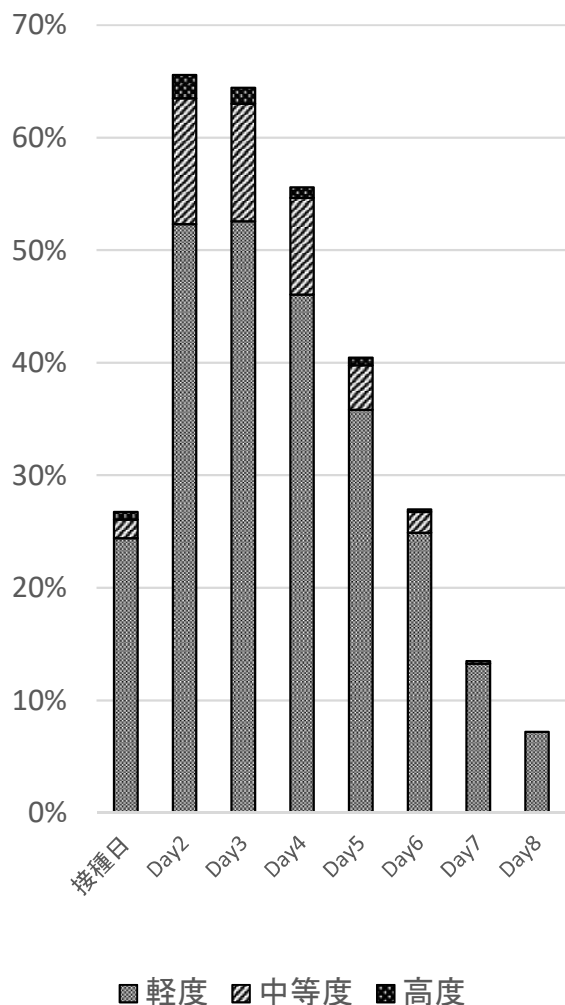
# 接種部位反応 ②

**バキスゼブリア筋注**

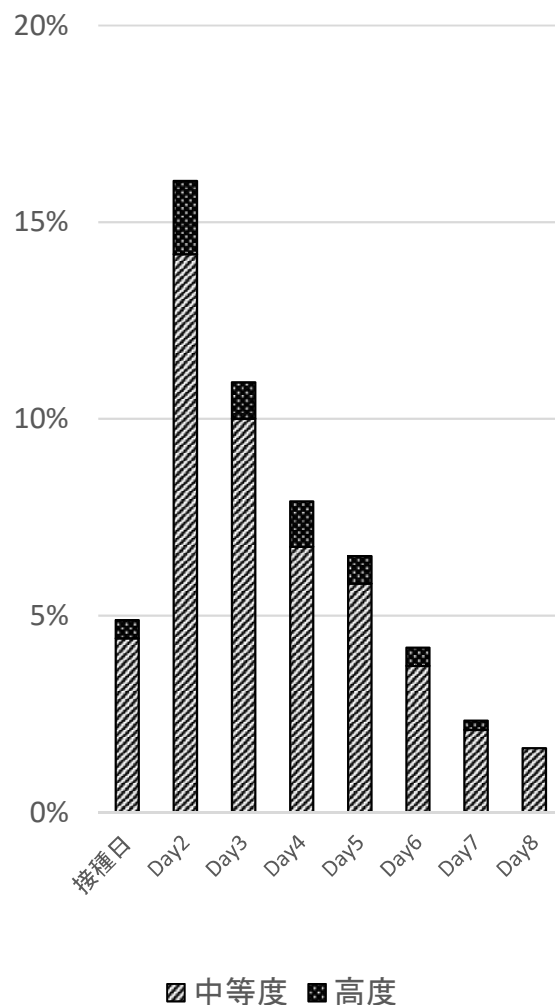
**1回目接種後**

n=430

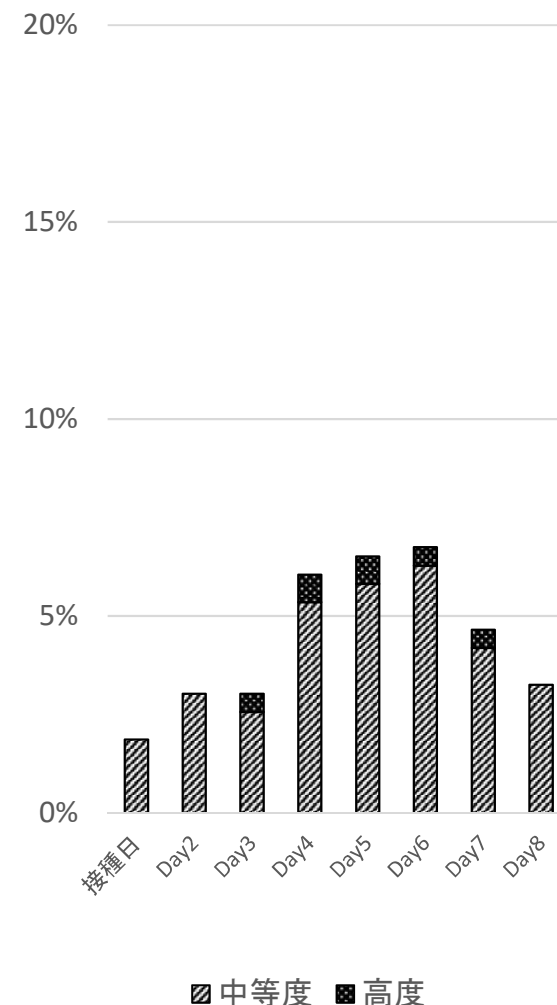
疼痛



熱感



かゆみ



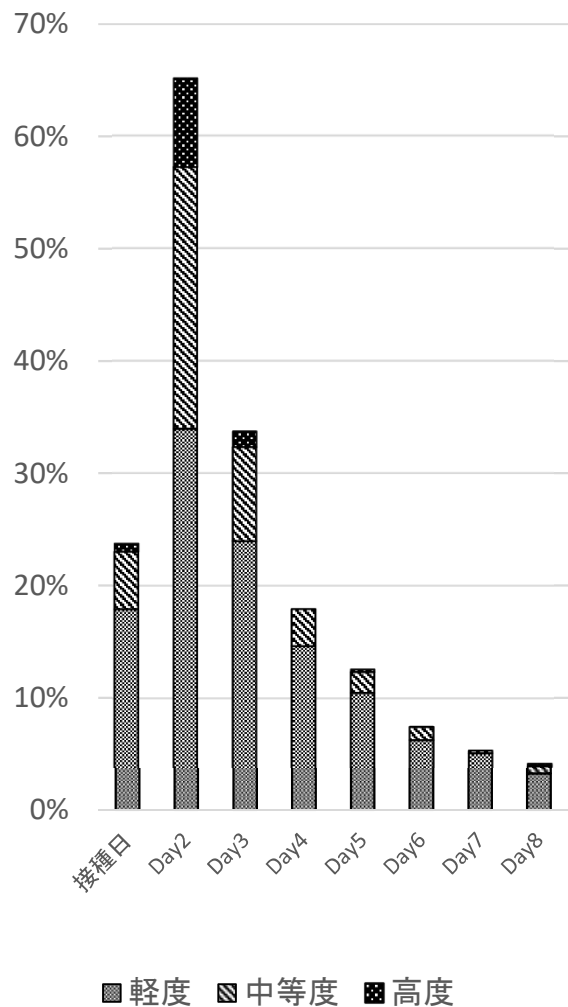
# 全身反応

**バキスゼブリア筋注**

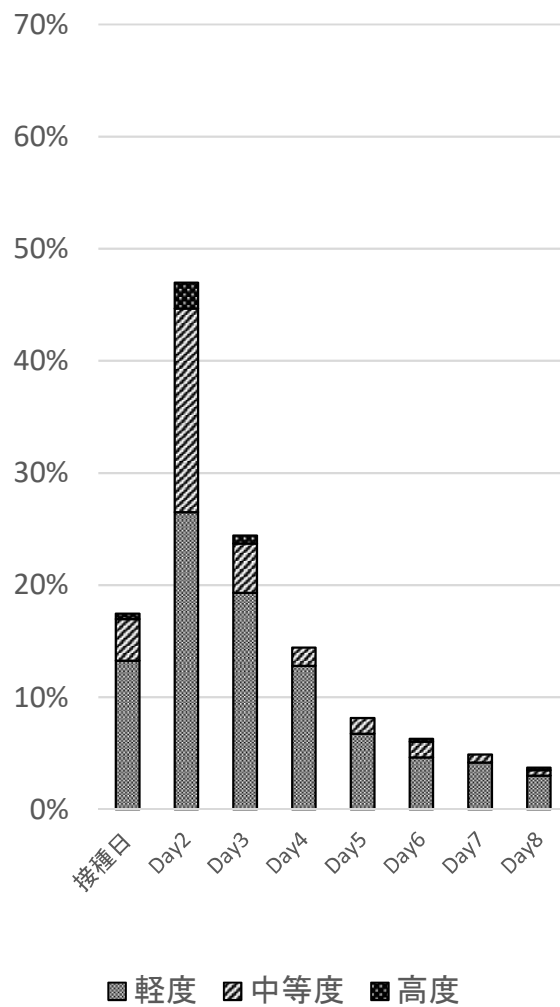
**1回目接種後**

n=430

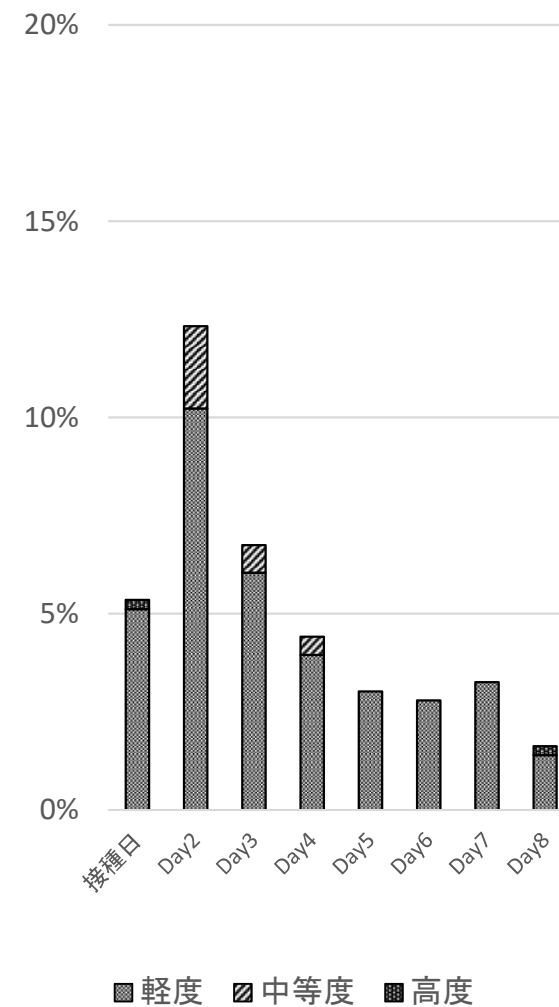
## 倦怠感



## 頭痛



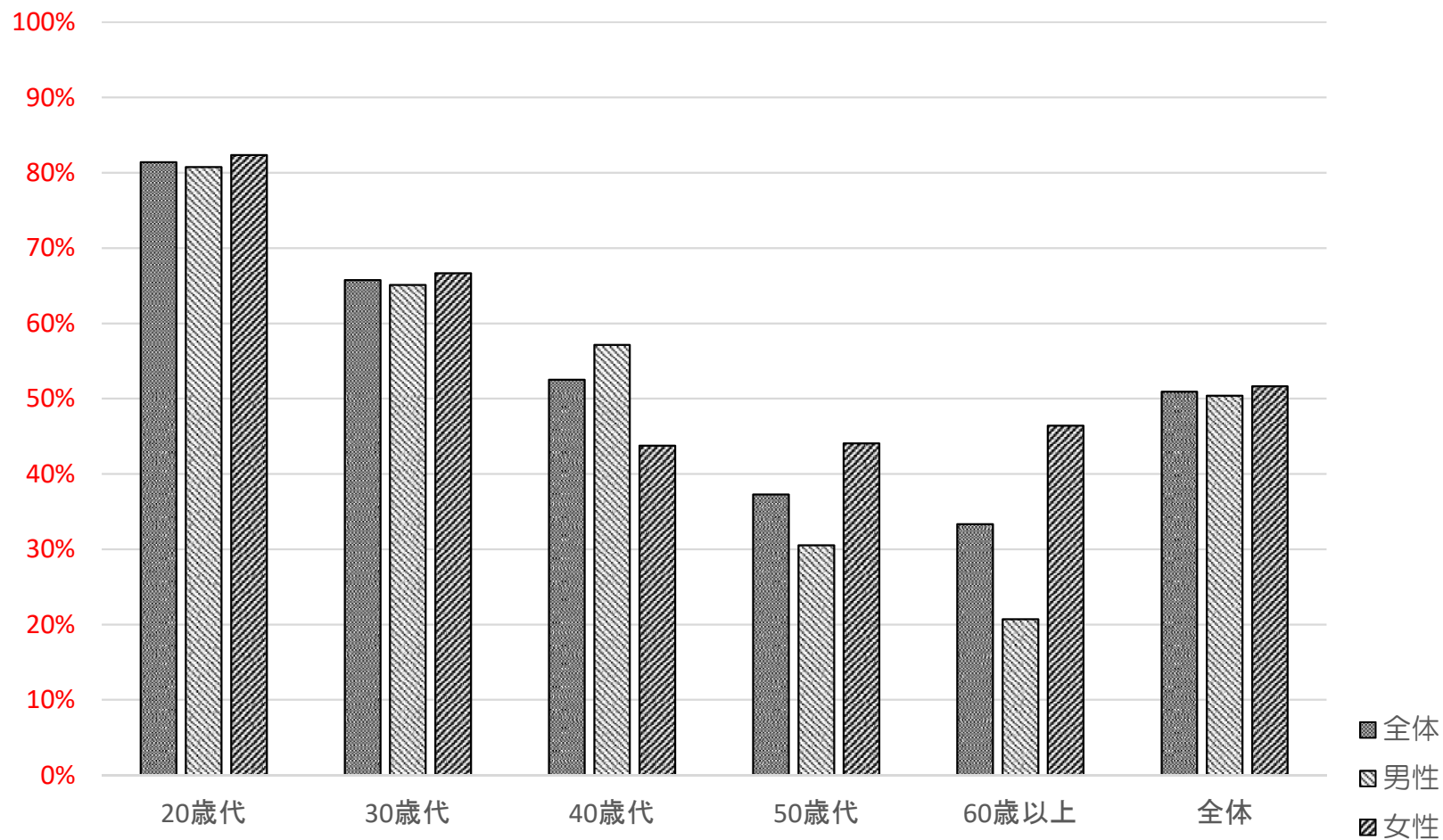
## 鼻水



# 発熱 (37.5°C以上)

バキスゼブリア筋注

1回目接種後 n=430

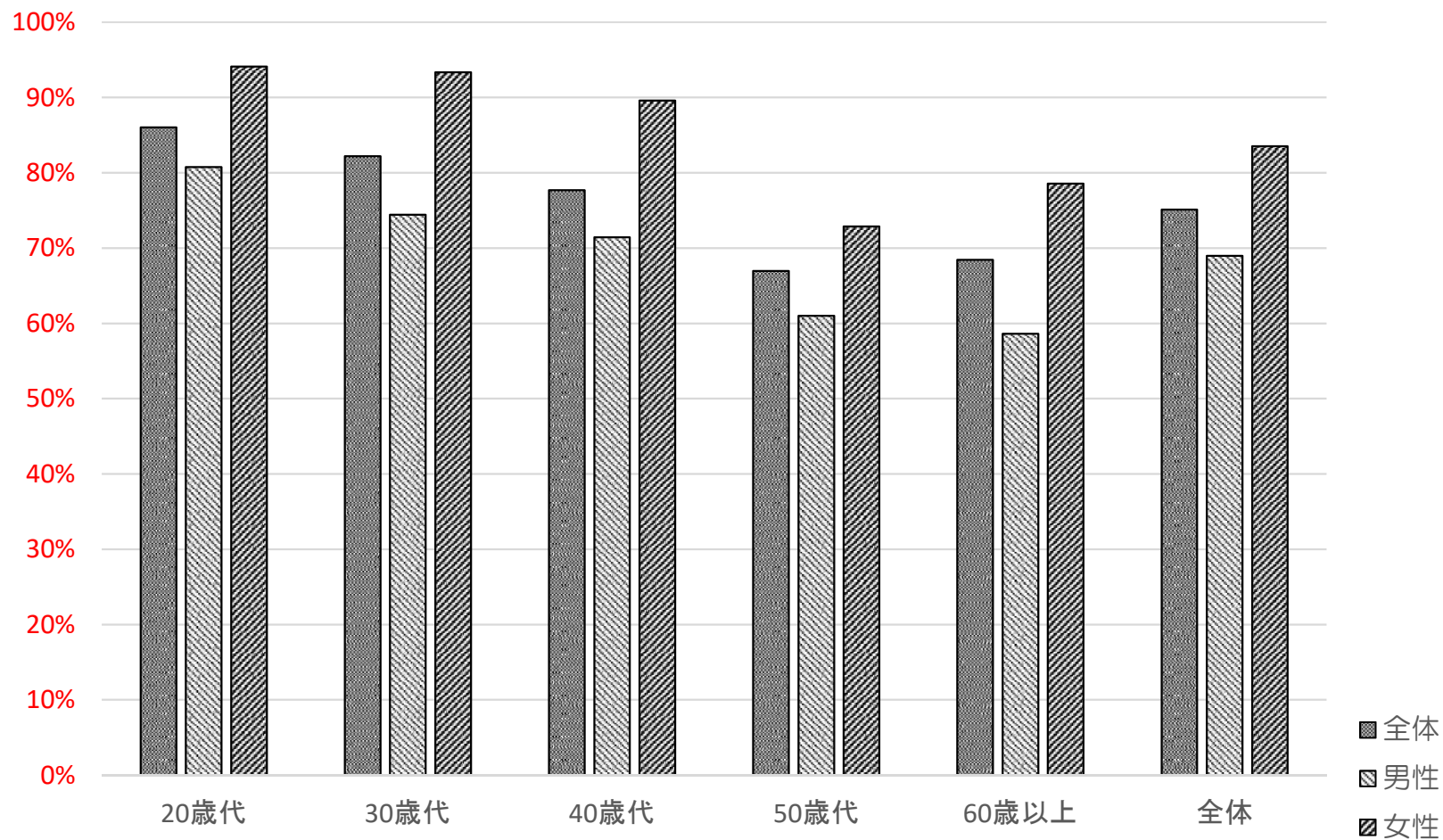


# 接種部位疼痛

バキスゼブリア筋注

1回目接種後

n=430

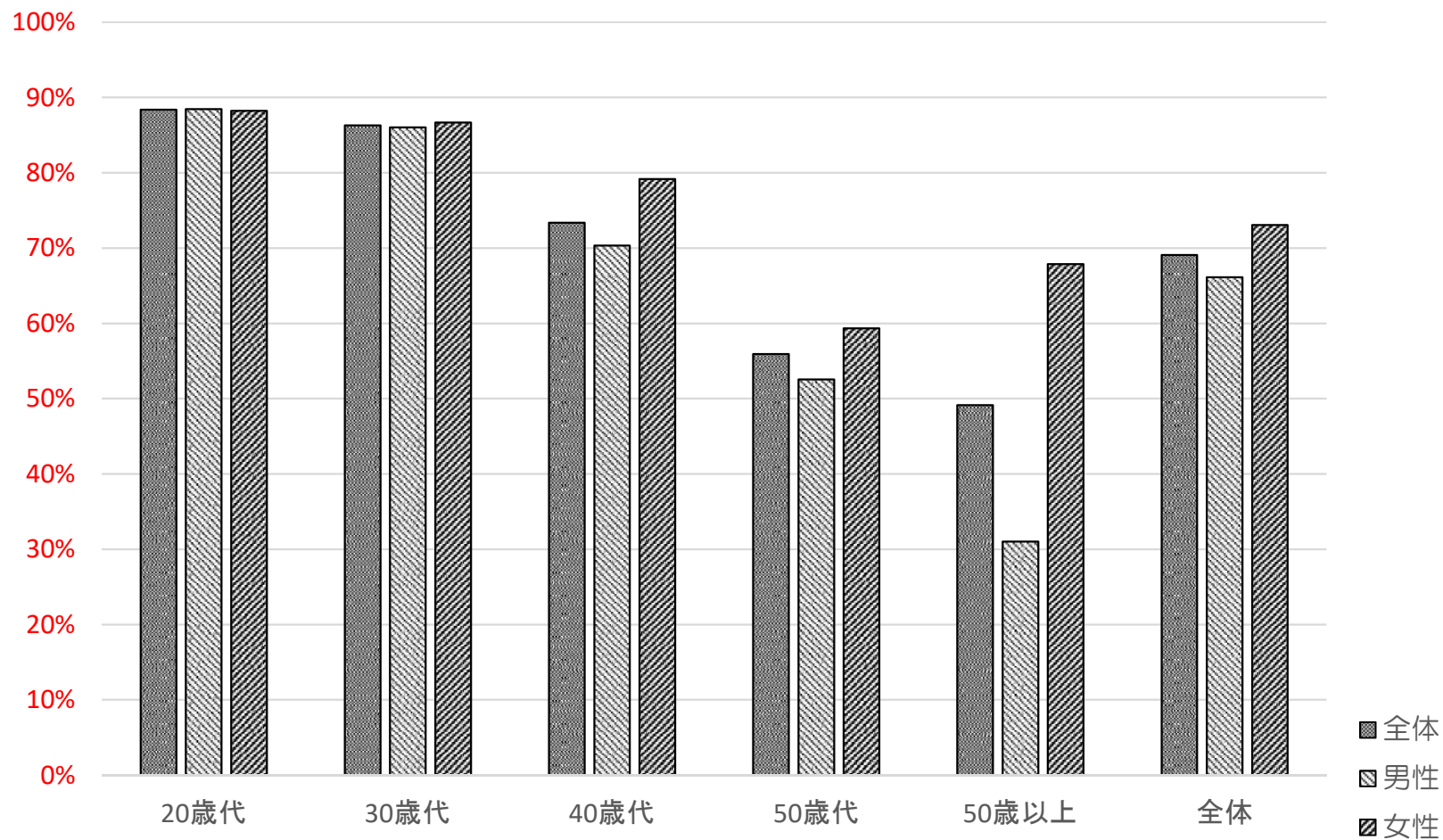


# 全身倦怠感

バキスゼブリア筋注

1回目接種後

n=430

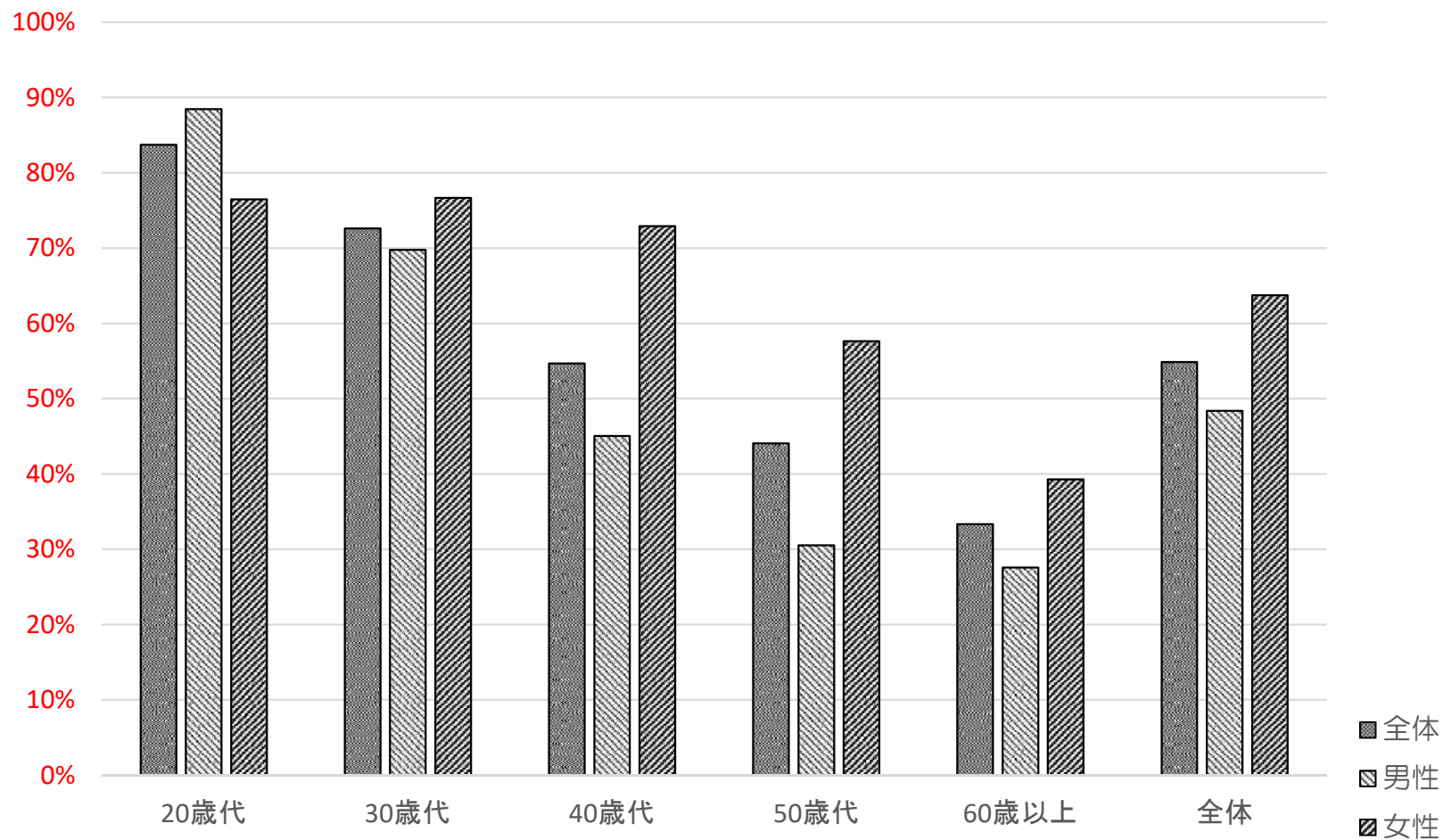




# 頭痛

バキスゼブリア筋注

1回目接種後 n=430



### 9日目以降の健康観察日誌記録

		1回目接種後		
日誌が回収できた人数		65人		
		Day9	Day10	Day10 以降
局所反応	発熱	0.00%	0.00%	1.54%
	発赤	3.08%	0.00%	1.54%
	腫脹	0.00%	0.00%	0.00%
	硬結	0.00%	0.00%	0.00%
	疼痛	4.62%	4.62%	1.54%
	熱感	0.00%	0.00%	0.00%
全身反応	かゆみ	0.00%	0.00%	0.00%
	頭痛	1.54%	1.54%	0.00%
	倦怠感	3.08%	3.08%	1.54%
	鼻水	1.54%	0.00%	0.00%

## バキスゼブリア筋注接種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

従属変数	1回目接種後 n=430	
	女/男	年齢
発熱	1.202 (0.801 - 1.806)	<b>0.943</b> (0.926 - 0.960)
疼痛	2.520 (1.549 - 4.101)	<b>0.967</b> (0.948 - 0.987)
倦怠感	1.673 (1.069 - 2.619)	<b>0.939</b> (0.921 - 0.959)
頭痛	2.329 (1.524 - 3.560)	<b>0.940</b> (0.922 - 0.958)
発赤	1.801 (1.119 - 2.897)	1.017 (0.997 - 1.038)
腫脹	1.830 (1.028 - 3.260)	1.003 (0.979 - 1.027)
硬結	1.553 (0.829 - 2.910)	1.003 (0.977 - 1.030)
熱感	2.598 (1.600 - 4.217)	<b>0.972</b> (0.953 - 0.992)
かゆみ	2.531 (1.341 - 4.776)	1.008 (0.983 - 1.035)
鼻水	1.889 (1.155 - 3.089)	<b>0.970</b> (0.950 - 0.991)

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			計
	男	女	
20歳代	26	17	43
30歳代	43	30	73
40歳代	91	48	139
50歳代	59	59	118
60歳代	25	22	47
70歳代	3	5	8
計	248	182	430

(人)

【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値を $\beta$ （例えば $\beta_0$ は固定値、 $\beta_1$ は性別、 $\beta_2$ は年齢）、共変量の変化量を $x$ （性別 $x_1$ は女性1、男性0、年齢 $x_2$ は1歳単位）とした時に、 $p=1/(1+\exp(-(\beta_0+\beta_1x_1+\beta_2x_2)))$ 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倍率ではありません。



バキスゼブリア筋注

副反応疑い報告等一覧 PMDA報告症例

2021/10/18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)	症候発現日	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)	症候発現日	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	2021/9/25



# 接種後1週間 (Day8まで) に発現したAE

**バキスゼブリア筋注 1回目接種後** n=430

※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(0.93%),貧血(0.23%)		
心臓障害		動悸(1.16%)	頻脈(0.47%),不整脈(0.23%)		
耳および迷路障害			耳不快感(0.47%),耳痛(0.23%)		
眼障害			霧視(0.47%),眼精疲労(0.23%),眼痛(0.23%),眼瞼腫脹(0.23%),眼そう痒症(0.23%)		
胃腸障害	悪心(5.81%)	下痢(3.72%),腹痛(1.40%)	上腹部痛(0.47%),歯痛(0.47%),嘔吐(0.47%),軟便(0.47%),腹部膨満(0.23%),下腹部痛(0.23%),消化不良(0.23%),口腔内出血(0.23%),口内炎(0.23%),口のかさつき(0.23%)		
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(75.12%),倦怠感(69.07%),発熱(50.93%),ワクチン接種部位紅斑(20.47%),ワクチン接種部位熱感(20.70%),ワクチン接種部位腫脹(12.56%),ワクチン接種部位そう痒感(10.70%),ワクチン接種部位硬結(10.23%),悪寒(8.84%),	疼痛(1.85%),熱感(1.59%),ワクチン接種部位内出血(1.59%)	無力症(0.93%),倦怠感(0.93%),胸痛(0.70%),異常感(0.70%),疲労(0.47%),口渇(0.47%),顔面痛(0.23%),浮腫(0.23%),末梢性浮腫(0.23%),末梢腫脹(0.23%),限局性浮腫(0.23%),口渇感減少(0.23%),ワクチン接種部位不快感(0.23%)		
感染症および寄生虫臨床検査			鼻ヘルペス(0.23%) 血圧上昇(0.23%),心拍数増加(0.23%)		
代謝および栄養障害		食欲減退(1.86%)			
筋骨格系および結合組織障害	関節痛(10.00%),筋肉痛(6.74%)	背部痛(2.79%),四肢痛(1.40%),四肢不快感(1.40%),筋骨格硬直(1.16%)	筋痙攣(0.70%),頸部痛(0.70%),筋骨格系胸痛(0.70%),運動機能障害(0.47%),筋骨格不快感(0.23%),筋浮腫(0.23%)		
神経系障害	頭痛(54.88%)	浮動性めまい(3.26%),感覚鈍麻(2.79%),傾眠(1.16%)	体位性めまい(0.70%),注意力障害(0.47%),味覚障害(0.47%),過眠症(0.23%),片頭痛(0.23%),錯感覚(0.23%),坐骨神経痛(0.23%),肋間神経痛(0.23%)		
精神障害			不眠症(0.70%),多幸気分(0.23%),易刺激性(0.23%),神経過敏(0.23%)		
腎および尿路障害			着色尿(0.23%),尿異常(0.23%)		
生殖系および乳房障害			過少月経(0.23%),精巣痛(0.23%),性器分泌物(0.23%),性器出血(0.23%)		
呼吸器・胸郭および縦隔障害	鼻漏(19.07%)	呼吸困難(1.16%)	口腔咽頭痛(0.93%),咳嗽(0.47%),鼻閉(0.47%),くしゃみ(0.47%),喘息(0.23%),咽喉乾燥(0.23%),喀痰増加(0.23%),あくび(0.23%)		
皮膚および皮下組織障害		そう痒症(1.16%)	多汗症(0.93%),冷汗(0.47%),湿疹(0.47%),蕁麻疹(0.47%),アトピー性皮膚炎(0.23%),発疹(0.23%)		
血管障害		ほてり(1.16%)	末梢冷感(0.23%)		
その他	病休(23.02%)				

**バキスゼブリア筋注**

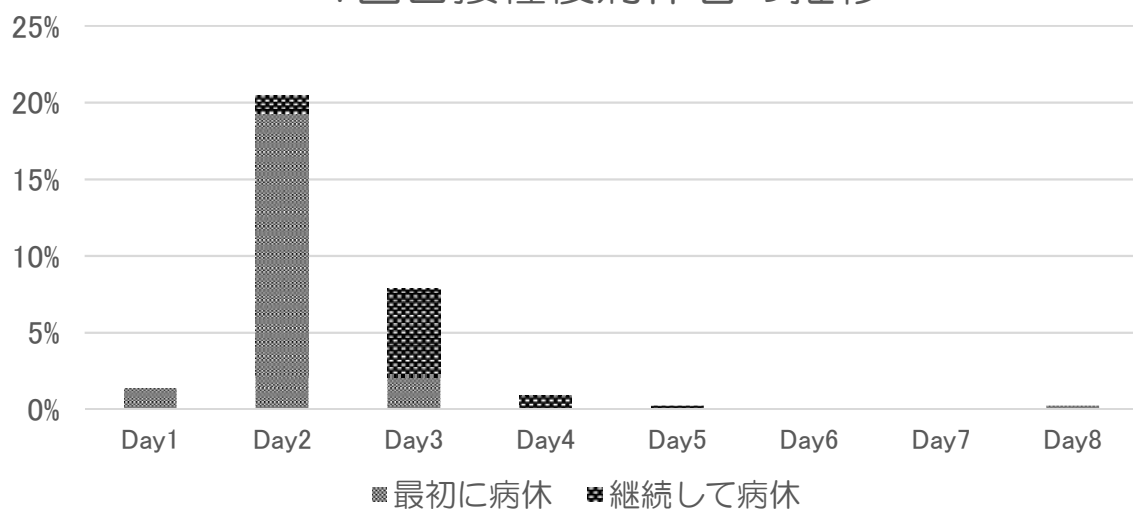
AEに対するの使用薬剤 (Day8まで)

薬剤名	1回目接種後		
日誌が回収できた人数	430人		
アセトアミノフェン	11人	2.56%	うちアセトアミノフェンとの重複 1人
ロキソプロフェン	11人	2.56%	1人
イブプロフェン	1人	0.23%	0人
ジクロフェナック	1人	0.23%	0人
アスピリン*	5人	1.16%	2人

解熱鎮痛薬を飲んでいた人  
1回目 25人 (5.81%)  
うち2剤以上 4人

\*パファリンはアスピリンとしてカウントしています

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	70	16.28%
2	24	5.58%
3	4	0.93%
4	1	0.23%
5	0	0.00%
6	0	0.00%
7	0	0.00%

**23.02%**



# バキスゼブリア筋注 まとめ

2021/10/18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。
- 10月18日15時現在、536人が1回目接種し、コホート調査に登録された。
- 被接種者は20歳代が11.2%、30歳代が17.9%、40歳代が30.2%、50歳代が28.2%、60歳代が9.9%、70歳代が2.1%、80歳以上が0.6%、男性59.1%、女性40.9%、医師0.2%、看護師0.9%、薬剤師0.4%、介護系職員1.1%、事務22.4%、その他の職種75.0%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430人では、発熱が50.9%にみられ、局所反応は疼痛が75.1%みられた。局所発赤は接種後2日後（Day3）をピークに14.7%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23.0%の被接種者が病休を取得していた。病休日数は95.0%が2日以内であった。
- 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。

## 審議結果報告書

令和 3 年 5 月 20 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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 名]     アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日]     令和 3 年 2 月 5 日

### [審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、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 (昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。) 第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 3 年 5 月 20 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

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。

特例承認に係る報告書の修正表

[販売名] バキサゼブリア筋注

[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2年2月5日

令和3年5月21日付の上記品目の特例承認に係る報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
2	19	アメリカ地域 43%及び 48%、ヨーロッパ地域 35%及び 34%、 <u>南東アジア</u> 地域 11%及び 7%、東地中海地域 5%及び 5%、アフリカ地域 2%及び 2%、 <u>西太平洋</u> 地域 1%及び 1%である	アメリカ地域 43%及び 48%、ヨーロッパ地域 35%及び 34%、 <u>東南アジア</u> 地域 11%及び 7%、東地中海地域 5%及び 5%、アフリカ地域 2%及び 2%、 <u>西大西洋</u> 地域 1%及び 1%である
25	12	予め計画されていなかった中間解析が実施された（7.R.2.4 項参照）。	予め計画されていなかった中間解析（ <del>DCO1</del> ）が実施された（7.R.2.4 項参照）。
28	8	予め計画されていなかった中間解析が実施された（7.R.2.4 項参照）。	予め計画されていなかった中間解析（ <del>DCO1</del> ）が実施された（7.R.2.4 項参照）。
28	13	本中間解析実施時点において、大部分の被験者がすでに盲検解除されていた。	本中間解析（ <del>DCO1</del> ）実施時点において、大部分の被験者がすでに盲検解除されていた。
31	10	53 件観察された時点での 1 回の中間解析が計画された。	53 件観察された時点での 1 回の中間解析（ <del>DCO1</del> ）が計画された。
31	13	中間解析で本剤の有効性が検証された場合であっても各試験を継続し、主要解析を実施する計画とされた。主要解析	中間解析（ <del>DCO1</del> ）で本剤の有効性が検証された場合であっても各試験を継続し、主要解析（ <del>DCO2</del> ）を実施する計画とされ

		は、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において、	た。主要解析 <del>-(DCO2)</del> は、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において、
31	18	中間解析及び主要解析の有意水準は、	中間解析 <del>-(DCO1)</del> 及び主要解析 <del>-(DCO2)</del> の有意水準は、
41	17	1 回の中間解析と主要解析が計画され	1 回の中間解析 <del>-(DCO1)</del> と主要解析 <del>-(DCO2)</del> が計画され

(下線部追記・変更、取消線部削除)

以上

## 特例承認に係る報告書

令和3年5月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] バキサゼブリア筋注
- [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
- [剤形・含量] 1バイアル中に有効成分としてコロナウイルス（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） $5 \times 10^{11}$  ウイルス粒子量を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた。
- [審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、SARS-CoV-2による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

SARS-CoV-2による感染症の予防

### [用法及び用量]

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か月とする。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。

## 特例承認に係る報告（1）

令和3年4月8日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 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
[剤型・含量]	1 バイアル中に有効成分としてコロナウイルス（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） $5 \times 10^{11}$ ウイルス粒子量を含有する注射剤
[申請時の効能又は効果]	SARS-CoV-2 による感染症の予防
[申請時の用法及び用量]	通常、成人には、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。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ...	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
8. 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.....	91
9. 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.....	92
10. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価.....	92
11. その他.....	93

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

コロナウイルスは、ニドウイルス目コロナウイルス科に属する一本鎖ポジティブ鎖 RNA ウイルスである。これまで、ヒトに日常的に感染し、風邪を引き起こすコロナウイルスとして、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1 の4種類が知られていたが、近年になり動物からヒトに感染し重症肺炎を引き起こすコロナウイルスとして、2003年に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV)、2012年に中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) が同定されている。

2019年12月31日、中国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が発生したことがWHOに報告され、2020年1月12日、WHOは当該肺炎が新型コロナウイルスによるものであると発表した (<https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (最終確認日: 2021年4月6日))。同年1月30日、WHOは、中国湖北省武漢市における新型コロナウイルス関連肺炎の発生状況が国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態<sup>1)</sup>に該当すると発表し ([https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (最終確認日: 2021年4月6日))、同年2月11日、新型コロナウイルスを severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)、SARS-CoV-2による疾患を coronavirus disease (COVID-19) と命名した ([https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (最終確認日: 2021年4月6日))。2021年4月4日時点で、世界での総感染者数は130,459,184例、総死亡例は2,842,325例であり、WHOの国・地域分類における感染者数及び死亡者数の、総感染者数及び総死亡者数に対する割合は、アメリカ地域43%及び48%、ヨーロッパ地域35%及び34%、東南アジア地域11%及び7%、東地中海地域5%及び5%、アフリカ地域2%及び2%、西大西洋地域1%及び1%である (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---6-april-2021> (最終確認日: 2021年4月6日))。

本邦では、2020年1月15日に1例目のSARS-CoV-2に関連した肺炎の患者が確認され、同年2月1日、新型コロナウイルス感染症<sup>2)</sup>が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成10年法律第114号)(感染症法)に基づく指定感染症<sup>3)</sup>及び検疫法(昭和26年法律第201号)に基づく検疫感染症<sup>4)</sup>に指定された。また、同年4月7日に改正新型インフルエンザ等対策特別措置法(平成24年法律第31号)に基づく1度目の緊急事態宣言が、2021年1月7日に2度目の緊急事態宣言が行われ、それぞれ2020年5月25日、2021年3月22日に解除された<sup>5) 6)</sup>。

2021年4月6日時点で、本邦でのSARS-CoV-2の感染者数の累計は485,085例、死亡者数は9,246例である。これに加え、空港・海港検疫で2,445例の感染と3例の死亡、チャーター便による海外からの

1) WHOが定める国際保健規則(IHR)において次のとおり規定する異常事態をいう。

①疾病の国際的拡大により他国に公衆衛生リスクの保健上の危険をもたらすと認められる事態

②潜在的に国際的対策の調整が必要な事態

2) 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス(令和2年1月に、中華人民共和国からWHOに対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。)であるものに限る。

3) 既に知られている感染性の疾病(一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。)であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの(感染症法第6条)

4) 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの(検疫法第2条第3号)

5) 緊急事態措置の実施区域は、当初は埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、大阪府、兵庫県、福岡県であったが、一時全国に拡大された。

6) 緊急事態措置の実施区域は、東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県、大阪府、兵庫県、京都府、愛知県、岐阜県、福岡県、栃木県であった。

帰国者で 15 例の感染が確認されている ([https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_17903.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17903.html) (最終確認日 : 2021 年 4 月 6 日))。

COVID-19 の初期症状は、インフルエンザや感冒に似ており、発症初期に判別することは困難である。SARS-CoV-2 曝露から発症までの潜伏期間は 1~14 日間であり、通常は 5 日程度で発症することが多い (<https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (最終確認日 : 2021 年 4 月 6 日))。発症前から感染性があり、発症から間もない時期の感染性が高いこと及び無症候性の場合もあることが市中感染の原因とされており、ウイルスの伝染を制御することを困難にしている。発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難、味覚障害、嗅覚障害等の症状が多くの人に認められ、約 80%の患者は軽症のまま 1 週間程度で治癒するが、約 20%は肺炎症状が増悪し、約 5%は人工呼吸器を必要とする急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全に至り、2~3%が致命的な経過をたどる (JAMA 2020; 323: 1239-42)。2021 年 3 月 2 日時点において本邦で「SARS-CoV-2 による感染症」の治療に対して承認されている医薬品としてレムデシビルがあり、デキサメタゾン は既承認の効能・効果の範囲で使用可能であるが、これらの治療を行っても、本邦の感染者、重症者及び死亡者の報告数は増加が続いており、医療体制のひっ迫も問題となっている。そのため、感染拡大対策として、SARS-CoV-2 ワクチンによる COVID-19 の発症予防が期待され、早期のワクチン開発が求められている。2021 年 3 月時点で、本邦では SARS-CoV-2 による感染症の予防等を目的とするワクチンとして、コミナティ筋注 (ファイザー株式会社) が承認されているものの、SARS-CoV-2 感染の規模、持続的で急速な感染拡大、世界的大流行による医療及び社会経済への影響の大きさ、並びに世界規模のワクチン接種に伴う供給量の課題から、複数種類のワクチンの迅速な供給が求められている。

本剤は、SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードする非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。多くのヒトはヒトアデノウイルス血清型に対する免疫を既に獲得しており、ヒトアデノウイルスを用いたウイルスベクターでは免疫応答が誘導されない懸念があることから、本剤ではチンパンジーアデノウイルスが用いられた。標的抗原として選択された S 糖タンパク質サブユニットは、受容体結合ドメインを介して細胞受容体 ACE2 と結合し、ウイルスと細胞の膜融合を誘導する。本剤の発現する遺伝子組換え S 糖タンパク質の核酸配列は、ChAdOx1 ウイルスベクターへ挿入され、その他の SARS-CoV-2 の成分は本剤には含まれていない。S 糖タンパク質の導入遺伝子及び遺伝子産物は毒性又は病原性を有さず、ウイルスベクターの複製又は組換えに寄与しない。

海外では、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的として、英国オックスフォード大学により開発が開始され、オックスフォード大学を治験依頼者とする海外臨床試験 5 試験 (COV001、COV002、COV003、COV004 及び COV005 試験) が継続中であるが (2021 年 3 月末時点)、現在はオックスフォード大学からアストラゼネカ社に開発が移管されている。国内では、2020 年 8 月よりアストラゼネカ社により国内臨床試験 (D8111C00002 試験) が開始され、2021 年 3 月末時点で試験継続中である。

海外臨床試験 4 試験 (COV001、COV002、COV003 及び COV005 試験) の併合解析における COVID-19 発症予防効果及び安全性のデータに基づき、COVID-19 の予防に対して、英国では 2020 年 12 月 29 日に暫定的使用が許可され、欧州では 2021 年 1 月 29 日に条件付き承認がなされた。

今般、欧州において条件付き承認がなされたこと、免疫原性及び安全性を評価する国内 D8111C00002 試験の成績の一部が得られたこと等から、2021 年 2 月 5 日にアストラゼネカ株式会社により、海外臨床試験 4 試験 (COV001、COV002、COV003 及び COV005 試験) の併合解析の成績を主要な根拠として、本邦での製造販売承認申請がなされた。なお、国内 D8111C00002 試験の一部の試験結果は本承認審査中に提出された。



本報告書は、「特例承認の検討がなされている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和3年4月1日付け薬生薬審発 0401 第1号）を踏まえ、申請者から提出された資料に基づき審査を行ったものである。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードする遺伝子を、複製能を持たないサルアデノウイルスベクターChAdOx1 (AdvY25) に挿入した、非増殖型の遺伝子組換えウイルスワクチンである。

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 原材料製造時に用いられる細胞基材の調製及び管理

本薬の製造に用いる MCB の起源となる HEK293 細胞は、細胞株樹立時にアデノウイルス E1 遺伝子が導入されており、E1 遺伝子を欠損したアデノウイルスでも複製が可能である。HEK293 細胞の遺伝子改変により、TetR タンパク質を安定的に発現する HEK293T-REx 細胞株を用いて MCB が調製された。MCB から Pre-WCB が調製され、Pre-WCB から調製された WCB を本薬の製造に用いる。

MCB、Pre-WCB、WCB 及び CAL について、ICH Q5B 及び Q5D に従って、純度試験及び特性解析（細胞種同定試験）が実施された。その結果、セルバンクシステム及び製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB、Pre-WCB 及び WCB は、[REDACTED] に保管される。MCB の更新の予定はなく、WCB は必要に応じて Pre-WCB から調製、更新される。

#### 2.1.2 ウイルスシードの調製及び管理

本薬の製造に用いるウイルスシードは、E1 及び E3 遺伝子を欠損させた複製欠損型の組換えサルアデノウイルスに、tPA シグナル配列を結合させた SARS-CoV-2 の S タンパク質遺伝子を導入して調製された。このウイルスシードを起源として、Pre-WCB から培養増殖した HEK293T-REx 細胞に感染させ、リサーチウイルスシード、MVS 及び WVS が順次調製された。

MVS 及び WVS は、[REDACTED] °C 以下で保管される。MVS の更新の予定はなく、WVS は必要に応じて MVS から調製、更新される。

MVS 及び WVS について、表 1 に示す特性解析及び純度試験が実施された。なお、MVS の調製時の製造工程（[REDACTED]）において、*in vitro* 外来性ウイルス（ウシ、ブタ、ヒト）、*in vivo* 外来性ウイルス（[REDACTED] 及び [REDACTED]）、[REDACTED]、マイコバクテリア、マイコプラズマ、RCA 及び [REDACTED] 等が否定されており、WVS の調製時の製造工程（[REDACTED]）において、[REDACTED]、マイコバクテリア、マイコプラズマ、RCA 及び [REDACTED] が否定されている。

表1 MVS 及び WVS で実施された特性解析及び純度試験

	試験項目	MVS	WVS
特性解析	確認試験 (PCR)	○	○
	導入遺伝子配列	○	○
	全ヌクレオチド配列	○	—
	感染価	○	○
	ベクター粒子濃度 (qPCR)	○	○
純度試験	微生物限度試験	○	○
	エンドトキシン試験	○	○

○：実施した項目、—：実施していない項目

### 2.1.3 製造方法

原薬の製造工程は、細胞融解、種培養、バイオリアクター拡大培養、XXXXXXXXXX及び生産培養、XXXXXXXXXX溶解及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、濃縮及び限外ろ過、薬液調製、ろ過及び充填、凍結、並びに保管及び試験の各工程からなる。原薬は、XXXXXXXXXX製の容器にて-90~-55℃で保存される。重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX溶解及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.1.4 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、製造用細胞である HEK293T-REx 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。HEK293T-REx 細胞は、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB の調製時に、無菌試験、マイコバクテリア否定試験、マイコプラズマ否定試験、XXXXXXXXXX否定試験、ウイルス様粒子の混入、*in vitro* 外来性ウイルス試験 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、HEK293 細胞)、*in vivo* 外来性ウイルス試験 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX)、XXXXXXXXXXウイルス否定試験 (XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXウイルス)、XXXXXXXXXXウイルス否定試験 (XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXXウイルス、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX)及びXXXXXXXXXXウイルス否定試験 (9CFR で規定されたウイルス<sup>7)</sup>) が実施され、いずれも外来性感染物質による汚染は認められなかった。

また、実生産スケールで得られた生産培養の培養液について、外来性ウイルス否定試験、マイコプラズマ否定試験、マイコバクテリア否定試験、微生物限度試験、RCA 否定試験、XXXXXXXXXX否定試験及びXXXXXXXXXX否定試験が実施され、いずれも陰性であった。なお、生産培養における細胞培養液について、外来性ウイルス否定試験 (*in vitro* 及び *in vivo*)、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、マイコバクテリア否定試験、RCA 否定試験、XXXXXXXXXX否定試験及びXXXXXXXXXX否定試験が工程内管理試験として設定されている。

### 2.1.5 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 2 のとおりである。非臨床試験及び初期の臨床試験で用いられた原薬は製法 a により、臨床試験で用いられた原薬は製法 b 及び製法 c により、市販予定製剤は製法 d により製造される。各製法変更にあたり、製法変更前後での原薬の品質について、ロッ

7) 9CFR で規定されたウシウイルス性下痢ウイルス、ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス、ブルータンクウイルス、ウシ RS ウイルス、レオウイルス、狂犬病ウイルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス、ウシパラインフルエンザウイルス (3 型)



不純物C\* は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。また、不純物D\*、不純物E\* 及び 不純物F\* は、いずれも製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。

### 2.1.7 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（qPCR）、浸透圧、pH 試験、DNA：タンパク質比、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、不純物C\*、宿主細胞由来 不純物A\*（qPCR）、宿主細胞由来不純物B\*（ELISA）、エンドトキシン、微生物限度、生物学的活性（感染価）、ポリソルベート 80 及び定量法（ウイルス粒子濃度）が設定されている。

### 2.1.8 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 原薬の安定性試験（2021年3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 <sup>1)</sup>	-90℃～ -55℃	製法 c <sup>2)</sup>	2	4 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器
			1	3 カ月	
		製法 d <sup>3)</sup>	3	2 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器
			3	1 カ月	
	5±3℃	製法 c	1	6 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器
			2	4 カ月	
製法 d		4	2 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器	
	2	1.5 カ月			
加速試験	25±2℃/60 ±5%RH	製法 c	3	2 カ月	■■■■■■■■■■ 製容器
		製法 d	3	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) ■■■■ 社原薬、3) ■■■■ 社原薬

長期保存試験では、実施期間を通して、製法 c 及び製法 d の原薬における品質特性に明確な変化は認められず、規格に適合した（有効期間については 2.R.1 項参照）。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1 バイアルあたり  $1 \times 10^{11}$  vp/mL の濃度の本薬を含有する 10 回接種用のバイアル製剤である。表示容量 5 mL に対し、10 回の採取が可能となるよう過量充填されている。製剤には、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、ポリソルベート 80、エタノール及び注射用水が添加剤として含まれる。一次容器はガラス製バイアル（容量 10 mL）及びプロモブチルゴム栓、二次包装は紙箱である。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の受入及び保管、融解、■■■■及び混合、バイオバーデン低減ろ過、混合、無菌ろ過、無菌充填、打栓及び巻締め、外観検査、表示、包装並びに保管の各工程からなる。製剤は、ガラス製バイアルにて 2～8℃で保存される。重要工程は、■■■■及び混合、■■■■、■■■■、並びに■■■■及び■■■■とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールにおけるプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 5 のとおりである。臨床試験では、製法 A、製法 B 及び製法 C により製造された製剤が使用されており、それぞれ製法 a、製法 b 及び製法 c の原薬が使用されている。市販予定製剤は製法 D により製造され、製法 d の原薬が使用されている。各製法変更にあたり、製法変更前後での製剤の品質について、ロット分析及び特性解析の試験成績より同等性/同質性が確認されている。

なお、製法 b の原薬におけるポリソルベート 80 の過量添加により、一部の製法 B の製剤でウイルス粒子濃度の定量値の誤りが生じたこと（11.5 項参照）について、審査の項で議論する（2.R.2 項参照）。

表 5 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A <sup>1)</sup> から製法 B <sup>2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ [ ] の変更及び [ ] の変更</li> <li>・ [ ] の変更</li> <li>・ [ ] の変更</li> <li>・ [ ] の変更 ( [ ] )</li> </ul>
製法 B から製法 C <sup>3)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ [ ] の変更及び [ ] の変更</li> <li>・ [ ] の変更</li> <li>・ [ ] の変更 ( [ ] )</li> <li>・ [ ] の変更 ( [ ] )</li> </ul>
製法 C から製法 D <sup>4)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ [ ] の変更</li> <li>・ [ ] の変更 ( [ ] )</li> </ul>

1) [ ] 製剤、2) [ ] 社製剤、3) [ ] 社製剤、4) [ ] 社製剤

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（qPCR）、浸透圧、pH 試験、DNA：タンパク質比、ウイルス粒子：感染性ウイルス粒子比、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン、無菌試験、生物学的活性（感染価）、ポリソルベート 80 及び定量法（ウイルス粒子濃度）が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表 6 のとおりである。

表 6 製剤の安定性試験（2021 年 3 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 <sup>1)</sup>	5±3℃、倒立	製法 c <sup>2)</sup>	製法 C <sup>4)</sup>	3	6 カ月	ガラス製バイアル、 プロモプチルゴム栓
		製法 d <sup>3)</sup>	製法 D <sup>5)</sup>	3	0 カ月	
加速試験	25±2℃/60± 5%RH、倒立	製法 c	製法 C	3	2 カ月	
		製法 d	製法 D	3	2 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

長期保存試験では、製法 C の製剤において、生物活性（感染価）にわずかな減少傾向が認められたものの規格に適合しており、その他の品質特性も実施期間を通して明確な変化は認められず、規格に適合した。現時点において製法 D の長期保存試験成績は得られていないが、継続中の試験成績については報告（2）に記載する（有効期間については 2.R.1 項参照）。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、現時点までに提出された資料及び以下の検討から、本剤の非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題はないと判断した。なお、実施中の原薬及び製剤の長期保存試験の成績については申請者に速やかな提出を求めており、審査結果を報告(2)に記載する。

### 2.R.1 原薬及び製剤の有効期間について

申請者は、本剤の有効期間について、海外における設定と同様に、原薬は $-90^{\circ}\text{C}\sim-55^{\circ}\text{C}$ で保存するとき6カ月、製剤は $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき6カ月と設定し、以下のように説明している。

製法cと製法dで製造された原薬について、品質試験の成績から同等性/同質性は示されている。

原薬の有効期間について、製法c及び製法dで製造された原薬(それぞれ3ロット及び6ロット)の長期保存試験(いずれも $-90^{\circ}\text{C}\sim-55^{\circ}\text{C}$ 及び $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ )は継続中であるが、製法cで製造された原薬の4カ月時点及び製法dで製造された原薬の2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等)に大きな変化は認められていない。なお、製法c及び製法dで製造された原薬の長期保存試験は、12カ月までデータを取得する予定である。

製剤の有効期間について、製法Cで製造された製剤3ロットの長期保存試験において、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等)に大きな変化は認められていない。また、製法Dで製造された製剤の長期保存試験成績は現時点において得られていないものの、製法Cと製法Dで製造された製剤の品質試験の成績による同等性/同質性から、製剤の有効期間を6カ月と設定することは可能と考える。なお、製法Dで製造された製剤について長期保存試験を継続中であり、12カ月までデータを取得する予定である。

機構は、現時点までに得られている製法c及び製法dで製造された原薬3ロットの長期保存試験、並びに製法Cで製造された製剤の長期保存試験において、安定性に大きな問題は認められていないと考える。ただし、原薬及び製剤の有効期間の設定に際しては6カ月までの安定性を確認する必要があると考えることから、最終的に設定される有効期間に関しては、実施中の長期保存試験成績を確認した上で報告(2)に記載する。

### 2.R.2 ポリソルベート 80 の過量添加により生じたウイルス粒子濃度の定量値の誤りについて

製法Bで製造された一部の製剤において、吸光度法によるウイルス粒子濃度の定量値の誤りが生じていたことについて、申請者は以下のように説明した。

海外臨床試験(COV002試験)に用いられた製剤のウイルス粒子濃度の測定は吸光度法により実施されていたが、製法Bで製造された製剤の一部のロットについて、吸光度法とqPCR法の両方でウイルス粒子濃度を測定した結果、吸光度法による測定値は、qPCR法による測定値に比べて約2.3倍高い値を示した(11.5項参照)。この原因を解明するため、吸光度法の試験方法を検討した結果、ポリソルベート80が吸光度に干渉作用を起こすことにより、ウイルス粒子濃度が実際よりも高い値を示すことが判明した。また、当該ロットにおけるポリソルベート80の含量は、製法A及び製法Cの製剤の約2倍であることが示され、その原因は、当該ロットで使用された原薬の薬液調製工程において、誤ってポリソルベート80を過量添加していたことであった。当該原因に対応するため、以降の製法bの原薬及び製法Bの製剤においては、ポリソルベート80の含量の影響を受けないqPCR法によりウイルス粒子濃度を測定し、臨床試験用量( $5\times 10^{10}$ vp)を決定した。なお、製法a及び製法cの原薬、並びに製法A及び製法Cの製剤

におけるウイルス粒子濃度の測定は、吸光度法により実施されているものの、ポリソルベート含量は吸光度に干渉作用を及ぼさない濃度であった。さらに、qPCR法を用いて、製法a、製法b及び製法cの原薬、並びに製法A、製法B及び製法Cの製剤のウイルス粒子濃度を測定した結果、各原薬間及び各製剤間で差がないことを確認した。

その後、申請製法（製法dの原薬及び製法Dの製剤）については、従来の吸光度法に代わるウイルス粒子濃度の測定方法として、ポリソルベート80とウイルス粒子を分離可能な陰イオン交換クロマトグラフィーを用いることとした。当該測定方法を用いて測定したウイルス粒子濃度は、製法b、製法c及び製法dの原薬間、並びに製法A、製法B、製法C及び製法Dの製剤間で、すべて同じ規格を満たしていた。また、すべての製法についてウイルス粒子あたりの感染価を測定した結果、各原薬間及び各製剤間で大きな差は認められなかった。

機構は、以下のように判断した。

ポリソルベート80が過量添加された製剤のウイルス粒子濃度は、qPCR法及び陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて再測定した結果から、他の製剤と同等であると考ええる。申請製法では、ポリソルベート80の影響を受けない陰イオン交換クロマトグラフィーを用いることから、適切なウイルス粒子濃度の管理が可能である。なお、臨床試験においてSD用量として用いられた用量（11.5項参照）は、製法間の同等性／同質性に加え、ウイルス粒子濃度の測定方法の再検討や再測定の結果から、表示量どおりであったと考える。

### 2.R.3 新添加剤について

本剤（製剤）には、筋肉内接種における使用前例を超える塩化マグネシウムが使用されているが、機構は、以下の検討から、特段の問題はないと判断した。

#### 2.R.3.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、塩化マグネシウムの規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないと判断した。

#### 2.R.3.2 安全性について

機構は、提出された資料から、今回承認申請された製剤中の塩化マグネシウムの使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 マウス免疫原性試験（CTD 4.2.1.1.2）

BALB/cマウス（本剤群：雌5例、対照群：雌3例）及びCD1マウス（本剤群：雌8例、対照群：雌3例）に、本剤又はChAdOx1 GFP（各 $6 \times 10^9$  vp/body）を単回筋肉内投与後、SARS-CoV-2に対する本剤の免疫原性が評価され、結果は以下のとおりであった。

#### ① Sタンパク質S1及びS2に対する特異的IgG抗体の検討（ELISA法）

本剤投与後 14 日目に、各群の血清を用いて IgG 抗体を測定した結果、いずれの本剤群でも S1 及び S2 特異的抗体の産生が認められた。

② SARS-CoV-2 に対する中和抗体の検討（実ウイルスを用いた中和抗体分析法）

本剤投与後 9 日目に、各群の血清を用いて SARS-CoV-2<sup>8)</sup> に対する中和抗体を測定した結果、いずれの本剤群でも SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生が認められた。

③ IgG サブクラスの検討（ELISA 法）

本剤投与後 14 日目に、各群の血清を用いて IgG サブクラス（IgG1、IgG2a、IgG2b 及び IgG3）を測定した結果、いずれの本剤群でも Th1 に関連する IgG2a 及び IgG2b の増加が認められた。

④ 脾臓細胞におけるサイトカイン産生の検討（ELISpot 法及び細胞内サイトカイン染色法）

本剤投与後 14 日目に、各群の脾臓細胞を S タンパク質全長、S1 又は S2 ペプチドで刺激した結果、Th1 に関連する IFN- $\gamma$  産生細胞の増加が認められた。また、本剤群では IFN- $\gamma$  又は TNF- $\alpha$  を産生する CD3 陽性 T 細胞が増加した一方、Th2 に関連する IL-4 又は IL-10 を産生する CD3 陽性 T 細胞の増加は認められなかった。

### 3.1.2 ブタ免疫原性試験（CTD 4.2.1.1.7）

ブタ（本剤群：雌 3 例）に、本剤（ $5.12 \times 10^{10}$  vp/body）を単回又は 2 回（28 日間隔）筋肉内投与後、SARS-CoV-2 に対する本剤の免疫応答が評価され、結果は以下のとおりであった。

① S タンパク質に対する特異的 IgG 抗体及び中和抗体の検討（ELISA 法及びシュードウイルスを用いた中和抗体分析法）

本剤の単回投与又は 2 回投与後に、血清中の特異的 IgG 抗体及び SARS-CoV-2 シュードウイルスに対する中和抗体を測定した結果、いずれの抗体も本剤投与後 14 日目から検出され、2 回投与による増加が認められた。

② 末梢血単核球を用いたサイトカイン産生及び T 細胞応答の検討（ELISpot 法及び細胞内サイトカイン染色法）

本剤投与後 14、28 又は 42 日目に、各群の末梢血単核球を S タンパク質のペプチドプールで刺激した結果、IFN- $\gamma$  の増加、並びに CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の応答（細胞内サイトカインの増加）が認められた。

### 3.1.3 サル攻撃試験（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4）

アカゲザルに、本剤又は ChAdOx1 GFP（各  $2.5 \times 10^{10}$  vp/body）を単回（本剤群：6 例、対照群：5 例）又は 2 回（28 日間隔）（本剤群：6 例、対照群：1 例）筋肉内投与後（CTD 4.2.1.1.2）、及び本剤（ $2.5 \times 10^{10}$  vp/body）又は PBS を単回（本剤群及び対照群：各 6 例）（CTD 4.2.1.1.4）で筋肉内投与後、SARS-

8) nCoV-WA1/2020 株：2020 年 1 月に米国ワシントン州で、中国武漢から帰国後に COVID-19 を発症した患者の口腔咽頭スワブから分離されたウイルス株。Wuhan-Hu-1 株からのアミノ酸変異はなく、感染性は同等と推測される。



CoV-2 に対する本剤の免疫応答及び発症予防効果が評価された。以下の結果から、申請者は、本剤投与により SARS-CoV-2 に対する発症予防効果が認められたと説明している。

① S タンパク質特異的 IgG 抗体及び中和抗体の検討 (ELISA 法及び実ウイルスを用いた中和抗体分析法) (CTD 4.2.1.1.2)

本剤の SARS-CoV-2 に曝露直前 (単回投与又は 2 回投与後 28 日目) に、各群の血清を用いて、S タンパク質特異的抗体並びに SARS-CoV-2<sup>8)</sup> に対する中和抗体を測定した結果、本剤投与により、いずれの抗体産生も認められた (表 7)。

表 7 本剤投与後 SARS-CoV-2 曝露直前の血清中 RBD 特異的 IgG 抗体及び中和抗体

群	RBD 特異的 IgG 抗体価 GMT [両側 95%CI]	中和抗体価 GMT [両側 95%CI]
単回投与群	955 [447, 2041]	15 [9, 26]
2 回投与群	4365 [1698, 11482]	52 [24, 115]
対照群	50	3

② 末梢血単核球におけるサイトカイン産生の検討 (ELISpot 法及び細胞内サイトカイン染色法) (CTD 4.2.1.1.2)

本剤の単回投与又は 2 回投与後 28 日目に、各群の動物を SARS-CoV-2 ( $2.6 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>) で鼻腔内、気管内、口腔内又は眼内曝露し、曝露後 1~7 日目に動物から採取した末梢血単核球を S タンパク質全長で刺激した結果、本剤群では曝露後 1 日目に IFN- $\gamma$  の増加が認められた。一方、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、及び IL-13 では、本剤群と対照群 (ChAdOx1 GFP 投与群) に差異は認められなかった。

③ SARS-CoV-2 曝露後の発症予防効果の検討

1) ウイルス RNA 残存、臨床徴候、肺の病理組織学的所見 (CTD 4.2.1.1.2)

本剤の単回投与又は 2 回投与後 28 日目に、各群の動物を SARS-CoV-2<sup>8)</sup> ( $2.6 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>) で鼻腔内、気管内、口腔内又は眼内曝露した結果、ウイルス RNA 残存、肺の病理組織学的所見及び臨床徴候スコアは表 8 のとおりであった。

表 8 SARS-CoV-2 曝露後のウイルス RNA 残存、肺の病理組織学的所見及び臨床徴候スコア

評価項目	本剤群 (単回投与)	本剤群 (2 回投与)	対照群 <sup>a)</sup>
ウイルス RNA 残存 (気管支肺胞洗浄液及び肺組織) <sup>b)</sup>	気管支肺胞洗浄液： 3 日目 1/6 例、 5 日目 0/6 例 肺組織： 7 日目 2/6 例	気管支肺胞洗浄液： 3 日目 1/6 例、 5 日目 0/6 例 肺組織： 7 日目 2/6 例	気管支肺胞洗浄液： 3 日目 6/6 例、 5 日目 5/6 例 肺組織： 7 日目 6/6 例
肺の病理組織学的所見 <sup>d)</sup>	0/6 例	0/6 例	2/3 例 <sup>e)</sup>
臨床徴候スコア <sup>c)</sup> (平均値 [両側 95%CI])	3 日目 7.5 [5.0, 10.0]、 5 日目 1.8 [0.3, 3.4]、 7 日目 2.0 [0.9, 3.1]	3 日目 8.8 [7.3, 10.3]、 5 日目 6.3 [3.5, 9.1]、 7 日目 7.5 [5.8, 9.2]	3 日目 12.5 [10.8, 14.2]、 5 日目 9.3 [6.9, 11.7]、 7 日目 9.5 [6.6, 12.4]

a) 対照群：ChAdOx1 GFP 投与群

b) ウイルス RNA：ウイルス曝露後 3 及び 5 日目に気管支肺胞洗浄液、7 日目に肺組織を採取し、gRNA 陽性例を評価。

c) 臨床徴候スコア：SARS-CoV-2 曝露後、全身状態、皮膚及び被毛の状態、分泌物、呼吸、糞及び尿の状態、食欲並びに活動性を評価。

d) ウイルス曝露後 7 及び 13 又は 14 日目に採取し、肺障害が認められた例数を評価。

e) ウイルス性間質性肺炎が認められた。

2) ウイルス RNA 残存、肺の病理組織学的所見及び CT スコア (CTD 4.2.1.1.4)

本剤の単回投与後 27 日目に、各群の動物を SARS-CoV-2<sup>9)</sup> で鼻腔内又は気管内曝露した結果、ウイルス RNA 残存、肺の病理組織所見及び CT スコアは表 9 のとおりであった。

表 9 SARS-CoV-2 曝露後のウイルス RNA 残存、肺の病理組織所見及び CT スコア

評価項目	群	測定時点		
		曝露後 7 日目	曝露後 13 日目	曝露後 14 日目
気管支肺胞洗浄液中 ウイルス RNA <sup>b)</sup> 残存	本剤群	0/2 例	0/2 例	0/2 例
	対照群 <sup>a)</sup>	2/2 例	1/2 例	0/2 例
肺組織中ウイルス RNA <sup>c)</sup> 残存	本剤群	1/2 例	0/4 例	
	対照群 <sup>a)</sup>	2/2 例	3/4 例	
肺の病理組織所見 <sup>d)</sup>	本剤群	0/2 例	0/4 例	
	対照群 <sup>a)</sup>	1/2 例	1/4 例	
CT スコア <sup>e)</sup> (平均値 [両側 95%CI])		曝露後 5 日目	曝露後 12 日目	
	本剤群	7.5 [6.3, 8.7]	8.3 [4.7, 11.9]	
	対照群 <sup>a)</sup>	17.8 [13.4, 22.1]	7.0 [3.7, 10.3]	

a) 対照群：PBS 投与群

b) ウイルス曝露後 7、13 及び 14 日目に気管支肺胞洗浄液中のウイルス RNA 陽性例を qPCR により評価。

c) ウイルス曝露後 7 及び 13 又は 14 日目に肺組織中のウイルス RNA 陽性例を ISH により評価。

d) ウイルス曝露後 7 及び 13 又は 14 日目に採取し、肺障害が認められた例数を評価。

e) CT スコア：すりガラス陰影、浸潤影、すりガラス陰影内部に網状影を伴う所見、結節及び小葉辺縁性浸潤影の有無及び分布、及び肺塞栓症を評価

### 3.1.4 フェレット攻撃試験 (CTD 4.2.1.1.6)

フェレット (本剤群：雌 4 又は 6 例、対照群：雌 2 例、不活化 SARS-CoV-2 群：6 例) に、本剤又は ChAdOx1 GFP (各  $2.5 \times 10^{10}$  vp/body) を単回又は 2 回 (28 日間隔) 筋肉内投与後、又はホルマリンで不活化した SARS-CoV-2 (アラムアジュバント含有) を単回筋肉内投与後、SARS-CoV-2 に対する本剤の免疫応答及び発症予防効果が評価された。以下の結果から、申請者は、本剤投与により SARS-CoV-2 に対する一定の発症予防効果が認められたと説明している。

#### ① SARS-CoV-2 を用いた中和抗体の検討 (PRNT 法)

本剤の単回投与又は 2 回投与後に、各群の血清を用いて SARS-CoV-2<sup>9)</sup> に対する中和抗体を経時的に測定した結果、単回投与により中和抗体の産生が認められ、2 回投与により中和抗体が一過性に増加した。

#### ② SARS-CoV-2 曝露後の感染防御／発症予防効果の検討

本剤の単回投与又は 2 回投与後 28 日目に、各群の動物を SARS-CoV-2<sup>9)</sup> ( $5 \times 10^6$  PFU/body) で鼻腔内曝露し、曝露後 15 日目までの鼻腔洗浄液、咽頭スワブ液及び血液におけるウイルス RNA 量を経時的に測定した。鼻腔洗浄液及び咽頭スワブ液では、本剤群のウイルス RNA 量は、対照群や不活化 SARS-CoV-2 群に比べて低値であった。一方、血液では、いずれの群でもウイルス RNA は検出されなかった。

また、SARS-CoV-2 の鼻腔内曝露後 14 日目に肺の病理組織学的検査を実施したところ、いずれの群でも炎症性病変が認められ、病理組織学的スコアは表 10 のとおりであった。

9) Australia/VIC01/2020 株：2020 年 1 月に中国の武漢からメルボルンに到着直後に COVID-19 を発症した患者の鼻咽頭スワブから分離されたウイルス株。S タンパク質に S247R 変異を有するが、初期に流行したウイルス株と感染性は同等と推測される。

表 10 SARS-CoV-2 曝露後の肺の病理組織学的スコア

項目	SARS-CoV-2 曝露後の日数	本剤群		対照群		不活化 SARS-CoV-2 群
		単回投与	2回投与	単回投与	2回投与	単回
肺の病理組織学的累積スコア <sup>a)</sup> (平均値 [両側 95%CI])	6~7 日	2.0	3.0	5.0 [2.2, 7.8]	8.0	12.0 [10.6, 13.4]
	13~15 日	4.0 [3.1, 4.9]	4.3 [3.4, 5.6]	6.0 [3.6, 6.4]	7.5 [6.8, 8.2]	5.5 [3.5, 7.5]

a) 肺の病理組織学的スコア：気管支又は細気管支への滲出又は炎症性細胞の浸潤を伴う炎症、血管周囲への炎症性細胞の浸潤、肺胞壁及び肺胞腔への炎症性細胞の浸潤を評価。

### 3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1)

本剤投与による心血管系、呼吸器系への影響を評価する安全性薬理試験の概要は表 11 のとおりであった。中枢神経系への影響は、マウスにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1) の中で評価された。申請者は、以下の結果を踏まえ、本剤投与による心血管系、呼吸器系、中枢神経系の生理機能への影響は認められないと説明している。

表 11 安全性薬理試験成績の概略

試験系	試験系	評価項目 方法等	用量 ( $\mu\text{L}/\text{body}$ )	投与経路	主な所見	添付資料 CTD
雄マウス (CD-1) (雄 6 例/群)	心血管系	血圧、心拍数、体温	0、70 <sup>a)</sup>	筋肉内	影響なし	4.2.1.3
	呼吸器系	呼吸数、一回換気量、毎分換気量等			影響なし	

a) 本剤 ( $2.59 \times 10^{10}$  vp / 70  $\mu\text{L}$ )

### 3.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討により、機構は、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。

#### 3.R.1 作用機序について

申請者は、本剤の作用機序について、以下のように説明した。

本剤は筋肉内接種後、接種部位周辺の細胞に感染し、感染細胞内で S タンパク質が発現すると考えられる。本剤の *in vivo* での検討では、本剤投与による SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生 (マウス、ブタ、サル、フェレット)、IgG2a 及び IgG2b の増加 (マウス) 並びに IFN- $\gamma$  産生 CD8 陽性 T 細胞の増加に認められる Th1 優位の免疫応答 (マウス、ブタ)、並びに SARS-CoV-2 に対する一定の発症予防効果が確認されている (サル、フェレット)。

以上の試験結果を踏まえると、本剤は、生体内で SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生、及び Th1 優位の免疫応答 (液性免疫及び細胞性免疫) を惹起し、SARS-CoV-2 に対する発症予防効果を惹起すると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 3.R.2 SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性の誘導について

機構は、本剤の開発以降に報告されている種々の SARS-CoV-2 変異株に対する本剤による中和活性の誘導について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

2021年1月14日時点で、国内において主に流行しているのは、B.1.1.284及びB.1.1.214系統の変異株である<sup>10)</sup>。この2系統は2020年3～4月に欧州で流行した変異株を由来とし、抗体の中和活性に影響するアミノ酸変異は認められない。一方、2020年12月上旬以降、国内でも、英国、南アフリカ共和国及びブラジルで2020年9月～12月にかけて報告された変異株（B.1.1.7系統、B.1.351系統及びB.1.1.248系統（P1系統））が報告<sup>11)</sup>され、いずれの変異株も中和抗体からの回避が懸念されている。

SARS-CoV-2変異株に対する本剤による中和活性の誘導を確認するために、COV001試験（7.1.2項参照）で本剤を2回接種した被験者の血清を用いてB.1.1.7、B.1.1.248及びB.1.351変異株に対する中和抗体を測定したところ、Victoria株<sup>9)</sup>と比較してB.1.1.7変異株では2.3倍、B.1.1.248変異株（P1系統）では2.9倍、B.1.351変異株では9倍中和活性が低下した。

現在、オックスフォード大学及びウィットウォーターズランド大学との提携で、本剤の有効性と免疫原性に懸念のあるSARS-CoV-2変異株に対する予備的評価を実施しており、包括的なウイルス学的臨床調査プランによって、新たに出現する変異株に対する中和活性の評価も行う予定である（7.R.2.4項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。変異株に対する本剤の有効性については7.R.2.4項で引き続き議論する。

### 3.R.3 疾患増強リスクについて

機構は、SARS-CoV及びMERS-CoVに対するワクチンの動物試験において、ワクチン接種によってウイルス感染時の症状がワクチン非接種時よりも増強するリスク（疾患増強リスク）が報告されていることから、本剤接種による疾患増強リスクについて説明を求め、申請者は以下のように説明した。

疾患増強リスクは、SARS-CoVやMERS-CoVの他に呼吸器疾患を引き起こすRSVに対するワクチンでも報告されており、中和活性のない抗体の産生及びCD4ヘルパーT細胞を誘導し、肺における好酸球浸潤を伴うTh2優位の免疫応答に起因すると考えられる。（Clin Vaccine Immunol 2016; 23: 189-95）。しかしながら、本剤接種後に、動物試験においてSARS-CoV-2に対する中和抗体が産生されること、及びTh1優位の液性免疫及び細胞性免疫が誘導されることが確認されている。さらに、本剤のアカゲザル及びフェレットを用いた攻撃試験（3.1.3項及び3.1.4項参照）において、本剤群では対照群と比較して、SARS-CoV-2の曝露による好酸球浸潤を伴う肺炎の増悪は認められなかった。

以上を踏まえると、本剤接種による疾患増強リスクは低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。本剤をヒトに接種した際の疾患増強リスクについては7.R.3.4項で引き続き議論する。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤を用いた生体内分布試験の成績が提出された。

10) 国立感染症研究所 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 ゲノム情報による分子疫学調査（2021年1月14日時点）  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10152-493p01.html>

11) 国立感染症研究所 日本における感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルスの新規変異株症例について（2021年2月26日時点）。B.1.1.7変異株が152例、B.1.351変異株が4例及びB.1.1.248変異株が2例、国内で報告されている。  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/10221-covid19-37.html>

#### 4.1 生体内分布 (CTD 4.2.2.3.6)

本剤をマウスに筋肉内投与した際の各組織等への分布が検討された (表 12)。

表 12 本剤の生体内分布試験

試験系	投与経路	観察期間 (日)	用量 (vp/例)	検体	分析法
雌雄マウス (CD-1) (雌雄各 5 例/時点)	筋肉内 (左右後肢、2カ所)	2, 3, 9, 29 (血液及び糞: 2, 3, 5, 9)	本剤 $3.7 \times 10^{10}$	接種部位、鼠径リンパ節、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、脳、脊髄、坐骨神経、心臓、腎臓、副腎、肝臓、肺、精巣、卵巣、脾臓、骨髄、胸腺、膵臓、乳腺、血液及び糞	本剤由来の DNA 断片は、各組織から抽出した DNA を検体とし、定量的 PCR 法で測定され、検体 1 µg DNA あたりのコピー数が算出された。定量的 PCR 法の LLoQ は 50 copies/reaction であった。

本剤由来の DNA 断片濃度が高値を示した部位は接種部位及びその近傍である坐骨神経であり、接種後 2 日目では  $10^4 \sim 10^7$  copies/µg DNA (30 検体中 1 検体は定量限界未満) であったが、経時的な低下傾向が認められ、接種後 29 日目では  $10^3 \sim 10^4$  copies/µg DNA (30 検体中 19 検体は定量限界未満) であった。また、接種後 2 日目、骨髄、肝臓、脾臓及び肺において、低値 (定量限界未満  $\sim 10^4$  copies/µg DNA) ではあるものの分布を認めたが、接種後 29 日目まで経時的な低下傾向が認められた。その他、観察期間中、1~2 検体のみに分布が認められた部位は、乳腺 ( $10^3$  copies/µg DNA、接種後 3 日目)、鼠径リンパ節 ( $10^2$  copies/µg DNA、接種後 9 日目及び  $10^5$  copies/µg DNA、接種後 29 日目)、腸間膜リンパ節 ( $10^2$  copies/µg DNA、接種後 3 日目)、糞 ( $10^3$  copies/µg DNA、接種後 2 日目) であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、本剤に関する生体内分布について特段の懸念はないと判断した。

##### 4.R.1 本剤の生体内分布について

申請者は、本剤の生体内分布について以下のように説明している。

マウスを用いた生体内分布試験において本剤に由来する DNA 断片の分布を評価した結果、本剤を筋肉内接種した際、本剤の分布の大部分は接種部位及びその近傍の組織に限定された。接種部位以外の組織 (骨髄、肝臓、脾臓、肺等) にも DNA 断片の分布が認められたが、接種部位及びその近傍である坐骨神経と比べて低値であり、経時的な減少傾向を示した。接種部位以外の組織へ一時的に分布したとしても、本剤は非増殖型ウイルスであることから複製・播種することなく経時的に消失すると推察される。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

##### 5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、マウスにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）の初回投与後の結果から評価された。本剤投与による死亡はなく、本剤投与部位における浮腫、体温上昇（+0.47°C）等が認められている。

## 5.2 反復投与毒性試験

本剤を用いて、マウスにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 13）。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (μL/body)	主な所見	無毒性量 (μL/body)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	筋肉内	6 週間 (1 回/3 週：計 3 回 <sup>a)</sup> ) + 休薬 28 日間	0 <sup>b)</sup> 、70 <sup>c)</sup>	70 <sup>d)</sup> ：体温上昇、投与部位の浮腫・炎症 <sup>e)</sup> 回復性：あり	70	4.2.3.2.1

- a) 試験開始後 1、22 及び 43 日に、35 μL/site で左右の大腿四頭筋に投与  
b) 10 mM ヒスチジン、7.5% [v/w] スクロース、35 mM 塩化ナトリウム、1 mM 塩化マグネシウム、0.1% ポリソルベート 80、0.1 mM EDTA 及び 0.5% [v/w] エタノール含有水溶液 (pH 6.6)  
c) 本剤 (3.7×10<sup>10</sup> vp/70 μL)  
d) 試験開始後 22、43 及び 74 日に S タンパク質に対する抗体産生が確認されている  
e) 投与部近傍の坐骨神経周辺に炎症が認められたが、公表文献 (Toxicol Pathol. 2020; 48: 257-76) 等を踏まえ、投与部位の炎症が伸展した所見であり、投与手技に起因したげっ歯類に特有と判断されている

## 5.3 遺伝毒性試験

本剤に用いられる ChAdOx1 ベクターは染色体への組込み能を持たないことから、本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

## 5.4 がん原性試験

本剤は臨床での使用が 6 カ月以上継続される医薬品ではないことから、本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

マウスにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 14）。本剤投与により、親動物及び次世代への影響は認められなかった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (μL/body)	主な所見	無毒性量 (μL/body)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌マウス (CD-1)	筋肉内	雌：交配前 13 日～妊娠 15 日 (3 回 <sup>a)</sup> )	0 <sup>b)</sup> 、70 <sup>c)</sup>	母動物 70 <sup>d)</sup> ：なし  胚・胎児 70 <sup>d)</sup> ：なし  F1 出生児 70 <sup>d)</sup> ：なし	母動物（一般毒性、生殖能）：70  胚・胎児：70  F1 出生児：70	4.2.3.5.2.2

- a) 交配前 13 日、妊娠 6 及び 15 日に、35 μL/site で左右の大腿四頭筋に投与  
b) 10 mM ヒスチジン、7.5% [v/w] スクロース、35 mM 塩化ナトリウム、1 mM 塩化マグネシウム、0.1% ポリソルベート 80、0.1 mM EDTA 及び 0.5% [v/w] エタノール含有水溶液 (pH 6.6)  
c) 本剤 (3.71×10<sup>10</sup> vp/70 μL)  
d) 試験開始後 14 日、交配後 7、15 及び 17.5 日（帝王切開時）及び分娩後 7 及び 21 日における母動物、妊娠 17.5 日（帝王切開時）の胎児、及び分娩後 21 日の F1 出生児において S タンパク質に対する抗体産生が確認されている

## 5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、マウスにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある軽度の炎症が認められている。

## 5.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討より、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

### 5.R.1 生殖細胞への影響について

機構は、本剤投与による生殖細胞の染色体への組込みリスクについて説明を求め、申請者は以下のように説明した。

一般にアデノウイルスベクターは宿主細胞染色体への組込み能（組込み機構）を持たないため、非組込み型のベクターとされているが（Nature 1997; 389: 239-42）、高用量のアデノウイルスベクターを用いた *in vitro* 試験や *in vivo* 試験では、形質転換細胞株、初代培養細胞、肝臓等において、低頻度（ $1 \times 10^{-3}$  ～  $1 \times 10^{-6}$  vp/細胞）ではあるものの、アデノウイルスベクターDNAの染色体への組込みが報告されている（J Virol 1999; 73: 6141-6、Proc Nat Acad Sci USA 2005; 102: 13628-33、J Gene Med 2008; 10: 1176-89、J Virol 2005; 79: 10999-1013）。しかしながら、生殖細胞については、アデノウイルスベクターは精子細胞に感染しないこと（Exp Cell Res 2006; 312: 817-30）、精祖細胞に感染するが染色体には組み込まれないこと（Proc Nat Acad Sci USA 2007; 104: 2596-601）、精巣内に投与しても次世代の動物にベクターDNAは伝達されないこと（Fertil Steril 2008; 89: 1448-54）、及び子宮動脈内に投与しても卵母細胞に感染しないこと（Gene Ther 2003; 10: 580-4）が報告されている。また、定量的PCR法（定量下限：50 copies/reaction）を用いた生体内分布試験（4.1項参照）では、本剤（ $3.7 \times 10^{10}$  vp/マウス）の筋肉内投与により、本剤由来のDNA断片の分布は雌雄生殖器（精巣・卵巣）で定量限界未満であったこと、及び本剤の感染性ウイルス粒子比が約 300 vp/ifu<sup>12)</sup>であることを考慮すると、本剤が筋肉内投与によって生殖器に分布し、生殖細胞に感染するリスクは極めて低いと考える。以上を踏まえると、本剤投与による生殖細胞の染色体への組込みリスクは認められないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

被験者のベースライン時の血清反応の評価において、血清中の抗ヌクレオタンパク質抗体が電気化学発光法を用いたイムノアッセイにより測定された。液性免疫の評価において、被験者の血清中の抗Sタンパク質抗体がマルチプレックス電気化学発光法、中和抗体がシュードウイルス又はSARS-CoV-2の実ウイルス（Victoria/1/2020株）を用いた中和試験法により測定された。また、細胞性免疫の評価において、被験者の血液より末梢血単核球が分離され、Th1サイトカイン（IFN- $\gamma$ 、IL-2及びTNF- $\alpha$ ）及びTh2サイトカイン（IL-4及びIL-13）が細胞内サイトカイン染色法により、IFN- $\gamma$ がELISpot法により測定された。COVID-19のウイルス学的な確定検査にはRT-PCR法又はTMA法が用いられた。

12) 臨床試験に用いた本剤中のウイルス粒子量は  $4.0 \sim 6.0 \times 10^{10}$  vp/dose、ウイルスゲノムコピー数は  $2.9 \sim 4.7 \times 10^{10}$  copies/dose であった（CTD 5.3.4.4.1）。

## 6.2 臨床薬理試験

本申請において、臨床薬理試験は実施されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す国内 1 試験の成績及び海外 4 試験の併合解析の結果が提出された。なお、併合解析に含まれた試験の概略は 7.R.1.1 項表 28 のとおりである。

表 15 臨床試験（評価資料）の概略

実施地域 (実施国)	試験名	相	対象	無作為化例数 <sup>a)</sup>	用法・用量	試験の目的
国内	D8111C00002	I/II	18 歳以上 健康人	本剤群：192 例 プラセボ群：64 例	本剤（ $5 \times 10^{10}$ vp）又は生理食塩水を 4 週間の間隔において 2 回筋肉内に接種	安全性、忍容性、免疫原性
海外	COV001 試験、 COV002 試験、 COV003 試験及び COV005 試験の 併合解析	-	18 歳以上	本剤 1 回接種群：1834 例 本剤 2 回接種群：11977 例 髄膜炎菌ワクチン 1 回接種群：1762 例 髄膜炎菌ワクチン 2 回又は髄膜炎菌ワクチン+プラセボ接種群：10200 例	7.1.2、7.1.3、7.2.1 及び 7.3.1 項参照	有効性、安全性、免疫原性

髄膜炎菌ワクチン：4 価髄膜炎菌結合型ワクチン

a) 海外併合解析については接種例数を記載した。

各試験において使用された本剤の製剤及び用量レベルを 11.1 項表 55 に示す。各試験で併合解析の対象とされた接種群の被験者は、本剤（ $2 \sim 5 \times 10^{10}$  vp）又は対照薬（髄膜炎菌ワクチン又は生理食塩水）のいずれかの 1 回接種群又は 2 回接種群に無作為に割り付けられた。併合解析では、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 又はそれと同等用量を標準用量（SD）として、 $2 \times 10^{10}$  vp、 $2.2 \times 10^{10}$  vp 又は  $2.5 \times 10^{10}$  vp を低用量（LD）として取り扱った。

### 7.1 第 I/II 相試験

7.1.1 国内第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.1.1：D8111C00002 試験、実施期間 2020 年 8 月～実施中、データロック日：20 年 月 日（主要解析）、20 年 月 日（追加解析））

18 歳以上の日本人健康人（目標被験者数 256 例：本剤群 192 例、プラセボ群 64 例）を対象に、本剤の安全性、忍容性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 5 施設で実施中である。なお、すべての被験者について初回接種後 56 日の来院完了時点でデータカットオフした。

用法・用量は、治験薬（本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 又は生理食塩水）を、4 週間隔で 2 回（2 回目接種時点の許容期間は  $\pm 2$  日）、筋肉内接種することとされた。本試験には、年齢の異なる 2 つのコホート（コホート C（18～55 歳）、コホート D（56 歳以上））が設定され、コホート D には、2 つのサブコホート（サブコホート D1（56～69 歳）、サブコホート D2（70 歳以上））が設定された。被験者は、各コホートにおいて、本剤群とプラセボ群に 3:1 の比率で割り付けられた。なお、コホート D では割付時に年齢（D1 又は D2）が層として考慮された。

無作為化された 256 例全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例（コホート C（計 128 例、本剤群 96 例、プラセボ群 32 例、以下同順）、コホート D（計 128 例、96 例、32 例、うちサブコホート D1（計 86 例、65 例、21 例）、サブコホート D2（計 42 例、31 例、11 例））が Total Vaccinated Analysis Set (TVS) とされ、安全性の解析対象集団とされた。そのうち、本試験の一時中断（後述）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く、初回接種後56日までにSARS-CoV-2ヌクレオカプシド抗原に対する抗体応答（ベースライン値に対する4倍以上の抗体価上昇）が認められなかった本剤群61例（コホートC：27例、コホートD：34例（サブコホートD1：22例、サブコホートD2：12例））及びプラセボ群20例（コホートC：9例、コホートD：11例（サブコホートD1：8例、サブコホートD2：3例））が免疫原性評価項目の主要解析に用いるFully Vaccinated Analysis Set-1（FVS-1）とされた。治験薬の2回目の接種を中止した被験者は、コホートCで14例（本剤群12例、プラセボ群2例（以下同順）、試験が一時中断後に再開した際の中止例12例含む）、サブコホートD1で5例（4例、1例、いずれも試験が一時中断後に再開した際の中止例）、サブコホートD2で0例であり、治験薬の接種を中止した理由はいずれも被験者の希望であった。

免疫原性について、当初の計画では、すべての被験者の初回接種後56日までの免疫原性データを主要解析に含める予定であった（治験実施計画書第■版、20■年■月■日付け）。しかし、オックスフォード大学が英国で実施しているCOV002試験（7.2.1項参照）で発現した重篤な有害事象に関する安全性データの評価のために一時的に中断されたことを受けて、本剤に係る全試験が一時的に中断され、国内D8111C00002試験も2020年9月7日～2020年9月30日まで中断された。中断開始時点（2020年9月7日）までに99例の被験者への接種が開始されていた。日本における本剤の評価及び承認申請時期の遅れを避けるために、治験実施計画書を改訂し解析計画の変更が行われた（治験実施計画書第■版、20■年■月■日付け）。改訂後の解析計画では、主要解析にはFVS-1を用いることとした。また、治験薬を2回接種し、治験実施計画書からの重要な逸脱がなかった本剤群174例（コホートC：83例、コホートD：91例（サブコホートD1：61例、サブコホートD2：30例））及びプラセボ群60例（コホートC：29例、コホートD：31例（サブコホートD1：20例、サブコホートD2：11例））が免疫原性評価項目の追加解析に用いるFully Vaccinated Analysis Set-2（FVS-2）とされた。

主要評価項目とされた2回目接種後28日のSARS-CoV-2のSタンパク質に対する特異的IgG抗体の応答率（ベースラインから4倍以上の抗体価上昇がみられた被験者の割合）は、FVS-1及びFVS-2において、コホートC及びコホートDのすべての本剤群で100%、すべてのプラセボ群で0%であった。

2回目接種後28日のシュドウイルスを用いた中和抗体分析法によるSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率（ベースラインから4倍以上の抗体価上昇がみられた被験者の割合）〔両側95%CI：Clopper-Pearson法〕は、FVS-1において、コホートCでは本剤群で63.0%（17/27例）〔42.4, 80.6〕、プラセボ群で0%（0/9例）〔0.0, 33.6〕であり、コホートDでは、本剤群で68.8%（22/32例）〔50.0, 83.9〕、プラセボ群で0%（0/11例）〔0.0, 28.5〕であった。FVS-2においては、コホートCでは本剤群で67.5%（54/80例）〔56.1, 77.6〕、プラセボ群で0%（0/29例）〔0.0, 11.9〕であり、コホートDでは、本剤群で57.0%（49/86例）〔45.8, 67.6〕、プラセボ群で0%（0/31例）〔0.0, 11.6〕であった。また、FVS-1及びFVS-2における中和抗体価の推移は、表16のとおりだった。

表 16 コホート別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の推移（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法、FVS）

測定 時期		本剤群					プラセボ群
		コホート C	コホート D	サブコホート D1	サブコホート D2	全体	全体
<b>FVS-1（主要解析）</b>							
ベース ライン	例数	27	34	22	12	61	20
	<b>GMT</b>	<b>20.0</b>	<b>20.0</b>	<b>20.0</b>	<b>20.0</b>	<b>20.0</b>	<b>20.0</b>
	[両側 95%CI]	-	-	-	-	-	-
初回 接種後 28 日	例数	25	33	21	12	58	20
	<b>GMT</b>	<b>77.0</b>	<b>67.1</b>	<b>69.0</b>	<b>63.7</b>	<b>71.2</b>	<b>20.0</b>
	[両側 95%CI]	[48.9, 121.2]	[44.8, 100.4]	[40.6, 117.6]	[31.1, 130.6]	[53.1, 95.4]	-
2 回目 接種後 28 日	例数	27	32	21	11	59	20
	<b>GMT</b>	<b>83.7</b>	<b>122.8</b>	<b>123.0</b>	<b>122.2</b>	<b>103.0</b>	<b>20.0</b>
	[両側 95%CI]	[57.9, 120.9]	[83.3, 180.9]	[73.7, 205.4]	[61.3, 243.4]	[78.9, 134.4]	-
<b>FVS-2（追加解析）</b>							
ベース ライン	例数	83	91	61	30	174	60
	<b>GMT</b>	<b>20.8</b>	<b>20.0</b>	<b>20.0</b>	<b>20.0</b>	<b>20.4</b>	<b>20.4</b>
	[両側 95%CI]	[19.2, 22.6]	-	-	-	[19.6, 21.2]	[19.6, 21.3]
初回 接種後 28 日	例数	75	85	56	29	160	58
	<b>GMT</b>	<b>67.3</b>	<b>46.1</b>	<b>44.6</b>	<b>49.1</b>	<b>55.0</b>	<b>20.6</b>
	[両側 95%CI]	[50.7, 89.2]	[36.6, 58.1]	[33.3, 59.8]	[32.9, 73.3]	[45.9, 66.0]	[19.5, 21.7]
2 回目 接種後 28 日	例数	80	86	58	28	166	59
	<b>GMT</b>	<b>107.3</b>	<b>90.0</b>	<b>101.5</b>	<b>70.2</b>	<b>98.0</b>	<b>20.0</b>
	[両側 95%CI]	[84.2, 136.7]	[70.1, 115.6]	[74.3, 138.5]	[45.6, 108.1]	[82.4, 116.5]	-

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象（副反応）（局所（注射部位疼痛、紅斑/発赤、圧痛、腫脹及び硬結）及び全身（発熱、悪寒、筋肉痛、疲労、頭痛、倦怠感、悪心及び嘔吐））：治験薬初回及び 2 回目接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 非特定有害事象：治験薬初回接種時から最終接種後 28 日間
- 重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：治験薬初回接種時から最終接種後 12 カ月間
- 臨床検査値のベースラインからの変化量：最終接種後 28 日間（初回接種後 7、28、35 及び 56 日）

特定有害事象について、計画時の観察期間は治験薬接種後 7 日間（計 8 日間）とされていたが、被験者日誌の設定に誤りがあり、治験薬接種後 6 日間（計 7 日間）が評価された。

TVS において、治験薬各回接種後 6 日間に発現した特定有害事象を表 17 に示す。また、治験薬初回又は 2 回目接種後 28 日間に 2 例以上に発現した非特定有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない非特定有害事象を表 18-1 及び表 18-2 に示す。

表 17 治験薬初回及び 2 回目接種後 6 日間の特定有害事象 (TVS)

	コホート C		コホート D		サブコホート D1		サブコホート D2		全体	
	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)
局所 (初回接種後)										
	(N=96)	(N=32)	(N=96)	(N=32)	(N=65)	(N=21)	(N=31)	(N=11)	(N=192)	(N=64)
注射部位疼痛	64 (66.7)	3 (9.4)	36 (37.5)	1 (3.1)	30 (46.2)	1 (4.8)	6 (19.4)	0	100 (52.1)	4 (6.3)
紅斑/発赤	0	0	1 (1.0)	1 (3.1)	1 (1.5)	1 (4.8)	0	0	1 (0.5)	1 (1.6)
圧痛	52 (54.2)	2 (6.3)	33 (34.4)	1 (3.1)	26 (40.4)	1 (4.8)	7 (22.6)	0	85 (44.3)	3 (4.7)
腫脹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
硬結	3 (3.1)	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	4 (2.1)	0
局所 (2 回目接種後)										
	(N=84)	(N=30)	(N=92)	(N=31)	(N=61)	(N=20)	(N=31)	(N=11)	(N=176)	(N=61)
注射部位疼痛	22 (26.2)	2 (6.7)	19 (20.7)	0	13 (21.3)	0	6 (19.4)	0	41 (23.3)	2 (3.3)
紅斑/発赤	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
圧痛	30 (35.7)	2 (6.7)	30 (32.6)	0	25 (41.0)	0	5 (16.1)	0	60 (34.1)	2 (3.3)
腫脹	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)	0
硬結	1 (1.2)	0	2 (2.2)	0	1 (1.6)	0	1 (3.2)	0	3 (1.7)	0
全身 (初回接種後)										
	(N=96)	(N=32)	(N=96)	(N=32)	(N=65)	(N=21)	(N=31)	(N=11)	(N=192)	(N=64)
発熱	15 (15.6)	0	4 (4.2)	0	3 (4.6)	0	1 (3.2)	0	19 (9.9)	0
悪寒	25 (26.0)	0	13 (13.5)	0	10 (15.4)	0	3 (9.7)	0	38 (19.8)	0
筋肉痛	42 (43.8)	3 (9.4)	26 (27.1)	0	23 (35.4)	0	3 (9.7)	0	68 (35.4)	3 (4.7)
疲労	37 (38.5)	4 (12.5)	17 (17.7)	2 (6.3)	13 (20.0)	0	4 (12.9)	2 (18.2)	54 (28.1)	6 (9.4)
頭痛	33 (34.4)	2 (6.3)	15 (15.6)	0	14 (21.5)	0	1 (3.2)	0	48 (25.0)	2 (3.1)
倦怠感	49 (51.0)	1 (3.1)	18 (18.8)	2 (6.3)	15 (23.1)	1 (4.8)	3 (9.7)	1 (9.1)	67 (34.9)	3 (4.7)
悪心	5 (5.2)	0	4 (4.2)	0	2 (3.1)	0	2 (6.5)	0	9 (4.7)	0
嘔吐	3 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.6)	0
全身 (2 回目接種後)										
	(N=84)	(N=30)	(N=92)	(N=31)	(N=61)	(N=20)	(N=31)	(N=11)	(N=176)	(N=61)
発熱	2 (2.4)	0	1 (1.1)	1 (3.2)	1 (1.6)	0	0	1 (9.1)	3 (1.7)	1 (1.6)
悪寒	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
筋肉痛	14 (16.7)	3 (10.0)	15 (16.3)	0	13 (21.3)	0	2 (6.5)	0	29 (16.5)	3 (4.9)
疲労	13 (15.5)	3 (10.0)	6 (6.5)	0	5 (8.2)	0	1 (3.2)	0	19 (10.8)	3 (4.9)
頭痛	14 (16.7)	4 (13.3)	3 (3.3)	1 (3.2)	3 (4.9)	1 (5.0)	0	0	17 (9.7)	5 (8.2)
倦怠感	12 (14.3)	2 (6.7)	7 (7.6)	1 (3.2)	5 (8.2)	1 (5.0)	2 (6.5)	0	19 (10.8)	3 (4.9)
悪心	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.6)	0	1 (3.2)	0	2 (1.1)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

表 18-1 治験薬初回又は 2 回目接種後 28 日間に 2 例以上に発現した非特定有害事象 (TVS)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	コホート C		コホート D		サブコホート D1		サブコホート D2		全体	
	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)
	(N=96)	(N=32)	(N=96)	(N=32)	(N=65)	(N=21)	(N=31)	(N=11)	(N=192)	(N=64)
圧痛	8 (8.3)	0	3 (3.1)	0	2 (3.1)	0	1 (3.2)	0	11 (5.7)	0
注射部位疼痛	8 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	8 (4.2)	0
筋肉痛	5 (5.2)	1 (3.1)	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	6 (3.1)	1 (1.6)
体温上昇	5 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.6)	0
疲労	4 (4.2)	1 (3.1)	0	2 (6.3)	0	0	0	2 (18.2)	4 (2.1)	3 (4.7)
倦怠感	3 (3.1)	0	1 (1.0)	1 (3.1)	1 (1.5)	0	0	1 (9.1)	4 (2.1)	1 (1.6)
背部痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (1.0)	0
胸痛	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
便秘	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (1.0)	0
齲歯	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.0)	0
下痢	2 (2.1)	0	0	2 (6.3)	0	1 (4.8)	0	1 (9.1)	2 (1.0)	2 (3.1)
頭痛	2 (2.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (1.6)
注射部位紅斑	0	0	2 (2.1)	0	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.0)	0
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.0)	0
咽頭炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	2 (1.0)	0
そう痒症	0	0	2 (2.1)	0	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

表 18-2 治験薬初回又は2回目接種後28日間に2例以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない非特定有害事象 (TVS)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	コホート C		コホート D		サブコホート D1		サブコホート D2		全体	
	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)	本剤 n (%)	プラセボ n (%)
	(N=96)	(N=32)	(N=96)	(N=32)	(N=65)	(N=21)	(N=31)	(N=11)	(N=192)	(N=64)
圧痛	8 (8.3)	0	3 (3.1)	0	2 (3.1)	0	1 (3.2)	0	11 (5.7)	0
注射部位疼痛	8 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	8 (4.2)	0
筋肉痛	5 (5.2)	1 (3.1)	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	6 (3.1)	1 (1.6)
疲労	4 (4.2)	1 (3.1)	0	2 (6.3)	0	0	0	2 (18.2)	4 (2.1)	3 (4.7)
倦怠感	3 (3.1)	0	1 (1.0)	1 (3.1)	1 (1.5)	0	0	1 (9.1)	4 (2.1)	1 (1.6)
体温上昇	4 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.1)	0
下痢	2 (2.1)	0	0	1 (3.1)	0	1 (4.8)	0	0	2 (1.0)	1 (1.6)
頭痛	2 (2.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (1.6)
注射部位紅斑	0	0	2 (2.1)	0	2 (3.1)	0	0	0	2 (1.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

主な非特定有害事象（本剤群又はプラセボ群で発現割合が5%以上）は、本剤群で圧痛 11 例（5.7%）であった。最終接種後 28 日までに、死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1 例（子宮頸部上皮異形成）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.1.2 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : COV001 試験、実施期間 2020 年 4 月～実施中)

18～55 歳の健康人を対象に、本剤又は髄膜炎菌ワクチンを接種した際の安全性、免疫原性及び有効性を評価することを目的とした無作為化単盲検比較試験が、英国 7 施設（2020 年 11 月時点）で実施中である。被験者は、3 群を除く各群において本剤群と髄膜炎菌ワクチン群に 1:1 の比率で割り付けられた。

治験実施計画書第 ■■■ 版（20■■年 ■月 ■日付け）の時点で確定された用法・用量は、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を 1 回 (SD 群) 又は 2 回 (SDSD 群)、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp 及び  $2.5 \times 10^{10}$  vp を各 1 回 (SDLD 群)、若しくは髄膜炎菌ワクチン 0.5 mL を 1 回又は 2 回、筋肉内接種することとされ、表 19 のとおりであった。なお、4 群の被験者は、治験薬接種後 24 時間にわたり、アセトアミノフェン 1,000 mg/回を 6 時間ごとに経口投与することが推奨された。本試験を含む併合解析は、表 19 に記載の用法・用量に基づいて併合及び解析された。

本試験計画の治験実施計画書第 ■■■ 版（20■■年 ■月 ■日付け）までの主要な変更内容を 11.3 項に示した。

安全性について、原則としてすべての被験者において被験者日誌を収集し、特定有害事象及び非特定有害事象を評価することとされた。ただし、2f、2g、4c 及び 4d 群の被験者については、治験薬 2 回目接種後は被験者日誌を記録しないこととされた。

2020 年 12 月までに 1,067 例が無作為化され、1,067 例（SD 群 116 例、SDSD 群 386 例、SDLD 群 32 例、髄膜炎菌ワクチン 1 回接種群 121 例及び 2 回接種群 412 例）に治験薬が接種された。

2021 年 3 月時点で、本試験は継続中である。開始当初、本試験は独立して評価される計画であったが、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として併合解析が計画され（7.R.1.1 項参照）、治験実施計画書第 ■■■ 版（20■■年 ■月 ■日付け）及び併合解析の統計解析計画書第 ■■■ 版（20■■年 ■月 ■日付け）の時点で、本試験のデータも併合解析に含め、本試験単独の解析は試験終了時に最終解析として実施する計画に変更された。

表 19 COV001 試験全体の治験薬、目標被験者数及び目的

群	治験薬, 接種回数	接種間隔 (許容範囲)	SD/LD <sup>a)</sup> の別	目標被験者数	目的
1 群	1a) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp, 1 回	-	SD	44 例	第 I 相パート
	1b) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	44 例	
2 群	2a) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp, 1 回	-	SD	最大 206 例	第 II 相パート 3 群の免疫原性の結果を 踏まえ、2c~2g 群が追加 された (11.3 項参照)
	2b) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 206 例	
	2c) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp, 2 回	8 週 (-7~+14 日)	SDSD	2a の被験者のうち 最大 20 例	
	2d) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp+本剤 2.5× 10 <sup>10</sup> vp, 各 1 回	8 週 (-7~+14 日)	SDLD	2a の被験者のうち 最大 32 例	
	2e) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	8 週 (-7~+14 日)	-	2b の被験者のうち 最大 10 例	
	2f) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp+本剤 3.5~6.5 ×10 <sup>10</sup> vp, 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	SDSD	2a の被験者のうち 最大 154 例	
	2g) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	2b の被験者のうち 最大 196 例	
3 群	a1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp, 2 回	4 週 (-7~+7 日)	SDSD	10 例	2 回接種の免疫原性の評 価 (非無作為化群)
4 群	4a) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp, 1 回	-	SD	最大 290 例	第 II 相パート 3 群の免疫原性の結果を 踏まえ、4c 群及び 4d 群 が追加された (11.3 項参 照)
	4b) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 290 例	
	4c) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp+本剤 3.5~6.5 ×10 <sup>10</sup> vp, 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	SDSD	4a の被験者のうち 最大 290 例	
	4d) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	4b の被験者のうち 最大 290 例	

a) SD (本剤 5×10<sup>10</sup> vp) 、LD (本剤 2.5×10<sup>10</sup> vp)

### 7.1.3 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : COV005 試験、実施期間 2020 年 6 月~実施中)

18~65 歳の健康人又は HIV 陽性の成人を対象に、本剤又はプラセボを接種した際の安全性、免疫原性及び有効性を評価することを目的とした、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が南アフリカ共和国の 10 施設 (2020 年 9 月時点) で実施中である。被験者は、各群において本剤群とプラセボ群に 1 : 1 の比率で割り付けられた。

治験実施計画書第 ■ 版 (20 ■ 年 ■ 月 ■ 日付け) の時点で確定された用法・用量は、本剤 5×10<sup>10</sup> vp 又は生理食塩水 0.5 mL を 2 回、4 週間隔で筋肉内接種することとされ、表 20 のとおりであった。本試験を含む併合解析は、表 20 に記載の用法・用量に基づいて併合及び解析された。

表 20 COV005 試験全体の接種対象、治験薬、目標被験者数及び目的

群	接種対象	治験薬, 接種回数	接種間隔 (許容範囲)	SD/LD の 別	目標被験者数	目的
1 群	HIV 陰性成人	本剤 5×10 <sup>10</sup> vp 又は生理食塩水, 2 回	4 週 (-7~+7 日)	SDSD	70 例	安全性、免疫原性
2a 群	HIV 陰性成人	本剤 5×10 <sup>10</sup> vp 又は生理食塩水, 2 回 <sup>a)</sup>	4 週 (-7~+7 日)	SDSD 又は LDSD	250 例	有効性、安全性、 免疫原性
2b 群	HIV 陰性成人	本剤 5×10 <sup>10</sup> vp 又は生理食塩水, 2 回 <sup>a)</sup>	4 週 (-7~+7 日)	SDSD 又は LDSD	1650 例	有効性、安全性、 免疫原性
3 群	HIV 陽性成人	本剤 5×10 <sup>10</sup> vp 又は生理食塩水, 2 回	4 週 (-7~+7 日)	SDSD	100 例 <sup>b)</sup>	安全性、免疫原性

a) すべての被験者が本剤 SD を接種される予定であったが、ウイルス粒子濃度の定量値の誤りにより、初期の一部の被験者 (44 例 : 2a 群 8 例、2b 群 36 例) では SD (5×10<sup>10</sup> vp) ではなく、LD (約 2×10<sup>10</sup> vp) が接種された。その結果、本試験の SDSD 接種集団のうち、2a 群の 8 例と 2b 群の 15 例は LDSD が接種された (11.1 項及び 11.5 項参照)。

b) 治験実施計画書第 ■ 版にて 50 例から 100 例へ変更 (11.3 項参照)。

本試験計画の治験実施計画書第 ■ 版 (20 ■ 年 ■ 月 ■ 日付け) までの主要な変更内容を 11.3 項に示した。

安全性について、すべての被験者において被験者日誌を収集し、特定有害事象及び非特定有害事象を評価することとされた。

2020年12月までに2,026例が無作為化され、2,021例（SDSD群937例、LSDSD群21例、SDLD群23例、SD群31例、プラセボ群1回接種群27例及びプラセボ2回接種群982例）に治験薬が少なくとも1回接種された。

2021年3月時点で、本試験は継続中である。開始当初、本試験は独立して評価される計画であったが、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として併合解析が計画され（7.R.1.1項参照）、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）及び併合解析の統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け）の時点で、本試験のデータも併合解析に含め、本試験単独の解析は試験終了時に最終解析として実施する計画に変更された。

なお、公衆衛生への影響を考慮し、本剤の免疫原性及び有効性に対するSARS-CoV-2の変異株の潜在的影響を評価する目的で、予め計画されていなかった中間解析（DCO1）が実施された（7.R.2.4項参照）。解析は、20■年■月■日時点のカットオフデータに基づき、ウィットウォーターズランド大学のワクチンチームが実施し、独立したデータ安全性モニタリング委員会により、中間データカットオフ時点で得られた有効性及び非盲検の安全性データがレビューされた。ワクチン調製及び接種に関わった者を除くすべての試験スタッフ及び被験者に対して盲検が維持されている。

## 7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

### 7.2.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：COV002試験、実施期間2020年5月～実施中）

18歳以上の健康人及び18～55歳のHIV感染成人を対象に、本剤又は髄膜炎菌ワクチンを接種した際の有効性、安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化単盲検比較試験が、英国21施設（2020年11月時点）で実施中である。

治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）の時点で確定された用法・用量は表21のとおりであり、本試験の接種対象は1～12群から構成された。なお、4、6、9及び10群の被験者は、治験薬接種後24時間にわたり、アセトアミノフェン1,000mg/回を4～6時間ごとに（最大計4,000mg）経口投与することが推奨された。本試験を含む併合解析は、表21に記載の用法・用量に基づいて併合及び解析された。

本試験計画の治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）までの主要な変更内容を11.3項に示した。

安全性について、1、2、3、5、7、8、11及び12群の全被験者並びに4、6、9及び10群の被験者の一部（4及び6群はそれぞれ最大1,000例、9及び10群はそれぞれ約500例）において被験者日誌を収集し、特定有害事象及び非特定有害事象を評価することとされた。1、2、3、5、7、8、11及び12群の被験者は、特定有害事象を治験薬各回接種後7日間、非特定有害事象を治験薬各回接種後28日間報告することとされた。4、6、9及び10群の約3,000例は、特定有害事象及び非特定有害事象共に治験薬各回接種後7日間のみ報告することとされた。

表 21 COV002 試験全体の接種対象、治験薬、目標被験者数及び目的

群	接種対象	治験薬, 接種回数	接種間隔 (許容範囲)	SD/LD の別	目標被験者数	目的
1 群	56~69 歳の成人	a1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> , 1 回	-	LD	30 例	56~69 歳の集団における安全性及び免疫原性。 当初は本剤又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群 (1a1, 1a2, 1b1, 1b2 群) に無作為割付 (3 : 1 : 3 : 1) した。免疫原性の中間結果を受けて、1 回接種の接種群に無作為割付けされていた被験者は、いずれも 2 回接種の接種群 (1a3, 1a4 群) へ移行し、本剤 SD 又は対照薬 (移行前の割付けに基づく) の 2 回目の接種を受けた (治験実施計画書第 [ ] 版)。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	10 例	
		a3) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> +本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> , 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	LDS	a1 の被験者のうち最大 30 例	
		a4) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	a2 の被験者のうち最大 10 例	
		b1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> +本剤 2.2×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>o)</sup> , 各 1 回	28 日 (+14 日)	LDLD	30 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	10 例	
2 群	70 歳以上の成人	a1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> , 1 回	-	LD	50 例	70 歳以上の集団における安全性及び免疫原性。 当初は本剤又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群 (2a1, 2a2, 2b1, 2b2 群) に無作為割付 (5 : 1 : 5 : 1) した。免疫原性の中間結果を受けて、1 回接種の接種群に無作為割付けされていた被験者は、いずれも 2 回接種の接種群 (2a3, 2a4 群) へ移行し、本剤 SD 又は対照薬 (移行前の割付けに基づく) の 2 回目の接種を受けた (治験実施計画書第 [ ] 版)。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	10 例	
		a3) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> +本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> , 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	LDS	a1 の被験者のうち最大 50 例	
		a4) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	a2 の被験者のうち最大 10 例	
		b1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> +本剤 2.2×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>o)</sup> , 各 1 回	28 日 (+14 日)	LDLD	50 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	10 例	
3 群 <sup>d)</sup>	5~12 歳の小児	a1) 本剤 2.5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>o)</sup> , 1 回	-	-	30 例	小児での安全性、免疫原性 本剤群又は対照薬群に無作為割付 (1 : 1) した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	30 例	
4 群	18~55 歳の成人	a1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> , 1 回	-	LD	最大 1775 例	当初の目的は、18 歳以上の集団における本剤 SD と対照薬の有効性を比較することであった。本試験群が本剤 SD ではなく本剤 LD を接種していたことが判明した後、本試験群への被験者登録は終了し、本剤 SD の有効性を評価する新たな試験群 (6 群) が追加された (治験実施計画書第 [ ] 版)。本剤群又は対照薬群に無作為割付 (1 : 1) した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 1775 例	
		b1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> +本剤 2.2×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>o)</sup> , 各 1 回	28 日 (+14 日)	LDLD	a1 の被験者のうち最大 50 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	a2 の被験者のうち最大 50 例	
		c1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> +本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> 又は 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>o)</sup> , 各 1 回	4 週以上	LDS	a1 の被験者 (ただし b1 を除く) のうち最大 1725 例	
		c2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上	-	a2 の被験者 (ただし b2 を除く) のうち最大 1725 例	
5 群	18~55 歳の成人	a1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> , 1 回	-	LD	50 例	COV001 試験の 1 群と同じ来院スケジュールで安全性及び免疫原性について製剤間の比較を実施する。 5a 群、5b 群及び 5c 群について、本剤又は対照薬に無作為割付 (1 : 1) した。 5a 群 (LD [ ]) : 当初は 5a1 群及び 5a2 群として 1 回接種を予定していたが、免疫原性の中間結果を受けて、それぞれの被験者は 5a3 群及び 5a4 群へ移行し、本剤 SD 又は対照薬の 2 回目の接種を受けた (治験実施計画書第 [ ] 版)。 5b 群及び 5c 群 (SD [ ]) : [ ] 社による補正された用量の製剤を評価した (1 回接種のみ)。5b 群及び 5c 群では、B 細胞又は T 細胞の分析の検査施設のキャパシティを考慮して、免
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	50 例	
		a3) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260) <sup>a)</sup> +本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> , 各 1 回	4 週以上 (できるだけ早く)	LDS	a1 の被験者のうち最大 50 例	
		a4) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上 (できるだけ早く)	-	a2 の被験者のうち最大 50 例	
		b1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>o)</sup> , 1 回	-	SD	最大 25 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 25 例	
		c1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>o)</sup> , 1 回	-	SD	最大 25 例	
		c2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 25 例	
		d1) 本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	最大 50 例	
		d2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日	-	最大 10 例	

			(+14日)			疫原性の採血方法が異なっている(治験実施計画書第 版)。 5d 群 (SD ) : 治験実施計画書第 版で追加された。
6 群	18~55 歳の成人	a1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>a)</sup> , 1 回	-	SD	最大 3000 例	当初の目的は、4 群の代わりに 18 歳以上の集団における本剤 SD の 1 回接種の有効性を評価することであった(治験実施計画書第 版)。各年齢群への目標被験者数の登録を容易にするため、6 群における 56 歳以上の被験者は新たに追加した 9 群又は 10 群へ移行し、6 群には 18~55 歳の被験者のみを含めた(治験実施計画書第 版)。本剤群又は対照薬群に無作為割付(1:1)した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	最大 3000 例	
		b1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>a)</sup> +本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> 又は 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>a)</sup> , 各 1 回	4 週以上	SDSD	a1) の被験者のうち最大 3000 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	4 週以上	-	a2) の被験者のうち最大 3000 例	
7 群	56~69 歳の成人	a1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>a)</sup> , 1 回	-	SD	30 例	56~69 歳の集団における本剤 SD を用いた至適用法・用量を設定する試験群(デザインは当初の 1 群と同一)。本剤又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群 (7a1、7a2、7b1、7b2 群) に無作為割付 (3:1:3:1) した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	10 例	
		b1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>a)</sup> , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	30 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	10 例	
8 群	70 歳以上の成人	a1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>a)</sup> , 1 回	-	SD	50 例	70 歳以上の集団における本剤 SD を用いた至適用法・用量を設定する試験群(デザインは当初の 2 群と同一)。本剤又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群 (8a1、8a2、8b1、8b2 群) に無作為割付 (5:1:5:1) した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 1 回	-	-	10 例	
		b1) 本剤 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>a)</sup> +本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> 又は 5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) <sup>a)</sup> , 各 1 回	28 日 (+14 日)	SDSD	50 例	
		b2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	10 例	
9 群	56~69 歳の成人	a1) 本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	500 例	56~69 歳の集団における有効性。1 群及び 2 群における年齢に関するデータ安全性モニタリング委員会の評価の後に被験者登録を開始した(治験実施計画書第 版)。本剤群又は対照薬群に無作為割付(1:1)した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	500 例	
10 群	70 歳以上の成人	a1) 本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	500 例	70 歳以上の集団における有効性。1 群及び 2 群における年齢に関するデータ安全性モニタリング委員会の評価の後に被験者登録を開始した(治験実施計画書第 版)。本剤群又は対照薬群に無作為割付(1:1)した。
		a2) 髄膜炎菌ワクチン, 2 回	28 日 (+14 日)	-	500 例	
11 群	過去に ChAdOx1 ベクターワクチン接種歴のある 18~55 歳の成人	a1) 本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	最大 60 例	ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴の影響評価(非無作為化群)
12 群	HIV 陽性の 18~55 歳の成人	a1) 本剤 3.5~6.5×10 <sup>10</sup> vp (Abs 260 補正) <sup>b)</sup> , 2 回	28 日 (+14 日)	SDSD	最大 60 例	HIV 感染者での免疫原性(非無作為化群)

- a) 添加剤であるポリソルベート 80 が高濃度に含まれていたロット。吸光度法によってウイルス量を測定したが、ポリソルベート 80 の干渉により計画よりも少ないウイルス量の治験薬が接種された(11.5 項参照)。結果、本試験の SDSD 接種が予定されていた集団のうち、1a3 群の 29 例、2a3 群の 25 例、4c1 群の 1,400 例及び 5a3 群の 41 例は LDSD が接種された。
- b) 添加剤であるポリソルベート 80 が高濃度に含まれていたロット。吸光度法によるウイルス量の測定時に、ポリソルベート 80 の干渉を考慮し吸光度を補正した。
- c) 添加剤であるポリソルベート 80 が高濃度に含まれていたロット。qPCR 法でウイルス量を測定し、計画書どおりのウイルス量を定量した。
- d) 未登録。治験実施計画書第 版(20 年 月 日付け)にて削除された(11.3 項参照)。

2020 年 12 月までに 10,748 例が無作為化され、10,740 例(LD 群 272 例、LDLD 群 127 例、LDS D 群 1,540 例、SD 群 525 例、SDSD 群 3,065 例、髄膜炎菌ワクチン 1 回接種群 657 例、髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 4,554 例)に治験薬が接種された。



2021年3月時点で、本試験は継続中である。開始当初、本試験は独立して評価される計画であったが、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として併合解析が計画され（7.R.1.1 項参照）、治験実施計画書第■■版（20■■年■■月■■日付け）及び併合解析の統計解析計画書第■■版（20■■年■■月■■日）の時点で、本試験のデータも併合解析に含めることとされた。なお、本試験単独の解析は試験終了時に最終解析として実施され、有効性については併合解析の結果を補足する位置付けとする計画に変更された。

なお、公衆衛生への影響を考慮し、本剤の免疫原性及び有効性に対する SARS-CoV-2 の変異株の潜在的影響を評価する目的で、予め計画されていなかった中間解析（DCO1）が実施された（7.R.2.4 項参照）。予備解析は20■■年■■月■■日時点、フォローアップ解析は20■■年■■月■■日時点のデータベースから抽出したデータを用いて、オックスフォード大学（治験依頼者）の標準的手順に従い、オックスフォード大学チームが実施した。英国において一般集団での SARS-CoV-2 ワクチン接種が2020年12月8日に開始されたが、本試験では、一般にワクチンが入手可能となった場合は盲検が解除される計画であったため、本中間解析（DCO1）実施時点において、大部分の被験者がすでに盲検解除されていた。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4：COV003 試験、実施期間2020年6月～実施中）

18歳以上の成人を対象に、症候性 COVID-19 の発症予防効果を検証することを目的とした、無作為化単盲検比較試験がブラジルの6施設（2020年11月時点）で実施中である。被験者は、本剤群と髄膜炎菌ワクチン群に1：1の比率で割り付けられた。

治験実施計画書第■■版（20■■年■■月■■日付け）の時点で確定された用法・用量は、本剤  $5 \times 10^{10}$  vp を1回又は2回、髄膜炎菌ワクチンを1回若しくは髄膜炎菌ワクチン及び生理食塩水 0.5 mL を各1回、筋肉内接種することとされ、表22のとおりであった。なお、治験薬接種後24時間にわたり、アセトアミノフェン 500～1,000 mg/回を6時間ごとに経口投与することが推奨された。本試験を含む併合解析は、表22に記載の用法・用量に基づいて併合及び解析された。

本試験計画の治験実施計画書第■■版（20■■年■■月■■日付け）までの主要な変更内容を11.3項に示した。

安全性について、全被験者のうち無作為に抽出された200例の被験者において被験者日誌を収集し、特定有害事象及び非特定有害事象を評価することとされた。

表22 COV003 試験全体の治験薬、目標被験者数及び目的

群	治験薬、接種回数	接種間隔 (許容範囲)	SD/LD の別	目標被験者数	目的
1a 群	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp, 1回	-	SD	最大 1600 例	有効性、安全性、免疫原性
1b 群	髄膜炎菌ワクチン, 1回	-	-	最大 1600 例	
1c 群	本剤 $5 \times 10^{10}$ vp + 3.5～6.5 $\times 10^{10}$ vp, 2回 <sup>a)</sup>	4～12 週 (+14 日)	SDSD	最大 5150 例 <sup>b)</sup> (1a の被験者のうち最大 1600 例含む)	
1d 群	髄膜炎菌ワクチン + 生理食塩水, 各 1回 <sup>a)</sup>	4～12 週 (+14 日)	-	最大 5150 例 <sup>b)</sup> (1b の被験者のうち最大 1600 例含む)	

a) 1a 及び 1b 群に組み入れられたすべての被験者は追加接種を受けるよう提示された。

b) 治験実施計画書第■■版（20■■年■■月■■日付け）以降に新たに組み入れられた被験者は全員2回接種に同意する必要があるものとされた。

2020年12月までに10,416例が無作為化され、10,416例（SD群890例、SDSD群4,317例、髄膜炎菌ワクチン1回接種群957例、髄膜炎菌ワクチン1回+プラセボ1回接種群4,252例）に治験薬が接種された。

2021年3月時点で、本試験は継続中である。開始当初、本試験は独立して評価される計画であったが、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として併合解析が計画され（7.R.1.1項参照）、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）及び併合解析の統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け）の時点で、本試験のデータも併合解析に含めることとされた。なお、本試験単独の解析は試験終了時に最終解析として実施され、有効性については併合解析の結果を補足する位置付けとする計画に変更された。

#### 7.4 海外4試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験）の併合解析（CTD 5.3.5.3.1及び5.3.5.3.2、データカットオフ日：2020年11月4日（DCO1）及び2020年12月7日（DCO2））

18歳以上の成人を対象として英国、ブラジル及び南アフリカ共和国で実施された4試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験及びCOV005試験）の被験者24,257例（本剤群12,280例、対照群11,977例）から得られたデータを用いて、有効性及び安全性の併合解析が実施された（7.R.1.1項参照）。上記4試験における本剤の用法・用量は、7.1.2、7.1.3、7.2.1及び7.3.1項に記載のとおりであった。

無作為割付されていない被験者、過去にChAdOx1ベクターワクチンを接種した被験者、HIV陽性成人等、成績の解釈を困難にする可能性がある部分集団が併合解析の統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け）において予め特定され、本併合解析対象から除外された。

中間解析（DCO1）及び主要解析（DCO2）時点では、それぞれ23,753例（本剤群12,018例、対照群11,735例、以下同順）及び24,257例（12,280例、11,977例）が無作為化された。

安全性について、無作為化された被験者のうち、初回接種でSDの本剤又はそれに対応する対照薬が接種された被験者が初回SD安全性解析対象集団とされた。初回SD安全性解析対象集団のうち、各試験において被験者日誌が収集された被験者が特定有害事象の評価対象とされた。主要解析（DCO2）時の安全性の主要な解析対象とされた20,458例（10,317例、10,141例）のうち、試験中止例は129例（66例、63例）であり、主な中止理由は被験者による同意撤回（39例、40例）であった。

有効性について、ベースラインにおいて血清反応が陰性で、LSDS又はSDSDの治験薬接種を受け、2回目接種後15日までにSARS-CoV-2感染がウイルス学的に確定<sup>13)</sup>されたCOVID-19の既往がなく、2回目の接種後15日以降の追跡データを有する被験者（SDSD+LSDS血清反応陰性有効性解析対象集団）が有効性の主要解析対象とされた。また、解析はすべて実際に接種された治験薬別に実施することとされた。免疫原性については、LSDS又はSDSDの治験薬が接種されすべての測定時点の成績が得られた被験者（SDSD+LSDS免疫原性解析対象集団）が解析対象とされた。なお、本剤群と同時対照群とが1:1で無作為化されていない群の被験者については、有効性解析対象とされなかった。また、個別の試験において認められたCOVID-19イベントが5件未満である試験については、試験の効果について調整する際にモデルが不安定になることを避けるため、併合解析の統計解析計画書第■版（20■年■月■日付け）の事前の規定に基づき、有効性の解析対象とされなかった。したがって、中間解析（DCO1）においてはCOV001試験及びCOV005試験が有効性解析対象とされなかったが、主要解析（DCO2）においては4試験すべてが有効性解析対象とされた。

13) RT-PCR 又はその他の核酸増幅検査による

解析対象集団ごとの被験者数を表 23 に、有効性の検証的な結果と位置付けられた中間解析 (DCO1) における有効性解析対象集団に含まれる被験者の内訳を図 1 に示す。

表 23 解析対象集団ごとの被験者数

解析対象集団	用法・用量	中間解析 (DCO1) 時の被験者数 (COV001 試験/COV002 試験/ COV003 試験/COV005 試験)			主要解析 (DCO2) 時の被験者数 (COV001 試験/COV002 試験/ COV003 試験/COV005 試験)		
		本剤群	対照群	合計	本剤群	対照群	合計
全解析対象集団 (無作為化集団)		12018 (533/5479/ 4999/1007)	11735 (534/5192/ 5003/1006)	23753 (1067/10671/ 10002/ 2013)	12280 (533/5528/ 5206/1013)	11977 (534/5220/ 5210/1013)	24257 (1067/10748/ 10416/2026)
初回 SD 安全性解析対象集団	SDSD SD 単回 SDDL	10069 (534/3551/ 4998/ 986)	9902 (533/3384/ 5002/983)	19971 (1067/6935/ 10000/1969)	10317 (534/3588/ 5205/ 990)	10141 (533/3411/ 5209/ 988)	20458 (1067/6999/ 10414/1978)
初回 SD 安全性解析対象集団のうち特定有害事象が評価された集団	SDSD SD 単回 SDDL	2648 (534/1102/ 100/ 912)	2497 (531/966/ 99/ 901)	5145 (1065/2068/ 199/1813)	2725 (534/1128/ 100/ 963)	2573 (531/983/ 100/959)	5298 (1065/2111/ 200/1922)
SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団	SDSD LSDS	5807 (0/3744/ 2063/0)	5829 (0/3804/ 2025/0)	11636 (0/7548/ 4088/0)	8597 (356/4071/ 3414/756)	8581 (385/4136/ 3339/721)	17178 (741/8207/ 6753/1477)
SDSD+LSDS 免疫原性解析対象集団	SDSD LSDS	1664 (122/1011/ 405/126)	1207 (70/619/ 391/127)	2871 (192/1,630/ 796/253)	2135 (129/1370/ 510/126)	1577 (70/883/ 496/128)	3712 (199/2253/ 1006/254)

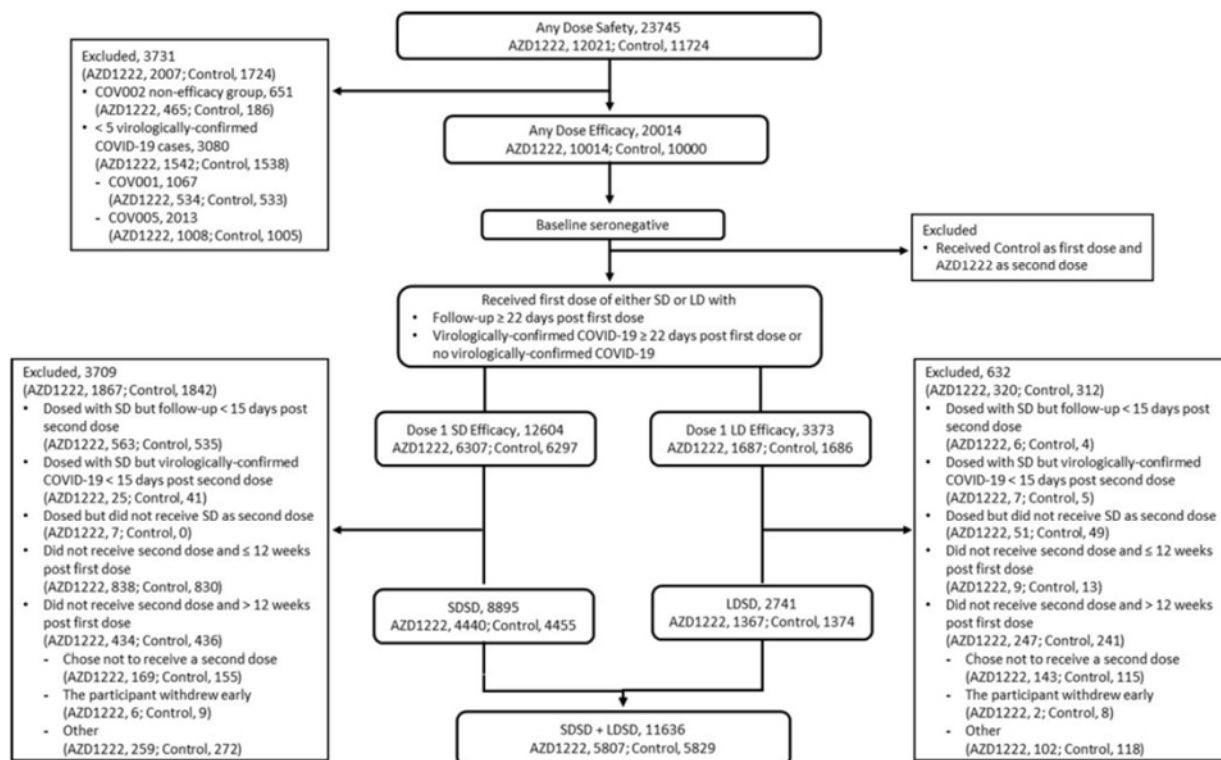


図 1 併合解析の中間解析 (DCO1) における有効性解析集団に含まれる被験者の内訳

AZD1222: 本剤群、Control: 対照群、Any Dose Safety: 全接種安全性解析対象集団、Any Dose Efficacy: 全接種有効性解析対象集団、Baseline seronegative: ベースライン時に血清反応が陰性の被験者、Virologically-confirmed COVID-19: ウイルス学的に確定された COVID-19、Dose 1 SD Efficacy: 初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団、Dose 1 LD Efficacy: 初回 LD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD: SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、LSDS: LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団

併合解析の統計解析計画書第 2 版 (2020 年 10 月 1 日付け) において、有効性の主要評価項目は「2 回目のワクチン接種から接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 であり、37.8°C 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」に基づく VE (VE (%) =  $100 \times (1 - \text{本剤群の COVID-19 イベント発現率} / \text{対照群の COVID-19 イベント発現率})$ ) とされ、RT-PCR 又はその他の核酸増幅検査が陽性となった検体の採取日及び 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がイベントとして集計された。併合された 4 試験すべてにおいて、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された全被験者に対して、盲検化された独立かつ同一のエンドポイント判定委員会による COVID-19 イベントの判定が実施された。VE の解析では、有効性に関する基準として、0%を大きく上回るとの観点から 20%が設定され、信頼区間の下限との比較で評価することとされた。

COVID-19 パンデミック下での公衆衛生上の緊急事態における迅速な意思決定を目的として、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において、有効性主要評価項目とされた COVID-19 イベントが 53 件観察された時点での 1 回の中間解析 (DCO1) が計画された。なお、この場合の検出力は、VE を 70%と仮定し、有意水準を両側 1.13%、閾値を 20%とすると 77%であるとされた。また、高齢者等の部分集団における本剤の予防効果の推定や有効性の持続期間の推定のためにさらなる追跡を行い、より多くの症例を集積するためとの理由から、中間解析 (DCO1) で本剤の有効性が検証された場合であっても各試験を継続し、主要解析 (DCO2) を実施する計画とされた。主要解析 (DCO2) は、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において、105 件の COVID-19 イベントが観察された時点で実施することとされた。なお、この場合の検出力は、VE を 60%と仮定し、有意水準を両側 4.44%、閾値を 20%とすると 90%であるとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、ガンマ  $\alpha$  消費関数が用いられ、中間解析 (DCO1) 及び主要解析 (DCO2) の有意水準は、それぞれ両側 1.13%及び 4.44%とされた。しかしながら、中間解析 (DCO1) のためのデータカットオフ前に発症例が急速に蓄積されたために SDSD 接種集団として 98 件の COVID-19 イベントが中間解析 (DCO1) に含まれることとなり (SDSD 及び LDSD 接種集団としては 131 件)、ガンマ  $\alpha$  消費関数 ( $\gamma = -2.5$ ) により中間解析 (DCO1) の有意水準は両側 4.16%とされた。

中間解析 (DCO1) 時点における 2 回目接種後 15 日以降の追跡期間<sup>14)</sup> (平均値  $\pm$  標準偏差) は、初回 SD 安全性解析対象集団では本剤群  $52.1 \pm 24.18$  日及び対照群  $51.3 \pm 22.91$  日、SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団では本剤群  $42.9 \pm 18.12$  日及び対照群  $42.9 \pm 17.91$  日であった。主要解析 (DCO2) 時点における 2 回目接種後 15 日以降の追跡期間 (平均値  $\pm$  標準偏差) は、初回 SD 安全性解析対象集団では本剤群  $68.9 \pm 35.75$  日及び対照群  $68.2 \pm 34.87$  日、SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団では本剤群  $64.1 \pm 29.86$  日及び対照群  $64.0 \pm 29.49$  日であった。

有効性について、主要な解析対象とされた SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団において、主要評価項目である COVID-19 イベント発現の中間解析 (DCO1) の結果及び累積発現率は表 24 及び図 2 のとおりであり、VE の両側 95.84%CI の下限は有効性に関する基準として予め設定された 20%を上回った。

14) 追跡期間は [リスクがある最終日 - (治験薬 2 回目接種日 + 15 日)] + 1 (日) として算出された。リスクがある最終日とは、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された COVID-19 と診断された患者については最初のイベント発現日、イベントが認められずに試験を完了又は中止した参加者については試験の完了/中止日、解析時点においてイベントが認められずに治験継続している参加者については解析のデータカットオフ日とされた。

表 24 治験薬 2 回目接種後 15 日以降の COVID-19 イベント発現に対するワクチンの有効性 (中間解析結果)  
(SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO1)

	本剤群	対照群
例数	5807	5829
COVID-19 イベント発現数 (%)	30 (0.52)	101 (1.73)
VE (%) [両側 95.84%CI] <sup>a1</sup>	70.42 [54.84, 80.63]	

\*1: 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 (有意水準: 両側 0.0416)

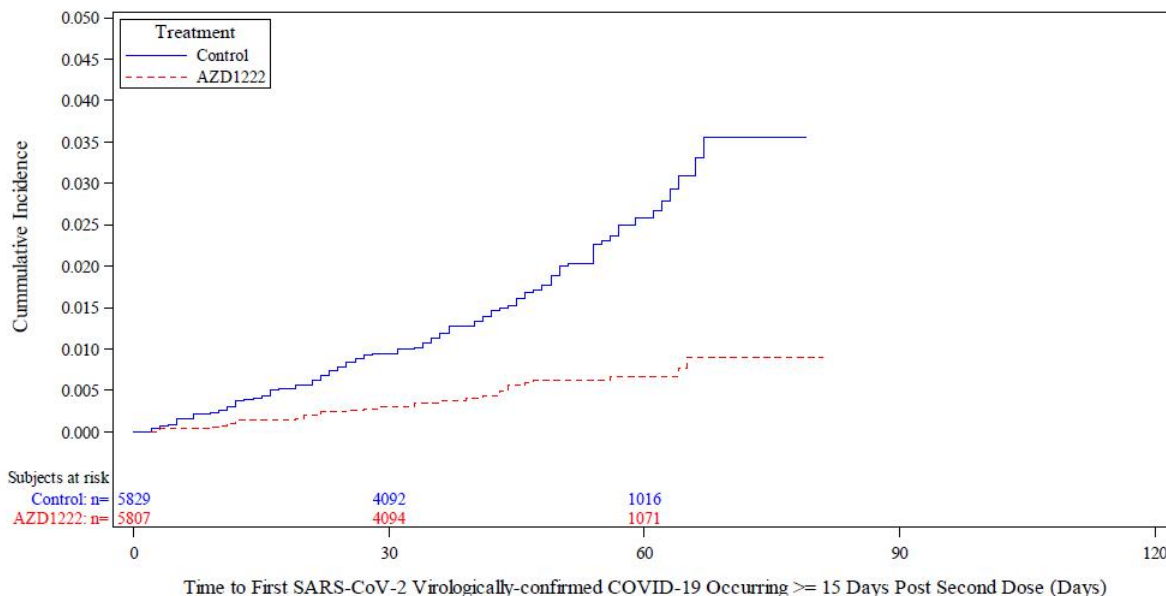


図 2 中間解析 (DCO1) 時の COVID-19 イベント累積発現率 (SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)

また、主要な解析対象とされた SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団において、主要評価項目である COVID-19 発症の主要解析 (DCO2) の結果及び累積罹患率は表 25 及び図 3 のとおりであった。なお、英国において一般集団での SARS-CoV-2 ワクチン接種が 2020 年 12 月 8 日に開始され、COV001 及び COV002 試験では、一般にワクチンが入手可能となった場合は盲検が解除される計画であったため、盲検解除の影響を受けずに試験結果を確保する目的で、DCO2 として 2020 年 12 月 7 日が選択された。主要解析 (DCO2) は、本剤又は対照薬の SDSD が接種された被験者集団において 105 件以上の COVID-19 イベントが観察された時点で実施される計画であったが、感染例の急激な増加及びデータカットオフ前の発症例の集積が早かったことにより、主要解析 (DCO2) には 332 件 (うち 271 件は SDSD の接種を受けた被験者) の COVID-19 イベントが含まれた。

表 25 治験薬 2 回目接種後 15 日以降の COVID-19 イベント発現に対するワクチンの有効性 (主要解析結果)  
(SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO2)

	本剤群	対照群
例数	8597	8581
COVID-19 イベント発現数 (%)	84 (0.98)	248 (2.89)
VE (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	66.73 [57.41, 74.01]	

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

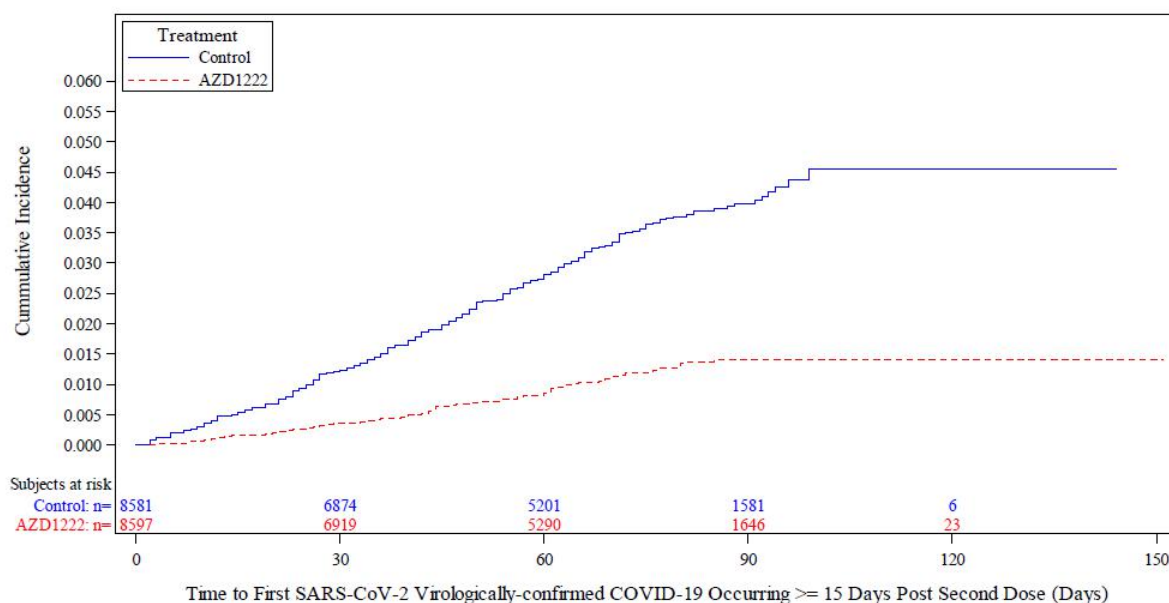


図3 主要解析 (DCO2) 時の COVID-19 イベント累積発現率 (SDDS+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団)

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象（局所（注射部位疼痛、圧痛、発赤、熱感、そう痒、腫脹及び硬結）及び全身（発熱、発熱感、悪寒、関節痛、筋肉痛、疲労、頭痛、倦怠感、悪心及び嘔吐））：治験薬各回接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 非特定有害事象：治験薬各回接種後 28 日間
- 重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現：治験薬初回接種時から最終接種後 12 カ月間

なお、COV005 試験の計画時の特定有害事象について、観察期間は治験薬接種後 7 日間（計 8 日）の計画とされたが、被験者日誌の設定に誤りがあり、治験薬接種後 6 日間（計 7 日）に収集された事象が評価された。

初回 SD 安全性解析対象集団 (DCO2) のうち特定有害事象が評価された集団（初回 SD 特定有害事象評価対象例）において、治験薬各回接種後 7 日までに発現した特定有害事象を表 26 に示す。

表 26 治験薬初回及び2回目接種後7日間<sup>a)</sup>の特定有害事象（初回SD特定有害事象評価対象例、DCO2）

事象名	接種回数	本剤群	対照群			
			全対照群	髄膜炎菌ワクチン2回接種群	髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群	プラセボ2回接種群
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
局所						
注射部位疼痛 <sup>a)</sup>	初回	893/1745 (51.2)	521/1593 (32.7)	467/1493 (31.3)	54/100 (54.0)	-
	2回目	273/1011 (27.0)	190/895 (21.2)	179/825 (21.7)	11/70 (15.7)	-
圧痛	初回	1587/2655 (59.8)	892/2496 (35.7)	748/1493 (50.1)	30/100 (30.0)	114/903 (12.6)
	2回目	732/1920 (38.1)	411/1794 (22.9)	331/825 (40.1)	6/70 (8.6)	74/899 (8.2)
発赤	初回	63/2623 (2.4)	30/2466 (1.2)	24/1493 (1.6)	2/100 (2.0)	4/873 (0.5)
	2回目	23/1877 (1.2)	6/1744 (0.3)	5/825 (0.6)	0/70 (0)	1/849 (0.1)
熱感 <sup>a)</sup>	初回	274/1745 (15.7)	207/1593 (13.0)	197/1493 (13.2)	10/100 (10.0)	-
	2回目	78/1011 (7.7)	75/895 (8.4)	74/825 (9.0)	1/70 (1.4)	-
そう痒	初回	278/2655 (10.5)	150/2495 (6.0)	69/1493 (4.6)	3/100 (3.0)	78/902 (8.6)
	2回目	161/1920 (8.4)	78/1794 (4.3)	23/825 (2.8)	0/70 (0)	55/899 (6.1)
腫脹	初回	73/2622 (2.8)	34/2466 (1.4)	27/1493 (1.8)	3/100 (3.0)	4/873 (0.5)
	2回目	27/1876 (1.4)	10/1745 (0.6)	7/825 (0.8)	0/70 (0)	3/850 (0.4)
硬結 <sup>a)</sup>	初回	45/1745 (2.6)	28/1593 (1.8)	26/1493 (1.7)	2/100 (2.0)	-
	2回目	7/1011 (0.7)	12/895 (1.3)	12/825 (1.5)	0/70 (0)	-
挫傷 <sup>a)</sup>	初回	124/910 (13.6)	41/902 (4.5)	-	-	41/902 (4.5)
	2回目	85/909 (9.4)	33/899 (3.7)	-	-	33/899 (3.7)
全身						
発熱	初回	184/2588 (7.1)	22/2422 (0.9)	6/1476 (0.4)	0/49 (0)	16/897 (1.8)
	2回目	23/1873 (1.2)	19/1765 (1.1)	3/813 (0.4)	0/63 (0)	16/889 (1.8)
発熱感 <sup>a)</sup>	初回	546/1745 (31.3)	141/1593 (8.9)	122/1493 (8.2)	19/100 (19.0)	-
	2回目	94/1011 (9.3)	46/895 (5.1)	45/825 (5.5)	1/70 (1.4)	-
悪寒 <sup>a)</sup>	初回	544/1745 (31.2)	107/1593 (6.7)	101/1493 (6.8)	6/100 (6.0)	-
	2回目	54/1011 (5.3)	37/895 (4.1)	34/825 (4.1)	3/70 (4.3)	-
関節痛	初回	634/2655 (23.9)	242/2494 (9.7)	130/1493 (8.7)	8/100 (8.0)	104/901 (11.5)
	2回目	195/1921 (10.2)	134/1794 (7.5)	61/825 (7.4)	1/70 (1.4)	72/899 (8.0)
筋肉痛	初回	1071/2655 (40.3)	463/2495 (18.6)	319/1493 (21.4)	21/100 (21.0)	123/902 (13.6)
	2回目	364/1921 (18.9)	193/1794 (10.8)	111/825 (13.5)	3/70 (4.3)	79/899 (8.8)
疲労	初回	1317/2655 (49.6)	834/2496 (33.4)	645/1493 (43.2)	25/100 (25.0)	164/903 (18.2)
	2回目	515/1922 (26.8)	360/1796 (20.0)	238/825 (28.8)	8/70 (11.4)	114/901 (12.7)
頭痛	初回	1291/2655 (48.6)	844/2496 (33.8)	571/1493 (38.2)	43/100 (43.0)	230/903 (25.5)
	2回目	514/1922 (26.7)	381/1796 (21.2)	203/825 (24.6)	14/70 (20.0)	164/901 (18.2)
倦怠感 <sup>a)</sup>	初回	711/1745 (40.7)	267/1593 (16.8)	240/1493 (16.1)	27/100 (27.0)	-
	2回目	172/1011 (17.0)	100/895 (11.2)	95/825 (11.5)	5/70 (7.1)	-
悪心 <sup>a)</sup>	初回	353/1745 (20.2)	176/1593 (11.0)	164/1493 (11.0)	12/100 (12.0)	-
	2回目	83/1011 (8.2)	64/895 (7.2)	62/825 (7.5)	2/70 (2.9)	-
嘔吐 <sup>a)</sup>	初回	24/1745 (1.4)	13/1593 (0.8)	11/1493 (0.7)	2/100 (2.0)	-
	2回目	7/1011 (0.7)	3/895 (0.3)	3/825 (0.4)	0/70 (0)	-

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 注射部位疼痛、熱感、硬結、発熱感、悪寒、倦怠感、悪心及び嘔吐について、COV005試験ではこれらの事象が収集されていない又は判定方法の違いがあったことから、解析からCOV005試験は除外された。また、挫傷はCOV005試験のみにおいて収集された。

初回SD安全性解析対象集団(DCO2)の非特定有害事象の発現割合は、本剤群44.8%(4,625/10,317例)及び対照群33.7%(3,421/10,141例)であり、うち、治験薬との因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は本剤群36.2%(3,735/10,317例)及び対照群23.0%(2,333/10,141例)であった。

初回SD安全性解析対象集団(DCO2)において、いずれかの接種群で1%以上に発現した非特定有害事象は表27-1、並びに初回接種後及び2回目接種後にいずれかの接種群で1%以上に発現した治験薬との因果関係のある非特定有害事象は表27-2及び表27-3のとおりであった。

表 27-1 治験薬最終接種後 28 日間に本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 1%以上に認められた非特定有害事象  
(初回 SD 安全性解析対象集団、DCO2)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン +プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
		N=10141	N=3944	N=5209	N=988
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ワクチン接種部位疼痛	1471 (14.3)	902 (8.9)	91 (2.3)	811 (15.6)	0
頭痛	1278 (12.4)	872 (8.6)	120 (3.0)	656 (12.6)	96 (9.7)
筋肉痛	1031 (10.0)	425 (4.2)	41 (1.0)	364 (7.0)	20 (2.0)
発熱	982 (9.5)	246 (2.4)	29 (0.7)	214 (4.1)	3 (0.3)
疲労	565 (5.5)	352 (3.5)	104 (2.6)	229 (4.4)	19 (1.9)
悪寒	470 (4.6)	119 (1.2)	7 (0.2)	109 (2.1)	3 (0.3)
無力症	315 (3.1)	172 (1.7)	2 (0.1)	154 (3.0)	16 (1.6)
倦怠感	302 (2.9)	167 (1.6)	48 (1.2)	119 (2.3)	0
悪心	236 (2.3)	149 (1.5)	31 (0.8)	104 (2.0)	14 (1.4)
咳嗽	164 (1.6)	191 (1.9)	22 (0.6)	130 (2.5)	39 (3.9)
疼痛	162 (1.6)	64 (0.6)	14 (0.4)	37 (0.7)	13 (1.3)
関節痛	161 (1.6)	94 (0.9)	38 (1.0)	44 (0.8)	12 (1.2)
下痢	160 (1.6)	148 (1.5)	27 (0.7)	112 (2.2)	9 (0.9)
ワクチン接種部位紅斑	142 (1.4)	171 (1.7)	15 (0.4)	152 (2.9)	4 (0.4)
四肢痛	131 (1.3)	86 (0.8)	44 (1.1)	37 (0.7)	5 (0.5)
口腔咽頭痛	127 (1.2)	135 (1.3)	40 (1.0)	74 (1.4)	21 (2.1)
インフルエンザ様疾患	109 (1.1)	71 (0.7)	12 (0.3)	3 (0.1)	56 (5.7)
鼻炎	105 (1.0)	137 (1.4)	3 (0.1)	134 (2.6)	0
嚥下痛	92 (0.9)	106 (1.0)	1 (<0.1)	105 (2.0)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

表 27-2 治験薬初回接種後 28 日間に本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬との因果関係のある  
非特定有害事象 (初回 SD 安全性解析対象集団、DCO2)

事象名 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン +プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
		N = 10141	N = 3944	N = 5209	N = 988
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ワクチン接種部位疼痛	1261 (12.2)	796 (7.8)	53 (1.3)	743 (14.3)	0
頭痛	953 (9.2)	509 (5.0)	47 (1.2)	440 (8.4)	22 (2.2)
発熱	906 (8.8)	188 (1.9)	14 (0.4)	173 (3.3)	1 (0.1)
筋肉痛	895 (8.7)	307 (3.0)	21 (0.5)	281 (5.4)	5 (0.5)
疲労	432 (4.2)	222 (2.2)	54 (1.4)	163 (3.1)	5 (0.5)
悪寒	415 (4.0)	91 (0.9)	2 (0.1)	87 (1.7)	2 (0.2)
無力症	253 (2.5)	116 (1.1)	1 (<0.1)	108 (2.1)	7 (0.7)
倦怠感	250 (2.4)	108 (1.1)	23 (0.6)	85 (1.6)	0
悪心	159 (1.5)	77 (0.8)	12 (0.3)	61 (1.2)	4 (0.4)
疼痛	117 (1.1)	38 (0.4)	8 (0.2)	28 (0.5)	2 (0.2)
関節痛	110 (1.1)	40 (0.4)	10 (0.3)	27 (0.5)	3 (0.3)
ワクチン接種部位紅斑	109 (1.1)	159 (1.6)	10 (0.3)	146 (2.8)	3 (0.3)

N=解析対象例数、n=発現例数



表 27-3 治験薬 2 回目接種後 28 日間に本剤群又はプラセボ群のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬との因果関係のある非特定有害事象 (初回 SD 安全性解析対象集団、DCO2)

治験薬 PT (MedDRA/J Ver.23.1)	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン +プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
		N = 10141	N = 3944	N = 5209	N = 988
	N = 10317	N = 10141	N = 3944	N = 5209	N = 988
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ワクチン接種部位疼痛	361 (3.5)	129 (1.3)	38 (1.0)	91 (1.7)	-
頭痛	189 (1.8)	140 (1.4)	34 (0.9)	93 (1.8)	13 (1.3)
筋肉痛	109 (1.1)	51 (0.5)	16 (0.4)	32 (0.6)	3 (0.3)
疲労	103 (1.0)	65 (0.6)	36 (0.9)	23 (0.4)	6 (0.6)

N=解析対象例数、n=発現例数

主要解析 (DCO2) までに、死亡は本剤群 2 例 (真菌性気道感染及び遠隔転移を伴う新生物)、対照群 5 例 (COVID-19 肺炎、頭蓋脳損傷、損傷、殺人及び血液学的悪性疾患) に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。試験の中止に至った有害事象は、本剤群 0 例、対照群 2 例に認められた。

重篤な有害事象は、本剤群 108/12,282 例 (0.9%)、対照群 127/11,962 例 (1.1%) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、虫垂炎 (本剤群 6 例、対照群 7 例、以下同順)、憩室炎 (3 例、0 例)、膵炎 (3 例、0 例)、子宮付属器捻転 (2 例、0 例)、狭心症 (2 例、0 例)、子宮内膜症 (2 例、0 例)、出血性卵巣嚢胞 (2 例、0 例)、椎間板突出 (2 例、0 例)、半月板損傷 (2 例、0 例)、腎盂腎炎 (2 例、0 例)、発熱 (2 例、0 例)、腸の軸捻転 (2 例、0 例)、腹痛 (2 例、1 例)、自然流産 (2 例、1 例)、尿路結石 (2 例、2 例)、COVID-19 (2 例、17 例)、腎結石症 (1 例、2 例)、心膜炎 (1 例、2 例)、急性心筋梗塞 (0 例、2 例)、胆石症 (0 例、2 例)、企図的過量投与 (0 例、2 例)、毛嚢嚢胞 (0 例、2 例)、交通事故 (0 例、2 例)、敗血症 (0 例、2 例)、小腸閉塞 (0 例、2 例)、くも膜下出血 (0 例、2 例)、失神 (0 例、2 例)、上肢骨折 (0 例、2 例)、尿管結石症 (0 例、2 例)、手首関節骨折 (0 例、2 例)、一過性脳虚血発作 (0 例、3 例)、COVID-19 肺炎 (0 例、4 例) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (発熱及び横断性脊髄炎) (7.R.3.1.2 及び 7.R.3.2.2 参照)、対照群 2 例 (自己免疫性溶血性貧血及び脊髄炎) に認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

COVID-19 の世界的な流行下において、迅速な SARS-CoV-2 ワクチンの開発が求められており、その加速化のために ICMRA<sup>15)</sup>、WHO<sup>16)</sup>、各国の規制当局<sup>17)</sup> は開発についてのガイダンス等を公表している。本邦では、令和 2 年 9 月 2 日に機構が「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方」 (<https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf> (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日)) を公表し、臨床試験に関して主に以下の考え方を提示している。

15) ICMRA statement on COVID-19: International regulators pledge collective support to combat COVID-19 ([http://www.icmra.info/drupal/news/statement\\_on\\_COVID-19](http://www.icmra.info/drupal/news/statement_on_COVID-19) (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日))、ICMRA statement on clinical trials: International regulators provide guidance on prioritisation of COVID-19 clinical trials ([http://www.icmra.info/drupal/news/statement\\_on\\_clinical\\_trials](http://www.icmra.info/drupal/news/statement_on_clinical_trials) (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日))

16) 「WHO R&D Blueprint; Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. WHO; 2020」及び「WHO R&D Blueprint; An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19. WHO; 2020」

17) 「Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. FDA; 2020、 「EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. EMA; 2020」 等

- 感染症予防ワクチンの有効性については、原則として発症予防効果を主要評価項目として評価を行うものであり、COVID-19 の発症予防効果について代替となる評価指標が明らかになっていない現状においては、原則として COVID-19 の発症予防効果を評価する臨床試験を実施する必要がある。
- COVID-19 の流行の程度が国・地域によって異なること、ウイルス株が地理的・時間的条件によって異なる可能性があること、COVID-19 が重症化する患者の割合が国・地域によって大きく異なること等を踏まえると、SARS-CoV-2 ワクチンのベネフィット・リスクの判断は、各国・地域の状況によって異なる可能性がある。また、民族的要因の差異が SARS-CoV-2 ワクチンの有効性及び安全性に影響することも考えられる。そのため、海外で発症予防効果を評価するための大規模な検証的臨床試験が実施される場合においても、国内で臨床試験を実施し、日本人被験者においてワクチンの有効性及び安全性を検討する必要性は高い。
- 海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的臨床試験が実施される場合には、国内で日本人における発症予防効果を評価することを目的とした検証的臨床試験を実施することなく、日本人における免疫原性及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある。

機構は、以下の 7.R.1.1 及び 7.R.1.2 項での検討結果も踏まえ、本剤の審査方針について、以下のよう  
に判断した。

現時点で COVID-19 の発症予防効果の代替となる評価指標が明らかになっておらず、発症予防効果と免疫原性との関連は明確ではないものの、迅速な SARS-CoV-2 ワクチンの開発が求められている状況等を考慮して、本剤の有効性及び安全性については発症予防効果が評価された海外試験の併合解析の結果を主要な試験成績として評価し（7.R.1.1 項参照）、それに加えて国内 D8111C00002 試験成績から日本人の免疫原性及び安全性を確認することで、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価する。なお、米国では 18 歳以上の成人を対象に本剤 SD を 4 週間隔で 2 回接種したときの有効性及び安全性をプラセボ対照と比較する第Ⅲ相試験（D8110C00001 試験）が実施中であり、2021 年 4 月頃に有効性の速報結果が得られる予定であることから、本申請の臨床データパッケージには含まれないものの、D8110C00001 試験の結果については速報結果が得られ次第、確認する方針とした。

#### 7.R.1.1 海外 4 試験の併合解析を行ったことについて

申請者は、海外 4 試験の併合解析を行った経緯及び妥当性について以下のように説明した。

併合解析を行った海外 4 試験の概要は、表 28 のとおりである。

本併合解析に含まれた各試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験）の開始当初は、いずれもそれぞれ独立して評価される計画であったが、これらの試験が開始された後、新型コロナウイルスのパンデミックが急速に進みつつある状況において、本剤の有効性をより早期に確認することを目的として本併合解析が計画された。本併合解析については、20■年■月及び■月から EMA 及び MHRA との相談がそれぞれ開始され、統計解析計画書第■版は 20■年■月■日付けで作成された。各試験については、個々の試験の中間解析は実施せず、補足的な位置付けで各試験終了時に解析を実施する計画に変更された。なお、併合解析前に各試験の解析は行わないこととされた。

表 28 併合解析を行った海外 4 試験の概要

試験名	COV001 試験 <sup>a)</sup>	COV002 試験 <sup>b)</sup>	COV003 試験 <sup>c)</sup>	COV005 試験 <sup>d)</sup>
実施国	英国	英国	ブラジル	南アフリカ共和国
試験開始日 実施状況	2020年4月 実施中	2020年5月 実施中	2020年6月 実施中	2020年6月 実施中
開発相	I / II	II / III	III	I / II
試験デザイン	単盲検無作為化比較試験	単盲検無作為化比較試験	単盲検無作為化比較試験	二重盲検無作為化比較試験
目標例数	約 1090 例	約 12390 例	約 10300 例	約 2070 例
併合解析に含めた 被験者の年齢	18～55 歳	18 歳以上	18 歳以上	18～65 歳
対象者	健康成人	成人(医療従事者及び SARS-CoV-2 に曝露 している可能性が高 い成人を優先)	成人(医療従事者及び SARS-CoV-2 に曝露 している可能性が高 い成人を優先)	HIV 感染又は非感染の成人
主な背景疾患/状態に関 する除外基準	・基礎疾患等のある 者 ・アナフィラキシー、 血管浮腫の既往 ・本剤又は髄膜炎菌 ワクチンの成分に よって悪化するよう なアレルギー疾患又 はアレルギー反応の 既往	・重度及びコントロール されていない基礎疾患 /病態のある者 ・確定診断された免疫 抑制又は免疫不全状 態若しくはその疑い のある者 ・アナフィラキシー、 血管浮腫の既往 ・本剤又は髄膜炎菌 ワクチンの成分によ って悪化するよう なアレルギー疾患又 はアレルギー反応の 既往	・重度及びコントロール されていない基礎疾患 /病態のある者 ・確定診断された免疫 抑制又は免疫不全状 態若しくはその疑い のある者 ・アナフィラキシー、 血管浮腫の既往 ・本剤又は髄膜炎菌 ワクチンの成分によ って悪化するよう なアレルギー疾患又 はアレルギー反応の 既往	・基礎疾患等のある 者 ・アナフィラキシー、 血管浮腫の既往 ・本剤又は髄膜炎菌 ワクチンの成分に よって悪化するよう なアレルギー疾患又 はアレルギー反応の 既往
妊婦、授乳婦又は試験期 間内に妊娠を計画/希望 する者の取扱い	組入れから除外された			
COVID-19 に関連する 除外基準	・検査で確定された COVID-19 の既往 ・2020年2月以降に 発熱、咳嗽、息切れ等 を認めた者又は SARS-CoV-2 抗体陽 性 ・組入れ前に COVID- 19 患者と接触リスク の高い者 ・COVID-19 の重症化 リスクの高い者と同 居している	・検査で確定された COVID-19 の既往 (5d、9、10 及び 11 群 を除く)	・検査で確定された COVID-19 の既往 (血 清学的、抗原又は抗体 に基づく迅速検査、又 は核酸増幅検査) ・リクルート前の SARS-CoV-2 抗体陽 性(治験実施計画書第 ■版以降は適用され ない)	・無作為化前の 96 時間以 内に分子学的検査で最 近の SARS-CoV-2 感 染が確定された ・検査で確定された COVID- 19 の既往又は SARS-CoV-2 感染者との濃厚接触 (同居 等) ・スクリーニング/登録前 30 日以内に発熱、咳 嗽、息切れの新規発 現を認めた者
治験薬の接種回数 (筋注)	1 回又は 2 回 (試験群に基づく)	1 回又は 2 回 (試験群に基づく)	2 回	2 回
本剤の用量	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2.5 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2.2 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2 \times 10^{10}$ vp
対照薬	髄膜炎菌ワクチン	髄膜炎菌ワクチン	初回 : 髄膜炎菌ワク チン 2 回目 : プラセボ (生理食塩水)	プラセボ (生理食塩水)
接種間隔の設定	4～8 週間	4 週間以上	4～12 週間	4 週間
COVID-19 発症例の 検出方法	受動的	受動的及び能動的(週 1 回の鼻腔ぬぐい液 検体又は唾液検体の SARS-CoV-2 の核酸 増幅検査)	受動的	受動的及び能動的(来 院による鼻腔ぬぐい 液検体又は唾液検 体の SARS-CoV-2 の 核酸増幅検査)
安全性情報の 収集方法	特定有害 事象	特定有害 事象	特定有害 事象	特定有害 事象
	・一部の被験者での 被験者日誌 ・収集期間 : 各回接 種後 7 日間 (Day 0～ 7) ・7 種の局所事象及び 10 種の全身事象に ついて COV 002 試験 と同一	・一部の被験者での 被験者日誌 ・収集期間 : 各回接 種後 7 日間 (Day 0～ 7) ・7 種の局所事象及び 10 種の全身事象に ついて COV 001 試験 と同一	・一部の被験者での 被験者日誌 ・収集期間 : 各回接 種後 7 日間 (Day 0～ 7) ・7 種の局所事象及び 10 種の全身事象に ついて COV 001 試験 及び COV 002 試験 と同義語を用いた	・一部の被験者での 被験者日誌 ・収集期間 : 各回接 種後 6 日間 (Day 0～ 6) ・5 種の局所事象及び 7 種の全身事象に ついて COV001 試験 及び COV002 試験 と同一又は同義語 を使用した、一部 の事象(疼痛、熱感 、倦怠感、悪心、嘔 吐)は被験者

					日誌で収集せず、治験実施計画書に規定のない挫傷を収集
	非特定有害事象	・収集期間：各回接種後 28 日まで	・収集期間：各回接種後 28 日まで	・収集期間：各回接種後 28 日まで	・収集期間：各回接種後 28 日まで
	重症度分類	FDA のガイダンス Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials (FDA, 2007)			NIH のガイダンス DAIDS grading the severity of adult and paediatric adverse events
予定追跡期間		最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	初回接種後 364 日
a)	治験実施計画書第	版 (20	年	月	日) 時点
b)	治験実施計画書第	版 (20	年	月	日) 時点
c)	治験実施計画書第	版 (20	年	月	日) 時点
d)	治験実施計画書第	版 (20	年	月	日) 時点

併合解析の計画時点で COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験の 4 試験以外に米国 D8110C00001 試験等も実施中であつたが、併合解析に含める試験として当該 4 試験を選択した理由は、これらの試験が深刻な SARS-CoV-2 流行が始まってすぐに開始され、試験の進捗が先行していたためである。また、いずれの臨床試験もオックスフォード大学が治験依頼者として実施している試験であり、表 28 のとおり、試験デザイン、データ収集法、SARS-CoV-2 感染症確認法及び中央判定プロセスは試験間で類似していることから、これらの試験を併合することは妥当と考えた。

4 試験の試験デザインは、いずれも原則として無作為化比較試験で、何らかの盲検を確保する方法を採用しており (COV001 試験、COV002 試験及び COV003 試験は単盲検、COV005 試験は二重盲検)、同様の対象集団において、同様の評価項目 (安全性、免疫原性及び有効性) を用いている。4 試験の試験デザインには不均一な部分もあり、いくつかの差異についての解析上の取扱いは、例えば下記のとおり、あらかじめ併合解析の統計解析計画書において規定された。

- 無作為化を行っていない群 (例：COV001 試験の 3 群、COV002 試験の 11 群)、過去に ChAdOx1 ベクターワクチンを接種した被験者 (例：COV002 試験の 11 群)、試験開始時に HIV 陽性と診断された被験者 (COV002 試験の 12 群及び COV005 試験の 3 群) 及び小児 (18 歳未満) は、すべての解析対象集団から除外する。また、本剤群が同時対照群と 1:1 で無作為化されていない群 (例：COV002 試験の 1、2、5、7 及び 8 群) は、有効性の解析対象集団から除外する。
- 主要目的として、18 歳以上の成人における COVID-19 の予防について、2 回目の接種量を SD とした時の本剤の 2 回の筋肉内接種時の有効性を対照と比較して推定する (7.R.2.1.2 項参照)。
- 有効性の主要解析は、SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団に基づくこととし、 $5 \times 10^{10}$  vp 又は同等なウイルス粒子量を SD、 $2 \times 10^{10}$  vp、 $2.2 \times 10^{10}$  vp 又は  $2.5 \times 10^{10}$  vp を LD とする (7.R.2.1.1 項参照)。
- 解析はすべて実際に受けた治験薬の用法・用量別に実施する。
- 有効性の主要評価項目は、治験薬 2 回目接種後 15 日以降に発現した SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 とする。核酸増幅検査が陽性となった検体の採取日と COVID-19 症状の発現日が 2 回目接種から 15 日以上経過している症例のみをイベントとして含める。イベント発現日は核酸増幅検査日又は症状発現日のいずれか早い方の日とし、エンドポイント判定委員会が分析のために定義する。複数のイベントが認められた被験者については、最初の発現のみを有効性の主要評価項目の解析に用いる (7.R.2.1.2 項参照)。
- 特定有害事象について、治験薬接種後 7 日間 (治験薬接種日とそれ以降の 7 日間。ただし COV005 試験では治験薬接種日とそれ以降の 6 日間<sup>18)</sup>) 収集した局所性有害事象及び全身性有害事象をそ

18) 治験実施計画書の解釈に誤りがあったため。

れぞれ要約する。

- 特定有害事象の併合は、試験間における重症度の評価法の違いを考慮して行うこととし、具体的な方法は併合解析の統計解析計画書において予め規定する。また、非特定有害事象の重症度判定について、COV001 試験、COV002 試験及び COV003 試験と COV005 試験とでは用いたガイダンスが異なる（11.2 項参照）が、これらの試験を統合したデータはすべて、COV001 試験、COV002 試験及び COV003 試験で用いた FDA のガイダンスを用いて一律に分類する。

なお、併合解析の統計解析計画書を作成した申請者（アストラゼネカ社）のグローバルチームは、データ安全性モニタリング委員会によって 20 年 月 日に本剤の有効性が宣言されるまで盲検下に置かれていたため、事前に各試験の成績を確認することは不可能であった。盲検が解除されたデータについては、データ安全性モニタリング委員会対応のための解析を実施したオックスフォード大学の独立した立場のバイオメトリックスチームのみが知ることができた。中間解析データはデータ安全性モニタリング委員会のみ提供され、データ安全性モニタリング委員会は、そのデータが事前に規定した有効性基準に適合しているか否かを治験依頼者（オックスフォード大学）に連絡することとされた。

以上のこと及び現在の COVID-19 の世界的流行に鑑みると、本併合解析は、規制当局の判断に必要な有効性、安全性及び免疫原性の結果を得る方法として妥当であると考ええる。

機構は、海外 4 試験の併合解析を行ったことについて、以下のように判断した。

本併合解析は、併合の対象とされた 4 試験すべてが開始された後に計画されたものであり、各試験の用法・用量や評価項目等の試験デザインにおいても差異が認められていた。さらに、併合解析に含まれたいずれの試験についても、試験開始後に用法・用量や目標例数等について多くの改訂・変更がなされている（11.3 項参照）。しかしながら、本剤の開発に求められている迅速性を踏まえると、これらの試験の計画当初は SARS-CoV-2 感染状況、本剤の至適用法・用量や評価方法等について不確かな点があり、不十分な情報に基づき本剤の開発戦略を策定せざるを得なかったという点について一定の理解は可能である。また、7.R.2.1.1 及び 2 項における検討も踏まえると、用法・用量や対象集団、試験実施地域が異なっても、得られる免疫原性が類似しているという前提に基づけば、各試験を併合して本剤の有効性及び安全性を評価できる程度には試験デザインが類似していると判断できる。さらに、いずれの試験についても、併合解析を計画した申請者に関しては盲検性が担保され、中間解析（DCO1）の実施前に併合解析の解析計画が決定されており、また、併合された 4 試験すべてにおいて、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された全被験者に対して、盲検化された独立かつ同一のエンドポイント判定委員会による COVID-19 イベントの判定が実施された。以上を踏まえて、海外 4 試験の併合解析に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することが可能と考え、また、可能な限り迅速に本剤の有効性及び安全性を評価する上で、先行している海外 4 試験を併合するとして申請者の方針はやむを得なかったと考える。

#### 7.R.1.2 臨床データパッケージの構成について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下の旨を説明している。

本剤の国内臨床試験の計画時点で、海外で別途発症予防効果の検証を目的とした大規模な試験を実施中又は開始見込みであったこと、及び本邦の COVID-19 の流行状況を踏まえると発症予防効果を評価する国内臨床試験の実施は困難と考えたことから、国内では免疫原性及び安全性を確認する国内臨床試験を実施し、海外の検証的試験で得られた安全性及び免疫原性データと比較検討する計画とした。

英国及び欧州においては、現在の SARS-CoV-2 感染拡大に伴う深刻な公衆衛生上の緊急事態を考慮し、本剤の有効性及び安全性を早期に評価すること、並びに MHRA 及び EMA がワクチン使用に関する決定を 2020 年末又は 2021 年早期に行うための根拠データを提供することを目的として、実施中の海外 4 試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験）の併合解析に基づき、本剤の有効性及び安全性を迅速に評価する方法を選択した。一方、現在、米国を中心に本剤の第Ⅲ相試験（D8110C00001 試験）が実施中であるが、D8110C00001 試験を本邦の製造販売承認申請に用いる場合、製造販売承認取得が遅れる可能性がある。したがって、本邦の製造販売承認申請にあたり、海外 4 試験の併合解析を本剤の有効性及び安全性を評価するための主要な試験として位置付け、国内臨床試験を加えて臨床データパッケージを構築した。

機構は、臨床データパッケージについて、以下のよう判断した。

迅速なワクチンの開発が求められている状況において、米国 D8110C00001 試験の結果が得られる時期を考慮すると、海外の発症予防効果を検証する主要な成績として 4 試験の併合解析の結果を用いることはやむを得ず、7.R.1.1 項における検討も踏まえると申請者の提示する臨床データパッケージにて本剤の審査を行うことは可能と考える。

なお、併合解析（7.4 項参照）の有効性及び安全性については、以下の方針に基づき評価した。

- 有効性については、1 回の中間解析（DCO1）と主要解析（DCO2）が計画され（統計解析計画書第 ■ 版、20 ■ 年 ■ 月 ■ 日付け）、中間解析（DCO1）において本剤の有効性が検証されたことから、中間解析（DCO1）の成績を併合解析における有効性の検証的な結果と位置付け、主要解析（DCO2）の成績については中間解析（DCO1）の成績の補足的な位置付けとされた。一方、主要解析（DCO2）の評価対象集団では、中間解析（DCO1）の評価対象集団に比べてより長期間の観察がなされ、より多様な背景を有するより多くの被験者が含まれることを踏まえ、審査においては、主要な有効性は中間解析（DCO1）の結果に基づき評価するものの、有効性の詳細な検討や安全性の検討は主要解析（DCO2）の結果に基づき行った。
- 本剤の安全性プロファイルの評価にあたっては、初回 SD 安全性解析対象集団の結果に基づき評価を行い、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象については全接種安全性解析対象集団における結果を評価した。なお、特定有害事象については、初回 SD 安全性解析対象集団のうち被験者日誌により特定有害事象が収集された被験者を初回 SD 特定有害事象評価対象例として評価した。
- 有効性の対照群について、各国における臨床試験の実施可能性等から、髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群、髄膜炎菌ワクチン（初回）及びプラセボ（2 回目）接種群、並びにプラセボ 2 回接種群が混在していたが、いずれの対照薬にも SARS-CoV-2 に対する有効成分は含まれておらず、SARS-CoV-2 感染や COVID-19 発症のリスク曝露又は経過に影響しないと推測されることから、併合解析における有効性評価にあたり、複数の対照を併合した群を対照群として評価を行った。
- 安全性の対照群について、申請資料においては有効性の対照群と同様に、複数の対照を併合した群が一つの対照群として取り扱われていたが、安全性評価を行う上では実薬対照群とプラセボ対照群を分けて評価することが適切と考えたことから、髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群、髄膜炎菌ワクチン（初回）及びプラセボ（2 回目）接種群、並びにプラセボ 2 回接種群の 3 群に分けて評価を行った。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 有効性の主要評価について

併合解析における有効性の主要解析対象集団は、ベースライン時の血清反応が陰性で、LDS D 又は SDS D の治験薬接種を受け、2 回目接種後 15 日までに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定<sup>19)</sup>された COVID-19 の既往がなく、2 回目接種後 15 日以降の追跡データを有する被験者とされ、有効性の主要評価項目は、治験薬 2 回目接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 とされた。

以下、有効性の主要評価に関する事項について検討を行った。

#### 7.R.2.1.1 有効性の主要解析対象集団を LDS D 又は SDS D の接種を受けた集団としたことについて

併合解析における有効性の主要な解析対象を LDS D 又は SDS D の接種を受けた集団とした理由について、申請者は以下のように説明している。

本剤の最初の試験である COV001 試験の本剤の用量は、それより以前に実施された ChAdOx1 ベクターワクチンにおける臨床試験結果に基づき、忍容性が良好で最も免疫原性が高い用量である 1 接種あたり  $5 \times 10^{10}$  vp (SD) が選択された (7.R.6.1 項参照)。また、一部の被験者群では 2 回接種が設定され、2 回目の接種用量として SD 又は用量を節約するための  $2.5 \times 10^{10}$  vp (LD) が選択された (7.1.2 項、Nat Med 2021; 27: 279-88)。COV002 試験では、SD 又は LD を接種後に、2 回目の用量として、SD を接種された被験者には SD、LD を接種された被験者には LD を接種する計画であったが (Lancet 2020; 396: 1979-93)、試験実施中に、意図しない接種用量の誤りが発覚したため (11.5 項参照)、結果的に、SD、LD、SDSD、LDS D 及び LDLD の用法・用量群が生じた (7.2.1 項参照)。また、COV 005 試験でも意図しない用量の誤りがあり、結果的に SD、LD、SDSD、LDS D 及び LDLD の用法・用量群が生じた (7.1.3 項及び 11.5 項参照)。

COV002 試験から得られたデータによると、初回接種 28 日後の免疫原性データは本剤 LD 接種時と SD 接種時で類似しており、18~55 歳、56~69 歳、70 歳以上のいずれの部分集団においても、LD 又は SD を 1 回接種後の中和抗体価は大きく異ならなかった (Lancet 2020; 396: 1979-93)。以上より、初回接種を LD としても意味のある差は生じず、これらの被験者を解析に含めることで評価の対象となる被験者数が増大し、より早期に有効性シグナルを検出できる可能性が高まると考えたことから、有効性の主要評価項目の解析では LDS D 及び SDS D のデータを併合した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤 1 回接種後の免疫原性の結果に基づき、有効性の主要解析対象集団について LDS D を接種された集団と SDS D を接種された集団とを一つの集団とする計画としたことは理解可能と考える。両集団を一つの集団として取り扱ったことの妥当性については、併合解析における有効性及び免疫原性の結果も踏まえて、改めて議論する (7.R.2.2.1.2 項参照)。

#### 7.R.2.1.2 主要評価項目について

併合解析の主要目的は、18 歳以上の成人を対象として、COVID-19 に対する予防効果について本剤群と対照群とを比較することにより、本剤の有効性を評価することとされ、主要評価項目は、2 回目接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 とされた。主要評価項目の設定について、申請者は以下のように説明している。

19) RT-PCR 又はその他の核酸増幅検査による

#### ① COVID-19の発症予防効果としたことについて

SARS-CoV-2 ワクチン候補を評価するための臨床試験の要件については、EMA 及び FDA が共同議長を務めた ICMRA のワークショップで各国の規制当局により 2020 年 6 月に合意に至っており、主要評価項目を「重症度を問わず、検査で確定された COVID-19」とすることが推奨されている ([http://www.icmra.info/drupal/covid-19/vaccines\\_confidence\\_statement\\_for\\_hcps](http://www.icmra.info/drupal/covid-19/vaccines_confidence_statement_for_hcps) (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日))。その後、WHO 及び EMA から同様の勧告がなされた<sup>20)</sup>。したがって、オックスフォード大学による臨床試験の主要な有効性評価項目は、重症度を問わない、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された症候性 COVID-19 とされた。

なお、無症候性 SARS-CoV-2 感染は疾患が発症している状態ではなく、主要評価項目には含まれていない。また、重症 COVID-19 症例のみについて有効性評価を実施する場合、十分な検出力を得るために非常に大規模な試験が必要となり、実施が困難である。公衆衛生上、軽度や中等度の疾患も予防することは重要であるため、重症度を問わない症候性 COVID-19 を主要評価項目としたことは適切と考える。

#### ② 評価対象期間について

有効性の主要評価項目の評価対象期間について、免疫反応が得られる時間を考慮し、ワクチンの生物学的作用が十分に発現され、ワクチン接種のベネフィットが十分に評価できる期間として 2 回目接種後 15 日以降と設定した。この期間の設定は臨床データに基づくものではないが、WHO ガイダンスの「主要評価項目の解析対象には、初回接種から 14 日以上経過したのちに発現した被験者ごとの最初の COVID-19 イベントが含まれるべき」との記載内容<sup>21)</sup>を踏まえても、適切であると考えられる。

#### ③ 主要評価項目とされた COVID-19 イベントの定義について

COVID-19 イベントの定義は、「SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定され、37.8°C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 つの症状を有し、エンドポイント判定委員会により確認された症例」とした。なお、核酸増幅検査が陽性となった検体の採取日及び COVID-19 症状の発現日がいずれも治験薬 2 回目の接種後 15 日以降であった症例のみ、イベントとして集計した。この主要評価項目における COVID-19 の臨床症状は、COVID-19 の世界的流行の初期に、英国公衆衛生庁及び WHO のガイドライン<sup>22)</sup>並びに専門家による分析に基づいて設定されたものである。この症例の定義は、適切な COVID-19 症例の特定と確認、臨床試験の検出力及び臨床的有用性を担保するのに必要な感度と特異度を有しており、本剤について感染症予防ワクチンとして期待される予防効果及び公衆衛生的な必要性に基づいて予防すべき事象を反映していると考えられる。また、これらの臨床症状 (37.8°C以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚又は味覚消失) は、臨床的に COVID-19 が疑われる症例を特定するために頻用されている。

#### ④ SARS-CoV-2 感染のウイルス学的な診断に複数の核酸増幅検査を用いたことについて

COV003 試験及び COV005 試験では SARS-CoV-2 感染のウイルス学的な診断は RT-PCR のみによったが、オックスフォード大学が COV001 試験及び COV002 試験を開始した時には、検査試薬の供給が十分

20) Considerations for the Assessment of COVID-19 Vaccines – Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines. WHO; 2020 及び EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. EMA; 2020

21) WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus. An international randomized trial of candidate vaccines against COVID-19. WHO; 2020

22) <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-stay-at-home-guidance/stay-at-home-guidance-for-households-with-possible-coronavirus-covid-19-infection#symptoms> (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日) 及び [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3) (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日)



でなく、ウイルス学的な診断にいずれの核酸増幅検査法を用いるかは施設ごとに決定がなされた。その結果、COV001 試験及び COV002 試験では、18 種類の RT-PCR 法及び 1 種類の TMA 法によりウイルス学的な診断が実施された。これらの検査法はいずれもバリデーションがなされるか適格性が確認されており、可能な場合には EMA の自己認証手続において *in vitro* 診断薬として承認済みの検査試薬が用いられた。また、これらの検査の感度及び特異度が十分に高い（感度：80%～100%、特異度：93.07%～100%）ことを考慮すると、ウイルス学的な診断に複数種類の核酸増幅検査法を用いたことが本剤の有効性評価に影響を及ぼすとは考えにくく、異なる検査法による結果を同様に扱うことは可能と考える。

#### ⑤ COVID-19 イベントの検出方法について

有効性評価のための COVID-19 イベント検出方法は併合解析に含まれた試験間で一貫しており、主要評価項目に対する中央判定に基づく評価を実施する基準は以下のとおりであった。

- 観察期間に症状（発熱、咳、息切れ、又は嗅覚／味覚の消失）を発現した被験者は、試験実施チームに電話し、必要に応じて COVID-19 の検査へ進む方法についてアドバイスを受けるよう指示される。
- COVID-19 の検査を受ける目的で受診した際には、鼻腔／咽頭ぬぐい検体と唾液検体のいずれか又はその両方、安全性及び免疫原性測定のための血液検体、バイタルサイン及びその他の臨床情報が収集される。

COVID-19 の疫学情報や病態に関する情報の集積に伴い、試験中にイベントの定義及び確認方法について 11.3 項表 57～60 のような変更がなされたが、早期の治療選択肢がなく、盲検下の状況において、イベントの定義や確認方法に関する軽微な変更が有効性の評価に大きな影響やバイアスを生じさせた可能性はないと考える。中央判定プロセスについて、4 試験すべてで共通かつ独立したエンドポイント判定委員会を設置し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された全被験者について事前に定義された基準に従って盲検下で COVID-19 発症例の判定評価が行われており、各試験間で、科学的な整合性と一貫性は担保されていると考える。

#### ⑥ ウイルス学的検査のための検体採取方法として、受動的な検体採取と能動的な検体採取が混在していることについて

併合解析を行った 4 試験では、上記⑤のとおり、各試験の実施計画書で定義されている COVID-19 が疑われる症状が発現した場合に、受動的な検体採取が行われた。

一方、COV002 試験では、上記の受動的な検体採取の他、検査施設の検査実施可能性等に応じて、被験者自身による週 1 回の自己による能動的な検体採取が行われた。能動的な検体採取を行った被験者において症状が発現した場合は、症状を有する被験者に関する手順（COVID-19 検査来院、核酸増幅検査用の検体採取等）に従うこととされた。また、COV005 試験では、最大限に感染を特定する目的で、毎回の規定来院で鼻腔ぬぐい液及び/又は唾液による能動的な検体採取が行われた。

利用可能な治療法がない感染症については、その早期発見がその後の経過や症状の出現に影響を及ぼす可能性は低い。また、これらの試験は無作為化盲検試験であるため、治験薬以外の要因（症例の定義及び確認方法の軽微な変更等）が本剤群と対照群の間の症候性の SARS-CoV-2 感染への進展の差に与える影響は低い。加えて、自己採取検体での陽性症例も含め、主要評価項目の定義を満たしているか否かの判定は、盲検化された独立のエンドポイント判定委員会により、データを確認した上でなされた。以

上より、各試験間で科学的な整合性と一貫性は担保されており、COV002 試験及び COV005 試験での能動的な検体採取が本剤の有効性評価に影響を与えた可能性は低いと考える。

機構は、主要評価項目について、以下のように判断した。

「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（令和 3 年 2 月 9 日内閣官房厚生労働省）」（[https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin\\_sesyuu.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyuu.pdf)（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））によると、SARS-CoV-2 ワクチンの接種目的は「新型コロナウイルス感染症の発症を予防し、死亡者や重症者の発生をできる限り減らし、結果として新型コロナウイルス感染症のまん延の防止を図る」こととされている。現在の SARS-CoV-2 パンデミックの状況を考えると、公衆衛生上は COVID-19 の発症を予防することが重要であり、発症数を抑制することで重症者数の抑制にもつながるものと考えられる。したがって、併合解析の主要評価項目を、症候性 COVID-19 の発症予防効果としたことは妥当であったと考える。なお、重症化予防効果については副次評価項目として検討されていることから、7.R.2.3 項において確認する。

主要評価項目について、COVID-19 イベントの定義は、国際的なガイドライン等の推奨状況と大きく異ならず、本剤の有効性を評価するにあたり大きな問題はなかったと考える。また、評価期間についても、現時点で本剤の発症予防効果を評価するにあたり 15 日が最適かは明らかではないものの、WHO のガイドラインにおいて複数回接種のワクチンの場合は最終接種後 14 日超以降の VE を評価する旨記載されていること<sup>23)</sup>も踏まえると、2 回目接種後 15 日以降と設定した申請者の計画について一定の理解は可能と考える。

SARS-CoV-2 感染のウイルス学的な診断に複数の核酸増幅検査法を用いたことについて、本来であれば検査方法を統一する、中央検査を行う等の対応をとるべきであったが、パンデミック下に早急にワクチン開発を進める必要があった海外試験開始時に検査体制が十分確立されていなかった状況では実施上やむを得ず、各検査の感度及び特異度等も踏まえると、本剤の有効性を評価する上で大きな問題とはならないものとする。

COVID-19 発症の確定診断のためのウイルス学的検査を行うトリガーとなる症状の定義は、原則として試験の途中で変更するべきではないと考えるが、COVID-19 の疫学情報や病態に関する知見の集積に伴い、トリガーとすべき症状の定義を変更せざるを得なかった状況は理解可能である。さらに、いずれの試験も盲検下で同時対照が存在する状況であり、また、各症例は、SARS-CoV-2 感染の確認及び盲検下のエンドポイント判定委員会による確認がなされた上で、主要評価項目に合致するイベントとして集計された。加えて、組入れ開始後に症状の定義が変更されたのは COV001 試験のみであり、その変更も組入れ開始直後であったことを踏まえると、有効性の評価において影響はほとんどないものとする。また、ウイルス学的検査を実施するための検体採取方法に受動的な検体採取と能動的な検体採取が混在したことについて、能動的な検体採取では、ウイルス学的検査対象のトリガーとなる症状を有さない場合にもウイルス学的検査が実施されるものの、最終的に主要評価項目に係るイベントに合致した症例として集計されるのは、定義された症状のある場合に限られるため、有効性の評価において影響はほとんどないものとする。

#### 7.R.2.2 有効性の結果について

23) WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus. An international randomized trial of candidate vaccines against COVID-19. WHO; 2020

### 7.R.2.2.1 海外併合解析における有効性について

本剤の COVID-19 に対する有効性について、申請者は以下のように説明している。

#### 7.R.2.2.1.1 海外併合解析における発症予防効果について

併合解析において主要評価項目とされた、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定された初発の COVID-19 発症に対する本剤の VE の結果を表 29 に示す。中間解析 (DCO1) 及び主要解析 (DCO2) のいずれにおいても、SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団における VE の両側 95.84%CI 又は両側 95%CI の下限は事前に規定した有効性の基準である 20%を上回った。本剤の有効性は中間解析 (DCO1) において検証され、その中間解析 (DCO1) における結論はその後の主要解析 (DCO2) により補強されたと考える。

表 29 主要評価項目：2 回目接種後 15 日以降に発現した初発の COVID-19 発症に対する VE  
中間解析 (DCO1) 及び主要解析 (DCO2)

	本剤群		対照群		VE% [両側 95.84%CI] <sup>a)</sup>
	例数 N	イベント数 n (%)	例数 N	イベント数 n (%)	
DCO1 : COV002 試験+COV003 試験					
主要解析対象集団 SDSD+LSDSD、血清陰性	5807	30 (0.52)	5829	101 (1.73)	70.42 [54.84, 80.63]
ITT SDSD+LSDSD、血清陰性	5814	31 (0.53)	5831	100 (1.71)	69.13 [53.10, 79.68]
SDSD、血清陰性	4440	27 (0.61)	4455	71 (1.59)	62.10 [39.96, 76.08]
LSDSD、血清陰性	1367	3 (0.22)	1374	30 (2.18)	90.05 [65.84, 97.10]
DCO2 : COV001 試験+COV002 試験+COV003 試験+COV005 試験					
主要解析対象集団 SDSD+LSDSD、血清陰性	8597	84 (0.98)	8581	248 (2.89)	66.73 [57.41, 74.01] <sup>b)</sup>
ITT SDSD+LSDSD、血清陰性	8603	86 (1.00)	8586	246 (2.87)	65.65 [56.11, 73.11] <sup>b)</sup>
SDSD、血清陰性	7201	74 (1.03)	7179	197 (2.74)	63.09 [51.81, 71.73] <sup>b)</sup>
LSDSD、血清陰性	1396	10 (0.72)	1402	51 (3.64)	80.31 [60.77, 91.09] <sup>b)</sup>

N=解析対象例数、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

b) 両側 95%CI

主要解析 (DCO2) 時点の SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団における有効性に関する部分集団の結果は表 30 のとおりである。

実施国別の VE について、SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団のうち、英国及びブラジルの部分集団では、本剤による COVID-19 に対する予防効果が認められた。VE の点推定値はブラジルの被験者と比較して英国の被験者で高い傾向が認められたが、これは、英国では接種間隔が長い被験者が多かったためと考えられる (本剤群で接種間隔 9 週以上の被験者の割合は英国 71.0%、ブラジル 12.3%) (7.R.2.2.1.3 項参照)。南アフリカ共和国の部分集団 (本剤群で接種間隔 9 週以上の被験者の割合は 0.5%) では、VE を評価するためのイベント数が少なかった。

その他、年齢別 65 歳以上及び 55~64 歳、並びに白人以外の人種では、VE を評価するためのイベント数が少なかった。基礎疾患を有する成人では、それ以外の部分集団と同様の VE が認められた。

表 30 治験薬 2 回目接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確定された初発の症候性 COVID-19 の発現に対する VE に関する部分集団の結果 (SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO2)

	本剤群 (例)		プラセボ群 (例)		VE [両側 95%CI] (%)	
	N (%)	COVID-19 確定例 n (n/N)	N (%)	COVID-19 確定例 n (n/N)		
全体	8597 (100)	84 (0.98)	8581 (100)	248 (2.89)	66.73 [57.41, 74.01] <sup>c)</sup>	
年齢	18-64 歳	7894 (91.8)	80 (1.01)	7901 (92.1)	240 (3.04)	67.15 [57.70, 74.49] <sup>d)</sup>
	65 歳以上	703 (8.2)	4 (0.57)	680 (7.9)	8 (1.18)	51.91 [-59.98, 85.54] <sup>d)</sup>
	18-54 歳	7062 (82.1)	73 (1.03)	7046 (82.1)	226 (3.21)	68.32 [58.76, 75.66] <sup>d)</sup>
	55-64 歳	832 (9.7)	7 (0.84)	855 (10.0)	14 (1.64)	47.78 [-29.60, 78.96] <sup>d)</sup>
	65 歳以上	703 (8.2)	4 (0.57)	680 (7.9)	8 (1.18)	51.91 [-59.98, 85.54] <sup>d)</sup>
性別	男性	3781 (44.0)	28 (0.74)	3701 (43.1)	101 (2.73)	73.19 [59.25, 82.36] <sup>d)</sup>
	女性	4816 (56.0)	56 (1.16)	4880 (56.9)	147 (3.01)	62.01 [48.33, 72.07] <sup>d)</sup>
人種 <sup>a)</sup>	白人	6443 (74.9)	68 (1.06)	6556 (76.4)	202 (3.08)	66.17 [55.47, 74.29] <sup>d)</sup>
	黒人	872 (10.1)	6 (0.69)	820 (9.6)	10 (1.22)	44.79 [-51.92, 79.93] <sup>d)</sup>
	アジア系	320 (3.7)	0 (0)	285 (3.3)	16 (5.61)	100 [76.91, NE] <sup>e), f)</sup>
	混血	358 (4.2)	8 (2.23)	359 (4.2)	6 (1.67)	-22.29 [-251.07, 57.40] <sup>d)</sup>
	その他	592 (6.9)	2 (0.34)	548 (6.4)	13 (2.37)	85.45 [35.32, 96.73] <sup>d)</sup>
実施国	英国	4427 (51.5)	33 (0.75)	4521 (52.7)	133 (2.94)	75.20 [63.71, 83.06] <sup>d)</sup>
	ブラジル	3414 (39.7)	49 (1.44)	3339 (38.9)	112 (3.35)	57.61 [40.73, 69.68] <sup>d)</sup>
	南アフリカ共和国	756 (8.8)	2 (0.26)	721 (8.4)	3 (0.42)	37.04 [-277.20, 89.49] <sup>e), f)</sup>
併存疾患 <sup>b)</sup>	あり	3056 (35.5)	34 (1.11)	3102 (36.1)	93 (3.00)	62.71 [44.79, 74.82] <sup>d)</sup>
	なし	5241 (61.0)	50 (0.95)	5156 (60.1)	149 (2.89)	67.70 [55.51, 76.55] <sup>d)</sup>

N=解析対象例数、n=発現例数、NE : Not Evaluable

- アラブ系は白人としてカウントされた。本剤群 12 例 (不明 11 例、データなし 1 例) 及び対照群 13 例 (不明 11 例、データなし 2 例) は人種カテゴリーに含まれていない。
- ベースラインの BMI $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>、心血管異常、呼吸器疾患又は糖尿病のいずれかを有する場合に「あり」とした。データの無い本剤群 300 例及び対照群 323 例は含まれていない。
- 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
- 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
- 接種群を因子とした exact conditional ポアソン回帰モデル
- 片側 97.5%CI

機構は、以下のように判断した。

海外併合解析の中間解析 (DCO1) において、SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団で VE の両側 95.84%CI 下限は表 29 に示したとおりであり、下限に対して事前に設定された基準 (20%) の妥当性は必ずしも明確ではないものの、FDA のガイドライン等で示された下限値 (30%) も上回っていること<sup>24)</sup>も踏まえると、本剤の有効性は示されていると考える。さらに、SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性 ITT 解析対象集団 (試験中止の有無にかかわらず無作為化された接種群に基づく集団) における主要解析 (DCO2) と同様の解析及び接種レジメン別の部分集団解析においても、中間解析 (DCO1) と同様の結果が示された。

一部の部分集団については被験者数が非常に限られるため、各部分集団の有効性について明確にすることは困難であるが、免疫原性の成績等 (7.R.2.2.1.2 項及び 7.R.2.2.3 項参照) を考慮すると、概ね全体集団と傾向は異ならず、パンデミックの状況下においては本剤接種によるベネフィットが期待できると考える。ただし、国別の成績のうち南アフリカ共和国の部分集団における VE が他の部分集団と比べて低値を示したことについては、7.R.2.4 項で議論する。また、各部分集団について示された本剤の VE の精度については、米国 D8110C00001 試験等のさらなるデータの集積を待って再度評価する必要がある。

24) Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. FDA;2020、WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus. An international randomized trial of candidate vaccines against COVID-19. WHO; 2020 等

また、併合解析における有効性の観察期間は限られており（DCO2においてSDSD+LDSD血清反応陰性有効性解析対象集団の本剤群で64.1±29.86日（平均値±標準偏差））、長期の有効性データは得られていないことから、有効性の持続期間については製造販売後も引き続き検討が必要と考える。

なお、年齢別、異なる接種間隔別、及び接種レジメン（SDSD及びLDSD）別の検討結果については、それぞれ7.R.2.2.3項、7.R.2.2.1.3項及び7.R.2.2.1.2項で議論する。

#### 7.R.2.2.1.2 海外併合解析における免疫原性の結果について

併合解析における免疫原性の結果について、申請者は以下のように説明している。

##### ① 液性免疫について

併合解析における免疫原性解析対象集団における接種レジメンによる部分集団別のSARS-CoV-2に対する中和抗体価を表31に示す。SDSD+LDSD免疫原性解析対象集団におけるベースライン時に血清反応が陰性の被験者では、初回接種後28日に中和抗体価の上昇が認められ、2回目接種後28日にさらに顕著な上昇が認められた。

表31 併合解析におけるSARS-CoV-2に対する中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法）  
（免疫原性解析対象集団、血清反応陰性、DCO2）

測定時期		SDSD+LDSD		SDSD	LDSD
		本剤群	対照群	本剤群	本剤群
	N	2122	1569	1746	376
初回接種後28日	n/N <sub>sub</sub>	801/2079	684/1536	652/1706	149/373
	GMT	<b>60.081</b>	<b>20.817</b>	<b>61.266</b>	<b>55.162</b>
	[両側95%CI]	[54.91, 65.74]	[20.25, 21.39]	[55.46, 67.68]	[44.61, 68.21]
2回目接種後28日	n/N <sub>sub</sub>	834/2079	683/1536	676/1706	158/373
	GMT	<b>180.881</b>	<b>21.721</b>	<b>174.773</b>	<b>209.516</b>
	[両側95%CI]	[167.07, 195.83]	[20.93, 22.55]	[159.73, 191.23]	[177.48, 247.34]

N=各サブグループの例数、n=評価例数

人種別のSARS-CoV-2に対する中和抗体価を表32に示す。すべての人種サブグループにおいて、本剤1回及び2回目接種後に中和抗体価の上昇が認められた。

実施国別のSARS-CoV-2に対する中和抗体価を表33に示す。ブラジルの被験者では、英国及び南アフリカ共和国の被験者と比較して2回目接種後の中和抗体価のGMTが低かった。英国の被験者とブラジルの被験者の間の中和抗体価の差は、接種間隔との交絡に起因する可能性がある（7.R.2.2.1.3項参照）。南アフリカ共和国の被験者では高い液性免疫の値が観測されており、その理由は不明であるものの、ベースラインに存在する季節性コロナウイルスへの交差反応、遺伝的要因、訓練免疫（trained immunity）等の仮説がある（J Glob Health 2020; 10: 020348、Int J Infect Dis 2021; 102: 577）。

表 32 併合解析における人種別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法）  
（免疫原性解析対象集団、血清反応陰性、DCO2）

人種	測定時期		SDSD+LDS		SDSD
			本剤群	対照群	本剤群
白人	初回接種後 28日	N	2077	1534	1704
		n/N <sub>sub</sub>	607 / 1665	484 / 1173	474 / 1322
		GMT	<b>53.996</b>	<b>20.346</b>	<b>54.429</b>
	[両側 95%CI]	[48.85, 59.68]	[19.93, 20.77]	[48.69, 60.85]	
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	632 / 1665	486 / 1173	491 / 1322
		GMT	<b>171.398</b>	<b>21.600</b>	<b>161.840</b>
[両側 95%CI]		[156.42, 187.81]	[20.72, 22.51]	[145.54, 179.96]	
黒人	初回接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	96 / 158	107 / 157	92 / 153
		GMT	<b>107.630</b>	<b>22.167</b>	<b>107.335</b>
		[両側 95%CI]	[81.15, 142.75]	[19.97, 24.60]	[80.08, 143.87]
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	108 / 158	105 / 157	104 / 153
		GMT	<b>258.871</b>	<b>23.456</b>	<b>255.909</b>
		[両側 95%CI]	[207.95, 322.26]	[20.31, 27.09]	[204.21, 320.69]
アジア系	初回接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	41 / 89	25 / 61	30 / 71
		GMT	<b>68.286</b>	<b>20.000</b>	<b>66.238</b>
		[両側 95%CI]	[43.42, 107.40]	[NE, NE]	[37.43, 117.21]
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	40 / 89	24 / 61	29 / 71
		GMT	<b>152.788</b>	<b>20.000</b>	<b>148.913</b>
		[両側 95%CI]	[106.96, 218.25]	[NE, NE]	[97.46, 227.53]
混血	初回接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	16 / 60	21 / 49	16 / 56
		GMT	<b>55.479</b>	<b>20.000</b>	<b>55.479</b>
		[両側 95%CI]	[29.33, 104.93]	[NE, NE]	[29.33, 104.93]
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	18 / 60	22 / 49	17 / 56
		GMT	<b>196.745</b>	<b>20.000</b>	<b>204.227</b>
		[両側 95%CI]	[115.39, 335.45]	[NE, NE]	[116.37, 358.40]
その他	初回接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	40 / 105	46 / 94	39 / 102
		GMT	<b>69.766</b>	<b>23.833</b>	<b>69.403</b>
		[両側 95%CI]	[46.92, 103.74]	[18.56, 30.60]	[46.19, 104.29]
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	35 / 105	45 / 94	34 / 102
		GMT	<b>180.728</b>	<b>21.017</b>	<b>172.054</b>
		[両側 95%CI]	[120.77, 270.45]	[19.02, 23.23]	[115.03, 257.34]

N=各サブグループの例数、n=評価例数、NE: Not Evaluable

表 33 併合解析における実施国別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法）  
（免疫原性解析対象集団、血清反応陰性、DCO2）

実施国	測定時期		SDSD+LDS		SDSD
			本剤群	対照群	本剤群
英国	初回接種後 28日	N	2079	1536	1706
		n/N <sub>sub</sub>	499/1474	378/944	353/1104
		GMT	<b>53.218</b>	<b>20.221</b>	<b>52.572</b>
	[両側 95%CI]	[47.67, 59.41]	[19.91, 20.54]	[46.26, 59.74]	
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	527/1474	375/944	372/1104
		GMT	<b>187.482</b>	<b>21.403</b>	<b>179.318</b>
[両側 95%CI]		[170.26, 206.44]	[20.45, 22.40]	[159.49, 201.61]	
ブラジル	初回接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	217/495	205/486	217/495
		GMT	<b>61.870</b>	<b>20.752</b>	<b>61.870</b>
		[両側 95%CI]	[52.13, 73.43]	[19.71, 21.85]	[52.13, 73.43]
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	205/495	206/486	205/495
		GMT	<b>133.883</b>	<b>21.091</b>	<b>133.883</b>
		[両側 95%CI]	[112.61, 159.18]	[20.12, 22.11]	[112.61, 159.18]
南アフリカ共和国	初回接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	85/110	101/106	82/107
		GMT	<b>113.627</b>	<b>23.351</b>	<b>115.361</b>
		[両側 95%CI]	[83.57, 154.49]	[20.26, 26.91]	[83.94, 158.54]
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	102/110	102/106	99/107
		GMT	<b>275.149</b>	<b>24.335</b>	<b>275.588</b>
		[両側 95%CI]	[223.86, 338.19]	[20.73, 28.56]	[223.01, 340.57]

N=各サブグループの例数、n=評価例数

機構は、LDS 接種集団と SDS 接種集団を一つの集団として取り扱ったことの妥当性について併合解析で得られた有効性及び免疫原性の成績に基づき説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

併合解析では、主要解析対象とされた SDSD+LDS D 血清反応陰性有効性解析対象集団において、初回及び 2 回目とも SD を接種された集団 (SDSD) と、初回に LD を接種され 2 回目に SD を接種された集団 (LDS D) とを一つの集団として取り扱う計画とした (7.R.2.1.1 項参照)。結果的に、両接種レジメンでは VE が異なった (7.R.2.2.1.1 項参照) もの、CI は重なっており、また、認められた差異には接種間隔が寄与していると示唆されること (7.R.2.2.1.3 項参照) から、有効性の差が初回接種の用量に起因するものであることを示すエビデンスはないと考える。なお、LDS D 接種集団はすべて非高齢者であった。

免疫原性の結果について、LDS D 接種集団においては接種間隔 8 週以下の被験者がほとんど認められなかったが、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、SDSD 解析対象集団及び LDS D 解析対象集団で類似していた (7.R.2.2.1.3 項表 35 参照)。

以上のことから、2 回目に SD 接種を受けた集団を一つの主要解析対象集団として扱ったことは妥当であったと考える。

また、機構は、本剤の COVID-19 発症予防効果と中和抗体価の関連性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

併合解析における免疫原性は一部の被験者のみで評価しており、2021 年 2 月 26 日時点で、免疫原性解析対象集団において COVID-19 陽性が確認された被験者のうち、シュードウイルス中和抗体価及び実ウイルス中和抗体価が測定されたのはそれぞれ 4 例及び 1 例のみであった。したがって、この限られた部分集団では、COVID-19 発症予防効果と中和抗体価との関係性について意味のある解析を実施することは困難と考える。しかしながら、利用可能なデータの集積を待って COVID-19 発症予防効果と中和抗体価との関係性について分析を行う予定である。

## ② 細胞性免疫について

申請者は、以下のように説明した。

SDSD + LDS D 血清反応陰性免疫原性解析対象集団における IFN- $\gamma$  ELISpot 法による S タンパク質に特異的な T 細胞応答を評価した結果、IFN- $\gamma$  スポット形成細胞数 (SFC) の幾何平均 [両側 95%CI] は、本剤の初回接種後 28 日では 607.7[518.8, 711.9]SFC/10<sup>6</sup> PBMC、2 回目接種後 28 日では 421.6[344.5, 516.0] SFC/10<sup>6</sup> PBMC であり、本剤の 1 回接種後に T 細胞応答の誘導が認められたが、2 回目接種による T 細胞応答の増強は認められなかった。

また、COV001 試験及び COV002 試験で本剤 SDS D の接種を受けた被験者における細胞内サイトカイン染色法による S タンパク質に特異的な T 細胞応答の評価では、本剤初回及び 2 回目接種後 28 日において Th1 サイトカイン (IFN- $\gamma$ 、IL-2 及び TNF- $\alpha$ ) の増加が認められた一方、Th2 サイトカイン (IL-4 及び IL-13) はほとんど増加せず、本剤接種後に S タンパク質特異的な Th1 優位の免疫応答が認められた。

機構は、以下のように判断した。

本剤の COVID-19 発症予防効果と中和抗体価の関連性についてはさらなる情報収集及び評価が必要と考えるものの、被験者背景によらずいずれの部分集団においても、本剤 SD の接種により免疫反応が認められ、2 回接種によりさらなる中和抗体価の上昇が認められた。

LDS D 解析対象集団において本剤 2 回目接種後の中和抗体価が SDS D 解析対象集団と比べて見かけ上高かったものの、接種間隔の影響を考慮すると中和抗体価は両集団間で類似していたことから (7.R.2.2.1.3 項)、本申請において本剤の有効性及び安全性を評価するにあたり、LDS D 接種集団と SDS D 接種集団を一つの集団として評価したことについて問題はなかったものとする。

ただし、国別の南アフリカ共和国の部分集団において、接種間隔が4週以上の被験者が大部分を占めていた（接種間隔5週以下が本剤群の93.7%）にも関わらず、他の部分集団と比べて高い中和抗体価が認められたことについては、変異株の影響（7.R.2.4項参照）も含め、製造販売後も引き続き情報収集が必要と考える。

### 7.R.2.2.1.3 接種間隔が有効性に及ぼす影響について

接種間隔が有効性に及ぼす影響について、申請者は以下のように説明している。

本臨床開発プログラムでは、当初は接種回数1回のみで開発する予定であったが、COV001試験3群における免疫原性の評価で2回目の接種後に免疫原性の増強が認められた（7.R.6.1項参照）ため、各試験開始後に、より大規模に2回接種の評価を実施することが決定された。また、治験薬の製造スケールの拡大と並行して本臨床開発プログラムが急速に拡大された結果、4試験すべてで2回目のワクチン接種のための治験薬の供給が遅延し、主に英国の試験（COV001試験及びCOV002試験）が影響を受けた。これらに起因する遅延のため、初回と2回目の実際の接種間隔は4～26週間の範囲であったが、接種レジメン間に真の差はないと推測し、接種間隔の異なる集団を一つの集団として解析対象とした。

主要解析（DCO2）時点の血清反応陰性有効性解析対象集団における有効性（VE）に関する接種間隔別の結果は、表34のとおりである。4週以上の接種間隔では、SDSD+LDSD血清反応陰性有効性解析対象集団及びSDSD血清反応解析対象集団のいずれにおいても、接種間隔が長いほどVEが高くなる傾向が認められた。

表34 併合解析における接種間隔別の2回目接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確定された初発のCOVID-19の発現に対するVE（DCO2）

接種間隔	COVID-19発現数		VE (%)	両側95%CI (%) <sup>a)</sup>
	本剤群 n/N (%)	対照群 n/N (%)		
<b>SDSD+LDSD血清反応陰性有効性解析対象集団</b>				
4週未満	1/206 (0.49)	3/203 (1.48)	66.56	[-221.83, 96.53]
4週以上8週未満	47/4312 (1.09)	90/4200 (2.14)	50.48	[29.56, 65.19]
8週以上12週以下	23/2308 (1.00)	92/2348 (3.92)	74.97	[60.48, 84.14]
12週超	13/1771 (0.73)	63/1830 (3.44)	78.91	[61.68, 88.39]
<b>SDSD血清反応陰性有効性解析対象集団</b>				
4週未満	1/206 (0.49)	3/203 (1.48)	66.56	[-221.83, 96.53]
4週以上8週未満	47/4294 (1.09)	90/4183 (2.15)	50.48	[29.55, 65.19]
8週以上12週以下	18/1555 (1.16)	66/1580 (4.18)	72.64	[53.95, 83.75]
12週超	8/1146 (0.7)	38/1213 (3.13)	77.62	[51.98, 89.57]
<b>LDSD血清反応陰性有効性解析対象集団</b>				
4週未満	0/0	0/0	NA	NA
4週以上8週未満	0/18	0/17	NC	NC
8週以上12週以下	5/753 (0.66)	26/768 (3.39)	80.80	[50.05, 92.62]
12週超	5/625 (0.80)	25/617 (4.05)	80.78	[49.86, 92.63]

N=解析対象例数、n=発現例数、NA：該当せず、NC：算出せず

a) 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

接種間隔別の免疫原性（中和抗体価）の結果は表35のとおりであり、VEと同様に、4週以上の接種間隔では、接種間隔が長いほど2回目接種後の中和抗体価が高くなる傾向が認められた。



表 35 併合解析における接種間隔別の 2 回目接種後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価  
(シュードウイルスを用いた中和抗体分析法) (免疫原性解析対象集団、DCO2)

接種間隔		SDSD+LSDSD		SDSD	LSDSD
		本剤群	対照群	本剤群	本剤群
4 週未満	N	2079	1536	1706	373
	n/N <sub>sub</sub>	17/32	20/32	17/32	NA
	GMT	<b>326.744</b>	<b>24.389</b>	<b>325.744</b>	NA
	[両側 95%CI]	[207.22, 515.22]	[16.10, 36.94]	[207.22, 515.22]	NA
4 週以上 8 週未満	n/N <sub>sub</sub>	359/818	369/674	356/815	3/3
	GMT	<b>131.693</b>	<b>21.184</b>	<b>130.936</b>	<b>261.046</b>
	[両側 95%CI]	[115.98, 149.54]	[20.27, 22.13]	[115.22, 148.79]	[45.31, 1503.97]
	n/N <sub>sub</sub>	274/775	170/557	182/587	92/188
8 週以上 12 週以下	GMT	<b>213.815</b>	<b>21.674</b>	<b>215.953</b>	<b>209.647</b>
	[両側 95%CI]	[189.94, 240.69]	[20.23, 23.22]	[187.10, 249.25]	[169.37, 259.50]
	n/N <sub>sub</sub>	184/454	124/273	121/272	63/182
	GMT	<b>247.973</b>	<b>23.035</b>	<b>272.323</b>	<b>207.145</b>
12 週超	[両側 95%CI]	[209.22, 293.90]	[20.57, 25.80]	[219.92, 337.22]	[156.34, 274.47]

N=各サブグループの例数、n=評価例数、NA:該当せず

機構は、以下のように判断した。

併合解析では、各臨床試験実施時における様々な制限から実際に接種された被験者の接種間隔は様々であった(本剤群:4~26 週間)ものの、接種間隔の異なる集団を一つの集団として解析され、結果的に、接種間隔の延長とともに VE、中和抗体価ともに上昇する傾向が認められた。本来であれば、申請者はより適切な本剤の接種間隔について検討すべきであったと考えるが、迅速に SARS-CoV-2 ワクチンの供給が求められている現状等に加え、国別、年齢別の部分集団解析の結果からも全体の結果と矛盾ない結果が得られていることを踏まえると、接種間隔による影響に十分配慮した上で、本剤の有効性について評価することは可能と考える。

なお、接種間隔を含めた本剤の用法・用量については、7.R.6 項で議論する。

#### 7.R.2.2.2 日本人における有効性について

申請者は以下のように説明した。

国内 D8111C00002 試験の主要な解析対象とされた FVS-1 及び追加解析対象とされた FVS-2 では、本剤群のいずれのコホートにおいても、初回接種後 56 日の抗 S タンパク質抗体応答率(ベースラインから 4 倍以上の抗体価上昇がみられた被験者の割合)は 100%であり、併合解析で外国人被験者に本剤 SD を 2 回接種した際の結果(99%以上。65 歳以上では 100%)と同様であった。一方、FVS-1 において、SARS-CoV-2 に対するシュードウイルス中和抗体応答率は、日本人被験者及び外国人被験者でそれぞれ 66.1%及び 79.1%であり、日本人被験者で低かった。ただし、国内 D8111C00002 試験に参加したすべての日本人被験者では一律に 4 週間間隔で 2 回接種されていたのに対し、併合解析に組み入れられた外国人被験者ではより長い接種間隔で 2 回接種されており、これに起因して日本人で低い中和抗体応答率が示された可能性がある(7.R.2.2.1.3 項参照)。

主要解析対象とされた FVS-1 及び追加解析対象とされた FVS-2 において、日本人被験者における 2 回目接種後 28 日のシュードウイルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] はそれぞれ 103.0 [78.9, 134.4] 及び 98.0 [82.4, 116.5] であった。一方、併合解析の主要解析(DCO2)において、4 週以上 8 週未満の接種間隔で本剤 SD を 2 回接種した SDSD 免疫原性解析対象集団における 2 回目接種後 28 日のシュードウイルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] は、130.936 [115.22, 148.79] であり、国内 D8111C00002 試験における値と比較して高かった。しかし、外国人被験者におけるシュードウイルス中和抗体価には地域差が認められており、接種間隔 4 週以上 8 週未満の部分集団において、本剤 2 回目接種後 28 日の

シュードウイルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] は、英国及びブラジルでそれぞれ 97.434 [79.81, 118.95] 及び 110.964 [91.06, 135.22] であったのに対し、南アフリカ共和国では 268.614 [211.63, 340.94] であった。英国及びブラジルで得られた値と国内 D8111C00002 試験で認められた値は類似しており、国内外の中和抗体価の違いは南アフリカ共和国で得られた中和抗体価が高いことによるものと考えられた。

これらの結果に基づくと、本剤 SD の 2 回接種によって誘導される免疫原性について、日本人と外国人の間に明らかな違いはないと考える。

機構は、申請者に対して、以下の点を説明した上で、日本人においても本剤接種後に海外と同様の免疫原性が得られていると考えるのか改めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

① 国内 D8111C00002 試験の FVS-1 のコホート C (18~55 歳) における GMT がコホート D (56 歳以上) と比較して低かった理由

FVS-1 のうち、コホート C では、本剤 2 回目接種後 28 日のシュードウイルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] が 83.7 [57.9, 120.9] であり、コホート D の 122.8 [83.3, 180.9] と比べて低かったが (7.1.1 項表 16 参照)、複数の少数例コホートに分割したことで、データのばらつきが影響した可能性が考えられた。FVS-2 の結果に基づくと、コホート C 及び D の 2 回目接種後 28 日におけるシュードウイルス中和抗体価の GMT [両側 95%CI] はそれぞれ 107.3 [84.2, 136.7] 及び 90.0 [70.1, 115.6] であり、非高齢者と比較して高齢者では数値的に低い抗体価が認められた。また、FVS-2 のうちサブコホート D1 (56~69 歳) 及び D2 (70 歳以上) における GMT [両側 95%CI] はそれぞれ 101.5 [74.3, 138.5] 及び 70.2 [45.6, 108.1] であり、年齢の上昇に応じて抗体価が低下する傾向が認められた。しかし、個別の抗体価には大きなばらつきが認められ、両側 95%CI にはコホート間で重なりが認められていることから、これら GMT の違いについて臨床的な意味はないと考えられた。

② 2 回目接種後の中和抗体価の上昇 (ブースター効果) が認められない被験者がいることについて

FVS-1 (81 例) の結果に基づくと、初回接種後 28 日目に対する 2 回接種後 28 日目の GMT の上昇幅は、抗 S タンパク質抗体価及び中和抗体価のいずれについても小さく、特にコホート C ではわずかな上昇しか認められなかった (7.1.1 項表 16 参照)。しかし、追加の 153 例を含めた FVS-2 (234 例) で比較すると、GMT の上昇幅は、抗 S タンパク質抗体価及び中和抗体価のいずれについても、コホート C を含めて、併合解析で観測されたものと同程度であった。

また、国内 D8111C00002 試験の FVS-2 のうち本剤の 2 回目接種後にシュードウイルス中和抗体価のブースター効果が認められなかった被験者の割合<sup>25)</sup>は、全体で 26.6% (41/154 例) であった。一方、併合解析 (ベースライン時血清反応陰性集団) においてブースター効果が認められなかった被験者の割合は、全体で 17.1% (102/597 例) であった。国内 D8111C00002 試験、併合解析ともに、ブースター効果が認められなかった被験者の割合は非高齢者 (18~55 歳) と比較して高齢者 (56 歳以上) で低く、男女間に明らかな違いは認められなかった。BMI や接種間隔の違いによる影響も認められなかった。

シュードウイルス中和抗体価の測定に用いた分析法は適切にバリデーションがなされ、細胞アッセイとしては十分な精度を有していたものの、測定値のばらつきは比較的大きかったことから (CV : 34.7% ~ 56.7%)、一部の被験者で本剤の 2 回目接種後にブースター効果がみられなかった可能性が考えられた。実際、併合解析においてシュードウイルス中和抗体価に対するブースター効果が認められなかった

25) FVS-2 の本剤群 174 例のうち、中和抗体価が LLoQ 以上を示したものの、特異性に関する規定 (陰性対照の中和抗体価の 3 倍以上) を満たさない 20 例を除いて解析が行われた。

被験者の中で実ウイルス中和抗体価が測定されていた5例のうち4例では、実ウイルス中和抗体価の上昇が認められた。

③ 試験中断前後の症例を一つの集団として評価することの妥当性

国内 D8111C00002 試験の免疫原性評価結果については、FVS-1 に基づく解析と FVS-2 に基づく解析との間に差異が認められたが、FVS-1 の 81 例と FVS-1 以外の 153 例で、コホートごとに比較した被験者背景は類似していた。一般的に、免疫応答に関しては、ベースライン時の背景を一致させた被験者内であっても宿主因子及び環境因子の多様性に起因する本質的なばらつきが認められる。治験実施施設全 5 施設のうち FVS-1 に含まれていたのは 2 施設のみであり、うち 1 施設に追加例は含まれていなかったが、すべての治験実施施設において、治験薬及び検体はそれぞれの手順書に従って取り扱われており、重大な治験実施計画書違反はなかった。また、抗 S タンパク質抗体及びシュードウイルス中和抗体の測定は、いずれも同一の測定機関にて測定された。

以上を踏まえると、本剤の免疫原性評価結果について FVS-1 と FVS-2 の間で違いが認められた原因は、標本集団のランダムな不均一性及び測定値のばらつきに係る可能性が最も高く、可能な限り大きな標本集団で評価することにより、より適切な解釈が可能になると考える。

④ 本剤 SD の初回及び 2 回目のいずれの接種後においても中和抗体価が LLoQ 未満の被験者が認められることについて

国内 D8111C00002 試験及び併合解析の主要解析 (DCO2) において本剤 SD を 2 回接種した際の初回及び 2 回目のいずれの接種後においてもシュードウイルス中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者の割合は、表 36 のとおりであった。なお、シュードウイルス中和抗体価は、国内 D8111C00002 試験及び併合解析に含まれたすべての試験において、同一の測定機関で測定された。

表 36 国内 D8111C00002 試験及び併合解析の主要解析 (DCO2) において本剤 SD を 2 回接種した際に初回及び 2 回目のいずれの接種後においてもシュードウイルス中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者の割合

		国内 D8111C00002 試験 (FVS-2 <sup>a)</sup> )		併合解析の主要解析 (DCO2) (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)	
		反応なし <sup>b)</sup>		反応なし <sup>b)</sup>	
		n/N	%	n/N	%
全体		32/154	20.8	64/597	10.7
年齢	18~55 歳	12/73	16.4	23/428	5.4
	56 歳以上	20/81	24.7	41/169	24.3
	56~69 歳	12/54	22.2	33/117	28.2
	70 歳以上	8/27	29.6	8/52	15.4
性別	男性	25/99	25.3	33/308	10.7
	女性	7/55	12.7	31/289	10.7
BMI	< 30 kg/m <sup>2</sup>	30/148	20.3	46/496	9.3
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2/6	33.3	18/99	18.2
接種間隔	4 週間 (±2 日)	32/154	20.8	12/123	9.8
	6 週間未満	32/154	20.8	47/283	16.6
	6~8 週間	ND	NC	7/110	6.4
	9~11 週間	ND	NC	4/83	4.8
	12 週間以上	ND	NC	6/121	5.0

N=各サブグループの例数、n=中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者数、ND = データなし、NC = 算出せず

a) FVS-2 の本剤群 174 例のうち、中和抗体価が LLoQ (40) 以上を示したものの、陰性対照の中和抗体価の 3 倍未満であった 20 例を除く。

b) 反応なし：本剤接種後 1 回目及び 2 回目ともに中和抗体価が LLoQ 未満である

国内 D8111C00002 試験及び併合解析のいずれにおいても、シュードウイルス中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者の割合は、非高齢者（18～55 歳）と比較して高齢者（56 歳以上）で高かった。併合解析では、接種間隔の延長に伴ってシュードウイルス中和抗体価が LLoQ 未満であった被験者の割合が低下する傾向が認められたが、併合解析の高齢者は概して接種間隔が短かったことから、年齢区分と接種間隔の間に交絡が示唆され（7.R.2.2.1.3 項参照）、国内外で傾向に違いはないと考えられた。

以上の結果から、国内 D8111C00002 試験の各コホートにおいて観測された本剤の免疫原性は、併合解析で認められた免疫原性と類似しており、日本人においても同様の有効性が期待できると考えられる。

機構は、以下のように判断した。

中和抗体価の測定値にはばらつきが認められることも踏まえると、限られた日本人被験者数のデータからは成績の解釈が困難な点もあるが、国内 D8111C00002 試験で本剤 2 回目接種後に認められた中和抗体価は、併合解析における英国及びブラジルの接種間隔 4～8 週の部分集団で得られた 2 回目接種後の結果と大きく異ならず、また、日本人高齢者についても高齢者以外の集団と同様の中和抗体価の上昇が認められた。また、抗 S タンパク質抗体の応答等からも日本人において外国人と同様の免疫原性が示されていることも踏まえると、日本人について本剤接種後の免疫応答が外国人と大きく異なる傾向は示されていないものとする。

以上のこと、及び併合解析において実施国や人種の違いが VE 及び免疫原性の成績に大きな影響を及ぼす可能性は一部の SARS-CoV-2 変異株（B.1.351 系統）による影響を除いて（7.R.2.4 項参照）示唆されていないことを踏まえると、年齢を問わず 18 歳以上の日本人において本剤の有効性は期待できると考える。

### 7.R.2.2.3 高齢者における有効性について

併合解析における年齢による部分集団解析の結果は、7.R.2.2.1.1 項表 30 のとおりである。高齢者における有効性について、申請者は以下のように説明している。

主要解析（DCO2）時点において、併合解析の有効性の主要解析対象集団（SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団）における 65 歳以上の成人は全体の 8.2%と少なかった（本剤群 703 例及び対照群 680 例）。すべての 65 歳以上の被験者は SDSD の用量を接種され、大部分（本剤群の 89.6%、対照群の 87.8%）の被験者の接種間隔は 6 週未満であった。また、初回接種後の追跡期間（平均値±標準偏差）は 82.9±21.5 日、2 回目接種後 15 日以降の追跡期間（平均値±標準偏差）は 34.9±20.9 日であった。

SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団の 65 歳以上の成人において、2 回目接種後 15 日以降に発現した COVID-19 症例は、本剤群 4/703 例（0.57%）、対照群 8/680 例（1.18%）であった。また、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団の 65 歳以上の成人において、初回 SD 接種後 22 日以降に発現した COVID-19 症例は本剤群 6/945 例（0.63%）、対照群 13/896 例（1.45%）であり、うち、COVID-19 に関連した入院は本剤群 0 例、対照群 2 例で、重症 COVID-19 は本剤群及び対照群ともに認められなかった。

以上のように、65 歳以上の高齢者では、VE を評価するためのイベント数が少なかったが、全体集団の結果と一貫した結果が認められた。

また、併合解析における年齢別の中和抗体価の推移は表 37 のとおりであり、交絡因子として接種間隔の違いを考慮すれば（7.R.2.2.1.3 項参照）、すべての年齢区分において本剤接種による中和抗体の誘導が

認められた。高齢者における中和抗体価は非高齢者と比較して低い傾向が認められたが、現時点ではこの所見の臨床的な意味は不明である。

表 37 併合解析における本剤 SD を 2 回接種したときの年齢層別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価の推移  
(シールドウイルスを用いた中和抗体分析法) (免疫原性解析対象集団、血清反応陰性、DCO2)

		18～55 歳		56～69 歳		70 歳以上	
		本剤群 N=1287	対照群 N=962	本剤群 N=250	対照群 N=222	本剤群 N=169	対照群 N=131
ベースライン	n	549	391	133	127	56	58
	GMT [両側 95% CI]	20.710 [20.13, 21.31]	20.375 [19.95, 20.81]	20.0 [NE, NE]	20.0 [NE, NE]	20.0 [NE, NE]	20.0 [NE, NE]
初回接種後 28 日	n	476	380	122	122	54	54
	GMT [両側 95% CI]	74.268 [65.84, 83.78]	21.172 [20.27, 22.12]	36.568 [30.66, 43.61]	20.963 [19.51, 22.52]	36.037 [27.12, 47.89]	20.0 [NE, NE]
2 回目接種後 28 日	n	493	375	128	126	55	58
	GMT [両側 95% CI]	221.642 [200.80, 244.65]	22.505 [21.20, 23.90]	85.511 [69.72, 104.89]	20.450 [19.57, 21.37]	109.684 [81.14, 148.26]	20.0 [NE, NE]

N=各サブグループの例数、n=評価例数、NE: Not Evaluable

また、日本人高齢者における中和抗体価の結果は、高齢者以外の集団と大きく異ならないと考える (7.R.2.2.2 項参照)。

機構は、以下のように判断した。

併合解析に含まれた高齢者の例数は限られるため、高齢者の部分集団における本剤の有効性は明らかでない。また、高齢者の部分集団において本剤接種後の中和抗体価はそれ以外の部分集団と比較して低値を示していたものの、併合解析のほとんどの高齢者が接種間隔 6 週未満で本剤を接種されており、接種間隔が長くなるほど中和抗体価が上昇する傾向が認められていたことも考慮すると (7.R.2.2.1.3 項参照)、高齢者においてもそれ以外の集団と同様に本剤接種により中和抗体価が上昇すると考えることが妥当である。加えて、現時点で、高齢者部分集団とそれ以外の部分集団とで有効性が異なることを示唆するエビデンスも得られていないことを踏まえると、高齢者も含め、18 歳以上のすべての年齢層において本剤の有効性が期待できると考える。

高齢者における本剤の有効性については、専門協議での議論及び現在実施中の米国 D8110C00001 試験の速報結果も踏まえて、最終的に判断したい。

### 7.R.2.3 COVID-19 の重症化抑制効果について

本剤の重症化抑制効果について、申請者は以下のように説明している。

本剤の重症化抑制効果を検討するにあたり、重症例を WHO の定義 (表 38-1、Lancet Infect Dis 2020; 20: e192-7) に基づき表 38-2 のように定義し、発現状況を検討した。なお、英国の試験 (COV001 試験及び COV002 試験) では、治験実施計画書で ICU への入院を評価項目としたが、併合解析にあたり医療実態の地域差を試験間で標準化するため ICU への入院を再定義し、人工呼吸器が必要な WHO の重症度に該当する症例とした。

表 38-1 WHO 重症度評価尺度

患者の状態	定義	スコア
非感染	非感染、ウイルス RNA の検出なし	0
外来：軽度の疾患	無症候性、ウイルス RNA の検出あり	1
	症候性、介助の必要なし	2
	症候性、介助の必要あり	3
入院：中等度の疾患	入院、酸素療法なし（隔離だけが目的の場合は外来に分類する）	4
	入院、酸素療法（マスク又は経鼻カニューレ）あり	5
入院：重度の疾患	入院、酸素療法（Non Invasive Ventilation 又は高流量）あり	6
	気管内挿管及び人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 \geq 150$ 又は $SpO_2/FiO_2 \geq 200$ ）	7
	人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 < 150$ （ $SpO_2/FiO_2 < 200$ ）又は昇圧剤）	8
	人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 < 150$ ）及び昇圧剤、透析又は ECMO	9
死亡	死亡	10

表 38-2 重症例の定義

症例	定義
COVID-19 に関連した入院	WHO の重症度がスコア 4 以上
重症 COVID-19	WHO の重症度がスコア 6 以上
COVID-19 に関連した ICU への入院	WHO の重症度がスコア 7 以上
COVID-19 関連死	WHO の重症度がスコア 10

主要解析（DCO2）時点の SDDS+LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団において、COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 に対する有効性は表 39 のとおりであり、集積されたイベントはいずれも少なかったが、本剤の有効性の一貫した傾向が認められた。その他の解析集団においても本剤の有効性の一貫した傾向が認められた。

表 39 COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 に対する有効性（DCO2）

解析対象集団	評価期間	COVID-19 に関連した入院					重症 COVID-19				
		本剤群		対照群		VE% [97.5% CI] a)	本剤群		対照群		VE% [97.5% CI] a)
		N	n (%)	N	n (%)		N	n (%)	N	n (%)	
SDDS+LDSO、血清反応陰性	2 回目接種後 15 日以降	8597	0	8581	9 (0.10)	100 [50.19, NE]	8597	0	8581	2 (0.02)	100 [-432.68, NE]
SDDS、血清反応陰性	2 回目接種後 15 日以降	7201	0	7179	8 (0.11)	100 [42.58, NE]	7201	0	7179	1 (0.01)	100 [-3742.53, NE]
Any dose	初回接種以降	11794	2 <sup>b)</sup> (0.02)	11776	22 (0.19)	90.92 [63.06, 98.97]	11794	0	11776	3 (0.03)	100 [-143.64, NE]

NE : Not Evaluable

a) 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）を層別因子とした層別化ポアソン回帰モデル

b) 2 例はそれぞれ本剤初回接種後 1 日及び 10 日に COVID-19 を発症した。

機構は、COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 の発現例数は非常に限られており、現時点で、本剤の COVID-19 に関連した入院及び重症 COVID-19 に対する有効性は明らかではないものの、本剤の重症化抑制効果に関して大きな疑義を生じさせる結果は得られていないと考える。今後、新たな知見が得られた場合には、必要に応じて情報提供の可否を検討する等、適切に対応する必要がある。

#### 7.R.2.4 変異株に対する有効性について

機構は、日本を含め英国、南アフリカ共和国、ブラジル、米国等で報告されている新たな SARS-CoV-2 変異株（B.1.1.7 系統、B.1.351 系統、B.1.1.248 系統、B.1.429 系統等）に対する本剤の有効性について説

明した上で、今後出現する新たな変異株についても本剤の有効性をどのように検討する予定であるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

オックスフォード大学及びウィットウォーターズランド大学と提携した予備的評価において、COV002 試験から得られたデータ（20██年██月██日時点、未ロックデータ）に基づき、B.1.1.7 系統の変異株に対する本剤の有効性及び免疫原性を評価した（Lancet 2021; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)）。有効性の主要評価の対象となったイベントであってウイルスの塩基配列が得られているもののうち、34 イベント（28.3%）が B.1.1.7 変異株、86 イベント（71.7%）が非 B.1.1.7 変異株であった。本剤の VE は、B.1.1.7 変異株及び非 B.1.1.7 変異株でそれぞれ 74.6% [両側 95% CI: 41.6, 88.9] 及び 84.1% [両側 95% CI: 70.7, 91.4] であり、類似していた。一方、本剤を接種された被験者の血清を用いた実ウイルス中和抗体分析法では、B.1.1.7 変異株に対する中和抗体価は Victoria 株<sup>26)</sup> に対する中和抗体価の 9 分の 1 であった（GMT [両側 95%CI] はそれぞれ 58 [44, 77] 及び 517 [424, 631]）。

また、オックスフォード大学及びウィットウォーターズランド大学と提携した予備的評価において、COV005 試験から得られたデータ（20██年██月██日時点、未ロックデータ）に基づき、B.1.351 系統の変異株に対する本剤の有効性及び免疫原性を評価した（N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2102214）。主要な解析において、本剤群の 2.5%（19/750 例）、プラセボ群の 3.2%（23/717 例）に COVID-19 の発症が認められ、VE は 21.9% [両側 95% CI: -49.9, 59.8] であった。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 系統であった被験者は 39 例であり、B.1.351 変異株に対する本剤の VE は 10.4% [両側 95% CI: -76.8, 54.8] であった。一方、本剤を接種された被験者の血清を用いた実ウイルス中和抗体分析法では、B.1.1 株<sup>27)</sup> に対する中和活性を示した 12 検体のうち、7 検体（58%）では B.1.351 変異株に対する中和活性が認められず、残りの 5 検体では 4.1～31.5 倍の活性低下が認められた。したがって、B.1.351 変異株について、軽症～中等症の COVID-19 に対する防御効果は確立されていないが、T 細胞エピトープの交差反応性及び開発中の他のワクチンにおけるデータから、本剤は B.1.351 株による重症の COVID-19 に対してなお防御効果を示す可能性がある。申請者は現在、関連する変異株が蔓延している地域における、入院や重症化に対する有効性に関するデータを取得する方策について検討中である。

P.1 系統（B.1.1.248 系統）についても、可能な限り早期にこの分離株の表現型に関する解析を実施する計画である。B.1.429 変異株については、2021 年 2 月時点で米国において流行している SARS-CoV-2 の 10～20%程度が B.1.429 変異株であったことから（[https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.429&loc=USA&loc=USA\\_US-CA&selected=USA\\_US-CA](https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.429&loc=USA&loc=USA_US-CA&selected=USA_US-CA)（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））、米国、チリ及びペルーで実施中の D8110C00001 試験から、B.1.429 系統について有効性に関する何らかのデータが得られる可能性がある。

また、COV001 試験（7.1.2 項参照）で本剤を 2 回接種した被験者の血清を用いて B.1.1.7、B.1.1.248 変異株及び B.1.351 変異株に対する中和抗体を測定した結果は、3.R.2 項のとおりであった。

申請者は、以下の包括的なウイルス学的臨床調査プランを作成しており、今後も引き続き実施する。

- 本剤の臨床試験における COVID-19 症例から採取した SARS-CoV-2 陽性検体から増幅され塩基配列が決定されたウイルスゲノムについて、同時に生じているアミノ酸変異の頻度を決定し系統を割り

26) Australia/VIC01/2020 株：2020 年 1 月に中国の武漢からメルボルンに到着直後に COVID-19 を発症した患者の鼻咽頭スワブから分離されたウイルス株。S タンパク質に S247R 変異を有するが、初期に流行したウイルス株と感染性は同等と推測される。

27) 南アフリカ共和国の COVID-19 流行第 1 波において得られた検体から分離させた B.1.1 D614G 変異株。

当てる。

- 表現型評価のために、世界的及び地域的調査における規定された閾値をもって、同時に流行しているウイルス株の頻度及び地理的分布を追跡し、懸念となる変異株を同定する。
- 変異株に対する防御効果をもたらす指標として、品質が保証されたシュードウイルス及び実ウイルスを用いた中和活性アッセイにおいて、本剤の被接種者から採取された血清の、懸念となる変異株ウイルスに対する中和活性を評価する。
- 各臨床試験につき、地理別及び全体において、懸念となる変異株（variant of concern, VOC）による COVID-19 に対する本剤の臨床的有効性を、非 VOC 系統と比較することで評価する。

また、以上に加えて、リスク緩和の方策として変異株に対するワクチンの開発が進行中である。

機構は、以下のように判断した。

申請者の説明を踏まえると、併合解析に含まれた試験が実施された期間において主流であったウイルスに関しては、B.1.351 変異株を除き、本剤について一定の有効性は期待できると考える。なお、B.1.351 変異株に関しては、今後も引き続き本剤接種のベネフィットについて情報収集する必要がある。また、上記以外にも現在までに報告されている変異株や今後出現してくる変異株について、本剤による中和活性の誘導や有効性に関して製造販売後も引き続き検討、情報収集し、新たな知見が得られた場合には必要に応じて情報提供する等、適切に対応する必要がある。

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

機構は、以下の検討の結果、併合解析及び国内 D8111C00002 試験では、被験者の多くに接種部位及び全身性の有害事象が認められたものの、そのほとんどは軽度又は中等度であり、回復性が認められていること、国内外の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないことに加え、その他の有害事象の発現状況や年齢別の発現状況等から、本剤の安全性プロファイルについて、承認の可否に影響する重大な懸念は認められていないと判断した。

併合解析における安全性の追跡期間（平均値±標準偏差）は初回 SD 安全性解析対象集団の本剤群で  $68.9 \pm 35.74$  日と限られることから、本剤接種後の長期の安全性情報については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

なお、注目すべき事象や特殊な集団における安全性については、7.R.3.2 以降の項でさらに検討を行う。

#### 7.R.3.1.1 臨床試験における有害事象の発現状況

##### ① 併合解析

併合解析における有害事象の発現状況について、申請者は以下のように説明している。なお、以下では、「初回 SD 安全性解析対象集団のうち被験者日誌が収集された被験者」を初回 SD 特定有害事象評価対象例とした。

申請用法・用量に対応する解析として、併合解析の初回 SD 安全性解析対象集団における特定有害事象及び非特定有害事象について評価を行った。初回 SD 特定有害事象評価対象例における治験薬接種後 7 日間（接種回を問わない、初回接種後及び 2 回目接種後）の特定有害事象の発現状況の概要は、表 40-1、表 40-2 及び表 40-3 のとおりであった。



表 40-1 併合解析における接種回を問わない接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況の概要  
(初回 SD 特定有害事象評価対象例、DCO2)

治験薬	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
対象被験者数	2725	2537	1514	100	959
特定有害事象	2332 (85.6)	1835 (71.3)	1280 (84.5)	81 (81.0)	474 (49.4)
局所の特定有害事象	2002 (73.5)	1224 (48.3)	968 (63.9)	60 (60.0)	216 (22.5)
グレード 3 以上	52 (1.9)	19 (0.7)	6 (0.4)	1 (1.0)	12 (1.3)
全身の特定有害事象	1991 (73.1)	1548 (60.2)	1066 (70.4)	65 (65.0)	417 (43.5)
グレード 3 以上	229 (8.4)	67 (2.6)	26 (1.7)	1 (1.0)	40 (4.2)

( ) 内は割合%

グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

表 40-2 併合解析における治験薬初回接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況の概要  
(初回 SD 特定有害事象評価対象例、DCO2)

治験薬	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
対象被験者数	2664	2503	1493	100	910
特定有害事象	2199 (82.5)	1642 (65.6)	1198 (80.2)	78 (78.0)	366 (40.2)
局所の特定有害事象	1845 (69.3)	1094 (43.7)	871 (58.3)	57 (57.0)	166 (18.2)
グレード 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	1851 (69.5)	1342 (53.6)	968 (64.8)	62 (62.0)	312 (34.3)
グレード 3 以上	197 (7.4)	41 (1.6)	18 (1.2)	1 (1.0)	22 (2.4)

( ) 内は割合%

グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

表 40-3 併合解析における治験薬 2 回目接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況の概要  
(初回 SD 特定有害事象評価対象例、DCO2)

治験薬	本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
対象被験者数	1926	1799	825	70	904
特定有害事象	1177 (61.1)	847 (47.1)	541 (65.6)	27 (38.6)	279 (30.9)
局所の特定有害事象	886 (46.0)	498 (27.7)	375 (45.5)	13 (18.6)	110 (12.2)
グレード 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	855 (44.4)	648 (36.0)	387 (46.9)	18 (25.7)	243 (26.9)
グレード 3 以上	40 (2.1)	32 (1.8)	8 (1.0)	0	24 (2.7)

( ) 内は割合%

グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

局所及び全身の特定有害事象の各事象の発現状況は 7.4 項表 26 のとおりであった。本剤群における 1 回又は 2 回目接種後 7 日間の主な局所の特定有害事象は、圧痛 (1,739/2,725 例、63.8%) 及び注射部位疼痛 (957/1,762 例、54.3%) であり、その他発現割合が 10%以上の局所の特定有害事象は熱感 (315/1,762 例、17.9%)、そう痒 (356/2,725 例、13.1%) 及び挫傷 (172/963 例、17.9%) であった。主な全身の特定有害事象は疲労 (1,445/2,725 例、53.0%) と頭痛 (1,435/2,725 例、52.7%) であり、その他の発現割合が高かった全身の特定有害事象は筋肉痛 (1,197/2,725 例、43.9%)、倦怠感 (783/1,762 例、44.4%)、発熱感 (591/1,762 例、33.5%)、悪寒 (568/1,762 例、32.2%)、関節痛 (724/2,725 例、26.6%)、悪心 (391/1,762 例、22.2%) 及び発熱 (205/2,695 例、7.6%) であった。本剤群における局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、初回接種後と比較すると 2 回目接種後の方が低かった。

重症度 (11.2 項参照) について、本剤群における特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、治験薬初回及び 2 回目接種後 7 日間に認められたグレード 3 以上の特定有害事象は表 41 のとおりであった。本剤群におけるグレード 3 以上の局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。

表 41 併合解析における治験薬初回及び 2 回目接種後 7 日間におけるグレード 3 以上の特定有害事象  
(初回 SD 特定有害事象評価対象例、DCO2)

事象名	治験薬初回接種後					治験薬 2 回目接種後				
	本剤群	対照群				本剤群	対照群			
		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群	プラセボ 2 回接種群		全対照群	髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群	髄膜炎菌ワクチン/プラセボ群	プラセボ 2 回接種群
n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
局所										
全体	38/2656 (1.4)	14/2496 (0.6)	4/1493 (0.3)	1/100 (1.0)	9/903 (1.0)	18/1922 (0.9)	7/1796 (0.4)	3/825 (0.4)	0/70 (0)	4/901 (0.4)
注射部位疼痛	9/1745 (0.5)	2/1593 (0.1)	2/1493 (0.1)	0/100 (0)	-	0/1011 (0)	1/895 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	-
圧痛	25/2655 (0.9)	4/2496 (0.2)	3/1493 (0.2)	0/100 (0)	1/903 (0.1)	14/1920 (0.7)	4/1794 (0.2)	2/825 (0.2)	0/70 (0)	2/899 (0.2)
発赤	2/2623 (0.1)	2/2466 (0.1)	1/1493 (0.1)	1/100 (1.0)	0/873 (0)	0/1877 (0)	1/1744 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	0/849 (0)
熱感	0/1745 (0)	0/1593 (0)	0/1493 (0)	0/100 (0)	-	0/1011 (0)	0/895 (0)	0/825 (0)	0/70 (0)	-
そう痒	8/2655 (0.3)	5/2495 (0.2)	0/1493 (0)	0/100 (0)	5/902 (0.6)	7/1920 (0.4)	1/1794 (0.1)	0/825 (0)	0/70 (0)	1/899 (1.0)
腫脹	2/2622 (0.1)	0/2466 (0)	0/1493 (0)	0/100 (0)	0/873 (0)	0/1876 (0)	0/1745 (0)	0/825 (0)	0/70 (0)	0/850 (0)
硬結	2/1745 (0.1)	0/1593 (0)	0/1493 (0)	0/100 (0)	-	0/1011 (0)	0/895 (0)	0/825 (0)	0/70 (0)	-
挫傷	4/910 (0.4)	4/902 (0.4)	-	-	4/902 (0.4)	4/909 (0.4)	1/899 (0.1)	-	-	1/899 (0.1)
全身										
全体	197/2664 (7.4)	41/2502 (1.6)	18/1493 (1.2)	1/100 (1.0)	22/909 (2.4)	40/1925 (2.1)	32/1799 (1.8)	8/825 (1.0)	0/70 (0)	24/904 (2.7)
発熱	17/2588 (0.7)	4/2422 (0.2)	0/1476 (0)	0/49 (0)	4/897 (0.4)	2/1873 (0.1)	3/1765 (0.2)	1/813 (0.1)	0/63 (0)	2/889 (0.2)
発熱感	61/1745 (3.5)	1/1593 (0.1)	1/1493 (0.1)	0/100 (0)	-	2/1011 (0.2)	1/895 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	-
悪寒	61/1745 (3.5)	0/1593 (0)	0/1493 (0)	0/100 (0)	-	2/1011 (0.2)	0/895 (0)	0/825 (0)	0/70 (0)	-
関節痛	28/2655 (1.1)	7/2494 (0.3)	3/1493 (0.2)	0/100 (0)	4/901 (0.4)	7/1921 (0.4)	7/1794 (0.4)	0/825 (0)	0/70 (0)	7/899 (0.8)
筋肉痛	43/2655 (1.6)	6/2495 (0.2)	1/1493 (0.1)	0/100 (0)	5/902 (0.6)	10/1921 (0.5)	5/1794 (0.3)	0/825 (0)	0/70 (0)	5/899 (0.6)
疲労	71/2655 (2.7)	18/2496 (0.7)	9/1493 (0.6)	0/100 (0)	9/903 (1.0)	20/1922 (1.0)	11/1796 (0.6)	3/825 (0.4)	0/70 (0)	8/901 (0.9)
頭痛	63/2655 (2.4)	15/2496 (0.6)	6/1493 (0.4)	0/100 (0)	9/903 (1.0)	16/1922 (0.8)	16/1796 (0.9)	2/825 (0.2)	0/70 (0)	14/901 (1.6)
倦怠感	62/1745 (3.6)	4/1593 (0.3)	4/1493 (0.3)	0/100 (0)	-	7/1011 (0.7)	3/895 (0.3)	3/825 (0.4)	0/70 (0)	-
悪心	12/1745 (0.7)	1/1593 (0.1)	0/1493 (0)	1/100 (1.0)	-	3/1011 (0.3)	1/895 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	-
嘔吐	4/1745 (0.2)	1/1593 (0.1)	0/1493 (0)	1/100 (1.0)	-	2/1011 (0.2)	1/895 (0.1)	1/825 (0.1)	0/70 (0)	-

N=解析対象例数、n=発現例数

グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

発現時期について、本剤群における 1 回又は 2 回目接種後 7 日間の特定有害事象の発現割合は、接種後 1 日 (接種日の翌日) が最も高く、局所及び全身の特定有害事象の発現割合はそれぞれ 63.4%及び 60.8%であった。基本語別の特定有害事象の発現割合は、大部分が接種後 7 日までに 5%以下に低下し、これらの事象の持続期間は短かったことが示唆された。

初回 SD 安全性解析対象集団における治験薬最終接種後 28 日以内に認められた非特定有害事象の発現状況は 7.4 項表 27-1~3 のとおりであり、主な非特定有害事象は感染症予防ワクチン接種時に共通して認められる一般的な事象と一致していた。非特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、グレード 3 以上の非特定有害事象の発現割合は、初回接種後について、本剤群で 1.6% (166/10,317 例)、対照

群全体で 1.1% (116/10,141 例) (髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 0.7% (26/3,944 例)、髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群 1.6% (81/5,209 例)、プラセボ 2 回接種群 0.9% (9/988 例))、2 回目接種後について、本剤群で 0.6% (66/10,317 例)、対照群全体で 0.6% (60/10,141 例) (髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 0.6% (24/3,944 例)、髄膜炎菌ワクチン + プラセボ群 0.5% (25/5,209 例)、プラセボ 2 回接種群 1.1% (11/988 例)) であった。本剤群におけるグレード 3 以上の非特定有害事象の発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。

発現時期について、本剤群における接種回数を問わない接種後 7 日間及び 8 日以降の非特定有害事象の発現割合は、それぞれ 35.5% (対照群 24.2%) 及び 11.4% (対照群 10.9%) であり、発現割合の高い主な非特定有害事象の大部分は本剤接種後 7 日以内に発現していた。

なお、併合解析の対象とされた試験のうち、COV001 試験及び COV002 試験の一部の群、並びに COV003 試験の全被験者では、アセトアミノフェンの予防投与が許容されていたが (7.1.2 項、7.2.1 項及び 7.3.1 項参照)、いずれの試験でも予防投与は必須ではなく被験者の任意であった。加えて、得られた成績の範囲で、特定有害事象の発現割合はアセトアミノフェンの予防投与を受けた被験者では予防投与を受けなかった被験者と比較して低かったものの、その効果は限定的であったこと、及び本剤の安全性プロファイルはアセトアミノフェンの予防投与なしでも許容可能と考えることも踏まえると、本剤を接種する際にアセトアミノフェンの予防投与を推奨する必要はないと考える。

## ②国内 D8111C00002 試験

国内 D8111C00002 試験における有害事象の発現状況は、7.1.1 項表 17、並びに表 18-1 及び 2 のとおりである。

日本人における本剤の安全性プロファイルについて、申請者は以下のように説明している (グレードの定義は 11.2 項表 56-1、2 及び 4 参照)。

TVS の本剤群における局所の特定有害事象について、初回又は 2 回目接種後の局所の特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度 (グレード 3) の事象は 2 例 (注射部位疼痛・圧痛 1 例及び圧痛 1 例、いずれも初回接種後、コホート C) に認められ、グレード 4 以上は認められなかった。プラセボ群では重度 (グレード 3) 以上の事象は認められなかった。本剤群における局所の特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。また、本剤群において、70 歳以上のサブコホート D2 では、コホート C 又はサブコホート D1 と比較して、局所の特定有害事象の重症度及び発現割合が低かった。

TVS の本剤群における全身の特定有害事象について、初回又は 2 回目接種後の全身の特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度 (グレード 3) の事象は 9 例 (発熱・悪寒・筋肉痛・疲労・頭痛・倦怠感・悪心・嘔吐 1 例、悪寒・疲労・頭痛・倦怠感 1 例、悪寒・筋肉痛・疲労・頭痛・倦怠感 1 例、発熱 3 例、悪寒 1 例、頭痛 1 例、筋肉痛 1 例、いずれも初回接種後、コホート C) に認められ、グレード 4 以上は認められなかった。プラセボ群では重度 (グレード 3) 以上の事象は認められなかった。本剤群における全身の特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。また、本剤群において、56 歳以上の被験者が含まれるサブコホート D1 及び D2 では、コホート C と比較して、全身の特定有害事象の重症度及び発現割合が低かった。

特定有害事象の発現時期及び回復性について、本剤群における接種回数を問わない局所の特定有害事象の発現割合は、接種後 1 日 (接種日の翌日) 及び 2 日がそれぞれ 53.6% 及び 56.8% と高く、全身の特

定有害事象の発現割合は、接種後 1 日が 47.4%と高かった。ほとんどの局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、接種後 6 日までに 10%未満に低下し、これらの事象の持続期間は短かったと考えられた。

非特定有害事象について、接種回数を問わない非特定有害事象の大部分は、軽度又は中等度であり、重度の非特定有害事象は本剤群 6 例（コホート C で 4 例（疲労・倦怠感・圧痛・筋肉痛 1 例、倦怠感 1 例、頭痛 1 例、齲歯 1 例）、サブコホート D1 で 2 例（好中球数減少 1 例、蕁麻疹 1 例））、プラセボ群 2 例（サブコホート D1 で 2 例（子宮頸部上皮異形成 1 例、気管支炎 1 例））に認められた。このうち、本剤群のコホート C の 3 例（疲労・倦怠感・圧痛・筋肉痛 1 例、倦怠感 1 例、頭痛 1 例）、本剤群のサブコホート D1 の 1 例（好中球数減少）は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、本剤群のサブコホート D1 の 1 例では初回接種後 7 日にグレード 3、2 回目接種後 7 日にグレード 2 の好中球減少が認められたが、いずれも一過性であり、各回接種から 3 週間後に基準範囲に戻った。本剤群における非特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で概して低かった。また、本剤群において、70 歳以上の被験者が含まれるサブコホート D2 では、コホート C 又はサブコホート D1 と比較して、非特定有害事象の重症度及び発現割合が低かった。

国内 D8111C00002 試験において初回又は 2 回目の本剤接種後に認められた、主な局所の特定有害事象（20%以上）は注射部位疼痛及び圧痛、主な全身の特定有害事象（20%以上）は倦怠感、筋肉痛、疲労及び頭痛であり（7.1.1 項表 17）、併合解析と類似していた。また、発現時期について、日本人の結果及び併合解析の結果のいずれにおいても接種後 2 日までに最も高くなり、接種後 6～7 日までに発現割合が低下し、持続期間は短かったと考えられた。日本人における主な非特定有害事象は、感染症予防ワクチン接種時に共通して認められる一般的な事象と一致しており、ワクチン接種と一般的に関連がないと考えられる事象の種類や発現割合には、本剤群とプラセボ群の間で明らかな不均衡は認められず、併合解析における所見と一致していた。以上のように、日本人における本剤の安全性プロファイルは、併合解析で認められた安全性プロファイルと概ね同様であり、日本人に特有の安全性上の問題は認められないと考える。

#### 7.R.3.1.2 重篤な有害事象・副反応

重篤な有害事象及び副反応の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

併合解析の全接種安全性解析対象集団において、重篤な事象の発現割合は本剤群 108/12,282 例 (0.9%)、対照群 127/11,962 例（髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 72/5,744 例（1.3%）、髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群 45/5,209 例（0.9%）、プラセボ 2 回接種群 10/1,009 例（1.0%））に認められ（7.1.1 項参照）、このうち治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群 2 例（発熱（グレード 4（40.5℃））1 例、横断性脊髄炎（グレード 3）1 例）、対照群 2 例（自己免疫性溶血性貧血（グレード 2）1 例、脊髄炎（グレード 3）1 例、いずれも髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群）であった。これらの事象の転帰は、本剤群の発熱は同日に回復、横断性脊髄炎はデータベースロック時点で不明であり最終転帰は未回復、対照群の自己免疫性溶血性貧血は治験薬接種後 55 日に回復、脊髄炎はデータベースロック時点で不明であり、最終転帰は未回復であった。

重篤な有害事象として報告された免疫介在性の可能性がある神経学的兆候が 3 例に認められた（これらの事象については 7.R.3.2 項参照）。

データカットオフ時点で死亡に至った重篤な有害事象は 7 例に認められ、本剤群 2 例（治験開始後に診断された HIV 感染症患者における真菌性気道感染、遠隔転移を伴う新生物各 1 例）、髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群 1 例（頭蓋脳損傷）、髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群 2 例（COVID-19 肺炎、血液学的悪

性疾患各1例)、プラセボ2回接種群2例(損傷、殺人各1例)であった。いずれの群における死亡に至った重篤な有害事象は治験薬接種との因果関係なしと判断された。

国内 D8111C00002 試験では、治験薬の初回接種後 56 日までに、死亡は報告されなかった。重篤な有害事象はプラセボ群に1例(サブコホート D1、初回接種後、重度の子宮頸部上皮異形成)認められ、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.R.3.1.3 部分集団別の有害事象の発現状況

#### ① 年齢別

年齢別の本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

併合解析の初回 SD 特定有害事象評価対象例において、局所及び全身の特定有害事象の重症度及び発現割合は、18～64 歳と比較して 65 歳以上で低く、いずれの年齢の部分集団でも特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目接種後で低かった。また、初回 SD 安全性解析対象集団において、接種回数を問わない本剤接種後 28 日間の非特定有害事象の発現割合も 18～64 歳 (46.7%) と比較して 65 歳以上 (29.7%) で低かった。非特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、グレード 3 以上の非特定有害事象の発現割合は 65 歳以上 (1.7%) と 18～64 歳 (2.3%) のいずれでも低かった。

併合解析の全接種安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現割合は、18～64 歳では本剤群 0.8% (90 例) 及び対照群 1.0% (114 例) であり、65 歳以上では本剤群 1.4% (18 例) 及び対照群 1.3% (13 例) であった。

以上のように、本剤の安全性プロファイルは、65 歳以上と 18～64 歳で類似していた。また、日本人についても高齢の被験者では、他の年齢層の被験者と比較して有害事象の重症度及び発現割合が低かった (7.R.3.1.1②項参照)。

#### ② 国別

国別の安全性プロファイルについて、申請者は以下のように説明している。

併合解析において、特定有害事象について国別の結果で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった (表 42)。非特定有害事象の発現割合は、英国及び南アフリカ共和国と比較してブラジルで高い傾向が認められた (表 42)。

併合解析に含めた 4 試験では、一部の被験者のみが日誌を用いて各接種後 1 週間の特定有害事象を記録したが、英国 (COV001 及び COV002 試験)、ブラジル (COV003 試験) 及び南アフリカ共和国 (COV005 試験) で日誌を配布された被験者の割合は、それぞれ 36%、2%及び 93%であった。ブラジルでは、被験者の 98%ですべての有害事象が非特定有害事象として収集された結果、本剤群、対照群ともに、非特定有害事象の発現割合が他の国より高くなったと考えられる。ブラジルで本剤群又は対照群のいずれかで 3%以上に報告された非特定有害事象は本剤群で多い順に、ワクチン接種部位疼痛、頭痛、筋肉痛、発熱、悪寒、疲労及び無力症であり、南アフリカ共和国及び英国で収集された特定有害事象と一致していた。南アフリカ共和国では、特定有害事象の発現割合が英国及びブラジルと比較して低かったが、これは、日誌で収集する特定有害事象の種類と日数が異なったこと等が原因であると考えられた。COV005 試験では 5 種類の局所事象及び 5 種類の全身性事象を 7 日間収集し、COV001 試験、COV002 試験及び COV003 試験では、7 種類の局所事象及び 10 種類の全身性事象を 8 日間収集した。また、南アフリカ共和国で本剤群とプラセボ群の非特定有害事象の発現割合が同程度であったが、南アフリカ共和国では被験者の大部分に日誌が配布されたために、本剤接種から予期される副反応の徴候及び症状はほとんどが特定有害

事象として報告されていると考えられることから、接種後 7 日以降に報告された非特定有害事象は本剤とは関連性がないと考える。

表 42 併合解析における国別の治験薬接種後 7 日以内に発現した特定有害事象及び治験薬接種後 28 日以内に発現した非特定有害事象の要約（初回 SD 安全性解析対象集団<sup>a)</sup>、DCO2)

	初回接種後		2 回目接種後	
	本剤群	対照群 <sup>b)</sup>	本剤群	対照群 <sup>b)</sup>
<b>英国 (COV001、COV002)</b>	<b>N=4122</b>	<b>N=3944</b>	<b>N=4122</b>	<b>N=3944</b>
特定有害事象評価対象例数	1645	1493	932	825
局所の特定有害事象 n (%)	1343 (81.6)	871 (58.3)	535 (57.4)	375 (45.5)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	13 (0.8)	4 (0.3)	0	3 (0.4)
全身の特定有害事象 n (%)	1312 (79.8)	968 (64.8)	515 (55.3)	387 (46.9)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	145 (8.8)	18 (1.2)	15 (1.6)	8 (1.0)
非特定有害事象 n (%)	923 (22.4)	559 (14.2)	403 (9.8)	436 (11.1)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	41 (1.0)	26 (0.7)	25 (0.6)	24 (0.6)
<b>ブラジル (COV003)</b>	<b>N=5205</b>	<b>N=5209</b>	<b>N=5205</b>	<b>N=5209</b>
特定有害事象評価対象例数	100	100	82	70
局所の特定有害事象 n (%)	81 (81.0)	57 (57.0)	46 (56.1)	13 (18.6)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
全身の特定有害事象 n (%)	63 (63.0)	62 (62.0)	39 (47.6)	18 (25.7)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	8 (8.0)	1 (1.0)	0	0
非特定有害事象 n (%)	2857 (54.9)	1978 (38.0)	915 (17.6)	605 (11.6)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	115 (2.2)	81 (1.6)	37 (0.7)	25 (0.5)
<b>南アフリカ共和国 (COV005)</b>	<b>N=990</b>	<b>N=988</b>	<b>N=990</b>	<b>N=988</b>
特定有害事象評価対象例数	919	910	912	904
局所の特定有害事象 n (%)	421 (45.8)	166 (18.2)	305 (33.4)	110 (12.2)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	24 (2.6)	9 (1.0)	18 (2.0)	4 (0.4)
全身の特定有害事象 n (%)	476 (51.8)	312 (34.3)	301 (33.0)	243 (26.9)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	44 (4.8)	22 (2.4)	25 (2.7)	24 (2.7)
非特定有害事象 n (%)	180 (18.2)	164 (16.6)	170 (17.2)	160 (16.2)
グレード 3 以上 <sup>c)</sup>	10 (1.0)	9 (0.9)	4 (0.4)	11 (1.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

- a) 特定有害事象については初回 SD 特定有害事象評価対象例を評価した。
- b) COV001 試験及び COV002 試験では髄膜炎菌ワクチン 2 回接種群、COV003 試験では髄膜炎菌ワクチン+プラセボ群、COV005 試験ではプラセボ 2 回接種群とされた。
- c) グレード 3 以上の定義は 11.2 項表 56-1~3 参照

なお、本剤の人種別の有害事象発現状況について、特定有害事象の発現割合は、白人 (94.8%)、アジア人 (97.2%) 及び混血 (92.3%) で同程度であったが、黒人 (64.8%) では低かった。治験薬接種後 28 日間の非特定有害事象の発現割合は、全人種で同程度 (白人 40.4%、アジア人 41.6%、黒人 40.2%及び混血 57.6%) であった。人種間で認められた差は人口統計学的及び社会経済的差に起因するものであり、人種間で安全性プロファイルに臨床的な差はないと考える。

日本人 (国内 D8111C00002 試験) と併合解析の安全性プロファイルについては、概ね同様であった (7.R.3.1.1②項参照)。

以上より、本剤の安全性プロファイルについて、各国間で臨床的に意味のある差はないと考える。

### ③ 接種間隔別

申請者は、接種間隔別の治験薬 2 回目接種後の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

併合解析における接種間隔を 1 カ月毎に分けたときの特定有害事象発現割合は、接種間隔が 4 週未満及び 4 週以上 8 週未満の被験者において、8 週以上 12 週未満及び 12 週以上の被験者と比較して低かった (表 43)。接種間隔が短いほど特定有害事象の発現割合が減少する原因は不明であるが、集団特性の

違い等、何らかの交絡因子に起因している可能性がある。例えば、全般的に高齢者では有害事象の発現割合が低い傾向にあったが、その高齢者の多く（87.8%）は、初回接種後から6週間未満に2回目の接種を受けていた。非特定有害事象の発現割合についても、接種間隔による差はなかった。

表 43 併合解析における接種間隔別の本剤2回目接種後の有害事象発現状況の要約  
(初回SD安全性解析対象例又は全接種安全性解析対象集団、DCO2)

	接種間隔			
	4週未満	4週以上8週未満	8週以上12週以下	12週超
局所の特定有害事象 <sup>a)</sup>	75/222 (33.8)	497/1253 (39.7)	237/338 (70.1)	77/109 (70.6)
グレード3以上	4/222 (1.8)	14/1253 (1.1)	0	0
全身の特定有害事象 <sup>a)</sup>	57/223 (25.6)	511/1253 (40.8)	213/339 (62.8)	74/110 (67.3)
グレード3以上	7/223 (3.1)	24/1253 (1.9)	6/339 (1.8)	3/110 (2.7)
非特定有害事象 <sup>b)</sup>	44/282 (15.6)	965/5762 (16.7)	434/2425 (17.9)	251/1979 (12.7)
グレード3以上	1/282 (0.4)	52/5762 (0.9)	15/2425 (0.6)	11/1979 (0.6)
本剤と関連のある非特定有害事象 <sup>b)</sup>	18/282 (6.4)	559/5762 (9.7)	291/2425 (12.0)	129/1979 (6.5)

n/N (%)

a) 初回SD 特定有害事象評価対象例、b) 全接種安全性解析対象集団  
グレード3以上の定義は11.2項表56-1～3参照

以上より、接種間隔の差に基づく本剤の安全性上の懸念は特定されていないと考える。

### 7.R.3.2 注目すべき有害事象・副反応

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](https://media.tghn.org/articles/COVID-19_AESIs_SPEAC_V1.1_5Mar2020.pdf) (最終確認日:2021年4月6日))、臨床経験及び科学的関心に基づき、注目すべき有害事象が設定された(11.4項表61参照)。申請者は、注目すべき有害事象・副反応の発現状況について、以下のように説明している。

併合解析の全接種安全性解析対象集団における注目すべき有害事象の発現割合は本剤群0.9%(115/12,282例)、対照群1.3%(155/11,962例)と低かった。本剤群で発現割合が0.1%以上であった有害事象は、錯感覚、感覚鈍麻、筋力低下及びCOVID-19であり(7.R.3.2.2項及び7.R.3.4項参照)、いずれの発現割合も対照群の発現割合と同等以下であった。いずれの注目すべき有害事象についても、分類別又は基本語別の発現割合に意味のある不均衡は認められなかった。

国内D8111C00002試験において、治験薬の初回接種後56日までに、注目すべき有害事象は本剤群に1例(左手指の軽度の感覚異常、サブコホートD1、2回目接種後2日目)認められた。当該事象は、神経内科医により軽度の頸椎椎間板突出と診断され、治験薬との因果関係は否定された。本事象は初回接種後56日のデータカットオフ以降に、治験担当医師により注目すべき有害事象から取り下げると判断された。

注目すべき有害事象のうち、特に、ショック及びアナフィラキシー等の免疫反応、神経系有害事象並びに血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性有害事象について、以下のとおり検討した。疾患増強リスクについては7.R.3.4項に記載する。

#### 7.R.3.2.1 ショック、アナフィラキシー等の免疫反応

本剤接種後のショック、アナフィラキシー等の免疫反応の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

併合解析の本剤群では、初回接種後 63 日後に非重篤なグレード 2 のアナフィラキシー反応が 1 例認められた。被験者は発疹及び息切れを発現し、低血圧又は気道の問題は認められず、アドレナリン及びクロルフェニラミンの筋肉内投与による治療を受け同日回復した。当該事象発現時、被験者は抗生物質による扁桃炎の治療を実施中であった。また、事前に規定した注目すべき有害事象には含まれないものの、本剤群では、初回接種 8 日後に非重篤なグレード 2 の血管浮腫が 1 例認められた。本事象はカニを摂取した後に発現し、同日回復した。

本剤の安全性データベース（臨床、自発的及び非自発的報告並びに文献）において、海外製造販売後（国際誕生日：2020 年 12 月 29 日（英国））2021 年 2 月 5 日までに本剤と関連のあるアナフィラキシー反応（狭義）及び血管浮腫（狭義）（いずれも SMQ）、並びに過敏症（PT 基本語）で収集された事象は 75 例 85 件であった。11 例が非重篤、64 例が重篤であった。死亡例はなかった。平均年齢は 46 歳（範囲：18～90 歳）であり、71 例が女性、4 例が男性であった。

75 例中 14 例でアナフィラキシー反応が報告された。うち 7 例が Sampson 基準（J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7）に合致しており、6 例が 28～60 歳の女性であった。発症時期は、ワクチン接種日（5 例）又は接種翌日（2 例）であった。Sampson 基準に合致しなかった 7 例は Sampson 基準に合致する十分な情報はなかったものの、本剤接種との因果関係は否定されなかった。75 例のうち残りの 61 例は、情報が限られる、及び/又は他に原因のある可能性がある、又は発現時期を踏まえると急性過敏反応には該当しない事象であった。61 例中 48 例は、Sampson 基準に合致するアナフィラキシーと判断できる情報がなかった。

ショック又は循環虚脱が 3 例報告され、すべて女性であった。発症時期はすべて 0～1 日以内で、転帰は軽快 2 件、未回復 1 件で、全例が重篤であった。本剤接種との因果関係は否定されなかった。

75 例中 33 例で血管浮腫又は局所腫脹が報告され、その内訳は、血管浮腫 7 例、口唇腫脹 7 例、顔面腫脹 6 例、舌膨張 6 例、眼部腫脹 5 例、咽頭腫脹 4 例、口腔腫脹 2 例及び眼窩周囲腫脹 2 例であった。33 例のうち 27 例は接種後 2 日以内の発現であり、残りの 6 例は発現日までの期間が得られていない又は接種 4 日後の発現であった。血管浮腫 7 例のうち 4 例は接種後 24 時間以内の発現であり、21～73 歳の女性であった。これらの 7 例はすべて重篤で、1 例は生命を脅かす事象であった。

なお、海外製造販売後（国際誕生日：2020 年 12 月 29 日（英国））2 月 28 日までの情報に基づくと、アナフィラキシーに関連する報告は 522 件（ショック、ショック症状及び循環虚脱 18 件を含む）、このうち重篤例は 408 件であった。

重篤な過敏症／アナフィラキシー反応については本剤接種との間に合理的な因果関係が否定できず、本剤の重要な特定されたリスクであると考えため、添付文書等において、本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかなる者には本剤を接種すべきでないこと、及び接種に際してはアナフィラキシー様症状に対し適切な処置のとれる準備をすることを注意喚起する。

機構は、ショック・アナフィラキシー等の免疫反応について、臨床試験及び海外製造販売後における発現状況を確認し、これらについて本剤の重要な特定されたリスクとして、添付文書で注意喚起すると申請者の説明を了承した。また、本剤の接種前には、被接種者の既往歴等を確認し、接種後一定時間は被接種者の観察を行うことが望ましく、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要がある旨についても情報提供する必要があると考える。



### 7.R.3.2.2 神経系有害事象

本剤接種後の神経系有害事象の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

併合解析において、神経系有害事象及び免疫介在性の可能性がある神経学的兆候のうち、本剤群で5例以上に発現した基本語別の事象は、錯感覚（本剤群 0.3%（42例）、対照群 0.4%（51例）、以下同順）、感覚鈍麻（0.1%（15例）、0.2%（20例））、筋力低下（0.1%（7例）、0.1%（9例））であった。

重篤な事象として報告された免疫介在性の可能性がある神経学的兆候が本剤群で2例（横断性脊髄炎及び多発性硬化症）、対照（髄膜炎菌ワクチン）群で1例（脊髄炎）認められた。横断性脊髄炎及び脊髄炎は軽快し、多発性硬化症については回復が認められた。本剤群の横断性脊髄炎及び対照群の脊髄炎については因果関係が否定されず、多発性硬化症は因果関係なしとされた。

本剤群で4例、対照群で3例に顔面神経麻痺が認められた。いずれも非重篤な事象で、本剤群の3例は初回接種後（約3カ月、約80日、2日）、1例は2回目接種後21日（初回接種後51日）に発現した。いずれもステロイド治療により転帰は1例回復、3例軽快であった。

また、本剤群で重篤な第6神経麻痺（外転神経麻痺）が、2回目接種後約3カ月に認められ、転帰は未回復で、本剤との因果関係はないと判断された。

国内D8111C00002試験では、上述のとおり本剤群1例に左手指の軽度の感覚異常が発現したが、頸椎椎間板突出の症状であると診断され、本剤との因果関係は否定された。本事象は初回接種後56日のデータカットオフ以降に、治験担当医師により注目すべき有害事象から取り下げると判断された。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021/1/1～2021/2/28）に基づく、免疫介在性神経学的事象は101件報告されており、うち86件が重篤例であった。PT基本語による内訳は、神経痛54件、多発性硬化症及び末梢性ニューロパチー各8件、ギラン・バレー症候群及び感覚消失各6件、感覚障害5件、多発性硬化症再発及び横断性脊髄炎各4件、視神経炎3件、脳炎、脳症及び末梢性感覚運動ニューロパチー各1件であり、このうち重篤例は神経痛48件、末梢性ニューロパチー7件、ギラン・バレー症候群6件、多発性硬化症5件、多発性硬化症再発4件、横断性脊髄炎及び感覚消失各4件、感覚障害3件、視神経炎2件、脳炎、脳症及び末梢性感覚運動ニューロパチー各1件であった。また、これら以外の神経系障害としてPT基本語で痙攣発作77件、顔面麻痺39件、てんかん15件、顔面不全麻痺9件、全身性强直性間代性発作5件、強直性痙攣3件、ナルコレプシー2件、熱性痙攣2件、てんかん重積状態2件、間代性痙攣1件が認められ、顔面麻痺6件、顔面不全麻痺2件及びてんかん1件を除き重篤例であった。

神経学的事象に含まれる多くの事象の発現件数は文献等に基づく背景発現率から予測された件数より少なく、神経学的症状と本剤との関連性は確立されていないものの、併合解析において本剤接種後に重篤な脱髄関連事象が報告されていること等を踏まえ、添付文書等において注意喚起を行うとともに、免疫介在性の神経学的反応をRMPにおいて重要な潜在的リスクに設定する。

機構は、神経系有害事象について、申請者の説明を了承した。ただし、臨床試験及び海外製造販売後に本剤接種後に重篤な脱髄関連事象等の神経系有害事象が発現していることについては、添付文書及び資材等において情報提供する必要があると考える。

### 7.R.3.2.3 血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベント

本剤接種後の血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントの発現状況について、申請者は以下のように説明している。

併合解析において、血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントのうち、本剤群で1例以上に発現した基本語別の事象は、冠動脈閉塞（本剤群1例、対照群1例、以下同順）、虚血性脳卒中（1例、0例）、肺塞栓症（1例、1例）、血栓症（1例、0例）、一過性失明（1例、1例）、心筋梗塞（1例、1例）及び一過性脳虚血発作（1例、4例）であった。いずれも本剤との関連なしと判断された。

国内D8111C00002試験では、該当する事象の発現はなかった。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告によると、海外製造販売後2021年3月8日までに塞栓および血栓（SMQ）として収集された事象は、267例294件であり、287件が重篤、7件が非重篤であった。また3月9日以降3月10日までに2例（肺塞栓）が追加された。これら269例296件の概要は表44のとおりである。

表44 海外製造販売後2021年3月10日までに報告された塞栓性又は血栓性事象

事象名 (PT、MedDRA/J Ver.23.1)	発現件数	重篤例数
総発現件数	296	281
急性心筋梗塞	5	5
一過性黒内障	2	2
大動脈塞栓	1	1
一過性失明	3	3
脳幹梗塞	1	1
脳幹卒中	1	1
脳梗塞	1	1
脳血栓症	2	2
大脳静脈洞血栓症	4	4
脳血管発作	59	53
脳血管障害	1	1
深部静脈血栓症	18	15
両麻痺	9	8
播種性血管内凝固	1	1
塞栓性脳卒中	1	1
塞栓症	1	1
動脈塞栓症	1	1
出血性梗塞	1	1
出血性卒中	3	3
不全片麻痺	15	15
片麻痺	6	6
肝静脈血栓症	1	1
虚血性脳卒中	11	11
腸間膜静脈血栓症	1	1
不全単麻痺	10	10
単麻痺	33	31
心筋梗塞	34	34
不全対麻痺	2	2
対麻痺	1	1
不全麻痺	3	2
骨盤静脈血栓症	1	1
門脈血栓症	1	1
肺塞栓症	22	22
肺梗塞	1	1
四肢麻痺	1	1
脾臓梗塞	1	1
脾静脈血栓症	1	1
上矢状洞血栓症	1	1
血栓性静脈炎	1	1
表在性血栓性静脈炎	2	0
血栓症	3	3
一過性脳虚血発作	28	28
血管ステント閉塞	1	1

269例のうち性別は男性95例、女性166例及び性別不明8例であった。転帰は、未回復75例、回復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。転帰死亡のうち18

例の死因は心筋梗塞であり、10例は70歳以上の被接種者、5例は心疾患、大動脈狭窄、高血圧、糖尿病及び高脂血症の既往症があった。8例の死因は脳血管障害であり、全例79歳以上であった。その他の死亡例の死因は、肺塞栓／梗塞6例、脳血栓症2例、一過性脳虚血発作・リンパ増殖性障害（寛解）・無力症1例、心停止1例、脳幹梗塞・上矢状洞血栓症・頭蓋内出血・脳出血1例、死亡・大動脈塞栓1例、出血性卒中1例、死亡1例であった。これらのうち、脳卒中とその他の脳血管イベント（73件）及び静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症13件及び肺塞栓症16件）の発現件数は、いずれも文献等に基づく背景発現率から予測された件数より少なく、血栓性イベントについて何らかのパターンやリスク因子は認められなかった。

海外製造販売後に報告された深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）及び脳静脈洞血栓症（CVST）について、さらに検討した。2021年1月1日から2021年3月24日までに報告されたDVT、PE及びCVSTは、それぞれ241例、292例及び72例であった。なお、CVSTについては脳静脈血栓（CVT）に対象を広げて検索し、また、PT「脳血栓症」のうち、医学的レビューを受けた5症例も含めた。

DVTについて、性別では男性117例（48.5%）、女性122例（50.6%）及び不明2例（0.8%）であり、年齢別では20歳代11例（4.6%）、30歳代18例（7.5%）、40歳代27例（11.2%）、50歳代33例（13.7%）、60歳代61例（25.3%）、70歳代55例（22.8%）、80歳代13例（5.4%）、90歳代8例（3.3%）、不明15例（6.2%）であった。本剤接種から発現までの日数は、接種後14日以内136件、15日以上28日以内34件、29日以降17件、不明97件（重複あり）であった。転帰は、回復15件、軽快131件、未回復75件、後遺症あり6件、死亡2件、不明55件（重複あり）であった。また、転帰死亡の症例は表45のとおりであった。

PEについて、性別では男性128例（43.8%）、女性157例（53.8%）及び不明7例（2.4%）であり、年齢別では10代1例（0.3%）、20歳代12例（4.1%）、30歳代21例（7.2%）、40歳代30例（10.3%）、50歳代40例（13.7%）、60歳代62例（21.2%）、70歳代66例（22.6%）、80歳代27例（9.2%）、90歳代5例（1.7%）、不明28例（9.6%）であった。本剤接種から発現までの日数は、接種後14日以内137件、15～28日46件、29日以降32件、不明81件（重複あり）であった。転帰は、回復17件、軽快121件、未回復50件、後遺症あり21件、死亡34件、不明52件（重複あり）であった。また、転帰死亡の症例は表46のとおりであった。

CVSTについて、性別では男性15例（20.8%）、女性54例（75.0%）及び不明3例（4.2%）であり、年齢別では10歳代1例（1.4%）、20歳代12例（16.7%）、30歳代16例（22.2%）、40歳代14例（19.4%）、50歳代12例（16.7%）、60歳代4例（5.6%）、70歳代0例（0.0%）、80歳代2例（2.8%）、90歳代0例（0.0%）、不明11例（15.3%）であった。本剤接種から発現までの日数は、接種後14日以内40件、15～28日3件、29日以降5件、不明31件（重複あり）であった。転帰は、回復2件、軽快8件、未回復34件、死亡15件、不明20件（重複あり）であった。また、転帰死亡の症例は表47のとおりであった。

表 45 DVT 死亡例一覧

年齢	性別	TTO	既往歴	その他の有害事象	報告された国
60歳代	女	10	てんかん	なし	英国
80歳代	女	25	不明	肺塞栓症	英国

TTO: 本剤接種から発現までの日数

表 46 PE 死亡例一覧

年齢	性別	TTO	既往歴	その他の有害事象	報告された国
80 歳代	女	3	COVID-19 免疫	死亡、急性心不全、多臓器機能不全症候群、僧帽弁閉鎖不全症、気胸	英国
70 歳代	女	4	2 型糖尿病、脳血管発作、本態性高血圧症、甲状腺機能低下症	四肢痛、深部静脈血栓症、低血圧、末梢腫脹、呼吸困難、低酸素症	英国
80 歳代	女	不明	心筋梗塞、黄斑変性、胆嚢切除、一過性脳虚血発作、心筋虚血、胃食道逆流性疾患	COVID-19、ウイルス性胃腸炎、咳嗽、発熱	英国
40 歳代	女	不明	不明	播種性血管内凝固	オーストリア
70 歳代	女	4	不明	倦怠感	英国
70 歳代	女	2	肺塞栓症	倦怠感、嗜眠	英国
60 歳代	女	不明	歯肉出血、鼻出血、子宮頸部円錐切除	血小板減少症、大脳静脈洞血栓症、急性心筋梗塞、嘔吐、脳出血、後腹膜出血、横静脈洞血栓症、発熱、頭痛、下痢、腹痛、浮動性めまい、インフルエンザ様疾患、悪心、複視、冷汗	スウェーデン
80 歳代	男	28	血栓症、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、下気道感染、呼吸困難	頭痛	英国
60 歳代	男	6	蜂巣炎	脈拍欠損、深部静脈血栓症、痙攣発作	英国
70 歳代	男	不明	心房細動、虚血性脳卒中、片麻痺、健忘、アルツハイマー型認知症	なし	英国
80 歳代	女	9	関節リウマチ	心停止	英国
90 歳代	女	3	認知症、外傷性肺損傷、運動不能、股関節部骨折、結核、肺結核、消化性潰瘍、骨折内固定、悪液質、薬物過敏症、非タバコ使用者、子宮卵管卵巣摘除、食物アレルギー	突然死、頻脈、呼吸困難、状態悪化	クロアチア
50 歳代	男	15	2 型糖尿病、炎症、慢性副鼻腔炎、神経痛	深部静脈血栓症、心停止	英国
70 歳代	女	12	心筋虚血、転倒、慢性閉塞性肺疾患、甲状腺機能低下症、高脂血症	関節腫脹、転倒	英国
80 歳代	女	不明	不明	深部静脈血栓症	英国
70 歳代	男	22	不明	なし	英国
不明	男	不明	高血圧	血栓症	英国
30 歳代	女	不明	不明	なし	ドイツ
50 歳代	女	11	不明	出血性卒中、失語症、急性冠動脈症候群、播種性血管内凝固、昏睡、片麻痺	イタリア
70 歳代	男	10	不明	狭心症	英国
80 歳代	男	23	肺塞栓症	頭痛、疲労、発熱、悪寒、倦怠感、疲労	英国
不明	男	不明	不明	不快感	英国
60 歳代	女	14	肺塞栓症	なし	英国
70 歳代	男	2	肺塞栓症、慢性腎臓病	呼吸困難	英国
10 歳代	女	不明	肥満	なし	英国
60 歳代	男	3	心拡大、心筋虚血	心筋虚血	英国
70 歳代	男	24	高血圧、認知症、2 型糖尿病	なし	英国
80 歳代	女	2	不明	循環虚脱、胸部不快感、呼吸困難、熱感、死亡、倦怠感	英国
90 歳代	女	不明	認知症、無力症、肺塞栓症	なし	英国
70 歳代	男	23	COVID-19 疑い	COVID-19、悪心	英国
60 歳代	女	不明	大動脈瘤、高血圧、膝関節形成	突然死	英国
70 歳代	女	15	不明	なし	ラトビア
80 歳代	女	15	関節リウマチ、肺異型腺腫様過形成、変形性関節症、肺気腫、閉経後骨粗鬆症、人工心臓弁使用者、甲状腺腫、形質細胞性骨髄腫、本態性高血圧症、医療機器不具合、変形性脊椎症、2 型糖尿病、脊椎圧迫骨折、貧血、慢性心不全	呼吸困難	ラトビア

TTO: 本剤接種から発現までの日数

表 47 CVST 死亡例一覧

年齢	性別	TTO	既往歴	その他の有害事象	報告された国
40 歳代	女	9	喘息、自己免疫性甲状腺炎、椎間板突出	急性呼吸不全、歩行障害、嘔吐、四肢痛、血小板減少症、協調運動異常、痙攣発作、悪寒、頭痛、浮動性めまい、不全片麻痺、発熱	ドイツ
60 歳代	女	不明	歯肉出血、鼻出血、子宮頸部円錐切除	血小板減少症、肺塞栓症、急性心筋梗塞、嘔吐、脳出血、後腹膜出血、発熱、頭痛、下痢、腹痛、浮動性めまい、インフルエンザ様疾患、悪心、複視、冷汗	スウェーデン
不明	女	不明	不明	血小板減少症、播種性血管内凝固、静脈血栓症、動脈血栓症、凝血異常	デンマーク
30 歳代	女	7	不明	脳死、頭蓋内出血、血小板減少症	ドイツ
20 歳代	男	不明	免疫性血小板減少症、ステロイド療法、硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、片頭痛	免疫性血小板減少症、硬膜下血腫、痙攣発作、頭痛、脳死	英国
60 歳代	女	13	裂孔ヘルニア、乳汁分泌抑制、変形性関節症、胃潰瘍、耐糖能障害	脳梗塞、血小板減少症、意識レベルの低下、血栓症、頭痛	英国
40 歳代	女	11	不明	出血性脳梗塞、血小板減少症、脳血腫	ノルウェー
30 歳代	女	7	過敏症	脳浮腫、くも膜下出血、小脳血腫、播種性血管内凝固、血小板減少症	ノルウェー
50 歳代	女	10	不明	脳梗塞、脳出血	イタリア
40 歳代	女	10	不明	呼吸不全、血小板減少症、卒中の出血性変化、血栓性脳卒中、脳浮腫、胃出血、意識レベルの低下、凝固亢進、肺うっ血、点状出血、頭痛、脳圧迫、脳循環不全	ポーランド
40 歳代	女	11	高血圧、クローン病、炎症性腸疾患、子癇前症、高血圧	凝血異常、失語症、血小板数減少、脳出血、視覚の明るさ、幻覚、片麻痺、意識消失、視力障害、羞明、聴覚過敏、血栓症、頭痛、浮動性めまい	英国
不明	男	不明	脳死	血栓性血小板減少性紫斑病、頭痛、脳出血	英国
不明	女	不明	血栓性血小板減少性紫斑病、頭痛、脳出血	静脈出血	英国
60 歳代	女	9	不明	血小板減少症、筋力低下、血腫、嘔吐、浮動性めまい、傾眠	英国

TTO: 本剤接種から発現までの日数

さらに、DVT、PE 及び CVST の国内外における背景発現率について検索した結果を以下に示す。

米国において、DVT の年間発症率は 10 万人あたり 80 例であると考えられる (Chest 2012; 141 Suppl: e419S-e496S)。米国では毎年 20 万人以上が静脈血栓症を発症しており、そのうち 50,000 例が肺塞栓症を合併している。発症率は年齢とともに経時的に増加する (Chest 2016; 149: 315-52)。日本における発症数は、2006 年の厚生労働省血液凝固異常症の研究における短期アンケート調査では年間 14,674 人と推計されており、この発症率は年間 10 万人あたり 12 人となる (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))。

英国において、1997～2015 年の間に、464,046 人 (53.9%が女性) が PE と診断されて入院した (Chest 2012; 141 Suppl: e419S-e496S)。PE の年間入院数はこの期間に 2 倍以上となり、PE 発生率は人口 10 万人年あたり 50.2 例から 97.8 例に増加した。PE 発生率はすべての年齢区分で上昇しており、高齢者で増加が最も高かった。日本において、2006 年の発症数は 7,864 人と報告されており (Circ J 2009; 73: 305-9)、人口 100 万人あたり 62 人と推定される。米国における人口 100 万人あたり 500 人前後の発症数と比較すると、2006 年の人口あたりの発症数は米国の約 1/8 である (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))。日本人では急性 PTE は男性より女性に多く、60 歳代から 70 歳代にピークを有していることが報告されている (Clin Cardiol 2001; 24: 132-8)。

CVST に限定した発現率に関する報告は認められなかったものの、2011～2017 年にノルウェーの初期急性期病院の入院患者全員を対象として実施されたレトロスペクティブ研究において、年齢別及び性別

の CVT（脳静脈血栓症）の発生率 [95% CI] は、18～49 歳では男性 1.39 [0.73, 2.42] /10 万人年、女性 2.22 [1.34-3.48] /10 万人年であり、50 歳以上では男性 2.35 [1.31-3.92] /10 万人年、女性 1.86 [0.98-3.24] /10 万人年であった（Stroke 2020; 51: 3023-9）。日本における CVST の発症率に関する報告は見つからなかった。

上記の検討の結果から、現時点では新たな注意喚起は不要と考えるが、注目すべき有害事象の 1 つとして引き続き監視、評価を継続する。

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 3 月末時点）。

オーストリアにおいて本剤接種後に 2 例の血栓性事象が認められたことを踏まえ、2021 年 3 月 7 日に、オーストリア当局は同国内における本剤の接種を中断することを発表した（<https://www.basg.gv.at/en/market-surveillance/official-announcements/detail/zwischenfaelle-nach-impfung-mit-covid-19-impfstoff-von-astrazeneca>（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））。以降、他の欧州諸国でも類似の症例が報告されたことから、各国で本剤の接種を中断することとなった。

EMA の報告<sup>28)</sup>によると、2021 年 3 月 14 日時点で英国及び EU/EEA において約 2,000 万人に本剤が接種された。接種量は、英国において同年 2 月 28 日時点で約 970 万回分、EU/EEA において同年 3 月 11 日時点で 550 万回分超であった。同年 3 月 16 日時点で EudraVigilance において検索された本剤接種後に認められた血栓塞栓性イベントは 469 件（うち 276 件が英国からの報告）であり、重篤は 436 件（93%）で 59 例（13%）が転帰死亡であった。これらの多く（63%）は女性であり、平均年齢は 60 歳であった。本事象の発現数は一般集団において推定される発現数よりも少なく、本剤接種と血栓塞栓性イベントのリスク上昇の関連性を示唆する十分なエビデンスはなかった。ただし、それらの中には非常にまれな事象のシグナルも検出されており、7 件の DIC、18 件の CVST（脳静脈血栓症及び脳血栓症を含む）が報告された。うち DIC の 4 件及び CVST の 6 件は転帰が死亡であった。多くは 55 歳以下の女性で認められたが、本剤を接種された母集団の偏りを反映している可能性がある。また、多くは本剤接種から 14 日以内に認められた。これらの事象は非常にまれであり、ワクチンを接種しなかった場合の自然発生率と比較することは困難であるものの、COVID-19 流行前のデータに基づくと、14 日以内に本剤接種を受けた 50 歳未満の者から 3 月 16 日までに英国及び EEA で報告されると推定された DIC の症例数は約 2 件（実際は 5 件）であり、同様に推定された CVST の症例数は約 3.3 件（実際は 13 件）であった。なお、CVST については、EudraVigilance での調査のデータロック後に、EU/EEA 諸国からさらに 8 例の報告があったが、これらについて十分な情報は得られていない。

EMA は以上の検討を踏まえ、同年 3 月 18 日に、予備的な評価の結果、本剤が血栓性イベント全体のリスクを上昇させることは示唆されず、本剤接種のベネフィットは有害事象のリスクを依然として上回ると発表した（<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））。一方で、EMA は、本剤接種と、CVST を含む非常にまれな、血小板減少症を伴う血栓性イベントとの関連性は否定できず、さらなる評価が必要とした。医療従事者に対しては、息切れ、胸痛、下肢の腫脹、持続性の腹痛、激しい又は持続

28) EMA, Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines) ([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](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)（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））

性の頭痛、若しくは霧視が本剤接種後に認められた場合や、本剤接種数日後に接種部位を越えて挫傷（点状出血）が認められた場合は、直ちに受診するよう被接種者に指導する旨が注意喚起されている。

同年4月7日時点で、ほとんどのEU諸国は本剤の接種を再開しているが、一部の国では本剤接種の年齢制限を設け、一部の国は中断の継続を公表している。

機構は、以下のように判断した。

血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントについて、本剤との因果関係は現時点では不明であるものの、臨床試験及び海外製造販売後において本剤接種後に血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントが複数発現していること並びに発現した事象の重篤性を踏まえ、本剤の製造販売後の安全性検討事項として設定した上で、製造販売後に発現状況について調査する必要があると考える。また、海外製造販売後に報告されているこれらの事象の中にはCVST等のまれな事象もあり、これらの多くは非高齢者で認められていることも踏まえ、本剤接種後に血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントの発現が報告されていること、これらの血栓性イベントの内容、発現が認められている年齢層、発現時期（多くは本剤接種から14日以内）、初期症状等について、添付文書及び資材等において情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### 7.R.3.3 特殊な集団における安全性について

基礎疾患を有する人、高齢者及び妊婦における安全性について、以下のとおり検討を行った。

#### 7.R.3.3.1 基礎疾患を有する人における安全性

機構は、SARS-CoV-2 ワクチン接種の必要性が高いと考えられるCOVID-19の重症化リスクが高い基礎疾患を有する被接種者における本剤の安全性について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明している。

併合解析に用いた4つの臨床試験のベースライン時において、COVID-19の悪化、合併症の発現及び死亡の危険因子として、事前に設定した基礎疾患及び背景を有する被験者の情報を収集した。これらの基礎疾患には、心血管疾患（高血圧及びその他の心血管疾患を含む）、呼吸器疾患、2型糖尿病、及びBMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上が含まれる。3分の1を超える被験者（本剤群 36.5%、対照群 36.7%）がベースライン時にCOVID-19のリスク因子と考えられる基礎疾患を有していた。その主な内訳は、肥満（54.5%）、高血圧（25.5%）及び喘息（18.8%）であった。

ベースライン時に基礎疾患を有さない被験者と比較して、基礎疾患を有する被験者で、特定有害事象及び非特定有害事象の発現割合及び重症度は類似していた。なお、基礎疾患として、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎疾患又は固形臓器移植による免疫不全状態を有する被験者における本剤の安全性に関するデータは得られていないものの、安全性が一般集団と異なることを示唆するエビデンスは得られていない。

重度又はコントロール不良の基礎疾患を有する患者及び重度の免疫不全の患者における安全性情報は不足しており、安全性が一般集団と異なる可能性は否定できないことから、RMPの重要な不足情報に設定し、製造販売後の使用実態下において情報を収集し、追加の安全対策の要否を検討する。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、臨床試験に組み入れられた基礎疾患を有する被験者は比較的安定した状態であった一方、製造販売後には様々な状態の基礎疾患を有する人への接種が想定され

ることから、本剤の必要性が高いと考えられる COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患を有する被接種者における本剤の安全性について、情報収集及び評価を継続する必要がある。

#### 7.R.3.3.2 高齢者における安全性について

高齢者における安全性について、申請者は以下のように説明している。

併合解析及び国内 D8111C00002 試験の結果、本剤の安全性プロファイルは高齢者と若年成人で概ね同様であり、高齢者の方が有害事象の発現頻度が低かった（7.R.3.1.3 項参照）。

なお、併合解析に用いた 4 試験の全被験者数のうち、65 歳以上が全体の 9.4%、70 歳以上が 6.4%と、高齢者の割合が少ないこと、及び高齢者は追跡期間が他の集団より短いことから、海外使用許可取得後の安全性情報についても検討を行った。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021/1/1～2021/2/28）に基づくと、海外での承認後、高齢者において自発報告として有害事象が 14,303 件報告されており、主な副反応は表 48 のとおりである。多くの報告は一般の被接種者から報告されたものであり、医学的確認がなされていないこと、重篤性の定義も医学的確認がなされたものとは異なる可能性があること、及び高齢者の多くは既存疾患を有していることも考慮すると、臨床試験において報告された安全性プロファイルと異なる傾向は認められていない。

以上より、高齢者において非高齢者と比較して新たに安全性の懸念は認められておらず、現時点で高齢者において特定された注意を要する事象はないと考える。



表 48 海外製造販売後に 65 歳以上の高齢者で 50 件以上報告された副反応 (PT)  
(期間：2021 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日)

SOC	PT (MedDRA/J Ver.23.1)	件数	重篤例数
心臓障害	動悸	73	61
胃腸障害	腹痛	82	70
	上腹部痛	77	63
	下痢	256	204
	悪心	785	714
	嘔吐	378	322
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	126	115
	胸痛	52	45
	悪寒	1067	935
	死亡	132	131
	疲労	965	838
	冷感	167	147
	疾患	103	97
	インフルエンザ様疾患	232	197
	倦怠感	404	348
	痒痛	169	144
	発熱	1200	1014
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	190	167
傷害、中毒および処置合併症	注射に伴う反応	55	47
代謝および栄養障害	食欲減退	161	149
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	413	372
	背部痛	74	64
	筋肉痛	423	379
	四肢痛	236	180
神経系障害	浮動性めまい	341	298
	頭痛	1691	1465
	嗜眠	112	95
	錯感覚	62	53
	失神	71	62
	振戦	403	361
精神障害	錯乱状態	79	67
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	54	46
	呼吸困難	100	80
	口腔咽頭痛	51	41
皮膚および皮下組織障害	多汗症	153	134
	そう痒症	66	47
	発疹	82	40

機構は、臨床試験における安全性の結果から、65 歳以上の高齢者では局所及び全身の特定有害事象の重症度及び発現割合、非特定有害事象の発現割合は、18～64 歳と比較して低く、発現した有害事象は類似していることから、18～64 歳と比較して 65 歳以上においてさらなる注意喚起を要する事項はないと判断した。

#### 7.R.3.3.3 妊婦における安全性について

妊婦に対する安全性について、申請者は以下のように説明している。

併合解析に含まれた海外 4 試験では、妊娠中、授乳中又は妊娠を希望する女性は除外し、妊娠可能な女性は有効性の高い避妊法を継続して使用することを必須とした。併合解析の主要解析 (DCO2) 時点では、妊娠が 40 例 (本剤群 24 例、対照群 16 例) に認められた。妊娠中絶は本剤群 4 例及び対照群 3 例、自然流産は本剤群 4 例及び対照群 3 例に認められた。妊娠中の女性での本剤接種、本剤接種後に妊娠した女性及び授乳中の女性における本剤接種のデータは限られているが、すべての妊娠について、転帰が確認されるまで追跡調査を実施する予定である。なお、本剤の生殖発生毒性試験において特段の懸念は認められていない (5.5 項参照)。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021年1月1日～2021年2月28日）において152件の有害事象が報告されており、特段の懸念は認められていない。妊婦において2件以上報告された有害事象は表49のとおりであった。授乳婦における報告は確認されていない。

表49 海外製造販売後に妊婦において2件以上報告された有害事象  
(期間：2021年1月1日～2021年2月28日)

SOC	PT (MedDRA/J Ver. 23.1)	件数	重篤例数
胃腸障害	悪心	13	10
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品副作用	2	0
	悪寒	10	7
	疲労	7	5
	倦怠感	4	4
	疼痛	2	1
	発熱	17	10
傷害、中毒および処置合併症	妊娠時の母体の曝露	13	10
筋骨格および結合組織障害	関節痛	4	3
	筋肉痛	9	6
神経系障害	頭痛	14	11
	錯感覚	2	2
	振戦	3	3
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	2	2
	妊娠	2	1
呼吸器、胸部および縦隔障害	咳嗽	2	2
皮膚および皮下組織障害	多汗症	4	3
	寝汗	2	2
	発疹	3	2

なお、本邦において、妊婦又は授乳婦を対象とした試験及び製造販売後の調査は予定していないが、今後欧州における製造販売後臨床試験で検討する予定である。また、製造販売後に妊婦又は授乳婦からの有害事象報告を入手した場合は、通常的安全性監視活動として出産の転帰を含む追跡調査を行う予定である。

機構は、妊婦及び授乳婦は本申請で提出された臨床試験からは除外され、これまでの使用経験は少なく安全性情報は限られるため、重要な不足情報として設定して製造販売後に情報収集する必要があると考える。臨床試験で本剤が接種された妊婦の妊娠の転帰や製造販売後の情報から新たな知見が得られた場合には、追加の注意喚起の可否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

#### 7.R.3.4 疾患増強リスクについて

本剤接種後の疾患増強リスクについて、申請者は以下のように説明している。

本剤の初回接種及び2回目接種後のTh1に偏ったCD4反応、IgG1/IgG3抗体の生成、及び中和抗体の誘導を総合的に考えると(7.R.2.2.1.2②項参照)、本剤のVAEDリスクは非常に低いと推測される。

本剤の臨床試験では、注目すべき有害事象(11.4項表61参照)として、ワクチン接種に関連する呼吸器疾患の増悪(VAERD)を含むワクチン接種に関連する疾患増悪(VAED)を設定し、情報を収集した。VAERD/VAEDは、長期間の発熱が持続する呼吸器疾患、並びに領域が拡大する肺浸潤影、気管支間質性肺炎、壊死性細気管支炎等で特徴づけられる疾患の重症度及び病理学的変化の多様な臨床症状と定義した(J Gen Virol 2016; 97: 1489-99)。VAEDの情報収集にあたり、治験担当医師は、COVID-19に関するエピソード、特にICU入室情報、酸素飽和度、呼吸数及びバイタルサイン等の臨床検査値、酸素療法の要否、人工呼吸器の要否、画像及び血液検査の結果等を収集するよう指示されていた。

併合解析の全接種安全性解析対象集団において、主要解析（DCO2）時点で、COVID-19の有害事象に関連する基本語（COVID-19、COVID-19肺炎、COVID-19の疑い）の発現例数は、本剤15例（0.1%）は対照群36例（0.3%）と比較して数値的に少なかった。また、COVID-19の重篤な有害事象の発現例数は、本剤群2例、対照群21例（COVID-19が17例、COVID-19肺炎が4例）であった。

また、VAERDを含めたVAEDは、注目すべき有害事象（11.4項表61参照）として海外での使用許可後又は製造販売後に監視している。海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021/1/1～2021/2/28）に基づく、VAERDを含むVAEDの自発報告は43例43件であり、このうち高齢者の報告は28例、重篤は39例であった。内訳は、肺炎31件、肺臓炎3件、COVID-19肺炎2件、凝血異常2件、多臓器機能不全症候群2件、心原性ショック1件、呼吸不全1件及び肺出血1件であった。18/43例の転帰は死亡であった。8/43例はCOVID-19検査陽性（初回接種後2～26日）で、死亡は4例であり死因はCOVID-19肺炎／肺臓炎と報告された。ワクチン接種に関連するCOVID-19検査のタイミングやVAED／VAERDの評価に必要な検査に関する情報が限られていたものの、評価を行った結果、これらの報告例はVAED又はVAERDの兆候を示唆するものではないと考えられた。

現時点では、本剤とVAED／VAERDの関連性は示唆されていないため、注意喚起は不要と考える。しかしながら、本剤接種によりVAERDを含むVAEDが発現する理論上の懸念があるため、RMPにおいて重要な潜在的リスクに設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、本剤の疾患増強リスクについては、製造販売後に引き続き国内外の情報を含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに情報提供を行うことが適切と考える。

#### 7.R.3.5 海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

2021年3月27日時点で、本剤は78カ国及びWHOにおいて条件付販売承認を取得又は緊急供給の承認を取得している。同年2月28日までに116,952,960回接種分が出荷されたと推定される。主な出荷先（国又は地域）の総出荷量に対する割合は、英国10.8%、EU9.5%、北米\*0.4%、その他（韓国、オーストラリア、タイ、ベトナム、インド\*等）79.3%であった（\*は申請者のライセンスパートナーであるSerum Institute of Indiaの製剤）。

海外での使用許可後又は製造販売後の自発報告（報告期間：2021年1月1日～2021年2月28日）において、自発報告として収集された有害事象は、53,023件（既知42,320件、未知10,703件）であり、このうち死亡は374件、重篤な有害事象は41,121件（既知32,652件、未知8,469件）であった。これらのうち注目すべき有害事象については、7.R.3.2項のとおりであった。また、高齢者、妊婦及び小児における有害事象については、それぞれ7.R.3.3.2、7.R.3.3.3及び7.R.4.2.5項のとおりであった。なお、事象の新規性は最新のCCDS（20██年██月██日改訂）に基づき判断した。

5件以上報告された死亡の内訳は表50のとおりであった。死亡例では125/236例が80歳以上の高齢者であった。また、死亡例の背景として、認知症、フレイル、慢性閉塞性肺疾患、進行性悪性腫瘍、脳血管障害、糖尿病、虚血性心疾患、心不全、心房細動、てんかん、慢性腎疾患及び高血圧が重要な併存疾患又は状態として報告された。これらの被接種者の大部分は英国の高齢者又は併存疾患等のある者で

あった。現時点で、製造販売後の安全性情報から、死亡例について懸念のある特定のパターンや特定の事象の集積は認められていないと考える。

海外における使用許可後又は製造販売後に得られた情報から本剤のベネフィット・リスクプロファイルは変わらず良好であると考ええる。

表 50 海外製造販売後に 5 件以上報告された死亡の内訳  
(期間：2021 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日)

SOC	PT (MedDRA/J Ver.23.1)	件数
心臓障害	心停止	17
	心筋梗塞	13
胃腸障害	嘔吐	5
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	5
	死亡	150
	倦怠感	8
	発熱	6
	突然死	7
感染症および寄生虫症	COVID-19	13
	肺炎	10
神経系障害	脳血管発作	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	8
	誤嚥性肺炎	5

機構は、海外における使用許可後又は製造販売後の安全性情報について確認した。なお、注目すべき有害事象については、7.R.3.2 項、高齢者、妊婦及び小児における有害事象については、それぞれ 7.R.3.3.2、7.R.3.3.3 及び 7.R.4.2.5 項のとおりである。

#### 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

##### 7.R.4.1 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、機構は以下のように考える。

2021 年 4 月 6 日時点で、本邦での SARS-CoV-2 の感染者数の累計は 485,085 例、死亡者数は 9,246 例である ([https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_17903.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17903.html) (最終確認日 2021 年 4 月 6 日))。無症状者を含めた感染者数はさらに多いと推測される。年代別の感染数は 20 代が最も多く、次いで 30 代、40 代、50 代の順に多いが、死亡者数や重症者数は 60 代以上に多い (<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000716059.pdf> (最終確認日：2021 年 4 月 6 日))。

SARS-CoV-2 曝露から発症までの潜伏期間は 1～14 日間で、通常は 5 日程度で発症することが多い (<https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (最終確認日：2021 年 4 月 6 日))。また、症状が発現する前から感染性があり、発症から間もない時期の感染性が高いことが市中感染の原因とされている (新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き (第 4.2 版) (<https://www.mhlw.go.jp/content/000742297.pdf> (最終確認日：2021 年 4 月 6 日)))。

本邦では、2020 年 5 月 7 日に SARS-CoV-2 による感染症の効能・効果で抗ウイルス薬であるレムデシビルが治療薬として承認された。また、デキサメタゾン は既承認の効能・効果の範囲で使用可能であり、その他、医療現場では重症度や症状に応じて各種治療薬が用いられている (新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き (第 4.2 版)) が、これらの治療を行っても感染者数、重症例及び死亡例は増加している。また、COVID-19 との因果関係は明らかとなっていないが、一部の感染者ではウイルス消失後も、嗅覚障害、味覚障害、呼吸困難、脱毛等の症状が遷延するという報告もある (Open Forum Infect

Dis. 2020;7:0faa507.doi:10.1093/ofid/ofaa507)。本邦で感染者数の増加が続いており、医療体制がひっ迫している状況であること、COVID-19 を発症すると、重症化や死亡の転帰となる場合もあることを踏まえると、COVID-19 の発症予防は極めて重要である。

「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（令和 3 年 2 月 9 日内閣官房厚生労働省）」（[https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin\\_sesyuu.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyuu.pdf)（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））によると、「新型コロナウイルス感染症の発症を予防し、死亡者や重症者の発生をできる限り減らし、結果として新型コロナウイルス感染症のまん延の防止を図る」ことがワクチン接種の目的とされている。本邦では、2021 年 2 月 14 日に COVID-19 の予防を目的とする感染症予防ワクチンとしてコミナティ筋注（ファイザー株式会社）が「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能・効果で承認されているものの、SARS-CoV-2 感染の規模、持続的で急速な感染拡大、世界的な大流行による医療及び社会経済への影響の大きさ、並びに世界規模のワクチン接種に伴う供給量の課題から、複数種類のワクチンの迅速な供給が求められている。

本剤について、海外併合解析の結果から COVID-19 の発症予防効果が示され、国内 D8111C00002 試験で併合解析と同程度の血清中和抗体価の上昇が確認されたことから、日本人に対しても同様の COVID-19 の発症予防効果が期待できると考えられ（7.R.2 参照）、安全性及び忍容性についても承認の可否に影響する懸念はないと考えられた（7.R.3 参照）。本剤接種後の長期の有効性及び安全性や重症化抑制効果は現時点では不明であり（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、変異株に対する本剤の有効性に不確実性はある（3.R.2 参照）ものの、本剤の接種により COVID-19 の発症予防効果が期待でき、国内の発症者数の低減につながるものと期待される。

また、本剤は 2～8℃で冷蔵保管する製剤であることから、基本的に日本で使用されている季節性インフルエンザワクチン等の一般的な感染症予防ワクチンの取扱いと同様に冷蔵庫保存が可能であり、流通、配送及び保管において一般的な感染症予防ワクチンを超える特別な対応は不要である。したがって、広域に多くのワクチン接種会場で接種が可能で、接種に関わる関係者の負担を軽減できるため、本剤は COVID-19 の流行下においてワクチン接種を広く促進することに貢献すると考えられる。

以上を踏まえ、本邦において、COVID-19 に対する予防ワクチンとして、本剤を医療現場に提供する意義はあるものとする。

#### 7.R.4.2 特殊な集団に対する接種について

本剤の製造販売後には、臨床試験で組み入れられなかった様々な状態又は背景を有する人に接種されることが想定されるため、機構は以下のとおり特殊な集団に対する接種について検討を行った。

##### 7.R.4.2.1 基礎疾患を有する人

本邦において優先接種対象とされる基礎疾患及び背景として、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患、慢性腎臓病、2 型糖尿病、高血圧、BMI 30 kg/m<sup>2</sup> の肥満、免疫の機能が低下した状態等が挙げられている（[https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin\\_sesyuu.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyuu.pdf)（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））。申請者は、これらの基礎疾患及び背景を有する者に対する本剤の接種について、以下のように説明している。

本邦において優先接種対象とされる基礎疾患及び背景を有する者に、本剤を接種した際の有効性及び安全性に関する臨床試験データはほとんど得られていない。本剤の一部の臨床試験では、ベースライン時に基礎疾患及び背景（心血管疾患（高血圧及びその他の心血管疾患を含む）、呼吸器疾患、2 型糖尿病及び BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>）を有する者を組み入れており、これらの集団における有効性は全体集団で認めら

れた感染予防効果と同等で、安全性プロファイルも類似していた（7.R.2.2.1.1 項及び 7.R.3.3.1 項参照）。ただし、臨床試験では重度の疾患を有する被験者を除外したため、悪性腫瘍、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎疾患又は固形臓器移植による免疫不全状態を有する被験者等、重度の疾患を有する集団におけるベネフィット・リスクプロファイルは確認されていない。

また、本剤の臨床試験では除外された免疫不全状態の者では、一般にワクチンで予防可能な疾患の罹患率、及びその疾患による死亡のリスクが高い。一方、重度の免疫不全を有する者においては、免疫系が十分な反応を示さず、ワクチンの効果は減弱すると考えられる。免疫抑制薬の投与を受けた者を含め、免疫応答に障害を有する者において、免疫系に異常のない者と同じ免疫反応が本剤接種により誘発されるか否かは未知であり、本剤の安全性について得られているデータは限られているものの、現在のところ本剤の安全性プロファイルが一般集団と異なるというエビデンスは得られていない。

これらの者に本剤を接種した際の安全性については、製造販売後にも引き続き調査、情報収集を行う。なお、COV002 試験及び COV005 試験では、医学的に安定している HIV 陽性者を対象とし、免疫原性及び安全性を検討しており、この結果は得られ次第提出する予定である。

機構は、以下のように判断した。

本邦において優先接種の対象とされる基礎疾患等を有する者に本剤を接種したときの有効性及び安全性について、今回申請された臨床データパッケージに含まれる臨床試験成績から得られるデータは限られている（7.R.2.2.1.1 項及び 7.R.3.3.1 項参照）。一方で、これらの基礎疾患等は COVID-19 重症化のリスク因子とされ（新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き（第 4.2 版））、これらの基礎疾患等を有する者では COVID-19 の予防が重要であることから、本剤の必要性は高いと考えられる。個々の患者の状況又は状態を踏まえ、接種するベネフィットが本剤のリスクを上回ると判断された場合に本剤は接種されるものと想定される。したがって、製造販売後の調査又は観察研究、現在実施中の臨床試験における HIV 陽性者における情報等から、基礎疾患等を有する人に対する本剤接種について新たな知見が得られた場合には、速やかに情報提供する必要がある。

#### 7.R.4.2.2 高齢者

申請者は、高齢者に対する本剤接種について、以下のように説明している。

2021 年 3 月 27 日時点で、本剤は 70 カ国以上で承認されており、すべての国で 65 歳以上の高齢者を含む 18 歳以上の者における COVID-19 の予防を適応として承認されている。また、WHO から 65 歳以上の高齢者を含めた 18 歳以上の成人における COVID-19 の予防のための能動免疫獲得を目的とした緊急使用許可を受けている。なお、米国では、65 歳以上の高齢者を含む大規模（30,000 例以上）の臨床試験が実施中であり、被験者の 23 %以上が 65 歳以上である。

7.R.2.2.3 項及び 7.R.3.3.2 項で検討したとおり、併合解析及び国内 D8111C00002 試験の有効性及び安全性データ及び海外製造販売後の安全性情報から、本剤は高齢者においても有効性が期待でき、安全性についても忍容可能である。高齢者は COVID-19 の重症化リスクが特に高い集団であり、現在の COVID-19 の緊急事態において、本剤は高齢者の COVID-19 罹患リスクを低減するという公衆衛生上の目的を十分に果たすものとする。

機構は、以下のように判断した。

7.R.2.2.3 項における検討のとおり、本剤は高齢者にも有効性は期待できる。また、7.R.3.3.2 項における検討のとおり、高齢者での安全性プロファイルは他の集団と大きな差はなく、有害事象の発現割合は低く、非高齢者と比較して高齢者でさらなる注意喚起が必要な事象はないと考える。また、65歳以上の高齢者は COVID-19 重症化のリスク因子とされ(新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き(第 4.2 版))、本邦における優先接種対象であり、COVID-19 の予防が重要であることから、本剤の必要性は高いと考えられる。

#### 7.R.4.2.3 妊婦及び授乳婦

妊婦及び授乳婦は本剤の臨床試験では対象から除外されていた。臨床試験実施中の妊娠及び妊婦における安全性については、7.R.3.3.3 項に記載したとおりである。

申請者は、妊婦及び授乳婦に対する本剤接種について、以下のように説明している。

妊婦に本剤を接種したときのデータは限られているため、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には母体及び胎児の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」と注意喚起を行う。本剤の生殖発生毒性試験において特段の懸念は認められていないことから(5.5 参照)、妊婦に対して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接種することは可能と考える。また、授乳婦に本剤を接種したときのデータはないことを踏まえ、「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」と注意喚起を行う。

機構は、7.R.3.3.3 項での検討も踏まえ、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.2.4 既感染者を含む抗体陽性者

申請者は、以下のように説明している。

併合解析の結果では、有効性解析血清反応陽性部分集団における 2 回目接種後 15 日以降の COVID-19 の発症数は、SDSD+LSDSD 部分集団では本剤群 0/264 例、対照群 3/284 例、SDSD 部分集団では本剤群 0/246 例、対照群 2/271 例であった。安全性について、ベースライン時に血清反応陽性であった被験者(本剤群 366 例、対照群 387 例)は限られるが、ベースライン時の血清状態別の部分集団間で、副反応の発現プロファイル、並びに非特定有害事象のプロファイル及び重症度について、臨床的に意味のある差は認められなかった。また、ベースラインの血清状態により、本剤群と対照群の間で重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

併合解析の主要解析(DCO2)の結果、血清反応陽性集団の被験者は、接種前の時点で高いレベルの液性免疫を有していたが、本剤接種後に中和抗体価の大幅な誘導が認められた(表 51)。

表 51 併合解析における SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（シュードウイルスを用いた中和抗体分析法）  
（免疫原性解析対象集団、DCO2）

ベースラインの血清状態	測定時期	SDSD+LDSD		SDSD	
		本剤群	対照群	本剤群	
陰性	初回接種後 28日	N	2122	1569	1746
		n/N <sub>sub</sub>	801/2079	684/1536	652/1706
		GMT	<b>60.081</b>	<b>20.817</b>	<b>61.266</b>
	[両側 95%CI]	[54.91, 65.74]	[20.25, 21.39]	[55.46, 67.68]	
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	834/2079	683/1536	676/1706
		GMT	<b>180.881</b>	<b>21.721</b>	<b>174.773</b>
[両側 95%CI]		[167.07, 195.83]	[20.93, 22.55]	[159.73, 191.23]	
陽性	初回接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	26/43	25/33	25/40
		GMT	<b>1484.921</b>	<b>122.801</b>	<b>1473.330</b>
		[両側 95%CI]	[959.00, 2299.27]	[72.66, 207.54]	[934.07, 2323.93]
	2回目接種後 28日	n/N <sub>sub</sub>	26/43	21/33	25/40
		GMT	<b>1004.487</b>	<b>124.464</b>	<b>1026.915</b>
		[両側 95%CI]	[648.43, 1556.05]	[69.87, 221.73]	[652.15, 1617.04]

N=各サブグループの例数、n=評価例数

SARS-CoV-2 感染割合が上昇していること及び血清疫学調査で高リスク集団（医療従事者及び都市居住者等）の 16%超が SARS-CoV-2 に対する血清反応陽性であることに加え、この割合は大規模なワクチン接種が実施されるまで上昇し続けると予想されることを考慮すると（JAMA 2020; 9: 893-5）、既に SARS-CoV-2 に対する高い抗体価を有する被接種者においても本剤接種による免疫反応の誘導が可能であることは重要な所見である。

なお、本剤の 2 回接種による免疫原性の増強が示されていることから、併合解析の対象となった 4 試験においては、初回接種後に SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に認められた被験者についても、2 回目接種による免疫学的な潜在利益を担保するため 2 回目接種の対象から除外しなかった。各試験の規定では、被験者が 2 回目接種の前に COVID-19 を発症した場合又は無症候性で SARS-CoV-2 感染の検査で陽性である場合であっても、一定の期間を経た上で、この被験者は割り当てられた治験薬の 2 回目接種を受けることが可能とされた。併合解析において、ベースラインで血清反応陰性であり、ウイルス学的に確定された COVID-19 の後に治験薬の 2 回目接種を受けた被験者の数は、全体の 1%未満（本剤群 89/11,319 例、対照群 102/11,291 例）であり、そのうち、2 回目接種以降に SARS-CoV-2 の再感染が認められた症例はいなかった。

機構は、ベースラインの血清陽性の被験者集団において陰性の被験者集団と比較して安全性上の懸念は認められていないこと、及び実際に本剤が接種される際には接種前に血清陰性を確認する運用は現実的ではないことから、既感染者を含む抗体陽性者を接種対象から除外する必要はないと考える。

#### 7.R.4.2.5 小児

本申請の臨床データパッケージには小児を対象とした臨床試験成績は含まれていない。これまでの海外での小児への本剤接種状況について、申請者は以下のように説明している。

本剤は、いずれの国でも小児適応の承認は取得しておらず、海外製造販売後における小児接種者数は不明である。しかしながら、海外製造販売後に 18 歳未満の小児において自発報告として有害事象が 534 件報告されており、これらは適応外使用であると考えられ、報告された主な副反応は、成人で報告されたものと一致していた。5 件以上報告された副反応は表 52 のとおりであった。



表 52 海外製造販売後に 18 歳未満の小児において 5 件以上報告された副反応 (PT)  
(期間: 2021 年 1 月 1 日~2021 年 2 月 28 日)

SOC	PT (MedDRA/J Ver.23.1)	件数	重篤例数
胃腸障害	上腹部痛	5	5
	下痢	16	8
	悪心	27	16
	嘔吐	9	5
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品副作用	6	3
	悪寒	48	32
	疲労	29	15
	疾患	6	4
	インフルエンザ様疾患	10	6
	倦怠感	9	3
	疼痛	12	6
	発熱	59	24
	感染症および寄生虫症	インフルエンザ	5
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	13	7
	筋肉痛	16	11
	四肢痛	10	3
神経系障害	浮動性めまい	13	8
	頭痛	67	35
	錯感覚	7	3
	振戦	10	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	6	1
	呼吸困難	8	3
皮膚および皮下組織障害	多汗症	10	4
血管障害	末梢冷感	5	3

現在グローバルでは、0~18 歳の小児を対象に 20 年 月に試験への組入れを開始することを目標として開発を進めており、本邦においても成人での用法・用量が確定次第本剤の小児開発について検討を開始する予定である。なお、オックスフォード大学は、6~18 歳の小児を対象に本剤を接種した際の安全性と免疫応答を評価する臨床試験を開始している。

機構は、以下のように判断した。

本邦における SARS-CoV-2 の小児での感染状況について、日本小児科学会及び日本川崎病学会によると、COVID-19 は比較的軽症で、多くの場合は治療を必要としないものであり、2021 年 2 月 23 日時点で、国内において 10 歳未満の小児は約 1 万人、10 歳代の小児は約 2 万人が COVID-19 に罹患しているが死亡例の報告はないこと、及び少数ながら重症化した小児も認められるもののいずれも治療によって回復したことが報告されている(「新型コロナウイルス感染症の小児重症例について」日本小児科学会、日本川崎病学会、[http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=129](http://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=129) (最終確認日: 2021 年 4 月 6 日))。18 歳未満の小児に本剤を接種したときの有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、現時点では積極的に本剤の接種を推奨すべき対象ではないと考える。一方で、上記のとおり少数ながら重症化する小児も認められることから、小児を対象とした臨床試験を実施し、小児に対する本剤の有効性及び安全性について検討することは重要であると考えます。

#### 7.R.4.2.6 過去に本剤を含むアデノウイルスベクター製剤(ワクチン、遺伝子治療用製品等)を使用した者

- ① 本剤 2 回目接種時の抗 ChAdOx1 ベクター免疫が SARS-CoV-2 抗原に対する免疫に及ぼす影響について

申請者は、以下のように説明した。

COV001 試験において、本剤を 4 週間の接種間隔で 2 回接種された被接種者（10 例）の抗 ChAdOx1 ベクター中和抗体価の中央値〔範囲〕は、初回接種後 28 日目で 506 [321, 1246]、2 回目接種後 28 日目で 432 [181, 622] であり、2 回目接種後に抗 ChAdOx1 ベクター中和抗体価の増加は認められなかった。また、2 回目接種後 28 日目の抗 ChAdOx1 ベクター中和抗体価と抗 S タンパク質抗体価又は S タンパク質特異的 T 細胞応答の相関性を解析した結果、2 回目接種後の SARS-CoV-2 抗原に対する免疫応答は抗 ChAdOx1 ベクター免疫による影響をほとんど受けないことが示唆された。なお、今後、併合解析の免疫原性解析対象集団においても抗 ChAdOx1 ベクター中和抗体の分析が行われる計画である。

② 過去に本剤以外のアデノウイルスベクター製剤（ワクチン、遺伝子治療用製品等）を使用した者に本剤を接種した場合の有効性及び安全性について

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床データパッケージに含まれた試験のうち COV002 試験以外の臨床試験では、過去にアデノウイルスベクターワクチンの接種を受けたことがある被験者を除外し、併合解析においても過去に ChAdOx1 ベクターワクチンを接種したことがある群の被験者（COV002 試験の 11 群）は除外した。したがって、併合解析の成績からは、過去に他の ChAdOx1 ベクターワクチン又は他のアデノウイルスベクター製剤を接種したことがある被験者に本剤を接種した場合の有効性及び安全性は不明である。

一方、COV002 試験では、過去に本剤以外の ChAdOx1 ベクターワクチンを接種したことがある被験者に特化したコホート（11 群）を設定することにより、SARS-CoV-2 抗原に対する免疫応答への抗 ChAdOx1 ベクター免疫が及ぼす影響を評価している。11 群の被験者及び過去に ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴のない 18～55 歳の被験者における本剤初回接種後 28 日目の抗 S タンパク質抗体価（GMT [95% CI]）は、それぞれ 132.1 [54.55, 319.9] 及び 214.10 [156.26, 293.36] であり、11 群の被験者の抗 S タンパク質抗体価がわずかに低かった。しかしながら 4 週間の接種間隔で本剤 2 回目接種後 28 日目の抗 S タンパク質抗体価（GMT [95% CI]）は、それぞれ 679.5 [399.4, 1156] 及び 627.88 [475.82, 828.53] であり、被験者の間で類似していた。

以上のことから、本剤を 2 回接種する場合、既存の抗 ChAdOx1 ベクター免疫による影響はほとんど受けないことが示唆された。したがって、過去に本剤以外の ChAdOx1 ベクターワクチンを接種したことのある者への本剤接種は可能と考える。

機構は、以下のように判断した。

申請者の説明に加え、免疫原性解析対象集団において SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が 2 回目接種後に増加してブースター効果が認められていることも踏まえると（7.R.2.2.1.2 参照）、2 回目接種後の S タンパク質に対する免疫応答への抗 ChAdOx1 ベクター免疫が及ぼす影響は限定的であると考えられる。ただし、抗 ChAdOx1 ベクター免疫が本剤の有効性、免疫原性及び安全性に及ぼす影響に関する情報は限られること、また、過去に本剤以外のアデノウイルスベクター製剤を使用した者に対する本剤の接種経験はほとんどないことを踏まえると、製造販売後にも引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、追加の注意喚起の要否を検討する等、適切に対応する必要がある。

#### 7.R.5 効能・効果について

申請時の効能・効果は、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とされていた。

機構は、併合解析の結果、本剤の COVID-19 に対する発症予防効果が示され、国内 D8111C00002 試験の結果、併合解析と同程度の血清中和抗体価の上昇が確認されたことから、日本人に対しても同様の COVID-19 の発症予防効果は期待できると判断し（7.R.2 参照）、安全性について本剤は忍容可能と判断した（7.R.3 参照）。したがって、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」の記載、既承認の SARS-CoV-2 ワクチン及び他の感染症予防ワクチンの効能・効果等を踏まえると、本剤の効能・効果は、申請時の効能・効果のとおり、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することが適切と判断した。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請時の用法・用量は、「通常、成人には、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。」とされていた。

機構は、以下の検討の結果、本剤の用法及び用量は「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。」とすることが適切と判断した。また、用法及び用量に関連する注意において、「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。」と注意喚起することが適切と判断した。

本剤の用法・用量については、専門協議での議論及び現在実施中の米国 D8110C00001 試験の速報結果も踏まえて、最終的に判断したい。

##### 7.R.6.1 用量及び接種回数について

本剤の用量及び接種回数の設定について、申請者は以下のように説明している。

本剤の臨床試験では、異なる導入遺伝子を発現する ChAdOx1 ベクターワクチン及び他の類似のアデノウイルスベクター（ChAd63 ベクター等）ワクチンの臨床経験における以下のような結果に基づいて用法・用量を選択した。

- 関連ベータコロナウイルスである MERS-CoV の完全長スパイクタンパク質を発現する ChAdOx1 ベクターワクチンを用いた第 I 相試験では、3 用量（ $5 \times 10^9$  vp、 $2.5 \times 10^{10}$  vp 及び  $5 \times 10^{10}$  vp）の評価が実施され、いずれの用量でも 1 回接種後の忍容性は良好であり、すべての接種群で IgG 反応は増強され、接種後約 28 日に最高値に達した（Lancet Infect Dis 2020; 20: 816-26）。 $5 \times 10^{10}$  vp の用量では中和抗体が増加したが、より低用量ではベースラインからの明らかな増加は認められなかった。
- 同じプラットフォーム技術を用いた異なる導入遺伝子を発現する ChAdOx1 ベクターワクチンにおけるデータから、 $5 \times 10^{10}$  vp の用量の免疫原性が高いことが示された（PloS One 2012; 7: e40385、Vaccine 2009; 27: 3501-4 等）。
- 接種回数について、初回接種後に異種ワクチンを追加接種することによりアデノウイルスベクターに対する免疫反応が高まることは知られている（Zabdeno: EPAR-Public assessment report. EMA/323670/2020. 28 May 2020.1）が、アデノウイルス 5 型を用いたエボラワクチンによる同種ワクチンの 2 回接種でも、細胞性及び液性免疫反応の両方が増強され、2 回接種後の幾何平均抗体価が 1 回接種後の約 9 倍に上昇した（Lancet Glob Health 2017; 5: e324-34）。

さらに、併合解析に含まれていた 4 試験については、先行する COV001 試験 3 群において本剤の 2 回目の接種後（4 週間間隔）に免疫原性の増強が認められたため（Nat Med 2021; 27: 279-88、Lancet 2020; 396: 466-78）、本プログラム全体として 2 回接種を行うことが決定された。

機構は、以下のように判断した。

併合解析の主要な解析対象とされた SDSD+LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団において、本剤の有効性が示されており、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団においても同様の結果が示されている（7.R.2.2.1 項参照）。主要な解析において、SDSD レジメンと LSDS レジメンを同様に扱ったことについて大きな問題はなかったこと（7.R.2.2.1.2 項参照）も踏まえると、本剤の 1 回あたりの用量を SD である  $5 \times 10^{10}$  vp とした上で、2 回接種する用法・用量とすることは妥当と考える。

なお、LD ( $2 \sim 2.5 \times 10^{10}$  vp) については、併合解析は LD の有効性を検証する目的で計画されたものではなく、LSDS を接種された部分集団での有効性の評価は、探索的な位置付けの評価に過ぎないことを踏まえると、用法・用量には含めないことが適切であると考えられる。

#### 7.R.6.2 接種間隔について

接種間隔を 4～12 週間と設定したことについて、申請者は以下のように説明している。

併合解析の各試験の治験実施計画書で規定された 2 回の接種の間隔は、4 週間から 12 週間と試験間及び接種レジメン間で異なっていた。中間解析 (DCO1) 及び主要解析 (DCO2) の結果に基づき、接種間隔による免疫原性及び有効性への影響を評価したところ、4 週以上の接種間隔で有効性が得られることが確認され、さらに 4 週間から 12 週間までの範囲で接種間隔の延長に伴い 2 回目接種後の中和抗体価が上昇する傾向が認められた（7.R.2.2.2 項参照）。また、併合解析結果において安全性の懸念は特に認められていない（7.R.3.1.3 項参照）。上記を踏まえ、本剤は、4～12 週間の間隔において 2 回筋肉内に接種することが適切と判断した。

なお、本剤の暫定的使用が許可されている英国及び条件付き承認がなされている欧州において、本剤の接種間隔はいずれも「4～12 週」と推奨されている。WHO は本剤の接種間隔を「8～12 週」として推奨しているが（[https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-AZD1222-background-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-background-2021.1)（最終確認日：2021 年 4 月 6 日））、これは、主要解析 (DCO2) 時点の SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団での VE に基づくものと考えられる。加えて、WHO は、国によってはワクチン供給可能量に限界があるという懸念から、接種間隔を長くすれば、ワクチンの供給量に制限がある国でも、より多くの人々にワクチンの初回接種を行うことが可能になることも考慮して、推奨接種間隔を選択したものと考えられる。

機構は、本剤の臨床データパッケージに含まれた試験について、治験実施計画書における接種群ごとの初回接種後の接種間隔の規定（許容期間）及び設定根拠、並びに群ごとの目標症例数及び実際に有効性解析対象とされた例数について説明した上で、併合成績に含まれた試験での実際の接種間隔の分布を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

接種群ごとの初回接種後の接種間隔の規定、並びに群ごとの目標症例数及び実際に有効性解析対象とされた例数は、表 53 のとおりであった。

当初は本剤の接種回数を 1 回とする予定であったが、サル攻撃試験（3.1.3 項参照）及び COV001 試験 3 群において 2 回目の接種後（4 週間隔）に免疫原性の増強が認められたため（7.R.6.1 項参照）、本プログラム全体で 2 回接種を行うことが決定された。接種間隔について、A 型肝炎ウイルスワクチン等でみられるように、接種間隔が長い方が免疫の成熟度が高まることが示されているものの、多くの感染症予防ワクチンは接種間隔を 4 週間として接種されている。よって、世界的な大流行の際は速やかに免疫を誘導できるワクチン接種法の導入が好ましいことも踏まえ、物流面での制約がない限り、初回接種と 2

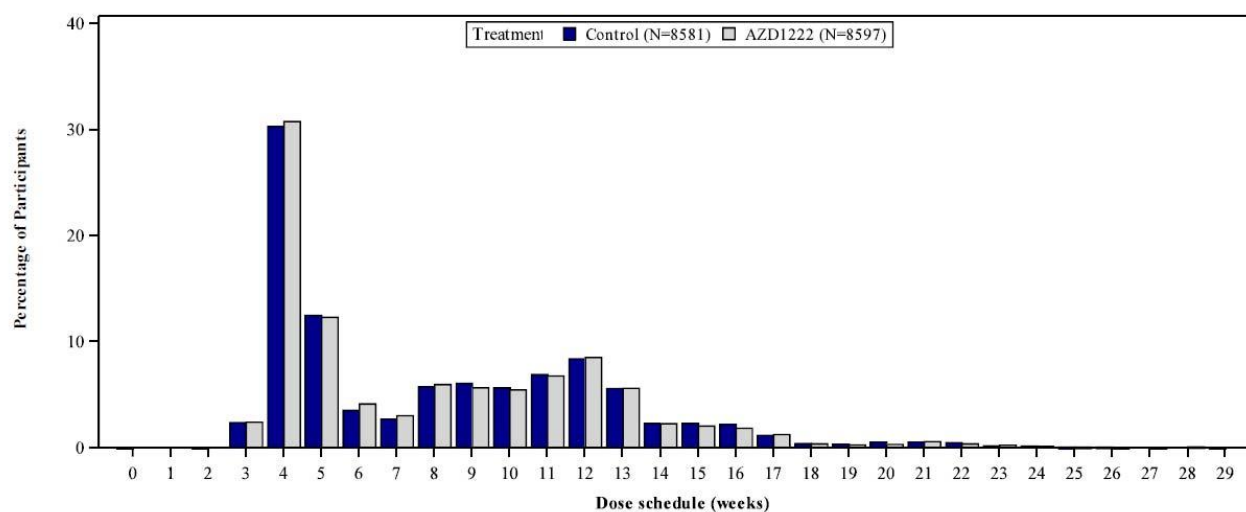
回目接種の標準的な接種間隔を 4 週間と設定したいと考えていた。そのため、COV002 試験の一部の群や COV005 試験等については、接種間隔を「4 週」と設定した。

一方で、より早期に開始となっていた試験群においては、2 回目接種導入決定の遅れ、及び物流面の制約による製剤供給の遅れにより、4 週間隔で 2 回目接種を行うことが不可能なことも多く、製剤の供給状況や流通上の問題により実施可能性に基づき設定した。

表 53 併合解析の対象とされた試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験）及び国内 D8111C00002 試験における接種群ごとの初回接種後の接種間隔の規定等

試験	治験実施計画書に規定された接種間隔（許容範囲）	接種群（SDSD+LSDSD 有効性解析対象集団のみ、対照群含む）	目標被験者数（合計）	併合解析の解析対象者数（SDSD+LSDSD 有効性解析対象集団）
COV001	8 週（7～10 週）	2c, 2e	最大 30 例	17 例
	4 週以上	2f, 2g, 4c, 4d	最大 930 例	724 例
COV002	4 週（4～6 週）	9-a1, a2, 10-a1, a2	2000 例	1592 例
	4 週以上	4-c1, c2, 6-b1, b2	最大 9450 例	6615 例
COV003	4～12 週（4～14 週）	1c, 1d	最大 10300 例	6753 例
COV005	4 週（3～5 週）	1, 2a, 2b	1970 例	1477 例
国内 D8111C00002	4 週（±2 日）	すべて	256 例	-

また、併合解析の有効性解析対象とされた SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団において、実際の試験における接種間隔は図 4 のとおりであった。



Number of Subjects

Control: n=	1	0	1	201	2599	1069	302	230	491	519	484	591	718	478	196	195	186	100	32	27	44	45	38	14	12	3	4	0	0	1
AZD1222: n=	0	0	0	206	2644	1055	354	259	511	484	466	580	730	480	194	175	157	106	30	21	26	49	30	20	9	3	2	1	5	0

Percentage

Control:	0.01	0	0.01	2.34	30.29	12.46	3.52	2.68	5.72	6.05	5.64	6.89	8.37	5.57	2.28	2.27	2.17	1.17	0.37	0.31	0.51	0.52	0.44	0.16	0.14	0.03	0.05	0	0	0.01
AZD1222:	0	0	0	2.40	30.75	12.27	4.12	3.01	5.94	5.63	5.42	6.75	8.49	5.58	2.26	2.04	1.83	1.23	0.35	0.24	0.30	0.57	0.35	0.23	0.10	0.03	0.02	0.01	0.06	0

図 4 主要解析（DCO2）時点での併合解析対象集団（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験及び COV005 試験）における接種間隔ごとの接種例数（SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）

機構は、予定用法・用量において接種間隔の上限を 12 週とした理由を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

接種間隔の上限については、4～12 週間の接種間隔で 2 回目接種を行った場合の本剤の VE の確実性、及び 12 週を超える接種間隔に関する情報が限られていることの両面を主に考慮して 12 週間と設定した。

併合解析の主要な有効性の解析である中間解析 (DCO1) の結果から、2 回接種 (SDSD 又は LDSD) を受けたベースライン時の血清反応陰性例における 2 回目接種後 15 日目以降の VE [両側 95.84% CI] は 70.42% [54.84, 80.6] であり、本剤の COVID-19 に対する予防効果が確認された。また、SD を 2 回接種した (SDSD) 被験者集団及び SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性 ITT 解析対象集団のいずれにおいても同様の VE (それぞれ、62.10%及び 69.13%) が示されていることから、本解析の結果が裏付けられている。さらに、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団を対象とする接種間隔 4～12 週間の解析でも VE [両側 95% CI] は 60.86% [36.61, 75.84] と一貫した結果が得られている。

なお、SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (DCO1) における VE に対する接種間隔の影響を探索的に解析した結果から、接種間隔が 12 週間を超えた場合、推定される VE の頑健性が低下することが示唆された。当該解析では、接種間隔 30 日から 100 日まで 1 日ごとに、各日数に対して接種間隔がその日数以上であった被験者を対象としてブートストラップ法による無作為復元抽出を 1,000 回実施し、抽出した標本から VE 及びその信頼区間を求めた (図 5)。接種後約 12 週以降については、症例数が大幅に減少し、信頼区間が非常に広くなった。そのため、現時点では 12 週を超える接種間隔の妥当性を示す十分なデータは得られていないと考えている。

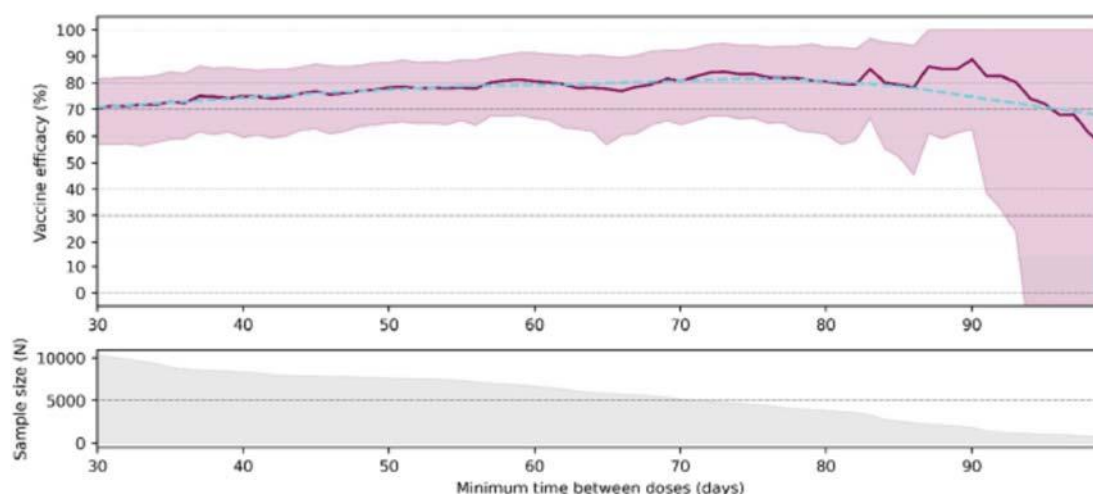


図 5 各接種間隔における VE (中央値) の探索的解析 (SDSD+LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO1)  
実線：VE の中央値の個々の値、破線：平滑化した中央値の線、網掛け領域：経験的 95% CI

さらに、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団を対象として、治験薬初回接種後 22 日以降 2 回目接種までに発症した COVID-19 確定例について探索的に検討した。追跡期間は初回接種後 22 日から 2 回目の接種までとし、2 回目の接種を受けなかった被験者についてはデータカットオフ時点、試験中止時、又は COVID-19 の発現時までとした。初回接種後 22 日から 2 回目の接種までの VE は表 54 のとおりであり、SDSD による本剤の 2 回接種完了後の VE [両側 95%CI] (63.09% [51.81, 71.73]) (DCO2) と同程度であった。

表 54 治験薬初回接種後 22 日以降 2 回目接種までの COVID-19 確定例に基づく VE  
(初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団、DCO2)

	本剤群	対照群
例数	9335	9312
イベント数 (%)	32 (0.34)	82 (0.88)
VE [両側95%CI] *1	60.99 [41.37, 74.05]	

\*1: 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

以上のことから、2 回目は 4~12 週間隔で接種可能と考えた。

機構は、以下のように判断した。

本剤の開発においては、パンデミックの状況下で、複数の臨床試験を同時に進行させ、得られた情報に基づき本剤の用法・用量を含めて試験計画が随時変更されたことに加え、製剤の供給や物流に伴う制限から、結果的に、併合解析において本剤の有効性の解析対象となった集団における接種間隔は本剤群で 3~28 週と非常に幅広いものとなった。また、申請者及びオックスフォード大学は、本剤 2 回接種時の接種間隔として当初 4 週を想定していたものの、併合解析では、本剤を 4 週以上の接種間隔で接種した際に接種間隔の延長に伴い VE が上昇する可能性が示唆されている。本来であれば、より最適化された接種間隔で本剤の有効性を検証するための試験を計画、実施すべきであったと考えるものの、パンデミック下での開発に伴う上記のような制限を踏まえると、併合解析に含まれた一連の臨床試験の実施に際して上記の方針を取ったことはやむを得ないものとする。

併合解析においては、上記のように様々な接種間隔で本剤を接種された被験者が存在しているものの、本剤群の約 82%の被験者において 4~12 週の接種間隔で接種されている (図 4)。さらに、有効性の主要解析対象とされた SDSA+LDSA 血清反応陰性有効性解析対象集団に加えて、接種間隔 4~8 週及び 9~12 週のいずれの部分集団においても本剤の有効性が示唆されていること (7.R.2.2.2 項参照)、国内 D8111C00002 試験の日本人被験者においても 4 週の接種間隔で本剤を接種することにより、併合解析の接種間隔が 4~8 週の部分集団と同程度の中和抗体価が得られていること (7.R.2.2.1.3 項参照)、並びに本剤を 4~12 週の接種間隔で接種された被験者集団における安全性及び忍容性について全体集団と比較して大きな懸念は認められていないこと (7.R.3.1.3③項参照) を踏まえると、接種間隔の上限を 12 週とした上で、接種間隔を「4~12 週」とすることは可能と考える。なお、今般のようなパンデミックの状況下においてはできるだけ短期間に免疫を誘導することが好ましいと考えられることも踏まえると、12 週を超える接種間隔を設定することについて適切性は見出せず、本剤については用法・用量に定められた接種間隔の範囲で 2 回の接種を行うことが重要であるとする。

なお、国内 D8111C00002 試験で認められた中和抗体価は併合解析の接種間隔 4~8 週の部分集団の中和抗体価と同程度であった一方で、併合解析において、探索的な結果ではあるものの接種間隔別の VE の部分集団解析において接種間隔の延長に伴い VE が上昇する傾向が示唆されていること、中和抗体価についても同様の傾向が認められること (7.R.2.2.2 項参照) 等を踏まえると、本剤について最大の効果を得るためには上限 12 週を超えない範囲で 8 週以上の間隔において接種することが望ましいと考える。

### 7.R.6.3 接種対象年齢について

本剤の接種対象年齢について、機構は以下のように判断した。

本剤の臨床データパッケージに含まれる臨床試験で組入れ対象とされた被験者の年齢は、国内 D8111C00002 試験で 18 歳以上、海外 COV001 試験で 18~55 歳、COV002 試験で 18 歳以上、COV003 試

験で 18 歳以上及び COV005 試験で 18～65 歳であった。55～65 歳の成人及び 65 歳以上の高齢者の被験者数は限られるものの、7.R.2.2.3 項、7.R.3.3.2 項及び 7.R.4.2.2 項における検討内容を踏まえると、本剤の接種対象年齢は 18 歳以上とすることが適切と考える。

以上より、本剤の用法及び用量に関連する注意において、接種対象者として「本剤の接種は 18 歳以上の者に行う。」と記載することが適切と考える。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本剤の長期データを含む日本人の安全性について、製造販売承認時までには得られる情報は限定的であること等から（7.R.3 参照）、本剤の最終接種 12 カ月後までの安全性を検討することを目的とした一般使用成績調査を実施する予定である。調査対象は、「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）」（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、調査予定例数：臨時接種の対象となるワクチンについて各 10,000～20,000 例）に参加する被接種者のうち、本剤の最終接種 12 カ月後までの追跡調査への参加に同意するすべての被接種者とし、ショック・アナフィラキシー、免疫介在性の神経学的反応、及び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）を安全性検討事項として設定する。観察期間は、本剤の最終接種 28 日後（先行するコホート調査の観察期間終了日）の翌日から最終接種 12 カ月後（11 カ月間）とする予定である。

また、本剤の臨床試験で十分な安全性情報が得られていない、高齢者を含め 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（7.R.3.3.1 及び 7.R.4.2.1 参照）を対象に、本剤接種後の安全性を検討する特定使用成績調査（観察期間：本剤初回接種日（1 日目）から最終接種後 28 日まで）を実施する予定である。調査予定例数については、対象となる COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる者への接種時期が限定されることから、実施可能性の観点も踏まえて 1,000 例（安全性解析対象症例として）と設定し、調査対象者のうち、重症化リスクが特に高いと考えられる高齢者（7.R.4.2.2 参照）を一定例数組み入れる予定である。

上記の調査における検討に加え、本剤承認後に国内 D8111C00002 試験から切り替えて実施する製造販売後臨床試験、並びに COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、COV005 試験及び D8110C00001 試験のフォローアップ等の情報も踏まえて本剤の長期の安全性等を検討する予定である。

また、本剤の適正使用を促し安全性の確保を図るため、追加のリスク最小化活動として、本剤の副反応集計一覧を一定期間毎に作成し、医療従事者に提供する予定である。

機構は、本剤接種後に血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性イベントが認められていることから（7.R.3.3 参照）、当該事象についても安全性検討事項として設定し、製造販売後調査において発現状況を確認する必要があると考える。また、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、製造販売後調査計画の詳細については適宜再検討する必要があると考える。

製造販売後の検討事項については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 8. 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

現在、審査中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。



## 9. 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

### 9.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

### 9.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は報告（2）で報告する。

## 10. 特例承認に係る報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。複数種類の COVID-19 の予防を目的とするワクチンの迅速な供給が求められている現状において、本品目を医療現場に提供する意義はあると考える。また、機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 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 <sup>10</sup> vp (qPCR) █████ 社製剤 <sup>a)</sup>	LD	COV002 試験・1、2 及び 4 群
2.5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) █████ 社製剤 <sup>b)</sup>	LD	COV001 試験・2d 群
3.5～6.5×10 <sup>10</sup> vp █████ 社製剤 <sup>c)</sup>	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 <sup>10</sup> vp (Abs 260) █████ 社製剤 <sup>d)</sup>	LD	COV002 試験・1a3、1b1、2a1、2a3、2b1、4a1、4b1、4b2、4c1、5a1 及び 5a3 群
5×10 <sup>10</sup> vp (qPCR) █████ 社製剤 <sup>e)</sup>	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 <sup>10</sup> vp █████ 社製剤 <sup>f)</sup>	SD	COV005 試験・1、2a、2b 及び 3 群
5×10 <sup>10</sup> vp █████ 製剤 <sup>g)</sup>	SD	COV001 試験・1a、2a、2c、2d、2f、3、4a、4c 及び 4d 群

- a) SD (5×10<sup>10</sup> vp) の約半量であったことから、LD とされた。
- b) 2.5×10<sup>10</sup> 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 3.5～6.5×10<sup>10</sup> vp (5×10<sup>10</sup> 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 (5×10<sup>10</sup> vp) であったが、実際の接種量は █████ 社 qPCR 法によって測定した 2.2×10<sup>10</sup> vp であり、LD とされた (11.5 項参照)。
- e) qPCR 法による測定で 5×10<sup>10</sup> 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 2×10<sup>10</sup> 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 5×10<sup>10</sup> 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、5×10<sup>10</sup> 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 <sup>a),b)</sup>	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 <sup>a),b)</sup>	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 <sup>a)</sup>	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) <sup>b)</sup> (°F) <sup>b)</sup>	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) <sup>c)</sup>	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	①3 群の 2 回目接種として低用量 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) を導入 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 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 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日) ③3 群の 2 回目接種量を $5 \times 10^{10}$ vp に戻す ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日) ④2 群の一部の被験者に対し 2 回目接種を追加 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日) ⑤2 及び 4 群の全被験者に対し 2 回目接種を追加 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日)	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 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 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	①4 群を追加し、被験者数を 500 例から 1112 例に増加 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 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 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日)	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。 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 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	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 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 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 ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 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） ( <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 版、20 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">■</span> 日)	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>③4 及び 6 群に 2 回目接種を追加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>④1a、2a 及び 5a 群に対し 2 回目接種を追加 ( 版、20 年 月 日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>②2 回目接種の免疫原性データを収集するため。</li> <li>③④COV001 試験 3 群の免疫原性の中間結果から、1 回目接種と比較して 2 回目接種で中和抗体価が改善することが示されたため。</li> </ul>
接種群	<ul style="list-style-type: none"> <li>①5 群の追加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>②4 群に組み入れる被験者数を減少 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>③6 群の追加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>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)</li> <li>⑤5d 群 ( 社の製剤に関するロット比較群) を追加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>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)</li> <li>⑦11 群の追加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>⑧12 群 (HIV 陽性の被験者) を追加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>⑨3 群の削除 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>⑩5e 及び 5f 群の追加 ( 版、20 年 月 日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①COV001 試験に用いた製剤との比較のため。</li> <li>②LDSD 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 SDSA を接種する 6 群を設定するため。</li> <li>③異なる製造所の製剤を比較するため。</li> <li>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)。</li> <li>⑤追加した製造所の製剤について比較するため。</li> <li>⑥56 歳以上の被験者の有効性を評価するため。</li> <li>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。</li> <li>⑧HIV 感染者における安全性及び免疫原性を検討するため。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
症例数	<ul style="list-style-type: none"> <li>①5,000 例から最大 10260 例に増加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>②被験者数を最大 10560 例まで増加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>③全体の被験者数を 12330 例に増加 ( 版、20 年 月 日)</li> <li>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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>②組入れ基準を明確にするため。</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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&amp;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。</li> <li>②③症例を最大限特定するため。</li> <li>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。</li> </ul>

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例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治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](https://media.tghn.org/articles/COVID-19_AESIs_SPEAC_V1.1_5Mar2020.pdf) (最終確認日：2021年4月6日))、臨床経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くなる疾患である。血小板数の正常範囲は 150000~450000/ $\mu$ 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、発熱が長引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 <sup>a)</sup> 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、グレーブス又はバセドウ病)、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変を含むギラン・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、イートン・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、チャープ・ストロウス症候群 (アレルギー性肉芽腫性血管炎)、パージャール病、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、特発性肺線維症、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  $5 \times 10^{10}$  vp (qPCR 法では  $2.2 \times 10^{10}$  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  $5 \times 10^{10}$  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  $5 \times 10^{10}$  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))<sup>29)</sup>。

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、の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 <sup>a)</sup>	重要な潜在的リスク <sup>b)</sup>	重要な不足情報 <sup>c)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・血小板減少症を伴う血栓症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫介在性の神経学的反応</li> <li>・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)</li> <li>・血栓症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・妊婦又は授乳婦に接種した際の安全性</li> </ul>
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"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査（長期追跡調査）</li> <li>・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）</li> <li>・製造販売後臨床試験 [国内 D8111C00002 試験]</li> <li>・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</li> <li>・米国 D8110C00001 試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> <li>・一般向け資材（パキ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</li> <li>・副反応発現状況の定期的な公表</li> </ul>

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 <sup>a)</sup> 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 <sup>1)</sup>	-90℃～ -55℃	製法 c <sup>3)</sup>	1	7 カ月 <sup>5)</sup>	[ ]製容器	
			1	6 カ月		
			1	5 カ月 <sup>6)</sup>		
	5±3℃ <sup>2)</sup>	製法 d <sup>4)</sup>	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 <sup>1)</sup>	5±3℃、倒立	製法 c <sup>2)</sup>	製法 C <sup>4)</sup>	3	6 カ月 <sup>6)</sup>	ガラス製バイアル、 プロモプチルゴム栓
		製法 d <sup>3)</sup>	製法 D <sup>5)</sup>	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)	ウシ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 <sub>2</sub>	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- $\gamma$	Interferon-gamma	インターフェロン $\gamma$
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 $2 \times 10^{10}$ vp、 $2.2 \times 10^{10}$ vp 又は $2.5 \times 10^{10}$ 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 <sub>2</sub>	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 $5 \times 10^{10}$ 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 <sub>2</sub>	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- $\alpha$	Tumor necrosis factor - alpha	腫瘍壊死因子 $\alpha$
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
$\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\beta$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\gamma$	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
$\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\beta$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\gamma$	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
$\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\beta$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\gamma$	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
$\alpha$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\beta$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\gamma$	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 <sup>注</sup>	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TON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

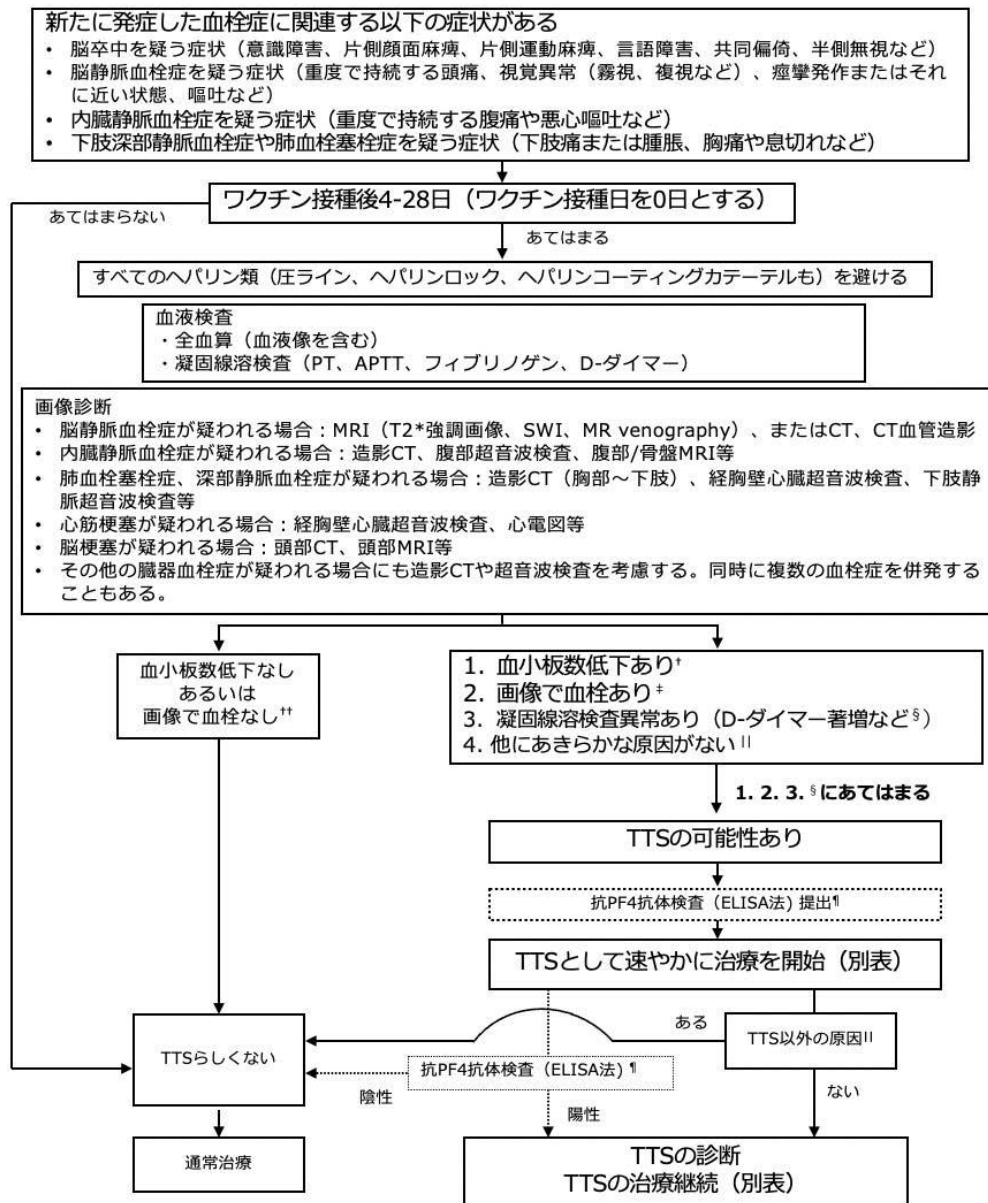
本手引き作成時点で、ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）の診断と治療に関する確立したエビデンスは存在しない。本手引きは、主にアストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の TTS において、海外の症例の報告や病態が類似した疾患の診療を参考に作成した。今後の海外や国内からの報告によって本手引きの内容が変更になる可能性がある。患者の治療においては、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。

## 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
$\alpha$ 2PI	$\alpha$ 2-Plasmin Inhibitor	$\alpha$ 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- $\alpha$ 2-plasmin Inhibitor Complex	プラスミン $\alpha$ 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/ $\mu$ L以下	3万~5万/ $\mu$ L	5~10万/ $\mu$ L	10万/ $\mu$ L以上
1) 免疫グロブリン静注療法 <sup>‡‡</sup> (高用量IVIg、1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する <sup>‡‡</sup>			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 <sup>§§</sup>	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 <sup>   </sup>	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 <sub>T</sub> -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 $\gamma$ 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  $\beta$ 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 $\gamma$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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ヵ月間の継続が妥当とされているが、症例によっては3ヵ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。

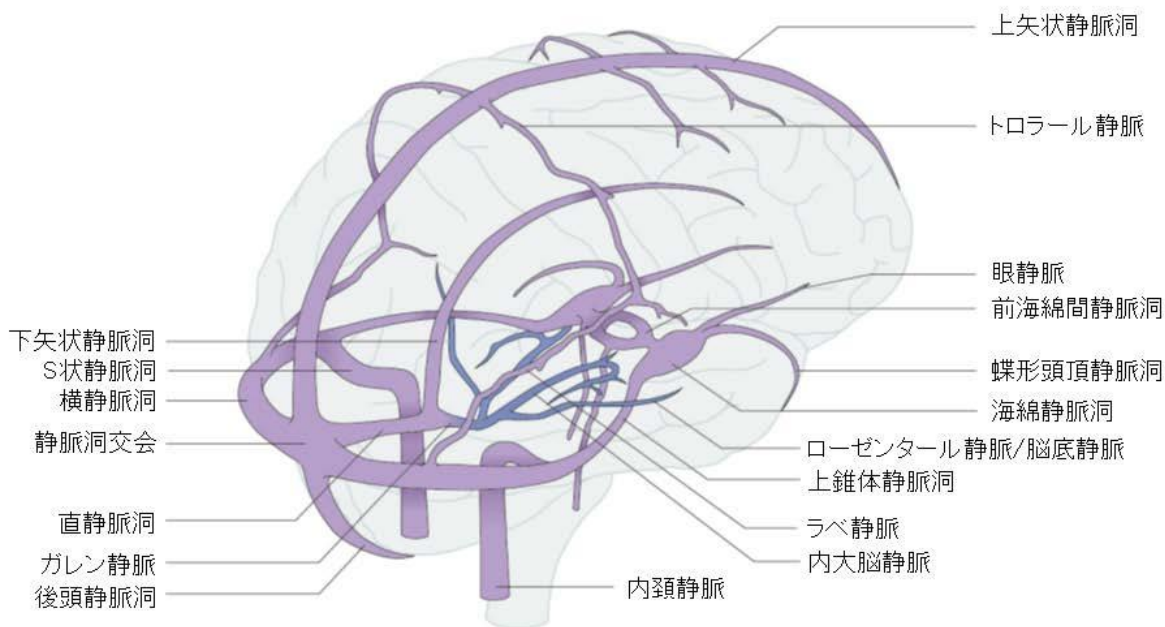
TTS は新しい概念の病態であり、確定診断のための抗体検査（ELISA 法）の導入、治療の候補薬の保険収載、さらにはワクチンとの因果関係の解明など、多くの課題が残されている。今後、新たな知見が加わる度に、本手引きは改訂していく予定である。読者には最新版を参照されたい。

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

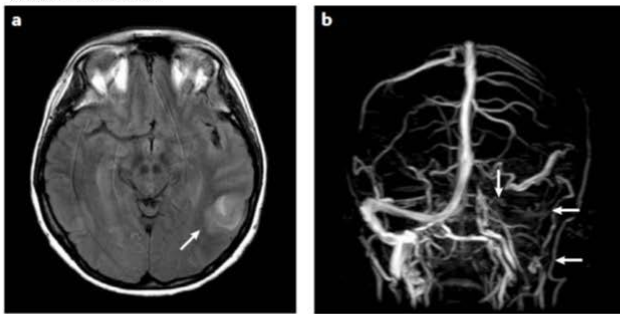
##### 脳静脈血栓症の臨床症状

- 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

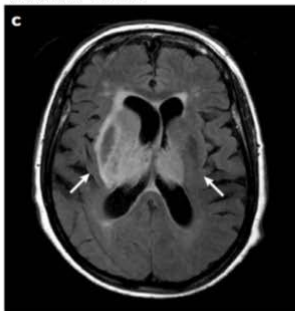


脳実質病変を伴う脳静脈血栓症のMR画像

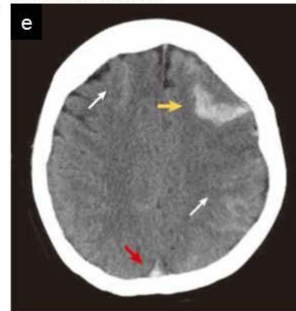
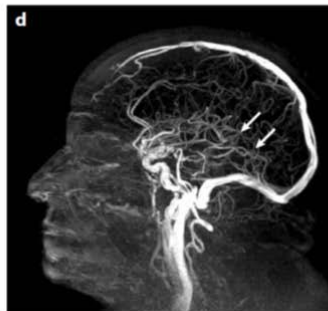
- a. FLAIR像にて左側頭葉に高信号を呈する実質病変(矢印)を認める。
- b. MRAにて左横静脈洞及びS状静脈洞の欠損像(矢印)を認める。
- c. FLAIR像にて両側視床及び右基底核の浮腫(矢印)を認める。
- d. MRAにて深部静脈系の欠損像(矢印)を認める。
- e. 単純CTにて左前頭葉に脳内出血(黄矢印)、両側にくも膜下出血(白矢印)、上矢状静脈洞に高吸収域(赤矢印)を認める。

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](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](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/ $\mu$ 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](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](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](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, Bousser 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, Bousser 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, Saadatinia 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.
43. 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.
44. Davoudi V, Keyhanian K, Saadatinia 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

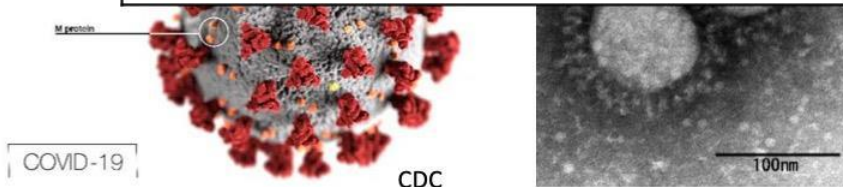


令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

## 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

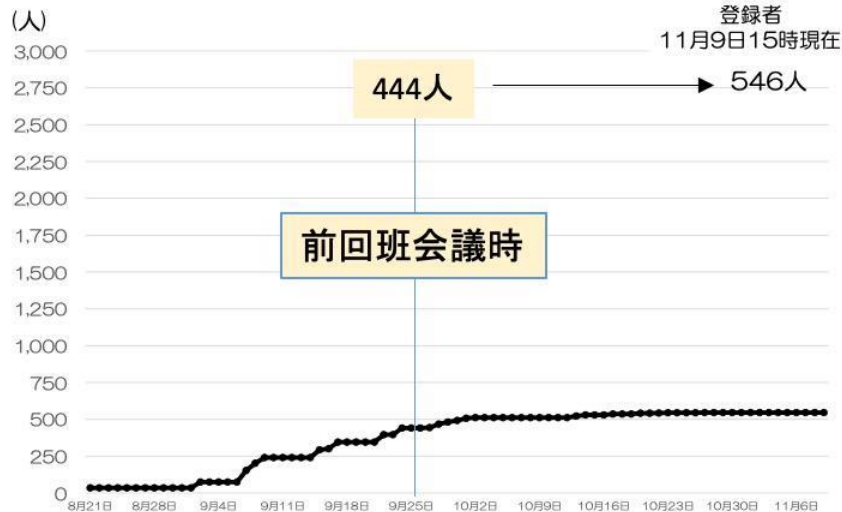
研究事務局

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



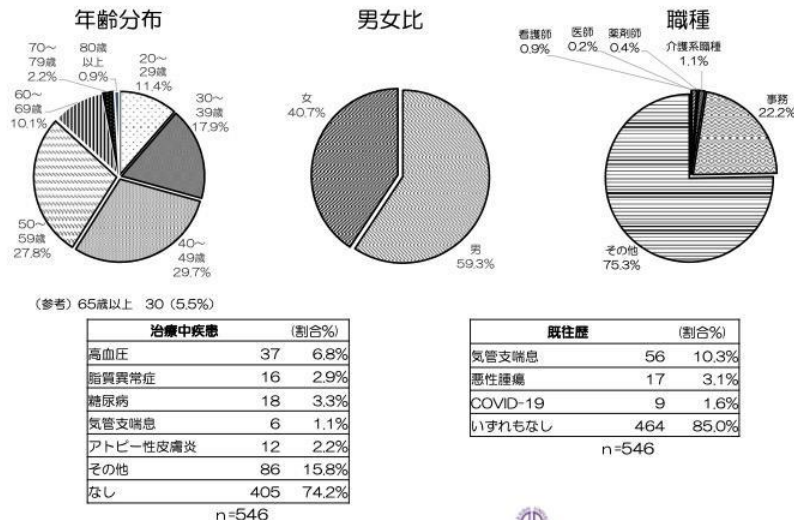
# バキスゼブリア筋注被接種者数の推移 (累計)



2021年

# バ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



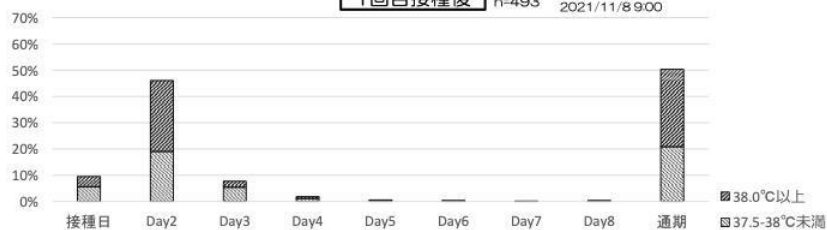
複数疾患をお持ちの方も含まれるため合計は100%ではありません

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)

## バキスゼブリア筋注



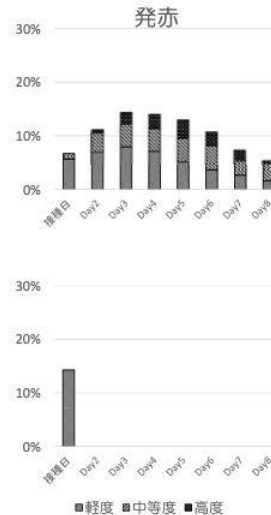
## 2回目接種後 n=7 Data Cutoff Date 2021/11/10 9:00



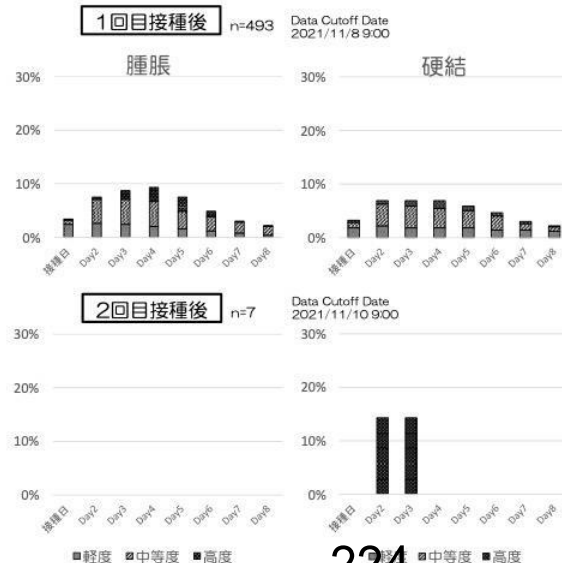
予想通り, 2回目接種での発生率は低く, 短期間

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)

## バキスゼブリア筋注

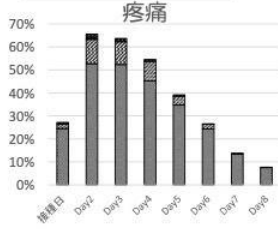


## 接種部位反応 ①



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)

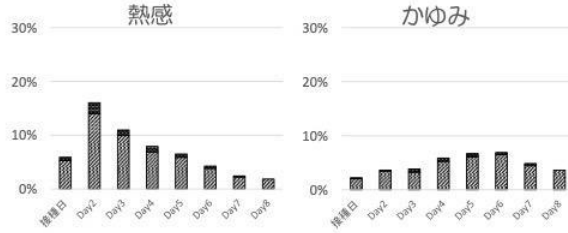
バキセブリア筋注



接種部位反応 ②

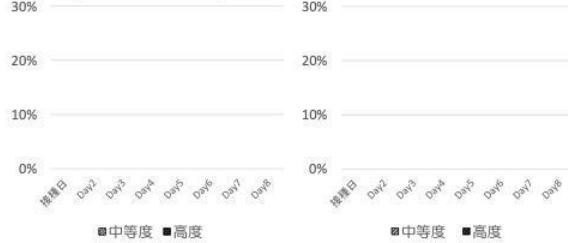
1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



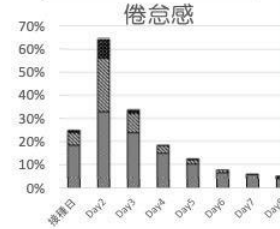
2回目接種後 n=7

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)

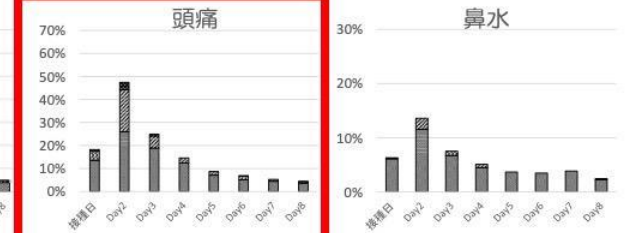
バキセブリア筋注



全身反応

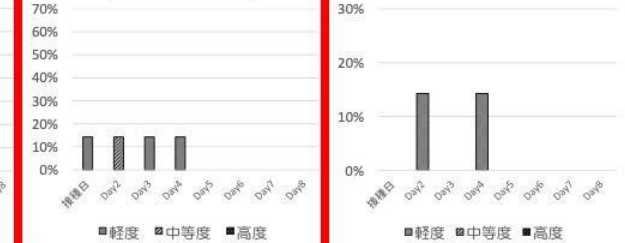
1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



2回目接種後 n=7

Data Cutoff Date 2021/11/10 9:00



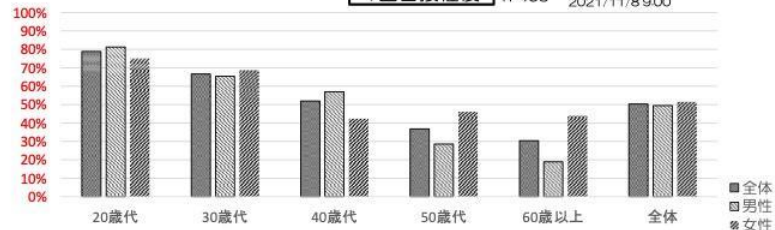
新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査  
(コホート調査)

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



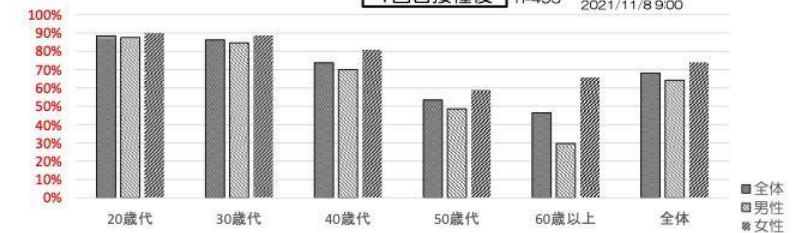
新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査  
(コホート調査)

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



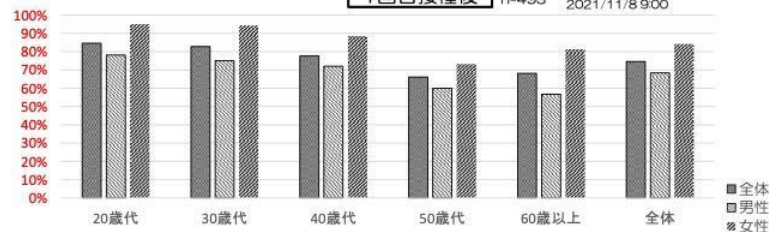
新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査  
(コホート調査)

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



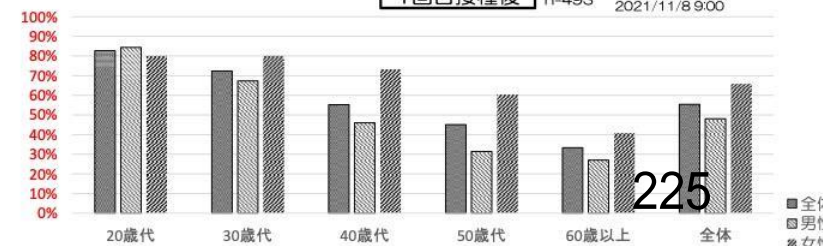
新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査  
(コホート調査)

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



225

パキセプリア筋注

パキセプリア筋注接種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	986

【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  $\beta$  (例えば  $\beta_1$  は定数項、 $\beta_2$  は性別、 $\beta_3$  は年齢)、共変量の変化量  $\exp(\beta_1 + \beta_2 \times \text{性別} + \beta_3 \times \text{年齢})$  として示す。年齢  $\beta_3$  は1歳単位とした別に、 $\exp(\beta_3) - 1$  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。

パキセプリア筋注

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	2021/9/25	

パキセプリア筋注

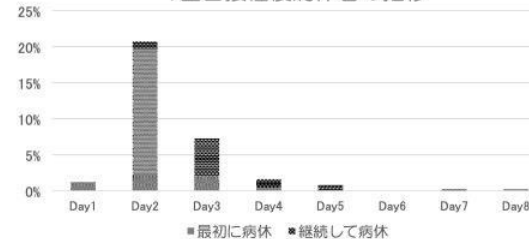
AEに対しての使用薬剤 (Day8まで)

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)



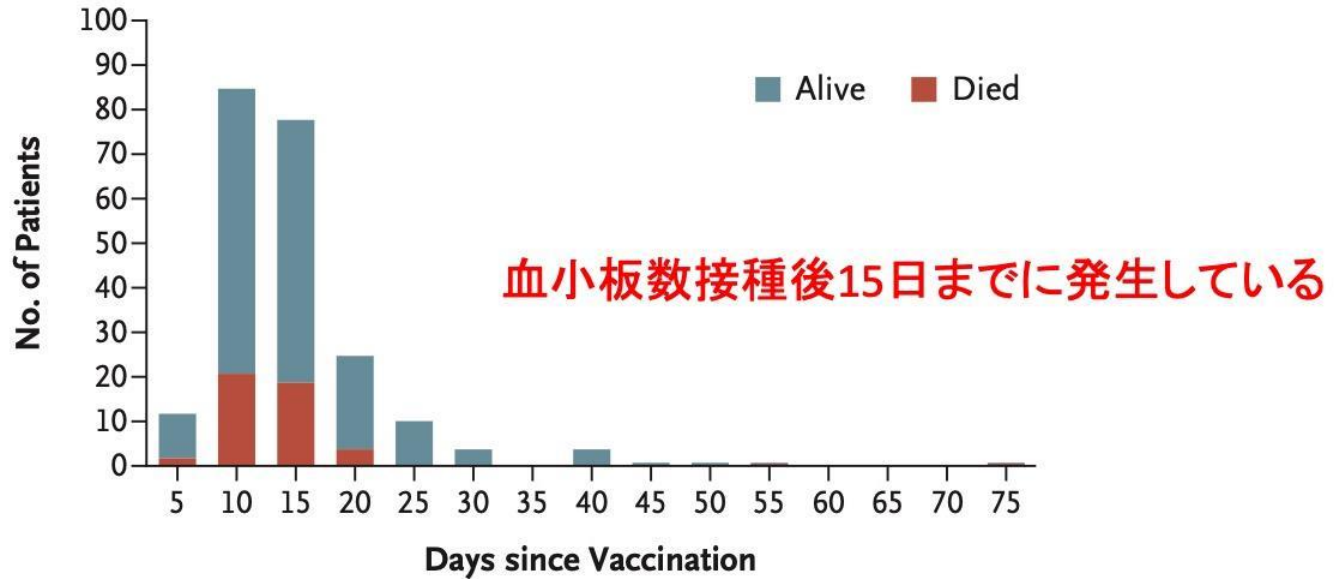


# バキスゼブリア筋注 まとめ

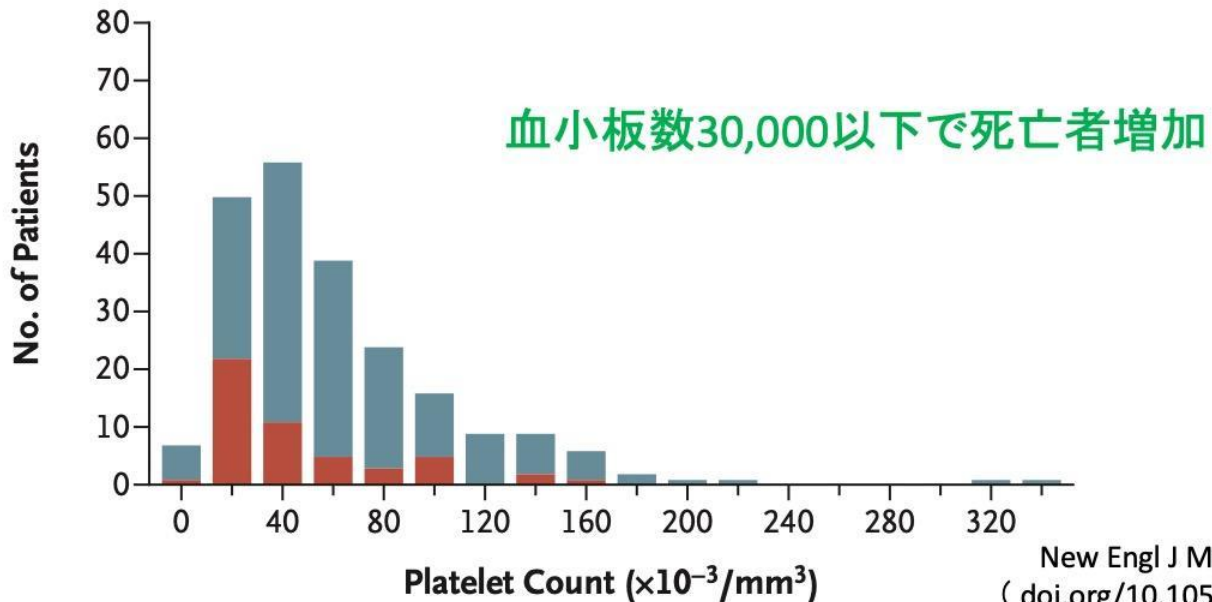
2021/11/10現在

- 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).

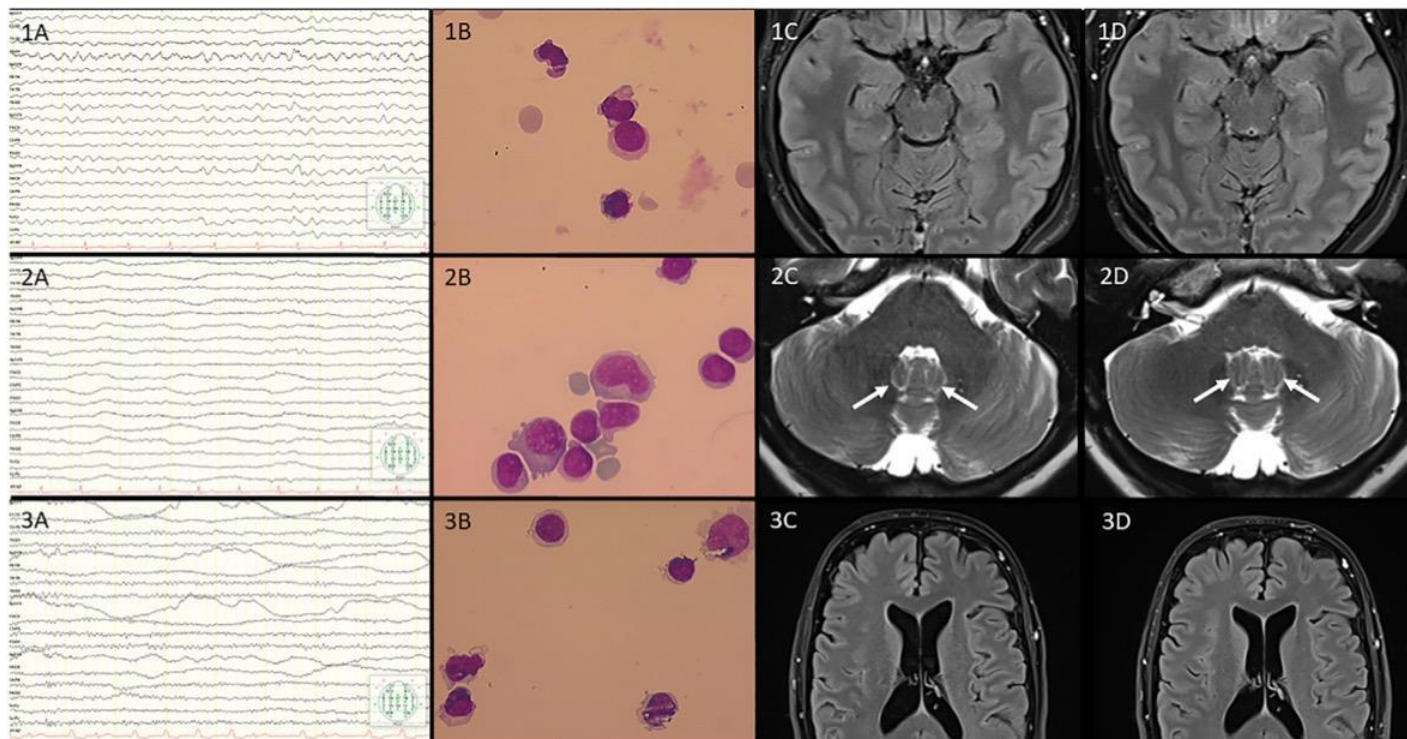


C



# 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](http://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

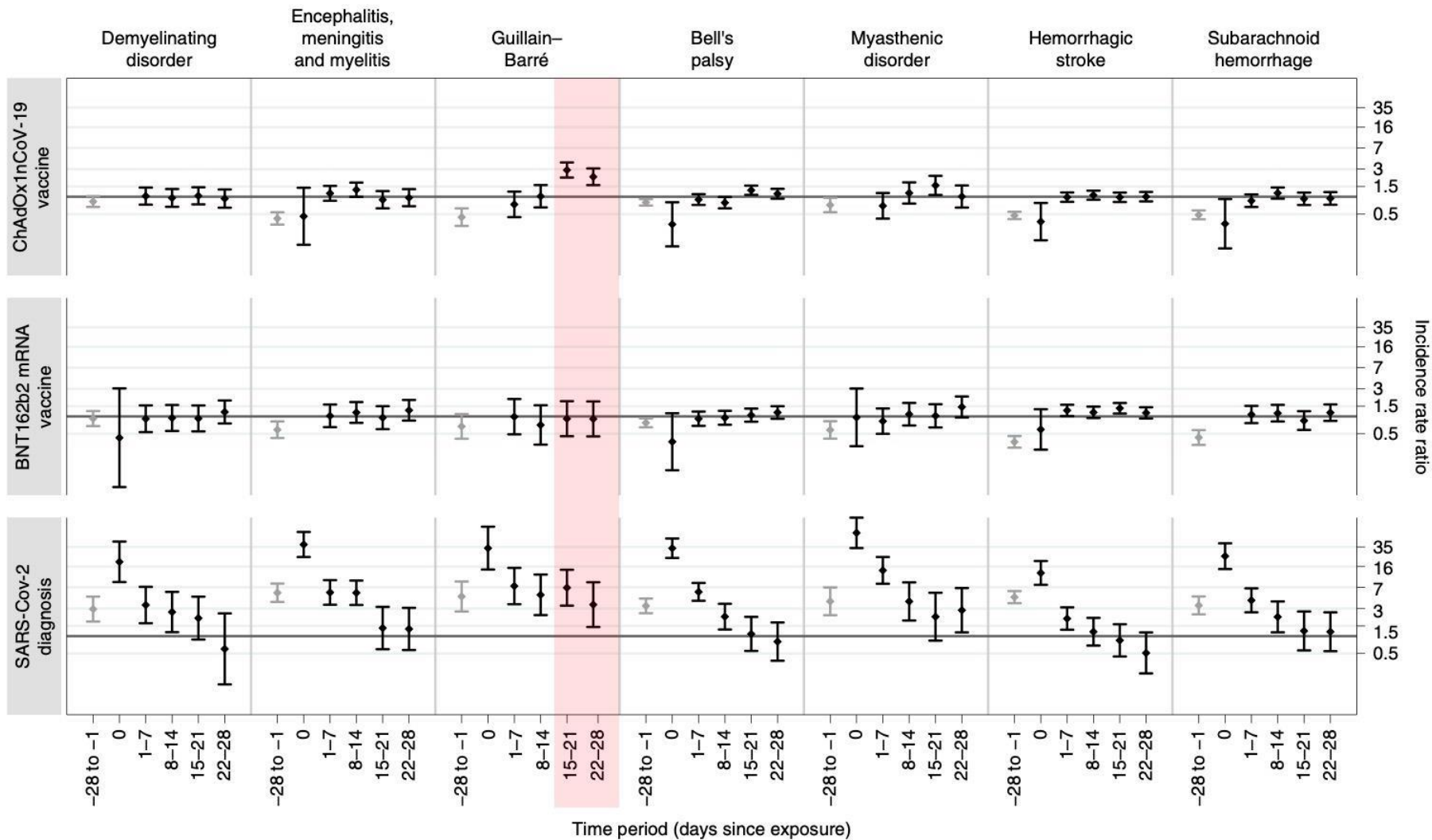
Ann Neurol. June 10, 2021 (doi.org/10.1002/ana.26144)

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) <sup>†</sup>	46 (37–55) <sup>‡</sup>
Female sex, n/N (%)	83/99 (84)	108/167 (65)
Intracranial haemorrhage at baseline, n/N (%) <sup>a</sup>	28/79 (35)	43/144 (30)
Confirmed COVID-19 infection, n/N (%) <sup>b</sup>	1/99 (1)	2/167 (1)
Lowest reported platelet count, median (IQR), ×10 <sup>9</sup> /L	27 (14–60) <sup>††</sup>	42 (20–65) <sup>‡‡</sup>
Mortality, n/N (%)	47/99 (47) <sup>c</sup>	36/167 (22) <sup>c</sup>

Note: Number of missing values: <sup>†</sup>18; <sup>‡</sup>29; <sup>††</sup>17; <sup>‡‡</sup>46.

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

<sup>a</sup>Missing cases (N = 43) had an intracranial haemorrhage with an unknown onset date.

<sup>b</sup>One patient had a COVID-19 infection prior to CVST onset; the date of COVID-19 infection onset was unknown in the other two patients.

<sup>c</sup>p < 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 <sup>a)</sup> (51.1%)		浮動性めまい、傾眠	
消化器	悪心 <sup>a)</sup> (20.5%)	嘔吐 <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup> (43.5%)、 関節痛 <sup>a)</sup> (26.6%)	四肢痛		
局所症状(注射部位)	注射部位圧痛 <sup>a)</sup> (62.9%)、注射部位疼痛 <sup>a)</sup> (54.7%)、注射部位熱感 <sup>a)</sup> (17.9%)、注射部位挫傷 <sup>a)</sup> (17.9%)、注射部位そう痒感 <sup>a)</sup> (13.1%)	注射部位腫脹 <sup>a)</sup> 、注射部位発赤 <sup>a)</sup> 、注射部位硬結 <sup>a)</sup>		
全身症状	疲労 <sup>a)</sup> (51.6%)、倦怠感 <sup>a)</sup> (43.8%)、発熱感 <sup>a)</sup> (33.5%)、悪寒 <sup>a)</sup> (31.0%)、発熱 <sup>a)</sup>	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<sup>注</sup>)

# バキスゼブリア<sup>TM</sup>筋注

## Vaxzevria<sup>TM</sup> 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 <sup>11</sup> 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、致死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 <sup>a)</sup> (51.1%)		浮動性めまい、傾眠	
消化器	悪心 <sup>a)</sup> (20.5%)	嘔吐 <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup> (43.5%)、関節痛 <sup>a)</sup> (26.6%)	四肢痛		
局所症状(注射部位)	注射部位圧痛 <sup>a)</sup> (62.9%)、注射部位疼痛 <sup>a)</sup> (54.7%)、注射部位熱感 <sup>a)</sup> (17.9%)、注射部位挫傷 <sup>a)</sup> (17.9%)、注射部位そう痒感 <sup>a)</sup> (13.1%)	注射部位腫脹 <sup>a)</sup> 、注射部位発赤 <sup>a)</sup> 、注射部位硬結 <sup>a)</sup>		
全身症状	疲労 <sup>a)</sup> (51.6%)、倦怠感 <sup>a)</sup> (43.8%)、発熱感 <sup>a)</sup> (33.5%)、悪寒 <sup>a)</sup> (31.0%)、発熱 <sup>a)</sup>	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SDDL 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。<sup>1),2)</sup> [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<sup>3)</sup>において、本剤の標準用量(5×10<sup>10</sup> 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<sup>注)</sup>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<sup>注)</sup>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 <sup>a)</sup>	評価例数	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>
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 <sup>b)</sup>	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(日常活動を妨げる等)」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<sup>4)</sup>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(2.2×10<sup>10</sup> 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 <sup>a)</sup>		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 <sup>b)</sup> )					
主要解析の対象集団(SDSD + LDSD)※					
COVID-19 <sup>c)</sup>		30(0.52)	101(1.73)		70.42(54.84,80.63) <sup>f),g)</sup>
入院 <sup>c),d)</sup>	5,807	0	5,829	5(0.09)	100(-9.44,NE) <sup>h),i)</sup>
重症COVID-19 <sup>c),e)</sup>		0	1(0.02)		100(-3860.07,NE) <sup>h),i)</sup>
承認用量の対象集団(SDSD)					
COVID-19 <sup>c)</sup>		27(0.61)	71(1.59)		62.10(39.96,76.08) <sup>f),g)</sup>
入院 <sup>c),d)</sup>	4,440	0	4,455	4(0.09)	100(-51.72,NE) <sup>h),i)</sup>
重症COVID-19 <sup>c),e)</sup>		0	0		-

	本剤群		対照薬群 <sup>a)</sup>		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 <sup>b)</sup> )					
主要解析の対象集団(SDSD + LDSD)※					
COVID-19 <sup>c)</sup>		84(0.98)		248(2.89)	66.73(57.41,74.01) <sup>f),j)</sup>
入院 <sup>c),d)</sup>	8,597	0	8,581	9(0.10)	100(50.19,NE) <sup>h),i)</sup>
重症COVID-19 <sup>c),e)</sup>		0		2(0.02)	100(-432.68,NE) <sup>h),i)</sup>
承認用量の対象集団(SDSD)					
COVID-19 <sup>c)</sup>		74(1.03)		197(2.74)	63.09(51.81,71.73) <sup>f),j)</sup>
入院 <sup>c),d)</sup>	7,201	0	7,179	8(0.11)	100(42.58,NE) <sup>h),i)</sup>
重症COVID-19 <sup>c),e)</sup>		0		1(0.01)	100(-3742.53,NE) <sup>h),i)</sup>

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

※ 本剤の承認用法用量は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<sup>a)</sup>に対する有効率(主要解析)

接種間隔	本剤群		対照薬群 <sup>b)</sup>		有効率(%) <sup>c),d)</sup>
	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<sup>a)</sup>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<sup>b)</sup>、主要解析)

	接種回数	発現例数[発現割合(%)]					
		本剤群			対照薬群 <sup>c)</sup>		
		評価例数 <sup>d)</sup>	全体	Grade3以上 <sup>e)</sup>	評価例数 <sup>d)</sup>	全体	Grade3以上 <sup>e)</sup>
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 <sup>f)</sup>	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 <sup>g)</sup>	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回目低用量を接種、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(5×10<sup>10</sup> 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<sup>TM</sup>筋注

### Vaxzevria<sup>TM</sup> 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

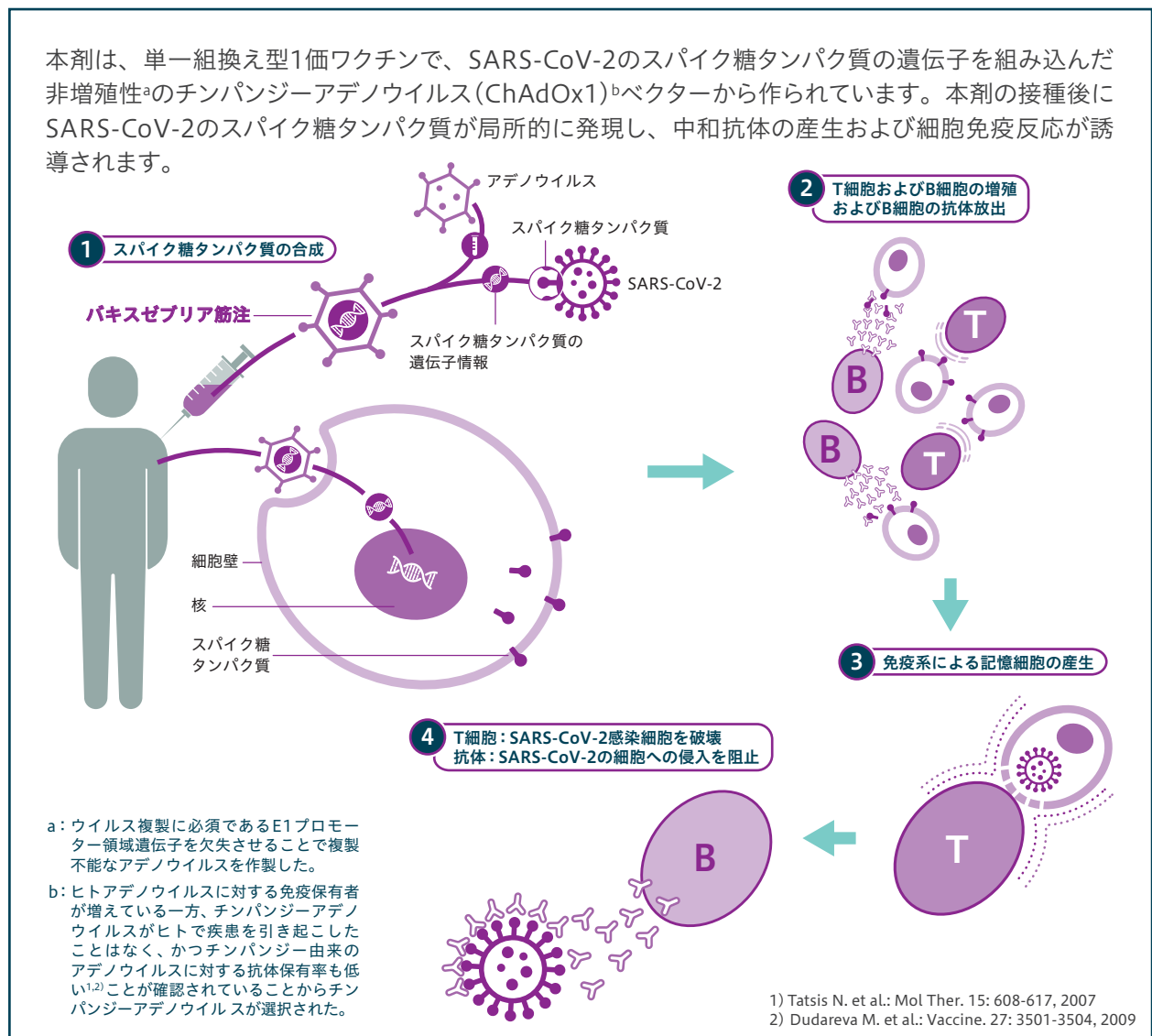
バキスゼブリア筋注(以下、本剤)は、非増殖性の弱毒化されたサル(チンパンジー)由来のアデノウイルス(ウイルスベクター)に、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質の遺伝子を組み込んだ新しい製造方法によるワクチンです。

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 <sup>11</sup> 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

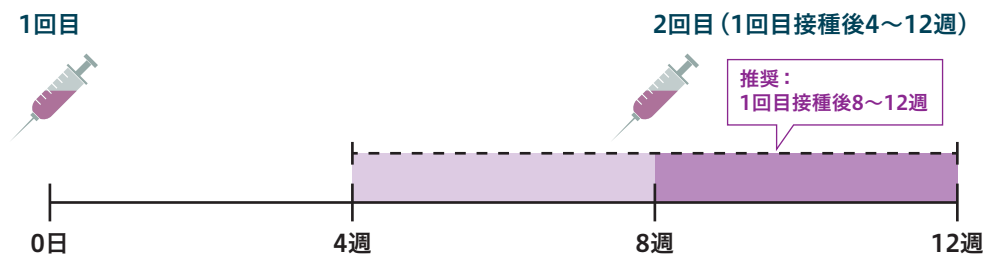
## 効能又は効果に関連する注意

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<sup>\*1</sup>に対し重度の過敏症<sup>\*2</sup>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

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ITS> 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。

● 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『バキス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『バキス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『バキスゼブリア筋注 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『バキスゼブリア筋注 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）<sup>1)</sup>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<sup>1)</sup>

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<sup>1)</sup>

#### <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<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>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 $\beta_2$ 刺激薬(pMDI：加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入も実施する

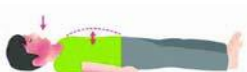
#### <初期対応後>

- ・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<sup>2)</sup>

#### 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<sup>®</sup>)・エピペン<sup>®</sup>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、致命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。

**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。致命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<sup>1)</sup>

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<sup>1)</sup>

- 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/ $\mu$ 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<sup>注)</sup>、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<sup>1)</sup>

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り、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](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<sup>1)</sup>。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](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](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	
<ul style="list-style-type: none"> <li>a 無呼吸</li> <li>b 気管支けいれん</li> <li>c 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)</li> <li>d 多発性硬化症</li> <li>e 脳炎・脳症</li> <li>f 脊髄炎</li> <li>g けいれん</li> <li>h ギラン・バレー症候群</li> <li>i 視神経炎</li> <li>j 顔面神経麻痺</li> <li>k 末梢神経障害</li> <li>l 知覚異常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>m 血小板減少性紫斑病</li> <li>n 血管炎</li> <li>o 肝機能障害</li> <li>p ネフローゼ症候群</li> <li>q 喘息発作</li> <li>r 間質性肺炎</li> <li>s 皮膚粘膜眼症候群</li> <li>t ぶどう膜炎</li> <li>u 関節炎</li> <li>v 蜂巣炎</li> <li>w 血管迷走神経反射</li> <li>x a~w以外の場合は前頁の「症状名」に記載</li> </ul>

※ 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<sup>※1</sup>。

- ・ 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<sup>※2</sup>または対照薬<sup>※3</sup>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<sup>※4</sup>および1回目SD安全性解析対象集団<sup>※5</sup>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 <sup>10</sup> vp	5×10 <sup>10</sup> vp
LDSD	2または2.2または2.5×10 <sup>10</sup> vp	5×10 <sup>10</sup> 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 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	2,725	2,573	2,664	2,503	1,926	1,799
特定有害事象 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>			
	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 <sup>a</sup>			
	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>
解析対象者数 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup> 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 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>	2,725	2,537	1,514	100	959
特定有害事象 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	2,664	2,503	1,493	100	910
特定有害事象 <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	1,926	1,799	825	70	904
特定有害事象 <sup>b</sup>	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)

- ・発熱感と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+LSDSD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] <sup>a</sup>	有効率(%) [95%信頼区間] <sup>a</sup>	p値 <sup>a</sup>
	本剤群		対照薬群				
	N	n(%)	N	n(%)	0 50 100		
主要評価項目 SDSD+LSDSD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] <sup>b</sup>	<0.001 <sup>b</sup>

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、LSDSD：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+LSDSD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<sup>\*</sup>

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] <sup>a</sup>	p値 <sup>a</sup>
	本剤群		対照薬群			
	N	n(%)	N	n(%)		
65歳以上の被験者 <sup>b</sup>	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

<sup>\*</sup>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<sup>a</sup>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] <sup>c</sup>
	本剤群		対照薬群 <sup>b</sup>		
	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 <sup>a</sup>	(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(ND<sub>50</sub>)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 $5 \times 10^{10}$ 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 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>			
	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 <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>			
	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>
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 <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>
	(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 <sup>b</sup>	(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 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>	本剤群	対照薬群 <sup>a</sup>
	(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 <sup>b</sup>	(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)

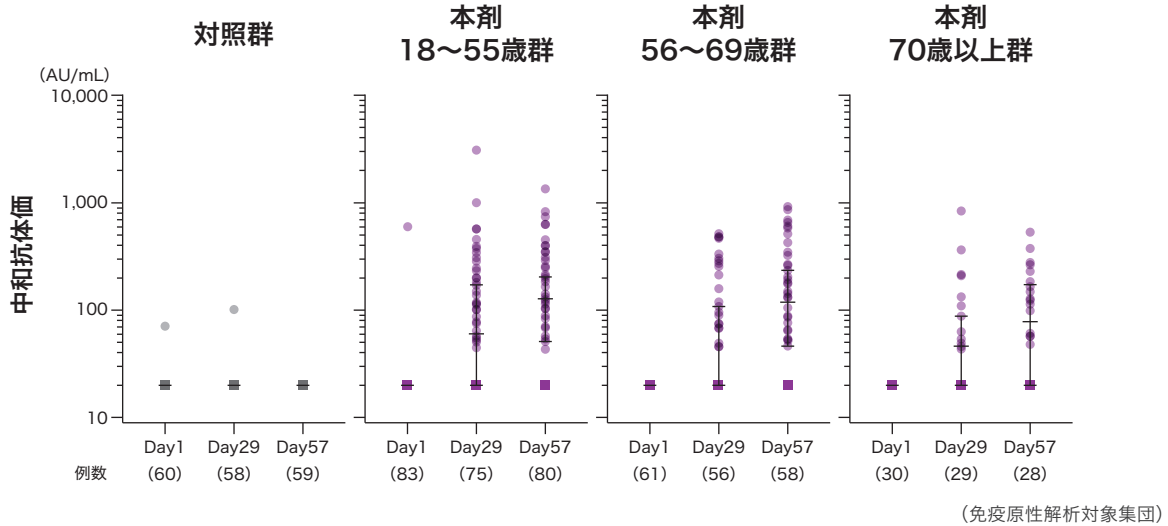
**【方法】** バリデートされたMSD血清学的アッセイで測定したSARS-CoV-2のスパイク抗原に対する抗体応答率、バリデートされた偽型ウイルス中和抗体分析法で測定したSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率を評価した。

\* 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( $n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$ )

## 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<sup>1)</sup>。

#### 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週間の間隔において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](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](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)

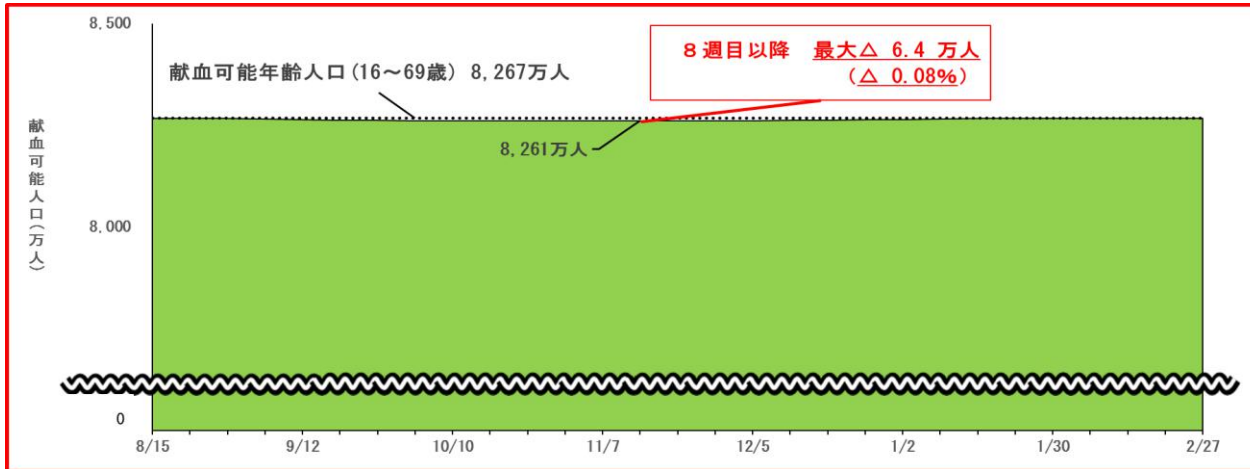
	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代以上
人口	471万人	1,263万人	1,430万人	1,852万人	1,628万人	1,623万人	2,718万人
献血者数	203,467人	705,192人	827,843人	1,364,830人	1,386,032人	550,556人	-
献血率	4.3%	5.6%	5.8%	7.4%	8.5%	3.4%	-

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数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)
<b>Total</b>	<b>133739633</b>	<b>354177 (0.264826)</b>	<b>128 (0.000096)</b>	<b>10 (0.000007)</b>	<b>47 (0.000035)</b>	<b>16 (0.000012)</b>	<b>291 (0.000218)</b>	<b>8 (0.000006)</b>	<b>845 (0.000632)</b>	<b>66 (0.000049)</b>

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
<a href="#">Austria</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Belgium</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Bulgaria</a>	28 days	-
<a href="#">Croatia</a>	48 hours (Co,Mo,Cv) or 28 days (Va)	7 days
<a href="#">Czechia</a>	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va)	-
<a href="#">Cyprus</a>	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Denmark</a>	No waiting period	14 days after fever
<a href="#">Estonia</a>	No waiting period (Co,Mo) or 28 days (Va)	-
<a href="#">Finland</a>	No waiting period	2 days
<a href="#">France</a>	No waiting period	-
<a href="#">Germany</a>	No waiting period	-
<a href="#">Greece</a>	No waiting period	7 days
<a href="#">Hungary</a>	No waiting period	A few days
<a href="#">Ireland</a>	7 days	-
<a href="#">Italy</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Latvia</a>	7days	-
<a href="#">Lithuania</a>	No waiting period	Symptom-free
<a href="#">Luxembourg*</a>	7 days	7 to 14 days after fever
<a href="#">Malta</a>	7 days	7 days
<a href="#">Netherlands</a>	7 days	-
<a href="#">Portugal</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Poland</a>	48 hours (Co,Mo) or 14 days (Va,JJ)	7 days
<a href="#">Romania</a>	7 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Slovakia</a>	14 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Slovenia</a>	24 hours	7 days
<a href="#">Spain</a>	48 hours	7 days or 14 days after fever
<a href="#">Sweden</a>	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><b>a) Recipients of a COVID-19 vaccine in the UK vaccination programme</b></p> <p><b>Must not donate if:</b></p> <p>i) Less than 14 <del>seven</del> days after the last immunization <del>was given</del> if the vaccine given was nucleic acid (mRNA) vaccine.</p> <p>ii) <del>If donor felt unwell after vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</del></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, <del>must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</del> 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>b) Recipients of a COVID-19 vaccine outside the UK vaccination program, including participants in clinical trials or donors vaccinated outside the UK</b></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 <del>7</del> 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><del>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.</del></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 <del>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.</del> 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><del>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.</del></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: <a href="https://www.immunology.org/coronavirus/connect-coronavirus-public-engagement-resources/types-vaccines-for-covid-19">https://www.immunology.org/coronavirus/connect-coronavirus-public-engagement-resources/types-vaccines-for-covid-19</a></p> <p><del>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.</del></p>
<i>Reason for Change:</i>	<p><del>Remove reference to specific brands of vaccine.</del> 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 <del>7 days post immunisation</del> ; see 'Coronavirus vaccination' entry <div style="float: right; font-size: 2em; font-weight: bold;">286</div>



# 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&amp;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								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、全新型コロナウイルス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する。

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、WHO<sup>1)</sup>や欧州疾病予防管理センター(ECDC)<sup>12)</sup>や米国食品医薬品庁(FDA)<sup>13)</sup>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。

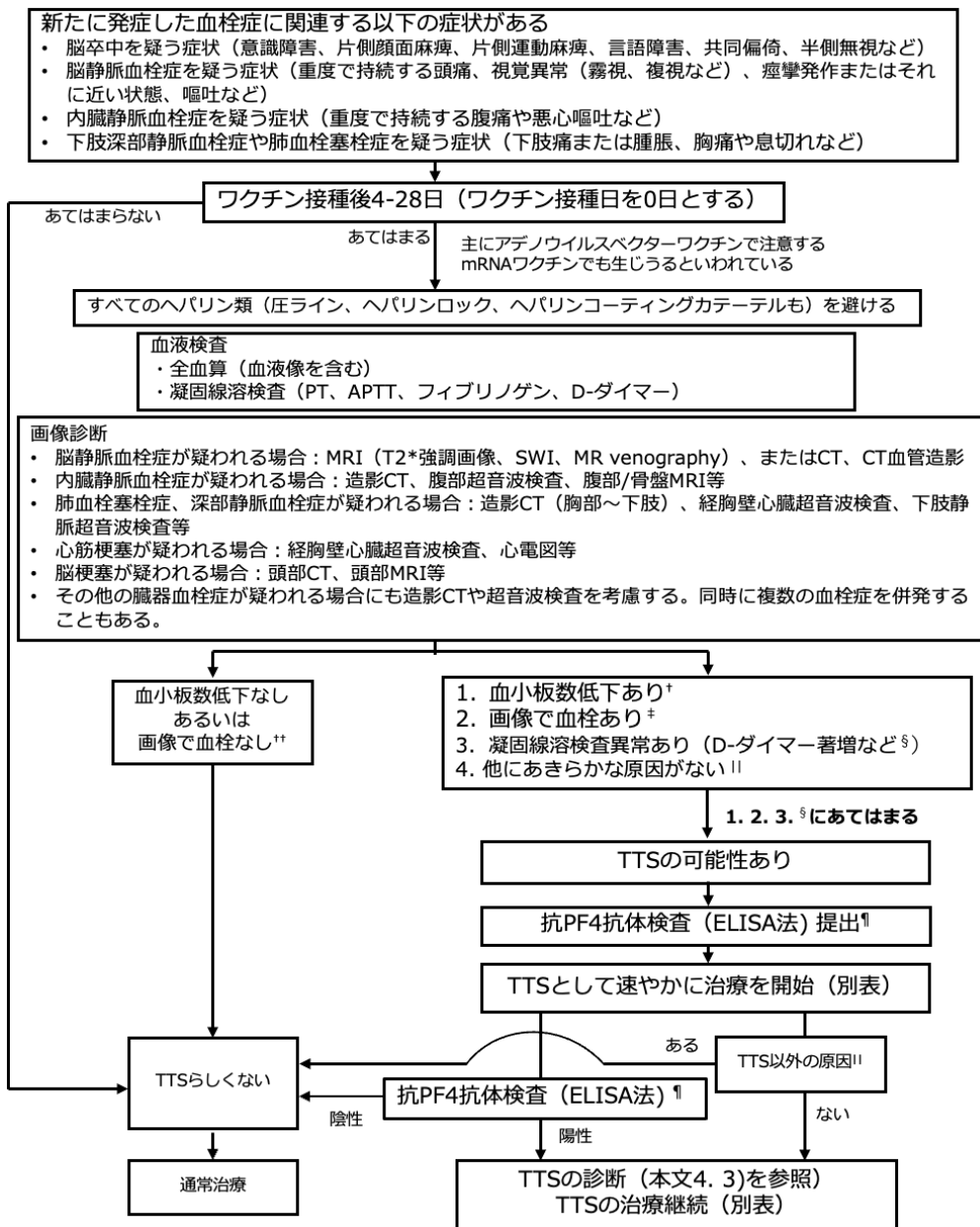
## 略語表

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
aHIT	autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia
APS	Antiphospholipid Syndrome
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
AT	Antithrombin
$\alpha$ 2PI	$\alpha$ 2-Plasmin Inhibitor
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay
COVID-19	Corona virus disease 2019
CT	Computed Tomography
CVT	Cerebral Venous/venous sinus Thrombosis
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DOAC	Direct Oral Anticoagulant
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicine Agency
FDP	Fibrinogen/fibrin Degradation Products
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia
ITP	Immune Thrombocytopenia
IVIg	Intravenous Immunoglobulin
LIA	Latex Immunoassay
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PF4	Platelet Factor 4
PIC	Plasmin- $\alpha$ 2-plasmin Inhibitor Complex
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
PT	Prothrombin Time
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
SF	Soluble Fibrin
SWI	Susceptibility-Weighted Image
TAT	Thrombin-Antithrombin complex
TMA	Thrombotic Microangiopathy
t-PA	tissue Plasminogen Activator
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
TTS	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome



# 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/ $\mu$ L以下	3万~5万/ $\mu$ L	5~10万/ $\mu$ L	10万/ $\mu$ L以上
1) 免疫グロブリン静注療法 <sup>††</sup> (高用量 IVIg, 1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する <sup>††</sup>			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 <sup>§§</sup>	すべてのヘパリン類の使用を <b>避ける</b> のが妥当であろう			
3) ヘパリン以外の抗凝固薬 <sup>   </sup>	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 <b>避ける</b> 血小板数が回復するまで投与は <b>避ける</b>			
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 <b>使用は避けた方がよい</b> と考えられる。			
6) 血小板輸血	<b>原則として避ける。</b> 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	<b>避ける</b>		
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。治療に当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に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/ $\mu$ L）で、3 万/ $\mu$ 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、 $\alpha$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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 $\beta$ 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 $\gamma$ RIIA を介して血小板や単球/マクロファージを活性化することを抑制し、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/ $\mu$ L 以上でベースラインの 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、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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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

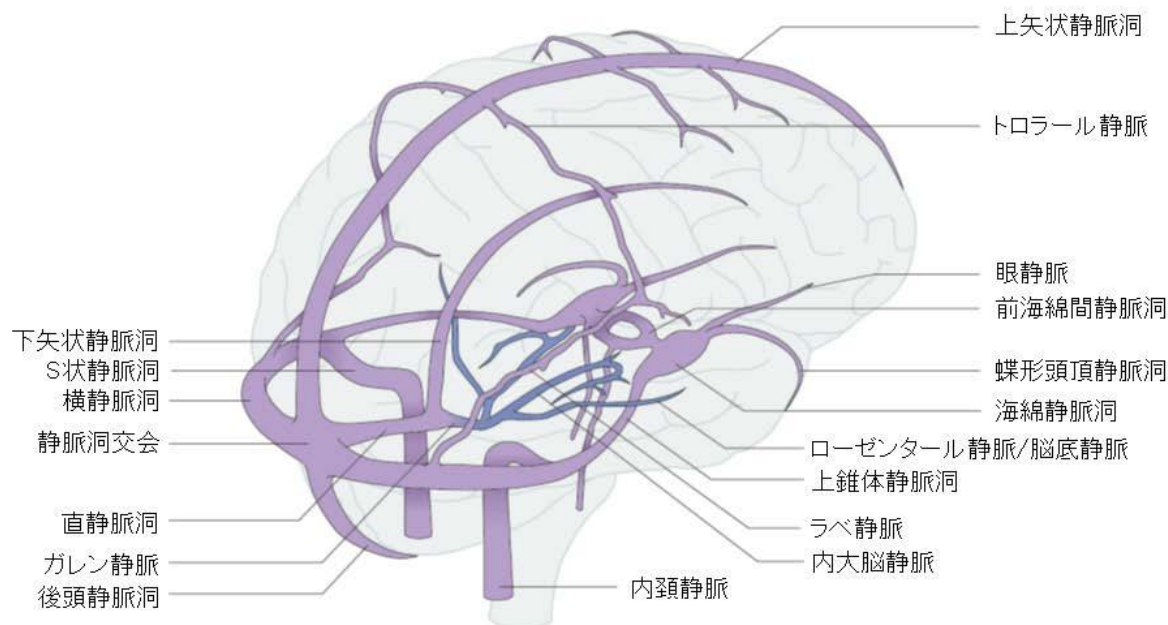
本手引きは COVID-19 ワクチンに関連した疾患に対する診断や治療をまとめ、日常診療で遭遇した場合の対応方法を提言するために作成したものであり、ワクチン接種に伴う副反応を強調したものではない。ワクチン接種によって万が一、副反応（TTS）が発生した場合は、本手引きを参考に適切な医療の提供に務めていただきたい。

**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

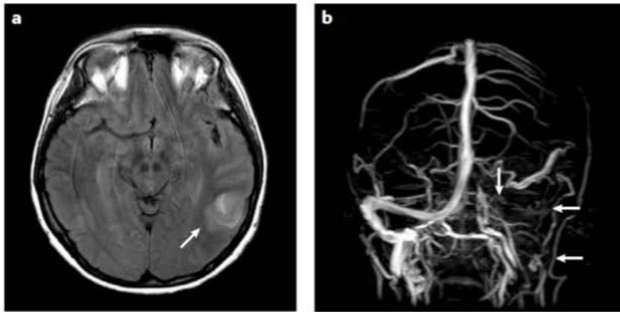
##### 脳静脈血栓症の臨床症状

- 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

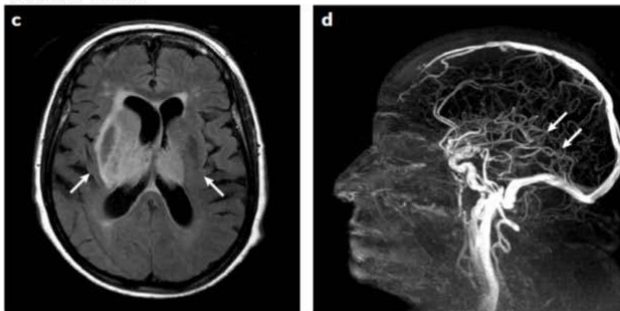


脳実質病変を伴う脳静脈血栓症のMR画像

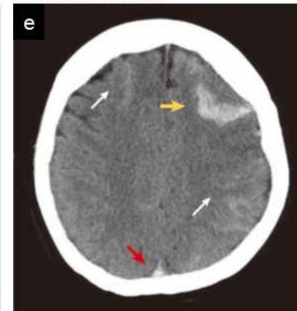
- a: FLAIR像にて左側頭葉に高信号を呈する実質病変(矢印)を認める。  
 b: MRAにて左横静脈洞及びS状静脈洞の欠損像(矢印)を認める。  
 c: FLAIR像にて両側視床及び右基底核の浮腫(矢印)を認める。  
 d: MRAにて深部静脈系の欠損像(矢印)を認める。  
 e: 単純CTにて左前頭葉に脳内出血(黄矢印)、両側こくも膜下出血(白矢印)、上矢状静脈洞に高吸収域(赤矢印)を認める。

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](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](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/ $\mu$ 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, Pötzsch 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](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](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](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, Czwalińska 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 Etextilate 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

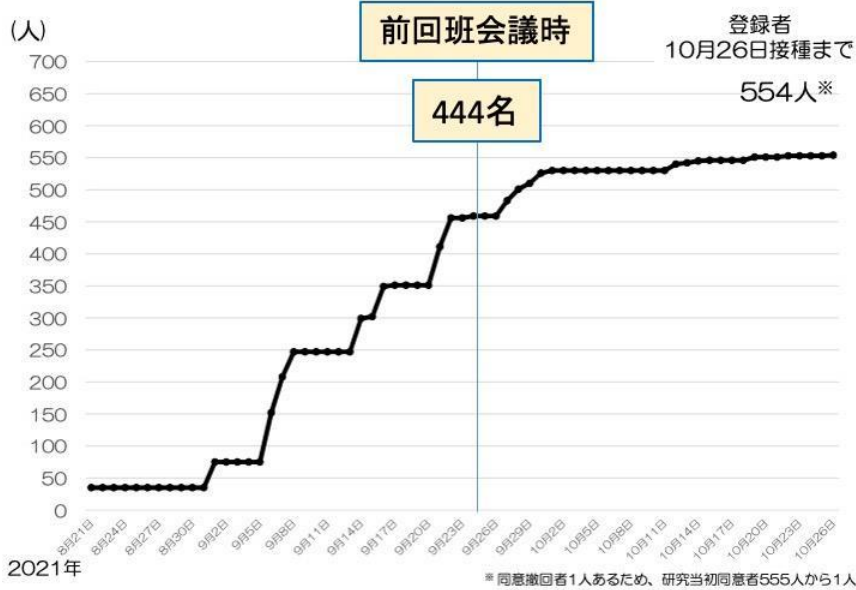
令和3年度 第11回 採血事業  
濱口班 班会議

## これまでの班会議のまとめ

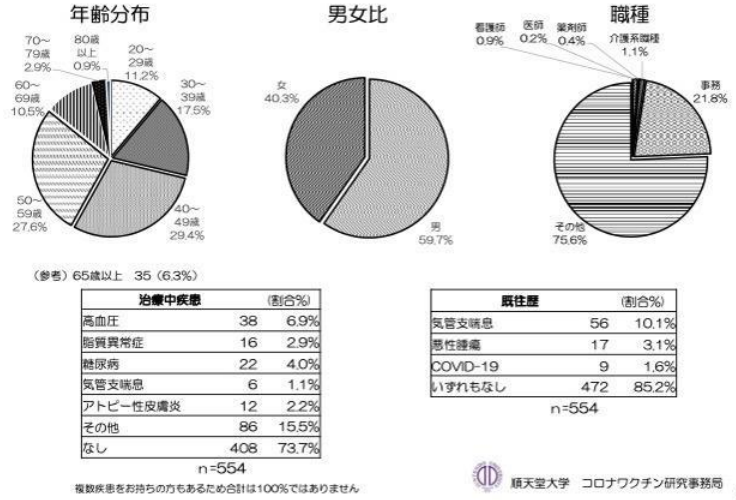
- COVID-19 ワクチン接種後の献血制限に関し、mRNAワクチンに関しては、発熱などの主要な副反応の殆どが48時間以内に発生していたことから、**献血者の安全性確保の観点から、48時間の献血制限を設定してきた。**
- 2021年12月にアストラゼネカ社(AZ)のウイルスベクターワクチン (バキスゼブリア筋注)(AZワクチン)に関してコホート中間報告がなされ、発熱などの主要な副反応は48時間以内に殆どが発生し、副反応は2回目より初回接種に多いことから、**接種後48時間の献血制限により、献血者の安全は確保できると想定された。**
- 一方、AZワクチンで非常に稀に発生しているTTS/VITT (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<sup>1</sup>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数の推移（累計）



被接種者数 554人 10月26日

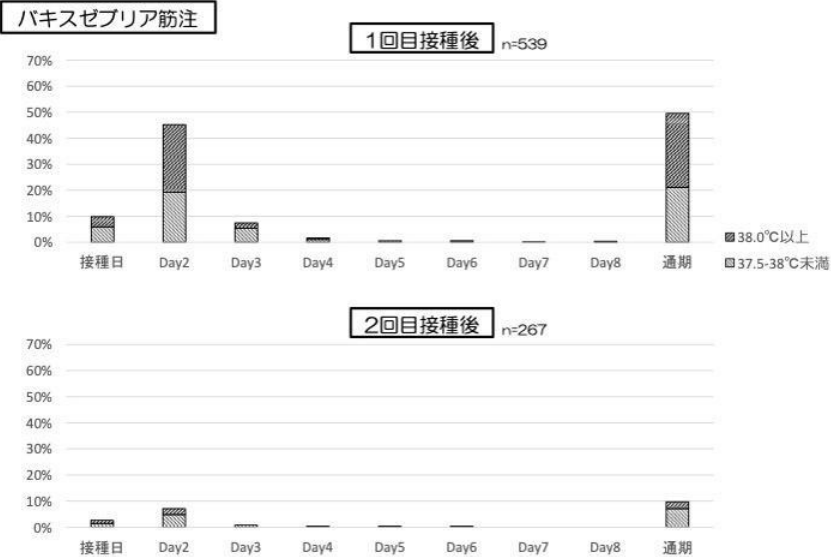


2回目 被接種者数 507人 11月30日15時現在

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)

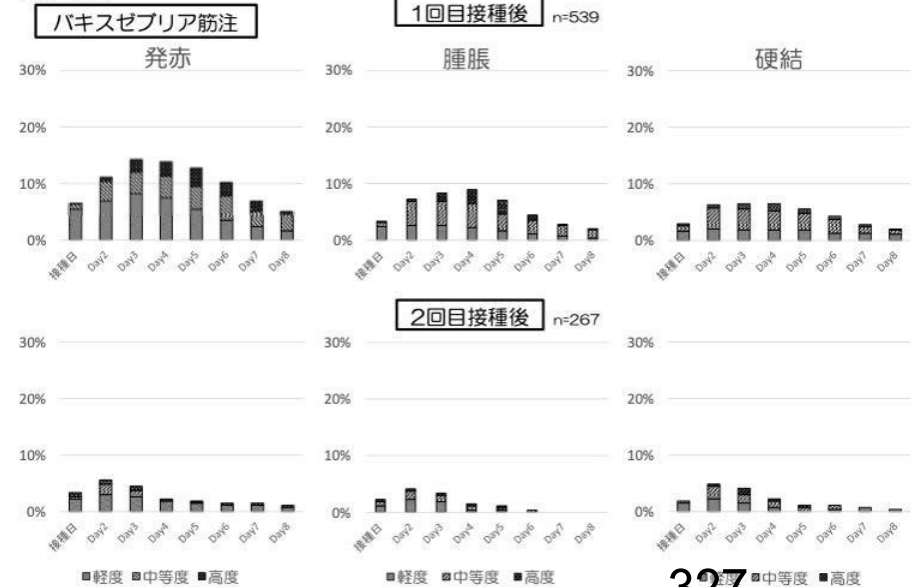
Data Cutoff Date 2021/11/29 7:00



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



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：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						バキセゼリア筋注												
	推定接種者数		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		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		副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)		
	(回分)	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	(回分)	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	(回分)	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	-	-
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、新型コロナウイルス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。

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<sup>※</sup>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 <sup>注1</sup>	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 <sup>注2</sup>	2件/115,653回接種	17.3件

注:「No」は、新型コロナウイルス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。新型コロナウイルス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(肺脈洞、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。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、意識障害持続。抗PF4抗体ELISA法で陽性、経過中、D-dimer最高60μg/mL、PLT最低1万。TTSを発生した蓋然性が高いと考えられる。HITを抗リン脂質抗体検査群は除外できている。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、リスク因子は不明のため、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ワクチン「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]**

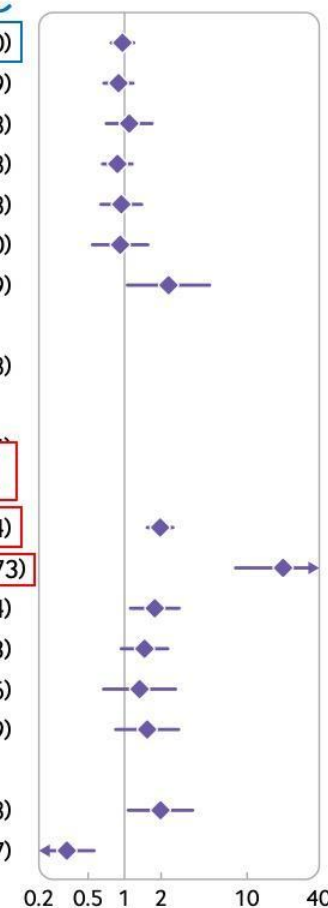
Vaccine	ADM (doses)	Adverse events (% of ADM)	Coagulopathy (% of ADM)		DIC (% of ADM)		ITP (% of ADM)		TP (% of ADM)	
			Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths
COVID-19 Vaccine Moderna	9691295	17625 (0.181864)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	39 (0.000402)	2 (0.000021)	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)
<b>Total</b>	<b>133739633</b>	<b>354177 (0.264826)</b>	<b>128 (0.000096)</b>	<b>10 (0.000007)</b>	<b>47 (0.000035)</b>	<b>16 (0.000012)</b>	<b>291 (0.000218)</b>	<b>8 (0.000006)</b>	<b>845 (0.000632)</b>	<b>66 (0.000049)</b>

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

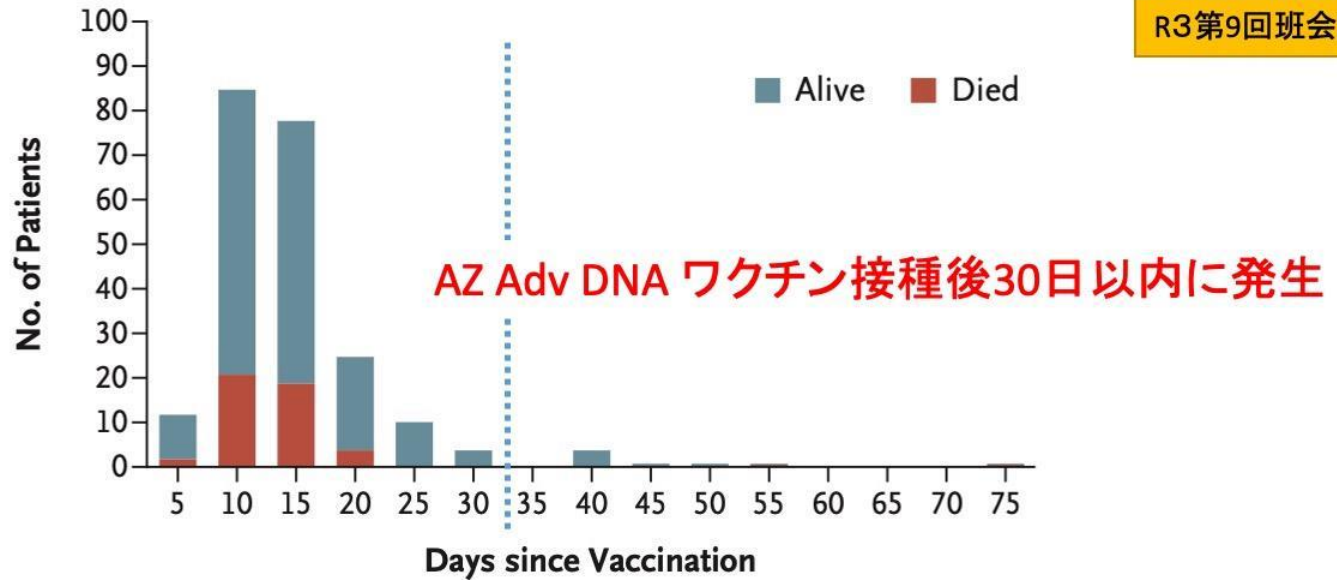
Outcome	Incidence rate* (Denmark /Norway)	Observed† 実数	Expected 予想数 (発生率)	Standardised morbidity difference‡ /100 000 (95% CI)	Standardised morbidity ratio (95% CI) 標準化罹患率	Standardised morbidity ratio (95% CI)
<b>動脈性(心筋梗塞・脳梗塞)</b>						<b>X0.97 変化なし</b>
<b>Arterial events</b>	4.52/4.71	83	86	-1.0 (-7.2 to 6.4)	0.97 (0.77 to 1.20)	
<b>Cardiac events</b>	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)	
<b>Cerebrovascular events</b>	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)		
<b>Other arterial events¶</b>	0.11/0.10	n<5	3	NR		<b>X1.97 に増加</b>
<b>Venous thromboembolism</b>	1.58/1.26	59	30	10.8 (5.6 to 17.1)	1.97 (1.50 to 2.54)	
<b>Cerebral venous thrombosis</b>	0.02/0.01	7	0.3	2.5 (0.9 to 5.2)	20.25 (8.14 to 41.73)	
<b>Pulmonary embolism</b>	0.57/0.57	21	12	3.4 (0.5 to 7.5)	1.79 (1.11 to 2.74)	
<b>Lower limb venous thrombosis</b>	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)	
<b>Splanchnic thrombosis</b>	0.04/0.06	n<5	1	NR	NR	
<b>Other venous thrombosis**</b>	0.22/0.36	12	6	2.2 (0.1 to 5.5)	1.99 (1.03 to 3.48)	
<b>All cause mortality</b>	2.54/1.84	15	44	-10.6 (-13.0 to -7.0)	0.34 (0.19 to 0.57)	



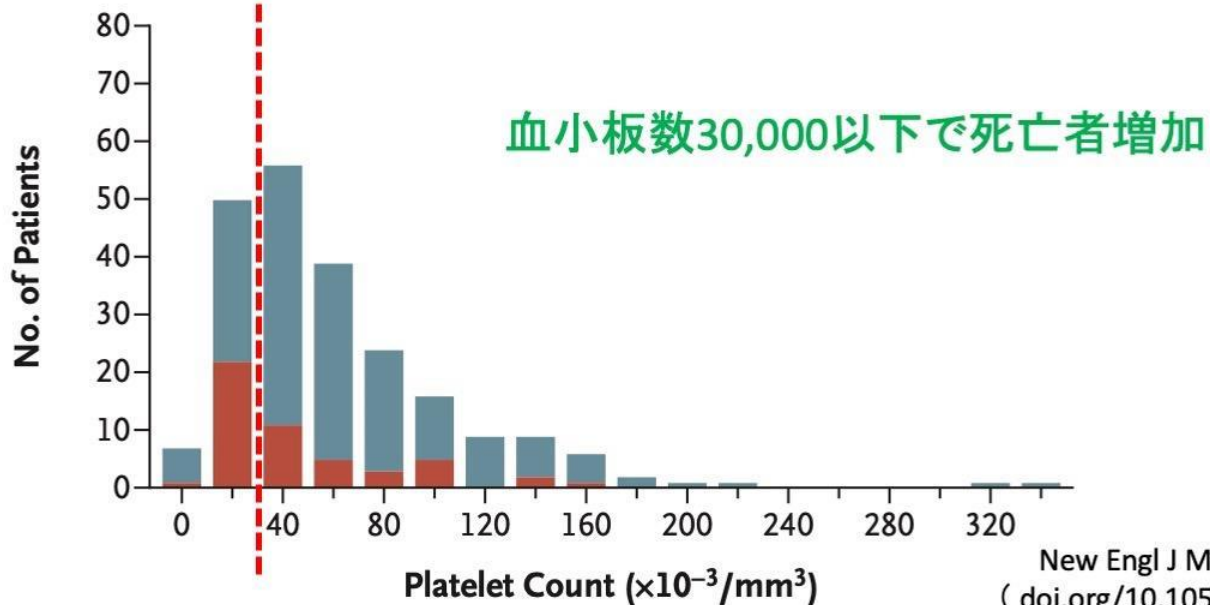
X20.25 に増加

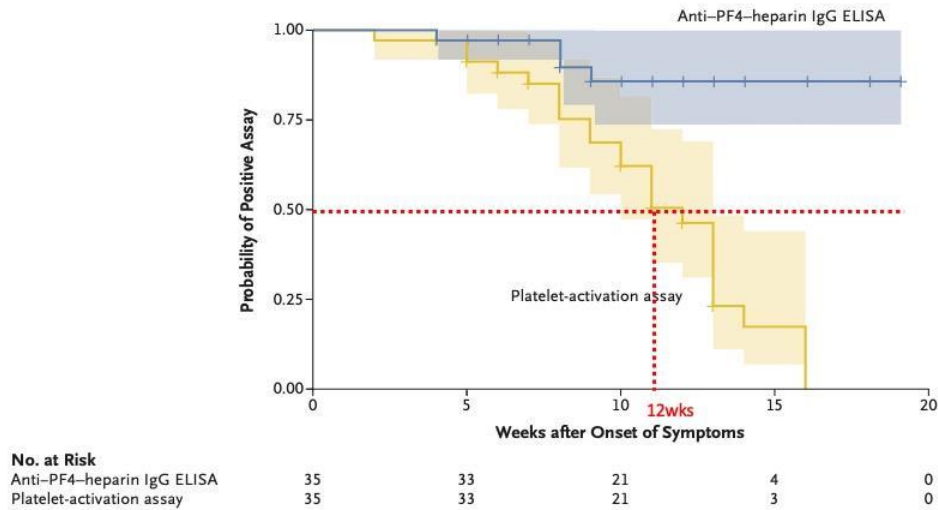
# Baseline Distribution of Variables in Patients with Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT).

R3第9回班会議資料



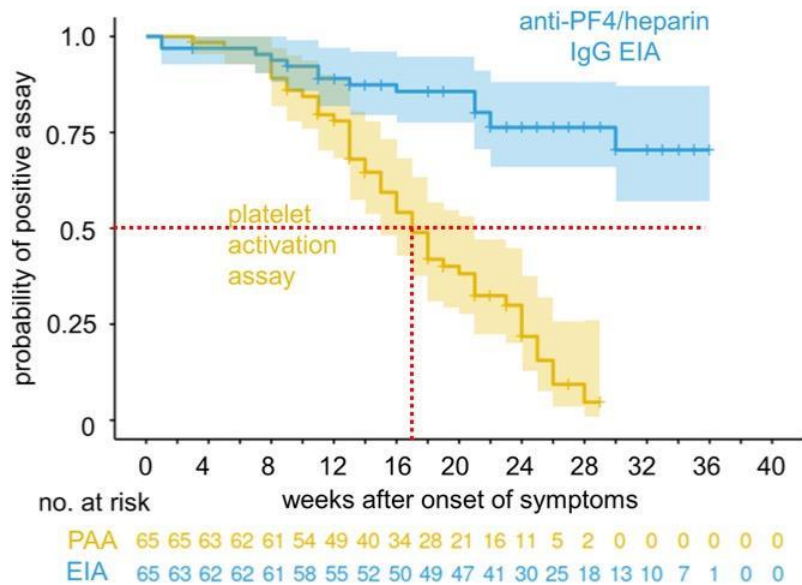
C



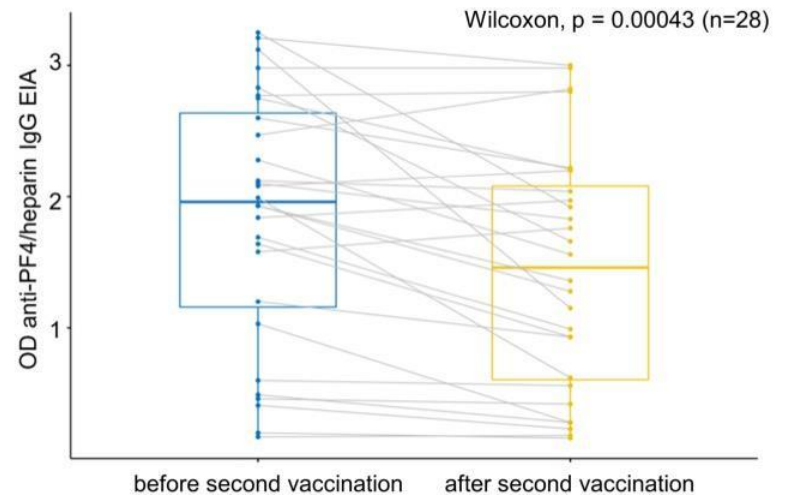


*N Engl J Med* 2021; 385:1815-1816  
DOI: 10.1056/NEJMc2112760

## Most Anti-PF4 Antibodies in Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia are transient



### 2<sup>nd</sup> vaccination (Pfizer mRNA)

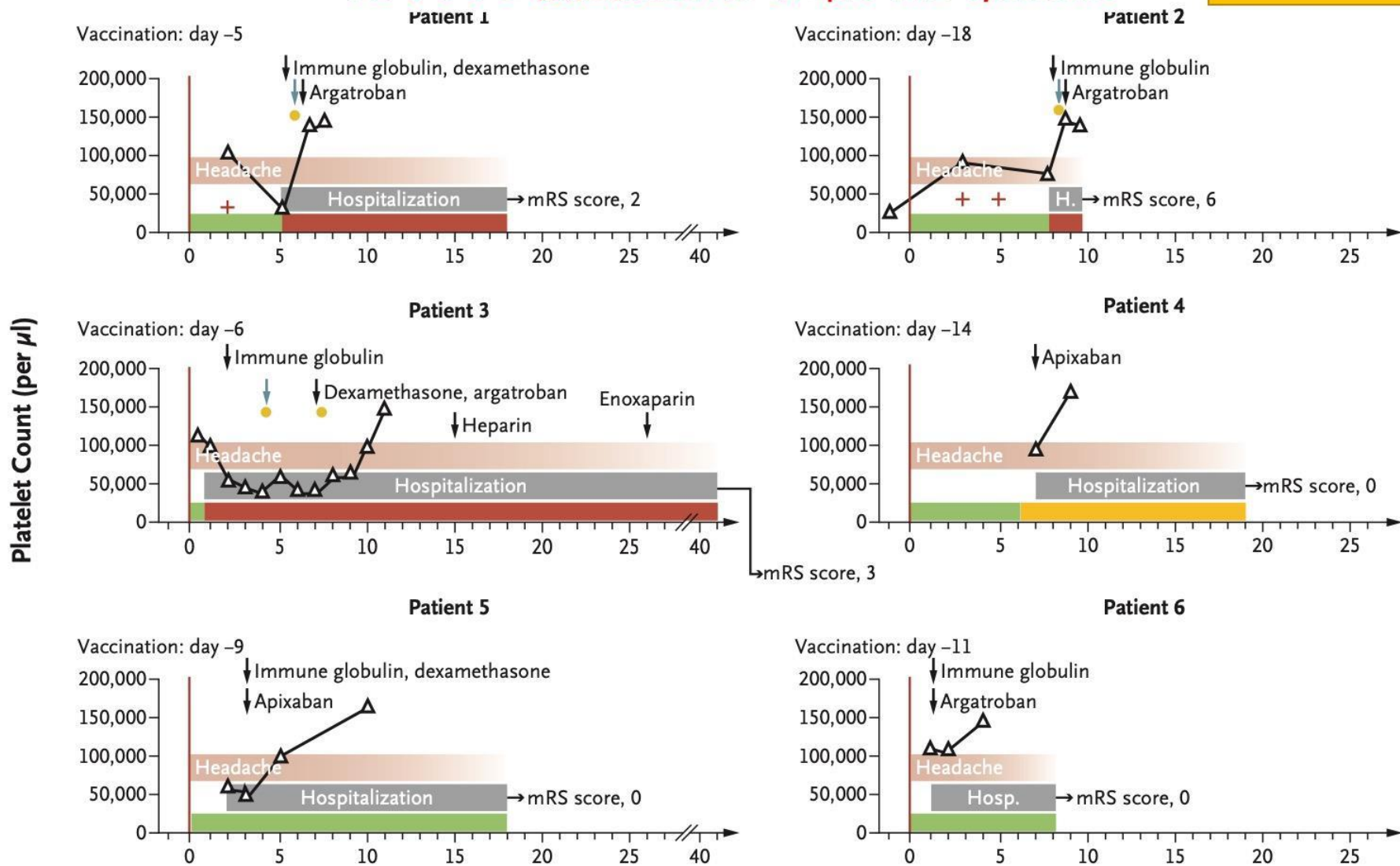




# Clinical and Laboratory Data for Patients with VIT and Severe Headache (Pre-VITT Syndrome).

## 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**

**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
<a href="#">Austria</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Belgium</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Bulgaria</a>	28 days	-
<a href="#">Croatia</a>	48 hours (Co,Mo,Cv) or 28 days (Va)	7 days
<a href="#">Czechia</a>	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va)	-
<a href="#">Cyprus</a>	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Denmark</a>	No waiting period	14 days after fever
<a href="#">Estonia</a>	No waiting period (Co,Mo) or 28 days (Va)	-
<a href="#">Finland</a>	No waiting period	2 days
<a href="#">France</a>	No waiting period	-
<a href="#">Germany</a>	No waiting period	-
<a href="#">Greece</a>	No waiting period	7 days
<a href="#">Hungary</a>	No waiting period	A few days
<a href="#">Ireland</a>	7 days	-
<a href="#">Italy</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Latvia</a>	7days	-
<a href="#">Lithuania</a>	No waiting period	Symptom-free
<a href="#">Luxembourg*</a>	7 days	7 to 14 days after fever
<a href="#">Malta</a>	7 days	7 days
<a href="#">Netherlands</a>	7 days	-
<a href="#">Portugal</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Poland</a>	48 hours (Co,Mo) or 14 days (Va,JJ)	7 days
<a href="#">Romania</a>	7 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Slovakia</a>	14 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Slovenia</a>	24 hours	7 days
<a href="#">Spain</a>	48 hours	7 days or 14 days after fever
<a href="#">Sweden</a>	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  
bloodThe 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"> <li>· Pfizer-BioNTech / Comirnaty COVID-19 vaccine</li> <li>· Moderna COVID-19 vaccine</li> </ul> <p>2. Inactivated virus vaccine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Sinovac-Coronavac COVID-19 vaccine</li> </ul>	No side effects	1 week after vaccination
	Muscle ache or pain <u>at injection site</u> (localized)	1 week after side effect has resolved
	<p>Any of the following:</p> <p>Fever or chills</p> <p><u>Generalized</u> muscle or joint aches/pains</p> <p>Rashes</p> <p>Lymph node swelling</p>	<p>4 weeks</p> <p>After side effects have resolved</p>
<p>Virus vector based or live attenuated (e.g. those <u>manufactured by Astra Zeneca, Janssen / J&amp;J</u>)</p> <p>or Unknown type of Covid-19 Vaccine</p>	No side effects	<u>4 weeks after vaccination</u>
	<p>Any of the following:</p> <p>Fever or chills</p> <p><u>Any</u> muscle or joint aches/pains</p> <p>Rashes</p> <p>Lymph node swelling</p>	<p>4 weeks after vaccination or 4 weeks from the time the side effects have resolved (which ever is longer)</p>

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 Discontinuities

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 colleagues<sup>4</sup> 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.

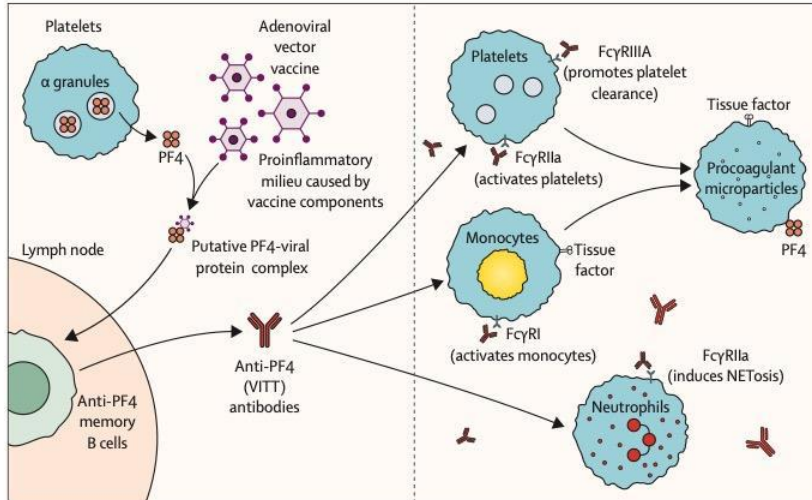


Figure 2: Proposed pathophysiology of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia  
PF4=platelet factor 4.

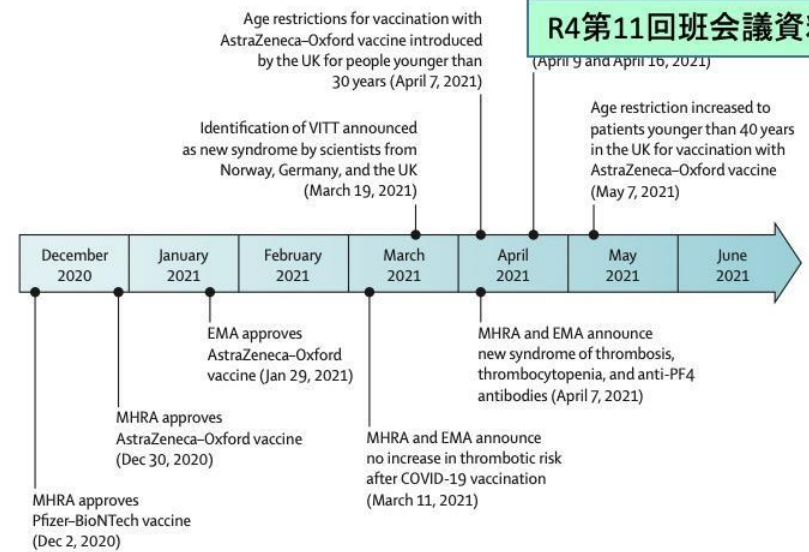


Figure 1: Timeline of the development of adenovirus-based coronavirus vaccines and first recognition of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

On August 12, 2021, the full report from the first 294 UK cases was published.<sup>9</sup> 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 2022<sup>1</sup>.

### 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  $\mu$ 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 <sup>a</sup>	13 <sup>b</sup>
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 <sup>c</sup>	
Intracranial hemorrhage	12 (92%)
Cerebral venous sinus thrombosis	7 (54%)
Extra-cranial thrombosis <sup>d</sup>	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) <sup>e</sup>	1.0 (<0.3 to 4.5)
D-dimer (ng/ml, NR < 500) <sup>f</sup>	41 000 (6500 to >80 000)
Anti-PF4 antibodies (OD, assay cut-off 0.4) <sup>g</sup>	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 <sup>h</sup>	7
Heart	1
Bilateral lung	1
Simultaneous pancreas and kidney (SPK)	1
Pancreatic islet	1
Major postoperative complications <sup>i</sup>	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 <sup>j</sup>	4
Graft explant	3
Death	1
Lowest postoperative platelet count ( $\times 10^9/L$ ) <sup>k</sup>	124 (32 to 267)

### Anti-PF4 antibodies<sup>g</sup>

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.

<sup>a</sup>Individuals in whom consent for organ donation has been granted.

<sup>b</sup>All 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.

<sup>c</sup>Clinical features are not exclusive; six donors presented with intracranial hemorrhage only.

<sup>d</sup>Portal vein (2), pulmonary embolus (1), splenic vein (1), mesenteric vein (1), aorta (1).

<sup>e</sup>Lowest result reported by donor center.

<sup>f</sup>Highest result reported by donor center.

<sup>g</sup>Donor 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).

<sup>h</sup>Includes two split liver transplants from one donor.

<sup>i</sup>Numbers represent events; some recipients experienced more than one complication. Excludes death.

<sup>j</sup>Defined 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.

<sup>k</sup>In the first 2 weeks after transplantation.

## Change Notification UK National Blood Services No. 11 - 2021

<i>Obligatory:</i>	<p><b>a) Recipients of a COVID-19 vaccine in the UK vaccination programme</b></p> <p><b>Must not donate if:</b></p> <p>i) Less than 14 <del>seven</del> days after the last immunization <del>was given</del> if the vaccine given was nucleic acid (mRNA) vaccine.</p> <p>ii) <del>If donor felt unwell after vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</del></p> <p>ii) Less than 28 days after the last immunization if the vaccine given was <del>virus-vector-based (non-replicating virus) vaccine.</del></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, <del>must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</del> 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>b) Recipients of a COVID-19 vaccine outside the UK vaccination program, including participants in clinical trials or donors vaccinated outside the UK</b></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 <del>7</del> 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><del>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.</del></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 <del>7-day</del> 14 to 28 day post vaccine deferral period, depending on the type of vaccine <del>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;</del> 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 <del>7 days post immunisation</del> ; see 'Coronavirus vaccination' entry

345 Non-Live

# 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)、57381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。



「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」改正案（新旧対照表）

（下線部は修正箇所）

項目	改正後	現行
目次	<p>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 目次</p> <p>1 序論 1.1 目的 1.2 対象 1.3 感染性因子 1.4 安全性確保の基本 1.5 検査の限界 1.6 <u>ウイルスクリアランス試験</u>の役割</p> <p>2 原料 2.1 分類 2.2 <u>ドナー（献（供）血者）の適性と血液のスクリーニング検査</u> 2.3 <u>採血後情報及び輸血後情報システム</u> 2.4 検体保管</p> <p>3 製造及び検査 3.1 工程前検査 3.2 <u>中間血漿分画物（中間原料）の工程前検査</u> 3.3 <u>製造工程でのウイルス検査</u></p> <p>4 <u>ウイルスクリアランス試験</u> 4.1 <u>ウイルスクリアランス試験の目的</u> 4.2 <u>ウイルスの選択</u> 4.3 <u>ウイルスクリアランス試験の設計</u> 4.4 <u>ウイルスクリアランス能の評価</u> 4.4.1 <u>ウイルスクリアランス指数の評価</u> 4.4.2 <u>ウイルスクリアランス指数の計算法</u> 4.4.3 <u>データの解釈上留意すべき事項</u></p> <p>5 <u>ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合</u> 6 <u>ウイルスクリアランス試験に用いる測定法</u> 6.1 <u>ウイルス感染価の測定法</u> 6.2 <u>核酸増幅検査（NAT）</u> 6.3 <u>統計</u></p> <p>7 記録と保存 8 その他</p>	<p>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 目次</p> <p>1 序論 1.1 目的 1.2 対象 1.3 感染性因子 1.4 安全性確保の基本 1.5 検査の限界 1.6 <u>ウイルス・プロセスバリデーション</u>の役割</p> <p>2 原料 2.1 分類 2.2 <u>ドナー（献（供）血者）の適性と血液のスクリーニング検査</u> 2.3 <u>採血後情報および輸血後情報システム</u> 2.4 検体保管</p> <p>3 製造及び検査 3.1 工程前検査 3.2 <u>中間血漿分画物（中間原料）の工程前検査</u> 3.3 <u>最終製品の検査</u></p> <p>4 <u>ウイルス・プロセスバリデーション</u> 4.1 <u>ウイルス・プロセスバリデーションの目的</u> 4.2 <u>ウイルスの選択</u> 4.3 <u>ウイルス・プロセスバリデーション試験の設計</u> 4.4 <u>ウイルス・プロセスバリデーションの評価</u> 4.4.1 <u>ウイルス低減率の評価</u> 4.4.2 <u>対数減少値の計算法</u> 4.4.3 <u>データの解釈上留意すべき事項</u></p> <p>5 <u>ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合</u> 6 <u>ウイルス・プロセスバリデーションに係る測定法の標準化</u> 6.1 <u>ウイルス感染価の測定法</u> 6.2 <u>統計</u> 6.3 <u>核酸増幅法検査</u></p> <p>7 記録と保存 8 その他</p>
1 序論	<p>1 序論 1.1 目的 本ガイドラインは、血漿分画製剤のウイルスに対する現時点での総合的な安全確保対策についての原則的な考え方を示すものである。具体的には、<u>血漿分画製剤の製造工程でのウイルス除去及び不活化能（以下「ウイルスクリアランス能」という。）</u>を評価するために実施する<u>ウイルスクリアランス試験</u>に関して、使用するウイルスの種類、試験の立案、実施、データの解釈、製品の安全性の指標について提示するものであり、また、<u>混入するリスクのあるウイルスに係る試験のタイミング及び試験法</u>についての考え方を示すものである。本ガイドラインは、血漿分画製剤の製造上の一連のウイルス安全対策を全て網羅している。したがって、本ガイドラインに沿った、<u>献（供）血者の選択、個別血液のウイルス検査、プール血漿のウイルス検査、製造工程でのウイルス除去及び不活化処理、製造工程でのウイルス検査、並びに採血後情報及び輸血後情報等の遡及調査を適切に行うことにより、血漿分画製剤の安全性の向上を図ることが可能で</u></p>	<p>1 序論 1.1 目的 本ガイドラインは、血漿分画製剤のウイルスに対する総合的な安全確保対策についての原則的な考え方を示すものであり、特に<u>血漿分画製剤のウイルスに対する安全性</u>を評価するために実施する<u>ウイルス・プロセスバリデーション</u>に関して、使用するウイルスの種類、<u>バリデーション試験の立案、実施、データの解釈、製品の安全性の指標</u>について提示するものである。本ガイドラインは、血漿分画製剤の製造上の一連のウイルス安全対策を全て網羅していることから、本ガイドラインに沿った、<u>献（供）血者の選択、個別血液のウイルス検査、プール原料のウイルス検査、ウイルス除去及び不活化処理、最終製品のウイルス検査、並びに採血後情報及び輸血後情報等の遡及調査を適切に行うことにより、血漿分画製剤の安全性の向上を図ることが可能である。</u></p>

<p>1 序論</p>	<p>ある。</p> <p>1.2 対象 本ガイドラインは国内で使用される全ての原血漿、中間原料、及び製品に適用し、安全性確保対策の対象とするウイルスは、「<u>生物由来原料基準</u>」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）の「<u>第 2 血液製剤総則</u>」の「<u>2 血漿分画製剤総則</u>」において検査対象とされている B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）に加え、健康被害をもたらす可能性が指摘され血液に混入リスクのあるその他のウイルスも含むものとする。</p> <p>1.3 感染性因子 血漿分画製剤はヒトの血液を原料として製造されることから、血液を介して伝播するウイルスに対する十分な対策を講じなければならない。現在、HBV、HCV 及び HIV 等に係る高い感度のスクリーニング検査や製造工程でのウイルス除去及び不活化処理が実施されており、血漿分画製剤の安全性は格段に向上している。一方、血液を介したウイルス感染の歴史的経過を顧みると、ウイルス肝炎についての報告や 1980 年代の血漿分画製剤による HIV や HCV 感染があったことに加え、その後も国内外で複数の新興・再興感染症の発症が報告されている。血漿分画製剤の安全性確保の上で問題になりうる主なウイルスとして、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のほか、A 型肝炎ウイルス（HAV）、E 型肝炎ウイルス（HEV）、ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）、ヒトパルボウイルス B19 などが挙げられる。さらに血漿分画製剤は、多くのヒトの血漿をプールして製造されるため、検査対象とされていないウイルスや未知のウイルスなどが潜在している可能性があり、安全対策を徹底して実施する必要がある。例えば、新興感染症として新たなウイルスが出現した場合、原料となる血液に混入するリスクが否定できない場合はウイルス検査の必要性について検討するとともに、製造工程での十分なウイルスクリアランスが得られるか評価する必要がある。さらに、原血漿以外の材料、例えば、動物由来の酵素やモノクローナル抗体を用いて製造する場合における動物由来のウイルス汚染の可能性や製造環境からのウイルス汚染の可能性も推定されることから、注意深く安全対策を講ずることが必要である。</p> <p>1.4 安全性確保の基本 血漿分画製剤のウイルスに対する安全対策は、次に示す複数の方法を適切かつ相補的に行うことにより達成される。 <u>(1) 献（供）血者の問診を行う。</u> <u>(2) 献（供）血血液、ミニプール血漿又はプール血漿のウイルス検査を行う。</u> <u>(3) 製造工程でウイルス除去及び不活化処理を実施する。</u> <u>(4) 必要に応じて、製造工程でのウイルス検査を実施する。</u> <u>(5) 原血漿に関する最新の感染症情報を採血事業者等より入手するよう努める。</u> <u>(6) 採血後情報及び輸血後情報について遡及調査を行う。</u> <u>(7) 製剤との関連が疑われる感染症の情報を集める。</u></p> <p>1.5 検査の限界 ウイルスの検査方法は技術の進歩とともに向上するため、検査の実施に当たっては常に科学的に最高水準の検査技術を取り入れるとともに適切に検査を行わなければならない。いかなる検査にも検出限界が存在するため、ウイルス検査の結果が陰性であっても、ウイルスの存在を完全に否定できないこともある。また、血液中には検査対象とされていないウイルスや未知のウイルスの存在も考えられる。したがって、現在採用している検査技術には検出限界のあることを認識し、プールした血漿を原料として製造される血漿分画製剤は、ウイルスが潜在する可能性を常に有することを前提とした上で安全対策を講ずる必要がある。</p> <p>1.6 ウイルスクリアランス試験の役割 原料の血液には常にウイルスが潜在する可能性があることを前提にすると、製造工程においていかに既知及び未知のウイルスを除去又は不活化できるかが安全対策上重要である。ウイルススクリアランス試験を実施する目的は、血漿分画製剤の製造工程に導入されているウイルス除去技術及び不活化技術が、期待された効果をもたらしているか否かを実験的に検証することである。<u>(改行)</u> <u>ウイルススクリアランス試験においては、ウイルスの大きさ、形状、脂質膜（エンベロープ）の有無、核</u></p>	<p>1.2 対象 本ガイドラインは国内で使用されるすべての原料血漿及び製品に適用し、安全性確保対策の対象とするウイルスは、<u>当分の間、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及び B 型肝炎ウイルス（HBV）とする。</u></p> <p>1.3 感染性因子 血漿分画製剤は人間の血液を原料として製造されることから、血液を介して伝播するウイルスに対する十分な対策を講じなければならない。現在ではスクリーニング検査、ウイルス除去及び不活化処理が実施されており、血漿分画製剤の安全性は格段に向上しているが、血液を介したウイルス感染の歴史的経過を顧みると、ウイルス肝炎についての報告もあり、また、1980 年代の血漿分画製剤による HIV 感染も記憶に新しいところである。感染性ウイルスで現在までに明らかになっているものにはヒト免疫不全ウイルス（HIV）、A 型肝炎ウイルス（HAV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、そしてパルボウイルス B19 などがある。血漿分画製剤は、多くの人の血漿をプールして製造されるため、十分に検出ができないウイルスや未知のウイルスなどが潜在している可能性があり、安全対策を徹底して実施する必要がある。さらに、原料血液以外の材料、例えば、製造工程で使用する酵素やモノクローナル抗体を用いて製造する場合における動物由来のウイルス汚染の可能性や製造環境からのウイルス汚染の可能性も推定されることから、注意深く安全対策を講ずることが必要である。</p> <p>1.4 安全性確保の基本 血漿分画製剤のウイルスに対する安全対策は、次に示す複数の方法を適切かつ相補的に行うことにより達成される。 <u>(1) 献（供）血者の問診を行う。</u> <u>(2) 血漿のウイルス検査を実施する。</u> <u>(3) 製造工程でウイルス除去及び不活化処理を実施する。</u> <u>(4) 最終製品のウイルス検査を実施する。</u> <u>(5) 採血後情報及び輸血後情報について遡及調査を行う。</u></p> <p>1.5 検査の限界 ウイルスの検査方法は技術の進歩とともに向上するため、検査の実施に当たっては常に科学的に最高水準の検査技術を取り入れるとともに適切に検査を行われなければならない。いかなる検査にも検出限界が存在するため、ウイルス検査の結果が陰性であっても、ウイルスの存在を完全に否定できないこともある。また、血液中には未知のウイルスの存在も考えられる。したがって、現在採用している検査技術には検出限界のあることを認識し、プールした血漿を原料として製造される血漿分画製剤は、ウイルスが潜在する可能性を常に有することを前提とした上で安全対策を講ずる必要がある。</p> <p>1.6 ウイルス・プロセスバリデーションの役割 原料の血液には常にウイルス潜在の可能性のあることを前提にすると、製造工程においていかに既知のウイルス及び未知のウイルスを除去及び不活化できるかが安全対策上重要である。ウイルス・プロセスバリデーションを実施する目的は、血漿分画製剤の製造工程に導入されているウイルス除去及び不活化技術が、期待された効果をもたらしているか否かを実験的に検証することである。ウイルスの大きさ、形状、脂質膜の有無、核酸の種類（DNA 型、RNA 型）、耐熱性などの特性を踏まえて適切なモデルウイルスを選択</p>
-------------	--	---

<p>1 序論</p>	<p>酸（ゲノム）の種類（DNA型、RNA型）、物理的・化学的処理に対する耐性などの特性を踏まえて適切なモデルウイルスを選択し、実験室規模での添加試験（スパイク試験）を実施することにより、既知のウイルスのみならず未知のウイルスに対するウイルスクリアランス能を検討、評価することが必要である。実際にウイルスクリアランス試験を実施する際には、個々の製品ごとに製造方法を十分に考慮して適切にスケールダウンした評価系を採用する必要がある。また、原血漿への混入リスクのあるウイルスについてその感染評価系がある場合には、当該ウイルスそのものに対するウイルスクリアランス能を評価しておくことが望ましい。</p> <p>このように、ウイルスクリアランス試験の役割は、製造工程におけるウイルス除去技術及び不活化技術の有効性と妥当性をスパイク試験により評価することにより、個々の血漿分画製剤の安全性に関する情報とその信頼性を確保することである。</p>	<p>し、実験室規模での添加試験（スパイク試験）を実施することにより、既知のウイルスのみならず未知のウイルスに対する除去及び不活化能力を検討、評価することが必要である。</p> <p>このように、ウイルス・プロセスバリデーションの役割は、製造工程でのウイルス除去及び不活化技術の有効性と妥当性を間接的な試験により評価することにより、個々の血漿分画製剤の安全性に関する情報とその信頼性を確保することである。</p> <p>したがって、実際にバリデーションを実施するに当たっては、個々の製品ごとに製造方法を十分に考慮して適切な方法を採用する必要がある。</p>
<p>2 原料</p>	<p>2 原料</p> <p>2.1 分類</p> <p>わが国における血漿分画製剤の製造に用いられる原血漿としては以下のものがある。</p> <p>(1) 国内献血原血漿</p> <p>国内の献血による原血漿には、全血採血より得られる血漿と成分採血より得られる血漿とがある。</p> <p>(2) 海外原血漿</p> <p>外国で採漿された血漿である。</p> <p>2.2 ドナー（献（供）血者）の適性と血液のスクリーニング検査</p> <p>ドナーの適性については、「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）及び「採血の業務の管理及び構造設備に関する基準について」（平成15年7月18日薬食発第0718005号）に記載されている。血液のスクリーニング検査については、生物由来原料基準に記載されている。</p> <p>2.3 採血後情報及び輸血後情報システム</p> <p>採血事業者等と血漿分画製剤の製造販売業者との間に情報交換を可能とするシステムを確立し、採血後及び輸血後に原血漿の安全性に係る情報を得た場合は、関係者に速やかに情報を提供するとともに、適切に遡及調査を実施することが必要である。また、遡及調査機能を確保する上で、原血漿の貯留保管は重要な意義を持っている。</p> <p>遡及調査については、「血液製剤の遡及調査について」（平成17年3月10日付け薬食発第0310012号厚生労働省医薬食品局長通知）も参考にすること。</p> <p>2.4 検体保管</p> <p>採血された血液の一部を適切な期間保存し、血漿分画製剤による感染症が疑われた場合に因果関係の解析に活用すること。</p>	<p>2 原料</p> <p>2.1 分類</p> <p>わが国における血漿分画製剤の製造に用いられる原料としては以下のものがある。</p> <p>(1) 国内献血原料血漿</p> <p>国内の献血による原料血漿には、全血採血より得られる血漿と成分採血より得られる血漿とがある。</p> <p>(2) 輸入原料血漿</p> <p>外国で採漿され、輸入された血漿である。</p> <p>2.2 ドナー（献（供）血者）の適性と血液のスクリーニング検査</p> <p>ドナーの適性については、「採血及び供血あっせん業取締法施行規則（昭和31年6月厚生省令第22号）」及び「血液製剤の製造を目的とする採血の適正化に関する基準について（昭和55年10月9日薬発第1334号）」に記載されている。</p> <p>血液のスクリーニング検査については、「生物学的製剤基準（平成5年10月厚生省告示第217号）」に記載されている。</p> <p>2.3 採血後情報及び輸血後情報システム</p> <p>血液センターと分画製剤製造施設との間に情報交換を可能とするシステムを確立し、採血後及び輸血後に分画製剤原料血漿の安全性に係る情報を得た場合は、関係者に速やかに情報を提供するとともに、適切に遡及調査を実施することが必要である。また、遡及調査機能の強化のために、inventory hold（隔離保管）を充実していく必要がある。</p> <p>2.4 検体保管</p> <p>採血された血液の一部を保管し、遡及調査等に活用する。</p>
<p>3 製造及び検査</p>	<p>3 製造及び検査</p> <p>血漿分画製剤を製造する際は、原血漿、その他の原料等及び製造環境に起因するウイルス等による汚染の可能性を極力低減させるため、適切な製造環境、条件及び技術を採用しなければならない。</p> <p>製造工程における原血漿以外からのウイルス汚染の可能性として以下のことが考えられる。</p> <p>(1) 製造従事者より汚染される。</p> <p>(2) 製造施設環境より汚染される。</p> <p>(3) 製造工程において用いる動物由来酵素やモノクローナル抗体等の原料等からウイルスが混入する。</p> <p>近年の技術進歩はめざましく、有用なウイルスの検査技術、ウイルスの除去技術及び不活化技術については積極的に導入する必要がある。脂質膜を持つウイルスの除去・不活化については、可能な限り頑健性の高い2つ以上の原理が異なるウイルスクリアランス工程を導入すること。脂質膜を持たないウイルスの除去・不活化については、頑健性の高いウイルスクリアランス工程を少なくとも1工程導入することが望</p>	<p>3 製造及び検査</p> <p>血漿分画製剤を製造する際は、原料血液、原材料及び製造環境に起因するウイルス等による汚染の可能性を極力低減させるため、適切な製造環境、条件及び技術を採用しなければならない。</p> <p>製造工程中における原料血液以外からのウイルス汚染の可能性として以下のことが考えられる。</p> <p>(1) 原材料がウイルスに汚染されている。</p> <p>(2) 製造従事者より汚染される。</p> <p>(3) 製造施設環境より汚染される。</p> <p>(4) 製造工程において動物由来酵素やモノクローナル抗体を用いる場合、これらの試薬からウイルスが混入する。</p> <p>近年の技術進歩はめざましく、有用なウイルスの検査技術や不活化及び除去技術については積極的に導入する必要がある。ウイルスの不活化及び除去については、2つ以上の異なる工程を取り組むことが望ましい。また、医薬品と同程度の品質をもつ試薬を用いることにより、ウイルスの混入の可能性に対する安全性を高める必要がある。</p>



<p>3 製造及び検査</p>	<p>ましい。また、製造工程にはウイルス安全性が確保された原料等を用いることにより、ウイルスの混入の可能性に対する安全性を高める必要がある。</p> <p>3.1 工程前検査  <u>工程前検査の対象となるのは、一人の供血者の血液から製造された血漿、少人数の血漿をプールしたミニプール血漿及びプール血漿である。一人の供血者の血液から製造された血漿ではその特異性や感度、精度が十分に評価された試験法を用いて HBV、HCV 及び HIV の血清学的検査を行うこと。ミニプール血漿及びプール血漿についても、その特異性、感度及び精度が十分に評価された核酸増幅検査 (Nucleic acid amplification test: NAT) を用いて HBV、HCV 及び HIV の遺伝子検査を実施する。必要に応じて HBV、HCV、HIV 以外のウイルスの試験の実施を考慮すること。既に採血時に個別 NAT 等による検査が行われている場合にはその結果をもって工程前検査が実施されたものとみなすことができる。</u></p> <p>3.2 中間血漿分画物 (中間原料) の管理  <u>血漿分画製剤を製造する際に使用する原料は必ずしも血漿とは限らず、中間原料製造業者において製造された血漿由来の中間原料を、製剤の製造業者が原料として使用し、精製工程を経て製品化することがある。例えば、クリオ沈殿物 (血液凝固第Ⅷ因子製剤原料)、コーンの低温エタノール分画工程から得られる PV (アルブミン製剤原料)、PⅡ+Ⅲ (免疫グロブリン製剤原料)、PⅡ (免疫グロブリン製剤原料)、そして PIV-1 (アンチトロンビンⅢ製剤原料) などの中間原料が挙げられる。</u>  <u>これらの中間原料を原料とし、血漿分画製剤を製造する場合においても、製剤の製造業者が原料の受け入れ試験として適切なウイルス検査を実施する必要がある。ただし、中間原料製造業者により、既に適切なウイルス検査が実施されており、その詳細を確認できる場合はその限りではない。</u>  <u>なお、当該中間原料については、中間原料製造業者により、既に適切な試験が行われている必要がある。また、中間原料の製造においてウイルスの除去及び不活化工程がある場合には、製剤の製造業者がそのデータを入手しウイルスクリアランス能などウイルスに対する安全性を説明できるようにしなければならない。</u></p> <p>3.3 製造工程でのウイルス検査  <u>出発原料に対する各種ウイルス検査の実施、製造工程におけるウイルス除去及び不活化を的確に実施するとともに、必要に応じて製造工程での適切なウイルス検査を行うこと。</u></p>	<p>3.1 工程前検査  <u>出発原料には一人の供血者の血液から製造された血漿、少人数の血漿をプールしたミニプール血漿及び原料プール血漿がある。一人の供血者の血液から製造された血漿ではその特異性や感度、精度が十分に評価された試験法を用いて HCV、HBV 及び HIV の血清学的検査を行う。ミニプール血漿及び原料プール血漿についても、その特異性、感度及び精度が十分に評価された核酸増幅法検査 (NAT) を用いて HCV、HBV 及び HIV の遺伝子検査を実施する。</u></p> <p>3.2 中間血漿分画物 (中間原料) の工程前検査  <u>血漿分画製剤を製造する際に使用する原料は必ずしも血漿とは限らず、血漿由来の中間原料を原料として使用し、精製工程を経て製品化することがある。例えば、クリオ沈殿物 (血液凝固第Ⅷ因子製剤原料)、コーンの低温エタノール分画工程から得られる PV (アルブミン製剤原料)、PⅡ+Ⅲ (免疫グロブリン製剤原料)、PⅡ (免疫グロブリン製剤原料)、そして PIV-1 (アンチトロンビンⅢ製剤原料) などの中間原料が挙げられる。</u>  <u>これらの中間原料を原料とし、血漿分画製剤を製造する場合においても受け入れ試験として適切なウイルス検査を実施する必要がある。</u>  <u>なお、当該中間原料については、中間原料製造業者により、既に本ガイドラインに沿った試験が行われている必要がある。</u></p> <p>3.3 最終製品の検査  <u>出発原料の各種ウイルス検査の実施、製造工程におけるウイルス除去及び不活化工程を的確に実施するとともに最終製品のウイルス検査を行う。</u></p>
<p>4 ウイルスクリアランス試験</p>	<p>4 ウイルスクリアランス試験  4.1 ウイルスクリアランス試験の目的  <u>ウイルスクリアランス試験の目的は、原血漿に存在する可能性のある既知のウイルス及び未知のウイルスを、製造工程で効果的に除去及び不活化できることを検証又は推測することにある。</u>  <u>これは、原血漿又は工程途中の材料に意図的にウイルスを添加し、それぞれの製造工程の除去又は不活化の効果を評価することにより達成される。この試験により、ウイルスの有効な除去工程又は不活化工程が特定され、それぞれの工程のウイルスクリアランス能を加算することにより製造工程全体におけるウイルスクリアランス能の推定値が得られる。</u>  <u>ウイルスクリアランス試験の実施により、製剤のウイルスに関する安全性についての信頼性を高めることができる。しかし、この試験には多くの複雑な変動因子が関与しているため、試験方法や得られたウイルスクリアランス能の評価の妥当性については個別に検討する必要がある。</u></p> <p>4.2 ウイルスの選択  <u>広範なウイルスに対するクリアランス能を評価するためのウイルスクリアランス工程特性解析試験に使用される非特異的モデルウイルスは、広範囲なウイルスクリアランス能の情報を得るという観点から選択されるべきである。そのため、DNA ウイルス及び RNA ウイルス、脂質膜の有無、粒子径の大小を考慮し、さらに物理的処理及び化学的処理に対する抵抗性が高いものを選択することが望ましい。これらの特性を網羅するには少なくとも 4 種類以上の非特異的モデルウイルスを組み合わせることが必要になる。</u>  <u>一方、原血漿に存在しているかあるいは存在が予測される特定のウイルスに対するウイルスクリアランス工程評価試験では、関連ウイルスないしは関連ウイルスに類似した特性を持つ特異的モデルウイルスを用いた評価を実施することになる。原血漿に混在している可能性のあるウイルスに類似している、あるいは</u></p>	<p>4 ウイルス・プロセスバリデーション  4.1 ウイルス・プロセスバリデーションの目的  <u>ウイルス・プロセスバリデーションの目的は、原料血漿に存在する可能性のある既知のウイルス及び未知のウイルスを、製造工程で効果的に除去及び不活化できることを検証又は推測することにある。</u>  <u>これは、原料血漿又は工程途中の材料に意図的にウイルスを添加し、全製造工程の除去及び不活化の効果を評価することにより達成される。この試験により、ウイルスの有効な除去又は不活化工程が特定され、全製造工程におけるウイルスの除去及び不活化能力の推定値が得られる。</u>  <u>ウイルスバリデーション試験の実施により、製剤のウイルスに関する安全性についての信頼性を高めることができる。しかし、この試験には多くの複雑な変動因子が関与しているため、内容が適切か否かについては個別に検討する必要がある。</u></p> <p>4.2 ウイルスの選択  <u>バリデーション試験に使用されるモデルウイルスとしては、広範囲にウイルス除去及び不活化の情報を得るという観点から、DNA ウイルス及び RNA ウイルス、エンベロープの有無、粒子径の大小を考慮し、さらに物理的処理及び化学的処理に対する抵抗性が高いものを選択することが望ましい。これらの特性を網羅するには 3 種類程度のモデルウイルスを組み合わせることが必要になる。</u>  <u>原料血漿に存在している可能性のあるウイルスに類似している、あるいは同じ特性を持っているなどの理由で 2 種類のモデルウイルスを選択することが可能な場合には、原則的にウイルス除去及び不活化処理に対してより抵抗性の強いウイルスを選択する。</u>  <u>血漿分画製剤のウイルス・プロセスバリデーション試験に用いられるウイルスの例については別紙参</u></p>

<p>4 ウイルスクリアランス試験</p>	<p>は同じ特性を持っているなどの理由で2種類のモデルウイルスを選択することが可能な場合には、原則としてウイルス除去及び不活化処理に対してより抵抗性の強いウイルスを選択すること。 血漿分画製剤のウイルススクリアランス試験に用いられるウイルスの例については別紙を参照すること。</p> <p>4.3 ウイルスクリアランス試験の設計 ウイルススクリアランス試験は、対象となる特定の製造工程段階で意図的にウイルスを添加し、当該製造工程のウイルススクリアランス能を定量的に評価するものである。したがって、当該製剤の全ての製造工程を検証する必要はなく、ウイルスの除去及び不活化に寄与する製造工程だけについて実施すること。 ウイルススクリアランス能の評価においては、製造者がその製造工程を適切に反映した実験室規模で実施した結果に基づいて評価することを原則とする。いかなるウイルスも製造施設に故意に持ち込むことはできないため、ウイルススクリアランス試験は、製造設備とは別のウイルス試験設備で行わなければならない。このため、ウイルススクリアランス試験は、ウイルス学的研究を行う設備のある隔離されたウイルス試験設備において、ウイルス学の専門家と生産技術者が共同で行う必要がある。この製造規模を縮小して行うウイルススクリアランス試験は、実生産規模での製造工程との同等性が検証されていることが前提でなければならない。クロマトグラフについては、カラムベッド高、線流速、ベッド容量に対する流速の比率(すなわち接触時間)、緩衝液、カラム充填剤の種類、pH、温度、タンパク質濃度、塩濃度、製品濃度に関しても、全て実生産スケールの製造に対応している必要がある。また、溶出のプロフィールも同様のものが得られるように設計するべきである。同様な考え方をその他の工程についても適用することが必要である。しかし、やむを得ない事情により実際の製造工程を反映させることができない場合には、それが結果にどのような影響を及ぼすかを考察しておくべきである。 ウイルススクリアランス試験の計画を立案する際、検討することが望ましい留意点を以下に示す。</p> <p>(1) 製造工程の設計にあたっては、ウイルスを除去又は不活化できる、機序の異なる2つ以上の工程を採用するよう検討することが望ましい。 (2) ウイルスを除去又は不活化することが予想される工程について、その能力を個々に評価し、それぞれが除去工程なのか、不活化工程なのか、あるいは除去及び不活化のいずれにも関与しているものかを明らかにできるような試験を計画すること。 (3) ウイルスクリアランス能に影響を及ぼす製造工程上の変動因子について検討すること。 (4) ウイルスに対する抗体が出発原料に存在する場合には、ウイルス除去工程及び不活化工程におけるウイルスの挙動に影響を及ぼす可能性があるため、ウイルススクリアランス試験ではこのことを考慮して実施する。また、原血漿の混合により抗体が特定のウイルスの不活化に寄与することを評価する場合には、抗体の中和活性を適切に評価できるアッセイ法を用いる必要がある。 (5) 試料中に添加するウイルス量は、その製造工程のウイルススクリアランス能を十分に評価できる量とする。ただし、一般的にウイルスの添加量は、ウイルス溶液量として出発原料の10%以下とすること。 (6) 試料中のウイルスは、可能な限り超遠心分離、透析、保存などの操作を行わずに定量することが望ましい。しかし、試験に対する阻害物質や使用する細胞に対する毒性物質を除去するため、又は全ての試料を同時に定量するため、定量前に何らかの処理をすることが避けられない場合には、適切なコントロールを用いて、その処理の試験結果に対する影響を確認するとともに、試料による毒性発現などの検出系に対する影響も考慮すること。 (7) ウイルスの選択にあたっては、ウイルススクリアランス試験従事者に健康被害をもたらす可能性のあることに配慮すること。</p> <p>4.4 ウイルスクリアランス能の評価 4.4.1 ウイルスクリアランス指数の評価 製造工程におけるウイルススクリアランス指数は、各製造段階での試験で得られたウイルススクリアランス指数の総和で評価する。製造販売業者は、得られたウイルススクリアランス指数が適切かどうかについて、原血漿及び製造過程に含まれる可能性のある全てのウイルスを念頭において評価し、その妥当性を示すべきである。</p>	<p>照。</p> <p>4.3 ウイルス・プロセスバリデーション試験の設計 ウイルス・プロセスバリデーション試験は、対象となる特定の製造工程段階で意図的にウイルスを添加し、当該製造工程のウイルス除去及び不活化の能力を定量的に評価するものである。したがって、当該製剤の全ての製造工程を検証する必要はなく、ウイルスの除去及び不活化に寄与する製造工程だけについて実施する。 バリデーションデータは、製造者がその製造工程を縮小した規模で実施した結果に基づいて作成したものを原則として使用する。いかなるウイルスも製造施設に故意に持ち込むことはできないため、バリデーション試験は、製造設備とは別のウイルス試験設備で行わなければならない。このため、バリデーション試験は、ウイルス学的研究を行う設備のある隔離された別の施設においてウイルス学の専門家と生産技術者が共同で行う必要がある。この製造規模を縮小して行うバリデーション試験は、実生産規模での製造工程との同等性が検証されていることが前提でなければならない。クロマトグラフ装置については、カラムベッド高、線流速、ベット容量に対する流速の比率(すなわち接触時間)、緩衝液、カラム充填剤の種類、pH、温度、たん白濃度、塩濃度、製品濃度に関しても、全て実生産スケールの製造に対応している必要がある。また、溶出のプロフィールも同様のものが得られるように設計するべきである。同様な考え方をその他の工程についても適用することが必要である。しかし、やむを得ない事情により実際の製造工程を反映させることができない場合には、それが結果にどのような影響を及ぼすかを考察しておくべきである。 ウイルス・プロセスバリデーション試験の計画を立案する際、検討することが望ましい留意点を以下に示す。</p> <p>(1) 製造工程の設計には2つ以上の異なるウイルス不活化及び除去工程について検討することが望ましい。 (2) ウイルスを不活化及び除去することが予想される工程について、その能力を個々に評価し、それぞれが不活化工程なのか、除去工程なのか、あるいは不活化・除去いずれにも関与しているものかを明らかにできるような試験を計画すべきである。 (3) ウイルス除去及び不活化効果に影響を及ぼす製造工程上の変動因子について検討すること。 (4) ウイルスに対する抗体が出発原料に存在する場合には、ウイルス除去及び不活化工程におけるウイルスの挙動に影響を及ぼす可能性があるため、バリデーション試験ではこのことを考慮して実施する。 (5) 試料中に添加するウイルス量は、その製造工程のウイルス除去及び不活化能力を十分に評価できる量とする。ただし、一般的にウイルスの添加量はウイルスの溶液量として出発原料の10%以下とすることが望ましい。 (6) 試料中のウイルスは、可能な限り超遠心分離、透析、保存などの操作を行わずに定量することが望ましい。しかし、阻害物質や毒性物質を除去するため、又は全ての試料を同時に定量するため、定量前に何らかの処理をすることが避けられない場合には、適切なコントロールを用いて、その処理の試験結果に対する影響を確認するとともに、試料による毒性発現などの検出系に対する影響も考慮すること。 (7) ウイルスの選択にあたっては、クリアランス試験従事者に健康被害をもたらす可能性のあることに配慮すべきである。 また、ウイルス・プロセスバリデーション試験は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則(H11年3月12日厚生省令第16号)」の手続きに基づいて、実施しなければならない。</p> <p>4.4 ウイルス・プロセスバリデーションの評価 4.4.1 ウイルス低減率(ウイルススクリアランス指数)の評価 製造工程の各製造段階でのウイルススクリアランス指数は、ウイルス・プロセスバリデーション試験の結果により得られたウイルス減少値の総和で評価する。製造業者は、得られたウイルススクリアランス指数が受け入れ可能かどうかについて、原料血漿及び製造過程に含まれる可能性のある全てのウイルスを念頭において評価し、その妥当性を示すべきである。</p>
-----------------------	---	---

<p>4 ウイルスクリアランス試験</p>	<p>4.4.2 ウイルスクリアランス指数の計算法          ウイルス除去工程及び不活化工程のウイルススクリアランス指数 R は、次式で示される。</p> $R = \log \left( \frac{V1 \times T1}{V2 \times T2} \right)$ <p>なお、R は対数で表される減少度、V1 は工程処理前の容量、T1 は工程処理前のウイルス力価、V2 は工程処理後の試料の容量、T2 は工程処理後の試料のウイルス力価である。</p> <p>ウイルススクリアランス指数を算出する場合には、可能な限り、添加したウイルス力価ではなく、添加後の工程処理前の原料中に検出されるウイルスを検証しなければならない。</p> <p>試験のばらつきは、希釈誤差、統計的な原因、各種測定法に特有な未知又は制御不能な要素の違いなどにより生じる。通常、独立して実施した試験間のばらつき (試験間変動) は、一試験内のばらつき (試験内変動) より大きい。</p> <p>処理工程前の材料中のウイルス定量値の信頼限界が <math>+S</math> で、工程処理後のウイルス定量値の信頼限界が <math>+a</math> の場合、ウイルススクリアランス指数の信頼限界は <math>\pm \sqrt{(S^2 + a^2)}</math> である。</p> <p>上記の要因を総合的に評価することにより、当該工程のウイルススクリアランスの有効性を適切に判断することができる。</p> <p>4.4.3 データの解釈上留意すべき事項          製造工程のウイルススクリアランスの有効性の評価には、下記の要因が寄与しているので、データを解釈する場合には個々の要因について注意深く検討する必要がある。</p> <p>(1) ウイルスの選択の妥当性          ウイルスクリアランス試験に使用するウイルスは、試験の目的に従って、適切な関連ウイルス及びモデルウイルスが選択されていたかを評価しなければならない。</p> <p>(2) ウイルスクリアランス試験の設計の妥当性          製造工程の変動要因や規模縮小における変動要因などを考慮に入れ、適切な試験系が設計されていたかを確認すること。</p> <p>(3) 製造工程の変動因子          製造工程の変動因子の僅かな変動に対しウイルススクリアランス能が影響を受けやすい場合は、当該製造工程のウイルススクリアランス能に対する影響を評価すること。</p> <p>(4) ウイルスクリアランス指数の評価          製造工程の総ウイルススクリアランス指数は、一般的に個々の工程でのウイルススクリアランス指数の総和で示され、対数で表された各製造段階での減少度を加算することによって算出される。しかし、複数の工程 (例えば <math>1 \log_{10}</math> 以下の工程) の減少率を加算すると、工程全体を通してのウイルススクリアランス能を過大評価してしまう可能性がある。したがって、ウイルススクリアランス指数が <math>1 \log_{10}</math> 以下の除去及び不活化工程は、合理的な理由がない限り加算されるべきではない。また、同一の、又は類似した方法を繰り返して達成されたウイルススクリアランス指数は、合理的な理由がない限り加算されるべきではない。</p> <p>(5) 不活化の速度論の評価          ウイルス感染性の不活化は、しばしば急速な初期相とそれに続く遅い相からなる 2 相性の曲性を示す。したがって、試験に際しては、検体を時間を変えてサンプリングし、不活化曲線が描けるように計画すべきである。不活化試験においては、最短曝露時間でのポイントに加えて、曝露ゼロ時より長く、かつ最短曝露時間よりも短い時間でのポイントを少なくとも 1 点はとることが推奨される。このような工程で不活化を免れたウイルスは、次の不活化工程でより強い抵抗力を示す可能性がある。例えば、抵抗性画分が凝集形態をとるとすれば、各種化学処理や熱処理に対しても抵抗力を示す可能性がある。</p> <p>(6) 製造工程でのウイルスの挙動          ウイルスクリアランスは、例えば、不活化工程が 2 段階以上ある場合、相互補完的な除去工程が複数ある場合、あるいは除去工程及び不活化工程が複数組み合わせられている場合に効果的に達成される。除去工程においては、個々のウイルスがもつ特異的な物理化学的特性がゲル・マトリクスとの相互作用や沈降特性にどの様に影響するのかに大きく依存しているために、モデルウイルスが目的ウイ</p>	<p>4.4.2 対数減少値の計算法          ウイルス除去および不活化工程のウイルススクリアランス指数 R は、次式で示される。</p> $R = \log \left( \frac{V1 \times T1}{V2 \times T2} \right)$ <p>なお、R は対数で表される減少度、V1 は工程処理前の容量、T1 は工程処理前のウイルス力価、V2 は工程処理後の試料の容量、T2 は工程処理後の試料のウイルス力価である。</p> <p>ウイルススクリアランス指数を算出する場合には、可能な限り、添加したウイルス力価ではなく、添加後の工程処理前の原料中に検出されるウイルスを検証しなければならない。</p> <p>試験のばらつきは、希釈誤差、統計的な原因、各種測定法に特有な未知又は制御不能な要素の違いなどにより生じる。通常、独立して実施した試験間のばらつき (試験間変動) は、一試験内のばらつき (試験内変動) より大きい。</p> <p>処理工程前の材料中のウイルス定量値の信頼限界が <math>+S</math> で、工程処理後のウイルス定量値の信頼限界が <math>+a</math> の場合、ウイルススクリアランス指数の信頼限界は <math>\pm \sqrt{(S^2 + a^2)}</math> である。</p> <p>上記の要因を総合的に評価することにより、当該工程のウイルス除去及び不活化の有効性を判断することができる。</p> <p>4.4.3 データの解釈上留意すべき事項          製造工程のウイルス除去及び不活化効果の有効性の評価には、下記の要因が寄与しているので、データを解釈する場合には個々の要因について注意深く検討する必要がある。</p> <p>(1) ウイルスの選択の妥当性          バリデーション試験に使用するウイルスは、試験の目的及び本ガイドラインに規定された原則に従って、適切な関連ウイルス及びモデルウイルスが選択されていたかを評価しなければならない。</p> <p>(2) バリデーション試験の設計の妥当性          製造工程の変動要因や規模縮小における変動要因などを考慮に入れ、適切な試験系が設計されていたかを検証する。</p> <p>(3) 製造工程の変動因子          製造工程の変動因子の僅かな変動に対しウイルスの除去及び不活化効果が影響を受けやすい場合は、当該製造工程のウイルス除去及び不活化効果に対する影響を評価する。</p> <p>(4) 対数減少値の評価          一般的に個々のウイルススクリアランス指数の総和で示され、対数で表された各製造段階での減少度を加算することによって算出される。しかし、複数の工程 (例えば <math>1 \log_{10}</math> 以下の工程) の減少率を加算すると、工程全体を通してのウイルス除去及び不活化能力を過大評価してしまう可能性がある。従って、クリアランス指数 <math>1 \log_{10}</math> 以下の除去及び不活化工程は正当な理由がない限り通常計算にいれるべきではない。なお、同一又は近似した方法を繰り返して達成されたウイルススクリアランス指数は、合理的な理由がない限り加算されるべきではない。</p> <p>(5) 不活化の速度論の評価          ウイルスクリアランス指数によるウイルス感染性の不活化は、しばしば急速な初期相とそれに続く遅い相からなる 2 相性の曲性を示す。したがって、試験に際しては、検体を時間を変えてサンプリングし、不活化曲線が描けるように計画すべきである。不活化試験においては、最短曝露時間でのポイントに加えて、曝露ゼロ時より長く、かつ最短曝露時間よりも短い時間でのポイントを少なくとも 1 点はとることが推奨される。このような工程で不活化を免れたウイルスは、次の不活化工程でより強い抵抗力を示す可能性がある。例えば、抵抗性画分が凝集形態をとるとすれば、各種化学処理や熱処理に対しても抵抗力を示す可能性がある。</p> <p>(6) 製造工程でのウイルスの挙動          ウイルスクリアランスは、例えば、不活化工程が 2 段階以上ある場合、相互補完的な分離工程が複数ある場合、あるいは不活化及び分離工程が複数組み合わせられている場合に効果的に達成される。分離工程においては、個々のウイルスがもつ特異的な物理化学的特性がゲル・マトリクスとの相互作用や沈降特性にどの様に影響するのかに大きく依存しているために、モデルウイルスが目的ウイルスとは異なる</p>
-----------------------	---	--

<p>4 ウイルスクリアランス試験</p>	<p>ルスとは異なる機序により除去される可能性がある。したがって、除去に影響する製造工程のパラメータにはどのようなものがあるかを考慮する必要がある。例えば、糖鎖付加のような表面特性に変化があれば、これに由来してパラメータに違いが生じる可能性がある。しかしながら、こうした変動要因にもかかわらず、相互補完的な除去工程の組み合わせや除去工程と不活化工程との組み合わせにより、効果的なウイルス除去が達成される。クロマトグラフィー工程、濾過工程及び抽出工程等において十分に吟味して設計された除去工程は、適切に管理された条件下で操作を行った場合、効果的なウイルス除去工程となり得る。</p> <p>製造工程のウイルスクリアランス試験に使用されるウイルス標品は、通常、組織培養を用いて増幅製造される。製造工程において、組織培養由来ウイルスの挙動は自然界に存在するウイルスの挙動とは異なっている可能性がある。例えば、自然界に存在するウイルスと培養ウイルスとでは純度や凝集などの性状が異なっている可能性があり、例えば、HEV は脂質に覆われている場合と覆われていない場合がある。したがって、細胞培養由来ウイルスを用いたウイルスクリアランス試験結果の評価に際してはこのような臨床株との特性の違いに注意が必要である。</p> <p>(7) ウイルスカ価の減少度の評価</p> <p>ウイルスカ価の減少度を対数で表してウイルスクリアランス指数とするため、残存感染性ウイルス量が著しく低減することは示すことができるが、カ価は決してゼロにはならないという限界がある。例えば、mL 当たり 8log10 感染単位を含む標品から 8log10 のファクターで感染性の低減があっても、試験の検出限界をも考慮すれば、mL 当たり 0log10 すなわち 1 感染単位を残していることになる。</p> <p>(8) ウイルスカ価測定法に対する毒性作用・干渉作用の評価</p> <p>緩衝液や製品は、ウイルスカ価試験に用いる指示細胞に好ましくない影響を及ぼす可能性がある。したがって、これらのウイルスカ価測定法に対する毒性作用又は干渉作用をそれぞれ個別に評価して、測定に支障のないような対策を講ずるべきである。仮に緩衝液が指示細胞に対して毒性を有する場合は、十分な希釈、pH の調整、あるいはスパイクされたウイルスを含有する緩衝液の透析等を試みる。製品そのものが抗ウイルス活性を持っている場合、ウイルスクリアランス試験を製品そのものは含まない類似工程 (mock run) で実施する必要がある。しかし、製造工程によっては、製品を除去すること又は抗ウイルス活性を持たない類似タンパク質で代替することがウイルスの挙動に影響することもあり得る。また、例えば、透析、保存など、測定試料調製の手順による影響を評価するために、同様な調製手順を経るコントロール試験も実施する必要がある。</p> <p>一方、ウイルスクリアランス指数の総計は、製造条件、緩衝液などの毒性や殺ウイルス性が非常に強い場合には過小評価される可能性があるため、事例ごとに評価されるべきである。逆にウイルスクリアランス指数の総計は、このようなウイルスクリアランス試験に固有の限界ないしは不適切な試験計画のために過大評価される場合もあることに留意する必要がある。</p> <p>(9) ウイルスクリアランス能の選択性</p> <p>あるウイルス除去工程又は不活化工程が一部のウイルスに対しては極めて有効であるが、それ以外のウイルスに対しては有効ではない可能性がある。例えば、S/D (有機溶媒/界面活性剤) 処理は、一般に脂質膜を持つウイルスに対しては有効であるが、脂質膜を持たないウイルスに対しては有効ではない。</p> <p>(10) 抗体による影響</p> <p>試料中に試験に用いるウイルスに対する抗体が存在すると、ウイルスの分配不活化処理に対する感受性に影響を与える可能性がある。ウイルスの感染性を中和するのみでなく、試験系の設計を複雑にする。したがって、試料中のウイルスに対する抗体の存在は一つの重要な測定干渉要素であると考えられる。</p> <p>(11) アッセイ法の検出感度</p> <p>ウイルスのアッセイ法は、ウイルスクリアランス指数の算定に大きく影響するので、可能な限り検出感度の高い方法を用い、事前にアッセイ法の検出感度を把握しておく必要がある。</p> <p>(12) ウイルスクリアランス試験の再現性及び信頼限界</p> <p>ウイルス除去工程及び不活化工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の低減に再現性があることを立証する必要がある。</p>	<p>機序により分離される可能性がある。したがって、分離に影響する製造工程のパラメータにはどのようなものがあるかを考慮する必要がある。例えば、糖鎖付加のような表面特性に変化があれば、これに由来してパラメータに違いが生じる可能性がある。しかしながら、こうした変動要因にもかかわらず、相互補完的な分離工程の組み合わせや不活化工程と分離工程との組み合わせにより、効果的なウイルス除去が達成される。クロマトグラフィー工程、濾過工程及び抽出工程等において十分に吟味して設計された分離工程は、適切に管理された条件下で操作を行った場合、効果的なウイルス除去工程となり得る。</p> <p>製造工程のウイルスクリアランス試験に使用されるウイルス標品は、通常、組織培養で製造される。製造工程において、組織培養ウイルスの挙動は自然界に存在するウイルスの挙動とは異なっている可能性がある。例えば、自然界に存在するウイルスと培養ウイルスとでは純度や凝集の程度が異なっている可能性がある。</p> <p>(7) ウイルスカ価の減少度の評価</p> <p>ウイルスカ価の減少度を対数で表してウイルスクリアランス指数とするため、残存感染性ウイルス量が著しく低減することは示すことができるが、カ価は決してゼロにはならないという限界がある。例えば、mL 当たり 8log10 感染単位を含む標品から 8log10 のファクターで感染性の低減があっても、試験の検出限界をも考慮すれば、mL 当たり 0log10 すなわち 1 感染単位を残していることになる。</p> <p>(8) 緩衝液や製品は、ウイルスカ価試験に用いる指示細胞に好ましくない影響を及ぼす可能性がある。したがって、これらのウイルスカ価測定法に対する毒性作用又は干渉作用をそれぞれ個別に評価して、測定に支障のないような対策を講ずるべきである。仮に緩衝液が指示細胞に対して毒性を有する場合は、希釈、pH の調整、あるいはスパイクされたウイルスを含有する緩衝液の透析等を試みる。製品そのものが抗ウイルス活性を持っている場合、クリアランス試験を製品そのものは含まない類似工程 (mock run) で実施する必要がある。しかし、製造工程によっては、製品を除去すること又は抗ウイルス活性を持たない類似タンパク質で代替することがウイルスの挙動に影響することもあり得る。また、例えば、透析、保存など、測定試料調製の手順による影響を評価するために、同様な調製手順を経るコントロール試験も実施する必要がある。</p> <p>一方、ウイルスクリアランス指数の総計は、製造条件、緩衝液などの毒性や殺ウイルス性が非常に強い場合には過小評価される可能性があるため、事例ごとに評価されるべきである。逆にウイルスクリアランス指数の総計は、このようなウイルスクリアランス試験に固有の限界ないしは不適切な試験計画のために過大評価される場合もあることに留意する必要がある。</p> <p>(9) ウイルス除去及び不活化効果の選択性</p> <p>あるウイルス除去及び不活化工程が一部のウイルスに対しては極めて有効であるが、それ以外のウイルスに対しては有効ではない可能性がある。例えば、S/D (有機溶媒/界面活性剤) 処理は、一般に脂質膜を有するウイルスに対しては有効であるが、脂質膜を有しないウイルスに対しては有効ではない。</p> <p>(10) 抗体による影響</p> <p>試料中に試験に用いるウイルスに対する抗体が存在すると、ウイルスの分配不活化処理に対する感受性に影響を与える可能性がある。ウイルスの感染性を中和するのみでなく、試験系の設計を複雑にする。したがって、試料中のウイルスに対する抗体の存在は一つの重要な測定干渉要素であると考えられる。</p> <p>(11) アッセイ法の検出感度</p> <p>ウイルスのアッセイ法は、ウイルスの対数減少値の算定に大きく影響するので、可能な限り検出感度の高い方法を用い、事前にアッセイ法の検出感度を把握しておく必要がある。</p> <p>(12) ウイルスクリアランス試験の再現性及び信頼限界</p> <p>ウイルス不活化及び除去工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の低減に再現性があることを立証する必要がある。</p>
	<p>5 ウイルスクリアランス能の再評価が必要な場合</p> <p>製造工程を変更する場合には、必ずその変更がウイルスクリアランス能に関して、直接的又は間接的に</p>	<p>5 ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合</p> <p>生産工程あるいは精製工程を変更する場合には、必ずその変更がウイルスクリアランス能力に関して、</p>

<p>5 ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合</p> <p>6 ウイルスクリアランス試験に用いる測定法</p> <p>7 記録と保存</p> <p>8 その他</p>	<p>影響しないかを評価し、必要に応じてウイルススクリアランス試験を実施し、製造工程全体が適切なウイルススクリアランス指数を有することを再度検証する。なお、製造工程の変更によってウイルススクリアランス指数が変化する可能性があるため留意すること。</p> <p>6 ウイルスクリアランス試験に用いる測定法</p> <p>6.1 ウイルス感染価の測定法</p> <p>感染価の測定法には、プラーク測定法、細胞変性効果による検出法(例えばTCID<sub>50</sub>法)などがある。測定法は、十分な感度と再現性を持つべきであり、コントロールを用いて統計学的に分析可能な結果が得られるようにすること。</p> <p>6.2 核酸増幅検査(NAT)</p> <p>核酸増幅検査(Nucleic acid amplification test; NAT)は、現行の血清学的検査が陰性である時などにおいてもウイルスゲノムを高感度に検出できる方法である。また、ウインドウ期の大幅な短縮が可能となり、血漿分画製剤の原料となるプール血漿のウイルス感染リスクを大幅に低減し、血漿分画製剤のウイルスに対する安全性の向上に寄与するものと考えられる。</p> <p>核酸増幅検査(NAT)は、ウイルススクリアランス試験において、ウイルス除去工程の有効な評価法となりうる。しかしながら、ウイルス不活化工程では、不活化されたウイルスが依然としてウイルスゲノム陽性の結果を示すことがあるため、ウイルス不活化の程度が過小評価される可能性がある。また、NATを導入する場合には、検出感度の妥当性、コントロールとして用いる標準品の選定、プライマー等、用いる試薬の品質の維持及び陽性又は陰性結果の評価において十分な注意を払わなければならない。</p> <p>現在、NATを利用した定量的な解析法が開発されてきており、ウイルス標準品の単位設定にも用いられている。定量的NATをウイルススクリアランス能の評価に用いる際には、ウイルス粒子の除去などが適切に反映された試験法であることを確認し、試験の妥当性を説明する必要がある。NATについては、「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)の実施に関するガイドラインについて」(平成16年8月3日付け薬食発第0803002号厚生労働省医薬食品局長通知)も参考にすること。</p> <p>6.3 統計</p> <p>ウイルススクリアランス工程特性解析試験におけるウイルス感染価やウイルススクリアランス指数等の算出には統計学的手法を用いる必要がある。ウイルススクリアランス工程評価試験については、必ずしも統計学的手法を用いた解析を求めるものではない。また、ウイルススクリアランス工程特性解析試験で得られたデータでウイルス安全性が十分説明可能な場合には、新たにウイルススクリアランス工程評価試験を実施する必要がない。また、得られた結論については、試験結果の妥当性を評価しなければならない。</p> <p>7 記録と保存</p> <p>ウイルススクリアランス試験に係る項目については全て文書化し、保存しなければならない。</p> <p>8 その他</p> <p>ウイルススクリアランス試験についてICHガイドラインが適切に適用できる場合にはこれを参考にすること。</p>	<p>直接又は間接に影響しないかを考慮し、必要に応じてシステムを再度検証する必要がある。また、精製工程を変更する場合にはウイルススクリアランスの程度を変える可能性がある。</p> <p>6 ウイルス・プロセスバリデーションに係る測定法</p> <p>6.1 ウイルス感染価の測定法</p> <p>感染価の測定法には、プラーク測定法、細胞変性効果による検出法(例えばTCID<sub>50</sub>法)などがある。測定法は、十分な感度と再現性を持つべきであり、コントロールを用いて統計学的に分析可能な結果が得られるようにすること。</p> <p>6.2 統計</p> <p>ウイルススクリアランス試験における結果の評価に当たってはデータを統計学的手法を用いて解析する必要がある。また、得られた結論については、試験結果の妥当性を統計学的に検証しなければならない。</p> <p>6.3 核酸増幅法検査</p> <p>核酸増幅法(Nucleic acid amplification technology; NAT)検査は、現行の血清学的検査が陰性である時でもウイルスゲノムを高感度に検出できる方法であり、血漿分画製剤の原料となる個々の血漿やプール血漿を測定することにより、培養系で測定できないHBVやHCV遺伝子などの検出に応用できる。また、HBV、HCV及びHIVに関しては、ウインドウピリオドの大幅な短縮が可能となり、血漿分画製剤の原料となるプール血漿へのウイルス混入量を低減し、血漿分画製剤のウイルスに対する安全性の向上に寄与するものと考えられる。</p> <p>核酸増幅法(NAT)検査は、ウイルス・プロセスバリデーションにおいて、ウイルス除去工程の有効な評価法となりうる。しかしながら、ウイルス不活化工程では、不活化されたウイルスが依然として核酸陽性の結果を示すことがあるため、ウイルス不活化の程度が過小評価される可能性がある。また、核酸増幅法(NAT)検査を導入する場合には、検出感度の妥当性、コントロールとして用いる標準品の選定、プライマー等、用いる試薬の品質の維持及び陽性又は陰性結果の評価において十分な注意を払わなければならない。</p> <p>現在、核酸増幅法(NAT)検査には標準的な方法が確立されておらず、各施設ごとに異なった方法で実施されている。標準化された核酸増幅法(NAT)検査を導入するにあたっては、適切な試薬、標準品等を用いた特異性、検出感度、再現性精度の同等性などを検証するために施設間での共同研究を行い、将来的には国内の全施設において共通の水準で実施できるような核酸増幅法(NAT)検査の開発に資することが期待される。</p> <p>7 記録と保存</p> <p>ウイルス・プロセスバリデーションに係る項目についてはすべて文書化し、保存しなければならない。</p> <p>8 その他</p> <p>ウイルスプロセスバリデーションについてICHガイドラインが適切に適用できる場合にはこれを参考にすること。</p>
<p>用語</p>	<p>用語</p> <p>非特異的モデルウイルス</p> <p>製造工程がウイルス除去及び不活化に関して一般にどの程度の能力を有するかを解析する目的、すなわち工程が確実にウイルススクリアランス能を発揮するという面での特性を解析する目的で行うウイルススクリアランス工程特性解析試験に使用されるウイルス。</p> <p>関連ウイルス</p> <p>製造原料に混在することが知られているか、あるいは存在の可能性があるウイルス類と同一又は同種のウイルスで、ウイルススクリアランス工程評価試験に用いられるもの。</p>	<p>用語</p> <p>モデルウイルス</p> <p>製造工程がウイルスの除去や不活化に関して一般にどの程度の能力を有するかを解析する目的、すなわち工程が確実にウイルススクリアランス能力を発揮するという面での特性を解析する目的で行うウイルススクリアランス工程特性解析試験に使用されるウイルス。</p>

<p>用語</p>	<p><u>特異的モデルウイルス</u> 存在が知られている、あるいは存在が疑われるウイルスに、密接に関連しているウイルス。すなわち、同一の属もしくは科のもので、検出されたウイルスあるいは存在が疑われるウイルスと類似した物理的・化学的性質を有するウイルスで、ウイルスクリアランス工程評価試験に用いられるもの。</p> <p><u>ウイルスクリアランス工程特性解析試験 (Process Characterization of Viral Clearance)</u> 原料血液及び製造に用いる工程由来のウイルスを対象として、製造工程がウイルスクリアランス能を確実に発揮するという面での特性 (robustness) を解析することを目的に、「非特異的モデルウイルス」を用いて行われるウイルスクリアランス試験。</p> <p><u>ウイルスクリアランス工程評価試験 (Process Evaluation Studies of Viral Clearance)</u> 存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有するウイルスクリアランス能を解析することを目的に、「関連ウイルス」や「特異的モデルウイルス」を用いて行われるウイルスクリアランス試験。</p> <p>不活化 化学的又は物理的修飾によって引き起こされるウイルス感染性の減少。</p> <p>除去 目的とする製品からのウイルス粒子の物理的分離。</p> <p><u>ウインドウ期 (ウインドウ・ピリオド)</u> ウイルス等の病原体に感染してから、検査で検出できるようになるまでの空白期間。</p> <p>遡及調査 献血後情報及び輸血後情報を収集し、ウイルス汚染の可能性が認められた場合、当該情報等を用いて、どの献血者の原料血液又はどのプール血漿が汚染されていたのかを明らかにすること。</p> <p><u>貯留保管 (inventory hold)</u> 血液製剤による感染症防止のため、一定期間原料を保管し、輸血等による安全性に係る問題が発生しなかった原料、あるいは次回以降の採血した検査においてウイルス汚染の問題のない場合に保管してある原料を、医薬品の製造に用いる。このように原血漿をその安全性の確認まで一定期間保管することを指す。</p> <p>中間原料 血漿分画製剤の製造の初期工程で原血漿にエタノール処理や脱クリオ処理等を行い、部分的に分画して得た血漿分画製剤製造のための原料。</p> <p><u>S/D (有機溶媒/界面活性剤) 処理</u> 不活化方法の1つで、有機溶媒がウイルスの膜成分を破壊してウイルスの感染性を失わせる方法。界面活性剤は有機溶媒のウイルス膜への作用を促進する目的で用いられる。</p> <p><u>核酸増幅検査 (NAT)</u> ウイルス等の遺伝子を検出するため、目的とする DNA や RNA 遺伝子の特定領域を種々の酵素を用いて増幅させ、検出する検査方法。</p> <p>プール血漿 血漿分画製剤を製造する原料として、多人数 (通常 5,000~数万人) の血漿を集めてプールしたもの。</p> <p>ミニプール血漿</p>	<p>不活化 化学的又は物理的修飾によって引き起こされるウイルス感染性の減少。</p> <p>遡及調査 献血後情報及び輸血後情報を収集し、ウイルス汚染の可能性が認められた場合、当該情報等を用いて、どの献血者の原料血液又はどのプール血漿が汚染されていたのかを明らかにすること。</p> <p><u>隔離保管 (inventory hold)</u> 血液製剤による感染症防止のため、一定期間原料を保管し、輸血等による安全性に係る問題が発生しなかった原料、あるいは次回以降の採血した検査においてウイルス汚染の問題のない場合に保管してある原料がウインドウ期のもでないと判断し、医薬品の製造に用いることが行われる場合がある。このように原料血漿をその安全性の確認まで一定期間保管することを指す。</p> <p>中間原料 血液製剤等の医薬品製造の初期工程で原料血漿をエタノール処理やクリオ処理等を行い、部分的に分画して得た血漿分画製剤製造のための原料。</p> <p><u>S/D (有機溶媒/界面活性剤) 処理</u> 不活化方法の1つで、有機溶媒がウイルスの膜成分を破壊してウイルスの感染性を失わせる方法。界面活性剤は有機溶媒のウイルス膜への作用を促進する目的で用いられる。</p> <p><u>核酸増幅法 (NAT) 検査</u> ウイルス等の遺伝子を検出するため、目的とする DNA や RNA 遺伝子の特定領域を種々の酵素を用いて増幅させ、検出する検査方法。</p> <p>プール血漿 血液製剤等の医薬品を製造する原料として、多人数 (通常 5,000~数万人) の血漿を集めてプールしたもの</p> <p>ミニプール血漿</p>
-----------	--	--

<p>用語</p>	<p>原材料のウイルス試験を行うために、数十人から数百人の血漿からサンプルを少量ずつ取り混合したもの。</p> <p>標準品 適切な特性解析がなされた医薬品の力価や毒性、<u>ゲノム量</u>等を測定する際に、その基準として用いる物質。</p> <p>ウイルスクリアランス 目標とするウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により排除すること。</p> <p><u>頑健性の高い工程</u> 4log以上のウイルスクリアランス能のある工程を想定しているが、非常に高いウイルスクリアランス能のある工程を意味し、ウイルスクリアランス試験のデータについて誤差範囲として1logの差異もありえることから、4logという値は目標値であり限度値を指すわけではない。</p>	<p>原材料のウイルス試験を行うために、数十人から数百人の血漿からサンプルを少量ずつ取り混合したもの。</p> <p>標準品 適切な特性解析がなされた医薬品の力価や毒性等を測定する際に、その基準として用いる物質。</p> <p>ウイルスクリアランス 目標とするウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により排除すること。</p>
<p>別紙</p>	<p>ウイルスクリアランス試験に用いられるウイルス例</p> <p>(表省略)</p> <p>マウス白血病ウイルス MuLV</p> <p>SIN ヒト</p> <p>BVDV フラビウイルス</p> <p>SV40 パポパウイルス</p> <p>この表は<u>血漿分画製剤のウイルスクリアランス試験に用いられたことのあるウイルスの例を示すもの</u>である。したがって、表中に記載されたウイルスの使用を強制するものではなく、他の適切なウイルスを選定することも<u>可能である</u>。</p>	<p>ウイルス・プロセスバリデーション試験に用いられるウイルス例</p> <p>(表省略)</p> <p>ネズミ白血病ウイルス MuLV</p> <p>SIN ヒト?</p> <p>BVDV トガウイルス</p> <p>SV-40 パポパウイルス</p> <p>この表は<u>バリデーション試験に用いられているウイルス例</u>である。したがって、表中に記載されたウイルスの使用を強制するものではなく、他の適切なウイルスを選定することも<u>ができる</u>。</p>

## 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

○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

(平成11年8月30日)

(医薬発第1047号)

((社)日本血液製剤協会理事長あて厚生省医薬安全局長通知)

血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保については、献(供)血者に対する問診、血漿のウイルス検査、製造工程でのウイルス除去及び不活化処理等の複数の方法を適切かつ相補的に行うことにより達成されるが、なお一層の安全性の向上を図るため、今般、中央薬事審議会血液製剤特別部会において、別添ガイドラインが取りまとめられたところである。

ついては、今後、本ガイドラインの趣旨について御理解の上、血漿分画製剤の安全性確保に努めるよう貴協会会員に対し、周知徹底願いたい。

○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

(平成11年8月30日)

(医薬発第1047号)

(日本赤十字社社長あて厚生省医薬安全局長通知)

血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保については、献(供)血者に対する問診、血漿のウイルス検査、製造工程でのウイルス除去及び不活化処理等の複数の方法を適切かつ相補的に行うことにより達成されるが、なお一層の安全性の向上を図るため、今般、中央薬事審議会血液製剤特別部会において、別添ガイドラインが取りまとめられたところである。

ついては、今後、本ガイドラインの趣旨について御理解の上、血漿分画製剤の安全性確保に努めるよう周知徹底願いたい。

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

目次

- 1 序論
  - 1.1 目的
  - 1.2 対象
  - 1.3 感染性因子
  - 1.4 安全性確保の基本
  - 1.5 検査の限界
  - 1.6 ウイルス・プロセスバリデーションの役割
- 2 原料
  - 2.1 分類
  - 2.2 ドナー(献(供)血者)の適性と血液のスクリーニング検査
  - 2.3 採血後情報および輸血後情報システム
  - 2.4 検体保管
- 3 製造及び検査
  - 3.1 工程前検査
  - 3.2 中間血漿分画物(中間原料)の工程前検査
  - 3.3 最終製品の検査
- 4 ウイルス・プロセスバリデーション
  - 4.1 ウイルス・プロセスバリデーションの目的
  - 4.2 ウイルスの選択
  - 4.3 ウイルス・プロセスバリデーション試験の設計
  - 4.4 ウイルス・プロセスバリデーションの評価
    - 4.4.1 ウイルス低減率の評価
    - 4.4.2 対数減少値の計算法
    - 4.4.3 データの解釈上留意すべき事項
- 5 ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合
- 6 ウイルス・プロセスバリデーションに係る測定法の標準化
  - 6.1 ウイルス感染価の測定法
  - 6.2 核酸増幅法検査
- 7 記録と保存
- 8 その他

1 序論

1.1 目的

本ガイドラインは、血漿分画製剤のウイルスに対する総合的な安全確保対策についての原則的な考え方を示すものであり、特に血漿分画製剤のウイルスに対する安全性を評価するために実施するウイルス・プロセスバリデーションに関して、使用するウイルスの種類、バリ



デーション試験の立案、実施、データの解釈、製品の安全性の指標について提示するものである。本ガイドラインは、血漿分画製剤の製造上の一連のウイルス安全対策を全て網羅していることから、本ガイドラインに沿った、献(供)血者の選択、個別血液のウイルス検査、プール原料のウイルス検査、ウイルス除去及び不活化処理、最終製品のウイルス検査、並びに採血後情報及び輸血後情報等の遡及調査を適切に行うことにより、血漿分画製剤の安全性の向上を図ることが可能である。

## 1.2 対象

本ガイドラインは国内で使用されるすべての原料血漿及び製品に適用し、安全性確保対策の対象とするウイルスは、当分の間、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びB型肝炎ウイルス(HBV)とする。

## 1.3 感染性因子

血漿分画製剤は人間の血液を原料として製造されることから、血液を介して伝播するウイルスに対する十分な対策を講じなければならない。現在ではスクリーニング検査、ウイルス除去及び不活化処理が実施されており、血漿分画製剤の安全性は格段に向上しているが、血液を介したウイルス感染の歴史的経過を顧みると、ウイルス肝炎についての報告もあり、また、1980年代の血漿分画製剤によるHIV感染も記憶に新しいところである。感染性ウイルスで現在までに明らかになっているものにはヒト免疫不全ウイルス(HIV)、A型肝炎ウイルス(HAV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、そしてパルボウイルスB19などがある。血漿分画製剤は、多くの人の血漿をプールして製造されるため、十分に検出ができないウイルスや未知のウイルスなどが潜在している可能性があり、安全対策を徹底して実施する必要がある。さらに、原料血液以外の材料、例えば、製造工程で使用する酵素やモノクローナル抗体を用いて製造する場合における動物由来のウイルス汚染の可能性や製造環境からのウイルス汚染の可能性も推定されることから、注意深く安全対策を講ずることが必要である。

## 1.4 安全性確保の基本

血漿分画製剤のウイルスに対する安全対策は、次に示す複数の方法を適切かつ相補的に行うことにより達成される。

- (1) 献(供)血者の問診を行う。
- (2) 血漿のウイルス検査を実施する。
- (3) 製造工程でウイルス除去及び不活化処理を実施する。
- (4) 最終製品のウイルス検査を実施する。
- (5) 採血後情報及び輸血後情報について遡及調査を行う。

## 1.5 検査の限界

ウイルスの検査方法は技術の進歩とともに向上するため、検査の実施に当たっては常に科学的に最高水準の検査技術を取り入れるとともに適切に検査を行われなければならない。いかなる検査にも検出限界が存在するため、ウイルス検査の結果が陰性であっても、ウイルスの存在を完全に否定できないこともある。また、血液中には未知のウイルスの存在も考えられる。したがって、現在採用している検査技術には検出限界のあることを認識し、プールした血漿を原料として製造される血漿分画製剤は、ウイルスが潜在する可能性を常に有することを前提とした上で安全対策を講ずる必要がある。

## 1.6 ウイルス・プロセスバリデーションの役割

原料の血液には常にウイルス潜在の可能性のあることを前提にすると、製造工程においていかに既知のウイルス及び未知のウイルスを除去及び不活化できるかが安全対策上重要である。ウイルス・プロセスバリデーションを実施する目的は、血漿分画製剤の製造工程に導入されているウイルス除去及び不活化技術が、期待された効果をもたらしているか否かを実験的に検証することである。ウイルスの大きさ、形状、脂質膜の有無、核酸の種類(DNA型、RNA型)、耐熱性などの特性を踏まえて適切なモデルウイルスを選択し、実験室規模での添加試験(スパイク試験)を実施することにより、既知のウイルスのみならず未知のウイルスに対する除去及び不活化能力を検討、評価することが必要である。

このように、ウイルス・プロセスバリデーションの役割は、製造工程でのウイルス除去及び不活化技術の有効性と妥当性を間接的な試験により評価することにより、個々の血漿分画製剤の安全性に関する情報とその信頼性を確保することである。

したがって、実際にバリデーションを実施するに当たっては、個々の製品ごとに製造方法を十分に考慮して適切な方法を採用する必要がある。

## 2 原料

### 2.1 分類

わが国における血漿分画製剤の製造に用いられる原料としては以下のものがある。

- (1) 国内献血原料血漿  
国内の献血による原料血漿には、全血採血より得られる血漿と成分採血より得られる血漿とがある。
- (2) 輸入原料血漿  
外国で採漿され、輸入された血漿である。

### 2.2 ドナー(献(供)血者)の適性と血液のスクリーニング検査

ドナーの適性については、「採血及び供血あっせん業取締法施行規則(昭和31年6月厚生省令第22号)」及び「血液製剤の製造を目的とする採血の適正化に関する基準について(昭和55年10月9日薬発第1334号)」に記載されている。血液のスクリーニング検査については、「生物学的製剤基準(平成5年10月厚生省告示第217号)」に記載されている。

### 2.3 採血後情報及び輸血後情報システム

血液センターと分画製剤製造施設との間に情報交換を可能とするシステムを確立し、採血後及び輸血後に分画製剤原料血漿の安全性に係る情報を得た場合は、関係者に速やかに情報を提供するとともに、適切に遡及調査を実施することが必要である。また、遡及調査機能の強化のために、inventory hold(隔離保管)を充実していく必要がある。

### 2.4 検体保管

採血された血液の一部を保管し、遡及調査等に活用する。

## 3 製造及び検査

血漿分画製剤を製造する際は、原料血液、原材料及び製造環境に起因するウイルス等による汚染の可能性を極力低減させるため、適切

な製造環境、条件及び技術を採用しなければならない。

製造工程中における原料血液以外からのウイルス汚染の可能性として以下のことが考えられる。

- (1) 原材料がウイルスに汚染されている。
- (2) 製造従事者より汚染される。
- (3) 製造施設環境より汚染される。
- (4) 製造工程において動物由来酵素やモノクローナル抗体を用いる場合、これらの試薬からウイルスが混入する。

近年の技術進歩はめざましく、有用なウイルスの検査技術や不活化及び除去技術については積極的に導入する必要がある。ウイルスの不活化及び除去については、2つ以上の異なる工程を取り組むことが望ましい。また、医薬品と同程度の品質をもつ試薬を用いることにより、ウイルスの混入の可能性に対する安全性を高める必要がある。

### 3.1 工程前検査

出発原料には一人の供血者の血液から製造された血漿、少人数の血漿をプールしたミニプール血漿及び原料プール血漿がある。一人の供血者の血液から製造された血漿ではその特異性及び感度、精度が十分に評価された試験法を用いてHCV、HBV及びHIVの血清学的検査を行う。ミニプール血漿及び原料プール血漿についても、その特異性、感度及び精度が十分に評価された核酸増幅法検査(NAT)を用いてHCV、HBV及びHIVの遺伝子検査を実施する。

### 3.2 中間血漿分画物(中間原料)の工程前検査

血漿分画製剤を製造する際に使用する原料は必ずしも血漿とは限らず、血漿由来の中間原料を原料として使用し、精製工程を経て製品化することがある。例えば、クリオ沈殿物(血液凝固第VIII因子製剤原料)、コーンの低温エタノール分画工程から得られるPV(アルブミン製剤原料)、PII+III(免疫グロブリン製剤原料)、PII(免疫グロブリン製剤原料)、そしてPIV—1(アンチトロンビンIII製剤原料)などの中間原料が挙げられる。

これらの中間原料を原料とし、血漿分画製剤を製造する場合においても受け入れ試験として適切なウイルス検査を実施する必要がある。

なお、当該中間原料については、中間原料製造業者により、既に本ガイドラインに沿った試験が行われている必要がある。

### 3.3 最終製品の検査

出発原料の各種ウイルス検査の実施、製造工程におけるウイルス除去及び不活化工程を的確に実施するとともに最終製品のウイルス検査を行う。

## 4 ウイルス・プロセスバリデーション

### 4.1 ウイルス・プロセスバリデーションの目的

ウイルス・プロセスバリデーションの目的は、原料血漿に存在する可能性のある既知のウイルス及び未知のウイルスを、製造工程で効果的に除去及び不活化できることを検証又は推測することにある。

これは、原料血漿又は工程途中の材料に意図的にウイルスを添加し、全製造工程の除去及び不活化の効果を評価することにより達成される。この試験により、ウイルスの有効な除去又は不活化工程が特定され、全製造工程におけるウイルスの除去及び不活化能力の推定値が得られる。

ウイルスバリデーション試験の実施により、製剤のウイルスに関する安全性についての信頼性を高めることができる。しかし、この試験には多くの複雑な変動因子が関与しているので、内容が適切か否かについては個別に検討する必要がある。

### 4.2 ウイルスの選択

バリデーション試験に使用されるモデルウイルスとしては、広範囲にウイルス除去及び不活化の情報を得るという観点から、DNAウイルス及びRNAウイルス、エンベロープの有無、粒子径の大小を考慮し、さらに物理的処理及び化学的処理に対する抵抗性が高いものを選択することが望ましい。これらの特性を網羅するには3種類程度のモデルウイルスを組み合わせることが必要になる。

原料血漿に存在している可能性のあるウイルスに類似している、あるいは同じ特性を持っているなどの理由で2種類のモデルウイルスを選択することが可能な場合には、原則的にウイルス除去及び不活化処理に対してより抵抗性の強いウイルスを選択する。

血漿分画製剤のウイルス・プロセスバリデーション試験に用いられるウイルスの例については[別紙](#)参照。

### 4.3 ウイルス・プロセスバリデーション試験の設計

ウイルス・プロセスバリデーション試験は、対象となる特定の製造工程段階で意図的にウイルスを添加し、当該製造工程のウイルス除去及び不活化の能力を定量的に評価するものである。したがって、当該製剤の全ての製造工程を検証する必要はなく、ウイルスの除去及び不活化に寄与する製造工程だけについて実施する。

バリデーションデータは、製造者がその製造工程を縮小した規模で実施した結果に基づいて作成したものを原則として使用する。いかなるウイルスも製造施設に故意に持ち込むことはできないため、バリデーション試験は、製造設備とは別のウイルス試験設備で行わなければならない。このため、バリデーションは、ウイルス学的研究を行う設備のある隔離された別の施設においてウイルス学の専門家と生産技術者が共同で行う必要がある。この製造規模を縮小して行うバリデーション試験は、実生産規模での製造工程との同等性が検証されることが前提でなければならない。クロマトグラフ装置については、カラムベット高、線流速、ベット容量に対する流速の比率(すなわち接触時間)、緩衝液、カラム充填剤の種類、pH、温度、たん白濃度、塩濃度、製品濃度に関しても、全て実生産スケールの製造に対応している必要がある。また、溶出のプロフィールも同様のものが得られるように設計するべきである。同様な考え方をその他の工程についても適用することが必要である。しかし、やむを得ない事情により実際の製造工程を反映させることができない場合には、それが結果にどのような影響を及ぼすかを考察しておくべきである。

ウイルス・プロセスバリデーション試験の計画を立案する際、検討することが望ましい留意点を以下に示す。

- (1) 製造工程の設計には2つ以上の異なるウイルス不活化及び除去工程について検討することが望ましい。
- (2) ウイルスを不活化及び除去することが予想される工程について、その能力を個々に評価し、それぞれが不活化工程なのか、除去工程なのか、あるいは不活化・除去いずれにも関与しているものかを明らかにできるような試験を計画すべきである。
- (3) ウイルス除去及び不活化効果に影響を及ぼす製造工程上の変動因子について検討する。
- (4) ウイルスに対する抗体が出発原料に存在する場合には、ウイルス除去及び不活化工程におけるウイルスの挙動に影響を及ぼす可能性があるため、バリデーション試験ではこのことを考慮して実施する。

- (5) 試料中に添加するウイルス量は、その製造工程のウイルス除去及び不活化能力を十分に評価できる量とする。ただし、一般的にウイルスの添加量はウイルスの溶液量として出発原料の10%以下とすることが望ましい。
- (6) 試料中のウイルスは、可能な限り超遠心分離、透析、保存などの操作を行わずに定量することが望ましい。しかし、阻害物質や毒性物質を除去するため、又は全ての試料を同時に定量するため、定量前に何らかの処理をすることが避けられない場合には、適切なコントロールを用いて、その処理の試験結果に対する影響を確認するとともに、試料による毒性発現などの検出系に対する影響も考慮する。
- (7) ウイルスの選択にあたっては、クリアランス試験従事者に健康被害をもたらす可能性のあることに配慮するべきである。  
また、ウイルス・プロセスバリデーション試験は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則(H11年3月12日厚生省令第16号)」の手続きに基づいて、実施しなければならない。

#### 4.4 ウイルス・プロセスバリデーションの評価

##### 4.4.1 ウイルス低減率(ウイルスクリアランス指数)の評価

製造工程の各製造段階でのウイルスクリアランス指数は、ウイルス・プロセスバリデーション試験の結果により得られたウイルス減少値の総和で評価する。製造業者は、得られたウイルスクリアランス指数が受け入れ可能かどうかについて、原料血漿及び製造過程に含まれる可能性のある全てのウイルスを念頭において評価し、その妥当性を示すべきである。

##### 4.4.2 対数減少値の計算法

ウイルス除去および不活化工程のウイルスクリアランス指数Rは、次式で示される。

$$R = \log((V1 \times T1) / (V2 \times T2))$$

なお、Rは対数で表される減少度、V1は工程処理前の容量、T1は工程処理前のウイルス力価、V2は工程処理後の試料の容量、T2は工程処理後の試料のウイルス力価である。

ウイルスクリアランス指数を算出する場合には、可能な限り、添加したウイルス力価ではなく、添加後の工程処理前の原料中に検出されるウイルスを検証しなければならない。

試験のばらつきは、希釈誤差、統計的な原因、各種測定法に特有な未知又は制御不能な要素の違いなどにより生じる。通常、独立して実施した試験間のばらつき(試験間変動)は、一試験内のばらつき(試験内変動)より大きい。

処理工程前の材料中のウイルス定量値の信頼限界が+Sで、工程処理後のウイルス定量値の信頼限界が+aの場合、ウイルスクリアランス指数の信頼限界は $\pm\sqrt{(S^2+a^2)}$ である。

上記の要因を総合的に評価することにより、当該工程のウイルス除去及び不活化の有効性を判断することができる。

##### 4.4.3 データの解釈上留意すべき事項

製造工程のウイルス除去及び不活化効果の有効性の評価には、下記の要因が寄与しているので、データを解釈する場合には個々の要因について注意深く検討する必要がある。

- (1) ウイルスの選択の妥当性 バリデーション試験に使用するウイルスは、試験の目的及び本ガイドラインに規定された原則に従って、適切な関連ウイルス及びモデルウイルスが選択されていたかを評価しなければならない。
- (2) バリデーション試験の設計の妥当性 製造工程の変動要因や規模縮小における変動要因などを考慮に入れ、適切な試験系が設計されていたかを検証する。
- (3) 製造工程の変動因子 製造工程の変動因子の僅かな変動に対しウイルスの除去及び不活化効果が影響を受けやすい場合は、当該製造工程のウイルス除去及び不活化効果に対する影響を評価する。
- (4) 対数減少値の評価 一般的に個々のウイルスクリアランス指数の総和で示され、対数で表された各製造段階での減少度を加算することによって算出される。しかし、複数の工程(例えば1log10以下の工程)の減少率を加算すると、工程全体を通してのウイルス除去及び不活化能力を過大評価してしまう可能性がある。従って、クリアランス指数1log10以下の除去及び不活化工程は正当な理由がない限り通常計算にいれるべきではない。なお、同一又は近似した方法を繰り返して達成されたウイルスクリアランス指数は、合理的な理由がない限り加算されるべきではない。
- (5) 不活化の速度論の評価

ウイルスクリアランス指数によるウイルス感染性の不活化は、しばしば急速な初期相とそれに続く遅い相からなる2相性の曲性を示す。したがって、試験に際しては、検体を時間を変えてサンプリングし、不活化曲線が描けるように計画すべきである。不活化試験においては、最短暴露時間でのポイントに加えて、暴露ゼロ時より長く、かつ最短暴露時間よりも短い時間でのポイントを少なくとも1点はとることが推奨される。このような工程で不活化を免れたウイルスは、次の不活化工程でより強い抵抗力を示す可能性がある。例えば、抵抗力画分が凝集形態をとるとすれば、各種化学処理や熱処理に対しても抵抗力を示す可能性がある。

##### (6) 製造工程でのウイルスの挙動

ウイルスクリアランスは、例えば、不活化工程が2段階以上ある場合、相互補完的な分離工程が複数ある場合、あるいは不活化及び分離工程が複数組み合わせられている場合に効果的に達成される。分離工程においては、個々のウイルスがもつ特異的な物理化学的特性がゲル・マトリクスとの相互作用や沈降特性にどの様に影響するのかに大きく依存しているために、モデルウイルスが目的ウイルスとは異なる機序により分離される可能性がある。したがって、分離に影響する製造工程のパラメータにはどのようなものがあるかを考慮する必要がある。例えば、糖鎖付加のような表面特性に変化があれば、これに由来してパラメータに違いが生じる可能性がある。しかしながら、こうした変動要因にもかかわらず、相互補完的な分離工程の組み合わせや不活化工程と分離工程との組み合わせにより、効果的なウイルス除去が達成される。クロマトグラフィー工程、濾過工程及び抽出工程等において十分に吟味して設計された分離工程は、適切に管理された条件下で操作を行った場合、効果的なウイルス除去工程となり得る。

製造工程のウイルスクリアランス試験に使用されるウイルス標品は、通常、組織培養で製造される。製造工程において、組織培養ウイルスの挙動は自然界に存在するウイルスの挙動とは異なっている可能性がある。例えば、自然界に存在するウイルスと培養ウイルスとは純度や凝集の程度が異なっている可能性がある。

##### (7) ウイルス力価の減少度の評価

ウイルス力価の減少度を対数で表してウイルスクリアランス指数とするため、残存感染性ウイルス量が著しく低減することは示すこ

とができるが、力価は決してゼロにはならないという限界がある。例えば、mL当たり8log10感染単位を含む標品から8log10のファクターで感染性の低減があっても、試験の検出限界をも考慮すれば、mL当たり0log10すなわち1感染単位を残していることになる。

- (8) 緩衝液や製品は、ウイルス力価試験に用いる指示細胞に好ましくない影響を及ぼす可能性がある。したがって、これらのウイルス力価測定法に対する毒性作用又は干渉作用をそれぞれ個別に評価して、測定に支障のないような対策を講ずるべきである。仮に緩衝液が指示細胞に対して毒性を有する場合は、希釈、pHの調整、あるいはスパイクされたウイルスを含有する緩衝液の透析等を試みる。製品そのものが抗ウイルス活性を持っている場合、クリアランス試験を製品そのものは含まない類似工程(mock run)で実施する必要がある。しかし、製造工程によっては、製品を除去すること又は抗ウイルス活性を持たない類似タンパク質で代替することがウイルスの挙動に影響することもあり得る。また、例えば、透析、保存など、測定試料調製の手順による影響を評価するために、同様な調製手順を経るコントロール試験も実施する必要がある。

一方、ウイルスクリアランス指数の総計は、製造条件、緩衝液などの毒性や殺ウイルス性が非常に強い場合には過小評価される可能性があるため、事例ごとに評価されるべきである。逆にウイルスクリアランス指数の総計は、このようなウイルスクリアランス試験に固有の限界ないしは不適切な試験計画のために過大評価される場合もあることに留意する必要がある。

- (9) ウイルス除去及び不活化効果の選択性

あるウイルス除去及び不活化工程が一部のウイルスに対しては極めて有効であるが、それ以外のウイルスに対しては有効ではない可能性がある。例えば、S/D(有機溶媒/界面活性剤)処理は、一般に脂質膜を有するウイルスに対しては有効であるが、脂質膜を有しないウイルスに対しては有効ではない。

- (10) 抗体による影響

試料中に試験に用いるウイルスに対する抗体が存在すると、ウイルスの分配不活化処理に対する感受性に影響を与える可能性がある。ウイルスの感染性を中和するのみでなく、試験系の設計を複雑にする。したがって、試料中のウイルスに対する抗体の存在は一つの重要な測定干渉要素であると考えられる。

- (11) アッセイ法の検出感度

ウイルスのアッセイ法は、ウイルスの対数減少値の算定に大きく影響するので、可能な限り検出感度の高い方法を用い、事前にアッセイ法の検出感度を把握しておく必要がある。

- (12) ウイルスクリアランス試験の再現性及び信頼限界

ウイルス不活化及び除去工程として有効であることを示すためには、少なくとも2回以上の独立した試験により添加ウイルス量の低減に再現性があることを立証する必要がある。

## 5 ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合

生産工程あるいは精製工程を変更する場合には、必ずその変更がウイルスクリアランス能力に関して、直接又は間接に影響しないかを考慮し、必要に応じてシステムを再度検証する必要がある。また、精製工程を変更する場合にはウイルスクリアランスの程度を変える可能性がある。

## 6 ウイルス・プロセスバリデーションに係る測定法

### 6.1 ウイルス感染価の測定法

感染価の測定法には、プラーク測定法、細胞変性効果による検出法(例えばTCID50法)などがある。測定法は、十分な感度と再現性を持つべきであり、コントロールを用いて統計学的に分析可能な結果が得られるようにする。

### 6.2 統計

ウイルスクリアランス試験における結果の評価に当たってはデータを統計学的手法を用いて解析する必要がある。また、得られた結論については、試験結果の妥当性を統計学的に検証しなければならない。

### 6.3 核酸増幅法検査

核酸増幅法(Nucleic acid amplification technology;NAT)検査は、現行の血清学的検査が陰性である時でもウイルスゲノムを高感度に検出できる方法であり、血漿分画製剤の原料となる個々の血漿やプール血漿を測定することにより、培養系で測定できないHBVやHCV遺伝子などの検出に応用できる。また、HBV、HCV及びHIVに関しては、ウインドウピリオドの大幅な短縮が可能となり、血漿分画製剤の原料となるプール血漿へのウイルス混入量を低減し、血漿分画製剤のウイルスに対する安全性の向上に寄与するものと考えられる。

核酸増幅法(NAT)検査は、ウイルス・プロセスバリデーションにおいて、ウイルス除去工程の有効な評価法となりうる。しかしながら、ウイルス不活化工程では、不活化されたウイルスが依然として核酸陽性の結果を示すことがあるため、ウイルス不活化の程度が過小評価される可能性がある。また、核酸増幅法(NAT)検査を導入する場合には、検出感度の妥当性、コントロールとして用いる標準品の選定、プライマー等、用いる試薬の品質の維持及び陽性又は陰性結果の評価において十分な注意を払わなければならない。

現在、核酸増幅法(NAT)検査には標準的な方法が確立されておらず、各施設ごとに異なった方法で実施されている。標準化された核酸増幅法(NAT)検査を導入するにあたっては、適切な試薬、標準品等を用いた特異性、検出感度、再現性精度の同等性などを検証するために施設間での共同研究を行い、将来的には国内の全施設において共通の水準で実施できるような核酸増幅法(NAT)検査の開発に資することが期待される。

## 7 記録と保存

ウイルス・プロセスバリデーションに係る項目についてはすべて文書化し、保存しなければならない。

## 8 その他

ウイルスプロセスバリデーションについてICHガイドラインが適切に適用できる場合にはこれを参考にする。

## 用語

### モデルウイルス

製造工程がウイルスの除去や不活化に関して一般にどの程度の能力を有するかを解析する目的、すなわち工程が確実にウイルスクリアランス能力を発揮するという面での特性を解析する目的で行うウイルスクリアランス工程特性解析試験に使用されるウイルス。

### 不活化

化学的又は物理的修飾によって引き起こされるウイルス感染性の減少。

遡及調査

献血後情報及び輸血後情報を収集し、ウイルス汚染の可能性が認められた場合、当該情報等を用いて、どの供血者の原料血液又はどのプール血漿が汚染されていたのかを明らかにすること。

隔離保管(inventory hold)

血液製剤による感染症防止のため、一定期間原料を保管し、輸血等による安全性に係る問題が発生しなかった原料、あるいは次回以降の採血した検査においてウイルス汚染の問題のない場合に保管してある原料がウインドウ期のものでないと判断し、医薬品の製造に用いることが行われる場合がある。このように原料血漿をその安全性の確認まで一定期間保管することを指す。

中間原料

血液製剤等の医薬品製造の初期工程で原料血漿をエタノール処理やクリオ処理等を行い、部分的に分画して得た血漿分画製剤製造のための原料。

S/D(有機溶媒/界面活性剤)処理

不活化方法の1つで、有機溶媒がウイルスの膜成分を破壊してウイルスの感染性を失わせる方法。

界面活性剤は有機溶媒のウイルス膜への作用を促進する目的で用いられる。

核酸増幅法(NAT)検査

ウイルス等の遺伝子を検出するため、目的とするDNAやRNA遺伝子の特定領域を種々の酵素を用いて増幅させ、検出する検査方法。

プール血漿

血液製剤等の医薬品を製造する原料として、多人数(通常5,000~数万人)の血漿を集めてプールしたもの

ミニプール血漿

原材料のウイルス試験を行うために、数十人から数百人の血漿からサンプルを少量ずつ取り混合したもの。

標準品

適切な特性解析がなされた医薬品の力価や毒性等を測定する際に、その基準として用いる物質。

ウイルスクリアランス

目標とするウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により排除すること。

別紙

ウイルス・プロセスバリデーション試験に用いられるウイルス例

ウイルス	略号	科	属	自然宿主	ゲノム	脂質膜	サイズ (nm)	形状	物理的・化学的処理に対する耐性
水疱性口内炎ウイルス	VSV	ラブドウイルス	ベシクロウイルス	ウマ、ウシ	RNA	あり	70×175	弾丸形	低
パラインフルエンザウイルス	PI-3	パラミクソウイルス	パラミクソウイルス	種々	RNA	あり	100~200	多形・球形	低
ヒト免疫不全ウイルス	HIV	レトロウイルス	レンチウイルス	ヒト	RNA	あり	80~100	球形	低
ネズミ白血病ウイルス	MuLV	レトロウイルス	C型オンコウイルス	マウス	RNA	あり	80~110	球形	低
シンドビスウイルス	SIN	トガウイルス	アルファウイルス	ヒト?	RNA	あり	60~70	球形	低
ウシウイルス性下痢ウイルス	BVDV	トガウイルス	ベステウイルス	ウシ	RNA	あり	50~70	多形・球形	低
仮性狂犬病ウイルス	PRV	ヘルペスウイルス	バリセロウイルス	ブタ	DNA	あり	120~200	球形	中
ポリオウイルスSabinI型	Polio-I	ピコルナウイルス	エンテロウイルス	ヒト	RNA	なし	20~30	正二十面体	中
脳心筋炎ウイルス	EMC	ピコルナウイルス	カルジオウイルス	マウス	RNA	なし	25~30	正二十面体	中
レオウイルス3	REO-3	レオウイルス	オルソレオウイルス	種々	RNA	なし	60~80	球形	中
A型肝炎ウイルス	HAV	ピコルナウイルス	ヘパトウイルス	ヒト	RNA	なし	25~30	正二十面体	高
シミアンウイルス40	SV-40	パポバウイルス	ポリオーマウイルス	サル	DNA	なし	40~50	正二十面体	非常に高い
ブタパルボウイルス	PPV	パルボウイルス	パルボウイルス	ブタ	DNA	なし	18~24	正二十面体	非常に高い
イヌパルボウイルス	CPV	パルボウイルス	パルボウイルス	イヌ	DNA	なし	18~24	正二十面体	非常に高い

この表はバリデーション試験に用いられているウイルス例である。したがって、表中に記載されたウイルスの使用を強制するものではなく、他の適切なウイルスを選定することができる。



〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2 電話:03-5253-1111(代表)  
Copyright © Ministry of Health, Labour and Welfare, All Right reserved.

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 改正案

目次

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
			1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	2	2.1	2.2	2.3	2.4	3	3.1	3.2	3.3	4	4.1	4.2	4.3	4.4	4.4.1	4.4.2	4.4.3	5	6	6.1	6.2	6.3	7	8	
			序論	目的	対象	感染性因子	安全性確保の基本	検査の限界	ウイルスクリアランス試験の役割	原料	分類	ドナー（献（供）血者）の適性と血液のスクリーニング検査	採血後情報及び輸血後情報システム	検体保管	製造及び検査	工程前検査	中間血漿分画物（中間原料）の工程前検査	製造工程でのウイルス検査	ウイルスクリアランス試験	ウイルスクリアランス試験の目的	ウイルスの選択	ウイルスクリアランス試験の設計	ウイルスクリアランス能の評価	ウイルスクリアランス指数の評価	ウイルスクリアランス指数の計算法	データの解釈上留意すべき事項	ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合	ウイルスクリアランス試験に用いる測定法	ウイルス感染価の測定法	核酸増幅検査（NAT）	統計	記録と保存	その他	

## 36 1 序論

### 37 1.1 目的

38 本ガイドラインは、血漿分画製剤のウイルスに対する現時点での総合的な安全確保対策  
39 についての原則的な考え方を示すものである。具体的には、血漿分画製剤の製造工程でのウ  
40 イルス除去及び不活化能（以下「ウイルスクリアランス能」という。）を評価するために実  
41 施するウイルスクリアランス試験に関して、使用するウイルスの種類、試験の立案、実施、  
42 データの解釈、製品の安全性の指標について提示するものであり、また、混入するリスクの  
43 あるウイルスに係る試験のタイミング及び試験法についての考え方を示すものである。本  
44 ガイドラインは、血漿分画製剤の製造上の一連のウイルス安全対策を全て網羅している。し  
45 たがって、本ガイドラインに沿った、献（供）血者の選択、個別血液のウイルス検査、プ  
46 ール血漿のウイルス検査、製造工程でのウイルス除去及び不活化処理、製造工程でのウイルス  
47 検査、並びに採血後情報及び輸血後情報等の遡及調査を適切に行うことにより、血漿分画製  
48 剤の安全性の向上を図ることが可能である。

49

### 50 1.2 対象

51 本ガイドラインは国内で使用される全ての原血漿、中間原料、及び製品に適用し、安全性  
52 確保対策の対象とするウイルスは、「生物由来原料基準」（平成 15 年厚生労働省告示第 210  
53 号）の「第 2 血液製剤総則」の「2 血漿分画製剤総則」において検査対象とされている  
54 B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）  
55 に加え、健康被害をもたらす可能性が指摘され血液に混入リスクのあるその他のウイルス  
56 も含むものとする。

57

### 58 1.3 感染性因子

59 血漿分画製剤はヒトの血液を原料として製造されることから、血液を介して伝播するウ  
60 イルスに対する十分な対策を講じなければならない。現在、HBV、HCV 及び HIV 等に係  
61 る高い感度のスクリーニング検査や製造工程でのウイルス除去及び不活化処理が実施され  
62 ており、血漿分画製剤の安全性は格段に向上している。一方、血液を介したウイルス感染の  
63 歴史的経過を顧みると、ウイルス肝炎についての報告や 1980 年代の血漿分画製剤による  
64 HIV や HCV 感染があったことに加え、その後も国内外で複数の新興・再興感染症の発症が  
65 報告されている。血漿分画製剤の安全性確保の上で問題になりうる主なウイルスとして、B  
66 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のほ  
67 か、A 型肝炎ウイルス（HAV）、E 型肝炎ウイルス（HEV）、ヒト T 細胞白血病ウイルス  
68 （HTLV-1）、ヒトパルボウイルス B19 などが挙げられる。さらに血漿分画製剤は、多くの  
69 ヒトの血漿をプールして製造されるため、検査対象とされていないウイルスや未知のウイ  
70 ルスなどが潜在している可能性があり、安全対策を徹底して実施する必要がある。例えば、  
71 新興感染症として新たなウイルスが出現した場合、原料となる血液に混入するリスクが否



72 定できない場合はウイルス検査の必要性について検討するとともに、製造工程での十分な  
73 ウイルスクリアランスが得られるか評価する必要がある。さらに、原血漿以外の材料、例え  
74 ば、動物由来の酵素やモノクローナル抗体を用いて製造する場合における動物由来のウイ  
75 ルス汚染の可能性や製造環境からのウイルス汚染の可能性も推定されることから、注意深  
76 く安全対策を講ずることが必要である。

77

#### 78 1.4 安全性確保の基本

79 血漿分画製剤のウイルスに対する安全対策は、次に示す複数の方法を適切かつ相補的に  
80 行うことにより達成される。

- 81 (1) 献（供）血者の問診を行う。
- 82 (2) 献（供）血血液、ミニプール血漿又はプール血漿のウイルス検査を行う。
- 83 (3) 製造工程でウイルス除去及び不活化処理を実施する。
- 84 (4) 必要に応じて、製造工程でのウイルス検査を実施する。
- 85 (5) 原血漿に関する最新の感染症情報を採血事業者等より入手するよう努める。
- 86 (6) 採血後情報及び輸血後情報について遡及調査を行う。
- 87 (7) 製品との関連が疑われる感染症の情報を集める。

88

#### 89 1.5 検査の限界

90 ウイルスの検査方法は技術の進歩とともに向上するため、検査の実施に当たっては常に  
91 科学的に最高水準の検査技術を取り入れるとともに適切に検査を行わなければならない。  
92 いかなる検査にも検出限界が存在するため、ウイルス検査の結果が陰性であっても、ウイル  
93 スの存在を完全に否定できないこともある。また、血液中には検査対象とされていないウイ  
94 ルスや未知のウイルスの存在も考えられる。したがって、現在採用している検査技術には検  
95 出限界のあることを認識し、プールした血漿を原料として製造される血漿分画製剤は、ウイ  
96 ルスが潜在する可能性を常に有することを前提とした上で安全対策を講ずる必要がある。

97

#### 98 1.6 ウイルスクリアランス試験の役割

99 原料の血液には常にウイルスが潜在する可能性があることを前提にすると、製造工程に  
100 おいていかに既知及び未知のウイルスを除去又は不活化できるかが安全対策上重要である。  
101 ウイルスクリアランス試験を実施する目的は、血漿分画製剤の製造工程に導入されている  
102 ウイルス除去技術及び不活化技術が、期待された効果をもたらしているか否かを実験的に  
103 検証することである。

104 ウイルスクリアランス試験においては、ウイルスの大きさ、形状、脂質膜（エンベロープ）  
105 の有無、核酸（ゲノム）の種類（DNA型、RNA型）、物理的・化学的処理に対する耐性など  
106 の特性を踏まえて適切なモデルウイルスを選択し、実験室規模での添加試験（スパイク試験）  
107 を実施することにより、既知のウイルスのみならず未知のウイルスに対するウイルスクリ

108 アランス能を検討、評価することが必要である。実際にウイルスクリアランス試験を実施す  
109 る際には、個々の製品ごとに製造方法を十分に考慮して適切にスケールダウンした評価系  
110 を採用する必要がある。また、原血漿への混入リスクのあるウイルスについてその感染評価  
111 系がある場合には、当該ウイルスそのものに対するウイルスクリアランス能を評価してお  
112 くことが望ましい。

113 このように、ウイルスクリアランス試験の役割は、製造工程におけるウイルス除去技術及  
114 び不活化技術の有効性と妥当性をスパイク試験により評価することにより、個々の血漿分  
115 画製剤の安全性に関する情報とその信頼性を確保することである。

116

## 117 2 原料

### 118 2.1 分類

119 わが国における血漿分画製剤の製造に用いられる原血漿としては以下のものがある。

#### 120 (1) 国内献血原血漿

121 国内の献血による原血漿には、全血採血より得られる血漿と成分採血より得られる  
122 血漿とがある。

#### 123 (2) 海外原血漿

124 外国で採漿された血漿である。

125

### 126 2.2 ドナー（献（供）血者）の適性と血液のスクリーニング検査

127 ドナーの適性については、「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」  
128 （昭和 31 年厚生省令第 22 号）及び「採血の業務の管理及び構造設備に関する基準につい  
129 て」（平成 15 年 7 月 18 日薬食発第 0718005 号）に記載されている。血液のスクリーニ  
130 グ検査については、生物由来原料基準に記載されている。

131

### 132 2.3 採血後情報及び輸血後情報システム

133 採血事業者等と血漿分画製剤の製造販売業者との間に情報交換を可能とするシステムを  
134 確立し、採血後及び輸血後に原血漿の安全性に係る情報を得た場合は、関係者に速やかに情  
135 報を提供するとともに、適切に遡及調査を実施することが必要である。また、遡及調査機能  
136 を確保する上で、原血漿の貯留保管は重要な意義を持っている。

137 遡及調査については、「血液製剤の遡及調査について」（平成 17 年 3 月 10 日付け薬食発  
138 第 0310012 号厚生労働省医薬食品局長通知）も参考にすること。

139

### 140 2.4 検体保管

141 採血された血液の一部を適切な期間保存し、血漿分画製剤による感染症が疑われた場合  
142 に因果関係の解析に活用すること。

143

144 3 製造及び検査

145 血漿分画製剤を製造する際は、原血漿、その他の原料等及び製造環境に起因するウイルス  
146 等による汚染の可能性を極力低減させるため、適切な製造環境、条件及び技術を採用しなけ  
147 ればならない。

148 製造工程における原血漿以外からのウイルス汚染の可能性として以下のことが考えられ  
149 る。

150 (1) 製造従事者より汚染される。

151 (2) 製造施設環境より汚染される。

152 (3) 製造工程において用いる動物由来酵素やモノクローナル抗体等の原料等からウイルス  
153 が混入する。

154 近年の技術進歩はめざましく、有用なウイルスの検査技術、ウイルスの除去技術及び不活  
155 化技術については積極的に導入する必要がある。脂質膜を持つウイルスの除去・不活化につ  
156 いては、可能な限り頑健性の高い 2 つ以上の原理が異なるウイルスクリアランス工程を導  
157 入すること。脂質膜を持たないウイルスの除去・不活化については、頑健性の高いウイルス  
158 クリアランス工程を少なくとも 1 工程導入することが望ましい。また、製造工程にはウイ  
159 ルス安全性が確保された原料等を用いることにより、ウイルスの混入の可能性に対する安  
160 全性を高める必要がある。

161

162 3.1 工程前検査

163 工程前検査の対象となるのは、一人の供血者の血液から製造された血漿、少人数の血漿を  
164 プールしたミニプール血漿及びプール血漿である。一人の供血者の血液から製造された血  
165 漿ではその特異性や感度、精度が十分に評価された試験法を用いて HBV、HCV 及び HIV  
166 の血清学的検査を行うこと。ミニプール血漿及びプール血漿についても、その特異性、感度  
167 及び精度が十分に評価された核酸増幅検査 (Nucleic acid amplification test; NAT) を用い  
168 て HBV、HCV 及び HIV の遺伝子検査を実施する。必要に応じて HBV、HCV、HIV 以外  
169 のウイルスの試験の実施を考慮すること。既に採血時に個別 NAT 等による検査が行われて  
170 いる場合にはその結果をもって工程前検査が実施されたものとみなすことができる。

171

172 3.2 中間血漿分画物 (中間原料) の管理

173 血漿分画製剤を製造する際に使用する原料は必ずしも血漿とは限らず、中間原料製造業  
174 者において製造された血漿由来の中間原料を、製剤の製造業者が原料として使用し、精製工  
175 程を経て製品化することがある。例えば、クリオ沈殿物 (血液凝固第Ⅷ因子製剤原料)、コ  
176 ーンの低温エタノール分画工程から得られる PV (アルブミン製剤原料)、PⅡ + Ⅲ (免疫  
177 グロブリン製剤原料)、PⅡ (免疫グロブリン製剤原料)、そして PⅣ - 1 (アンチトロンビ  
178 ンⅢ製剤原料) などの中間原料が挙げられる。

179 これらの中間原料を原料とし、血漿分画製剤を製造する場合においても、製剤の製造業者

180 が原料の受け入れ試験として適切なウイルス検査を実施する必要がある。ただし、中間原料  
181 製造業者により、既に適切なウイルス検査が実施されており、その詳細を確認できる場合は  
182 その限りではない。

183 なお、当該中間原料については、中間原料製造業者により、既に適切な試験が行われてい  
184 る必要がある。また、中間原料の製造においてウイルスの除去及び不活性化工程がある場合に  
185 は、製剤の製造業者がそのデータを入力しウイルスクリアランス能などウイルスに対する  
186 安全性を説明できるようにしなければならない。

187

### 188 3.3 製造工程でのウイルス検査

189 出発原料に対する各種ウイルス検査の実施、製造工程におけるウイルス除去及び不活化  
190 を的確に実施するとともに、必要に応じて製造工程での適切なウイルス検査を行うこと。

191

## 192 4 ウイルスクリアランス試験

### 193 4.1 ウイルスクリアランス試験の目的

194 ウイルスクリアランス試験の目的は、原血漿に存在する可能性のある既知のウイルス及  
195 び未知のウイルスを、製造工程で効果的に除去及び不活性化できることを検証又は推測する  
196 ことにある。

197 これは、原血漿又は工程途中の材料に意図的にウイルスを添加し、それぞれの製造工程の  
198 除去又は不活性化の効果を評価することにより達成される。この試験により、ウイルスの有効  
199 な除去工程又は不活性化工程が特定され、それぞれの工程のウイルスクリアランス能を加算  
200 することにより製造工程全体におけるウイルスクリアランス能の推定値が得られる。

201 ウイルスクリアランス試験の実施により、製剤のウイルスに関する安全性についての信  
202 頼性を高めることができる。しかし、この試験には多くの複雑な変動因子が関与しているた  
203 め、試験方法や得られたウイルスクリアランス能の評価の妥当性については個別に検討す  
204 る必要がある。

205

### 206 4.2 ウイルスの選択

207 広範なウイルスに対するクリアランス能を評価するためのウイルスクリアランス工程特  
208 性解析試験に使用される非特異的モデルウイルスは、広範囲なウイルスクリアランス能の  
209 情報を得るという観点から選択されるべきである。そのため、DNA ウイルス及び RNA ウ  
210 イルス、脂質膜の有無、粒子径の大小を考慮し、さらに物理的処理及び化学的処理に対する  
211 抵抗性が高いものを選択することが望ましい。これらの特性を網羅するには少なくとも 4 種  
212 類以上の非特異的モデルウイルスを組み合わせることが必要になる。

213 一方、原血漿に存在しているかあるいは存在が予測される特定のウイルスに対するウ  
214 イルスクリアランス工程評価試験では、関連ウイルスないしは関連ウイルスに類似した特性  
215 を持つ特異的モデルウイルスを用いた評価を実施することになる。原血漿に混在している

216 可能性のあるウイルスに類似している、あるいは同じ特性を持っているなどの理由で 2 種  
217 類のモデルウイルスを選択することが可能な場合には、原則としてウイルス除去及び不活  
218 化処理に対してより抵抗性の強いウイルスを選択すること。

219 血漿分画製剤のウイルスクリアランス試験に用いられるウイルスの例については別紙を  
220 参照すること。

221

#### 222 4.3 ウイルスクリアランス試験の設計

223 ウイルスクリアランス試験は、対象となる特定の製造工程段階で意図的にウイルスを添  
224 加し、当該製造工程のウイルスクリアランス能を定量的に評価するものである。したがって、  
225 当該製剤の全ての製造工程を検証する必要はなく、ウイルスの除去及び不活性化に寄与する  
226 製造工程だけについて実施すること。

227 ウイルスクリアランス能の評価においては、製造者がその製造工程を適切に反映した実  
228 験室規模で実施した結果に基づいて評価することを原則とする。いかなるウイルスも製造  
229 施設に故意に持ち込むことはできないため、ウイルスクリアランス試験は、製造設備とは別  
230 のウイルス試験設備で行わなければならない。このため、ウイルスクリアランス試験は、ウ  
231 イルス学的研究を行う設備のある隔離されたウイルス試験設備において、ウイルス学の専  
232 門家と生産技術者が共同で行う必要がある。この製造規模を縮小して行うウイルスクリア  
233 ランス試験は、実生産規模での製造工程との同等性が検証されていることが前提でなけれ  
234 ばならない。クロマトグラフについては、カラムベッド高、線流速、ベッド容量に対する流  
235 速の比率（すなわち接触時間）、緩衝液、カラム充填剤の種類、pH、温度、タンパク質濃度、  
236 塩濃度、製品濃度に関しても、全て実生産スケールの製造に対応している必要がある。また、  
237 溶出のプロフィールも同様のものが得られるように設計するべきである。同様な考え方を  
238 その他の工程についても適用することが必要である。しかし、やむを得ない事情により実際  
239 の製造工程を反映させることができない場合には、それが結果にどのような影響を及ぼすか  
240 を考察しておくべきである。

241 ウイルスクリアランス試験の計画を立案する際、検討することが望ましい留意点を以下  
242 に示す。

- 243 (1) 製造工程の設計にあたっては、ウイルスを除去又は不活化できる、機序の異なる 2 つ  
244 以上の工程を採用するよう検討することが望ましい。
- 245 (2) ウイルスを除去又は不活化することが予想される工程について、その能力を個々に評  
246 価し、それぞれが除去工程なのか、不活化工程なのか、あるいは除去及び不活化のいず  
247 れにも関与しているものかを明らかにできるような試験を計画すること。
- 248 (3) ウイルスクリアランス能に影響を及ぼす製造工程上の変動因子について検討すること。
- 249 (4) ウイルスに対する抗体が出発原料に存在する場合には、ウイルス除去工程及び不活化  
250 工程におけるウイルスの挙動に影響を及ぼす可能性があるため、ウイルスクリアラン  
251 ス試験ではこのことを考慮して実施する。また、原血漿の混合により抗体が特定のウイ

252 ルスの不活化に寄与することを評価する場合には、抗体の中和活性を適切に評価でき  
253 るアッセイ法を用いる必要がある。

254 (5) 試料中に添加するウイルス量は、その製造工程のウイルスクリアランス能を十分に評  
255 価できる量とする。ただし、一般的にウイルスの添加量は、ウイルス溶液量として出発  
256 原料の10%以下とすること。

257 (6) 試料中のウイルスは、可能な限り超遠心分離、透析、保存などの操作を行わずに定量  
258 することが望ましい。しかし、試験に対する阻害物質や使用する細胞に対する毒性物質  
259 を除去するため、又は全ての試料を同時に定量するため、定量前に何らかの処理をする  
260 ことが避けられない場合には、適切なコントロールを用いて、その処理の試験結果に対  
261 する影響を確認するとともに、試料による毒性発現などの検出系に対する影響も考慮  
262 すること。

263 (7) ウイルスの選択にあたっては、ウイルスクリアランス試験従事者に健康被害をもたら  
264 す可能性のあることに配慮すること。

265

#### 266 4.4 ウイルスクリアランス能の評価

##### 267 4.4.1 ウイルスクリアランス指数の評価

268 製造工程におけるウイルスクリアランス指数は、各製造段階での試験で得られたウイル  
269 スクリアランス指数の総和で評価する。製造販売業者は、得られたウイルスクリアランス指  
270 数が適切であるかどうかについて、原血漿及び製造過程に含まれる可能性のある全てのウ  
271 イルスを念頭において評価し、その妥当性を示すべきである。

272

##### 273 4.4.2 ウイルスクリアランス指数の計算法

274 ウイルス除去工程及び不活化工程のウイルスクリアランス指数  $R$  は、次式で示される。

275

$$276 \quad R = \log \left( (V1 \times T1) / (V2 \times T2) \right)$$

277

278 なお、 $R$  は対数で表される減少度、 $V1$  は工程処理前の容量、 $T1$  は工程処理前のウイルス  
279 力価、 $V2$  は工程処理後の試料の容量、 $T2$  は工程処理後の試料のウイルス力価である。

280 ウイルスクリアランス指数を算出する場合には、可能な限り、添加したウイルス力価では  
281 なく、添加後の工程処理前の原料中に検出されるウイルスを検証しなければならない。

282 試験のばらつきは、希釈誤差、統計的な原因、各種測定法に特有な未知又は制御不能な要  
283 素の違いなどにより生じる。通常、独立して実施した試験間のばらつき（試験間変動）は、  
284 一試験内のばらつき（試験内変動）より大きい。

285 処理工程前の材料中のウイルス定量値の信頼限界が  $+S$  で、工程処理後のウイルス定量値  
286 の信頼限界が  $+a$  の場合、ウイルスクリアランス指数の信頼限界は  $\pm\sqrt{S^2+a^2}$  である。

287 上記の要因を総合的に評価することにより、当該工程のウイルスクリアランスの有効性

288 を適切に判断することができる。

289

#### 290 4.4.3 データの解釈上留意すべき事項

291 製造工程のウイルスクリアランスの有効性の評価には、下記の要因が寄与しているので、  
292 データを解釈する場合には個々の要因について注意深く検討する必要がある。

##### 293 (1) ウイルスの選択の妥当性

294 ウイルスクリアランス試験に使用するウイルスは、試験の目的に従って、適切な関連  
295 ウイルス及びモデルウイルスが選択されていたかを評価しなければならない。

##### 296 (2) ウイルスクリアランス試験の設計の妥当性

297 製造工程の変動要因や規模縮小における変動要因などを考慮に入れ、適切な試験系  
298 が設計されていたかを確認すること。

##### 299 (3) 製造工程の変動因子

300 製造工程の変動因子の僅かな変動に対しウイルスクリアランス能が影響を受けやす  
301 い場合は、当該製造工程のウイルスクリアランス能に対する影響を評価すること。

##### 302 (4) ウイルスクリアランス指数の評価

303 製造工程の総ウイルスクリアランス指数は、一般的に個々の工程でのウイルスクリ  
304 アランス指数の総和で示され、対数で表された各製造段階での減少度を加算すること  
305 によって算出される。しかし、複数の工程（例えば  $1\log_{10}$  以下の工程）の減少率を加  
306 算すると、工程全体を通してのウイルスクリアランス能を過大評価してしまう可能性  
307 がある。したがって、ウイルスクリアランス指数が  $1\log_{10}$  以下の除去及び不活化工程  
308 は、合理的な理由がない限り加算されるべきではない。また、同一の、又は類似した方  
309 法を繰り返して達成されたウイルスクリアランス指数は、合理的な理由がない限り加  
310 算されるべきではない。

##### 311 (5) 不活化の速度論の評価

312 ウイルス感染性の不活化は、しばしば急速な初期相とそれに続く遅い相からなる 2 相  
313 性の曲性を示す。したがって、試験に際しては、検体を時間を変えてサンプリングし、  
314 不活化曲線が描けるように計画すべきである。不活化試験においては、最短曝露時間  
315 のポイントに加えて、曝露ゼロ時より長く、かつ最短曝露時間よりも短い時間でのポ  
316 イントを少なくとも 1 点はとることが推奨される。このような工程で不活化を免れたウ  
317 イルスは、次の不活化工程でより強い抵抗力を示す可能性がある。例えば、抵抗性画分  
318 が凝集形態をとるとすれば、各種化学処理や熱処理に対しても抵抗力を示す可能性が  
319 ある。

##### 320 (6) 製造工程でのウイルスの挙動

321 ウイルスクリアランスは、例えば、不活化工程が 2 段階以上ある場合、相互補完的な  
322 除去工程が複数ある場合、あるいは除去工程及び不活化工程が複数組み合わせられてい  
323 る場合に効果的に達成される。除去工程においては、個々のウイルスがもつ特異的な物

324 理化学的特性がゲル・マトリクスとの相互作用や沈降特性にどの様に影響するのかに  
325 大きく依存しているために、モデルウイルスが目的ウイルスとは異なる機序により除  
326 去される可能性がある。したがって、除去に影響する製造工程のパラメータにはどのよ  
327 うなものがあるかを考慮する必要がある。例えば、糖鎖付加のような表面特性に変化が  
328 あれば、これに由来してパラメータに違いが生じる可能性がある。しかしながら、こう  
329 した変動要因にもかかわらず、相互補完的な除去工程の組み合わせや除去工程と不活  
330 化工程との組み合わせにより、効果的なウイルス除去が達成される。クロマトグラフィ  
331 ー工程、濾過工程及び抽出工程等において十分に吟味して設計された除去工程は、適切  
332 に管理された条件下で操作を行った場合、効果的なウイルス除去工程となり得る。

333 製造工程のウイルスクリアランス試験に使用されるウイルス標品は、通常、組織培養  
334 を用いて増幅製造される。製造工程において、組織培養由来ウイルスの挙動は自然界に  
335 存在するウイルスの挙動とは異なっている可能性がある。例えば、自然界に存在するウ  
336 イルスと培養ウイルスとでは純度や凝集などの性状が異なっている可能性があり、例  
337 えば、HEVは脂質に覆われている場合と覆われていない場合がある。したがって、細  
338 胞培養由来ウイルスを用いたウイルスクリアランス試験結果の評価に際してはこのよ  
339 うな臨床株との特性の違いに注意が必要である。

#### 340 (7) ウイルス力価の減少度の評価

341 ウイルス力価の減少度を対数で表してウイルスクリアランス指数とするため、残存  
342 感染性ウイルス量が著しく低減することは示すことができるが、力価は決してゼロに  
343 はならないという限界がある。例えば、mL 当たり  $8\log_{10}$  感染単位を含む標品から  
344  $8\log_{10}$  のファクターで感染性の低減があっても、試験の検出限界をも考慮すれば、mL  
345 当たり  $0\log_{10}$  すなわち 1 感染単位を残していることになる。

#### 346 (8) ウイルス力価測定法に対する毒性作用・干渉作用の評価

347 緩衝液や製品は、ウイルス力価試験に用いる指示細胞に好ましくない影響を及ぼす  
348 可能性がある。したがって、これらのウイルス力価測定法に対する毒性作用又は干渉作  
349 用をそれぞれ個別に評価して、測定に支障のないような対策を講ずるべきである。仮に  
350 緩衝液が指示細胞に対して毒性を有する場合は、十分な希釈、pH の調整、あるいはス  
351 パイクされたウイルスを含有する緩衝液の透析等を試みる。製品そのものが抗ウイル  
352 ス活性を持っている場合、ウイルスクリアランス試験を製品そのものは含まない類似  
353 工程 (mock run) で実施する必要がある。しかし、製造工程によっては、製品を除去  
354 すること又は抗ウイルス活性を持たない類似タンパク質で代替することがウイルスの  
355 挙動に影響することもあり得る。また、例えば、透析、保存など、測定試料調製の手順  
356 による影響を評価するために、同様な調製手順を経るコントロール試験も実施する必  
357 要がある。

358 一方、ウイルスクリアランス指数の総計は、製造条件、緩衝液などの毒性や殺ウイル  
359 ス性が非常に強い場合には過小評価される可能性があるので、事例ごとに評価される



360 べきである。逆にウイルスクリアランス指数の総計は、このようなウイルスクリアラン  
361 ス試験に固有の限界ないしは不適切な試験計画のために過大評価される場合もあるこ  
362 とに留意する必要がある。

#### 363 (9) ウウイルスクリアランス能の選択性

364 あるウイルス除去工程又は不活性化工程が一部のウイルスに対しては極めて有効であ  
365 るが、それ以外のウイルスに対しては有効ではない可能性がある。例えば、S/D (有  
366 機溶媒/界面活性剤) 処理は、一般に脂質膜を持つウイルスに対しては有効であるが、  
367 脂質膜を持たないウイルスに対しては有効ではない。

#### 368 (10) 抗体による影響

369 試料中に試験に用いるウイルスに対する抗体が存在すると、ウイルスの分配不活化  
370 処理に対する感受性に影響を与える可能性がある。ウイルスの感染性を中和するのみ  
371 でなく、試験系の設計を複雑にする。したがって、試料中のウイルスに対する抗体の存  
372 在は一つの重要な測定干渉要素であると考えられる。

#### 373 (11) アッセイ法の検出感度

374 ウイルスのアッセイ法は、ウイルスクリアランス指数の算定に大きく影響するので、  
375 可能な限り検出感度の高い方法を用い、事前にアッセイ法の検出感度を把握しておく  
376 必要がある。

#### 377 (12) ウウイルスクリアランス試験の再現性及び信頼限界

378 ウイルス除去工程及び不活性化工程として有効であることを示すためには、少なくと  
379 も 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の低減に再現性があることを立証す  
380 る必要がある。

381

### 382 5 ウウイルスクリアランス能の再評価が必要な場合

383 製造工程を変更する場合には、必ずその変更がウイルスクリアランス能に関して、直接的  
384 又は間接的に影響しないかを評価し、必要に応じてウイルスクリアランス試験を実施し、製  
385 造工程全体が適切なウイルスクリアランス指数を有することを再度検証する。なお、製造工  
386 程の変更によってウイルスクリアランス指数が変化する可能性があるため留意すること。

387

### 388 6 ウウイルスクリアランス試験に用いる測定法

#### 389 6.1 ウイルス感染価の測定法

390 感染価の測定法には、プラーク測定法、細胞変性効果による検出法 (例えば TCID<sub>50</sub> 法)  
391 などがある。測定法は、十分な感度と再現性を持つべきであり、コントロールを用いて統計  
392 学的に分析可能な結果が得られるようにすること。

393

#### 394 6.2 核酸増幅検査 (NAT)

395 核酸増幅検査 (Nucleic acid amplification test; NAT) は、現行の血清学的検査が陰性で

396 ある時などにおいてもウイルスゲノムを高感度に検出できる方法である。また、ウインドウ  
397 期の大幅な短縮が可能となり、血漿分画製剤の原料となるプール血漿のウイルス感染リス  
398 クを大幅に低減し、血漿分画製剤のウイルスに対する安全性の向上に寄与するものと考え  
399 られる。

400 核酸増幅検査 (NAT) は、ウイルスクリアランス試験において、ウイルス除去工程の有効  
401 な評価法となりうる。しかしながら、ウイルス不活化工程では、不活化されたウイルスが依  
402 然としてウイルスゲノム陽性の結果を示すことがあるため、ウイルス不活化の程度が過小  
403 評価される可能性がある。また、NAT を導入する場合には、検出感度の妥当性、コントロ  
404 ールとして用いる標準品の選定、プライマー等、用いる試薬の品質の維持及び陽性又は陰性  
405 結果の評価において十分な注意を払わなければならない。

406 現在、NAT を利用した定量的な解析法が開発されてきており、ウイルス標準品の単位設  
407 定にも用いられている。定量的 NAT をウイルスクリアランス能の評価に用いる際には、ウ  
408 イルス粒子の除去などが適切に反映された試験法であることを確認し、試験の妥当性を説  
409 明する必要がある。NAT については、「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とし  
410 た核酸増幅検査(NAT)の実施に関するガイドラインについて」(平成 16 年 8 月 3 日付け薬  
411 食発第 0803002 号厚生労働省医薬食品局長通知) も参考にすること。

412

### 413 6.3 統計

414 ウイルスクリアランス工程特性解析試験におけるウイルス感染価やウイルスクリアラン  
415 ス指数等の算出には統計学的手法を用いる必要がある。ウイルスクリアランス工程評価試  
416 験については、必ずしも統計学的手法を用いた解析を求めるものではない。また、ウイル  
417 スクリアランス工程特性解析試験で得られたデータでウイルス安全性が十分説明可能な場合  
418 には、新たにウイルスクリアランス工程評価試験を実施する必要がない。また、得られた結  
419 論については、試験結果の妥当性を評価しなければならない。

420

### 421 7 記録と保存

422 ウイルスクリアランス試験に係る項目については全て文書化し、保存しなければならない。  
423 い。

424

### 425 8 その他

426 ウイルスクリアランス試験について ICH ガイドラインが適切に適用できる場合にはこれ  
427 を参考にする。

428

## 用語

429

430

431 非特異的モデルウイルス

432 製造工程がウイルス除去及び不活化に関して一般にどの程度の能力を有するかを解析す  
433 る目的、すなわち工程が確実にウイルスクリアランス能を発揮するという面での特性を解  
434 析する目的で行うウイルスクリアランス工程特性解析試験に使用されるウイルス。

435

436 関連ウイルス

437 製造原料に混在することが知られているか、あるいは存在の可能性のあるウイルス類と  
438 同一又は同種のウイルスで、ウイルスクリアランス工程評価試験に用いられるもの。

439

440 特異的モデルウイルス

441 存在が知られている、あるいは存在が疑われるウイルスに、密接に関連しているウイルス。  
442 すなわち、同一の属もしくは科のもので、検出されたウイルスあるいは存在が疑われるウイ  
443 ルスと類似した物理的・化学的性質を有するウイルスで、ウイルスクリアランス工程評価試  
444 験に用いられるもの。

445

446 ウイルスクリアランス工程特性解析試験 (Process Characterization of Viral Clearance)

447 原料血液及び製造に用いる工程由来のウイルスを対象として、製造工程がウイルスクリ  
448 アランス能を確実に発揮するという面での特性 (robustness) を解析することを目的に、「非  
449 特異的モデルウイルス」を用いて行われるウイルスクリアランス試験。

450

451 ウイルスクリアランス工程評価試験 (Process Evaluation Studies of Viral Clearance)

452 存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有するウイルスクリア  
453 ランス能を解析することを目的に、「関連ウイルス」や「特異的モデルウイルス」を用いて行  
454 われるウイルスクリアランス試験。

455

456 不活化

457 化学的又は物理的修飾によって引き起こされるウイルス感染性の減少。

458

459 除去

460 目的とする製品からのウイルス粒子の物理的分離。

461

462 ウィンドウ期 (ウィンドウ・ピリオド)

463 ウイルス等の病原体に感染してから、検査で検出できるようになるまでの空白期間。

464

465 遡及調査

466 献血後情報及び輸血後情報を収集し、ウイルス汚染の可能性が認められた場合、当該情報  
467 等を用いて、どの供血者の原料血液又はどのプール血漿が汚染されていたのかを明らかに  
468 すること。

469

470 貯留保管 (inventory hold)

471 血液製剤による感染症防止のため、一定期間原料を保管し、輸血等による安全性に係る問  
472 題が発生しなかった原料、あるいは次回以降の採血した検査においてウイルス汚染の問題  
473 のない場合に保管してある原料を、医薬品の製造に用いる。このように原血漿をその安全性  
474 の確認まで一定期間保管することを指す。

475

476 中間原料

477 血漿分画製剤の製造の初期工程で原血漿にエタノール処理や脱クリオ処理等を行い、部  
478 分的に分画して得た血漿分画製剤製造のための原料。

479

480 S/D (有機溶媒/界面活性剤) 処理

481 不活化方法の 1 つで、有機溶媒がウイルスの膜成分を破壊してウイルスの感染性を失わ  
482 せる方法。

483 界面活性剤は有機溶媒のウイルス膜への作用を促進する目的で用いられる。

484

485 核酸増幅検査 (NAT)

486 ウイルス等の遺伝子を検出するため、目的とする DNA や RNA 遺伝子の特定領域を種々  
487 の酵素を用いて増幅させ、検出する検査方法。

488

489 プール血漿

490 血漿分画製剤を製造する原料として、多人数 (通常 5,000~数万人) の血漿を集めてプー  
491 ルしたもの。

492

493 ミニプール血漿

494 原材料のウイルス試験を行うために、数十人から数百人の血漿からサンプルを少量ずつ  
495 取り混合したもの。

496

497 標準品

498 適切な特性解析がなされた医薬品の力価や毒性、ゲノム量等を測定する際に、その基準と  
499 して用いる物質。

500

501 ウイルスクリアランス

502 目標とするウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により排除す  
503 ること。

504

505 頑健性の高い工程

506  $4\log$  以上のウイルスクリアランス能のある工程を想定しているが、非常に高いウイルス  
507 クリアランス能のある工程を意味し、ウイルスクリアランス試験のデータについて誤差範  
508 囲として  $1\log$  の差異もありえることから、 $4\log$  という値は目標値であり限度値を指すわけ  
509 ではない。

510

## 別紙

ウイルスクリアランス試験に用いられるウイルス例

ウイルス	略号	科	属	自然宿主	ゲノム	脂質膜	サイズ (nm)	形状	物理的・化学的処理に 対する耐性
水疱性口内炎ウイルス	VSV	ラブドウイルス	ベシクロウイルス	ウマ、ウシ	RNA	あり	70×175	弾丸形	低
パラインフルエンザウイルス	PI-3	パラミクソウイルス	パラミクソウイルス	種々	RNA	あり	100 ~ 200	多形・球形	低
ヒト免疫不全ウイルス	HIV	レトロウイルス	レンチウイルス	ヒト	RNA	あり	80~100	球形	低
マウス白血病ウイルス	MuLV	レトロウイルス	C型オンコウイルス	マウス	RNA	あり	80~110	球形	低
シンドビスウイルス	SIN	トガウイルス	アルファウイルス	ヒト	RNA	あり	60~70	球形	低
ウシウイルス性下痢ウイルス	BVDV	フラビウイルス	ベスチウイルス	ウシ	RNA	あり	50~70	多形・球形	低
仮性狂犬病ウイルス	PRV	ヘルペスウイルス	バリセロウイルス	ブタ	DNA	あり	120 ~ 200	球形	中
ポリオウイルス SabinI型	Polio-I	ピコルナウイルス	エンテロウイルス	ヒト	RNA	なし	20~30	正二十面体	中
脳心筋炎ウイルス	EMC	ピコルナウイルス	カルジオウイルス	マウス	RNA	なし	25~30	正二十面体	中

ウイルス	略号	科	属	自然宿主	ゲノム	脂質膜	サイズ (nm)	形状	物理的・化学的処理に 対する耐性
レオウイルス 3	REO-3	レオウイルス	オルソレオウ ウイルス	種々	RNA	なし	60~80	球形	中
A 型肝炎ウイル ス	HAV	ピコルナウイ ルス	ヘパトウイル ス	ヒト	RNA	なし	25~30	正二十面 体	高
シミアンウイル ス 40	SV40	パポバウイル ス	ポリオーマウ ウイルス	サル	DNA	なし	40~50	正二十面 体	非常に高い
ブタパルボウイ ルス	PPV	パルボウイル ス	パルボウイル ス	ブタ	DNA	なし	18~24	正二十面 体	非常に高い
イヌパルボウイ ルス	CPV	パルボウイル ス	パルボウイル ス	イヌ	DNA	なし	18~24	正二十面 体	非常に高い

この表は血漿分画製剤のウイルスクリアランス試験に用いられたことのあるウイルスの例を示すものである。したがって、表中に記載されたウイルスの使用を強制するものではなく、他の適切なウイルスを選定することも可能である。

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 Q&A案

Q1. (1 序論、1.1 目的)

「混入するリスクのあるウイルスに係る試験のタイミング及び試験法についての考え方を示す」とありますが、「試験」の指す内容の明示をお願いします。

A1.

ウイルス安全性については、製造工程におけるウイルス除去処理及び不活化処理のみならず、製造工程の適切な段階でのウイルス検査を併用することにより安全性を確保することを目的としており、上記の「試験」はウイルスクリアランス試験に加えて、ドナースクリーニングや原血漿の受入れ試験、中間工程でのウイルス否定試験などを指します。

Q2. (1 序論、1.2 対象)

「健康被害をもたらす可能性が指摘され血液に混入リスクのあるその他のウイルスも含む」とありますが、安全性確保の対象となるウイルスは病原性を有するウイルスに限定されるのでしょうか。

A2.

本ガイドラインで挙げているウイルスは例示であって、多くの人の血漿をプールして製造される血漿分画製剤においては、検査対象とされていないウイルスや未知のウイルスなどが潜在している可能性があることから、徹底した安全対策が必要であり、安全性確保の対象とするウイルスは、現時点で病原性を有することが判明しているウイルスに限定していません。

Q3. (1 序論、1.2 対象)

「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)の「第2 血液製剤総則」の「2 血漿分画製剤総則」(以下「生物由来原料基準」)において検査対象となっているB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV)以外の血液に混入リスクのあるウイルスについても、原血漿や中間原料、製品の製造工程において検査の実施を求めているのでしょうか。

A3.

「1.4 安全性確保の基本」に示すような想定されるリスクに応じて、ウイルスに対する安全性確保の対策を講じる必要があります。HBV、HCV及びHIV以外のウイルス汚染リスクが想定される場合には、適切な工程でのウイルス検査の実施のほか、製造工程のウイルスクリアランス能を評価する必要があります。



Q4. (1 序論、1.3 感染性因子)

原血漿や中間原料、製品の製造工程において、HTLV-1に対するウイルス検査を行う必要があると考えてよいでしょうか。

A4.

HTLV-1に対するウイルス検査の要否は、製造する製品のHTLV-1感染症のリスクに応じて判断されるべきものと考えます。なお、本邦で採血された献血を原料とする場合は、採血された血液に対して保存前白血球除去処理が行われていること、また、血漿分画製剤の製造工程においてウイルス不活化/除去がなされていること等を踏まえると、一律にHTLV-1に対するウイルス検査が必要とまでは考えておりません。

Q5. (1 序論、1.4 安全性確保の基本)

「献(供)血血液」や「ミニプール血漿(又はプール血漿)」のウイルス検査とは、具体的に何を指しているのでしょうか。

A5.

献(供)血血液に対するウイルス検査としては、現時点では採血事業者が実施している血清学的検査及び核酸増幅検査(NAT)を想定して記載しています。ミニプール血漿(又はプール血漿)に対するウイルス検査としては、血漿分画製剤メーカーが実施している血清学的検査、プールNAT等を指しています。

Q6. (1 序論、1.4 安全性確保の基本)

「原血漿に関する最新の感染症情報を採血事業者より入手する」とありますが、採血事業者と血漿分画製剤の製造販売業者の間で、具体的にはどのような情報のやり取りを想定されているのでしょうか。

A6.

例えば、原料血漿に関連する感染症定期報告の情報やこれまで採血事業者と血漿分画製剤の製造販売業者で相互にやり取りしてきた遡及調査に関連する情報(NATで陽性となったことが判明した血液が混入していた原血漿や、血漿分画製剤の投与によるウイルス感染が疑われる事例等)に加えて、研究レベルでの情報(原血漿に混入リスクのあるウイルスに関する遺伝子変異情報等)の相互のやり取りを想定しています。

Q7. (1 序論、1.4 安全性確保の基本)

「製品との関連が疑われる感染症の情報を集める」とありますが、具体的にはどのような情報を入手すればよいでしょうか。

A7.

血液製剤の製造販売業者による副作用等報告や、血漿分画製剤の原料等に関連する感染症定期報告に関する情報を想定しています。

Q8. (3 製造及び検査、3.2 中間血漿分画物(中間原料)の管理)  
中間原料製造業者から、中間原料の製造工程におけるウイルスクリアランス能などウイルスに対する安全性に関する情報が入手できない場合、どのように対応したらよいのでしょうか。

A8.

中間原料のウイルス安全性に関しては、中間原料を用いて製造した製剤を提供する製造販売業者が責任を持って説明する必要があり、十分な情報を得られるような契約をするべきと考えます。なお、DMFにおいても安全性に関する事項は共有することが求められていることに留意してください。

Q9. (4 ウイルスクリアランス試験、4.2 ウイルスの選択)  
ウイルス工程特性解析試験において、非特異的モデルウイルスを選択する際の具体的な考え方を教えてください。

A9.

ICH Q5Aの考え方にに基づき、製造工程における広範囲のウイルスクリアランス能を評価するために、物理的・化学的に広範な特性を持ったウイルスを選択する必要があります。エンベロープの有無、ゲノムの種類(DNA型、RNA型)、粒子径の大小、物理的・化学的処理に対する耐性の高さを考慮して、製造工程に応じて、少なくとも4種類以上のウイルスを選択する必要があります。非特異的モデルウイルスの代替として特異的モデルウイルスを選択することは可能ですが、選択したウイルスの特性が上記の選択基準に適合していることが必要です。

Q10. (4 ウイルスクリアランス試験、4.2 ウイルスの選択)  
今回の改正ではモデルウイルスとしてウイルスゲノム(DNA, RNA)、脂質膜の有無、ウイルス粒子の大きさ、物理的抵抗性等を考慮して広範な特性を持つウイルスのクリアランス能を評価できるように4種類以上のウイルスを選択することとしています。3種類以上のウイルスを組み合わせることとされているICH Q5Aとの違いについて説明してください。

A10.

ICH Q5Aでは基本的に細胞中にウイルスの存在が認められない場合又はヒトに対して病原性を有しないウイルスであることが明確になっている内在性ウイル

スのみが存在している場合を前提としています。また、血液製剤においては検査対象とされていないウイルスや未知のウイルスなどが潜在している可能性があります。また迷入ウイルスに対する評価を加えるために、より広範なウイルスを用いたクリアランス試験が求められます。

Q11. (4 ウイルスクリアランス試験、4.3 ウイルスクリアランス試験の設計)

ウイルスクリアランス試験に用いるウイルス量についての適切性をどのように考えるべきでしょうか。

A11.

工程前後で、ウイルス感染価の低減を正しく測定できるように、ウイルスを添加すべきと考えます。例えばウイルスの凝集体が含まれる場合に過剰にクリアランス値を算出する可能性もあります。ウイルススパイク量が低いと十分なクリアランス能を評価できない可能性があり、高タイターのウイルスを用いることが望ましい。

Q12. (4 ウイルスクリアランス試験、4.3 ウイルスクリアランス試験の設計)

血漿分画製剤の承認申請で活用するウイルスクリアランス試験データの取得において、どのような基準を満たしている必要があるのでしょうか。

A12.

血漿分画製剤の承認申請で活用するウイルスクリアランス試験データの取得においては、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」(昭和36年厚生省令第1号)第43条で規定する申請資料の信頼性の基準に沿って実施することがとめられます。また特異的モデルウイルスを非特異的モデルウイルスの評価の中で用いるには、モデルウイルスの選択の要件(RNA/DNA、脂質膜の有無、粒子の大きさ、物理化学的特性)を考慮して選択する必要があり、当該特異的モデルウイルスがその要件に合致する場合に使用可能です。

Q13. (6 ウイルスクリアランス試験に用いる測定法 6.3 統計)

ウイルスクリアランス工程特性解析試験を実施する際に、統計学的手法を用いて算出する場合の留意点を明示するようにお願いします。

A13.

ウイルスクリアランス試験において、評価対象である工程の前後での感染性を定量するためのアッセイは十分な感度と再現性を有する必要があり、その結

果に関して統計学的に適切で妥当な処理が行えるよう、十分な測定サンプル数で実施することが必要です。感染性を指標としないウイルス除去を定量的に行う試験についても、その妥当性を明らかにした上で実施することで差し支えありません。

また、低濃度のウイルス試料（例えば、ウイルス粒子数が1L当たり1～1000）を取り扱う場合、ウイルス試料のサンプリングの仕方によって統計学上の大きな誤差が生じる可能性を考慮して試験を設計する必要があります。

Q14. （6 ウイルスクリアランス試験に用いる測定法 6.3 統計）  
ウイルススクリアランス工程評価試験においては、明確な統計学的要件はないのでしょうか。

A14.

A13. で説明したように、ウイルススクリアランス工程特性解析試験におけるウイルス感染価及びウイルススクリアランス指数の算出には統計的な処理が可能ないようにデザインする必要がありますが、原料に混入している可能性のある関連ウイルスの評価として実施するウイルススクリアランス工程評価試験では必ずしも統計的処理を求めるものではありません。対象とする関連ウイルスのウイルススクリアランス能の評価にウイルススクリアランス工程特性解析試験の結果が使える場合には、その結果を用いて関連ウイルスに対する安全性を評価することが可能です。

関連ウイルスが非常に特殊な特性を持っているために、ウイルススクリアランス工程特性解析試験ではそのウイルススクリアランス能を説明できない場合には、関連ウイルスないしはその特異的モデルウイルスを用いてウイルススクリアランス能を評価する必要がある場合があります。ただし、その場合に上記のとおり、ウイルススクリアランス工程特性解析試験のような統計学的処理までを求めるものではありません。

なお、別添の「血漿分画製剤のウイルススクリアランス試験についての2つのアプローチ」も参考にしてください。

Q15. （用語）  
ウイルススクリアランス工程特性解析試験のデータを用いてウイルススクリアランス工程評価試験を評価することが可能でしょうか。

A15.

選択したウイルスが、例えばウイルス粒子の大きさ（ナノフィルトレーション）やパスツリゼーション（熱耐性）などの評価に用いることの妥当性が示されるのであれば可能と考えられます。

## 血漿分画製剤のウイルスクリアランス試験についての2つのアプローチ

	対象としているウイルス	試験で使用するウイルス	ウイルスクリアランス試験の統計学的要件
ウイルスクリアランス 工程特性解析試験 (Process Characterization of Viral Clearance : PCVC)	原料血液由来及び製造 工程に迷入する可能性 のある広範囲なウイルス	非特異モデルウイルス (DNA ウイルス及び RNA ウイル ス、エンベロップの有無、粒子径 の大小を考慮し、さらに物理的処 理及び化学的処理に対する抵抗 性が高いものを選択し、少なくとも 4 種類以上)	1回の試験は統計処理可能なサンプル量 で実施し、2回以上の独立した試験により 各試験の再現性を確認すること
ウイルスクリアランス 工程評価試験 (Process Evaluation Studies of Viral Clearance)	原料血漿に存在してい るかあるいは存在が予 測される特定のウイルス	関連ウイルス(評価対象ウイルス) 特異的モデルウイルス (パルボウイルスなど)	規定なし(PCVC の結果も参考に各ウイル スのクリアランス能を評価、ベリフィケーショ ンによる工程の確認も許容)