

令和3年度第9回班会議資料

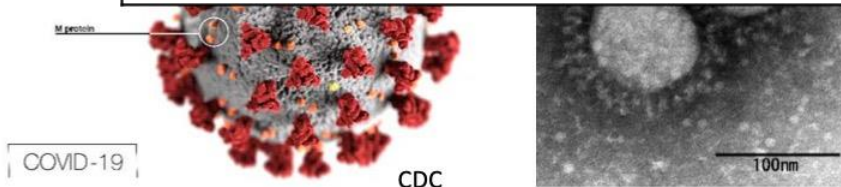
令和3年12月06日(月)17時00分～ZoomによるWeb会議

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		
M protein		



COVID-19

CDC

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

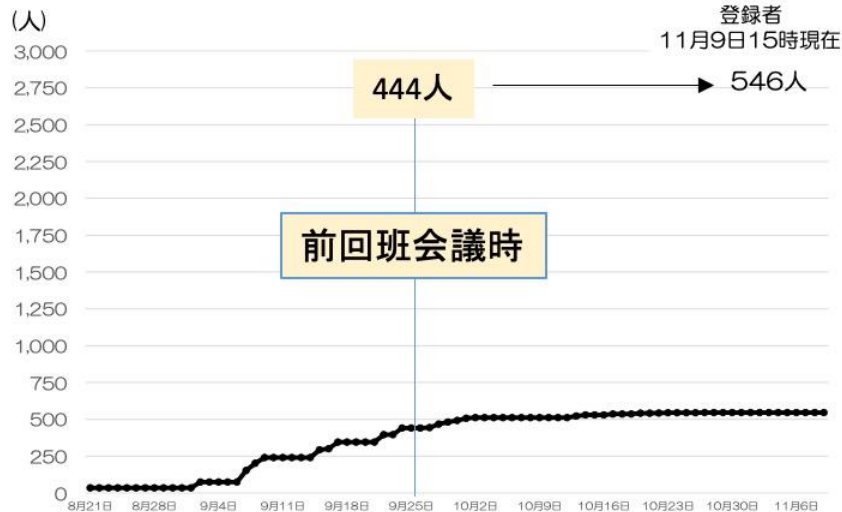
順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター



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）

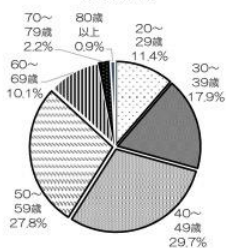


2021年

バキスゼブリア筋注被接種者の人口統計学的特性

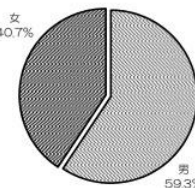
被接種者数 546人 11月9日15時現在

年齢分布

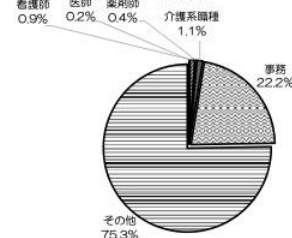


(参考) 65歳以上 30 (5.5%)

男女比



職種



治療中疾患	(割合%)
高血圧	37 6.8%
脂質異常症	16 2.9%
糖尿病	18 3.3%
気管支喘息	6 1.1%
アトピー性皮膚炎	12 2.2%
その他	86 15.8%
なし	405 74.2%

既往歴	(割合%)
気管支喘息	56 10.3%
悪性腫瘍	17 3.1%
COVID-19	9 1.6%
いずれもなし	464 85.0%

n=546

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

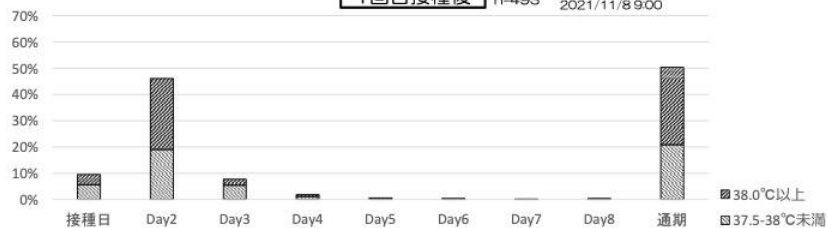
大きな変化はなし

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

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



予想通り、2回目接種での発生率は低く、短期間

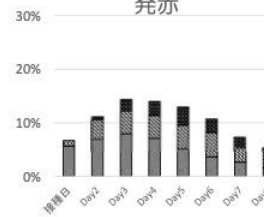
新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査 (コホート調査)

バキスゼブリア筋注

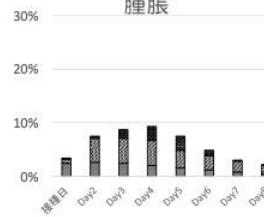
接種部位反応 ①

1回目接種後 n=493 Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00

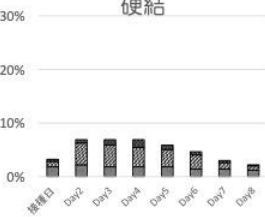
発赤



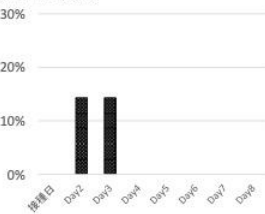
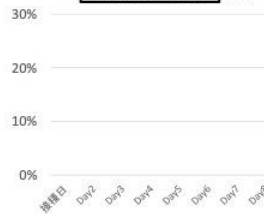
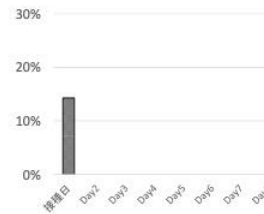
腫脹



硬結

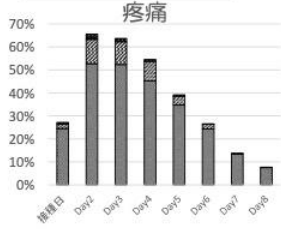


2回目接種後 n=7 Data Cutoff Date 2021/11/10 9:00



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)

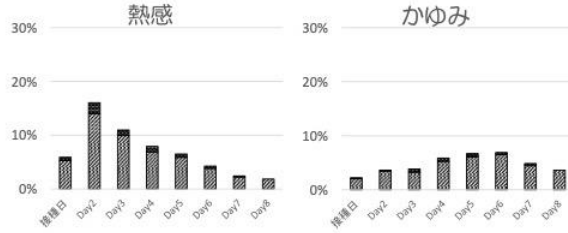
バキセブリア筋注



接種部位反応 ②

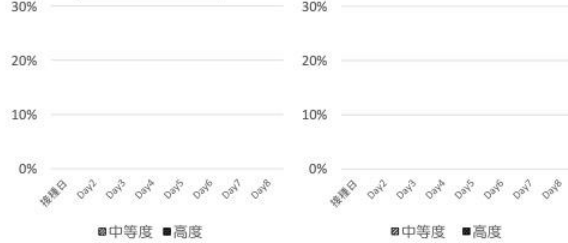
1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



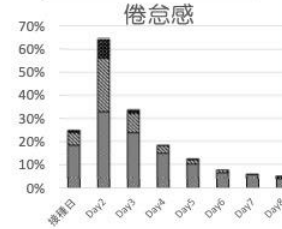
2回目接種後 n=7

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)

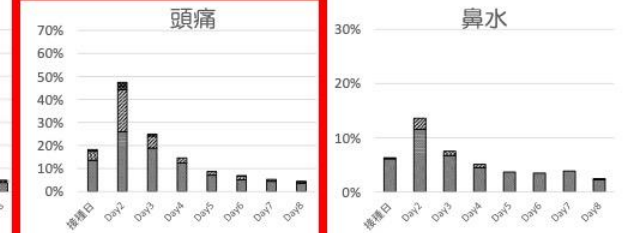
バキセブリア筋注



全身反応

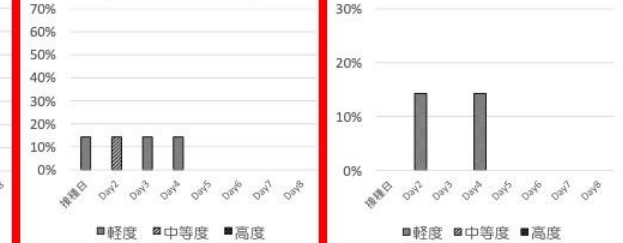
1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



2回目接種後 n=7

Data Cutoff Date 2021/11/10 9:00



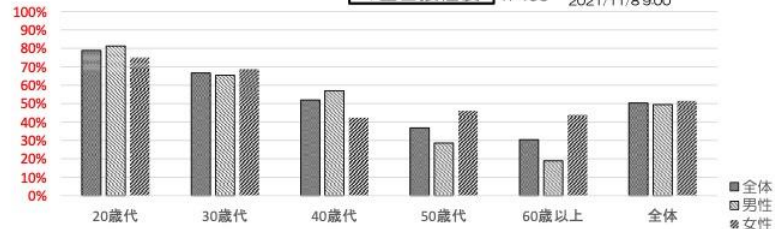
新型コロナウイルスの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

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



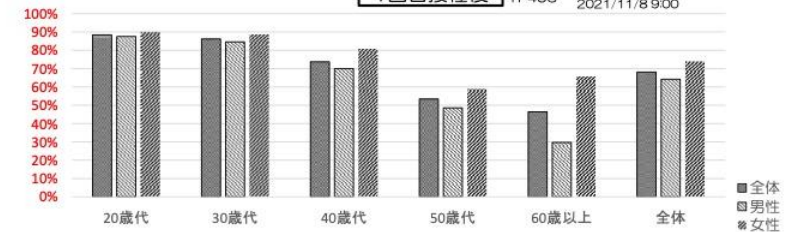
新型コロナウイルスの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

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



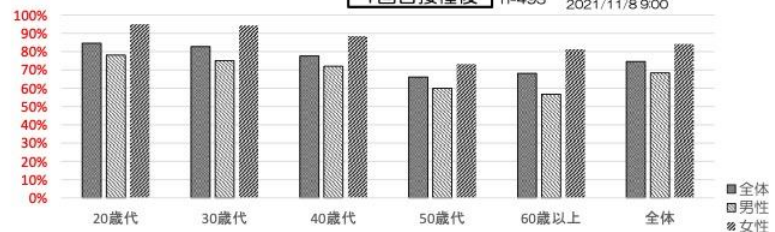
新型コロナウイルスの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

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



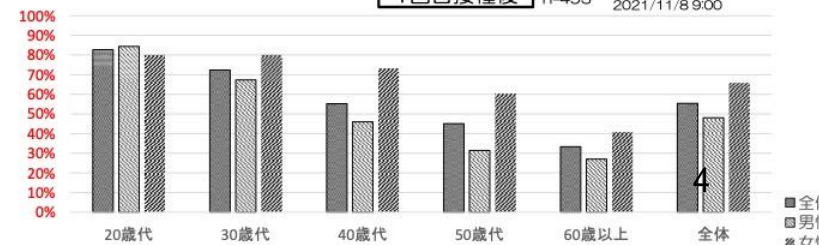
新型コロナウイルスの投与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

バキセブリア筋注

頭痛

1回目接種後 n=493

Data Cutoff Date 2021/11/8 9:00



パキセプリア筋注

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	26	84
30歳代	52	35	87	43	139
40歳代	100	52	152	74	252
50歳代	70	63	133	64	203
60歳代以上	37	32	69	33	106
計	291	202	493	235	728

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

パキセプリア筋注

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	転帰	2021/9/25

パキセプリア筋注

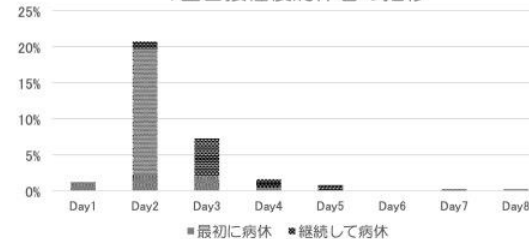
AEに対しての使用薬剤 (Day8まで)

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
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）



各種新型コロナウイルスにおける調査結果

	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
順天堂大学 コロナワクチン研究事務局

国内第 I / II 相試験、欧州第 III 相試験との比較

AZD1222 (ウイルスベクターワクチン) 筋注

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

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

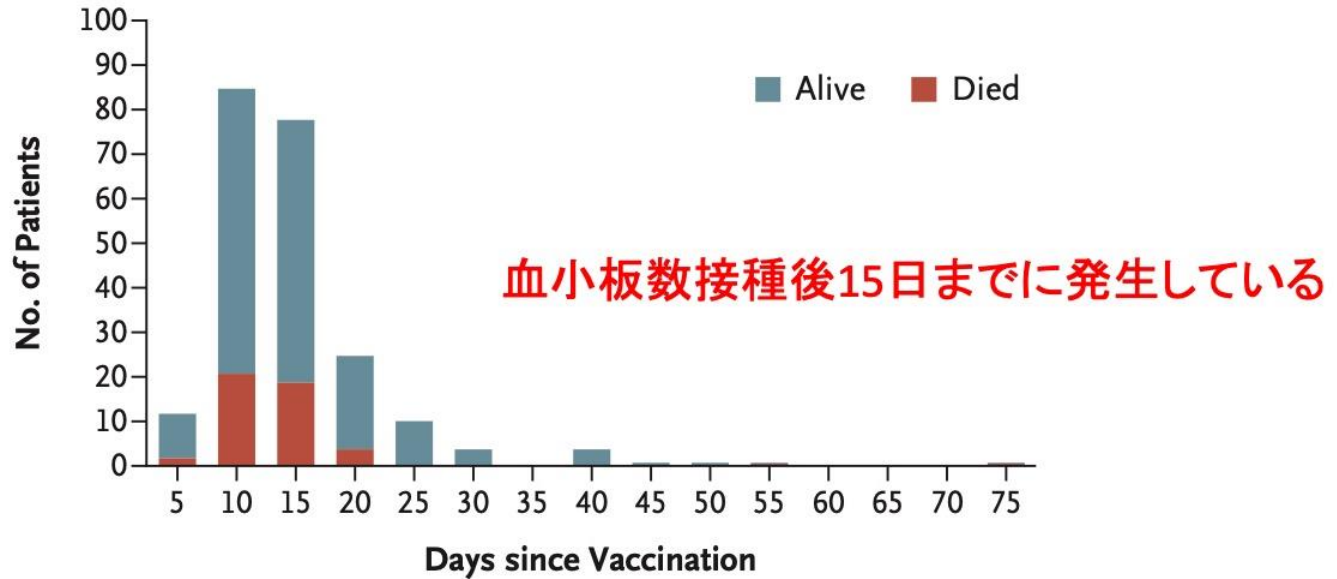


バキスゼブリア筋注 まとめ

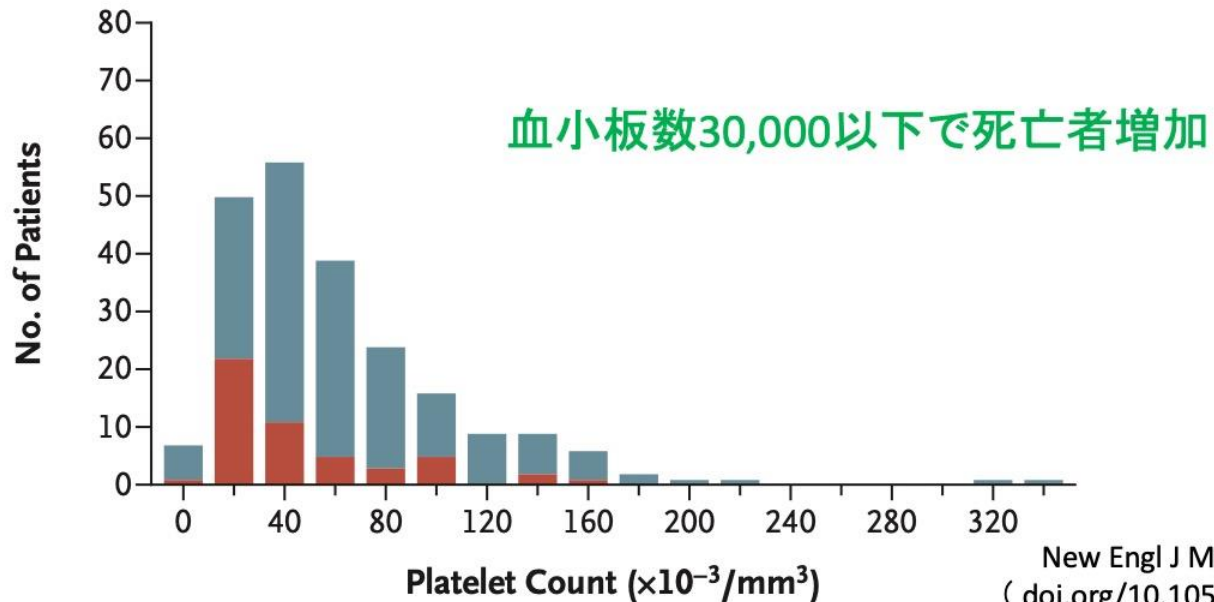
2021/11/10現在

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

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

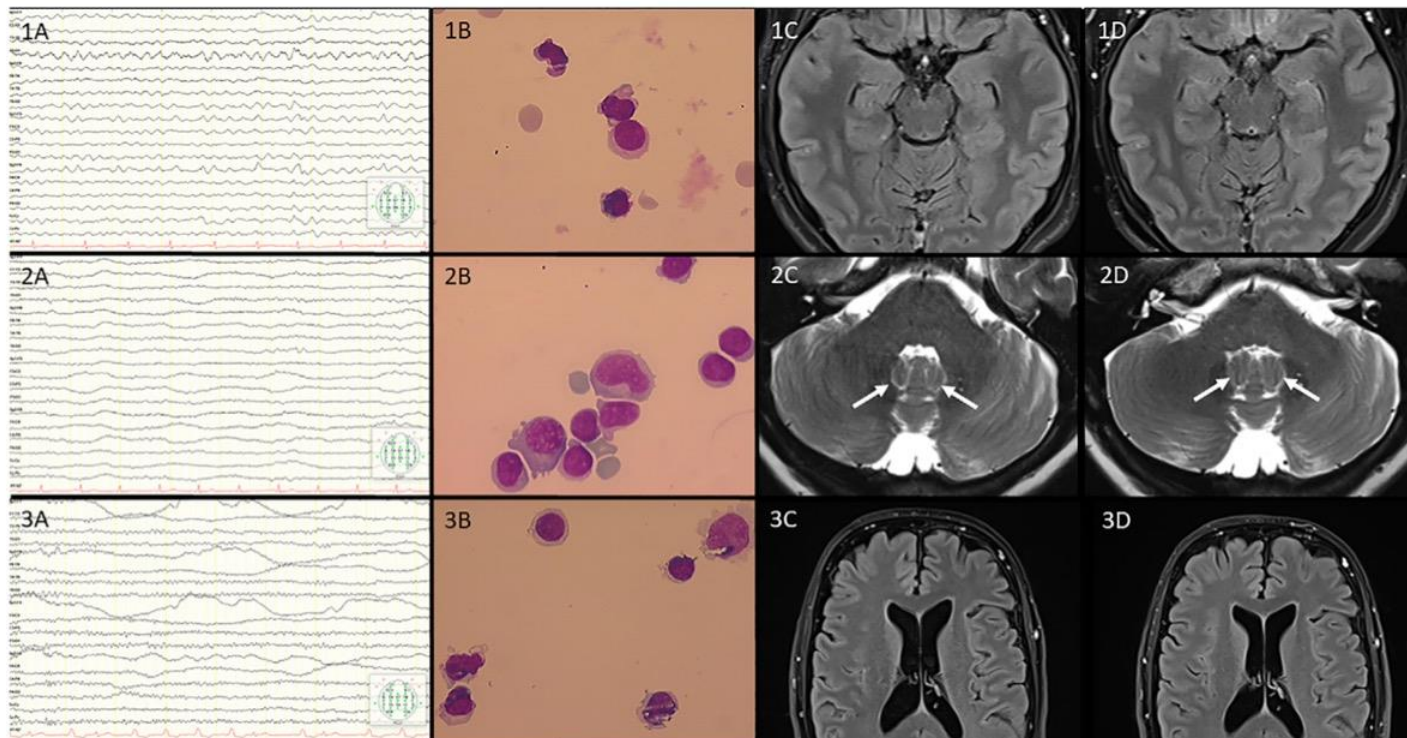


C



Post-vaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19

ワクチン接種後, 7日から11日以内に脳炎が出現



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

63歳女性
02日目: 血栓症, 歩行↓, 痙攣
07日目: 入院

63歳男性
08日目: 発熱・失語

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

ChAdOx1接種後脳炎は79例, 8/1000万dose

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

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

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

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

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

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

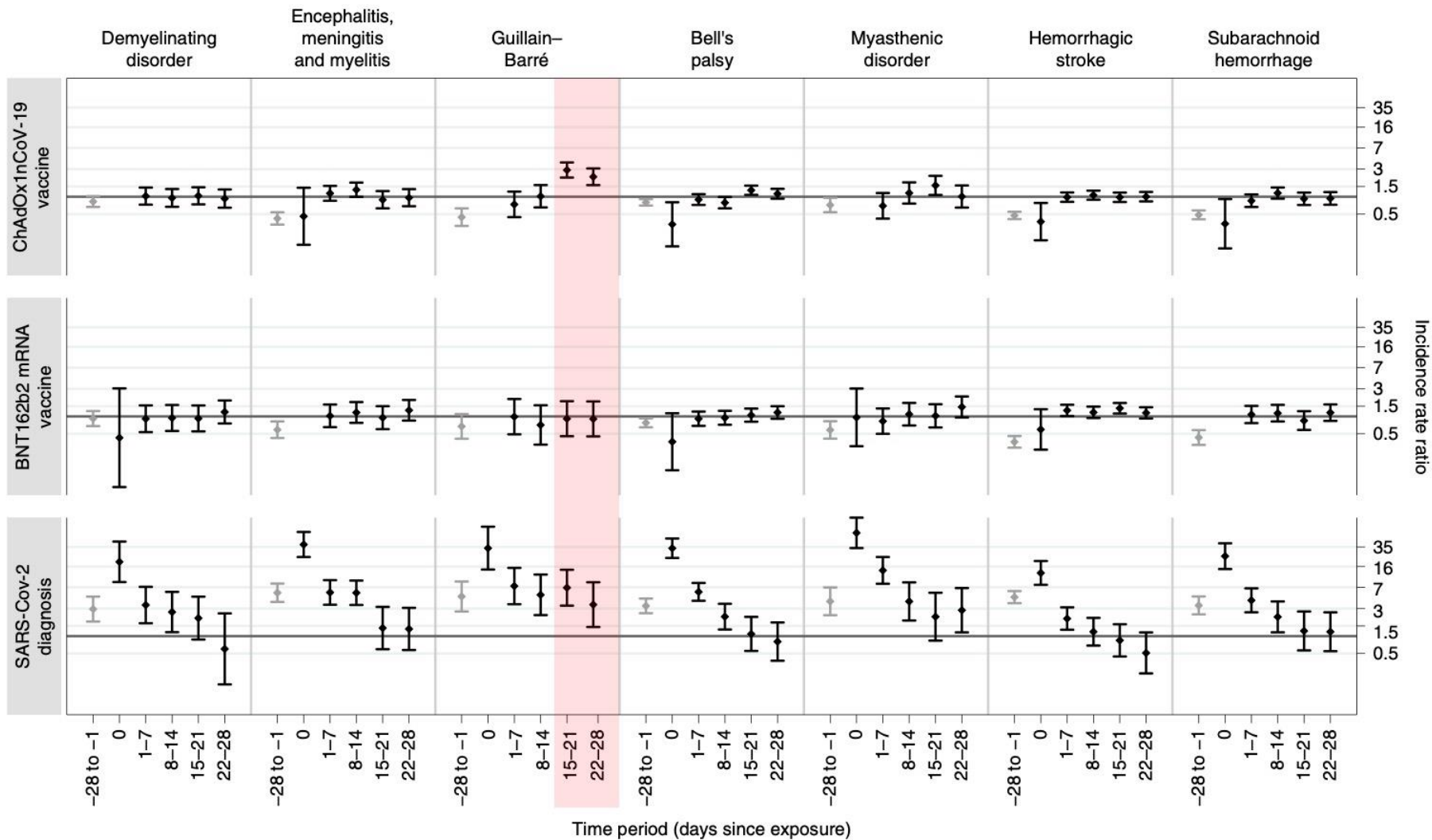


Fig. 1 | IRRs and 95% CIs for neurological outcomes following ChAdOx1nCoV-19 vaccination, BNT162b2 vaccination and positive SARS-CoV-2 test. The IRRs are presented for pre-defined risk periods (0, 1-7, 8-14, 15-21 and 22-28 days) after each exposure and for the pre-risk period (28 days prior to exposure)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

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

Patients with CVST after adenoviral vector
vaccination
N = 266

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

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

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

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

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

^cp < 0.001.

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

1 検討にあたっての基本的な考え方

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

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

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

2 献血者の安全性への影響【別添資料①、②、③及び各引用文献参照】

当該ワクチンの接種後に、以下の症状（副反応）の発現が認められている。

（1）血栓塞栓症（きわめて稀、明確な頻度不明）

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

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

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

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

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

現在までの VITT の報告をまとめると以下のように要約できる。

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

（2）ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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

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

海外市販後に報告された本剤接種後のアナフィラキシー関連事象

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

(3) その他の副反応（それぞれの頻度）

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

a)臨床試験において、被験者日誌により収集した副反応の発現割合

注)本剤をSD、SDSD 及びSDLDレジメンで接種されたデータに基づく

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

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

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

3 血液製剤の安全性への影響【別添資料②、④及び各引用文献参照】

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

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

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

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

4 血液確保への影響【別添資料⑤参照】

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

5 その他参考情報

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

以下の既往歴の申告があった場合は、採血不可としている。

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

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

以下のとおり、コロナワクチン接種者の採血制限期間を定めている。

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

6 まとめ

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

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

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

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

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

現状程度であれば、その影響は軽微であると考えられる。

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

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

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

(1) 原則

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

(2) 接種後に VITT を発症した又は発症が疑われる場合

受入不可とする。(永久不適か期間限定不適かは要検討)

7 関連基準の整理（提案）

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

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

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

（参考資料）

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

（引用文献）

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

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

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

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

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：6カ月

生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品^(注)

バキスゼブリアTM筋注

VaxzevriaTM Intramuscular Injection

承認番号	30300AMX00267
販売開始	2021年5月

注意—医師等の処方箋により使用すること

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

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

2. 接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

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

3.2 組成

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

3.3 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]
- 8.3 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
- 8.4 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう指導すること。
- 8.5 本剤接種後にショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。本剤の初回接種時にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、本剤2回目の接種を行わないこと。[2.3、9.1.6、11.1.1参照]
- 8.6 本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれに脱髄疾患が報告されている。被接種者に対しては、脱髄疾患が疑われる症状(運動障害、感覚障害、筋力低下、膀胱直腸障害、視力障害等)が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- 8.7 本剤と他のSARS-CoV-2ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。
- 8.8 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められている。この中には、脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれている。多くは本剤接種後14日以内に発現しており、致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 ^{a)} (51.1%)		浮動性めまい、傾眠	
消化器	悪心 ^{a)} (20.5%)	嘔吐 ^{a)}	下痢、腹痛	
皮膚			多汗症、そう痒症、発疹、蕁麻疹 (0.1%未満)	
筋・骨格系	筋肉痛 ^{a)} (43.5%)、関節痛 ^{a)} (26.6%)	四肢痛		
局所症状(注射部位)	注射部位圧痛 ^{a)} (62.9%)、注射部位疼痛 ^{a)} (54.7%)、注射部位熱感 ^{a)} (17.9%)、注射部位挫傷 ^{a)} (17.9%)、注射部位そう痒感 ^{a)} (13.1%)	注射部位腫脹 ^{a)} 、注射部位発赤 ^{a)} 、注射部位硬結 ^{a)}		
全身症状	疲労 ^{a)} (51.6%)、倦怠感 ^{a)} (43.8%)、発熱感 ^{a)} (33.5%)、悪寒 ^{a)} (31.0%)、発熱 ^{a)}	無力症	インフルエンザ様疾患	血管性浮腫

a) 臨床試験において、被験者日誌により収集した副反応の発現割合
注) 本剤をSD、SDSD及びSDLDDレジメンで接種されたデータに基づく

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。

14.1.2 本剤1バイアルには10回接種分が含まれる。

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

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

14.2 薬剤接種時の注意

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

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

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

- 神経走行部位を避けること。

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

14.2.3 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えること。

14.2.4 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験(D8111C00002試験)

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

(1) 免疫原性

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

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

(2) 安全性

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

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

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

a) 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」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⁴⁾を示す。18歳以上の男女24,257例が無作為割付され、24,244例が本剤又は対照薬[4価髄膜炎菌結合型ワクチン又は生理食塩水]を筋肉内に1回又は3~28週間間隔で2回接種した。

(1) 予防効果

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

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

表2 COVID-19に対する有効率(中間解析及び主要解析)

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

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

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

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

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

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

SDSD: 標準用量を2回接種

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

(2) 安全性

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

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

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

SD：標準用量を1回接種、SDLD：1回目標準用量及び2回目低用量を接種、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(5×10¹⁰ vp)を接種した被験者(SD、SDSD及びSDLDレジメン*)

e) 重症度が「重度(日常生活を妨げる等)」以上として報告された事象

f) 主観的な発熱の感覚

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

* 本剤の承認用法用量はSDSDである

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

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

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。

20.3 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

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

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

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

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

22. 包装

バイアル5mL：1本又は2本

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未取載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

26.2 供給提携

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋2-4-16

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

AstraZeneca

適正使用ガイド

医薬品の適正使用に欠かせない情報ですので、ご使用前に必ずお読みください。



ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準

バキスゼブリアTM筋注

VaxzevriaTM Intramuscular Injection

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

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

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

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

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

本剤は、単一組換え型1価ワクチンで、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^aのチンパンジーアデノウイルス(ChAdOx1)^bベクターから作られています。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、中和抗体の産生および細胞免疫反応が誘導されます。

1 スパイク糖タンパク質の合成

アデノウイルス
スパイク糖タンパク質
SARS-CoV-2
スパイク糖タンパク質の遺伝子情報

バキスゼブリア筋注

細胞壁
核
スパイク糖タンパク質

2 T細胞およびB細胞の増殖およびB細胞の抗体放出

3 免疫系による記憶細胞の産生

4 T細胞: SARS-CoV-2感染細胞を破壊
抗体: SARS-CoV-2の細胞への侵入を阻止

a: ウイルス複製に必須であるE1プロモーター領域遺伝子を欠失させることで複製不能なアデノウイルスを作製した。
b: ヒトアデノウイルスに対する免疫保有者が aumentandoしている一方、チンパンジーアデノウイルスがヒトで疾患を引き起こしたことはなく、かつチンパンジー由来のアデノウイルスに対する抗体保有率も低い^{1,2)}ことが確認されていることからチンパンジーアデノウイルスが選択された。

1) Tatsis N. et al.: Mol Ther. 15: 608-617, 2007
2) Dudareva M. et al.: Vaccine. 27: 3501-3504, 2009

本剤の組成(1バイアル[5mL]中)

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

目次

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

資材等の最新情報は、下記Webサイトをご確認ください。

アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンサイト



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

●URLまたは二次元コードからアクセスしてください



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

フリーダイヤル: **0120-162-283**

※間違い電話にご注意ください。

オンラインアクセスができない場合

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

参考情報:

公表文献あるいは監修の先生方のご意見等を基に、本剤を臨床で使用するにあたって参考となる情報として表記しています。添付文書等には記載していない情報も含まれています。新たな知見あるいは市販後の副反応発現状況等によって、今後記載内容が変更となる可能性があります。

1. 効能又は効果/用法及び用量

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

効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症の予防

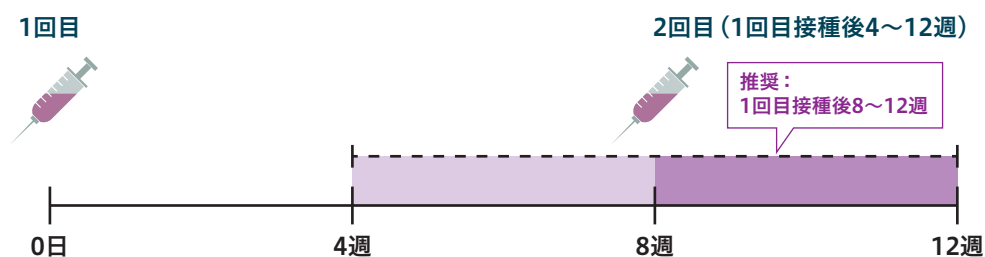
効能又は効果に関連する注意

本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

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

用法及び用量

1回0.5mLを4～12週間の間隔において2回筋肉内に接種する。



用法及び用量に関連する注意

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

本剤は4～12週間隔で2回、筋肉内に接種します。

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

2. ご使用に際しての注意点

2.1. 適正な被接種者の確認

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

接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)

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

*1: 本剤の成分はp.2をご確認ください。

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

接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

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

その他、注意が必要な被接種者について確認してください。

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

● その他の注意事項

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

2. ご使用に際しての注意点

2.2. 被接種者への説明

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

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

- 被接種者へ説明いただく際には、被接種者向け資材『バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』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
を接種される方とご家族へ

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

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

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

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

バキスゼブリア筋注 携帯カード

【表】

新型コロナウイルスワクチン **バキスゼブリア筋注** を接種された方へ
このカードは常に携帯してください。
以下のいずれかの症状が、ワクチン接種後に新たに認められる場合は、医療機関を受診し、医師、薬剤師、看護師に本カードを必ずご提示ください。

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

ワクチンの接種からとくに4~28日後にご注意ください。

【裏】

ご相談を受けた医療関係者の方へ
私は新型コロナウイルスワクチン **バキスゼブリア筋注** の接種をしています。

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

血小版減少症を伴う血栓症が疑われる場合には、2次元コードまたはURLから関連情報にアクセスしてください。
<http://関連情報へのリンクURL> VAX023_01 (B3029)
※こちらは医療関係者向け専用のサイトです。 2021年5月作成

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

COVID-19 Vaccine
AstraZeneca Injection

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

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

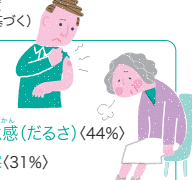
被接種者にお渡する「ワクチン接種シール」の二次元コードからサイトにアクセスできます。

被接種者への説明事項

副反応

- 発現する可能性のある副反応について

副反応がみられることがあります ()内は頻度 (添付文書に基づく)



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

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

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

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

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

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

(被接種者向け資料『バキサゼブリア筋注を接種される方とご家族へ』より)

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

接種後の注意

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

接種に関する事項

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

3. 安全性検討事項

3.1. ショック、アナフィラキシー

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

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



接種後15～30分ほどは安静に

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



ショック、アナフィラキシーが起こることがあります

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

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

発現状況

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

発現時期

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

*期間中の累計推定出荷数量：44,496,140回接種分

報告されたアナフィラキシー関連事象は、下表のとおりでした。

海外市販後に報告された本剤接種後のアナフィラキシー関連事象

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

MedDRA/J ver. 23.1

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



アナフィラキシーへの対応

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

アナフィラキシーの診断¹⁾

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

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

アナフィラキシーへの対応¹⁾

<発症時>

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

<治療>

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

<初期対応後>

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

(参考)アナフィラキシー 初期対応の手順²⁾

1. バイタルサインの確認

循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。



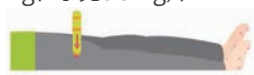
2. 助けを呼ぶ

可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。



3. アドレナリンの筋肉注射

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



4. 患者を仰臥位にする

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



5. 酸素投与

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



6. 静脈ルートの確保

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



7. 心肺蘇生

必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。



8. バイタル測定

頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する。



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

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

3. 安全性検討事項

3.2. 血小板減少症を伴う血栓症

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

※接種日：0日

特に本剤接種の4～28日後※に注意すべき症状：

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

※接種日：0日

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

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



ごくまれに血小板減少症を伴う血栓症が起こることがあります

このワクチンの接種からとくに4～28日後は、激しい頭痛や持続する頭痛、霧視(目のかすみ)、息切れ、注意力が散漫になる、けいれん発作、胸の痛み、足のむくみや痛み、持続する腹痛、内出血(あざ)がでやすい、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。致死性的転帰の症例も報告されています。

発現時期

多くは本剤接種後14日以内に発現しています(接種日：0日)。

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

規制当局の評価結果

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

機序、危険因子に関するEMA評価内容¹⁾

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

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



血小板減少症を伴う血栓症※の診断と治療

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

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

TTSが疑われる症状が認められた場合の対処法¹⁾

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

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

TTSの治療¹⁾

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

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

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

米国血液学会：

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



国際血栓止血学会：

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



英国血液学会：

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



(最終アクセス：2021年5月16日)

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



3. 安全性検討事項

3.3. 免疫介在性の神経学的反応

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

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



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

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

脱髄疾患の概要

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

・多発性硬化症：

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

・横断性脊髄炎：

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

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

発現状況

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

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

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

MedDRA/J ver.23.1

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

4. 副反応のご報告のお願い

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

■ 副反応/有害事象のご報告

(アストラゼネカ 副反応/有害事象・お問い合わせ・品質苦情申請サイト)

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



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

アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンサイト

このサイトは新型コロナウイルス感染症、新型コロナウイルスワクチン、アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンについての情報を提供しています。また医療関係者・自治体関係者の方向けのページと一般の方（医療関係者・自治体関係者以外の方）向けのページで構成されています。

※医療関係者・自治体関係者向けホームページは日本国外の医療関係者および一般の方に対する情報提供を目的としたものではありません。

あなたが当てはまる方をお選びください。

医療関係者・自治体関係者の方**1 > 一般の方**2 >

*1 自治体関係者とは、アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチン接種事業に関わる自治体担当者を指します。
*2 一般の方とは、アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンを接種する予定の方/接種した方を含みます。

- 2 副反応/有害事象の有無の設問に対して「はい」を選択

診療をご担当された患者様もしくは被接種者様の中で、アストラゼネカ新型コロナウイルスワクチンの副反応/有害事象が疑われた方はいらっしゃいますか？

いずれかを選択ください

はい > いいえ >

- 3 副反応/有害事象をご報告ください

副反応/有害事象・お問い合わせ・品質苦情申請

バキセブリア製法についての副反応/有害事象、お問い合わせ、品質苦情を申請いただけます。

予約接種まで完了された副反応は、厚生労働省への報告義務があります。詳しくは[こちら](#)をご覧ください。

申告の選択

副反応/有害事象 お問い合わせ 品質苦情

報告者情報入力

詳細情報入力

※ 同時に複数の項目を選択される場合、報告対象を一意に定めることができません。その場合の項目については順次ご入力ください。
※ 送付後に調査に必要とされるリفرنランス番号を必ずお入力ください。

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

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

■ 予防接種法に基づく副反応疑い報告(厚生労働省)

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



■ 新型コロナワクチンの副反応疑い報告について(厚生労働省)

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



■ オンラインでの報告も可能

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

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



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

■ 予防接種法施行規則第5条に規定する症状(報告基準)

2021年5月時点(報告基準は変更されることがあります)

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

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

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

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

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

5.1. 海外試験併合解析(海外データ)

(COV001試験、COV002試験、COV003試験、COV005試験)

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

試験概要

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

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

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

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

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

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

※3：4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

※4：ワクチンを少なくとも1回接種した被験者

※5：全接種安全性解析対象集団のうち、1回目接種量がSDであった被験者

<接種量>

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

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

安全性

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

有害事象の種類

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

■ 特定有害事象

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

局所(注射部位)特定有害事象

全身特定有害事象

■ 非特定有害事象

各接種後28日間に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した有害事象。

■ 特定有害事象(各接種後7日間)

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

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

併合解析による接種後7日間の特定有害事象の接種時期別発現状況

例数(%)

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

(1回目SD安全性解析対象集団*)

a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチン(MenACWY)または生理食塩水

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

c: 1回目または2回目接種後0~7日で発現した特定有害事象

d: 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」以上として報告された事象

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

*全接種安全性解析対象集団のうち、1回目接種量がSDであった被験者

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

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

□ 局所(注射部位)特定有害事象

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

1回目および2回目接種後7日間に発現した局所(注射部位)特定有害事象

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

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

(1回目SD安全性解析対象集団)

□ 全身特定有害事象

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

1回目および2回目接種後7日間に発現した全身特定有害事象

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

a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

(1回目SD安全性解析対象集団)

b: 主観的な発熱の感覚

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

■ 非特定有害事象(各接種後28日間)

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

接種後28日間の非特定有害事象の概要

例数(%)

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

(全接種安全性解析対象集団)

a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

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

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

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

例数(%)

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

MedDRA/J ver.23.1

(1回目SD安全性解析対象集団)

a: 4価髄膜炎菌結合型ワクチンまたは生理食塩水

■ 重篤な有害事象

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

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

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

【用法及び用量】1回0.5mLを4~12週間の間隔において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)

■ 対照薬別 特定有害事象

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

各接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

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

(1回目SD安全性解析対象集団*)

1回目接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

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

(1回目SD安全性解析対象集団*)

2回目接種後7日間に発現した特定有害事象の概要

例数(%)

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

(1回目SD安全性解析対象集団*)

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

b: 1回目または2回目接種後0~7日間で発現した特定有害事象

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

c: 重症度が「重度(日常活動を妨げる等)」以上として報告された事象

* 全接種安全性解析対象集団のうち、1回目接種量がSDであった被験者

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

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

1回目および2回目接種後7日間に発現したGrade 3以上の特定有害事象

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

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

(1回目SD安全性解析対象集団)

- ・発熱感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+LDSD有効性解析対象集団において、本剤2回目接種後15日以降の有効率は下表のとおりでした。

COVID-19に対する有効率

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

観察期間：2回目の接種後15日以降、最大1年間

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

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

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

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

有効率の片側95%信頼区間=1-リスク比の95%信頼区間

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

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

65歳以上の部分集団におけるCOVID-19に対する有効率^{*}

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

^{*}本解析では65歳未満群のワクチン有効率について評価していない。

観察期間：2回目接種後の15日以降、最大1年間

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

N：評価例数、n：発現例数

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

有効率の95%信頼区間=1-リスク比の95%信頼区間

b. 65歳以上の被験者はいずれもSDSDの接種を受けている

■ 接種間隔別の有効率(探索的解析)

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

COVID-19^aに対する有効率

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

(SDSD有効性解析対象集団)

N = 評価例数、n = 発現例数

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

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

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

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

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

■ 液性免疫：中和抗体価(年齢別部分集団解析)

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

SARS-CoV-2に対する中和抗体価

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

(SDSD免疫原性解析対象集団)

a: Clopper-Person法による

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

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

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

【対象】 ベースライン時の血清反応が陰性のSDSD免疫原性解析対象集団

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

■ 接種間隔別の中和抗体価(探索的解析)

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

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

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

(SDSD免疫原性解析対象集団)

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

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

N=解析対象となる被験者数

n=抗体価が不確定または欠落していない被験者数

NE=評価不能

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。

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

5.2. 国内第 I / II 相試験

(D8111C00002試験)

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

試験概要

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

*：ウイルス粒子量

安全性

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

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

有害事象の種類

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

■ 特定有害事象

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

局所(注射部位)特定有害事象

全身特定有害事象

■ 非特定有害事象

各接種後28日間に発現し、臨床試験の通常のプロセスで収集した有害事象。

■ 特定有害事象

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

1回目または2回目接種後6日間の特定有害事象の発現状況

例数(%)

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

(安全性解析対象集団)

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

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

□ 局所(注射部位)特定有害事象

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

1回目および2回目接種後6日間に発現した局所特定有害事象

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

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a: 生理食塩水

b: MedDRA下層語

複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。

□ 全身特定有害事象

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

1回目および2回目接種後6日間に発現した全身特定有害事象

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

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a: 生理食塩水

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

■ 非特定有害事象

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

各接種後28日間に発現した非特定有害事象

例数(%)

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

(安全性解析対象集団)

a: 1回目、2回目接種後いずれもそれぞれカウントした

b: 生理食塩水

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

各接種後28日間に発現した主な非特定有害事象の内訳

例数(%)

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

MedDRA/J ver.23.1

(安全性解析対象集団)

a: 生理食塩水

複数の有害事象を発現した被験者は、最も重症なGradeで評価した。

■ 重篤な有害事象

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

また、投与中止に至った有害事象は報告されませんでした。

5. 臨床試験結果(安全性・有効性・免疫原性)

免疫原性

□ 液性免疫：抗スパイク抗体応答*率(主要評価項目)

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

2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する抗スパイク抗体応答率

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

(N=免疫原性解析対象集団)

a: 生理食塩水

b: Clopper-Person法による

□ 液性免疫：中和抗体応答率(副次評価項目)

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

2回目接種後28日のSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率

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

(N=免疫原性解析対象集団)

a: 生理食塩水

b: Clopper-Person法による

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

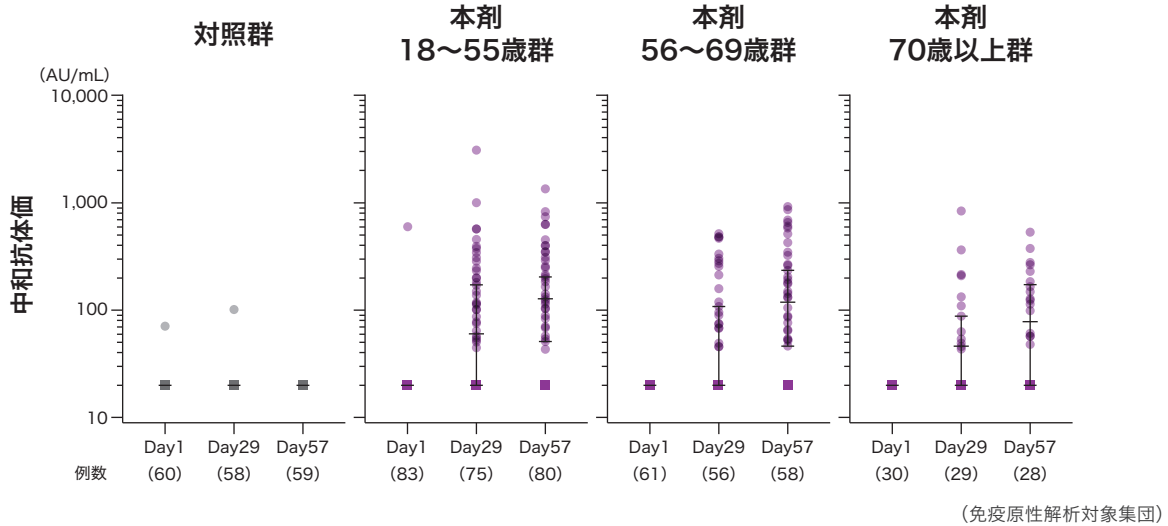
【方法】 バリデートされたMSD血清学的アッセイで測定したSARS-CoV-2のスパイク抗原に対する抗体応答率、バリデートされた偽型ウイルス中和抗体分析法で測定したSARS-CoV-2に対する中和抗体応答率を評価した。

* 抗体応答：ベースライン値に対する4倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義

□ 液性免疫：中和抗体価(副次評価項目)

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

SARS-CoV-2に対する中和抗体価の経時プロット



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

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

プロットは中央値と四分位範囲で表示

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

抗体価：MSD血清学的アッセイにより測定したGMT値

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

被験者数nに対して、全員の力価(Xn)の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)

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¹⁾。

評価結果の概要

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

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

承認用法用量外での接種症例の情報を含んでいます。
【用法及び用量】 1回0.5mLを4～12週間の間隔において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



掲載内容

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

● 新型コロナワクチンの接種を行う医療機関へのお知らせ

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



掲載内容

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

(最終アクセス：2021年5月16日)

監 修

バキスゼブリア筋注 安全性評価委員会

(五十音順)

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

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

供給提携

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

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

アストラゼネカ社製ワクチン接種状況による献血者への影響数

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

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

(年代別内訳)

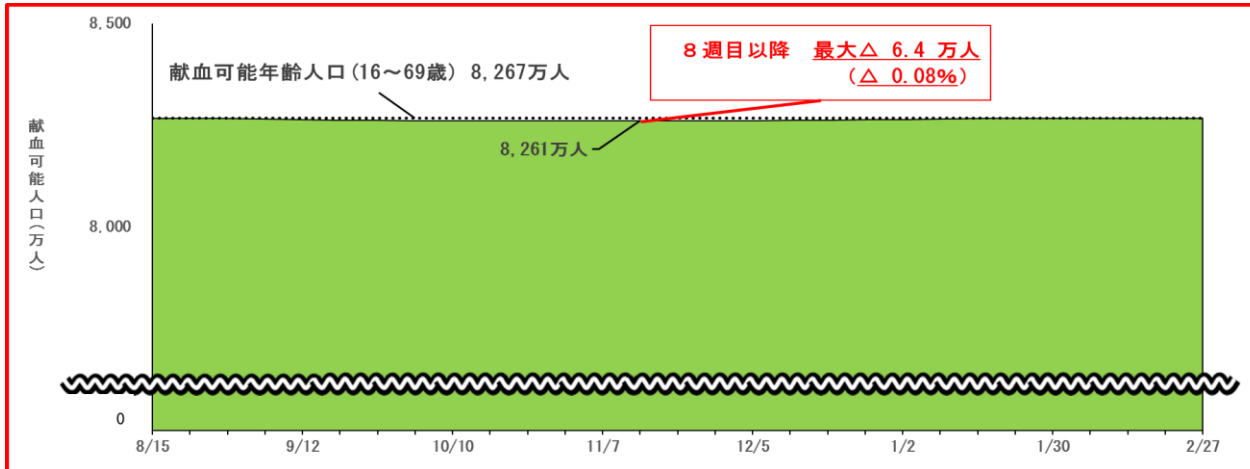
10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代以上
471万人	1,263万人	1,430万人	1,852万人	1,628万人	1,623万人	2,718万人
203,467人	705,192人	827,843人	1,364,830人	1,386,032人	550,556人	-
4.3%	5.6%	5.8%	7.4%	8.5%	3.4%	-

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。