

## COVID-19 ワクチンに関する提言

### (第3版)

#### はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大が進む中、わが国でもファイザーの COVID-19 ワクチン (コミナティ筋注) が 2021 年 2 月 14 日に薬事承認され、2 月 17 日から医療従事者へ、4 月 12 日から高齢者への接種が始まりました。 5 月 21 日にはモデルナの COVID-19 ワクチンモデルナ筋注とアストラゼネカのバキスゼブリア™筋注が薬事承認され、モデルナのワクチンは 5 月 24 日から大規模接種会場で接種が開始されました。

ワクチンはこれまで多くの疾病の流行防止と死亡者の大幅な減少をもたらし、現在もたくさんの方の感染症の流行を抑制しています。COVID-19 の感染拡大防止に、ワクチンの開発と普及が重要であることは言うまでもありません。一方で、ワクチンは感染症に罹患していない健常人や基礎疾患のある人に接種することから、きわめて高い安全性が求められます。パンデミックのためにワクチン導入の緊急性だけが優先され、安全性の確認がおろそかになってはなりません。

わが国の予防接種に関する基本的な計画<sup>1)</sup>では、①ワクチンで予防できる疾患はワクチンで予防すること、および②施策の推進にあたって科学的根拠にもとづき評価することが定められています。本提言は、日本感染症学会会員ならびに国民の皆様へ、現在接種が開始されている COVID-19 ワクチンに関して、その有効性と安全性に関する科学的な情報を提供し、それぞれが接種の必要性を考える際の参考としていただくためのものです。内容については、COVID-19 ワクチンの国内外における状況の変化に伴い、随時更新してゆく予定です。

#### 1. 現在の開発状況

世界で多数の COVID-19 ワクチンの開発が進んでいますが、現時点での国内外のおもなワクチンを表 1 に示します。海外では、mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンの開発が先行しており、わが国はファイザー、モデルナ、アストラゼネカ各社のワクチンが承認されています。 わが国でも従来の不活化ワクチンや組換えタンパク質ワクチンを含めてさまざまな方法によるワクチン開発が進んでおり、すでに臨床試験が開始されたものもみられます。この他に、海外では中国の不活化ワクチン・ウイルスベクターワクチン、ロシアのウイルスベクターワクチンの接種が進んでいます。

表1 COVID-19 ワクチンの開発状況

国	企業／アカデミア	ワクチンの種類	進行状況
米独	ファイザー／ビオンテック	mRNA	海外：米・英・EU等で接種開始 国内：薬事承認（2021/2/14）
米	モデルナ	mRNA	海外：米で接種開始 国内：薬事承認（2021/5/21）
英	アストラゼネカ／オックスフォード	ウイルスベクター	海外：英で接種開始 国内：薬事承認（2021/5/21）
米	ジョンソンエンドジョンソン	ウイルスベクター	海外：米で接種開始 国内：承認申請（2021/5/24）
仏	サノフィ	組換えタンパク（GSKの ジュバント AS03 を使用） <sup>a</sup> mRNA <sup>b</sup>	<sup>a</sup> 第Ⅲ相臨床試験予定。2021 年第 4 四 半期に実用化の見込み <sup>b</sup> 2021 年 3 月から第 I / II 相臨床試験を 実施中
米	ノババックス	組換えタンパク質	海外：米英で第Ⅲ相臨床試験、米英欧で 2021 年第 3 四半期に申請予定 国内：武田薬品が製造販売予定、治験中
日本	塩野義／感染研／UMN ファーマ	組換えタンパク質	国内：第 I / II 相臨床試験
日本	アンジェス阪大／タカラバイオ	DNA	国内：第 II / III 相臨床試験
日本	第一三共／東大医科研	mRNA	国内：2021 年 3 月から臨床試験
日本	KM バイオロジクス／東大医科研／ 感染研／基盤研	不活化（従来型）	国内：2021 年 3 月から臨床試験
日本	ID ファーマ／感染研	センダイウイルスベクター	国内：2021 年 10 月以降に臨床試験 開始予定
日本	エリクサジェン・セラピューティッ クス／藤田医科大学	mRNA	国内：2021 年 5 月から第 I / II 相臨床 試験開始

厚生労働省ホームページ [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00223.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html)  
から引用（一部改変） およびプレスリリースから追加

## 2. ワクチンの作用機序

### 1) 生ワクチンと不活化ワクチン

ワクチンとは、病原体特異的な免疫を獲得させるために投与する弱毒化または死滅させた病原体および病原体の成分を含む生物学的製剤の一種です。特異的な免疫というのは、標的とした病原体だけに有効な免疫という意味です。弱毒化した病原体を用いるものを生ワクチン、死滅させた病原体や病原体の成分を用いるものを不活化ワクチンと呼んでいます。この他に、感染性のあるウイルスベクターを用いたワクチンも開発されています。現在使用中または開発中の COVID-19 ワクチンには、不活化ワクチンまたはウイルスベクターワクチンが多くみられますが、生ワクチンの開発も行われています。

これまでの不活化ワクチンに用いられた病原体の成分は、タンパク質や多糖体が主体でしたが、COVID-19 ワクチンでは、mRNA（メッセンジャーRNA）、DNA などの核酸が用いられています。核酸ワクチンやウイルスベクターワクチンは迅速に実用化できる利点が

あり、緊急性が求められるパンデミックワクチンの方法として有用です。

## 2) mRNA ワクチンの作用機序

mRNA は、人体や環境中の RNA 分解酵素で簡単に破壊されるため、構造の改変・最適化をしたのち、分解を防ぐために脂質でできた脂質ナノ粒子 (lipid nanoparticle, LNP) で包んでカプセル化しています<sup>2)</sup>。また、この LNP によって、人の細胞内に mRNA が取り込まれやすくなります。mRNA ワクチンは筋肉内注射で投与されますが、筋肉細胞や樹状細胞という免疫担当細胞の中で mRNA を鋳型としてタンパク質が作られ、生成されたタンパク質の一部がリンパ球に提示され、免疫応答が起こります<sup>3)</sup>。また、mRNA 自体が自然免疫を刺激する働きもあり、免疫誘導を促進します。

ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンはいずれもスパイクタンパク質の遺伝子全体を用いており、mRNA ワクチン接種によって抗原提示細胞でスパイクタンパク質が生成され、結果的に生体内にスパイクタンパク質に対する特異抗体が誘導されます。新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) がヒトの細胞内に侵入するためにはヒト細胞上のアンジオテンシン転換酵素 2 (ACE2) と結合することが必要ですが、ワクチンによって誘導されたスパイクタンパク質に対する特異抗体は、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻止すると考えられます。mRNA ワクチンの臨床試験はすでに HIV 感染症や各種のがんワクチンなどでも行われてきましたが<sup>2)</sup>、ヒトに実用化されたのは今回が初めてです。

## 3) ウイルスベクターワクチンの作用機序

ウイルスベクターワクチンとは、アデノウイルスなど感染力のあるウイルスに特定の遺伝子を組み込み人体に投与するものです。すでに先天性の代謝疾患や癌の治療に応用されており、感染症の領域でもエボラ出血熱のワクチンとして海外で実用化されています。mRNA ワクチンと同様に、ヒトの細胞内で遺伝子からタンパク質が合成され、免疫応答が起こります<sup>4)</sup>。

ベクター (運び屋) としてのウイルス自体には病原性はありませんが、人体内で複製されて増殖するものと、複製されず人体内で増殖できないものがあります。アストラゼネカのウイルスベクターワクチンはチンパンジーアデノウイルス、ジョンソンエンドジョンソンのワクチンはアデノウイルス 26 を用いたもので、人体内で複製できません<sup>5)</sup>。ベクターに SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の遺伝子全体を組み込んであり、スパイクタンパク質に対する免疫が誘導されます。ただし、ベクターであるウイルス自体に対して免疫応答が起こり、中和抗体が生成されると再接種での効果が低下する可能性があります。

## 3. ワクチンの有効性

### 1) 有効性の評価方法

ワクチンの有効性の評価方法には次の 3 つがあります。

#### ① 免疫原性 (immunogenicity)

被接種者の血清中の抗体のレベル (抗体価) が感染や発症を防ぐレベルに達した人の割合で評価します。ワクチンで誘導される免疫には液性免疫と細胞性免疫がありますが、測定の容易な液性免疫が評価に用いられています。

② 臨床試験での有効率 (efficacy)

接種群と対照 (コントロール) 群との発症率の差を比較します。重症化率、致命率、無症状者を含めた感染率を指標とすることもあります。

③ 実社会での有効率 (effectiveness)

多くの接種対象者にワクチンが普及したあと、目的の感染症が実際にどのくらい減少したかを評価します。接種が進んだ COVID-19 ワクチンでは、実社会での有効率がすでに報告されています。

2) 臨床試験における免疫原性

a) ファイザーのコミナティ筋注

添付文書に記載された国内第 I / II 相試験の免疫原性 (中和抗体価) の結果を表 2 に示します。2 回目接種後のウイルスの感染性を 50% 中和する抗体価で評価しています。海外における第 I 相試験 (16 歳以上) では 2 回目接種後 14 日目の中和抗体価が、18~55 歳で 163、65~85 歳で 206 でしたが<sup>6)</sup>、それに比べて高い中和抗体価を示しています。

抗体陽転率はファイザーからは公開されていませんが、変異したスパイクタンパク質を発現させたウイルス様粒子 (virus-like particle, VLP) を用いた中和抗体測定系によるわが国の報告では、初回接種後 57.1% (60/105)、2 回接種後 99.0% (104/105) の陽転率がみられています<sup>7)</sup>。

16 歳以上と同一のワクチンを用いた 12~15 歳の免疫原性については海外の臨床試験で評価されていますが、中和抗体価の幾何平均値が 16~25 歳に比べて 1.76 倍高く、良好な免疫原性がみられています<sup>8)</sup>。

わが国の臨床試験では初回接種後の中和抗体価が公表されていませんが、海外で行われたファイザーのワクチンの第 I 相臨床試験では、初回接種後 21 日目と 2 回目接種後 14 日目の抗体価が比較されています<sup>6)</sup>。それによると、スパイクタンパク質に結合する抗体価は、65 歳以上では、それぞれ 329 U/mL と 6,014 U/mL、中和抗体価はそれぞれ 12 と 206 であり、2 回接種後に高い抗体価が誘導されることが示されています。55 歳未満でも同様の違いがみられています。

表 2 ファイザーのコミナティ筋注 国内第 I / II 相試験における免疫原性 (中和抗体価)

		人数	幾何平均抗体価 <sup>a</sup> (95%CI)	幾何平均上昇倍率 <sup>b</sup> (95%CI)
接種群	全年齢	116	524.5 (459.7-598.4)	51.5 (45.2-58.7)
	20~64 歳	94	570.7 (497.6-654.5)	55.8 (48.7-63.9)
	65~85 歳	22	365.6 (254.6-525.0)	36.6 (25.5-52.5)
対照群	全年齢	40	10.6 (9.8-11.4)	1.1 (1.0-1.1)

<sup>a</sup>2 回目接種後 1 か月、<sup>b</sup>2 回目接種後 1 か月 / 1 回目接種前、CI: 信頼区間

b) モデルナの COVID-19 ワクチンモデルナ筋注

添付文書に記載された国内第 I / II 相試験の免疫原性 (中和抗体価) の結果を表 3 に示します。2 回接種後の中和抗体価は、海外で行われた臨床試験における結果<sup>9)</sup>とほぼ同等です。また抗体陽転率は 100% であり、高い免疫原性が示されています。

海外のモデルナのワクチンの第 I/II 相臨床試験によると、初回と 2 回目の接種後の中和抗体価は、55 歳未満でそれぞれ 184 と 1,733、55 歳以上で 160 と 1,827 と 2 回接種後に高い抗体価が誘導されることが示されています。

表 3 COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 国内第 I/II 相試験における免疫原性（中和抗体価）

		人数	幾何平均抗体価 <sup>a</sup> (95%CI)	幾何平均上昇倍率 <sup>b</sup> (95%CI)	抗体陽転率 <sup>c</sup>
接種群	全年齢	146	1731.1 (1579.0-1897.8)	21.7 (19.8-23.8)	100%
	20～64 歳	97	1727.4 (1549.0-1926.5)	21.6 (19.4-24.1)	100%
	65 歳以上	49	1738.3 (1459.9-2069.8)	21.8 (18.3-25.9)	100%
対照群	全年齢	49	79.9 (79.9-79.9)	1.0 (1.0-1.0)	0%

<sup>a</sup>2 回目接種後 1 か月、<sup>b</sup>2 回目接種後 1 か月/1 回目接種前、<sup>c</sup>抗体価が検出限界 (LOD) 又は定量下限 (LLOQ) 未満から LOD 又は LLOQ 以上へ変化した被験者の割合、又は、ベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合  
CI: 信頼区間

### c) アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注

審査報告書に記載された国内第 I/II 相試験の免疫原性（偽型ウイルスを用いた中和抗体価）の結果を表 4 に示します。いずれの年齢層でも中和抗体価が初回接種後より 2 回目接種後で上昇していますが、mRNA ワクチンに見られた初回接種後と 2 回目接種後での抗体価の大きな違いはありません。海外の臨床試験では、初回と 2 回目の接種後の中和抗体価は、18～64 歳でそれぞれ 65.4 と 185.7、65 歳以上で 37.1 と 109.6 でした<sup>10)</sup>。国内試験の結果は海外の結果とほぼ同等ですが、国内臨床試験では、70 歳以上の 2 回目接種後の中和抗体価は 70 歳未満に比べて低くなっています。

国内臨床試験における偽型ウイルスを用いた中和抗体応答率は 18～55 歳で 67.5%、56 歳以上が 57.0%とやや低い結果でした。ただし医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が公開している申請書類にある海外臨床試験の結果では、スパイクタンパク質 RBD (レセプター結合ドメイン) に結合する抗体の応答率は 99.1%であり、実ウイルスを用いて測定した中和抗体応答率は 99.4%<sup>10)</sup>とされていることから、測定方法の違いによるものと考えられます。

また、18～55 歳では接種間隔が 6 週未満のときより 12 週以上の方が、2 回接種後のスパイクタンパク質結合抗体価が 2.32 倍高いという報告があります<sup>11)</sup>。この傾向は 56 歳以上ではみられていません。このことを反映して、わが国の添付文書では、接種間隔は 4～12 週と広く定められており、最大の効果を得るためには 8 週以上の間隔をおいて接種することが望ましいと記載されています。

表 4 アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注 国内第 I/II 相試験における免疫原性 (偽型ウイルスを用いた中和抗体価)

接種群	年齢	人数	幾何平均抗体価 (95%CI)	幾何平均抗体価(95%CI)	中和抗体 応答率 <sup>b</sup>
			初回接種後 28 日	2 回目 <sup>a</sup> 接種後 28 日	
接種群	全年齢	160-166	55.0 (45.9-66.0)	98.0 (82.4-116.5)	-
	18～55 歳	75-80	67.3 (50.7-89.2)	107.3 (84.2-136.7)	67.5%
	56～69 歳	56-58	44.6 (33.3-59.8)	101.5 (74.3-138.5)	57.0%
	70 歳以上	28-29	49.1 (32.9-73.3)	70.2 (45.6-108.1)	
対照群	全年齢	58-59	20.6 (19.5-21.7)	20.0 (-)	0%

<sup>a</sup>4 週間隔、<sup>b</sup>偽型ウイルスを用いた中和抗体が接種前から 4 倍以上の上昇した割合

### 3) 臨床試験における有効性 (efficacy)

ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンでは、第 III 相臨床試験の中間報告が発表され、**16 歳以上**で有効率 90%以上という優れた成績がみられています<sup>12,13)</sup>。アメリカ食品医薬品局 (FDA) は、COVID-19 ワクチンを承認する条件として、有効率 50%以上、最低でも 30%以上という条件を提示していましたが<sup>14)</sup>、それを上回る有効率がみられたことは素晴らしい成果です。ちなみに同じ呼吸器感染症の不活化ワクチンであるインフルエンザワクチンの 65 歳未満の成人での有効率が 52.9% (2015/16 シーズン) と報告<sup>15)</sup>されていることを考えると、予想以上の結果です。

なお、ワクチンの有効率 90%というのは「90%の人には有効で、10%の人には効かない」もしくは「接種した人の 90%は罹らないが、10%の人は罹る」という意味ではありません。接種群と非接種群 (対照群) の発症率を比較して、「非接種群の発症率よりも接種群の発症率のほうが 90%少なかった」という意味です。発症リスクが、0.1 倍つまり 10 分の 1 になるとも言えます。

表 5 に、3 つの COVID-19 ワクチンの臨床試験の概要と結果を示します<sup>5, 12, 13)</sup>。いずれのワクチンも筋肉内注射で 21 日から 28 日の間隔で 2 回接種します。被接種者の年齢は、16 歳または 18 歳以上でいずれも高齢者を含みます。前述したように、ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンはいずれも 90%以上の有効率を示し、アストラゼネカのウイルスベクターワクチンは、イギリスだけで実施した 1 回目低用量・2 回目標準用量の接種様式では 90%、イギリスとブラジルで実施した 2 回とも標準用量の接種では 62%でした。両方を合わせた有効率は 70.4%となっています<sup>5)</sup>。

ファイザーの臨床試験では、10 人が重症の COVID-19 を発症していますが、9 人は対照群でみられ、COVID-19 ワクチン接種群では 1 人のみでした<sup>12)</sup>。モデルナとアストラゼネカの臨床試験でも、重症 COVID-19 がそれぞれ 30 人と 2 人みられましたが、いずれもすべて対照群だけでした<sup>5, 13)</sup>。

いずれの臨床試験でも、年齢層ごとの有効性が評価されています。ファイザーの臨床試験では、55 歳以下で 95.6%、56 歳以上で 93.7%、65 歳以上で 94.7%の有効率がみられますが、75 歳以上では対象者数が十分でなく評価できていません<sup>12)</sup>。モデルナの臨床試験では、65 歳未満で 95.6%、65 歳以上で 86.4%の有効率でしたが、それ以上の年齢層では評

価されていません<sup>13)</sup>。アストラゼネカの臨床試験でも、接種群における70歳以上の割合は5.1%にすぎず評価不十分です<sup>5)</sup>。いずれのワクチンも、75歳を超える高齢者での有効性については臨床試験の段階では明確ではありませんでした。

また、接種群における基礎疾患のある人の割合は、ファイザーの臨床試験で20.9%<sup>12)</sup>、モデルナで27.2%<sup>13)</sup>、アストラゼネカで24.7%<sup>5)</sup>と比較的多く含まれていますが、基礎疾患の種類ごとの有効性の評価は十分ではなく、今後の検討が必要です。

これらの臨床試験における被接種者の人種構成は、白色人種がファイザー83%<sup>12)</sup>、モデルナ79%<sup>13)</sup>、アストラゼネカ92%<sup>5)</sup>でしたが、アジア系の割合は、それぞれ4.2%、4.3%、2.6～5.8%にすぎません。有効性に人種差が影響する可能性も想定されますので、国内での評価があらためて必要です。

さらに、これらの臨床試験の観察期間は100～150日という短期間であるため、さらにどのくらいの期間ワクチンによって防御免疫が維持できるかという免疫持続性については実社会での今後の評価が必要です。

なお、ファイザーのワクチンの12～15歳での臨床試験では、2回接種後7日以降の評価で、接種群1,119人中発症者は0人、対照群1,110人では発症者が18人みられ、有効率100%であったことが報告されています<sup>8)</sup>。

表5 COVID-19 ワクチンの臨床試験における有効率<sup>5, 12, 13)</sup>

企業	ワクチン	種類	年齢	接種用量	発症者数/接種者数 (%)		有効率% (95% CI)
					接種群	非接種群 <sup>a</sup>	
ファイザー	BNT162b2	mRNA	≥16	30 µg (0.3 mL)	8 / 18,198	162 / 18,325	95.0
				2回 (21日間隔)	(0.044)	(0.884)	(90.3–97.6)
モデルナ	mRNA-1273	mRNA	≥18	100 µg (0.5 mL)	11 / 14,134	185 / 14,073	94.1
				2回 (28日間隔)	(0.078)	(1.315)	(89.3–96.8)
アストラゼネカ	ChAdOx1	ウイルスベクター	≥18	LD <sup>b</sup> /SD	3 / 1,367	30 / 1,374	90.0
				2回 (28日間隔)	(0.219)	(2.183)	(67.4–97.0)
				SD <sup>c</sup> /SD	27 / 4,440	71 / 4,455	62.1 <sup>d</sup>
				2回 (28日間隔)	(0.608)	(1.594)	(41.0–75.7)

<sup>a</sup> ファイザーとモデルナは生理食塩水、アストラゼネカは髄膜炎菌ワクチン、<sup>b</sup>Low dose (低用量) :  $2.2 \times 10^{10}$  ウイルス粒子、<sup>c</sup>Standard dose (標準用量) :  $5 \times 10^{10}$  ウイルス粒子、<sup>d</sup>計算では61.8%が正しいと思われるが原論文のとおり記載する。

#### 4) 実社会での有効性 (effectiveness)

ファイザーとモデルナのワクチンの実社会での有効性は、米国 CDC が発表しており、2回接種14日以後で発症者が90%減少<sup>16)</sup>、65歳以上のCOVID-19による入院率が94%減少<sup>17)</sup>、医療従事者の発症率が2回接種7日以後で94%減少<sup>18)</sup>したことが報告されています。

ファイザーのワクチンでは、イスラエルで接種群と対照群それぞれ59万人を対象とした大規模な比較研究が行われ、接種群では2回接種7日以後の発症が94%、入院率が87%、重症化率が92%減少したことが報告されています<sup>19)</sup>。また、1回接種後14～20日の期間でも、発症54%、入院率74%、重症化率62%の有効率がみられています。さらに、定期的なPCR検査で確認した感染予防効果についても、1回接種後14～20日に46%、2回接種7日以後で92%という有効率が報告されています<sup>19)</sup>。無症状者を含む感染者の減少は、イン

グラウンドの 23,324 人の医療従事者を対象とした前方視的多施設コホート研究でも示されており、85%の有効率が報告されています<sup>20)</sup>。

査読前論文ではありますが、唾液中の特異的分泌型 IgA がファイザーのワクチンで 59% (22/37)、モデルナのワクチンで 88% (7/8) の被接種者に検出されることが報告されており<sup>21)</sup>、mRNA ワクチンでは筋肉内注射にも関わらず粘膜免疫が誘導される可能性が示唆されます。発症予防だけでなく感染予防にも一定の有効性がみられる疫学研究結果を支持する知見と考えられます。

アストラゼネカのウイルスベクターワクチンは、本来 2 回接種の予定でしたが供給量が十分ではなかったため、イギリスでは 2 回目の接種が遅れた例が数多く見られました。その結果、初回接種から 2 回目の接種までの間隔が 12 週以上の方が 6 週未満の間隔よりも有効率が高いことが明らかになりました (81.3% vs. 55.1%)<sup>11)</sup>。前述したように接種間隔が 12 週以上の方が良好な免疫原性を示したことも合致しています。

またイングランドで行われた test-negative case-control study では、アストラゼネカのワクチンの発症予防効果は、1 回接種の 28~34 日後で 60%、35 日後で 73%に達し、COVID-19 の救急での入院リスクを 37%減少させました<sup>22)</sup>。

## 5) 変異株とワクチンの効果

SARS-CoV-2 の変異速度は 24.7 塩基変異/ゲノム/年とされており、ゲノム約 3 万塩基のどこかに 2 週間に約 1 回変異が起きており、その変異によってウイルスのタンパク質を構成するアミノ酸に変化が起こることがあります<sup>23)</sup>。とくにスパイクタンパク質の ACE2 との結合部位近くのアミノ酸配列に変化が起きると、SARS-CoV-2 の感染性 (伝播性) やワクチンで誘導される抗体の中和作用に影響が出てきます。

現在、N501Y 変異 (スパイクタンパク質の 501 番目のアスパラギンがチロシンに変化した変異) をもつイギリス型の変異株 (B.1.1.7、アルファ株) がわが国で広がっています。この変異によって、感染力 (伝播力) が実効再生産数で 43%~90%上昇する<sup>24)</sup> と推定されていますが、ファイザーやモデルナのワクチンで誘導される抗体による中和活性には若干の減少がみられるものの、ワクチンの有効性には大きな影響はないとされています<sup>25, 26)</sup>。アストラゼネカのワクチンで誘導される抗体の中和活性は約 9 分の 1 に低下しますが、実際の発症予防効果は従来株での 81.5%に対して、アルファ株でも 70.4%の有効率が示されています<sup>27)</sup>。ただ、無症状または症状不明の感染の予防効果は、従来株では 69.7%であったのに対して、アルファ株では 28.9%と低下していました。

一方、南アフリカ型の変異株 (B.1.351、ベータ株) とブラジル型の変異株 (P.1、ガンマ株) にみられる E484K 変異 (484 番目のグルタミン酸がリシンに変異) は、COVID-19 回復期抗体の中和作用から回避する変異であることが報告されており、ワクチンの有効性に影響が出ることが懸念されています<sup>28)</sup>。実際に、ファイザーのワクチン 2 回接種後に誘導される抗体の中和活性は、従来株での 532 に対してベータ株で 194 に、ガンマ株で 437 と低下していることが報告されています<sup>29)</sup>。しかしながら、ベータ株が流行の半分以上を占めたカタールから、2 回接種 2 週以後にベータ株の感染を 75%、重症または致死的な COVID-19 を 100%減少させたという報告があり、一定の効果はあると考えられます。モデルナのワクチンもベータ株とガンマ株への中和抗体活性がやや低下しますが<sup>30)</sup>、実際の効果はフ



ファイザーのワクチンと同等と考えられます。アストラゼネカのワクチンはベータ株への中和活性が 1/10 に低下し、南アフリカでのベータ株の発症予防効果も 10.4% (95%CI -76.8 to 54.8)にすぎませんでした<sup>31)</sup>。

またインド型の変異株 (B.1.617) には 3 つの亜型があり、そのうち B.1.617.1 (カップ株) と B.1.617.3 には免疫回避をもたらす E484Q 変異がみられ、ワクチン効果が低下することが懸念されています<sup>30)</sup>。カップ株では、ファイザーとモデルナのワクチンで誘導される抗体の中和活性が、いずれも 7 分の 1 に低下していることが報告されています<sup>32)</sup>。現在わが国で増加しているデルタ株 (B.1.617.2) にはこの E484Q 変異はありませんが、L452R 変異があるため、ファイザーのワクチンを接種後の血清の中和活性は従来株の 5.8 分の 1 に低下しています<sup>33)</sup>。しかし一方で中和抗体価の大きな低下はないという報告もみられます<sup>34)</sup>。実社会では、イギリスにおけるファイザーワクチンによるデルタ株の発症予防効果は 87.9%であり、アルファ株の 93.4%に比べて大きな低下はみられず<sup>35)</sup>、一定の効果は維持されると考えられます。

この他に、国内では E484K 変異を有する新たな B.1.1.316 (R.1) 系統の株 (起源国不明) が、関東・東北から全国に広がっており、ワクチンの有効性が低下する懸念があるため監視が重要です<sup>36)</sup>。

前述した VLP を用いた中和抗体測定系で国内のファイザーワクチン接種後 105 人の血清中の中和抗体活性を測定した報告では、従来株で 99.0%、アルファ株で 94.3%、ベータ株で 89.5%、ガンマ株で 94.3%、R.1 で 97.1%、カップ株で 97.1%の被接種者にレベルの違いはありますが中和活性が確認されています<sup>7)</sup>。COVID-19 ワクチンではスパイクタンパク質の多くのエピトープを認識するポリクローナル抗体が誘導されるため、変異株に対しても一定のレベルの中和活性は維持されることが示唆されます。

## 4. ワクチンの安全性

### 1) 有害事象と副反応

ワクチンの短期的な安全性は、臨床試験において接種群と対照群における有害事象 (adverse event) の頻度を比較することで評価します。有害事象とは、ワクチン接種後に起こる健康上不利益なことですが、接種後にみられた有害事象がすべてワクチンによるものとは限りません。対照群に比べて、接種群で統計学的に有意に高い頻度で有害事象がみられた場合に、ワクチンによる副反応 (adverse reaction) の可能性が高くなります。

ワクチンの副反応とは、ワクチン自体によって誘導された健康上不利益なことまたはそれが疑われるものですが、副反応がまったくないワクチンはありません。接種部位には腫脹や痛みなど何らかの局所反応が必ず見られますし、一定の頻度で発熱や倦怠感などの全身症状も一過性に見られます。ごくまれに、接種直後のアナフィラキシーショックなどの重篤な健康被害も発生します。

現在接種が進んでいるファイザーとモデルナのワクチンに含まれる mRNA は分解されるため長期間細胞内に残存することはない、またヒトの染色体に組み込まれることはない、比較的安全性が高いことが予想されます。しかしながら、mRNA を今後繰り返し投与する場合の安全性や LNP に含まれる脂質の長期的な安全性はまだ明らかになっていません。アストラゼネカのワクチンに使用されているウイルスベクターは、複製ができないよう

に遺伝子を改変しているため、体内で増殖する心配はありませんが、ウイルス自身が被接種者の免疫にどのような影響を与えるのか不明な点も残っています。いずれの COVID-19 ワクチンもヒトでは初めての試みですので、どのような副反応がどの程度の頻度でみられるのかを理解し、接種後の健康状態をよく観察しておくことが重要です。

## 2) 海外の臨床試験における有害事象

3つの COVID-19 ワクチンの、海外の臨床試験における1回目接種後の有害事象の頻度を表6に、2回目接種後の有害事象の頻度を表7に、それぞれ年齢別に示します<sup>12, 13, 37)</sup>。

局所反応では、mRNA ワクチンの注射部位の疼痛(痛み)の頻度が70~80%台と高いことがわかります。疼痛の中でも、ファイザーのワクチンでは、活動に支障が出る中等度以上の疼痛が、1回目接種後の約30%、2回目接種後の約15%に、日常生活を妨げる重度の疼痛が、1回目で0.7%、2回目で0.9%報告されています<sup>12)</sup>。疼痛の70~80%という頻度は、成人における不活化インフルエンザワクチン接種時の頻度10~22%<sup>38)</sup>に比べてはるかに高く、比較的接種部位の疼痛が強いとされている23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)の58.3%、13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)の68.2%と比べて同等もしくはそれ以上です<sup>39)</sup>。アストラゼネカのウイルスベクターワクチンでも若年者群で疼痛の頻度が高くなっています。なおこの接種後の疼痛は接種数時間後から翌日にかけてみられるもので、1~2日間ほどで軽快します。注射の際の痛みは軽微と思われます。

mRNA ワクチンでは、さらに全身反応の有害事象が高頻度にみられています。とくに、倦怠感、頭痛、寒気、嘔気・嘔吐、筋肉痛などの頻度が高くなっていますが、これらの症状は対照群でもある程度みられていることに注意が必要です。

発熱(38℃以上)は1回目では少ないですが、2回目の接種後に10~17%みられています。発熱は対照群ではほとんどみられていませんので、ワクチンによる副反応の可能性が高いと思われます。とくに高齢者よりも若年群で頻度が高い傾向があります。不活化インフルエンザワクチン、PPSV23、PCV13の発熱の頻度は、それぞれ1~2%<sup>38)</sup>、1.6%、4.2%<sup>39)</sup>ですので、mRNA ワクチンでは注意が必要です。アストラゼネカのウイルスベクターワクチン接種後の発熱は、18~55歳群の1回目で24.5%でしたが、2回目はみられませんでした。

また、重篤な(serious)有害事象は、ファイザーの臨床試験では接種群で0.6%、対照群で0.5%<sup>12)</sup>、モデルナの臨床試験でも両群で0.6%と差がありませんでした<sup>13)</sup>。アストラゼネカの髄膜炎菌ワクチンを対照群とする臨床試験でも、接種群0.7%、対照群0.8%と差がみられていません<sup>5)</sup>。

これらの臨床試験の被接種者は白色人種がほとんどで、アジア系の割合が少ないため、人種による副反応の頻度の違いがあることを前提に、国内での被接種者の安全性の確認が欠かせません。

さらに、これらの臨床試験における75歳以上の割合は、ファイザー0.4%<sup>12)</sup>、モデルナ0.5%<sup>40)</sup>であり、アストラゼネカの臨床試験でも70歳以上が5.1%<sup>5)</sup>にすぎず、70歳以上の高齢者への接種の安全性も十分確認されているとは言えません。またさまざまな基礎疾患のある方も臨床試験での被接種者に含まれているとは言え、その数は十分ではありませんので、今後さらに基礎疾患ごとの安全性を検討する必要があります。

しかしながら、国内外で高齢者や基礎疾患のある方に接種が進んでいる中、現在のところ

mRNA ワクチンでは死亡や後遺症につながる重篤な有害事象は問題になっておらず、COVID-19 に罹患して重症化するリスクに比べると mRNA ワクチンの副反応のリスクは小さいと考えます。アストラゼネカのワクチンでは後述する血栓塞栓イベントがまれながら発生したことから、再評価が行われた上で接種が進んでいます。

なおファイザーの mRNA ワクチンについては、12～15 歳における安全性が海外の臨床試験で評価され、副反応の種類・頻度は 16～25 歳と比較してほぼ同等であり、重篤な健康被害はみられなかったことが報告されています<sup>8)</sup>。

表 6 COVID-19 ワクチンの臨床試験における 1 回目接種後の有害事象の頻度<sup>12, 13, 37)</sup>

ワクチン		ファイザー BNT162b2		モデルナ mRNA-1273		アストラゼネカ ChAdOx1		
種類		mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
年齢群 (歳)		16-55	56~	18-64	65~	18-55	56-69	70~
局所反応	疼痛	83% (14%)	71% (9%)	86.9% (19.1%)	74.0% (12.8%)	61.2%	43.3%	20.4%
	発赤	5% (1%)	5% (1%)	3.0% (0.4%)	2.3% (0.5%)	0%	0%	2.0%
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	6.7% (0.3%)	4.4% (0.5%)	0%	0%	4.1%
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	4% (1%)	1% (0%)	0.9% (0.3%)	0.3% (0.2%)	24.5%	0%	0%
	倦怠感	47% (33%)	34% (23%)	38.5% (28.8%)	33.3% (22.7%)	75.5%	50.0%	40.8%
	頭痛	42% (34%)	25% (18%)	35.4% (29.0%)	24.5% (19.3%)	65.3%	50.0%	40.8%
	悪寒	14% (6%)	6% (3%)	9.2% (6.4%)	5.4% (4.0%)	34.7%	10.0%	4.0%
	嘔吐・嘔気 <sup>a</sup>	1% (1%)	0% (1%)	9.4% (8.0%)	5.2% (4.4%)	26.5%	13.3%	8.2%
	筋肉痛	21% (11%)	14% (8%)	23.7% (14.3%)	19.8% (11.8%)	53.1%	36.7%	18.4%
	関節痛	11% (6%)	9% (6%)	16.6% (11.6%)	16.4% (12.2%)	32.7%	16.7%	14.3%

( ) 内は対照群における頻度。アストラゼネカ ChAdOx1 については、第Ⅲ相臨床試験での安全性に関する数値情報が公開されておらず、第Ⅰ/Ⅱ相のものを用いたため標準用量の接種群だけの頻度を示す。<sup>a</sup>ファイザー-BNT162b2 では嘔吐のみ。

表 7 COVID-19 ワクチンの臨床試験における 2 回目接種後の有害事象の頻度<sup>12, 13, 37)</sup>

ワクチン		ファイザー BNT162b2		モデルナ mRNA-1273		アストラゼネカ ChAdOx1		
種類		mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
年齢群 (歳)		16-55	56~	18-64	65~	18-55	56-69	70~
局所反応	疼痛	78% (12%)	66% (8%)	89.9% (18.7%)	83.2% (12.0%)	49.0%	34.5%	10.2%
	発赤	6% (1%)	7% (1%)	8.9% (0.4%)	7.5% (0.4%)	2.0%	0%	2.0%
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	12.6% (0.3%)	10.8% (0.4%)	0%	0%	4.1%
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	16% (0%)	11% (0%)	17.4% (0.4%)	10.0% (0.1%)	0%	0%	0%
	倦怠感	59% (23%)	51% (17%)	67.6% (24.6%)	58.3% (19.6%)	55.1%	41.4%	32.7%
	頭痛	52% (24%)	39% (14%)	62.8% (25.3%)	46.2% (17.8%)	30.6%	34.5%	20.4%
	悪寒	35% (4%)	23% (3%)	48.6% (6.0%)	30.9% (4.1%)	14.3%	10.3%	0%
	嘔吐・嘔気 <sup>a</sup>	2% (1%)	1% (0%)	21.4% (7.3%)	11.8% (3.6%)	8.2%	20.7%	6.1%
	筋肉痛	37% (8%)	29% (5%)	61.6% (12.9%)	47.1% (10.9%)	34.7%	24.1%	18.4%
	関節痛	22% (5%)	19% (4%)	45.5% (10.7%)	35.0% (10.9%)	6.1%	17.2%	8.2%

( ) 内は対照群における頻度。アストラゼネカ ChAdOx1 については、第Ⅲ相臨床試験での安全性に関する数値情報が公開されておらず、第Ⅰ/Ⅱ相のものを用いたため標準用量の接種群だけの頻度を示す。<sup>a</sup>ファイザー-BNT162b2 では嘔吐のみ。

### 3) わが国での臨床試験における有害事象

#### a) ファイザーのコミナティ筋注

ファイザーのワクチンの添付文書に記載された健康成人を対象とした国内第 I / II 相試験の接種後の有害事象を表 8 に示します。海外での臨床試験の結果と比べて、局所の疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛はほぼ同等ですが、悪寒の頻度がやや高くなっています。発熱は、海外では 38℃以上を対象としていましたが、国内臨床試験では 37.5℃以上を対象としているため初回が 14.3%、2 回目が 32.8%と高い頻度でしたが、発熱者のほぼ半数を 37.5~37.9℃の発熱が占めているため<sup>41)</sup>、38℃以上の割合は海外の結果と大きな違いはありません。

また医療従事者 1 万 9 千人を対象として先行接種者健康調査が行われましたが、初回接種後の発熱 (37.5℃以上) が 3.3%と国内臨床試験に比べて低かった以外はほぼ同等の副反応の頻度がみられています<sup>42)</sup>。発熱は接種翌日 (2 日目) に多く接種 3 日目にはほとんど消失しています。

表 8 ファイザーのコミナティ筋注 国内第 I / II 相試験の接種後の有害事象 (健康成人)

有害事象	1 回目 (n=160)		2 回目 (n=160)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
注射部位疼痛	86.6%	1.7%	79.3%	1.7%
疲労	40.3%	0.8%	60.3%	3.4%
頭痛	32.8%	0.8%	44.0%	1.7%
筋肉痛	14.3%	0%	16.4%	0%
関節痛	14.3%	0.8%	25.0%	0.9%
悪寒	25.2%	0.8%	45.7%	1.7%
発熱 (37.5℃以上)	14.3%	0%	32.8%	0.9%

Grade 3：高度 (日常活動を妨げる程度)、発熱は 38.9℃以上

#### b) モデルナの COVID-19 ワクチンモデルナ筋注

モデルナのワクチンの添付文書に記載された健康成人を対象とした国内第 I / II 相試験の接種後の有害事象を表 9 に示します。海外の臨床試験やファイザーのワクチンの国内臨床試験の結果と大きな違いはありませんが、2 回目の発熱が 40.1%と高い頻度でした。口腔内体温を測定している影響もあると思われます。

なお、モデルナのワクチンでは、接種 1 週間以後に遅発性の局所反応 (疼痛、腫脹、紅斑等) がみられることが海外で報告されています<sup>43, 44)</sup>。国内臨床試験でも 5.3% (8/150) にみられ、すべて初回接種後 8~22 日に発現し、持続期間は 2~15 日でした<sup>45)</sup>。この内 6 人が 2 回目を接種されていますが、2 回目接種後には同様の症状はみられませんでした。なお、初回接種後にこのような皮膚症状があらわれた場合でも、2 回目の接種は基本的には回避する必要はないとされています。

表 9 モデルナの COVID-19 ワクチンモデルナ筋注 国内第 I / II 相試験の接種後の有害事象（健康成人）

有害事象	1 回目 (n=150)		2 回目 (n=147)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
注射部位疼痛	82.7%	1.3%	85.0%	4.1%
疲労	18.7%	0%	63.3%	17.7%
頭痛	13.3%	0%	47.6%	6.8%
筋肉痛	37.3%	0.7%	49.7%	6.8%
関節痛	8.0%	0%	32.0%	7.5%
悪寒	5.3%	0%	50.3%	4.8%
発熱* (38.0℃以上)	2.0%	0%	40.1%	5.4%

Grade 3：高度（日常活動を妨げる程度）、発熱は 38.9℃以上、\*口腔内体温

#### c) アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注

アストラゼネカのワクチンの添付文書に記載された 18 歳以上を対象とした国内第 I / II 相試験の接種後の有害事象を表 10 に示します。海外の臨床試験の結果と大きな違いはありませんが、mRNA ワクチンと異なり、2 回目より初回接種後の副反応の頻度が高いのが特徴です。

表 10 アストラゼネカのワクチン 国内第 I / II 相試験の接種後の有害事象（18 歳以上）

有害事象	1 回目 (n=192)		2 回目 (n=176)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
注射部位疼痛	52.1%	0.5%	23.3%	0%
疲労	28.1%	1.6%	10.8%	0%
頭痛	25.0%	2.1%	9.7%	0%
筋肉痛	35.4%	1.6%	16.5%	0%
悪寒	19.8%	2.1%	0.6%	0%
発熱 (37.9℃以上)	9.9%	2.1%	1.7%	0%

Grade 3：高度（日常活動を妨げる程度）、発熱は 39.0℃以上、

#### 4) mRNA ワクチンによるアナフィラキシー

海外で mRNA ワクチンの接種が進む中で、1 回目接種直後のアナフィラキシーの報告が比較的多くみられました。米国での当初の調査では、100 万接種あたりのアナフィラキシーの頻度が、ファイザーのワクチンで 11.1<sup>46)</sup>、モデルナのワクチンで 2.5<sup>47)</sup>と、すべてのワクチンでの 1.31<sup>48)</sup>に比べて高くなっています。両ワクチンのアナフィラキシーに関する報告をまとめると、女性が 94.5%を占め、アナフィラキシーの既往をもつ方の割合は 38.7%、接種後 15 分以内に 77.4%、30 分以内に 87.1%が発症しています<sup>46, 47)</sup>。アナフィラキシーの症状は、ほとんどが皮膚症状と呼吸器症状を伴うもので、アナフィラキシーショックを疑わせる血圧低下は 1 例のみでした。なお、その後の米国の調査で、アナフィラキシーの頻度は

両ワクチン合わせて 100 万接種当たり 4.5 とされています<sup>49)</sup>。

わが国では 5 月 26 日時点で、国際的基準であるブライトン分類 1~3 に該当するアナフィラキシーが 6,112,406 接種中 146 件 (100 万接種当たり 23.9 人) 報告されています<sup>50)</sup>。

アナフィラキシーの原因物質のひとつに、LNP の表面に存在するポリエチレングリコール (PEG) があげられており、IgE を介した即時型アレルギー反応が推定されています<sup>51)</sup>。PEG は薬剤や化粧品などに広く使用されているため、これらに対するアレルギーの既往を持つ方ではとくに注意が必要です。

## 5) mRNA ワクチン接種後の心筋炎

海外の数か国からファイザーのワクチン接種後に心筋炎の症例が報告されています<sup>52-55)</sup>。年齢は 14~56 歳の範囲で、10 代から 20 代の男性に多くみられています。接種後 1 日から数日後に胸痛や胸部違和感などの症状で発症し、心電図異常やトロポニンの上昇が確認されていますが、軽症例がほとんどです。2 回目の接種後に多く見られています。米国 FDA の会議資料によると、広く有害事象の報告を受け付ける VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) のシステムで、ファイザーのワクチン接種後 488 人、モデルナのワクチン接種後 301 人、計 789 人の心筋炎/心外膜炎の疑い例が報告され、男性が 76.2%を占めています<sup>56)</sup>。9 つの民間の病院群から接種数当たりの有害事象発生率を監視する VSD (Vaccine Safety Datalink) のシステムでも、100 万接種当たりの心筋炎の報告は 1 回目接種後で 2.8 人、2 回目接種後で 16.1 人の頻度であり<sup>56)</sup>、おおよそ数万接種に 1 人と考えられます。決して高い頻度ではありませんが、2 回目接種後の心筋炎発生率は 16~24 歳の心筋炎の通常の頻度を上回っています。少なくとも 81%の患者は完全に回復しています。これらをふまえた上で、米国 CDC は引き続きすべての 12 歳以上に COVID-19 ワクチン接種を推奨していますが、今後協議が続けられる予定です<sup>57)</sup>。

わが国では 5 月 30 日現在で 8 人のファイザーのワクチン接種後の心筋炎が報告されていますが、6 月 9 日の時点においてワクチンの接種体制に影響を与える重大な懸念は認められず、引き続き国内外の情報を収集しつつ接種を継続していくとされています<sup>58)</sup>。

今後職域接種が進められていく中で比較的若い世代の接種が進むと、わが国でも心筋炎の有害事象の報告が増加することが懸念されますので、その監視に十分な注意が必要です。また被接種者は、接種後に胸痛や胸部違和感を自覚する場合は早めに医療機関を受診するとともに、医療従事者はワクチンによる副反応の可能性を想定した対応が必要です。

## 6) アストラゼネカのウイルスベクターワクチン接種後の血栓塞栓イベント

欧州で接種後の血小板減少を伴う血栓塞栓性イベントが報告されています<sup>59)</sup>。ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) と類似した病態と考えられ、thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) や vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) と呼ばれています。ワクチン接種後 4~28 日に発症、脳静脈血栓症や内臓静脈血栓症など通常とは異なる部位に生じる血栓症、中等度~重度の血小板減少、凝固線溶系マーカー異常 (D-ダイマー著増など)、抗血小板第 4 因子抗体の陽性などが特徴です<sup>60)</sup>。発症機序はまだ明らかではありませんが、アデノウイルスが血小板に結合して活性化する<sup>61)</sup>ことが報告されており、ワクチンとの関連が示唆されています。

European Medicines Agency (EMA) は、2021年3月22日時点で2,500万接種中86例（脳静脈血栓症62、内臓静脈血栓症24）（100万接種当たり3.4）、そのうち18例の死亡を報告しています<sup>62)</sup>。その後2021年4月4日時点で3,400万接種中222例、100万接種当たり6.5の頻度としています<sup>62)</sup>。発生頻度は年齢によって異なり、10万人当たり20代1.9人、30代1.8、40代2.1人、50代1.1人、60代1人、70代0.5人、80歳以上0.4人と、比較的若い成人に多くみられます<sup>63)</sup>。なお、その後行われたデンマーク・ノルウェーでのコホート研究では、リスクの大きい脳静脈血栓症の過剰発生頻度が10万接種当たり2.5件と報告されています<sup>64)</sup>。

EMAは、本剤接種のベネフィットは有害事象のリスクを依然として上回るとしながらも、本剤接種と血栓塞栓イベントとの関連性は否定できず、さらなる評価が必要としています<sup>62)</sup>。また接種数日後に、息切れ、胸痛、下肢の腫脹、持続する腹痛、強く持続する頭痛や視力障害などの神経学的症状、接種部位以外の皮膚の点状出血などがみられたら医療機関を受診することを奨めています<sup>62)</sup>。日本脳卒中学会と日本血栓止血学会は、「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」を通じて、早期発見・早期治療を啓発しています<sup>60)</sup>。

## 7) 長期的な有害事象の観察の必要性

これまでの海外のCOVID-19 ワクチン臨床試験での被接種者数は、数千人から数万人台であり、国内では100人台です。対象者数が限られるため、数万人に1人というごくまれな健康被害については見逃される可能性があります。新しく導入されるワクチンについては、数百万人規模に接種されたのちに新たな副反応が判明することも考えられます。数年にわたる長期的な有害事象の観察が重要です。

また、ワクチンによる直接的な副反応とは言えませんが、接種を受けた人が標的とした病原体による病気を発症した場合に、接種を受けていない人よりも症状が増悪するワクチン関連疾患増悪 (vaccine-associated enhanced disease, VAED) という現象にも注意が必要です<sup>65)</sup>。過去には、RSウイルスワクチンや不活化麻しんワクチン導入時に実際にみられています。また Dengue 熱ワクチンでは、ワクチンによって誘導された抗体によって感染が増強する抗体依存性増強 (antibody-dependent enhancement, ADE) という現象の可能性が疑われ、9歳未満では接種が中止されています<sup>65)</sup>。COVID-19 と同じコロナウイルスが原因である SARS (重症急性呼吸器症候群) や MERS (中東呼吸器症候群) のワクチンの動物実験でも、一部に VAED を示す結果がみられています<sup>66)</sup>。COVID-19 ワクチンの動物実験や臨床試験では、これまでのところ VAED を示唆する証拠は報告されていませんが、将来的に注意深い観察が必要です。なお、ファイザーの mRNA ワクチンをアカゲザルに2回接種し、SARS-CoV-2 を曝露させた実験でも、接種群では VAED は出現せず、また VAED や ADE に関連するとされている Th2 優位型の免疫誘導もみられませんでした<sup>67)</sup>。モデルナのワクチンのアカゲザルの動物実験でも同様の結果がみられています<sup>68)</sup>。また、アストラゼネカのワクチンでは臨床試験で Th1 優位の免疫応答が確認されており<sup>69)</sup>、現在のところ VAED が疑われる事例も見られていません。

## 5. 国内での接種の方向性

### 1) 予防接種法の改正

12月2日に国会で可決された予防接種法の改正で、COVID-19 ワクチンの接種類型は臨時接種となり、国が接種を勧奨するとともに、国民には努力義務が課せられることになりました。費用の自己負担はなく、健康被害に対する救済も高水準で実施されます。努力義務には罰則はありませんが、その決定は接種対象者の意思決定に大きな影響を与えるため、有効性と安全性について国民への周知がより一層必要になると考えます。なお今回の改正では、有効性や安全性が十分に確認できない場合は努力義務を適用しない規定が盛り込まれており、安全性のデータが十分ではない妊婦には努力義務は適用されません。

### 2) 優先接種対象者

国は、重症化リスクの大きさと医療提供体制の確保等を踏まえ、①医療従事者等への接種、②65歳以上の高齢者、③高齢者以外で基礎疾患を有する者、および高齢者施設等（障害者施設等を含む）の従事者の順番で接種を進める予定にしています。なお、高齢者施設の従事者については、入所者と一緒に接種することも可能です。これらの優先接種対象者の接種を妨げない範囲で、2021年6月20日から一般の方への接種も同時に進められることになっています。

基礎疾患を有する者の範囲を表11に示します。

表11 優先接種の対象となる基礎疾患を有する者の範囲

#### 1. 以下の病気や状態の方で、通院/入院している方

- ① 慢性の呼吸器の病気
- ② 慢性の心臓病（高血圧を含む）
- ③ 慢性の腎臓病
- ④ 慢性の肝臓病（肝硬変等）
- ⑤ インスリンや飲み薬で治療中の糖尿病または他の病気を併発している糖尿病
- ⑥ 血液の病気（ただし、鉄欠乏性貧血を除く）
- ⑦ 免疫の機能が低下する病気（治療中の悪性腫瘍を含む）
- ⑧ ステロイドなど、免疫の機能を低下させる治療を受けている
- ⑨ 免疫の異常に伴う神経疾患や神経筋疾患
- ⑩ 神経疾患や神経筋疾患が原因で身体の機能が衰えた状態（呼吸障害等）
- ⑪ 染色体異常
- ⑫ 重症心身障害（重度の肢体不自由と重度の知的障害が重複した状態）
- ⑬ 睡眠時無呼吸症候群
- ⑭ 重い精神疾患（精神疾患の治療のため入院している、精神障害者保健福祉手帳を所持している、又は自立支援医療（精神通院医療）で「重度かつ継続」に該当する場合）や知的障害（療育手帳を所持している場合）

#### 2. 基準（BMI 30 以上）を満たす肥満の方

BMI（Body Mass Index）：体重 kg ÷（身長 m）<sup>2</sup>、身長 160cm の方で体重 77kg 以上の場合に BMI が 30 を超えます。



基礎疾患のうち慢性の呼吸器の病気に含まれる気管支喘息の患者は、COVID-19 にかかりにくいという報告<sup>70)</sup>はありますが、米国 CDC は中等度から重症の気管支喘息をリスクとなる可能性のある疾患に挙げており<sup>71)</sup>、中等度から重症の場合は接種が推奨されると考えます。

高血圧は COVID-19 重症化のリスク因子とされていますが、他の心疾患や糖尿病、慢性腎疾患などの複合的な結果であり、さらに 65 歳未満では高血圧自体が明確なリスク因子であるとは限らないため、軽症の場合は必ずしも接種を優先する必要はないと思われまます。もちろん希望する場合は主治医と相談した上で接種可能です。

また、BMI (body mass index) 30 以上の肥満は COVID-19 重症化のリスク因子であり、とくに 60 歳未満では重症化との関連性が高いという報告<sup>72)</sup>があるため、接種が奨められまます。

妊婦については、「妊婦および胎児・出生児への安全性」が確認されていないため、現時点では優先接種対象者には含まれていません。国内外の臨床試験において「妊婦等への安全性」が一定の水準で確認された時点で再検討すべきと考えまます。なお、日本産婦人科感染症学会と日本産科婦人科学会は、「流行拡大の現状を踏まえて、妊婦をワクチン接種対象から除外することはしない」としており、「感染リスクが高い医療従事者、重症化リスクがある可能性がある肥満や糖尿病など基礎疾患を合併している方は、ワクチン接種を積極的に考慮する」と提言しています<sup>73)</sup>。さらに、両学会と日本産婦人科医会は 2021 年 6 月 17 日に「希望する妊婦は接種することができる」として、あらかじめ健診先の医師に接種の相談をしておくことを奨めています<sup>74)</sup>。

小児科領域の慢性疾患は、16 歳未満を対象とした COVID-19 ワクチンの臨床試験が実施されておらず、安全性が確認されていないため、今回は対象には含まれていません。ただし、小児でも慢性疾患患者は重症化リスクが高いため、このような小児の周りにいる方(例：小児医療関係者や施設職員等)には早期の接種が必要です。今後国内外の臨床試験で小児への安全性が確認された場合は再検討が必要です。

### 3) 12～15 歳への mRNA ワクチンの接種

ファイザーのワクチンは、海外の 12～15 歳を対象とした臨床試験のデータをもとに、わが国でも 6 月 1 日から予防接種法の臨時接種として 12～15 歳に接種が認められました。おもに中学生に当たるこの年齢でも、家庭内、学校生活、クラブ活動などを通じて感染がみられていますので、接種する意義はあると考えまます。

しかしながら、わが国での 12～15 歳を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性の確認が十分ではない状況での承認は拙速な印象を受けます。一方で、小児は感染した場合も多くが無症状から軽症で経過しています。変異株の出現で小児の集団感染の報告もみられますが、日本小児科学会は、「現時点で変異ウイルスが子どもに感染した場合も、従来ウイルスより重症化する可能性を示す証拠はなく、多くが無症状から軽症で経過しています」としてまます<sup>75)</sup>。

このような状況の中で、副反応の頻度が比較的高く、長期的な安全性がまだ確立していない mRNA ワクチンの接種を 12～15 歳に進めるにあたっては、本人と保護者への丁寧な説明が欠かせまません。接種する場合は、個人への丁寧な説明が困難な集団接種ではなく、医療

機関における個別接種が望ましいと考えます。また、一部の自治体で予定されている中学校での集団接種は、生徒が周囲への遠慮から接種を断りにくく、また接種しない人への差別につながる可能性もあり、慎重に検討する必要があります。

なお、モデルナのワクチンについても海外の臨床試験の結果をもとに、12～17歳への接種がわが国でも認められました（2021年7月26日）。なお、国内でのこの年齢層に対する臨床試験は実施されていません。

#### 4) COVID-19 罹患者への接種

COVID-19 にすでに罹患した人にファイザーやモデルナの mRNA ワクチンを 1 回接種した場合、抗スパイクタンパク質抗体価が未罹患者より 10～100 倍程度上昇するという報告<sup>76,77</sup>がみられており、罹患者への接種でさらに強い免疫が得られると考えられます。2 回接種後も未罹患者に比べて約 10 倍高い抗体価が獲得されています<sup>77</sup>。

厚生労働省の Q&A では、「感染した方もワクチンを接種することができ、現時点では通常通り 2 回接種できる」としています<sup>78</sup>。罹患後は新型コロナウイルスに対する一定の免疫が維持されますが、今後免疫を回避する変異株が蔓延した場合は、罹患者が再感染するリスクが増すことも考えられることから、回復後の適当な時期に接種することが奨められます。実際にわが国の COVID-19 罹患者 6 人の検討で、ファイザーのワクチン接種前の血清では数種類の変異株に対する中和活性の低下が見られましたが、1 回接種後に従来株と同等の中和活性が獲得されたことが報告されています<sup>79</sup>。

また、罹患者に見られる中和抗体価は、COVID-19 の重症度に応じて違いがあり、軽症者は重症者に比べて低いという報告<sup>79</sup>があります。この研究では重症者も含めて 15% の罹患者で中和抗体価が十分に上昇していませんでした。したがって、免疫を回避する変異株が出現しつつある現状では、症状の程度に関わらず回復後の早期の接種が望まれます。

なお、すでに罹患した人では、未罹患者に比べて初回接種後の全身性の副反応の頻度が、ファイザーのワクチンで 2.9 倍、アストラゼネカのウイルスベクターワクチンで 1.6 倍高いという報告があり<sup>80</sup>、接種にあたっては副反応の頻度が高まることについて説明が必要と考えます。

#### 5) 接種体制の確保

高齢者や基礎疾患のある方の接種は、市町村からの文書（接種クーポン券）などによる通知が計画されており、それに基づいて医療機関や市町村設置会場で接種が行われます。市町村設置会場での集団接種は COVID-19 ワクチン以前は長いあいだ実施されておらず、実施体制をあらためて確認し、特にアナフィラキシーへの緊急対応ができる薬剤の準備等、医療体制整備が欠かせません。薬剤やワクチンによる重度のアレルギー既往のある方は 30 分間、それ以外の方でも少なくとも 15 分間の待機が必要です。

また血管迷走神経反射による失神は、筋肉内注射では起こりやすいため、接種後の健康観察ができる体制や発生した時に臥床するベッドやソファの準備など、事前の準備が求められます。

mRNA は RNA 分解酵素で壊れやすく、ファイザーの mRNA ワクチンの保管には -60 ～ -80℃ の冷凍庫が必要であり、輸送にもドライアイスを用います。-90 ～ -60℃ では 6

か月、 $-25\sim-15^{\circ}\text{C}$ では14日間、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で1か月保存することができます。モデルナの mRNA ワクチンは $-25\sim-15^{\circ}\text{C}$ の冷凍庫で6か月保存可能、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で30日間保存可能です。なお、アストラゼネカのウイルスベクターワクチンは、冷蔵保管 ( $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ) になっていますので、冷凍してはいけません。

## 6. 筋肉内注射に関する注意点

現在接種可能な COVID-19 ワクチンは筋肉内注射で投与するため、筋肉内注射の手技について接種者をはじめ医療従事者はあらかじめ熟知しておく必要があります。筋肉内注射に関する注意事項については、わが国では小児を対象とした日本小児科学会の資料<sup>81)</sup>、海外では成人も含めた米国 CDC の資料<sup>82, 83)</sup>が参考になります。

### 1) 接種部位と接種方法

接種部位は上腕外側三角筋中央部で、一般的には成人では肩峰から約 5cm (3 横指) 下とされています。一方、肩峰から 4cm までの高さには三角筋下滑液包があり、また腋窩神経等も存在するため、それより下方の腋窩ひだの上縁の高さのほうが望ましいという意見もあります。

標準的には 22~25G、長さ 25mm の注射針で、皮膚面に 90 度の角度で注射します。針の長さは、体重 70kg 以上では 32~38mm のものも使用できます。ワクチンに含まれる mRNA はおもに筋肉細胞でタンパク質に翻訳されるため、筋肉内に確実に到達するよう針の長さには注意が必要です。体格によっては筋肉の厚さが薄く、長すぎる針の場合は骨膜損傷や三角筋下滑液包炎を起こすおそれがあります。

一般的に筋肉内注射は、1 歳未満の小児では大腿前外側部への接種が推奨され、2 歳未満の小児でも同部位の接種が可能ですが、成人では行われていません。COVID-19 ワクチンの臨床試験ではすべて三角筋外側中央部に接種されていますので、その他の部位への接種の有効性については検証されていません。臀部への接種は、坐骨神経損傷の可能性があることと皮下脂肪のために筋肉内に針が届かない懸念もあることから推奨されていません。

また、上腕外側三角筋中央部には大きな血管は存在しないため、あえて内筒を引いて血液の逆流を確認する必要はないとされています<sup>81)</sup>。米国 CDC はむしろ、シリンジの吸引は痛みを誘発するためすべきではないと注意しています<sup>84)</sup>。

接種する腕は、接種部位の疼痛に備えて、利き手ではない側に接種することが望まれます。ファイザーの臨床試験のプロトコール<sup>12)</sup>では、接種は利き手ではない腕に接種することになっていましたので、2 回目の接種も 1 回目と同側が望ましいと考えられます。モデルナのワクチンでも同側に接種するとされています<sup>13)</sup>。ただし、1 回目の接種部位に著明な局所反応を認めた場合、2 回目は反対側に接種することも可能と思われれます。

接種後は注射部位を揉む必要はありません。LNP に包まれた mRNA は振動などの刺激に対する安定性が十分保証されていないため、不必要な刺激は避けることが望まれます。

### 2) 接種時の感染対策

接種者は、マスクを着用するとともに、被接種者ごとに接種前後の消毒用アルコールによる手指衛生が必要です。手袋の着用は、わが国の職業感染制御研究会の手引きでは着用が推

奨されていますが<sup>85)</sup>、米国 CDC のいわゆる Pink book では、ワクチン接種では体液・血液に曝露するおそれが低いため必ずしも必須ではないとされています<sup>84)</sup>。なお、手袋を着用する場合は被接種者ごとに交換が必要であり、手袋着用前と脱いだ後に手指消毒が必須です。

### 3) 接種後の発熱・疼痛に対する対応

接種後の発熱や疼痛に対してアセトアミノフェンや非ステロイド性解熱鎮痛薬を使用することは可能です。ただし、発熱・疼痛の出現する前にあらかじめ内服しておくことは望ましくありません。解熱鎮痛薬をあらかじめ使用することでワクチンの免疫原性が低下するという報告もあり<sup>86)</sup>、解熱鎮痛薬の投与が免疫原性に影響を与える可能性には注意が必要です。接種後の発熱や疼痛は一過性のものであり、ワクチンによって免疫が誘導されていることを示す症状であることを理解してもらうことが重要です。

### 終わりに

ワクチンも他の薬剤と同様にゼロリスクはあり得ません。病気を予防するという利益と副反応のリスクを比較して、利益がリスクを大きく上回る場合に接種が推奨されます。国が奨めるから接種するというのではなく、国民一人一人がその利益とリスクを正しく評価して、接種するかどうかを自分で判断することが必要です。そのための正しい情報を適切な発信源から得ることが重要であり、国や地方公共団体および医療従事者はそのための情報発信とリスクコミュニケーションに心がける必要があると考えます。

現在までの情報では、mRNA を用いた COVID-19 ワクチンの有効性は高く、副反応も一過性のものに限られ、アナフィラキシー以外には重篤な健康被害はみられていません。ウイルスベクターワクチンでは、血栓塞栓イベントが報告されていますが、その頻度は決して高くありません。長期的な有効性や安全性の点でまだ不明な点がありますが、わが国においてもわが国で承認されたすべての COVID-19 ワクチンが実際にわが国で使用されることが望まれます。

なお、ワクチン接種を受けることで安全が保証されるわけではありません。接種しても一部の人は発症します。発症しなくても感染し無症状病原体保有者として人に広げる可能性も一部にはあります。またワクチンの効果がどのくらい続くかも不明です。COVID-19 の蔓延状況が改善するまでは、マスク、身体的距離を適切に保つ、手洗い等の基本的な感染対策は維持しなければなりません。

COVID-19 ワクチンについては、予防接種法で妊婦を除いた国民に努力義務が課されています。個人の感染予防だけでなく、周りの人に感染を広げないためにも、多くの方に接種していただくことが望まれます。しかしながら、最終的に接種するかどうかは個人の判断にゆだねられるべきであり、周囲から接種を強制されることがあってはなりません。また、健康上の理由で接種できない人や個人としての信条で接種を受けない人が、そのことによって何らかの差別を受けることがないように配慮が必要です。

COVID-19 の終息に向けて、COVID-19 ワクチンが正しく理解され、広く普及してゆくことを願っています。また、さらに有効で安全なワクチンが国内でも開発され、利用されることが期待されます。

## 参考文献

1. 厚生労働省. 予防接種に関する基本的な計画.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/kekkaaku-kansenshou/kihonteki\\_keikaku/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/). Accessed July 19, 2021.
2. 位高啓史,他. mRNA 医薬開発の世界的動向. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 50(5):242-249, 2019
3. Versteeg L, *et al.* Enlisting the mRNA Vaccine Platform to Combat Parasitic Infections. *Vaccines (Basel)* 7(4), 2019. doi: [10.3390/vaccines7040122](https://doi.org/10.3390/vaccines7040122)
4. Rauch S, *et al.* New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol* 9:1963, 2018. doi: [10.3389/fimmu.2018.01963](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963)
5. Voysey M, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 397(10269):99-111, 2020. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1)
6. Walsh EE, *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 383(25):2439-2450, 2020. doi: [10.1056/NEJMoa2027906](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906)
7. Miyakawa K, *et al.* Rapid detection of neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 variants in post-vaccination sera. <https://doi.org/10.1101/2021.05.06.21256788>. Published 2021. Accessed June 4, 2021.
8. Frenck RW, Jr., *et al.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*, 2021. doi: [10.1056/NEJMoa2107456](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456)
9. Chu L, *et al.* A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine* 39(20):2791-2799, 2021. doi: [10.1016/j.vaccine.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.007)
10. バキスゼブリア筋注 に関する資料 (PMDA への申請書類) (9.臨床概要 2, 2.7.3.3.5.1 抗体価の推移, p104, 表 34) .  
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519002/index.html>. Accessed June 8, 2021.
11. Voysey M, *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 397(10277):881-891, 2021. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00432-3)
12. Polack FP, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383(27):2603-2615, 2020. doi: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)
13. Baden LR, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 384(5):403-416, 2021. doi: [10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389)
14. FDA. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/139638/download>. Accessed Dec 21, 2020.
15. Seki Y, *et al.* Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother* 23(9):615-

- 620, 2017. doi: [10.1016/j.jiac.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.06.004)
16. CDC. CDC Real-World Study Confirms Protective Benefits of mRNA COVID-19 Vaccines. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0329-COVID-19-Vaccines.html>. Published 2021. Accessed June 6, 2021.
  17. CDC. Fully Vaccinated Adults 65 and Older Are 94% Less Likely to Be Hospitalized with COVID-19. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0428-vaccinated-adults-less-hospitalized.html>. Published 2021. Accessed June 6, 2021.
  18. CDC. Largest CDC COVID-19 Vaccine Effectiveness Study in Health Workers Shows mRNA Vaccines 94% Effective. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0514-covid-19-vaccine-effectiveness.html>. Published 2021. Accessed June 6, 2021.
  19. Dagan N, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 384(15):1412-1423, 2021. doi: [10.1056/NEJMoa2101765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765)
  20. Hall VJ, *et al.* COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 397(10286):1725-1735, 2021. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00790-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00790-x)
  21. Ketas TJ, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccines are detectable in saliva. *bioRxiv*, 2021. doi: [10.1101/2021.03.11.434841](https://doi.org/10.1101/2021.03.11.434841)
  22. Lopez Bernal J, *et al.* Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 373:n1088, 2021. doi: [10.1136/bmj.n1088](https://doi.org/10.1136/bmj.n1088)
  23. 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター. 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のゲノム分子疫学調査 (2020年10月26日現在). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10022-491p01.html>. Accessed June 13, 2021.
  24. Davies NG, *et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 372(6538), 2021. doi: [10.1126/science.abg3055](https://doi.org/10.1126/science.abg3055)
  25. Muik A, *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*, 2021. doi: [10.1126/science.abg6105](https://doi.org/10.1126/science.abg6105)
  26. Wu K, *et al.* mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*, 2021. doi: [10.1101/2021.01.25.427948](https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948)
  27. Emary KRW, *et al.* Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2021. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00628-0)
  28. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update as of 14 February 2021. Accessed Feb 21, 2021.

29. Liu Y, *et al.* Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med*, 2021. doi: [10.1056/NEJMc2102017](https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017)
30. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update as of 9 May, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--11-may-2021>. Accessed June 6, 2021.
31. Madhi SA, *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*, 2021. doi: [10.1056/NEJMoa2102214](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102214)
32. Edara VV, *et al.* Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. *bioRxiv*, 2021. doi: [10.1101/2021.05.09.443299](https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299)
33. Wall EC, *et al.* Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* 397(10292):2331-2333, 2021. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01290-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01290-3)
34. Liu J, *et al.* BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature*, 2021. doi: [10.1038/s41586-021-03693-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03693-y)
35. Bernal JL. *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *medRxiv* 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>.
36. 国立感染症研究所. 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の新規変異株について (第8報). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/10280-covid19-41.html>. Published 2021. Accessed June 06, 2021.
37. Ramasamy MN, *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 396(10267):1979-1993, 2020. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32466-1)
38. Cowling BJ, *et al.* Comparative Immunogenicity of Several Enhanced Influenza Vaccine Options for Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 71(7):1704-1714, 2020. doi: [10.1093/cid/ciz1034](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1034)
39. Greenberg RN, *et al.* Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 32(20):2364-2374, 2014. doi: [10.1016/j.vaccine.2014.02.002](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.002)
40. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting: Moderna COVID-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/media/144434/download>. Published 2020. Accessed Dec 20, 2020.
41. 第51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2年度第11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. [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910\\_00015.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00015.html). Accessed Feb 17, 2021.
42. 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. 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）健康観察日誌集計の

- 中間報告 (6) . <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000784442.pdf>. Accessed June 7, 2021.
43. Blumenthal KG, *et al.* Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 384(13):1273-1277, 2021. doi: [10.1056/NEJMc2102131](https://doi.org/10.1056/NEJMc2102131)
  44. McMahon DE, *et al.* Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* 85(1):46-55, 2021. doi: [10.1016/j.jaad.2021.03.092](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.092)
  45. 医薬品審査管理課 厚生. COVID-19 ワクチンモデルナ筋注審査結果報告書. [https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519003/400256000\\_30300AMX00266\\_A100\\_2.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519003/400256000_30300AMX00266_A100_2.pdf). Accessed June 14, 2021.
  46. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70(2):46-51, 2021. doi: [10.15585/mmwr.mm7002e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1)
  47. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70(4):125-129, 2021. doi: [10.15585/mmwr.mm7004e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7004e1)
  48. McNeil MM, *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 137(3):868-878, 2016. doi: [10.1016/j.jaci.2015.07.048](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048)
  49. CDC. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020—January 13, 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7008e3.htm>. Accessed June 13, 2021.
  50. 厚生労働省. 新型コロナワクチンの副反応疑い報告について. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_hukuhannou-utagai-houkoku.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou-utagai-houkoku.html). Accessed July 19, 2021.
  51. Turner PJ, *et al.* Covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. *World Allergy Organ J*:100517, 2021. doi: [10.1016/j.waojou.2021.100517](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100517)
  52. Abu Mouch S, *et al.* Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*, 2021. doi: [10.1016/j.vaccine.2021.05.087](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.087)
  53. Ammirati E, *et al.* Temporal Relation Between Second Dose BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine and Cardiac involvement in a Patient with Previous SARS-COV-2 Infection. *Int J Cardiol Heart Vasc*:100778, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100774>
  54. Bautista García J, *et al.* Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2021. doi: [10.1016/j.rec.2021.04.005](https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.04.005)
  55. Marshall M, *et al.* Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics*, 2021. doi: [10.1542/peds.2021-052478](https://doi.org/10.1542/peds.2021-052478)



56. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 10, 2021 Meeting Presentation. <https://www.fda.gov/media/150054/download>. Accessed June 13, 2021.
57. CDC. Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>. Accessed June 13, 2021.
58. 第 61 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 9 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）。副反応疑い報告の状況について。  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000791617.pdf>. Accessed June 13, 2021.
59. Greinacher A, *et al.* Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 2021. doi: [10.1056/NEJMoa2104840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840)
60. 日本脳卒中学会、日本血栓止血学会。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。  
[https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601\\_tts2\\_3.pdf](https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf). Accessed June 7, 2021.
61. Stone D, *et al.* Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. *J Virol* 81(9):4866-4871, 2007. doi: [10.1128/jvi.02819-06](https://doi.org/10.1128/jvi.02819-06)
62. EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets.  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. Published 2021.
63. EMA. Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualisation.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf). Accessed June 7, 2021.
64. Pottegård A, *et al.* Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 373:n1114, 2021. doi: [10.1136/bmj.n1114](https://doi.org/10.1136/bmj.n1114)
65. Haynes BF, *et al.* Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med* 12(568), 2020. doi: [10.1126/scitranslmed.abe0948](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe0948)
66. Liu L, *et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 4(4):e123158, 2019. doi: [10.1172/jci.insight.123158](https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158)
67. Vogel AB, *et al.* Immunogenic BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature*, 2021. doi: [10.1038/s41586-021-03275-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03275-y)
68. Corbett KS, *et al.* Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med* 383(16):1544-1555, 2020. doi: [10.1056/NEJMoa2024671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671)

69. Ramasamy MN, *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 396(10267):1979-1993, 2021. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32466-1)
70. Green I, *et al.* COVID-19 susceptibility in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9(2):684-692, 2020. doi: [10.1016/j.jaip.2020.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.020)
71. CDC. COVID-19: People with Certain Medical Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed Dec 21, 2020.
72. Chu Y, *et al.* Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 25(1):64, 2020. doi: [10.1186/s40001-020-00464-9](https://doi.org/10.1186/s40001-020-00464-9)
73. 日本産婦人科感染症学会、日本産科婦人科学会. COVID-19 ワクチン接種を考慮する妊婦さんならびに妊娠を希望する方へ（第2版）. [http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210512\\_COVID19.pdf](http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210512_COVID19.pdf) Accessed June 7, 2021.
74. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会. 新型コロナウイルス（メッセンジャーRNA）ワクチンについて. [http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210512\\_COVID19.pdf](http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210512_COVID19.pdf) Accessed July 19, 2021.
75. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 小児における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と感染対策についての見解. [http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content\\_id=369](http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=369). Accessed 2021.
76. Manisty C, *et al.* Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet* 397(10279):1057-1058, 2021. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00501-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00501-8)
77. Krammer F, *et al.* Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med* 384(14):1372-1374, 2021. doi: [10.1056/NEJMc2101667](https://doi.org/10.1056/NEJMc2101667)
78. 厚生労働省. 新型コロナワクチン Q&A 新型コロナウイルスに感染したことがある人は、ワクチンを接種することはできますか. <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0028.html>. Accessed June 9, 2021.
79. Trinité B, *et al.* SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Sci Rep* 11(1):2608, 2021. doi: [10.1038/s41598-021-81862-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81862-9)
80. Menni C, *et al.* Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* S1473-3099(21)00224-3, 2021. doi: [10.1016/s1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00224-3)
81. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂版）. [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/201908\\_kinnnikunaisesshu.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/201908_kinnnikunaisesshu.pdf). Accessed Feb

- 20, 2021.
82. CDC. Vaccine Administration: Intramuscular (IM) Injection Children 7 through 18 years of age. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/downloads/IM-Injection-children.pdf>. Accessed Feb 20, 2021.
  83. CDC. Vaccine Administration: Intramuscular (IM) Injection Adults 19 years of age and older. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/downloads/IM-Injection-adult.pdf>. Accessed Feb 20, 2021.
  84. CDC. Vaccine Administration in Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (Pink Book) Chapter 6. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>. Accessed Feb 20, 2021.
  85. 一般社団法人職業感染制御研究会. 予防 接種（筋肉注射）における個人防護具の使い方（改訂版）. [http://jrgoicp.umin.ac.jp/ppewg/im/ppguide\\_imvaccine\\_v1.pdf](http://jrgoicp.umin.ac.jp/ppewg/im/ppguide_imvaccine_v1.pdf). Accessed June, 2021.
  86. Prymula R, *et al.* Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 374(9698):1339-1350, 2009. doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)61208-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61208-3)

## 修正履歴

第1版 2020年12月28日

第2版 2021年2月26日

第3版 2021年6月16日

2021年7月27日一部変更・加筆 追加修正は二重線で記載

2021年6月16日

一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会

西 順一郎\*、岩田 敏、大石和徳、岡田賢司、神谷 元、川名 敬、関 雅文、  
多屋馨子、永井英明、中野貴司、宮下修行

\*委員長

#### 利益相反自己申告

- ・西 順一郎は、塩野義製薬株式会社、ファイザー株式会社から講演料を受けている。
- ・岩田 敏は、アステラス製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を受けている。
- ・関 雅文は、MSD 株式会社、サノフィ株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を、扶桑薬品工業株式会社から奨学寄附金を受けている。
- ・永井英明は、サノフィ株式会社、塩野義製薬株式会社から講演料を受けている。
- ・中野貴司は、アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社、サノフィ株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社、デンカ生研株式会社から講演料を受けている。
- ・宮下修行は、アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、第一三共株式会社、ファイザー株式会社から講演料を受けている。
- ・大石和徳、岡田賢司、神谷 元、川名 敬、多屋馨子は申告すべきものなし。