



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.14 (2021/07/08)

### 新型コロナウイルス関連情報

#### 目次

#### ●Ad26.COVID-19 (Janssen COVID-19 Vaccine)

- Ad26.COVID-19ワクチンの第I/IIa相臨床試験の中間解析結果  
[N Engl J Med. 2021 May 13;384(19):1824-1835] ..... 2
- COVID-19に対するAd26.COVID-19ワクチンの免疫原性  
[JAMA. 2021 Apr 20;325(15):1535-1544] ..... 5
- Ad26.COVID-19ワクチン接種後の血栓性血小板減少症(Editorへのレター)  
[N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1964-1965] ..... 7
- COVID-19に対するAd26.COVID-19ワクチンの単回接種後の安全性と有効性  
[N Engl J Med. 2021 Jun 10;384(23):2187-2201] ..... 10
- Ad26.COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う大脳静脈洞血栓症に関する米国の症例報告(2021年3月2日～4月21日)  
[JAMA. 2021 Jun 22;325(24):2448-2456] ..... 11
- ヤンセン(ジョンソン・エンド・ジョンソン) COVID-19ワクチンの安全性モニタリング — 米国, 2021年3～4月 [MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 May 7;70(18):680-684] ..... 13
- 南アフリカのAd26.COVID-19ワクチン臨床試験における血栓塞栓症イベントの発生(Editorへのレター)  
[N Engl J Med. 2021 Jun 2;NEJMc2107920] ..... 15

<https://www.nihs.go.jp/digCOVID-19/index.html>

↑ COVID-19 治療薬候補ごとの情報をまとめた特設サイトはこちら

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

## 新型コロナウイルス関連文献情報

### [Ad26.COVID.S \(Janssen COVID-19 Vaccine\)](#)

Vol.19 (2021) No.14 (07/08) L01

●Ad26.COVID.S ワクチンの第 I/IIa 相臨床試験の中間解析結果

#### [Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COVID.S Covid-19 Vaccine](#)

Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al.

**[N Engl J Med. 2021 May 13;384(19):1824-1835]-peer reviewed (査読済み)**

(抜粋・要約)

#### ◇背景

SARS-CoV-2感染によるCOVID-19のパンデミックを抑制するため、効果的なワクチンが喫緊に必要とされている。ワクチン候補のAd26.COVID.Sは、完全長安定型SARS-CoV-2スパイク(S)タンパク質をコードする遺伝子組換え複製欠損型アデノウイルス26(Ad26)ベクターワクチンである。本ワクチンは、Wuhan株の最初の臨床分離株(Wuhan 2019)をもとに製造された。Ad26ベクターベースのワクチンは、一般的に安全で、高い免疫原性を有する。本稿では、2つの年齢コホートの健康な成人を対象として、Ad26.COVID.Sの安全性、反応原性、および免疫原性を評価するための多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第I/IIa相臨床試験(COV1001)の中間解析結果を報告する。

#### ◇方法

##### ◇試験デザインおよび参加者

本試験は、18～55歳の成人および高齢者(65歳以上)を対象とし、Ad26.COVID.Sワクチン(低用量群:  $5 \times 10^{10}$ ウイルス粒子/mL, 高用量群:  $1 \times 10^{11}$ ウイルス粒子/mL)またはプラセボを単回投与または2回投与(56日間隔)するスケジュールで、2回投与する参加者は5つのワクチン接種群(1回目低用量/2回目低用量, 低用量/プラセボ, 高用量/高用量, 高用量/プラセボ, プラセボ/プラセボ)のいずれかに1:1:1:1:1の比率で無作為に割り付けた。本稿で報告するデータは、18～55歳では2回目の接種後、高齢者(65歳以上)では1回目の接種後に収集した。参加者および試験責任医師は、試験期間中、試験群の割り付けを知らされていなかった。

##### ◇主要評価項目および副次評価項目

主要評価項目は、各投与スケジュールの安全性および反応原性であった。安全性、反応原性、および免疫原性を評価するための追跡調査は、各コホートにおいてワクチン接種後のDay-7, Day-29, およびDay-71に実施された。非自発報告による有害事象<sup>A</sup>データ(ワクチン接種後7日間), 自発報告による有害事象<sup>B</sup>データ(ワクチン接種後29日間), および重篤有害事象に関するデータ

---

<sup>A</sup> solicited adverse event

<sup>B</sup> unsolicited adverse event

(各接種後から試験期間中)を収集した。副次評価項目は、SARS-CoV-2のSタンパク質に対する液性免疫および細胞性免疫であった。

## ◇結果

### ◇参加者

18～55歳のコホートには405人が登録され、そのうち402人がAd26.COV2.Sの初回接種および2回目の接種を受けた。高齢者(65歳以上)コホートには405人が登録され、そのうち403人がAd26.COV2.Sの初回接種を受けた(2回目の接種後に得られたデータは解析中である)。ベースライン時にSARS-CoV-2 S特異的抗体について血清学的陽性であった参加者の割合は、18～55歳コホートで2%、65歳以上コホートでは1%であった。参加者のベースライン特性は、各群で概ね同様であった。

### ◇ワクチンの安全性および反応原性

参加者805人への初回および2回目のワクチン接種後、非自発的報告による有害事象で最も多かったのは、倦怠感、頭痛、筋肉痛、および注射部位疼痛であった。最も高頻度でみられた全身性の有害事象は、発熱であった。全身性の有害事象は、65歳以上コホートでは18～55歳コホートより少なく、低用量群では高用量群より少なかった。2回目の接種後の方が反応原性は低かった。有害事象のために試験を中止した参加者はいなかった。重篤有害事象は5例発生したが、うち4例は試験責任医師によりワクチンとの関連なしと判断され、1例(発熱)のみがワクチン関連と判断された。

### ◇免疫原性およびセロコンバージョン

野生型ウイルスに対する中和抗体価は、ワクチンの用量や年齢コホートにかかわらず、ワクチン初回接種後のDay-29に参加者の90%以上で検出され[幾何平均抗体価(GMT)212～354]、18～55歳コホートではさらに上昇してDay-57には96%に達した(GMT 288～488)。抗体価は、少なくともDay-71まで安定していた。2回目の接種で抗体価は2.6～2.9倍上昇した(GMT 827～1266)。スパイク結合抗体反応についても、中和抗体反応と同様であった。

### ◇S特異的T細胞応答

S特異的なCD4<sup>+</sup> Th1, CD4<sup>+</sup> Th2細胞, CD8<sup>+</sup> T細胞におけるワクチン誘発応答を、ベースライン時と初回接種後Day-15に参加者のサブグループで評価した。Sペプチドに対するTh1応答は、Day-15に18～55歳コホートの76～83%、65歳以上コホートの60～67%で検出された。測定可能なTh1またはTh2応答を示したすべての参加者で、Th1:Th2比が1を大きく上回っており、ワクチンによりTh1優位な免疫応答が誘発されることを示していた。S特異的CD8<sup>+</sup> T細胞応答は全体的に堅牢であったが、65歳以上コホートでの細胞応答は低かった。

## ◇考察

初回接種後、高用量ワクチン接種群で非自発的報告による全身性有害事象の発生率が高い傾

向がみとめられ、高年齢群では、グレード3の有害事象の発生が明らかに低い傾向がみとめられた。局所性および全身性の反応は接種当日または翌日に発生し、概ね24時間以内に消失した。全身性の反応は解熱薬に非常によく反応したが、予防的使用の必要性はみとめられなかった。18歳～55歳コホートにおいて、2回目の接種後でのグレード3の全身性有害事象(非自発的報告による)の発生率は、低用量群、高用量群ともに、1回目の接種後よりはるかに低かった。これは、 mRNA ベースのワクチンについての観察結果(2回目の接種でより強い反応原性が引き起こされる)とは対照的である。

#### ◇結 論

第I/IIa相試験の中間解析の結果、Ad26.COV2.Sは、若年層および高齢層のいずれにおいても安全性および免疫原性が示された。この結果から、低用量( $5 \times 10^{10}$ ウイルス粒子)Ad26.COV2.Sの単回投与または2回投与の有効性を評価する第III相試験の実施が支持される。

Vol.19 (2021) No.14 (07/08) L02

●COVID-19 に対する Ad26.COV2.S ワクチンの免疫原性

[Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19](#)

Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al.

【JAMA. 2021 Apr 20;325(15):1535-1544】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景・目的

世界的なCOVID-19パンデミックの制御のため、安全で効果的なワクチンの開発と展開が求められている。ヒトにおけるAd26.COV2.Sワクチン(ヤンセン社/ジョンソン・エンド・ジョンソン社)の免疫原性について、SARS-CoV-2スパイク特異的な液性および細胞性免疫応答の経時的変化、強度、および表現型を含めて評価する。

◇方 法

◇試験デザインおよび参加者

2020年7月29日～8月7日に参加者25人が登録され、Day-71時点の追跡調査の中間解析が2020年10月3日に完了した。追跡調査はワクチンの持続性の評価のために2年間継続される。本試験は、米国マサチューセッツ州ボストンの単一の臨床施設で、Ad26.COV2.Sの無作為化二重盲検プラセボ対照第I相臨床試験の一環として実施された。

◇インターベンション

参加者は、下記の5試験群のいずれかに無作為に割り付けられた(1群あたり5人)。

- ・ウイルス粒子 $5 \times 10^{10}$ 個のAd26.COV2.S(低用量)をDay-1とDay-57に投与(低用量/低用量)
- ・Day-1に低用量ワクチン、Day-57にプラセボを投与(低用量/プラセボ)
- ・ウイルス粒子 $1 \times 10^{11}$ 個のAd26.COV2.S(高用量)をDay-1とDay-57に投与(高用量/高用量)
- ・Day-1に高用量ワクチン、Day-57にプラセボを投与(高用量/プラセボ)
- ・Day-1とDay-57にプラセボを投与(プラセボ/プラセボ)

◇主要アウトカムと評価指標

液性免疫応答として、接種後の複数の時点における結合抗体反応および中和抗体反応を評価した。細胞性免疫応答として、T細胞反応を測定するためのELISPOT<sup>A</sup>アッセイおよび細胞内サイトカイン染色アッセイを行った。

◇結 果

参加者25人が無作為化された。年齢中央値は42歳(範囲[22～52])で、女性52%、男性44%、

---

<sup>A</sup> enzyme-linked immunospot

性別不明4%であった。全員がDay-71の中間エンドポイントまで試験を完了した。ワクチン接種者のうち90%に結合抗体が、また25%に中和抗体が、初回接種後Day-8までに急速に出現した。Day-57までに、単回接種後のワクチン接種者100%から結合抗体および中和抗体が検出された。Day-71に、ワクチン接種群では、スパイク特異的結合抗体の幾何平均抗体価 (GMT) は2432～5729であり、中和抗体のGMTは242～449であった。さまざまな抗体サブクラス、Fc受容体結合特性、および抗ウイルス機能が誘導された。CD4<sup>+</sup>およびCD8<sup>+</sup> T細胞反応が誘導された。

#### ◇結論と関連性

この第I相試験では、Ad26.COV2.Sの単回接種により、結合抗体反応および中和抗体反応、ならびに細胞性免疫反応が速やかに誘導された。Ad26.COV2.Sワクチンの有効性を評価するため、現在2つの第III相臨床試験が進行中である。

Vol.19 (2021) No.14 (07/08) L03

●Ad26.COV2.S ワクチン接種後の血栓性血小板減少症 (Editor へのレター)

**Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination (Correspondence)**

Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, et al.

【N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1964-1965】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

## ◇背景

SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質をコードした組換えチンパンジーアデノウイルスベクター ChAdOx1 nCoV-19ワクチン(オックスフォード大学/アストラゼネカ社)を接種した後に、血栓症および血小板減少症が報告されている。今回、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質をコードした遺伝子組換えアデノウイルス26 (Ad26) ベクターベースのワクチンであるAd26.COV2.Sワクチン(ジョンソン・エンド・ジョンソン社/ヤンセン社)を接種した患者が、自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症に類似した、重度の血小板減少症と播種性血管内凝固(DIC)<sup>A</sup>を伴う広範な血栓症を呈した症例を報告する。

## ◇血栓症例1例についての詳細

48歳白人女性(特記すべき病歴なし;体重112 kg, 身長168 cm)が、3日前からの倦怠感と腹痛を訴えて救急科を受診した。他院での初期診断では、軽度貧血および重度血小板減少症(血小板数:13,000/mm<sup>3</sup>[基準範囲:150,000~400,000/mm<sup>3</sup>])がみとめられた。末梢血塗抹標本で、破碎赤血球を伴うことのある血小板数の顕著な減少が確認された。さらに、フィブリノゲン値の低下、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、D-ダイマー値の顕著な上昇がみとめられ、DIC様の状態であった。腹部と骨盤のCT撮影により、広範な内臓静脈血栓症がみとめられた。患者は当院に転院した。鼻咽頭スワブ検体のRT-PCR検査でSARS-CoV-2 RNAは検出されなかった。頭痛を新たに訴えたため実施した頭部CTでは、右横静脈洞および直静脈洞において大脳静脈洞血栓症(CVST)がみとめられた。未分画ヘパリンによる治療にもかかわらず血栓症は進行し、脳のMRI(磁気共鳴画像)およびMRV(磁気共鳴静脈造影)で出血性卒中が明らかにみとめられた。再度のCT血管造影で、右肝静脈と脾静脈に新たな血栓がみられた。

## ◇ワクチン接種時期, PF4/ポリアニオン複合体抗体

さらに調査した結果、発症14日前にAd26.COV2.Sワクチンの接種を受けていたことが判明した。ラテックス凝集法を用いた血小板第4因子(PF4)/ヘパリン複合体に対する抗体のスクリーニング検査は陰性であったが、ELISA法によるPF4/ポリアニオン複合体に対する抗体検査結果は強陽性であった[2.550 OD<sup>B</sup>単位(正常値上限, ≤0.399)]。ヘパリンをアルガトロバンに変更し、さらに1 g/kg

<sup>A</sup> disseminated intravascular coagulation<sup>B</sup> optical density

の免疫グロブリンを2日間静脈内投与した。この治療により、5日間で血小板数が30,000/mm<sup>3</sup>から145,000/mm<sup>3</sup>まで増加した。

#### ◇考察

ChAdOx1 nCov-19ワクチンとAd26.COVS2.Sワクチンは、mRNAベースのファイザー・ビオンテック社やモデルナ社のワクチンとは異なり、複製欠損型のアデノウイルスベクターベースのDNAワクチンである。本症例から、ワクチン接種時にまれに発生する免疫性血栓性血小板減少症が、アデノウイルスベクターワクチンと関連している可能性が示唆される。



#### ◆製造販売企業からの回答

#### [Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS2.S Vaccination — Response from the Manufacturer](#)

Sadoff J, Davis K, Douguih M

【N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1965-1966】

(抜粋・要約)

#### ◇臨床試験およびリアルワールドにおける大脳静脈洞血栓症(CVST)の発生について

ヤンセン社のAd26.COVS2.Sワクチンの臨床試験プログラムでは、約50,000人のワクチン接種者のうち、血小板減少を伴うCVSTが1例発生している。この症例をレビューするため第III相臨床試験を一旦停止し、外部の専門家と協議した結果、明確な因果関係はみとめられず、データ・安全性モニタリング委員会は試験の再開に同意した。その後、当該のワクチン接種者は、イベント発生時に血小板第4因子(PF4)に対する抗体を有していたことが判明し、所見はMuirらが報告した症例と同様であった。ヤンセン社の市販後ファーマコビジランスプログラムの一環として実施中の安全性サーベイランスでは、ワクチン接種後7～14日目に発生した血小板減少を伴うCVSTが6例報告されている。2021年4月13日に、FDAおよびCDCは、慎重を期して米国内でのAd26.COVS2.Sワクチン接種の一時停止を推奨し、調査を進め、血小板減少を伴うCVSTの診断、治療、および報告に関する内科医向けガイダンス作成に取り組むこととした。上記6例は、2021年4月14日時点で、世界全体のAd26.COVS2.S接種者720万人以上の中からの報告であった(報告率は接種100万回につき1例未満)。ただ、症例が過少報告されている可能性もある。

現時点では、これらの事象とAd26.COVS2.Sワクチンとの因果関係を証明するエビデンスは不十分である。CVSTは非常にまれな疾患であり、現在までのところ、Ad26.COVS2.Sワクチン接種者について報告された事象は、公表されている背景発生率<sup>c</sup>(0.2～1.57/10万人・年)の範囲内である。血小板減少を伴うCVSTの発生率は未だ不明であるが、FDAおよびCDCは、発生率は極めて低いと考えている。

<sup>c</sup> background incidence

◇アデノウイルスベクターワクチンの共通性・相違点について

ChAdOx1 nCoV-19ワクチン(オックスフォード大学/アストラゼネカ社)とAd26.COV2.Sワクチン(ヤンセン社)で使用しているベクターとスパイク(S)タンパク質のインサートはかなり異なっている。Ad26.COV2.Sワクチンはヒトのアデノウイルス26(Ad26)ベースのベクターを使用しており、ChAdOx1 nCoV-19ワクチンはチンパンジーのアデノウイルスベースのベクターを使用している。細胞側の受容体としては、Ad26がCD46と結合可能であるのに対し、ChAdOx1 nCoV-19はコクサッキーウイルス・アデノウイルス受容体(CAR)などを利用する。

COVID-19ワクチン接種者にみられる血栓性血小板減少症を明らかにするには、さらなるエビデンスが必要である。

Vol.19(2021) No.14(07/08) L04

●COVID-19 に対する Ad26.COVS.2S ワクチンの単回接種後の安全性と有効性

[Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS.2S Vaccine against Covid-19](#)

Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jun 10;384(23):2187-2201】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

Ad26.COVS.2Sワクチンは、細胞融合前の安定した完全長SARS-CoV-2スパイクタンパク質をコードする遺伝子組換え複製欠損型ヒトアデノウイルス26型ベクターである。

#### ◇方法

無作為化二重盲検プラセボ対照国際多施設共同第III相試験にて、成人の参加者をAd26.COVS.2S( $5 \times 10^{10}$ ウイルス粒子)またはプラセボを単回接種する群に1:1の比率で無作為に割り付けた。主要評価項目は、SARS-CoV-2検査が陰性であったper-protocol集団の参加者において、接種後14日目以降、および28日目以降の中等度～重度・重篤COVID-19の発症に対するワクチンの有効性とした。また、安全性の評価も行った。

#### ◇結果

per-protocol集団には、SARS-CoV-2陰性であったAd26.COVS.2S接種群19,630人と、プラセボ群19,691人を組み入れた。Ad26.COVS.2Sは、中等度～重度・重篤COVID-19の発症を防御し、接種後14日目以降に発症したのはワクチン群116人、プラセボ群348人〔有効性66.9%;調整済み95%信頼区間(CI)[59.0～73.4]〕、接種後28日目以降に発症したのはワクチン群66人、プラセボ群193人(有効性66.1%;調整後95%CI[55.0～74.8])であった。ワクチンの有効性は、重度・重篤COVID-19発症予防においてより高かった(14日目以降の有効性76.7%;調整済み95%CI[54.6～89.1]、28日目以降の有効性85.4%;調整済み95%CI[54.2～96.9])。南アフリカでは20H/501Y.V2変異株での発症が91人中86人(94.5%)であったにもかかわらず、中等度～重度・重篤COVID-19に対する有効性は、接種後少なくとも14日目以降で52.0%、28日目以降では64.0%であり、重度・重篤なCOVID-19に対する有効性は、それぞれ73.1%、81.7%であった。反応原性は、プラセボ群よりAd26.COVS.2S群の方が高かったが、全般的に軽度～中等度であり、一過性であった。重篤な有害事象の発生率は、2群間で同等であった。ワクチン群では3人が死亡(全例がCOVID-19に関連なし)、プラセボ群では16人が死亡した(5人はCOVID-19関連であった)。

#### ◇結論

Ad26.COVS.2Sの単回接種は、症候性のCOVID-19および無症候性のSARS-CoV-2感染を防御し、入院や死亡を含め、重度・重篤例の予防において有効であった。安全性は、COVID-19ワクチンに関する他の第III相試験の結果と同様であった。ENSEMBLE試験 ClinicalTrials.gov登録番号 NCT04505722。

Vol.19 (2021) No.14 (07/08) L05

●Ad26.COVID-19ワクチン接種後の血小板減少症を伴う大脳静脈洞血栓症に関する米国の症例報告 (2021年3月2日～4月21日)

[US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Thrombocytopenia after Ad26.COVID-19 Vaccination, March 2 to April 21, 2021](#)

See I, Su JR, Lale A, et al.

**[JAMA. 2021 Jun 22;325(24):2448-2456]-peer reviewed (査読済み)**

(抜粋・要約)

◇背景

チンパンジーアデノウイルスベクターを用いたChAdOx1 nCoV-19ワクチン(オックスフォード大学/アストラゼネカ社)の接種後に、まれで重篤な疾患である血小板減少症を伴う大脳静脈洞血栓症(CVST)が発生したと欧州から報告されている。自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に類似した発生機序が提唱されている。米国では、ヒトのアデノウイルスベクターを用いたAd26.COVID-19 ワクチン(ヤンセン社/ジョンソン・エンド・ジョンソン社)が、2021年2月27日に緊急使用許可(EUA)を取得した。2021年4月12日までに、米国内でAd26.COVID-19ワクチンが約700万回接種され、接種者の中に血小板減少症を伴うCVSTが6例特定されたため、2021年4月13日に本ワクチンの接種は米国内で一旦停止された。本稿では、Ad26.COVID-19ワクチン接種後に発生した血小板減少症を伴うCVSTの症例報告を記載する。

◇方法

◇試験デザインおよび参加者

EUA下でのAd26.COVID-19ワクチン接種後にCVSTおよび血小板減少症を発症し、2021年3月2日～4月21日にワクチン有害事象報告システム(VAERS<sup>A</sup>)に報告があった米国の患者12人の症例集積(2021年4月21日までの追跡調査が報告されている)。

◇主要評価項目と評価指標

VAERSへの報告、診療記録のレビュー、および臨床医との協議から得られたCVST診断後の臨床経過、画像診断、臨床検査、および転帰。

◇結果

患者の年齢は18歳～60歳未満であった。全員が白人女性で、11の州から報告されていた。患者7人は、肥満(6人)、甲状腺機能低下症(1人)、経口避妊薬の使用(1人)など、1つ以上のCVSTのリスク因子を有していたが、ヘパリン投与歴の記録を有する患者はいなかった。Ad26.COVID-19を接種してから発症までの期間は6～15日であった。11人は最初に頭痛を呈した。1人は最初に背部

---

<sup>A</sup> Vaccine Adverse Event Reporting System

痛,その後頭痛を呈した。CVSTを発症した12人のうち,7人は脳内出血を併発し,8人はCVST以外の血栓症を発現した。CVSTと診断された後,6人の患者はまずヘパリン治療を受けた。血小板数の最低値は $9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ~ $127 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。ELISA法によるヘパリン/血小板第4因子HIT抗体検査で,患者11人全員が陽性であった。患者全員が入院し,うち10人は集中治療室(ICU)に入院した。2021年4月21日時点での転帰は,3人が死亡,3人がICUでの治療継続,2人がICU以外での入院継続,4人が退院帰宅であった。

#### ◇結論と関連性

Ad26.COV2.Sワクチン接種後に血小板減少症を伴うCVSTを発症した米国での最初の12例は,重篤な事象であった。この症例集積は,米国内でのAd26.COV2.Sワクチン接種再開時の診療ガイドランスに有用な情報を提供するとともに,Ad26.COV2.Sワクチンと血小板減少症を伴うCVSTとの潜在的な関連についての調査にも役立つと考えられる。

## Vol.19 (2021) No.14 (07/08) L06

- ヤンセン(ジョンソン・エンド・ジョンソン) COVID-19 ワクチンの安全性モニタリング — 米国, 2021年3~4月

[Safety Monitoring of the Janssen \(Johnson & Johnson\) COVID-19 Vaccine — United States, March–April 2021](#)

Shay DK, Gee J, Su JR, et al.

**[MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 May 7;70(18):680-684]-peer reviewed (査読済み)**

(抜粋・要約)

◇背景

2021年2月27日, 米国FDAは, ヤンセン(Ad.26.COV2.S) COVID-19ワクチン(ヤンセン・バイオテック社, ヤンセン・ファーマ社, ジョンソン・エンド・ジョンソン社)に対して, 緊急使用許可(EUA)を発行した。米国で緊急使用が認められた3番目のCOVID-19ワクチンであるヤンセンCOVID-19ワクチンは, 複製欠損型ヒトアデノウイルス26型ベクタープラットフォームを使用しており, 単回の筋肉内投与で接種が完了する。一方, 最初に許可された2つのワクチンはmRNAプラットフォームを使用しており, 2回の接種を必要とする。2021年2月28日, 予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)は, 18歳以上の成人でのヤンセンCOVID-19ワクチン使用に関する暫定勧告を発表した。ヤンセンワクチンの接種者での血小板減少症(血小板数<150,000/μL)を伴う大脳静脈洞血栓症(CVST)が6例報告された後, 4月13日~23日にCDCとFDAはヤンセンワクチン使用の一時停止を勧告した。欧州では, アストラゼネカのCOVID-19ワクチン(複製欠損型チンパンジーアデノウイルスベクターを使用)の接種後に, 主として60歳未満の女性に同様の血栓性イベントが発生したと報告されている。ヤンセンワクチンの接種を一時停止するきっかけとなった米国でのCVST症例と, その後に検出されたCVST症例については他の論文でも報告されている。

本報告では, 受動的(パッシブな)有害事象モニタリングシステムであるVaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) および能動的(アクティブな)有害事象モニタリングシステムであるv-safeを通じて報告された, ヤンセンワクチンの接種者における有害事象[血小板減少症を伴う血栓症(TTS)の非CVST症例を含む]について概略を示す。

2021年4月21日時点で, ヤンセンCOVID-19ワクチンは798万回接種されている。レビュー対象となったVAERS報告13,725件のうち, 97%が非重篤, 3%が重篤と分類され, その中には, ワクチン接種後2週目に血小板減少症を伴う大動脈または大静脈の血栓症を発症した女性の症例報告が3例含まれていた。この3例とこれまでに検出されたCVST症例は, 新たな定義によるTTS症例<sup>A</sup>の17例と一致している。ヤンセンCOVID-19ワクチンの接種者約338,700人が, 接種後1週間以内に少なくとも1回のv-safe調査に回答し, 76%が全身性反応, 61%が局所性反応, 34%が健康への影響を報告した。倦怠感および疼痛はVAERSとv-safeのいずれにおいても多く報告されて

<sup>A</sup> [Brighton CollaborationによるTTSの定義](#): 急性の静脈または動脈血栓症, かつ新規に発症した血小板減少症を呈し, ヘパリン非曝露であり, 病状の引き金となる他の基礎疾患や経過を有さない患者での症例

いた。全体的な安全性プロファイルは、承認前の臨床試験データと一致している。米国のワクチン安全性データの迅速なレビューにより、既に認識されているCVST症例（ヤンセンCOVID-19ワクチンの使用を一時停止するきっかけとなったもの）に加えて、非CVSTのTTS症例がさらに3例検出された。ヤンセン社の単回接種ワクチンを含め、COVID-19ワクチン接種後の有害事象を継続的にモニターすることは、各ワクチンのリスクとベネフィットを評価する上で極めて重要である。

## Vol.19 (2021) No.14 (07/08) L07

- 南アフリカの Ad26.COV2.S ワクチン臨床試験における血栓塞栓症イベントの発生 (Editor へのレター)

[Thromboembolic Events in the South African Ad26.COV2.S Vaccine Study \(Correspondence\)](#)

Takuva S, Takalani A, Garrett N, et al.

**【N Engl J Med. 2021 Jun 2;NEJMc2107920】-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

ワクチン接種の開始後、まれな血栓塞栓性イベントが観察されたことをきっかけに、南アフリカ医療製品規制庁を含め、いくつかの規制当局が慎重を期してワクチン接種を一時停止している。本稿で、南アフリカの医療従事者50万人において1回接種ワクチンAd26.COV2.Sの有効性をモニターするオープンラベル単群第IIIb相臨床試験(Sisonke試験)において、Ad26.COV2.Sワクチン接種を受けた最初の288,368人から得られた安全性の中間解析結果を報告する(ClinicalTrials.gov番号はNCT04838795)。本試験への登録は2021年2月17日に開始され、2021年4月12日時点で医療従事者計288,368人がAd26.COV2.Sワクチンの接種を受けており、そのうち5898人(2%)から有害事象が報告された。

報告された有害事象の大半(81%)は、予想されていた軽度～中等度の反応原性イベントであった。医療従事者50人に、重篤な有害事象または注目すべき有害事象<sup>A</sup>の基準を満たすイベントが発生した。50人のうち、12人(24%)がワクチン接種後28日以内にCOVID-19を発症した。12人(24%)がアレルギー反応を呈し、そのうち1人はアナフィラキシーの基準を満たした。また、6人(12%)が神経疾患を発症し、その中にはギラン・バレー症候群の診断を受けた40歳の男性とベル麻痺の53歳の女性が含まれていた。

血栓塞栓症の既知のリスク因子を有する医療従事者5人では、動脈/静脈の血栓性イベントまたは塞栓性イベントが5例報告された(参加者10万人あたり1.7件)。ワクチン接種から23日後に肺塞栓症を発症した1例は、過体重、高血圧、糖尿病があり、静脈血栓症の既往がある63歳の女性で、致命的転帰をたどった。2例目は、ワクチン接種から17日後に肺性心の診断を受けた64歳の女性であった。この症例は、慢性および再発性の肺塞栓症と特徴が一致していた。脳血管発作(画像診断では梗塞)2例が報告され、1例は、リウマチ性心疾患の基礎疾患があり、HIV感染、脳血管発作、大動脈弁置換の既往がある45歳の女性で、ワクチン接種の翌日に左半身の脱力が生じ、もう1例は、ワクチン接種の9カ月前に双生児を出産した38歳の女性で、ワクチン接種の8日後に一過性脳虚血発作の特徴を示す症状を呈した。また、65歳の慢性糖尿病の女性は、ワクチン接種後8日目に視力低下と霧視がみられ、網膜静脈閉塞および黄斑出血と診断された。これまでのところ、ワクチンにより誘発された免疫性血栓性血小板減少症<sup>B</sup>の症例は報告されていない。

<sup>A</sup> adverse event of special interest

<sup>B</sup> vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

南アフリカでは、パンデミックの開始以来、医療従事者55,000人以上を含む158万人のCOVID-19発症が報告されている。ワクチン接種による有害事象の発生率は低く、血栓塞栓性イベントは主に血栓塞栓症のリスク因子の保有者に発生している。

---

#### 薬剤情報

◎COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S[recombinant]) [SARS-CoV-2感染症予防用, 抗ウイルスワクチン] 国内:承認申請中(2021/05/24) 海外:承認済{米国:EUA承認(2021/02/27), 欧州:条件付き販売許可(2021/05/28)}

※SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質をコードする複製欠損組換えヒトアデノウイルス血清型26 (Ad26) ベクターワクチン

以上

---

#### 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子