

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。

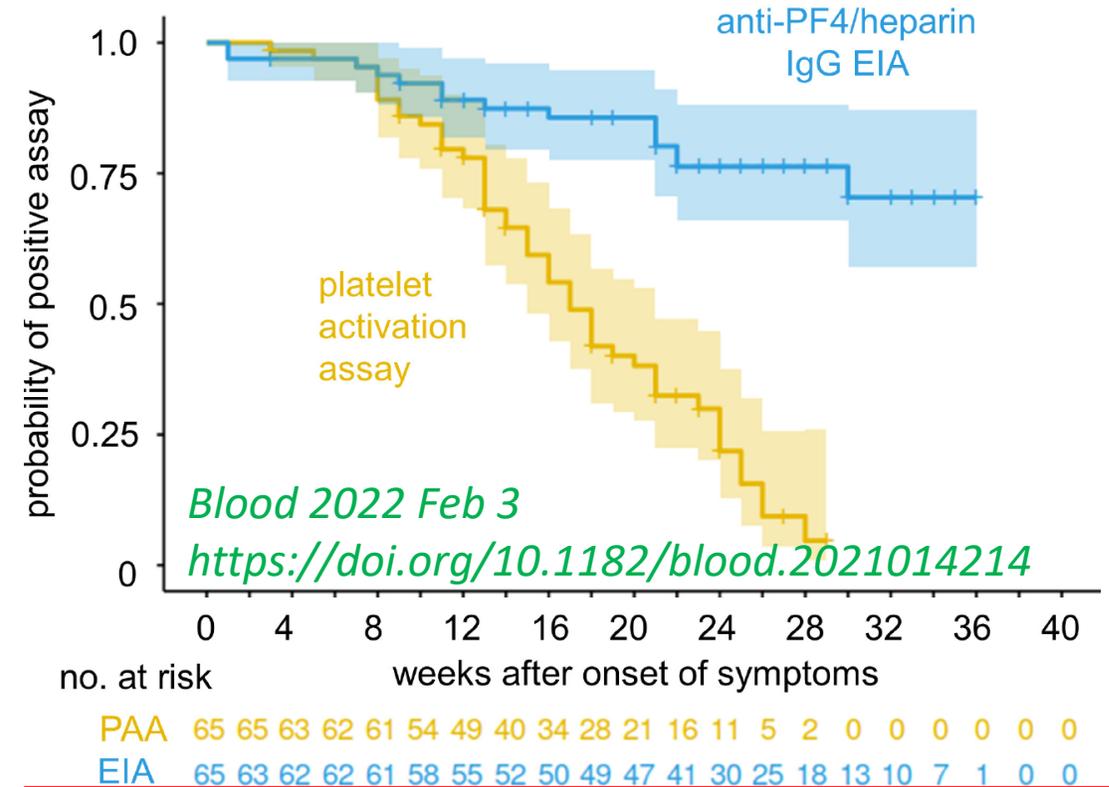
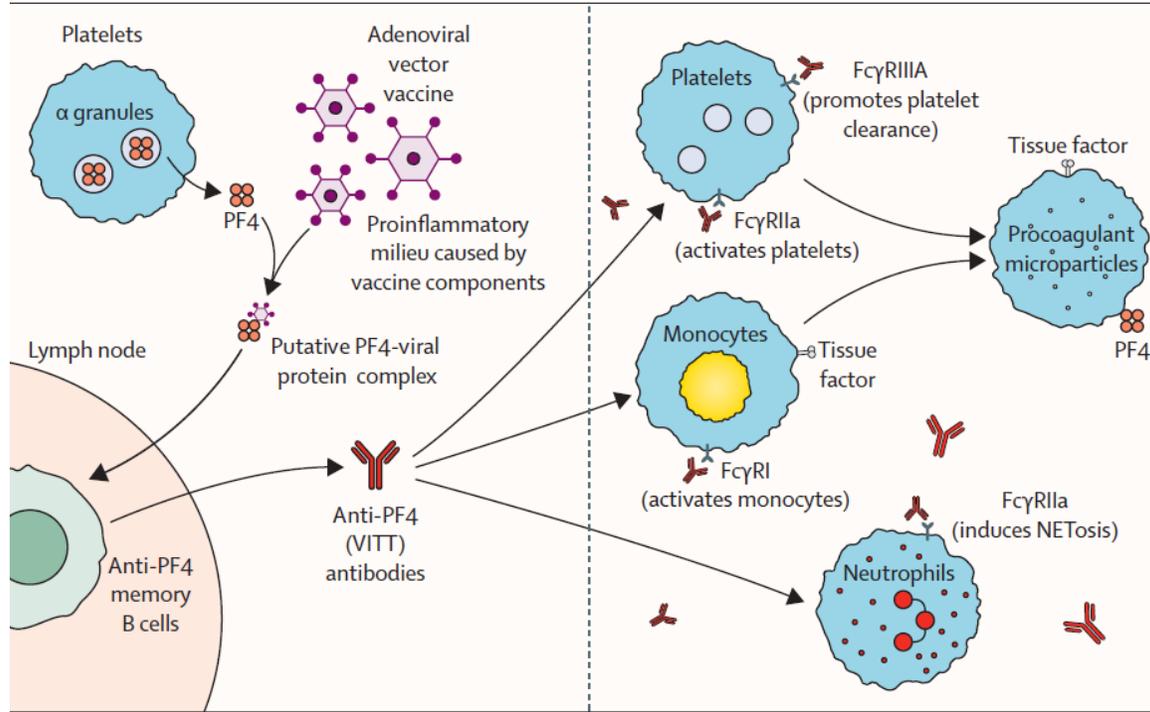
• 「血液確保への影響」

✓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



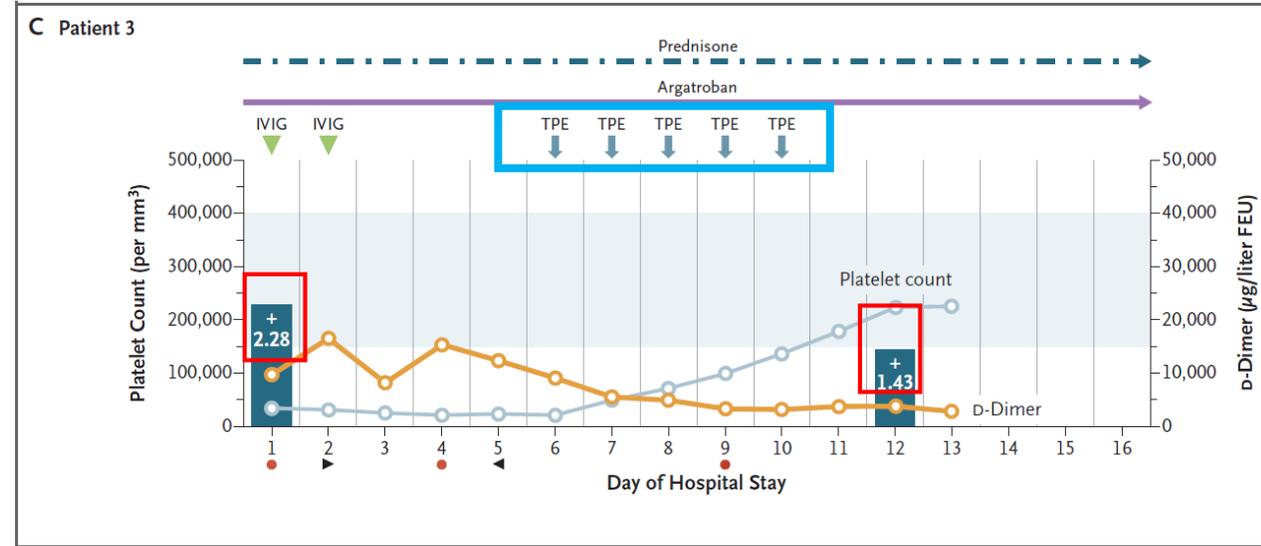
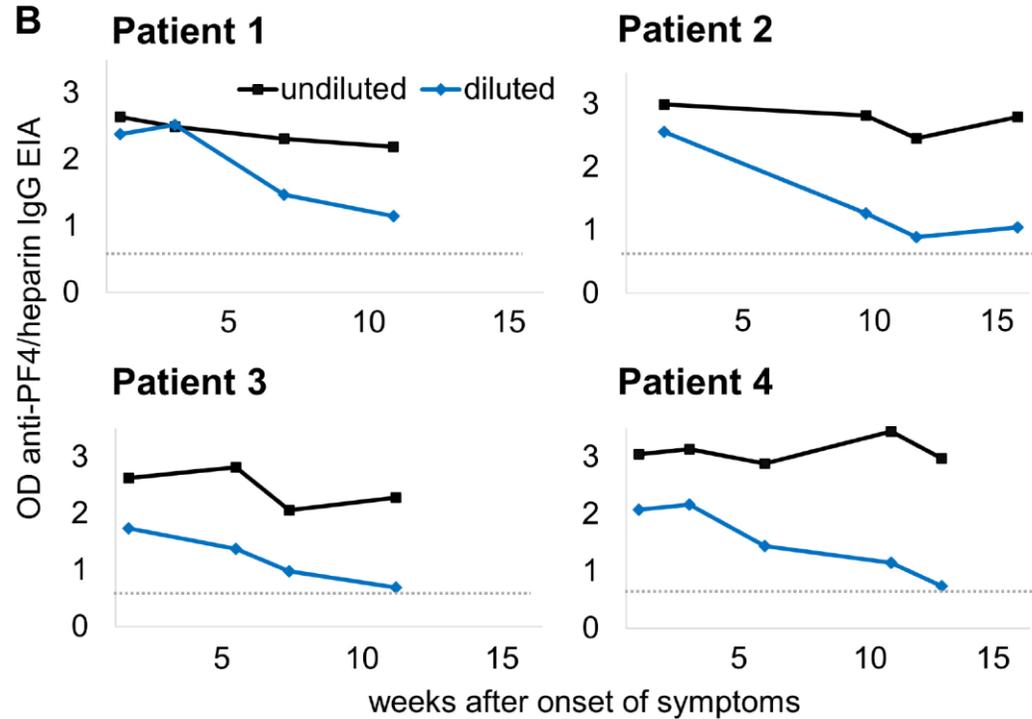
- 抗 PF4 抗体を生成するB-cellは健常時から各人が有しており、ワクチン接種や炎症等により免疫寛容が解除され、ワクチン接種者のある一定頻度 (AZワクチンで8%*)に抗PF4抗体が生成される。
- 抗PF4抗体の中の一部に非常に強い血小板活性化能をもつ抗体 (IgG) が存在し、それらの抗体は、血小板、単球、好中球を活性化させ、Procoagulant活性に富むマイクロパーティクルの放出、組織因子の発現などにより、トロンビンの過剰産生を生み、血小板減少、血栓塞栓症を来す。(*: Blood 2021 Jul 29;138(4):299-303)

- 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.

G-CSF administration carries a small risk of inflammation associated thrombosis and thrombocytopenia. There is a theoretical concern that G-CSF could exacerbate the immune response related to VITTS. Headaches and abdominal pain are side effects of G-CSF 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>a) Recipients of a COVID-19 vaccine in the UK vaccination programme</p> <p>Must not donate if:</p> <p>i) Less than 14 seven days after the last immunization was given if the vaccine given was nucleic acid (mRNA) vaccine.</p> <p>ii) If donor felt unwell after vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</p> <p>ii) Less than 28 days after the last immunization if the vaccine given was virus-vector-based (non-replicating virus) vaccine.</p> <p>See additional information for further information on different types of vaccine.</p> <p>iii) If donor felt unwell due to unexpected complications (other than common side effects) after any vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms. refer to Designated Clinical Support Officer for individual risk assessment.</p> <p>Timings above refer to interval between vaccination and start of G-CSF or general anaesthetic for BM donation.</p>
--------------------	---

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。

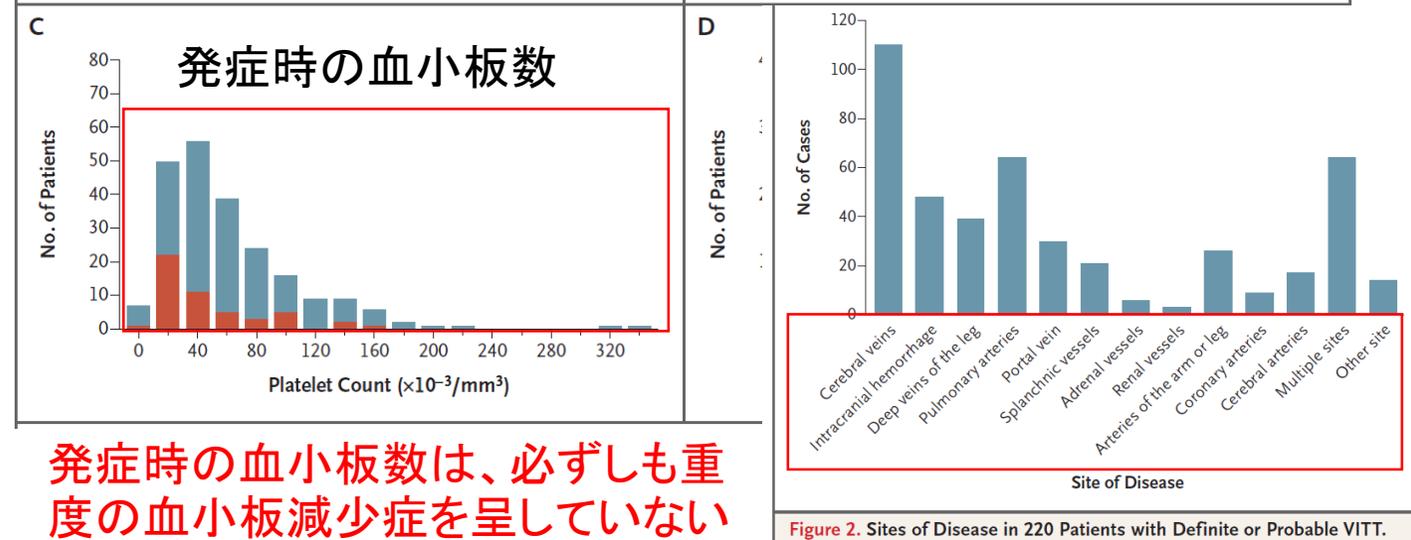
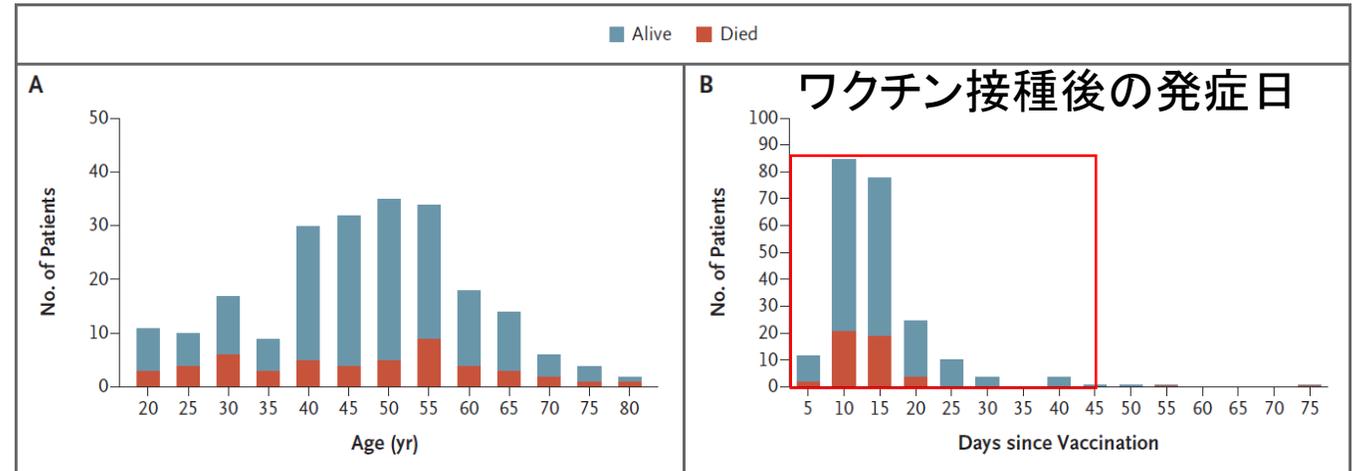
G-CSF投与は、血栓症や血小板減少につながる炎症を引き起こす可能性がある。よって、G-CSF投与は、VITT発症につながる免疫応答を悪化させる理論的リスクが存在するため、ドナー保護の観点からも、28日に延長した。

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.

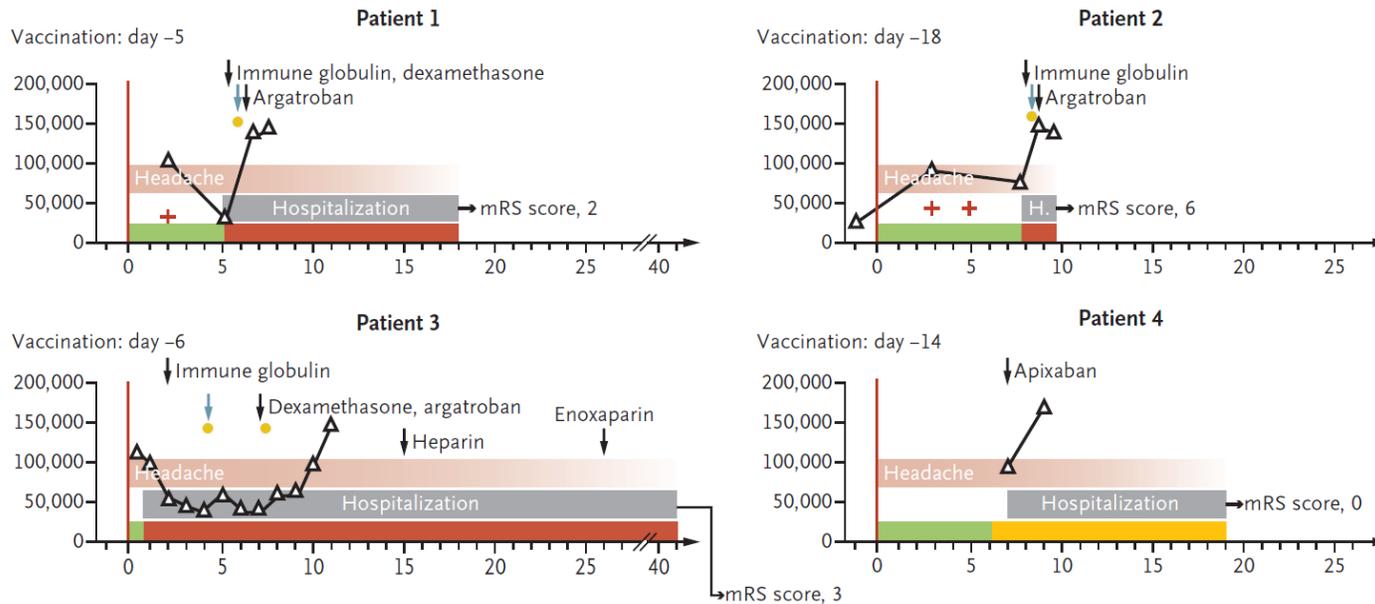
Key Takeaways

Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)

- **Definitive Diagnosis** (must meet all five criteria):
 1. COVID vaccine 4 to 42 days prior to symptom onset[#]
 2. Any venous or arterial thrombosis (often cerebral or abdominal)
 3. Thrombocytopenia (platelet count < 150 x 10⁹/L)^{*}
 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。

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 ^{注1}	100万回あたりの報告件数
1回目	2件/58,159回接種	34.4件
2回目	0件/57,494回接種	0件
合計 ^{注2}	2件/115,653回接種	17.3件

注:「No」は、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

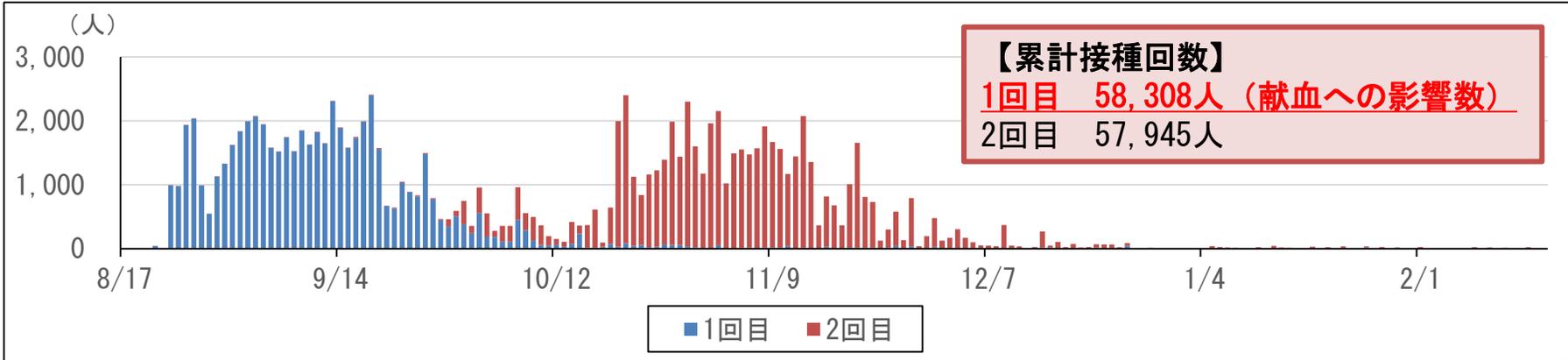
献血可能年齢人口（16歳以上69歳以下）
8,002万人

※ 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。