

[Pharmacoepidemiol Drug Saf.](#) 2022 Sep 5 : 10.1002/pds.5523.

doi: [10.1002/pds.5523](#) [Epub ahead of print]

PMCID: PMC9538147

PMID: [36065046](#)

Thromboembolic events after Ad.26.COV2.S COVID-19 vaccine: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System

Ad.26.COV2.S 新型コロナウイルス感染症ワクチン後の血栓塞栓イベント:ワクチン 有害事象報告システムへの報告

[Emily Jane Woo](#),¹ [Adamma Mba - Jonas](#),¹ [Alisha Thomas](#),¹ [Bethany Baer](#),¹ [Brendan Day](#),¹ [Yeowon Kim](#),¹ [Margarita Gomez - Lorenzo](#),¹ and [Narayan Nair](#)¹

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9538147/>

1

抄録

目的

米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)は、Ad.26.COV2.S COVID-19 Vaccine 接種後に発生した血栓塞栓イベント(TEE)について、安全性上の潜在的な懸念を特定した。我々は、Ad.26.COV2.S に続いて Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)に報告された TEE の頻度、重症度、種類および解剖学的位置を明らかにすることを試みた。

方法

Ad.26.COV2.S 以降の TEE の報告が VAERS で特定され、人口統計学的特性、臨床的特徴、および関連する病歴が要約された。一部の報告では、医師が入手可能な診療記録をレビューし、臨床像、診断評価、危険因子、治療法を評価した。TEE の大まかな報告率は、VAERS の症例数とワクチン接種データに基づいて推定された。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

結果

2022年2月28日までに、FDAはAd.26.COV2.Sの感染後に発生したTEEの報告3790件を特定した。年齢中央値は56歳で、1938人(51.1%)が女性であった。大半の報告(2892件[76.3%])が重篤であり、そのうち421件が死亡であった。発症までの期間の中央値はワクチン接種の12日後であった。肥満と虚血は、最も多く報告されている危険因子であった。血小板減少(血小板数150~000/ μ l未満)が63例(11.5%)に、抗血小板4抗体が25例(4.6%)に認められた。医学的レビューでは、重度の血栓負荷(例、肺性心を伴うまたは伴わない両側性、鞍状、またはその他の広範な肺塞栓症;下肢の外腸骨静脈、総大腿静脈、膝窩静脈、後脛骨静脈、腓骨静脈、および腓腹筋静脈の血栓)が同定された。大まかな報告率は、Ad.26.COV2.Sの接種100,000回当たり約20.7例のTEEであった。

結論

Ad.26.COV2.Sの感染後には、生命を脅かすまたは致命的なTEEが報告されており、両側性の広範な肺塞栓症やその他の重度の血栓量などが含まれる。

キーワード:Ad.26.COV2.S 新型コロナウイルス感染症ワクチン、凝固障害、コロナウイルス、塞栓症、SARS-COV2,血栓、VAERS

要点

- Vaccine Adverse Event Reporting System には、Ad.26.COV2.S 新型コロナウイルス感染症ワクチンを接種された個人において、血小板減少の有無にかかわらず、血栓塞栓イベント(TEE)が3790件報告されている。
- 発症までの期間の中央値は12日であり、死亡例421例を含むTEEの大半が重篤であった。
- 最も顕著なTEEの症例には、重度の血栓(clot burden)が含まれていた(例、肺性心を伴うまたは伴わないサドル型肺塞栓症;下肢の外腸骨静脈、総大腿静脈、膝窩静脈、後脛骨静脈、腓骨静脈、および腓腹筋静脈に及ぶ血栓)。
- 肥満と虚血は、最も多く報告されている危険因子であった。
- さらなる研究により、Ad.26.COV2.S ワクチン接種後の凝固亢進の病態生理学的機序が解明される可能性がある。

平易な言葉での要約

米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)は、日常的な公衆衛生活動の一環として、Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)に報告された副作用を検討している。2021年2月27日から2022年2月28日までの間に、VAERSにはJanssen 新型コロナウイルス感染症ワクチンを投与された患者に血栓が生じたとの報告が3790件寄せられた。ほとんどの症例が重篤であった(例、生命を脅かすもの、致命的なもの、または入院を必要とするもの)。一部の血栓は非常に重度であった(例、足関節から鼠径部に進展していた、両肺に同時に進展していた)。血小板(出血を止める働きをする血液細胞)の値に異常がみられた人もいましたが、多くの人では異常はみられなかった。VAERSへの報告は、ワクチンが有害事象を引き起こしたことを証明す

るものではない。Janssen 新型コロナウイルス感染症ワクチンが血栓を引き起こす可能性があるかどうかを解明するには、さらなる研究が必要である。

1.はじめに

2021年2月27日、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)は Janssen 新型コロナウイルス感染症ワクチンの緊急使用許可(Emergency Use Authorization:EUA)を発行し[1],続いて Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)による暫定勧告が出された。【2】Ad.26.COV2.S は、複製能のない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、18 歳以上の個人における重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によるコロナウイルス疾患 2019(COVID-19)の予防を目的とした能動免疫法の適応である。[1],[3]米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:EUA)のレビューでは、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験に焦点が置かれ、ワクチン接種者 21,895 人とプラセボ接種者 21,888 人を対象として安全が評価された。【4】

Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)の認可後の安全性サーベイランスでは、Ad.26.COV2.S.[5],[6]の感染後に発生した、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(vaccine induced immune thrombotic thrombolytic syndrome:VITT)としても知られる thrombosis with thrombolysis syndrome(TTS)の報告が特定された。2021年4月13日、FDAとCenters for Disease Control and Prevention(CDC:米国疾病予防管理センター)は、慎重を期してこのワクチンの使用を一時停止するよう勧告した。[7]FDA,CDC,およびACIPによる審査の結果、この一時停止は2021年4月23日に解除され[8],製品のファクトシートが更新され、TTSに関する警告が追加された。【3】

継続的かつルーチンの安全性サーベイランスの一環として、FDAはAd.26.COV2.Sの接種後に発生した血栓塞栓イベント(TEE)(血小板減少症の有無は問わない)に関するVAERSの報告も特定した。本レビューの目的は、Ad.26.COV2.Sのワクチン接種後に報告されたTEEの頻度、重症度、種類、および解剖学的部位を要約することである。

2.方法

VAERSは、ワクチンの安全性をモニタリングするための全国的な受動的サーベイランスシステムである。[9],[10]1990年に設立されたVAERSは、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)と米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention:CDC)が共同で運営している。報告書は、臨床医、ワクチン接種者またはその親もしくは保護者、ワクチン製造業者、およびその他の利害関係者から提出される。コロナ禍前は、近年のVAERSには年間50件を超える000件の報告が寄せられていた。2021年、VAERSは1063298件の報告を受けた。FDAの医師は、重篤な事象(致死性的、生活に支障を来す、もしくは生命を脅かす事象、入院もしくは入院期間の延長が必要となる事象、先天異常を来す事象、そのような転帰を予防するための医学的介入が必要となる事象、またはその他の医学的に重要な状態とみなされる事象と定義される)の報

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

告を審査する。【11】FDA の医師は、ワクチンが認可されて以来、Ad.26.COV2.S に関する全ての重篤な直接報告(すなわち、患者、医療提供者、保健局、その他の製造業以外の関係者からの報告)を手作業でレビューしてきた。

Ad.26.COV2.S に続いて、TEE の VAERS 報告に対して 2 つの評価を実施した。すなわち、すべての TEE 報告の概要と選択されたサブセットの集中的なレビューである。最初の評価(「概要」)では、2 つの補完的な方法を採用した。すなわち、FDA の医師による重篤な報告の毎日のレビューと、Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA) Standardized MedDRA Queries(SMQ)の VAERS の自動クエリである Embolic and thrombotic events,arterial(SMQ)、Embolic and thrombotic events,venous(SMQ)、Embolic and thrombotic events,vessel type unspecified and mixed arterial and venous(SMQ)である。VAERS データベースの自動クエリには、2021 年 2 月 27 日から 2022 年 2 月 28 日までの間に Ad.26.COV2.S のワクチン接種を受けた個人に関する米国の VAERS の全報告(重篤度または年齢にかかわらず)を含めた。

TTS が安全性上の懸念であると特定された後、FDA の医師チームが追加評価(「intensive review」)を実施した。我々は前述の 3 つの SMQ に基づいて報告を特定したが、レビューの対象は 2021 年 2 月 27 日から 2021 年 5 月 25 日までに米国で報告された 18~64 歳の患者における TEE の重篤な[11]報告に限定した。静脈[12]および動脈の心血管イベント[13]の背景リスクは年齢とともに上昇するため、65 歳以上の個人は除外した。また、TEE と Ad.26.COV2.S ワクチン接種との関連の可能性を評価するこの段階では、ベースラインリスクが低い集団に焦点を置くことが重要であると考えた。各症例の臨床像、診断評価、危険因子、治療を確認するために、初回報告と追跡報告、診療記録、その他の入手可能な文書を再検討した。患者の人口統計学的特性、凝固事象の最初の徴候または症状が発現するまでの時間、血栓症/塞栓症の分類(静脈、動脈、混合、不明)、血栓/塞栓の解剖学的位置、確認試験(CT、超音波、MRI など)、臨床検査値(各患者の経時的な変化または傾向を含む)、治療法(血栓症発症後のヘパリン投与を含む)、併用薬剤への曝露、危険因子、病歴、報告された転帰、医学的判断に基づき重要と考えられる追加情報について評価し、要約した(付録)。関連する陽性(例、深部静脈血栓症の既往歴、第 V 因子 Leiden 変異の家族歴)および陰性(例、抗血小板 4[PF4]抗体陰性、最近の旅行歴なし)を記録し、記述的に解析した。

TEE の大まかな報告率は、VAERS("overview")での報告数とワクチン接種データに基づいて推定された。ルーチンの安全性サーベイランスの一環として、FDA は Empirical Bayesian(EB)データマイニング[14]を適用し、Ad.26.COV2.S の接種後に不均衡に報告された(すなわち、VAERS で他のワクチンと比較して予想以上に頻りに報告された)MedDRA 基本語を特定し、年齢、性別および報告年で補正した。EB 法では、他のワクチン PT ペアと比較したワクチン PT ペアのシグナルスコアを計算する(すなわち、比較対象には VAERS 内の他の全てのワクチンおよび他の全ての PT が含まれる)。^[14]公表されている基準である $EB05 \geq 2.0$ を適用した。ここで、EB05 は EB 幾何平均の前後の 90%信頼区間の下限を示す。^[15]EB05 が 2.0 以上であることは、特定のワクチンイベントペアが偶然のみによるものよりも予想される頻度の少なくとも 2 倍の頻度で発生することを示す。EB05 の高値は因果関係を意味するものではないが、事象をさらに評価するための閾値として用いることができる。この研究は、FDA によるルーチンの安全性サーベイランスの一環として完了した。介入的な治療、曝露または処置

は実施されなかったため、この研究は Institutional Review Board による評価およびインフォームド・コンセントの要件の対象とはならなかった。

3.結果

3.1.概要

2022年2月28日までに、FDAはAd.26.COVS.2の感染後に発生したTEEの報告3790件(重篤および非重篤[11])を特定した(表1)。年齢の中央値は56歳(四分位範囲44-66)であり、1938人(51.1%)が女性であった。VAERSフォームで報告された発症までの期間の中央値は、ワクチン接種の12日後であった(四分位範囲3-28)。大半の症例(2892例[76.3%])が重篤であり、そのうち421例が死亡した。

表1

Ad.26.COVS.2 ワクチン接種後の患者の人口統計学的特性および血栓塞栓イベントの特徴(VAERS 概要 2021年2月27日 2022年2月28日)

年齢[a](歳)	
<i>n</i>	3157
平均値(標準偏差)	55.3(16.3)
中央値(四分位範囲)	56(44-66)
性別	
女性	1938(51.1%)
男性	1646(43.4%)
報告されていない	206(5.4%)
人種	
白	1966(51.9%)
黒色	305(8.0%)
混血	101(2.7%)
他の人種	93(2.5%)
報告されていない	1325(35.0%)
民族	
非ヒスパニック系	1910(50.4%)
ヒスパニック系	222(5.9%)

年齢[a](歳)	
報告されていない	1658(43.7%)
発症までの時間[b](日)	
<i>n</i> 型	3043
平均値(標準偏差)	29.7(51.0)
中央値(四分位範囲)	12(3-28)
重篤性[c]と報告された転帰	
重篤なもの	2892(76.3%)
入院	1965(51.9%)
生命を脅かすもの	841(22.2%)
死亡	421(11.1%)
永続的な障害	398(10.5%)
入院期間の延長	21(0.6%)
先天奇形	7(0.2%)
回復した[d]	
なし	1968(51.9%)
不明	1124(29.7%)
あり	698(18.4%)
妊娠期	20(0.8%)
ワクチン接種後に最も多くみられた基本語[e]	
血栓症	1215(32.1%)
肺塞栓症	777(20.5%)
深部静脈血栓症	695(18.3%)
呼吸困難	667(17.6%)
抗凝固療法	646(17.0%)
頭痛	627(16.5%)
四肢痛	623(16.4%)
脳血管障害	602(15.9%)
超音波ドブラ異常	408(10.8%)
胸痛	399(10.5%)

年齢[a](歳)	
ワクチン接種前によくみられた基本語[e]	
既往症の報告なし	1676(44.2%)
高血圧	913(24.1%)
高脂血症	349(9.2%)
肥満	294(7.8%)
糖尿病	272(7.2%)
胃食道逆流症	251(6.6%)
うつ病	231(6.1%)
2型糖尿病	223(5.9%)
喘息	211(5.6%)
不安	186(4.9%)

[別のウィンドウで開く](#)

[a]633 件の報告で年齢が不明であった。

[b]VAERS フォームで報告された症状発現までの期間。747 年の値では発現時期が不明であった。

[c]重篤(Serious):死亡に至ったもの、生命を脅かす副作用、入院もしくは入院期間の延長、永続的もしくは顕著な障害/無能力、または先天異常/先天異常として報告された事象。【11】これらの名称は報告者の情報によって定義される。重篤な基準は互いに排他的ではない。

[d]回復の状態は報告時点での報告者の情報(「はい」、「いいえ」、「不明」)によって定義され、患者が後に死亡したのか永続的な障害となったのかを反映しない場合もある。

[e]基本語は医学的に確認された診断名ではなく、互いに排他的ではない。

半数を超える報告(1968 件;51.9%)で患者が回復しなかったとされた。12 件の報告(0.3%)には同時接種ワクチンが記載されていた(データは示されていない)。ワクチン接種後に最も多くみられる基本語(PT),すなわち TEE に関連して報告される臨床用語を表に示す。注目すべきことに、一部の用語は有害事象ではないが、凝固障害イベントに関連する放射線学的評価または治療に関するものである。この表には、VAERS フォームで報告されたワクチン接種前の最も頻度の高い基本語(既往歴)も記載している。TEE の報告のほぼ半数(1676 件;44.2%)では、既往症が記載されていなかった。既往症を列挙した報告の中で最も多くみられたのは、高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病であった。MedDRA 基本語(PT)は医学的に確認された診断名ではない。

3.2.徹底的なレビュー

重複症例を統合し、不十分な情報による報告を削除した後、検索戦略により 2021 年 2 月 27 日から 2021 年 5 月 25 日までに米国で報告された 18-64 歳の患者における TEE の重篤症例 546 例[11]が特定された。患者の年齢中央値は 51 歳(四分位範囲 41-59)であり、310 人(57%)が女性であった。TEE の最初の徴候または症状が発現するまでの期間の中央値は、ワクチン接種の 9 日後であった(四分位範囲 4-17)。少数の患者(97

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

人;17.8%)が回復したと報告されたが、半数近く(271人;49.6%)は回復しなかった。残りの症例(178例;32.6%)については、回復状況が不明であった。

最も多くみられた TEE は静脈血栓症であり(288例;52.7%),次いで動脈血栓(178例;32.6%),混合型(37例;6.8%),および特定不能(43例;7.9%)であった。最も多くみられた臨床症状は、肺塞栓症(PE)(195例;35.7%),深部静脈血栓症(DVT)(141例;25.8%),脳血管障害(131例;24.0%),および心筋梗塞(54例;9.9%)であった(相互排他的ではない)。約3分の1の患者(169人;31%)で複数の部位に血栓が認められた(例、両側性の DVT および両側性の PE,心筋梗塞および肺塞栓症)。血栓の管理には、抗凝固薬、血栓溶解薬、血栓除去術、肢切断術などがある。注目すべきことに、我々の検索結果には、以前に報告されている脳静脈洞血栓症を含む TTS の報告も含まれていた。[5],[6]

放射線学的検査および臨床検査は様々であった。399例(73.1%)には、CT 血管造影(CTA)(247例;45.2%)、超音波検査(104例;19.0%)、MR アンギオグラフィーまたは静脈造影(63例;11.5%)など、少なくとも1つの確認検査が含まれていた;検査は相互に排他的ではない。血小板減少症(血小板数が 150~000/ μ l 未満)が 63 件(11.5%)で記録され、PF4 抗体が 25 件(4.6%)で記録された。フィブリノーゲンの最下点と D-ダイマーのピークの測定値が少数であったため、意味のある解析はできなかった。

危険因子に関する入手可能な情報は、量と質の両面で様々であった。虚血の既存の危険因子(例、冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、または高脂血症)が 198 件(36.3%)の記録に記録されていた一方で、110 件(20.1%)の記録では、患者に虚血の危険因子がないことが明記されていた;残りの記録では、この危険因子に関する情報は提供されなかった。同様に、78 件(14.3%)の記録が肥満に言及しており、70 件(12.8%)では肥満でないことが確認され、残りの記録には肥満に関するコメントは含まれていなかった。その他の危険因子については、報告数は少なかった。経口避妊薬や閉経期のホルモン療法(47 例),悪性腫瘍(25 例),長期の飛行機旅行やその他の旅行(17 例),最近の手術(14 例),遺伝性の血栓形成傾向(12 例),後天性の血栓形成傾向(6 例),妊娠(6 例)などである。4 人は血栓が生じる前の 100 日間にヘパリンの投与を受けており、67 人は血栓の徴候または症状の発現後に投与を受けていた。少数の記録には先行する COVID-19 感染症に関する情報が含まれていた。126 例(23.1%)の記録には血栓症発症前 1 カ月以内の感染に関する記録が含まれ(14 例[yes]および 112 例[no]),62 の記録(11.4%)には患者が過去に SARS-CoV2 の検査で陽性となったことがあるか否かが示されていた(24 例[yes]および 38 例[no])。

概括評価と詳細なレビューの両方において、医学的レビューにより重度の TEE がいくつか特定され、その中には肺性心を伴うまたは伴わない両側性、鞍状、またはその他の広範な肺塞栓症(例、全葉の肺動脈分枝への広範な浸潤を伴う鞍状塞栓症、左右の主肺動脈における肺塞栓症)、右室血栓、またはその他の重度の血栓負荷(例、内頸静脈、鎖骨下静脈、体軸静脈および腕静脈に及ぶ上肢血栓;外腸骨静脈、総大腿静脈、大腿静脈、膝窩静脈、後脛骨静脈、腓骨静脈および腓腹筋静脈に及ぶ下肢血栓)の症例が含まれていた。血栓は血小板減少の有無にかかわらず発生した。内科的管理は上述の通りであった。

3.3.報告率とデータマイニング

EUA[1]の日付から2022年2月28日までに、米国の成人に対してAd.26.COV2.Sが約18,349,015回接種された。[16]大まかな報告率は、Ad.26.COV2.Sの投与100,000回当たり約20.7例であった。

Janssen 新型コロナウイルス感染症ワクチン社を対象とした経験的なベイズのデータマイニングにより、いくつかの重要な基本語(PT)が不均衡に報告されていることが明らかにされた[14],[15]。TEEの臨床症状については、データマイニングにより以下の項目で高値が示された:脳血栓症、脳静脈洞血栓症、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、末梢動脈塞栓症、肺塞栓、肺動脈血栓症、表在静脈血栓症、血栓除去術、血小板減少、血栓、血小板減少を伴う血栓症候群、横断性静脈洞血栓症。さらに、TEEの評価に関連する以下の臨床検査およびX線検査でも検査値の上昇が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮、脳血管造影異常、肺血管造影異常、血中フィブリノーゲン減少、頭部CT異常、胸部CT異常、フィブリンDダイマー増加、ヘパリン起因性血小板減少検査陽性、頭部MRI異常、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、超音波ドプラ異常、静脈波図異常この値の上昇は、Ad.26.COV2.S以降に報告されたこれらの臨床用語および臨床検査用語の頻度が、他のワクチンおよび他のPTと比較して、予想された頻度の少なくとも2倍であったことを示している。

4.考察

血小板減少症の有無にかかわらず TEE に関する理解を深めるために、Ad.26.COV2.S ワクチン接種後に VAERS に報告された TEE をレビューして要約した。承認後最初の1年間に、Ad.26.COV2.S が18,439,105回接種された。[16]標準化された質問票を用いて VAERS で特定された症例に基づくと、3790例を観察した場合の全体的な粗報告率は、Ad.26.COV2.S の100回接種100回当たり約20.7例であった。動脈イベントと静脈イベントの両方を対象とした我々の解析方法と一般的な受動的サーベイランスの限界を考慮すると、リスクを推定することは不可能である。しかしながら、状況を考慮すると、静脈血栓塞栓症の年間発生率は1000人当たり約1-2人(または100人当たり100-200人)である。[12],[17]

この知見は、重度の血栓負荷(複数の部位の血栓を含む)およびまれな部位の血栓について、ときに注目に値するものであった。Ad.26.COV2.S ワクチン接種後のTTS[5],[6]および免疫性血小板減少症[18]は以前から報告されている。このワクチンのファクトシートが更新され、TTSに関する警告[3]が追加されたほか、免疫性血小板減少症がPost Authorization Experienceに記載されている。[3]TTSの際立った特徴は「異常な部位」に血栓が生じることであるが、American Society of Hematology(ASH)も、この病態には「あらゆる静脈または動脈血栓症(しばしば脳または腹部)」が関与している可能性がある」と述べている。【19】

鞍状栓子および他の重度の血栓量を含む TEE に関連する合併症および死亡のために、これらの知見は重要であると我々は考えている。Ad.26.COV2.S の接種後に発生した TEE の安全性に関する懸念が、TTS/VITT の範囲を超えているかどうかは不明である。TEE で注目すべき症例の中には、TTS/VITT の診断基準(臨床的特徴

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

に加えて血小板数低値±確定的な PF4 抗体)を満たしたのもあったが、他の症例はそのような基準を満たさず、大多数の症例で診断情報が欠落していた。

TTS が「一般的な」部位に発生する TEE または TTS/VITT の診断基準を満たさない TEE の顕著な症例と完全に異なるのか、あるいは Ad26.COVS.2 ワクチン接種後に共通の病態生理学的機序に基づく凝固亢進のスペクトラムがみられるのかは、まだ不明である。この疑問に答えるためには、電子医療記録データを活用した大規模な集団研究や機序研究など、さらなる研究が必要である。しかしながら、重篤な有害事象のリスクがあることから、初回および追加接種では Ad.26.COVS.2 よりも mRNA COVID-19 ワクチンの方が優先接種対象として推奨されており、米国では Ad.26.COVS.2 の接種率が低いいため、このような研究は実施できない可能性がある。【20】

全体として、VAERS フォームで報告された症状発現までの期間の中央値は、ワクチン接種の 12 日後であった。しかし、集中的なレビューのために選択されたサブセットでは、TEE の最初の徴候または症状が発現するまでの期間の中央値は 9 日であった。この差は、サブセットの方が症例の重篤度が高く、欠測値の割合が低いことに起因している可能性がある。

研究全体と徹底的なレビューでは、回復した患者(18.4%vs 17.8%),回復しなかった患者(51.9%vs 49.6%),状態が不明であった患者(29.7%vs 32.6%)の割合が同程度であったことが確認された。全体的な研究では全ての TEE 症例が対象とされ、サブセットでは重篤な報告のみが対象とされたため、この知見はいささか意外である。

TTS/VITT に関する ASH のウェブページ[19]には、「VITT が除外されるまで、または別の妥当と思われる診断が下されるまで、ヘパリン使用は避けること」と記載されている。VITT に対して推奨される精密検査[19]には、PF4 抗体検査およびその他の臨床検査が含まれるが、検査結果が出る前に治療を開始してもよい。今回のレビューでは対象者数が少なかったため、TEE 発症後のヘパリン使用が ASH の声明の影響を受けたのか、ワクチンに関する推奨の保留の影響を受けたのかを評価することはできなかった。【7】

この研究にはいくつかの限界がある。我々のレビューでは、たとえ病院の記録が入手できたとしても、現在の疾患と過去の病歴に関する記録にはかなりのばらつきがあった。人員不足と医療従事者への深刻な負担により、詳細な情報を提供する能力が制限された可能性が高い。報告者が DVT は原因不明であると述べ、関連する陰性結果を明示的に列挙することはまれであった(例、「最近のフライトはない、最近の不動状態はない、経口避妊薬はない」)。多くの場合、危険因子に関する情報が得られなかったため、そのような特徴は評価できなかった。ここで強調しなければならないのは、「証拠の欠如」が「証拠の欠如」を意味するわけではないということである。例えば、PF4 抗体または第 V 因子 Leiden 変異の記録がないことは、患者にこれらのマーカーが欠如していたことを意味するのではなく、むしろ入手可能な記録からそれらに関する情報が得られなかったことを意味する。同様に、患者が肥満であったと述べた記録は全体のわずか 14%であったが、米国の成人人口における肥満の有病率は 42%である。[21]この知見は、本レビューの対象集団に大きな偏りがあるか、肥満(および可能性の高い他の危険因子)に関する記録が不完全であったことを示唆している。さらに、データマイニングで得られた知見にはいくつかの限界があり、因果関係を示唆するものではない。むしろ、これらの知見は「仮説生成的」とみなされるべきである。【14】

我々はこの集中的なレビューを、EUA の下でワクチンが入手可能になってから最初の 3 カ月間に 18-64 歳の人々に生じた重篤な[11]米国の報告に限定した。静脈イベント[12]および動脈イベント[13]の背景リスクは年齢とともに上昇するため、65 歳以上の患者を含めることで潜在的な徴候が不明瞭になる可能性がある。将来の評価には、追加の年齢群と様々な背景リスクを有する他の部分集団が含まれる可能性がある。さらに、患者が最近 COVID-19 に感染したかどうか、または過去に検査で陽性となったことがあるかどうかを示した記録もほとんどなかった。COVID-19 は凝固障害と関連することが知られているため、TEE の今後の解析では、理想的には最近または過去の感染についてより完全な情報を含めるべきである[22],[23],[24]。

VAERS の強みには、全国的な範囲、規模、適時性、認可前の試験では観察されなかった事象を検出する能力、特別な集団におけるサーベイランスなどがある。[9]EUA[1]は製造業者と臨床医に対する報告義務を規定しているが、VAERS のような受動的サーベイランスシステムには、過少報告、刺激的報告(stimulated reporting),不完全な情報、投与回数に関する不十分なデータ、直接的かつバイアスのない比較群の欠如など、多くの制限がある。[9],[10]以上のような限界があるため、自発報告のみに基づいてワクチンと有害事象との因果関係を検証することは通常不可能である。しかしながら、VAERS のデータは、ワクチンに起因する可能性のある一連の有害事象を記述するため、また疫学研究で検証可能な仮説につながると考えられる人口統計学的特性および臨床的特性の予想外のパターンを探索するために用いられている。[25]FDA と CDC は、請求データまたは電子医療記録データを用いて、大規模な集団ベース研究による積極的サーベイランスも実施している。集団ベースのデータソースには、FDA Biologics Effectiveness and Safety System,[26]Center for Medicare and Medicaid Services databases,[27]および CDC Vaccine Safety Datalink などがある。【28】

5. 結論

FDA は、製造業者から提出された安全性データのレビューに加え、能動的サーベイランスと受動的サーベイランスの両方を通じて、COVID-19 ワクチンの承認後の安全性を継続的にモニタリングしてきた。Ad.26.COV2.S 感染後の TEE の推定粗率は、TEE のバックグラウンド率を上回らなかった。質的には、重度の血栓負荷(複数部位の血栓を含む)および異常な部位の血栓を特徴とする印象的な TEE 症例が認められた。Ad.26.COV2.S の接種後に発生した TEE の安全性に関する懸念が、TTS/VITT の範囲を超えているかどうかは不明である。入手可能な安全性情報に基づき、ワクチン接種者向けのファクトシートが改訂され、Post Authorization Experience に「静脈血栓塞栓症(血小板減少の有無は問わない)」が含められた。【3】FDA は、Ad.26.COV2.S.

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

倫理声明

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

この研究は、ルーチンのワクチン安全性活動および公衆衛生サーベイランスの一環として実施された。治験審査委員会の承認は不要であった。データは匿名化され、患者のインフォームドコンセントは不要であった。

謝辞

著者らは、本論文の批判的レビューを行ってくれた Dr.Hector イスリエタ、Dr.Manette Niu、Dr.Deborah Thompson、Dr.Jawahar Tiwari に感謝する。

付録 A.

A.1 重篤な有害事象である TEE の intensive review により収集された臨床データ(2021 年 2 月 27 日 2021 年 5 月 25 日)

A.1.1.人口統計学的特性および報告データ

- 年齢、性別、人種/民族
- 血液凝固事象の最初の徴候または症状(例、頭痛、呼吸困難、腫脹、腹痛)が発現するまでの時間
- 報告されたアウトカム

A.1.2.血栓の特徴

- 血栓の種類:静脈、動脈、混合、不明
- 血栓の解剖学的位置(相互に排他的ではない):下肢/骨盤、肺、冠動脈(心筋梗塞)、中心静脈洞、腹腔内、脳血管障害、その他

A.1.3.診断的評価

- 実施される検証的試験:コンピュータ断層撮影(CT)、CT 血管造影、心エコー、ソノグラム、磁気共鳴(MR)イメージング、MR 血管造影など。
- 臨床検査:血小板数(最低値を含む)、PF4 抗体、フィブリノーゲン(最低値を含む)、D ダイマー(ピークを含む)

A.1.4.危険因子

- COVID-19:COVID+ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法、抗原検査、またはその他の検査の既往
- COVID-19:凝固イベント前 1 カ月以内の COVID+
- 血栓発生後のヘパリン曝露
- 凝固イベント発生前 100 日以内のヘパリン投与
- 虚血/心血管系危険因子(冠動脈疾患、高脂血症、高血圧、糖尿病、肥満)の既往
- 凝固イベント前 2 週間以内の不動状態または長時間の移動(4 時間を超える)

- 悪性腫瘍
- モノクローナル抗体
- 経口避妊薬または他のホルモン療法
- 妊娠:現在または凝固イベント発生前 6 週間以内
- 喫煙
- 凝固イベント前 3 カ月以内の手術または外傷
- 栓虫病:遺伝性または後天性
- その他

備考

Woo EJ, Mba-Jonas A, Thomas A, et al. Thromboembolic events after Ad.26.COV2.S 新型コロナウイルス感染症 ワクチン: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. 薬剤疫学 2022;1-8. doi:10.1002/pds.5523 [PMC 無料記事] [PubMed] [CrossRef]

参考文献

1. U.S. Food & Drug Administration . Emergency use authorization letter for Janssen COVID-19 vaccine. Accessed July, 2022. <https://www.fda.gov/media/146303/download>
2. Oliver SE, Gargano JW, Scobie H, et al. The advisory committee on immunization Practices' interim recommendation for use of Janssen COVID-19 vaccine - United States, February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(9):329-332. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. U.S. Food & Drug Administration . Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency use authorization (EUA) of Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed July, 2022. <https://www.fda.gov/media/146304/download>
4. U.S. Food & Drug Administration . FDA Briefing Document: Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. Accessed July, 2022. <https://www.fda.gov/media/146217/download>
5. See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, march 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-2456. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. See I, Lale A, Marquez P, et al. Case series of thrombosis with thrombocytopenia syndrome following COVID-19 vaccination—United States, December 2020–August 2021. *Ann Intern Med.* 2022;175(4):513-522. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. U.S. Food & Drug Administration . Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. Accessed July, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>
8. U.S. Food & Drug Administration . FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review. Accessed July, 2022. <https://www.fda.gov/news->

[events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough](#)

9. Zhou W, Pool V, Iskander JK, et al. Surveillance for safety after immunization: vaccine adverse event reporting system (VAERS) United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ.* 2003;52(1):1-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine.* 2015;33(36):4398-4405. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Code of Federal Regulations 600.80; Title 21: Food And Drug Administration, Department Of Health and Human Services, Subchapter F Biologics, Part 600 Biological Products General, Subpart D - Reporting of Adverse Experiences. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm?fr=600.80>; Accessed January 9, 2022
12. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-593. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke Statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical Bayes screening for multi-item associations. Proceeding of the conference on knowledge discovery and data; ACM Press; 67–76. [[Google Scholar](#)]
15. Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf.* 2002;25:381-392. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. CDC . COVID data tracker: CDC, 2021. Accessed July, 2022. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations>
17. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4(19):4693–4738. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Woo EJ, Dimova RB. Thrombocytopenia after ad.26.COVID.19 vaccine: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine.* 2022;40(31):4116-4120. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia . Accessed 27 July, 2022. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
20. CDC . Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. Accessed 27 July, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#considerations-Janssen>
21. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief.* 2020;360:1-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel

- coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-1424. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Hippensteel JA, Burnham EL, Jolley SE. Prevalence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(3):e134-e137. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995-2002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in US infants. *N Engl J Med.* 2014;370(6):503-512. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. FDA Biologics Effectiveness and Safety System . Accessed 27 July, 2022. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/cber-biologics-effectiveness-and-safety-best-system>
27. Centers for Medicare & Medicaid Services . Medicare program—general information. Accessed July 27, 2022. <https://www.cms.gov/medicare/medicare-general-information/medicaregeninfo>
28. Vaccine safety datalink . Accessed July 27, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html>

Articles from Pharmacoepidemiology and Drug Safety are provided here courtesy of **Wiley-Blackwell**