

第 100 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 5 年度第 15 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

資料 1-2-3-5

2024(令和 6)年 1 月 26 日

**医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく
製造販売業者からの副反応疑い報告状況について
(ヌバキソビッド筋注 基礎疾患等及び症例経過)
(令和 5 年 7 月 31 日から令和 5 年 10 月 29 日報告分まで)**

| 症例 No. | 症状名 (PT 名) | 基礎疾患等 | 症例経過 |
|--------|------------|------------------|--|
| 28164 | 血管浮腫 | 片頭痛: 線維筋痛 | <p>2023/07/28、本症例は Novavax 社が入手し (参照番号: JP-NOVAVAX, INC.-2023NVX-JP-000001048)、2023/07/28 にタケダ外国法人が同社より入手した。武田薬品はこれを 2023/08/02 に入手した。以下の経過記述は、ライセンスパートナーから提供されたものである。</p> <p>2023/09/27、本症例は皮膚科医により報告された。</p> <p>初回情報と 2023/07/28 に入手した追加情報を併せて処理する。</p> <p>本症例は、2023/07/21 に Novavax が医師より第一報を入手した日本からの重篤な文献安全性報告である。</p> <p>Matsumoto M, Kawakami Y, Miyake T, Hirai Y, Kataoka H, Otsuka F et al. Angioedema-like eyelid edema following the second NVX-CoV2373 COVID-19 vaccination. Journal of Cutaneous Immunology and Allergy, 2023/07/12; 00: 1-2.</p> <p>患者は、43 歳、女性、人種不明、筋肉注射で被疑薬 Nuvaxovid 10 ug/mL (Covid-19 ワクチン) (投与量及び投与日不明) を接種。本剤 2 回目の接種後に事象が発現。Covid-19 ワクチン接種の全用量は報告されなかった。</p> |

治療歴：

原疾患・合併症は、線維筋痛及び片頭痛。

併用薬は、celecoxib、duloxetine、lomeperazine hydrochloride、及び和漢薬（詳細不明）。

患者は43歳女性。本剤2回目の接種後2日目に左耳のそう痒性浮腫性皮疹（PT：耳そう痒症）を自覚した（以降すべての日付は本剤2回目接種後を示す）。5日目に導入したフェキソフェナジン塩酸塩の内服治療では皮膚病変（PT：皮膚病変）の抑制が不十分で、6日目に両眼瞼腫脹（PT：眼瞼腫脹）が出現した。7日目に当科紹介となった。皮膚疾患の家族歴はなく、患者も2年前からみられる線維筋痛及び片頭痛以外に病歴に特記すべき事項はなく、それらはセレコキシブ、デュロキセチン、ロメリジン塩酸及び日本の漢方薬で治療されていた。

身体的診察では、額にまで及ぶ紅斑を伴う両眼瞼の腫脹、顎の限局性紅斑、右耳の浮腫性紅斑（PT：紅斑）が認められたが、左耳の発疹は治まり、左腕のワクチン接種部位は影響を受けなかった。同様に、注射部位の腋窩リンパ節の腫れも認められなかった。検査所見では、白血球数4810/uL、好中球74.9%、好酸球1.0%と正常値であり、血清C-反応性蛋白（CRP）0.17 mg/dL（PT：C-反応性蛋白増加）と血漿Dダイマー1.4 ug/mL（PT：フィブリンDダイマー増加）は軽度上昇を認めた。一方、血清抗核抗体、免疫グロブリンE、補体3（C3）、C4、総補体溶血活性（CH50）などの補体値は正常範囲内であった。患者の全身状態は、発熱及び呼吸困難もなく、その他は安定していた。プレドニゾン錠15mg/日内服にて加療。1週間後、皮膚病変はほぼ回復し、血清CRP及び血漿Dダイマーは正常化した。プレドニゾン錠は13日目に漸減し、再発の徴候はなかった。これらの臨床的及び臨床検査上の特徴は血管浮腫（PT：血管浮腫）に類似していた（重篤性：医学的に重大なもの）。

報告時、血管浮腫、紅斑、皮膚病変、眼瞼腫脹、C-反応性蛋白増加、フィブリンDダイマー増加の転帰は回復。

ロット番号は報告なし。

上記は、2023/07/27 に、日本の医師から入手した重要な追加情報（JP-TAKEDA-2023TJP009979）（武田薬品経由）であり、Novavax はこれを 2023/07/28 に入手した。

経過報告は下記のとおり：

本例は「Journal of Cutaneous Immunology and Allergy : 2023」に掲載された症例である。

患者は 43 歳女性。本剤 2 回目の接種後 2 日目に左耳のそう痒性浮腫性皮疹を自覚した。5 日目に導入したフェキシソフェナジン塩酸塩の内服治療では皮膚病変の抑制が不十分で、6 日目に眼瞼腫脹が出現した。7 日目に当科紹介となった。皮膚疾患の家族歴はなく、患者も線維筋痛及び片頭痛の 2 年間の病歴を除き、既往歴に特記すべき事項はなく、それらはセレコキシブ、デュロキセチン、ロメリジン塩酸及び日本の漢方薬で治療されていた。

身体的診察では、額にまで及ぶ紅斑を伴う眼瞼の腫脹、顎の限局性紅斑、右耳の浮腫性紅斑が認められたが、左耳の発疹は治まり、左腕のワクチン接種部位は影響を受けなかった。同様に、注射部位の腋窩リンパ節の腫れも認められなかった。検査所見では、白血球数 4810/uL、好中球 74.9%、好酸球 1.0%と正常値であり、血清 C-反応性蛋白 (CRP) 0.17 mg/dL と血漿 D ダイマー 1.4 ug/mL は軽度上昇を認めた。一方、血清抗核抗体、免疫グロブリン E、補体 3 (C3)、C4、総補体溶血活性 (CH50) などの補体値は正常範囲内であった。患者の全身状態は、発熱及び呼吸困難もなく、その他は安定していた。プレドニゾロン錠 15mg/日内服にて加療。1 週間後、皮膚病変はほぼ回復し、血清 CRP 及び血漿 D ダイマーは正常化した。プレドニゾロン錠は 13 日目に漸減し、再発の徴候はなかった。

これらの臨床的及び臨床検査上の特徴は血管浮腫に類似している。同様の症状を呈した患者の中には、CRP 及び D ダイマー値の上昇がみられた。

タケダ外国法人は、本剤と報告された事象の因果関係について、合理的な可能性があるとして評価した。

下記の齟齬を認めた。：

2023/07/27 に入手した追跡調査情報において、紅斑 (PT) (浮腫性紅斑 [LLT]) の転帰は軽快、及びその他の事象 (PT : そう痒性皮膚疹) が報告された。紅斑 (PT) の転帰及び LLT を更新し、そう痒性皮膚疹 (PT) を本症例に追加した。しかし、Novavax が 2023/07/21 に入手した文献症例情報の評価も初回評価として保持し、文献の原資料より入手した情報をより正確に記録するためにライセンスパートナーの追加情報で置き換えないものとする。

2023/09/27 に入手した追跡調査結果は以下の通りである。

2022/10/26 本剤 2 回目を左肩に接種。

2022/10/28 左耳に痒みのある腫脹性病変が出現。

2022/11/01 両側眼瞼の腫脹が出現。

2022/11/02 当院皮膚科受診。眼瞼・額に境界明瞭な紅斑と腫脹あり。WBC 4810/ μ L、neu 74.9%、eosino 1.0%、CRP 0.17mg/dL、D-dimer 1.4 μ g/mL、ANA (-)、C3、C4 は正常。プレドニン (PSL) (5mg) 3T/日開始。他科の内服薬は継続。

2022/11/05 腫脹は軽快。PSL (5mg) 2T/日に減量。

2022/11/07 PSL (5mg) 1T/日に減量。

| | | |
|-------|---------------------------------|---|
| | | <p>2022/11/09 PSL 終了。</p> <p>2022/11/16 皮膚症状の再燃なく、フォローを終了。</p> <p>日付不明 眼瞼浮腫（両側眼瞼の腫脹）回復。</p> <p>その後眼瞼浮腫の再燃なし。</p> |
| 22869 | <p>アナフィラキシー 反応； 心筋炎</p> | <p>本例は、非接種者により報告（くすり相談室経由）された。</p> <p>アナフィラキシー、心筋炎については、企業により重篤と判断された。</p> <p>2022/12/** 本剤 1 回目接種。</p> <p>日付不明 コミナティ（ファイザー）2 回目接種。</p> <p>日付不明 コミナティ 3 回目接種。</p> <p>日付不明 コミナティ 4 回目接種。</p> <p>日付不明 コミナティ 5 回目接種。</p> <p>日付不明 スパイクバックス（モデルナ）6 回目接種。</p> |

| | | |
|-------|-------|--|
| | | <p>日付不明 具合が悪い。過去にアナフィラキシーになったこともあるし、心筋炎にもなった。今までに6回接種している。1回目が本剤、2-5回がファイザー、6回目がモデルナで合計6回でちゃんぽん。</p> <p>日付不明 ワクチンを6回も打って脳出血で倒れて入院した。</p> <p>日付不明 転帰不明。</p> |
| 28165 | 突発性難聴 | <p>本例は、患者により報告（MR 経由）された。</p> <p>突発性難聴については、企業により重篤と判断された。</p> <p>日付不明 本剤任意接種（回数不明）。</p> <p>日付不明 突発性難聴を認める。</p> <p>日付不明 回復。</p> |