

【オランダ Lareb】

COVID-19 ワクチン:接種後の古典的な血栓塞栓性イベント(非 VITT)に関する更新情報

Overview of classical thromboembolic events (not VITT) after COVID-19 vaccination (UPDATE)

Signal

通知日:2022/04/28 (Web掲載日:2022/05/02)

https://www.lareb.nl/media/3qxhdg0n/signals_2022_thromboembolic_covid_update-overview.pdf

(抜粋・要約)

◇背景

オランダでは4種類のCOVID-19ワクチン(mRNAワクチンのPfizer/BioNTech製[‘Comirnaty’]¹⁾とModerna製[‘Spikevax’]²⁾, アデノウイルスベクターワクチンのOxford/AstraZeneca製[‘Vaxzevria’]³⁾とJanssen製ワクチン⁴⁾が承認され, COVID-19の予防接種に用いられている。これらのワクチンは, さまざまな集団や異なる接種回数で, ワクチン接種キャンペーンに使用されている。2021年12月1日までに, ワクチン2,400万回(Pfizerワクチン1,900万回, Modernaワクチン200万回, AstraZenecaワクチン250万回, Janssenワクチン80万回)が接種され, 内訳は, 概算で初回接種1,300万回, 2回目接種1,100万回であった⁵⁾。

◇血栓塞栓性イベント

古典的な血栓塞栓症(血小板減少症を伴わない)は, 多様な症状を呈するバックグラウンド発生率の高い疾患であるが, 血栓症の種類, 患者の性別および年齢によって症状や発生率がさまざまに異なる⁶⁾。血栓症では血管内に血栓が形成され, それが遊離して循環血中を移動することで血流の閉塞を引き起こし, 組織無酸素症および損傷に至ると考えられ, これがさまざまな種類の動脈性/静脈性疾患および多様な患者集団における罹患率と死亡率の主因となっている⁷⁾。なお, まれな有害事象である血小板減少症を伴う血栓症(VITT^AまたはTTS^Bと呼ばれる)については別途説明することとし, 本稿には含めていない^C。

2021年10月, EMAは, Janssen製COVID-19ワクチンのまれな副反応として静脈血栓塞栓症(VTE)^Dを製品情報に記載することを決定し, 医療従事者向けレター(DHPC)^Eを送付してJanssenワクチン接種後のVTEリスクについて注意喚起した。VTEのリスクが高い人への接種では, 特に配慮すべきである。この注意喚起は, 臨床試験データを考慮したものであった¹⁵⁾。2021年11月にEMAは, [‘Vaxzevria’]の副反応として, 血小板減少を伴わない脳静脈および静脈洞血栓症^F[大脳静脈洞血栓症(CVST)^Gなど]を製品情報に追加することを決定した。PRAC^Hは, [‘Vaxzevria’]ワクチン接種後の血小板減少症を伴わないCVSTの症例報告について評価を終了した¹⁶⁾。血小板減少症を伴う血栓症(TTSまたはVITT)は, [‘Vaxzevria’]とJanssenワクチンの非常にまれな副反応として既に知られていた^{3,4)}。mRNAワクチンでは血栓塞栓性イベントは副反応として製品情報に記載されていない。

^A vaccine induced thrombotic thrombocytopenia

^B thrombotic thrombocytopenic syndrome

^C [【オランダ Lareb】「COVID-19 ワクチン:血小板減少症を伴う血栓症\(VITT/TTS\), 2022年3月付更新情報」](#)参照。

^D venous thromboembolism

^E direct healthcare professional communication

^F cerebrovascular venous and sinus thrombosis: MedDRA の HLT(高位語)

^G cerebral venous sinus thrombosis: MedDRA の PT(基本語)

^H Pharmacovigilance Risk Assessment Committee(ファーマコビジランス・リスク評価委員会)

COVID-19ワクチン接種キャンペーン開始以来、LarebはすべてのCOVID-19ワクチンについて、接種後の血栓塞栓性イベントの報告を受けている。COVID-19ワクチン接種に伴う血栓塞栓性イベントの潜在的リスクに対するメディアの注目が高まるにつれ、報告率も上昇した。

2021年4月、LarebはCOVID-19ワクチン接種に伴う血栓塞栓性イベントについて最初の概要を発表した。本稿は、COVID-19ワクチンについて報告された血栓塞栓性イベントの全報告をレビューしたものであり、2021年に発表した報告の更新情報である¹⁷⁾。また、VTE、動脈血栓塞栓症(ATE)¹⁾、およびCVSTに関する報告数をバックグラウンド発生率と比較している。VITT/TTSの報告は除外し、別途レビューするC。

◇Larebへの報告

2021年12月9日までに、Larebは、COVID-19ワクチン接種後の血栓塞栓性イベント2,269件の副反応報告(2,080症例)を受けた(重複を除く)。塞栓性イベントおよび血栓性イベントに関し、広域のSMQ^J用語としてコーディングされた有害反応を少なくとも1つ含む報告を選択した。明確な血栓塞栓性の診断の記載がない報告、ステント血栓症または移植片血栓症の報告、およびVITT/TTS症例の報告は除外した。対象となった報告の概要を表1に示す。

表1: 報告の特徴

	Pfizer社 Comirnaty	Moderna社 Spikevax	AstraZeneca 社Vaxzevria	Janssen社	ワクチン種類 の記載なし	
すべての血栓塞栓症(VTE, ATE, CVST, その他)						
報告数(合計)	1,265	145	567	89	14	
接種	初回	710(56.1%)	70(48.3%)	423(74.6%)	89(100%)	9(64.3%)
	2回目	548(43.3%)	73(50.3%)	144(25.4%)	0(0%)	5(35.7%)
	3回目*2	7(0.6%)	2(1.4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
報告者	医療従事者	492(38.9%)	61(42.1%)	247(43.6%)	29(32.6%)	9(64.3%)
	消費者	773(61.1%)	84(57.9%)	320(56.4%)	60(67.4%)	5(35.7%)
重篤*1	908(71.8%)	104(71.7%)	404(71.3%)	58(65.2%)	14(100%)	
致死転帰	76(6%)	7(4.8%)	18(3.1%)	2(2.2%)	6(42.9%)	

*1 CIOMS基準にもとづく重篤性: すなわち、入院を要するもの、障害/機能不全に陥る、生命を脅かすもの、死に至るもの、またはその他の医学的に重要な状態。

*2 2021年12月9日の時点では、ブースター(3回目)接種キャンペーンはまだ開始されていなかった。

報告の多くは、ワクチン接種キャンペーンで最も多く使用されたPfizerワクチン関連であった。ワクチン毎の年齢分布と報告数は、各集団でいずれのワクチンが多く用いられたかに関連していた(60~65歳の年代ではAstraZenecaワクチン、若年成人ではJanssenワクチンなど)。12月初旬にはブースター(3回目)接種数がまだ少なかったため、3回目接種後の報告数が比較的少ないのはそれが理由と考えられる。血栓塞栓性イベントの性質上、報告の大半は入院および/または生命を脅かす状態であったため重篤と判断される。全体で、106人(5.1%)が血栓塞栓性イベント(ワクチン接種後に報告されていた)を発現した後に死亡した。ワクチン接種後にイベントが発現

¹⁾ atrial thromboembolism

^{J)} Standardised MedDRA Queries: MedDRA 標準検索式

したことがすなわち、そのイベントがそのワクチン接種により引き起こされたことを意味するわけではない。血栓塞栓性イベントのバックグラウンド発生率は高く、また報告に記載された発現までの時間には顕著なばらつきがみられるためである。

◇バックグラウンド発生率との比較

報告症例数をバックグラウンド発生率と比較するために、ワクチン接種後14日間および28日間をリスク期間とし、2019年以降のPHARMO^Kデータベースから得たオランダの発生率を用いて、CVST、静脈血栓塞栓性イベント、および動脈血栓塞栓性イベントのSMR^Lを算出した。

◇バックグラウンド発生率

バックグラウンド発生率は、2019年以降の病院(ICD10分類)^Mおよび一般診療医(ICPC分類)^Nの登録データにもとづいてPHARMOにより決定された。VTEの全発生率は10万人・年当たり249人[95%信頼区間(CI)[239~260]]、ATEは10万人・年当たり595人(95%CI[579~611])、CVSTは10万人・年当たり2.4人(95%CI[1.5~3.7])であった。

◇ワクチン接種データ

2021年12月1日までのワクチン曝露データ(ワクチンの種類、接種回、性別、年齢で層別)をオランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)^Oから入手した。この時点では、多くの人がワクチンの2回目接種を受けており、ブースター(3回目)接種のキャンペーンはまだ開始されていなかった⁵⁾。

◇結果^P

静脈血栓塞栓症(VTE)

14日間および28日間のいずれのVTEリスク期間においても、AstraZenecaおよびJanssenワクチンのSMRは、mRNAワクチンのSMRに比べて高い。AstraZenecaワクチンでは、初回接種時のSMRが2回目接種時よりも高く、特に女性ではSMRが1に達しており、イベント報告数が男性より多いことを示している。60歳未満では、男女ともAstraZenecaワクチンの初回接種時のSMRは1を超え、報告数が期待値を上回ったことを示している。リスク期間28日間の場合、60歳未満の女性ではAstraZenecaの初回接種時のSMRも1を超えている。

動脈血栓塞栓症(ATE)

ATEのSMRはVTEのSMRより低く、全般に1を下回っている。いずれのワクチンも、初回接種後は、女性の方が男性よりSMRが高い。VTEと同様に、AstraZenecaおよびJanssenワクチン接種時のSMRは、mRNAワクチンに比べて高い。また、AstraZenecaワクチンの初回接種を受けた60歳未満の女性では、14日間および28日間のいずれのリスク期間においても、症例数の観察値が期待値に達している。

血小板減少を伴わない大脳静脈洞血栓症(CVST)

CVSTの絶対数、報告数のいずれも少ない。本稿では、CVSTを伴うVITTの症例は除外されていることに留意すべきである。CVSTのバックグラウンド発生率は低いいため、症例の観察値が少ない場合でも、SMRは1を超える

^K [PHARMO Institute](#), オランダの疫学、医薬品使用、医薬品安全性等を調査・研究する研究所

^L $SMR = O/E$ (O:Observed 報告された症例数, E:Expected その集団でのバックグラウンド発生率にもとづき期待される症例数)

^M International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

^N International Classification of Primary Care

^O National Institute for Public Health and the Environment

^P 結果はすべて原文の表 3.1~3.3, および 60 歳未満については表 4.1~4.3 にまとめられている。さらなる詳細, および層別した計算値については原文の appendix(2)を参照のこと。

ことがある。Pfizerワクチンの2回目接種(リスク期間14日)を受けた男性、およびModernaワクチンの2回目接種(リスク期間28日)を受けた男性(60歳未満を除く全年齢)がそれに該当する。AstraZenecaワクチンでは、男女(全年齢合わせて)ともに、リスク期間14日、28日のいずれにおいても初回接種時のSMRは1を超えた。60歳未満では、女性はSMRが1を超えたが、男性は1を越えなかった。ModernaおよびJanssenワクチンについては初回接種時のCVSTの報告はなかった。

◇考察

◇バックグラウンド発生率

血栓塞栓症のバックグラウンド発生率は、国または情報源により、また年齢層により大きく異なる²⁶⁾。Susan R. Kahn博士はセミナーで、急性VTEの年間発生率は1~2/1000例であり、年齢とともに増加し、高所得国では4倍多いと述べている²⁷⁾。オランダのGP^Qガイドラインによれば、深部静脈血栓症(DVT)^Rの年間発生頻度は0.5~1.5/1000人、肺塞栓症は0.2/1000人としている⁹⁾。PHARMOによる全VTEの発生率は249人/10万人・年でそれより高いが、PHARMOには全種類のVTEおよび病院の診療記録も含まれていることが理由として最も考えられる。

報告された動脈血栓症で最も多かったのは、脳梗塞および心筋梗塞であった。一過性脳虚血発作(TIA)^S、虚血性脳梗塞、および心筋梗塞に関しては、PHARMAの発生率データはオランダのGPガイドライン記載の発症率データにかなり近い^{10,11)}。米国心臓協会^Tが報告している発生率は、急性心筋梗塞が139/10万人、虚血性脳卒中が114/10万人である²⁸⁾。後者は、オランダのデータと比較すると少し低い。

CVSTは、脳静脈洞に発生するまれなタイプの静脈血栓症である。その年間発生率は約1.3~2.8/10万人である^{13,29)}。PHARMOのデータから得られた2019年のオランダでの全発生率は、2.4/10万人であり、女性の方が男性より多かった。

◇COVID-19に伴う血栓塞栓症

CVSTは、2020年にCOVID-19の潜在的な合併症として報告されている。よくみられる他のタイプの血栓症とは異なり、CVSTでは感染症による発症が全報告例の約10%を占めることが知られている^{14,29)}。しかしながら急性COVID-19は、特に重篤な入院患者およびICU入室患者においては、静脈、動脈、および微小循環で血栓塞栓症が生じるより広範な凝血異常と関連している³⁰⁻³³⁾。上気道から感染し、血管および内皮に損傷が生じ、それが小血管内の血栓症を促進すると考えられている。炎症反応によってフィブリノゲンおよびフィブリンD-ダイマーのレベルが上昇し、それに伴い凝固性が高まれば大血管においても血栓塞栓症が生じる³³⁾。

また、米国の大規模な退役軍人医療センターでは、SARS-CoV-2感染から最大12カ月までに発現した急性心血管疾患の症例が報告されている³⁴⁾。同時期の対照群と比較して、脳血管障害のハザード比は1.53(95%CI[1.45~1.61])、心筋梗塞では1.72(95%CI[1.56~1.90])、血栓塞栓性障害では2.39(95%CI[2.27~2.52])であった。ハザード比および超過疾病負荷の値はCOVID-19の重症度に伴い上昇するが、COVID-19が軽症であっても上昇した³⁴⁾。留意すべき点として、このデータはCOVID-19ワクチン接種について補正が行われていなかった。

COVID-19ワクチン接種後に発症した血栓塞栓症に関するLarebへの報告では、ワクチン接種前3カ月以内に新型コロナウイルスに感染していた血栓塞栓症患者は234例(11.3%)で、血栓塞栓症発症の直前または直後に

^Q general practitioner(一般診療医)

^R deep venous (vein) thrombosis

^S transient ischaemic attack

^T American Heart Association

COVID-19に罹患していた患者は5例(0.2%)に過ぎず、そのうち2例は入院患者であった。無症状のため感染に気付かなかつたCOVID-19症例のバックグラウンド発生率は本報告に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

◇機序

ワクチン接種関連の古典的血栓塞栓症の発症機序は、まだ解明されていない。SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質(アデノベクターワクチンおよびmRNAワクチンのいずれにも含まれる)は血栓形成能を有しており、そのため免疫性血栓症(COVID-19で発症することが知られている)を引き起こすという説が提唱されている。このスパイクタンパク質が関与する機序として、内皮細胞機能障害、血小板の活性化、および補体系の制御不能が考えられている³⁵⁾。他の説として、特にCOVID-19感染後のワクチン接種では、免疫グロブリン濃度の上昇がワクチン接種後の血液粘度の上昇に影響する可能性が示されている³⁶⁾。

◇結論

症例数の観測値を期待値と比較する指標であるSMRを用いることにより、状況によって血栓塞栓症のリスク上昇の可能性があることが示された。一部のサブグループでは、観測値が期待値よりも多かつた。AstraZenecaワクチンについては、CVSTはまれであるが既知の有害事象として製品情報に記載されている。文献では、説得力あるエビデンスにより、AstraZenecaワクチンとCVSTとの間に妥当な関連のあることが示されている。VTEのリスク上昇も報告されているが、ATEについてはリスク上昇の報告はない^{21,25)}。本報告では、AstraZenecaワクチンの初回接種後のCVST、VTE(60歳未満の男女で最も高い)、およびATE(60歳未満の女性)について、期待症例数と比べて高い症例数が観察された。これは、AstraZenecaワクチン接種に伴い血栓症が増加する潜在的シグナルを示している。Janssenワクチンについては、VTEが有害事象として製品情報に記載されている。本報告においては、Janssenワクチンの使用に伴うVTEのSMRは1未満(ワクチン接種後14日間では0.62~0.69、28日間では0.35~0.40)であった。

mRNAワクチンについては、CVSTの観察症例数は、PfizerワクチンおよびModernaワクチンの2回目接種時のみ期待症例数よりも多かつた。PfizerワクチンおよびModernaワクチン接種後のVTEのSMRは、ATEのSMRに比べてわずかに高かつたものの、1未満であった。

本報告のデータは自発報告から得ているため、血栓塞栓性イベントのリスクを確定も除外もできない。COVID-19ワクチン接種後の血栓塞栓性イベントのリスク上昇を検出し、定量化するためには疫学的研究が必要である。

文献および関連資料(抜粋)

- 1) European Medicines Agency. SmPC Comirnaty. 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
Accessed 21-02-2022.
- 2) European Medicines Agency. SmPC Spikevax. 2021
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf. Accessed 21-02-2022.
- 3) European Medicines Agency. SmPC Vaxzevria 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrozeneca-epar-product-information_en.pdf Accessed 21-02-2022.

- 4) European Medicines Agency. SmPC Covid-19 vaccine Janssen. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf. Accessed 21-02-2022.
- 5) RIVM. Vaccination data obtained from CIMS (1-12-2021).
- 6) Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet*. 2021;397(10283):1441-3. doi:10.1016/s0140-6736(21)00762-5.
- 7) Freedman JE, Loscalzo J. Arterial and Venous Thrombosis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
- 9) NHG-Richtlijnen. Diepveneuze trombose en longembolie (M86). Version date January 2021. Accessed on 21-02-2022.
- 10) NHG-Richtlijnen. Beroerte (M103). Version date April 2018. Accessed on 21-02-2022.
- 11) NHG-Richtlijnen. Acut coronair syndroom (M80). Version date May 2020. Accessed on 21-02-2022.
- 13) Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3375-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671453. Epub 2012 Sep 20.
- 14) Silvis SM, Middeldorp S, Zuurbier SM, Cannegieter SC, Coutinho JM. Risk Factors for Cerebral Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Sep;42(6):622-31. doi: 10.1055/s-0036-1584132. Epub 2016 Jun 6.
- 15) European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen: Risk for immune thrombocytopenia (ITP) and venous thromboembolism (VTE). 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-covid-19-vaccine-janssen-risk-immune_en.pdf. Accessed 17-02-2022.
- 16) European Medicines Agency. Updates on safety assessments for Vaxzevria -October 2021. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021_en.pdf. Accessed 17-02-2022.
- 17) Lareb, The Netherlands Pharmacovigilance Centre. Overview of thrombo-embolic events with COVID-19 vaccines. 2021. https://www.lareb.nl/media/yhbp4bxl/signal_oe_thromboembolic_events_j07bx_20210426_finalc.pdf. Accessed 17-02-2021.
- 21) McKeigue PM, Burgul R, Bishop J, Robertson C, McMenamin J, O'Leary M et al. Association of cerebral venous thrombosis with recent COVID-19 vaccination: case-crossover study using ascertainment through neuroimaging in Scotland. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1275. doi:10.1186/s12879-021-06960-5.
- 25) Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, Dray-Spira R. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA*. 2022 Jan 4;327(1):80-82. doi: 10.1001/jama.2021.21699.
- 26) European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Background

incidence of coagulopathies, thromboembolic, rare embolic, and thrombosis with thrombocytopenia syndrome events of special interest for COVID-19 vaccine safety surveillance. Via: <https://livedataoxford.shinyapps.io/CovCoagBackgroundIncidence/> (Accessed on 21-02-2022)

- 27) Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):64-77. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1. Epub 2021 May 10. PMID: 33984268.
 - 28) Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis, Epidemiologic Aspects. *Circulation Research*. 2016;118:1340–1347
 - 29) Medicherla CB, Pauley RA, de Havenon A, Yaghi S, Ishida K, Torres JL. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the COVID-19 Pandemic. *J Neuroophthalmol*. 2020 Dec;40(4):457-462. doi: 10.1097/WNO.0000000000001122. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33186264.
 - 30) Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg*. 2020 Sep;72(3):799-804. doi: 10.1016/j.jvs.2020.05.015. Epub 2020 May 14. PMID: 32417304; PMCID: PMC7224653.
 - 31) Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3. PMID: 32415579; PMCID: PMC7225095.
 - 32) Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., Connors, J. M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*, 48(9), 1358–1364.
 - 33) Tan, B. K., Mainbourg, S., Friggeri, A., Bertolotti, L., Douplat, M., Dargaud, Y., Grange, C., Lobbes, H., Provencher, S., & Lega, J. C. (2021). Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*, 76(10), 970–979.
 - 34) Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Feb 7. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3. Epub ahead of print. PMID: 35132265.
 - 35) Fan BE, Shen JY, Lim XR, Tu TM, Chang CCR, Khin HSW, Koh JS, Rao JP, Lau SL, Tan GB, Chia YW, Tay KY, Hameed S, Umapathi T, Ong KH, Prasad BMRV. Cerebral venous thrombosis post BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: A black swan event. *Am J Hematol*. 2021 Sep 1;96(9):E357-E361. doi: 10.1002/ajh.26272. Epub 2021 Jun 26.
- Joob, B., & Wiwanitkit, V. (2021). Expected Viscosity After COVID-19 Vaccination, Hyperviscosity and Previous COVID-19. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis* : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 27, 10760296211020833. <https://doi.org/10.1177/10760296211020833>