

一般社団法人日本感染症学会

ワクチン委員会・COVID-19 ワクチン・タスクフォース

COVID-19 ワクチンに関する提言（第4版）

目次

はじめに	p2
1. 現在の開発状況	p3
2. ワクチンの作用機序	p3
1) 生ワクチンと不活化ワクチン	p3
2) mRNA ワクチンの作用機序	P4
3) ウイルスベクターワクチンの作用機序	P4
3. ワクチンの有効性	P5
1) 有効性の評価方法	P5
2) 臨床試験における免疫原性	P5
a) ファイザーのコミナティ筋注	P6
b) モデルナの COVID-19 ワクチンモデルナ筋注	P6
c) アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注	P6
3) 臨床試験における有効性 (efficacy)	P7
4) 実社会での有効性 (effectiveness)	P8
5) 変異株とワクチンの効果	P9
6) ワクチンの効果の持続性	P10
a) ワクチンで誘導される免疫の減衰	P10
b) 実社会でのワクチン効果の推移	P11
4. ワクチンの安全性	P11
1) 有害事象と副反応	P11
2) 海外の臨床試験における有害事象	P12
3) わが国での臨床試験における有害事象	P14
a) ファイザーのコミナティ筋注	P14
b) モデルナの COVID-19 ワクチンモデルナ筋注	P14
c) アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注	P15
4) mRNA ワクチンによるアナフィラキシー	P15
5) mRNA ワクチン接種後の心筋炎・心膜炎	P16
6) ウイルスベクターワクチン接種後の血栓塞栓イベント	P17
7) 長期的な有害事象の観察の必要性	P17
5. 国内での接種の方向性	P18
1) 予防接種法に基づく臨時接種	P18
2) COVID-19 のハイリスク者（当初の優先接種対象者）	P18
3) 妊婦への接種	P19
4) COVID-19 罹患者への接種	P20
5) 12～15 歳への mRNA ワクチンの接種	P20
6) 免疫不全者への接種	P21
7) 3 回目のブースター接種	P22
8) 5～11 歳の小児への接種	P23
終わりに	P24
参考文献	P24

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、わが国ではファイザーの COVID-19 ワクチン（コミナティ筋注）が 2021 年 2 月 14 日に 16 歳以上に薬事承認され、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。モデルナの COVID-19 ワクチンモデルナ筋注は 5 月 21 日に 18 歳以上に薬事承認され、5 月 24 日から大規模接種会場で接種が開始され、職域接種会場での接種が進みました。またファイザーのワクチンは 6 月 1 日から 12～15 歳に、モデルナのワクチンは 7 月 26 日から 12～17 歳に対象年齢が引き下げられています。アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注は 5 月 24 日に薬事承認され、7 月 3 日には 40 歳以上への接種が公的接種の対象に追加されました。

その結果、2 回のワクチン接種を完了した人は 12 月 10 日時点で全人口の 77.3%を占め、先進国の中でも高い接種率を達成しています。さらに、11 月 11 日に初回接種の完了から原則 8 か月以上の間隔をおいて 1 回追加接種することがファイザーのワクチンについて承認され、12 月 1 日から医療従事者を対象に開始されています。モデルナのワクチンも初回接種の分量を初回接種完了から 6 か月以上の間隔で 3 回目の接種に使用することが、12 月 15 日の厚生労働省の専門部会です承されました。

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¹⁾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、現在接種が進んでいる 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ています。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	組換えタンパク質（GSK のアジュバント AS03 を使用）	第Ⅲ相臨床試験予定。2021 年第 4 四半期に実用化の見込み
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 2022 年初めの供給について契約
日本	塩野義／感染研／UMN ファーマ	組換えタンパク質	第Ⅲ相臨床試験開始（2021/10） 2021 年末に生産体制構築を目標
日本	第一三共／東大医科研	mRNA	第Ⅲ相臨床試験を年内に開始予定 ブースター用試験開始予定（2022/1）
日本	アンジェス阪大／タカラバイオ	DNA	第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（2020/12）高容量の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験開始（2021/8）→再検討中
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）	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験開始（2021/3） 第Ⅲ相臨床試験開始（2021/10）
日本	VLP セラピューティックス	mRNA	第Ⅰ相臨床試験開始（2021/10） 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を 2021 年内に開始予定

厚生労働省ホームページ 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。

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）が用いられています。mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンなどの遺伝子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ナノ粒子 (lipid nanoparticle, LNP) で包んでカプセル化しています²⁾。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³⁾。また、mRNA 自体や LNP の脂質がアジュバントとして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、筋肉細胞や抗原提示細胞でスパイクタンパク質が生成され、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ギオテンシン変換酵素 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的中和抗体は、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻止すると考えられます。また、抗体による液性免疫だけでなく、感染細胞を破壊する細胞障害性 T リンパ球などによる細胞性免疫も誘導されます。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²⁾、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⁴⁾。

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⁵⁾。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液性免疫と細胞性免疫が誘導されます。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。現在のところアストラゼネカのワクチンの 2~3 回目の接種では問題になっていません⁶⁾。

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。また、test-negative デザインなどの症例対照研究による評価も行われます。

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 (30 µg) 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細胞への感染性を 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⁷⁾、それに比べて高い中和抗体価を示しています。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おり、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⁸⁾。

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⁹⁾。

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⁷⁾。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、初回 329 U/mL、2 回目 6,014 U/mL、中和抗体価は初回 12、2 回目 206 であり、2 回目接種後に高い抗体価が誘導されています。55 歳未満でも同様の違いが見られます。

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 ^a (95%CI)	幾何平均上昇倍率 ^b (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)

^a2 回目接種後 1 か月、^b2 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 20 歳以上の国内第 I / II 相試験 (100 µg) 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¹⁰⁾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。12~17 歳の海外臨床試験では、抗体陽転率は 98.8% と高く、中和抗体価も 18~25 歳の結果とほぼ同じでした¹¹⁾。

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。

スパイクタンパク質の受容体結合領域に対する IgG 抗体を同じ方法でファイザーのワクチンとモデルナのワクチンの接種後血清で比較した報告では、モデルナの方がファイザーよりも高い抗体価が見られており (68.5 µg/mL vs. 45.9 µg/mL)、特に 50 歳以上でその違いが著明でした (71.8 µg/mL vs. 31.1 µg/mL)¹²⁾。モデルナのワクチンに含まれる RNA 量は 100 µg であり、ファイザーの 30 µg に比べて多いことが免疫原性の違いに影響している可能性があります。

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 ^a (95%CI)	幾何平均上昇倍率 ^b (95%CI)	抗体陽転率 ^c
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%

^a2 回目接種後 1 か月、^b2 回目接種後 1 か月 / 1 回目接種前、^c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TM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と 2 回目の抗体価の大きな違いは見られません。海外の臨床試験では、初回と 2 回目の中和抗体価は、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¹³⁾。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の受容体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%¹³⁾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¹⁴⁾。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
			初回接種後 28 日	2 回目 ^a 接種後 28 日	応答率 ^b
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%

^a4 週間隔、^b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 相臨床試験の結果が発表され、ファイザーのワクチンでは 16 歳以上で有効率 95.0%、モデルナのワクチンでは 18 歳以上で有効率 94.1%という優れた成績がみられています^{15, 16)}。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¹⁷⁾、それをはるかに上回る有効率がみられたことはすばらしい成果です。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¹⁸⁾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^{5, 8, 11, 15, 16)}。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 回接種しています。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⁵⁾。ファイザーのワクチンでは 12～15 歳、モデルナのワクチンでは 12～17 歳においても臨床試験が行われ、いずれも接種群には発症者はみられず 100%の有効率が報告されています^{8, 11)}。

ファイザーの 16 歳以上の臨床試験では、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、接種群では 1 人のみでした¹⁵⁾。モデルナとアストラゼネカの 18 歳以上の臨床試験でも、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^{5, 16)}。

16歳または18歳以上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%¹⁵⁾、モデルナ79%¹⁶⁾、アストラゼネカ92%⁵⁾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。また、これらの臨床試験の観察期間は100～150日と比較的短期間であるため、免疫持続性については実社会での評価が必要です。

表5 COVID-19 ワクチンの臨床試験における有効率^{5, 15, 16)}

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 ^a	
ファイザー	BNT162b2	mRNA	≥16	30 µg (0.3 mL)	8 / 18,198 (0.044)	162 / 18,325 (0.884)	95.0 (90.3–97.6)
			12-15	2回 (21日間隔)	0 / 1,119 (0.000)	18 / 1,110 (0.016)	100 (78.1–100)
モデルナ	mRNA-1273	mRNA	≥18	100 µg (0.5 mL)	11 / 14,134 (0.078)	185 / 14,073 (1.315)	94.1 (89.3–96.8)
			12-17	2回 (28日間隔)	0 / 2,486 (0.000)	4 / 1,240 (0.003)	100 (28.9-NE)
アストラゼネカ	ChAdOx1	ウイルス ベクター	≥18	LD ^b /SD	3 / 1,367 (0.219)	30 / 1,374 (2.183)	90.0 (67.4–97.0)
				SD ^c /SD	27 / 4,440 (0.608)	71 / 4,455 (1.594)	62.1 ^d (41.0–75.7)

^a 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、^bLow dose (低用量) : 2.2×10^{10} ウイルス粒子、^cStandard dose (標準用量) : 5×10^{10} ウイルス粒子、^d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。NE, not estimated

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 から2回接種14日以後で発症者が90%減少¹⁹⁾、65歳以上のCOVID-19による入院率が94%減少²⁰⁾、医療従事者の発症率が2回接種7日以後で94%減少²¹⁾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²²⁾。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、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²²⁾。無症状者を含む感染者の減少は、イングランドの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²³⁾。

感染自体を防ぐためには気道粘膜でSARS-CoV-2の侵入を防ぐ必要がありますが、粘膜免疫で重要な分泌型IgAが被接種者の唾液中にファイザーのワクチンで54.7% (29/53)、モデルナのワクチンで84.6% (11/13) 検出されることが報告されています²⁴⁾。これまでワクチンによる気道の分泌型IgAの産生誘導には鼻腔への投与が必要であり、注射によるワクチンでは不可能とされてきましたが²⁵⁾、mRNAワクチンの強い免疫誘導作用が背景にあると考えられます。

わが国でも国立感染症研究所がtest-negativeデザインの症例対照研究を実施しており、COVID-19 ワクチン2回接種14日以降の発症予防効果はデルタ株流行前で95%と報告し

ています²⁶⁾。

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%)¹⁴⁾。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症例対照研究では、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%減少させています²⁷⁾。

5) 変異株とワクチンの効果

SARS-CoV-2 の変異速度は 24.6 塩基変異/ゲノム/年であり²⁸⁾、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。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。

わが国で 2021 年 3 月から 5 月にかけて広がったイギリス由来のアルファ株 (B.1.1.7) は、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) を持ち、感染力 (伝播力) が実効再生産数で 43~90%上昇する²⁹⁾とされていますが、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大きな影響はないとされています^{30, 31)}。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³²⁾。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、南アフリカ由来のベータ株 (B.1.351) とブラジル由来のガンマ株 (P.1) 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みられます。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³³⁾。しかしながら、ベータ株が流行の半分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で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³⁴⁾、実際の効果は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³⁵⁾。

また、わが国で 2021 年 6 月以降急速に広がったインド由来のデルタ株 (B.1.617.2) は、E484K 変異はありませんが、L452R 変異を持つため、ファイザーのワクチンを接種後の血清の中和活性は武漢株の 5.8 分の 1 に低下しています³⁶⁾。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³⁷⁾。実社会では、イギリスにおけるファイザーのワ

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見られていません³⁸⁾。カナダでの test negative デザインの症例対照研究でもデルタ株による入院予防効果はファイザー、モデルナ、アストラゼネカのワクチンいずれも 2 回接種後 4 か月の時点で 90%以上に保たれており³⁹⁾、一定の効果は維持されと考えられます。わが国でも国立感染症研究所の症例対照研究で、デルタ株流行後でも COVID-19 ワクチンの発症予防効果は 87%であったことが報告されています⁴⁰⁾。

2021 年 11 月に南アフリカで出現し、世界各国に広がっているオミクロン株には、スパイクタンパク質全体で約 30 個、受容体結合部位に 6~8 個の変異が集積しており（デルタ株では 2 個）²⁸⁾、ワクチンの効果に影響がある可能性があり検証が進んでいます。南アフリカ共和国では再感染のリスクが 2.39 倍増加していることが報告されており⁴¹⁾、感染後に獲得した免疫を回避する可能性があります。またファイザー社は、オミクロン株に対する 3 回接種後の中和抗体価が 2 回接種後に比べて 25 倍増加し、従来株の 2 回接種後と同レベルになることを発表しましたが⁴²⁾、これはオミクロン株に対する 2 回接種後の中和抗体価が従来株の 1/25 にすぎないことを意味しており、これまでの変異株に比べてワクチンでできる免疫を逃れる力が強いと考えられます。ただ、COVID-19 ワクチンではスパイクタンパク質上に存在する多くのエピトープを認識するポリクローナル抗体や細胞障害性 T 細胞が誘導されるため、オミクロン株に対しても重症化を予防する一定レベルの免疫は維持されることが予想されます。

6) ワクチンの効果の持続性

a) ワクチンで誘導される免疫の減衰

mRNA ワクチンは強い免疫誘導作用を持つワクチンですが、生ワクチンではないため、獲得した特異的免疫は接種後に自然に減衰します。海外の 4,868 人を対象としたスパイクタンパク質に対する抗体価の 2 回接種後 6 か月までの推移が報告されています⁴³⁾。それによると、受容体結合領域に対する IgG 抗体は、時間とともに一定の割合で減衰し 6 か月後には約 1/10 に低下しています。一方、中和抗体価は接種後 3 か月までに約 1/4 に低下しますが、そのあと 6 か月後までは大きな変化はみられません。また、これらの抗体価の低下は、男性、高齢者、免疫不全者でより著明にみられました。一方、リンパ節の胚中心には mRNA ワクチン接種 15 週後もスパイクタンパク質に反応する B リンパ球が残っていること⁴⁴⁾や接種 6 か月後も記憶 B 細胞だけでなく記憶 T 細胞などの細胞性免疫も持続している⁴⁵⁾ことが報告されています。IgG 抗体価の低下がそのまま感染防御力の低下につながるとは限らないと考えられます。

対象者数は約 20 人ですが、ファイザーとモデルナのワクチン接種後の抗体価と細胞性免疫のピーク値、6 か月後、8 か月後での推移が報告されています。スパイクタンパク質の受容体結合領域に対する IgG 抗体価はそれぞれ 6 か月後に 11%と 17%に、8 か月後には 4%と 6%に、生ウイルスを用いた中和抗体価はそれぞれ 6 か月後に 30%と 26%、8 か月後には 3%と 2%に低下しています⁴⁶⁾。ただし、疑似ウイルス (pseudovirus) を用いた中和抗体価は 8 か月後での大きな低下は見られず、測定方法の違いも影響していると思われます。一方、細胞性免疫を示す CD4・CD8 陽性 T リンパ球のスパイクタンパク質のペプチドに対する反応は、いずれのワクチンも 6 か月と 8 か月で大きな低下は見られませんでした⁴⁶⁾。

b) 実社会でのワクチン効果の推移

実際のファイザーのワクチン 2 回接種後の発症予防効果は、4 万 2 千人を対象としたランダム化比較試験で、接種後 2 か月未満で 96.2%、2~3 か月後 90.1%、4~6 か月後 83.7%と報告されており⁴⁷⁾、若干の低下は見られますが、抗体価の低下の幅ほどの差はありません。また、接種後 6 か月の重症化予防効果は 96.7%と高く保たれていました。

米国で行われた 343 万人を対象としたファイザーのワクチン接種後の後方視的コホート研究では、無症状病原体保有者を含む感染予防効果は、接種 1 か月後の 88%から接種 5 か月後には 47%に低下していましたが⁴⁸⁾。デルタ株による感染に限ると 1 か月後 93%、4 か月後 53%でしたが、重症化と関連する入院予防効果はデルタ株でも接種後 6 か月にわたって 93%と高く維持されていましたが⁴⁸⁾。カタールでの症例対照研究でも、感染予防効果は 2 回接種後 1 か月の 77.5%から 4 か月後には 51.7%、6 か月後には 17.3%に低下していますが、重症化・死亡予防効果は 6 か月後も 88.9%に保たれていました⁴⁹⁾。

米国ニューヨーク州でのモデルナの感染予防効果の推移をみた 883 万人の前向きコホート研究では、約 4 か月間で 18~49 歳の予防効果が 96.5%から 78.4%に、50~64 歳で 97.4%から 82.9%に、65 歳以上で 96.2% から 84.3%に低下したと報告されています⁵⁰⁾。なおこの研究では入院予防効果には著明な低下はみられていません。

一方、モデルナ社の約 3 万人を対象とした第Ⅲ相臨床試験の中間報告では、発症予防効果が 2 回目接種後 14 日から 2 か月未満では 91.8%、4 か月以降でも 92.4%と低下はみられていません⁵¹⁾。モデルナのワクチンでは、2 回目接種後 14 日以後に感染する、いわゆるブレイクスルー感染の発生頻度がファイザーのワクチンに比べて 40%少ないという報告もあり⁵²⁾、発症予防効果の低下がファイザーのワクチンよりも遅い可能性も考えられます。

アストラゼネカのワクチンについては、英国で行われた test negative デザインの症例対照研究で、デルタ株に対する発症予防効果が 2 回目接種後 2~9 週で 66.7%であったのに対して、20 週以降では 47.3%に低下したと報告されています⁵³⁾。また、デルタ株による入院の予防効果も 2 回目接種後 2~9 週で 95.2%あったのが 20 週以降では 77.0%に低下しています。

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。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 はすぐに分解されるため長期間細胞内に残存することはなく、またヒトの染色体に組み込まれることはないため、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、16 歳または 18 歳以上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^{15, 16, 54)}。

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¹⁵⁾。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%⁵⁵⁾ 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⁵⁶⁾。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%⁵⁵⁾、1.6%、4.2%⁵⁶⁾ 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%¹⁵⁾、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¹⁶⁾。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⁵⁾。

なおファイザーのワクチンの 12～15 歳における安全性は海外の臨床試験で評価され、有害事象の種類・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⁸⁾。接種部位の疼痛は 1 回目 86%、2 回目 79%、倦怠感 は 1

回目 60%、2 回目 66%、38℃以上の発熱は 1 回目 10%、2 回目 20%でした。

またモデルナのワクチンの 12~17 歳における接種後の有害事象は、接種部位の疼痛が 1 回目 93%、2 回目 92%、倦怠感 は 1 回目 48%、2 回目 68%、38℃以上の発熱は 1 回目 2.5%、2 回目 12.2%であり、18 歳以上と大きな違いは認められません。重篤な有害事象もみられませんでした。

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^{15, 16, 54)}

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	年齢群 (歳)	mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
		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 ≥38℃	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 ^a	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。^a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^{15, 16, 54)}

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	年齢群 (歳)	mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
		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 ≥38℃	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 ^a	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。^a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 相臨床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 1 回目が 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、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、1 回目接種後の発熱 (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⁵⁷⁾。2 回目接種後の発熱は 37.5℃以上が 38.1%、38℃以上が 21.3%でした。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 相臨床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。

なお、モデルナのワクチンでは、接種 1 週間以後に遅延性皮膚反応 (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^{58, 59)}。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⁶⁰⁾。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。

わが国の自衛官等 1 万 3 千人を対象とするコホート調査が行われ、注射部位疼痛は 1 回目 85.8%、2 回目 87.5%、倦怠感 は 1 回目 25.1%、2 回目 80.0%、37.5℃以上の発熱は 1 回目 7.0%、2 回目 76.8%でした⁶¹⁾。2 回目の発熱のうち 38℃以上が 60.1%を占めており、

海外・国内の臨床試験の結果に比べて発熱の頻度が著明に高いのが特徴的です。遅延性皮膚反応は 1.76%にみられ、1 回目に遷延性皮膚反応を呈した被接種者は 2 回目接種時初期から高頻度に発赤が発現しています。

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 相臨床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 1 回目接種後の副反応の頻度が高いのが特徴です。

わが国のコホート調査の中間報告（対象者数：1 回目 539 人、2 回目 267 人）では、注射部位疼痛は 1 回目 73.3%、2 回目 58.4%、倦怠感は 1 回目 68.3%、2 回目 36.7%、37.5℃以上の発熱は 1 回目 49.5%、2 回目 9.7%、38℃以上の発熱は 1 回目 28.4%、2 回目 2.6% でした⁶²⁾。1 回目の発熱と倦怠感（疲労）が国内臨床試験より高頻度でみられています。

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 11.1⁶³⁾、モデルナのワクチンで 2.5⁶⁴⁾と、すべてのワクチンでの 1.31⁶⁵⁾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^{63, 64)}。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。

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⁶⁶⁾。またメタアナリシスによる 100 万接種当たりの頻度は、ファイザーのワクチンで 8.0、モデルナのワクチンで 2.8、合わせて 5.0 と報告されています⁶⁷⁾。

わが国では 11 月 14 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、ファイザーのワクチンで 100 万接種当たり 3.6 件、モデルナのワクチンで 1.6 件報告されています⁶⁸⁾。

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⁶⁹⁾。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・心膜炎

mRNA ワクチン接種後に心筋炎・心膜炎の症例が報告されており、10 代から 20 代の男性の 2 回目の接種後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。米国 VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) のシステムにおける接種後の心筋炎の頻度は、12~29 歳の男性の 2 回目 100 万回接種当たり 40.6 件、30 歳以上男性で 2.4 件と報告されています⁷⁰⁾。COVID-19 に罹患したときの米国における心筋炎の発生率は、12~17 歳で 100 万人当たり 450 人 (0.045%) とされており⁷¹⁾、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⁷²⁾。

わが国では 11 月 14 日の時点で、ファイザーのワクチン 2 回目接種後の心筋炎・心膜炎が 100 万人接種あたり 10 代男性で 15.7 人、20 代男性で 13.2 人みられ、モデルナのワクチンでは 10 代男性 81.8 件、20 代男性 48.8 件とさらに頻度が高くなっています⁶⁸⁾。10~30 代の報告例のうち軽快または回復が確認された者の割合は、ファイザーのワクチンで 86%、モデルナのワクチンで 85%とほとんどが軽症ですが、因果関係は不明ながら死亡例もそれぞれ 4 人 (3.8%) と 3 人 (2.0%) 報告されています⁶⁸⁾。接種者は、接種後に胸痛、胸部違和感、動悸、息切れ、むくみなど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。

また、10 代と 20 代の男性については、ファイザーのワクチンに比べて、モデルナのワクチン接種後の心筋炎関連事象が疑われる報告頻度が明らかに高いことから、ファイザーのワクチンの接種が推奨されています⁷³⁾。なお、本人がモデルナのワクチンの接種を希望す

る場合は、COVID-19 に合併する心筋炎関連事象の発生頻度よりは低いことから、接種可能とするとされています⁷³⁾。

6) ウイルスベクターワクチン接種後の血栓塞栓イベント

アストラゼネカやジョンソンエンドジョンソンのウイルスベクターワクチンでは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⁷⁴⁾。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⁷⁵⁾。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⁷⁶⁾ことが報告されており、ワクチンとの関連が示唆されます。

European Medicines Agency (EMA) は、2021 年 3 月 22 日時点でアストラゼネカのワクチン 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⁷⁷⁾。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⁷⁷⁾。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⁷⁸⁾。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アストラゼネカのワクチンで 10 万接種当たり 2.5 件と報告されています⁷⁹⁾。また、米国で接種されているジョンソンエンドジョンソンのワクチンでは、100 万接種当たり 3.0 件、30～49 歳の女性では 8.8 件の頻度と報告されています⁸⁰⁾。いずれのワクチンも、接種のベネフィットはこれらの有害事象のリスクを上回るとして、国によっては年齢制限を設けながらも引き続き接種が推奨されています^{77, 80)}。

わが国では 11 月 14 日時点で、アストラゼネカワクチンで 108,032 回接種中 1 件の血小板減少を伴う血栓症が報告されており、100 万回接種当たり 9.3 件の頻度になります⁶⁸⁾。なお、ファイザーのワクチンでも 100 万回接種当たり 0.2 件、モデルナのワクチンでも 0.1 件の報告があります⁶⁸⁾。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・第 3 版」を通じて、早期発見・早期治療を啓発しています⁷⁵⁾。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が奨められます。

なお、わが国では若年者で比較的高くなる本症のリスクを考慮して、アストラゼネカのワクチンは 18 歳以上 40 歳未満の者には接種しないこととされています⁸¹⁾。ただし他の COVID-19 ワクチン含有成分へのアレルギーがある場合など対象者が希望するときは接種可能です。

7) 長期的な有害事象の観察の必要性

上記のアナフィラキシー、心筋炎・心膜炎、血小板減少を伴う血栓症の他に、ウイルスベ

クターワクチンでギランバレー症候群との関連が疑われています。ジョンソンエンドジョンソンのワクチンではギランバレー症候群の発生頻度が通常より 5 倍⁸²⁾、アストラゼネカのワクチンでも 1.4~10 倍高いという報告があります⁸³⁾。今後も長期的な有害事象の慎重な観察が重要です。

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⁸⁴⁾。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。またデング熱ワクチンでは、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⁸⁴⁾。

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⁸⁵⁾。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⁸⁶⁾。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⁸⁷⁾。また、アストラゼネカのワクチンの臨床試験では Th1 優位の免疫応答が確認されており⁸⁸⁾、現在のところ COVID-19 ワクチンで VAED が疑われる事例は見られていません。

最近 COVID-19 患者の血清中には、スパイクタンパク質の N 末端領域に結合し、受容体結合領域をオープンな状態にすることで ACE2 との結合を促進する感染増強抗体が存在し、特に重症者でその抗体価が高い傾向があることが報告されています⁸⁹⁾。ワクチンによってこのような感染増強抗体が誘導されるという報告はありませんが、今後監視が必要と思われれます。

5. 国内での接種の方向性

1) 予防接種法に基づく臨時接種

2021 年 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) COVID-19 のハイリスク者 (当初の優先接種対象者)

国は、当初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、② 65 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ました。高齢者施設等の従事者については、入所者と一緒に接種することもできました。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となり、優先接種者を区別することはなくなりましたが、今後3回目以後の接種を進める上でこの考え方は引き続き重要であると思われます。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)²、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⁹⁰⁾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⁹¹⁾、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⁹²⁾ため、接種が奨められます。

3) 妊婦への接種

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は、2021年6月17日に「希望する妊婦は COVID-19 ワクチンを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⁹³⁾。また8月14日には、妊娠の時期を問わず接種することを奨め、妊婦が感染する場合の約8割は夫やパートナーからの感染であることから、妊婦の夫またはパートナーへのワクチンを接種も推奨しています⁹⁴⁾。

さらに10月25日には日本産婦人科学会が、海外の知見をもとに、妊娠初期の COVID-19 ワクチンの安全性に関する研究を紹介し情報提供しています⁹⁵⁾。その論文によると、妊娠14週未満で流産となった妊婦4,521人と妊娠を継続できた13,956人における妊娠5週以内に COVID-19 ワクチンを接種していた人の割合は、それぞれ5.1%と5.5%で差はみられず、妊娠3週以内の接種もいずれも3.2%で、接種の流産への統計学的に有意な影響はみられていません⁹⁶⁾。妊娠初期であっても、COVID-19 ワクチンを接種することで流産しやすくなることはないと考えられます。

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^{97,98)}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⁹⁸⁾。

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⁹⁹⁾。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、免疫の減衰とともに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⁹⁾。

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¹⁰⁰⁾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ている現状では、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¹⁰¹⁾、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) 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結果をもとに、わが国でも2021年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。モデルナのワクチンも海外の臨床試験の結果をもとに、7月26日に12~17歳への接種が承認されました。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、軽症が多いとは言え接種する意義はあると考えます。また、いずれのワクチンもわが国での12～15歳を対象とした臨床試験は実施されておらず、開始前の安全性の確認は十分とは言えませんでした。その後接種が進む中で問題となる健康被害は見られていません。

しかしながら、一過性の副反応の頻度が比較的高く、心筋炎・心膜炎のリスクもまれながら見られる 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せん。日本小児科学会からも提言されているとおり¹⁰²⁾、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。

6) 免疫不全者への接種

臓器移植患者など免疫抑制剤による治療を継続している人では、健常者に比べて2回のCOVID-19 ワクチン接種後の免疫獲得が十分でないことが知られています。米国での検討では、接種後の抗スパイクタンパク質 IgG 抗体陰性の割合が、血液悪性腫瘍患者で15%、抗CD20抗体使用患者で30%、造血幹細胞移植患者で27%であり、CAR（キメラ抗原レセプター） \cdot T細胞療法患者は3人と少人数ながら全員が陰性でした¹⁰³⁾。ジョンソンアンドジョンソンのウイルスベクターワクチンでは mRNA ワクチンよりさらに低い抗体価が見られています。フランスからも臓器移植患者におけるファイザーのワクチン2回接種後の陽転率は40%だけだったことが報告されており、これらの患者に2回接種2か月後に3回目を追加接種したところ陽転率が68%に上昇したことが報告されています¹⁰⁴⁾。

これらの結果をふまえて米国 CDC は2021年8月に、表12に示すような中等度から重度の免疫不全者に対して、mRNA ワクチン2回接種から28日以降に3回目の mRNA ワクチンを追加接種することを推奨しています¹⁰⁵⁾。なお3回目の対象者はこの表に限定することはないとされ、またこの3回目の追加接種は初期免疫としての位置づけであり、6か月以降のブースター接種とは別であるとしています。

免疫不全者への初期免疫としての3回目接種は、ドイツやフランスなど他の数か国でも同様の対応がとられていますが、わが国では議論されておらず、今後検討が必要と思われる。

表 12 2 回接種後 28 日での 3 回目接種が米国で推奨されている免疫不全者

固形腫瘍・血液悪性腫瘍の治療中の患者
免疫抑制治療を受けている臓器移植患者
CAR (キメラ抗原レセプター) - T 細胞療法中の患者
造血幹細胞移植患者 (移植から 2 年以内で免疫抑制治療中)
中等度～重症先天性免疫不全 (DiGeorge 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群など)
進行中または未治療の HIV 感染症患者 (CD4 陽性細胞数 < 200 個/μL、免疫再構築症候群のない AIDS 関連疾患の既往、臨床症状のある症候性 HIV 感染症)
以下の治療薬を使用中の患者
高容量ステロイド (20 mg/日を 2 週間以上)
アルカリ化剤 (シクロフォスファミド)
代謝拮抗剤 (アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸等)
移植関連免疫抑制剤
強い免疫作用をもつ抗がん剤
TNF 阻害薬 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブなど)
その他の免疫抑制剤や免疫調節剤

7) 3 回目のブースター接種

3 の 6) に記載したとおり、COVID-19 ワクチンの効果の持続性に限界があることから、3 回目のブースター接種の必要性が検証されており、ファイザーのワクチン 2 回接種後から約 8 か月後の 23 人を対象として 3 回目を接種した海外臨床試験が行われています。それによると、18～55 歳では従来株に対する中和抗体価が 2 回接種後 387 であり、3 回目接種前には 83 まで低下していましたが、3 回目接種後 1 か月後には 2,119 に上昇していました¹⁰⁶⁾。2 回接種後の 5.5 倍になります。65～85 歳でも 7.8 倍の上昇がみられています。デルタ株に対する中和抗体価は、従来株に比した割合が 18～55 歳で 85%、65～85 歳で 92% であり、大きな低下は見られていません¹⁰⁶⁾。

またオミクロン株については前述したように、ファイザーのワクチン 3 回接種後の中和抗体価が 2 回接種後に比べて 25 倍増加し、従来株の 2 回接種後と同レベルになることが報告されています⁴²⁾。また、英国の test negative デザインの症例対照研究によると、オミクロン株の発症予防効果は、ファイザーのワクチン 2 回目接種後 5～6 か月では 36.6% ですが、3 回目接種 2 週後で 75.5% に上昇することが報告されています¹⁰⁷⁾。

ファイザーの 3 回目接種の海外臨床試験における有害事象の頻度を表 13 に示します。注射部位の疼痛や倦怠感は 2 回目と大きな違いはありませんが、38℃以上の発熱は 18～55 歳で 8.7% と半分程度、65 歳以上では 0% (0/12) でした¹⁰⁸⁾。60 歳以上の医療従事者を対象とした別の海外臨床試験では、発熱が 8% にみられています¹⁰⁹⁾。3 回目の副反応が 2 回目よりも強まることはなさそうですが、リンパ節腫脹だけが 3 回目でも 5.2% と初回免疫での 0.4% に比べて高かったと報告¹⁰⁸⁾されています。なお 65～85 歳の対象数が 12 人と少ない点には注意が必要です。

表 13 ファイザーの mRNA ワクチン 1～3 回目接種後の海外臨床試験における有害事象^{108, 109)}

有害事象	1 回目		2 回目		3 回目	
	16～55 歳		16～55 歳		65～85 歳	60～84 歳
	第Ⅱ／Ⅲ相試験（盲検）		第Ⅱ／Ⅲ相試験		第Ⅰ相試験	医療従事者対象 の臨床試験
	2,899 人	2,682 人	289 人	12 人	1,059	
注射部位疼痛	83.7%	78.3%	83.0%	66.7%	76%	
倦怠感	49.4%	61.5%	63.8%	41.7%	33%	
頭痛	43.5%	54.0%	48.4%	41.7%	14%	
筋肉痛	22.9%	39.3%	39.1%	33.3%	18%	
関節痛	11.8%	23.8%	25.3%	16.7%	-	
悪寒	16.5%	37.8%	29.1%	16.7%	-	
発熱（38℃以上）	4.1%	16.4%	8.7%	0%	8%	

実際の効果については、ファイザー社のプレスリリースによると、16 歳以上 10,000 名以上を対象とし、3 回目を中央値 11 か月で接種した海外のランダム化比較試験で、3 回目接種の発症予防効果を 95.6%と発表しています¹¹⁰⁾。またイスラエルの後ろ向きコホート研究では、ファイザーのワクチンを 2 回接種後 5 か月以降に追加接種した群の入院予防効果は 93%、重症化予防効果は 92%、死亡を予防する効果は 81%と報告されています¹¹¹⁾。同じイスラエルの 60 歳以上を対象とした検討でも、無症状者を含む感染者を 11.3 分の 1、重症者を 19.5 分の 1 に減少させています¹¹²⁾。

モデルナのワクチンの海外臨床試験では、2 回接種後 6 か月以降に 3 回目を接種した群では、中和抗体価が 2 回目接種後の 1.76 倍高かったことが報告されています¹¹³⁾。なお 3 回目の接種量は 50µg であり、初期免疫の 100µg の半分です。有害事象は、倦怠感が 61.1%、38℃以上の発熱が 7.3%と発熱は 2 回目より少なくなっています¹¹³⁾。

アストラゼネカのワクチンの 3 回目接種の海外臨床試験も実施され、抗スパイクタンパク質 IgG 抗体が 2 回目接種後に比べて 2.1 倍増加しています⁶⁾。細胞性免疫を示す T 細胞の反応も 3 回目で増強していました。副反応に関しては、発熱はほとんどみられず、1 回目に比べて増強した有害事象はありません。

現在のところ、わが国で 3 回目接種が認められているのはファイザーのワクチンだけですが、今後他のワクチンの承認が進めば、いわゆる交接種の是非を検討する必要があります。米国でファイザー、モデルナ、ジョンソンエンドジョンソンのそれぞれのワクチンの交接種の臨床試験が行われていますが、どの組み合わせの交接種でも免疫原性と安全性に問題はなかったとされています¹¹⁴⁾。今後予定されている職域接種では、1～2 回目にモデルナ以外のワクチンを接種した人にもモデルナのワクチンの接種が可能となっており、柔軟な対応が望まれます。

わが国での 3 回目接種は、初回接種の完了から原則 8 か月以上の間隔において 1 回接種することとされていますが、感染拡大の防止を図る観点から、クラスターが発生した医療機関等（医療機関、高齢者施設等）や、複数の医療機関等のクラスターが発生した保健所管内

の医療機関等の入院患者、利用者、職員等には 8 か月以上の間隔をおかずに追加接種が可能です¹¹⁵⁾。

現在 2021 年 2～3 月に先行して接種が行われた医療従事者から開始されていますが、重症化リスクの高い高齢者や基礎疾患を有する人、とりわけ中等度から重度の免疫不全者には 8 か月を待つことなく接種をすることが重要です。また医療機関や介護福祉施設での集団感染を防ぐためにも、入院患者、入所者、介護福祉施設の職員にも早めの接種が必要です。安定したワクチンの供給が前提になりますが、接種を進める市町村の柔軟な対応が望まれます。

8) 5～11 歳の小児への接種

ファイザーのワクチンの 5～11 歳への第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験における有効性と安全性が報告されています¹¹⁶⁾。接種量は成人量の 1/3 となる 10 μg を 2 回接種します。米国、フィンランド、ポーランド、スペインの 4 か国で実施され、264 人の免疫原性は 16～25 歳の 30 μg 接種群と同等でした。表 14 に接種群と対照群の有害事象の頻度を示しますが、成人に比べて注射部位の疼痛以外はかなり少なくなっています。重篤な有害事象はみられていません。発症率は、接種群が 0.23% (3/1,305)、対照群が 2.41% (16/663) で、発症予防効果は 90.7% でした。2 回接種後のデルタ株に対する中和抗体価も従来株と比較して 19% の減少にとどまっています¹¹⁷⁾。

米国では、5～11 歳の小児 8,300 人が COVID-19 で入院し、146 人が死亡しています¹¹⁸⁾。また欧米では小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) も多く、この疾患の致命率は 1.7～2.0% です¹¹⁹⁾。一方わが国では小児は感染しても多くが無症状から軽症で経過しており、15 歳未満の小児の死亡例はゼロで、重症例や MIS-C もきわめてまれです。したがって、わが国の 5～11 歳の子どもへの接種は、疾病負担と安全性を比較しながら慎重な検討が必要と考えます。しかしながら、これまで接種の対象ではなかった子どもたちにも接種の機会が与えられることは意義のあることです。重症化リスクの高い慢性疾患児や重症心身障害児をはじめ、接種を希望する子どもたちが安心して接種できる体制が望まれます。

表 14 ファイザーの mRNA ワクチン 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験の接種後の有害事象 (5～11 歳)
116)

有害事象	1 回目		2 回目	
	接種群 1,511 人	対照群 748~749 人	接種群 1,501 人	対照群 740~741 人
注射部位疼痛	74%	31%	71%	29%
疲労	34%	31%	39%	24%
頭痛	22%	24%	28%	19%
筋肉痛	9%	7%	12%	7%
関節痛	3%	5%	5%	4%
悪寒	5%	5%	10%	4%
発熱 (38℃以上)	3%	1%	7%	1%

終わりに

わが国は幸いにして海外から多くの COVID-19 ワクチンを輸入して接種することができますが、アフリカの途上国では接種率が数%にとどまっています。そのような諸国で流行が進み、ワクチンによる免疫を回避する新たな変異株が出現すれば、先進諸国にも再び影響が及びます。世界全体で COVID-19 ワクチンが平等に分配され、すべての国で接種率を上げることが必要です。

COVID-19 ワクチンは、予防接種法で妊婦を除いた対象年齢の国民すべて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配慮が必要です。

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あります。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 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/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/. Accessed Dec 7, 2021.
2. 位高啓史、秋永志朗、井上貴雄. 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. 2019; 50(5):242-9.
3. Versteeg L, Almutairi MM, Hotez PJ, Pollet J. Enlisting the mRNA Vaccine Platform to Combat Parasitic Infections. *Vaccines (Basel)*. 2019; 7(4): 122. doi: [10.3390/vaccines7040122](https://doi.org/10.3390/vaccines7040122)
4. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018; 9:1963. doi: [10.3389/fimmu.2018.01963](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963)
5. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *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*. 2020; 397(10269):99-111. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1)
6. Flaxman A, Marchevsky NG, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus B, *et al*. Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet*. 2021; 398(10304):981-90. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01699-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01699-8)

7. Walsh EE, Frenck RW Jr., Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020; 383(25):2439-50. doi: [10.1056/NEJMoa2027906](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906)
8. Frenck RW Jr. Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, *et al.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385: 239-50. doi: [10.1056/NEJMoa2107456](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456)
9. Miyakawa K, Jeremiah SS, Ohtake N, Matsunaga S, Yamaoka Y, Nichi M, *et al.* Rapid quantitative screening assay for SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using HiBiT-tagged virus-like particles. *J Mol Cell Biol.* 2020; 12(12):987-90. doi: [10.1093/jmcb/mjaa047](https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa047)
10. Chu L, McPhee R, Huang W, Bennett H, Pajon R, Nestorova B, *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.* 2021; 39(20):2791-9. doi: [10.1016/j.vaccine.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.007)
11. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, *et al.* Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021; 385: 2241-51. doi: [10.1056/NEJMoa2109522](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109522)
12. Richards NE, Keshavarz B, Workman LJ, Nelson MR, Platts-Mills TAE, Wilson JM. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response by Age Among Recipients of the BNT162b2 vs the mRNA-1273 Vaccine. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(9):e2124331. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.24331](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24331)
13. アストラゼネカ株式会社. 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 Dec 7, 2021.
14. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *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.* 2021; 397(10277):881-91. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00432-3)
15. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27):2603-15. doi: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)
16. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384(5):403-16. doi: [10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389)
17. Food and Drug Administration. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/139638/download>. Accessed Dec 7, 2021.
18. Seki Y, Onose A, Sugaya N. Influenza vaccine effectiveness in adults based on the

- rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother*. 2017; 23(9):615-20. doi: [10.1016/j.jiac.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.06.004)
19. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Real-World Study Confirms Protective Benefits of mRNA COVID-19 Vaccines. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0329-COVID-19-Vaccines.html>. Accessed Dec 7, 2021.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. 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>. Accessed Dec 7, 2021.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. 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>. Accessed Dec 7, 2021.
 22. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, *et al*. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021; 384(15):1412-23. doi: [10.1056/NEJMoa2101765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765)
 23. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, *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*. 2021; 397(10286):1725-35. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00790-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00790-x)
 24. Ketas TJ, Chaturbhuj D, Portillo VMC, Francomano E, Golden E, Chandrasekhar S, *et al*. Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Are Detectable in Saliva. *Pathog Immun*. 2021; 6(1):116-34. doi: [10.20411/pai.v6i1.441](https://doi.org/10.20411/pai.v6i1.441)
 25. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020; 586(7830):516-27. doi: [10.1038/s41586-020-2798-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3)
 26. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 新型コロナウイルスワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告 (第一報) . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10614-covid19-55.html>. Accessed Dec 2, 2021.
 27. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, *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*. 2021; 373:n1088. doi: [10.1136/bmj.n1088](https://doi.org/10.1136/bmj.n1088)
 28. Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global subsampling. <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global>. Accessed Nov 28, 2021.
 29. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, *et al*. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021; 372(6538) :eabg3055. doi: [10.1126/science.abg3055](https://doi.org/10.1126/science.abg3055)
 30. Muik A, Wallisch AK, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, *et al*. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human

- sera. *Science*. 2021; 371(6534): 1152-3. doi: [10.1126/science.abg6105](https://doi.org/10.1126/science.abg6105)
31. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, *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)
 32. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, *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; 397(10282): 1351-62. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00628-0)
 33. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, *et al*. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1466-8. doi: [10.1056/NEJMc2102017](https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017)
 34. World Health Organization. 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 Dec 7, 2021.
 35. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, *et al*. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1885-98. doi: [10.1056/NEJMoa2102214](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102214)
 36. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, *et al*. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet*. 2021; 397(10292):2331-3. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01290-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01290-3)
 37. Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA, *et al*. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature*. 2021; 596: 273-5. doi: [10.1038/s41586-021-03693-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03693-y)
 38. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, *et al*. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021; 385: 585-94. doi: [10.1056/NEJMoa2108891](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891)
 39. Skowronski DM, Setayeshgar S, Febriani Y, Ouakki M, Zou M, Talbot D, *et al*. Two dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. *medRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265397>
 40. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 新型コロナウイルスワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告 (第二報) . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10757-covid19-61.html>. Accessed Dec 2, 2021.
 41. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, *et al*. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa 2021-12-01. *medRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.11.21266068>
 42. Pfizer. Pfizer and BioNTech provide update on Omicron variant. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>. Accessed Dec 10, 2021.

43. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, *et al.* Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med.* 2021; 385: e84. doi: [10.1056/NEJMoa2114583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583)
44. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature.* 2021; 596: 109-13. doi: [10.1038/s41586-021-03738-2](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2)
45. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, *et al.* mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science.* 2021; 374(6572):abm0829, 2021. doi: [10.1126/science.abm0829](https://doi.org/10.1126/science.abm0829)
46. Collier AY, Yu J, McMahan K, Liu J, Atyeo C, Ansel JL, *et al.* Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021; 274: 2010-2. doi: [10.1056/NEJMc2115596](https://doi.org/10.1056/NEJMc2115596)
47. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med.* 2021; 385:1761-73. doi: [10.1056/NEJMoa2110345](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345)
48. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, *et al.* Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2021; 398(10309):1407-16. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02183-8)
49. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, *et al.* Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2021; 385: e83. doi: [10.1056/NEJMoa2114114](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114)
50. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R, *et al.* COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State. *MedRxiv* 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595>
51. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, *et al.* Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med.* 2021; 385(19):1774-85. doi: [10.1056/NEJMoa2113017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113017)
52. Liu C, Lee J, Ta C, Soroush A, Rogers JR, Kim JH, *et al.* A Retrospective Analysis of COVID-19 mRNA Vaccine Breakthrough Infections - Risk Factors and Vaccine Effectiveness. *medRxiv*, 2021. doi: [10.1101/2021.10.05.21264583](https://doi.org/10.1101/2021.10.05.21264583)
53. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, *et al.* Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv*, 2021. doi: [10.1101/2021.09.15.21263583](https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583)
54. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, *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.* 2021; 396(10267):1979-93. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32466-1)

55. Cowling BJ, Perera RAPM, Valkenburg SA, Leung NHL, Iuliano AD, Tam YH, *et al.* Comparative Immunogenicity of Several Enhanced Influenza Vaccine Options for Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(7):1704-14. doi: [10.1093/cid/ciz1034](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1034)
56. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, *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.* 2014; 32(20):2364-74. doi: [10.1016/j.vaccine.2014.02.002](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.002)
57. 新型コロナ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（13）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830659.pdf>. Accessed Nov 28, 2021.
58. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, *et al.* Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2021; 384(13):1273-7. doi: [10.1056/NEJMc2102131](https://doi.org/10.1056/NEJMc2102131)
59. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, *et al.* Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85(1):46-55. doi: [10.1016/j.jaad.2021.03.092](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.092)
60. 厚生労働省. 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_4.pdf. Accessed Dec 7, 2021.
61. 新型コロナ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（17）資料 1. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000862143.pdf>. Accessed Dec 10, 2021.
62. 新型コロナ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（17）資料 2. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000862144.pdf>. Accessed Dec 10, 2021.
63. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. 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.* 2021; 70(2):46-51. doi: [10.15585/mmwr.mm7002e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1)
64. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. 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.* 2021; 70(4):125-9. doi: [10.15585/mmwr.mm7004e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7004e1)
65. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(3):868-78. doi: [10.1016/j.jaci.2015.07.048](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048)
66. Gee J, Marquez P, Su J, Calvert GM, Liu R, Myers T, *et al.* First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020–January 13,

2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70(8):283-8. doi:
[10.15585/mmwr.mm7008e3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7008e3). Accessed Dec 7, 2021.
67. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Rabaan AA, Tirupathi R, Alomari MA, *et al.* Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 17(1):109, 2021. doi:
[10.1186/s13223-021-00613-7](https://doi.org/10.1186/s13223-021-00613-7)
68. 第 73 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 23 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/content/10601000/000862253.pdf>. Accessed Dec 7, 2021.
69. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, *et al.* Covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. *World Allergy Organ J.* 2021; 14(2):100517. doi: [10.1016/j.waojou.2021.100517](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100517)
70. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, *et al.* Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70(27):977-82. doi:
[10.15585/mmwr.mm7027e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2)
71. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis. *medRxiv*, 2021. doi:
[10.1101/2021.07.23.21260998](https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21260998)
72. Centers for Disease Control and Prevention. 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 Dec 7, 2021.
73. 第 70 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 22 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/content/10601000/000844075.pdf>. Accessed Nov 28, 2021.
74. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2092-101. doi: [10.1056/NEJMoa2104840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840)
75. 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 3 版.
https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20211117_tts.pdf. Accessed Dec 13, 2021.
76. Stone D, Liu Y, Shayakhmetov D, Li ZY, Ni S, Lieber A. Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. *J Virol.* 2007; 81(9):4866-71. doi: [10.1128/jvi.02819-06](https://doi.org/10.1128/jvi.02819-06)
77. European Medicines Agency. 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.
 Accessed Dec 7, 2021.
78. European Medicines Agency. 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. Accessed Dec 7, 2021.
 79. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, *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*. 2021 373:n1114. doi: [10.1136/bmj.n1114](https://doi.org/10.1136/bmj.n1114)
 80. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, *et al*. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(32):1094-9, 2021. doi: [10.15585/mmwr.mm7032e4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7032e4)
 81. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領. <https://www.mhlw.go.jp/content/000834603.pdf>. Accessed Dec 7, 2021.
 82. CDC. ACIP Presentation Slides: July 22, 2021 Meeting: Guillain-Barré Syndrome (GBS) after Janssen COVID-19 vaccine: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-07-22.html>. Accessed Dec 6, 2021.
 83. Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, Padmanabhan S, Cherukudal Vishnu Nampoothiri S, Syed AA, *et al*. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol*. 2021; 90(2):312-4. doi: [10.1002/ana.26143](https://doi.org/10.1002/ana.26143)
 84. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, *et al*. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med*. 2020; 12(568): eabe0948. doi: [10.1126/scitranslmed.abe0948](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe0948)
 85. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, *et al*. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019; 4(4):e123158. doi: [10.1172/jci.insight.123158](https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158)
 86. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, *et al*. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 592(7853): 283-9. doi: [10.1038/s41586-021-03275-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03275-y)
 87. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, *et al*. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*. 2020; 383(16):1544-55. doi: [10.1056/NEJMoa2024671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671)
 88. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, *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*. 2021; 396(10267):1979-93. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32466-1)
89. Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, Hirose M, Nakayama EE, Li S, *et al*. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell*. 2021; 184(13):3452-66.e3418. doi: [10.1016/j.cell.2021.05.032](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.032)
 90. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A, Magen E. COVID-19 susceptibility in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(2):684-92. doi: [10.1016/j.jaip.2020.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.020)
 91. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: People with Certain Medical Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed Dec 7, 2021.
 92. Chu Y, Yang J, Shi J, Zhang P, Wang X. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020; 25(1):64. doi: [10.1186/s40001-020-00464-9](https://doi.org/10.1186/s40001-020-00464-9)
 93. 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. 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. http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210512_COVID19.pdf Accessed Dec 9, 2021.
 94. 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. 妊産婦のみなさまへ—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（第2報）—. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210814_COVID19_02.pdf. Accessed Dec 1, 2021.
 95. 日本産科婦人科学会. 妊産婦のみなさまへ—新型コロナウイルスワクチンの安全性に関する最新情報—. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20211025_COVID19.pdf. Accessed Dec 1, 2021.
 96. Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE. Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *N Engl J Med*. 2021; 385(21):2008-10. doi: [10.1056/NEJMc2114466](https://doi.org/10.1056/NEJMc2114466)
 97. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, *et al*. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet*. 2021; 397(10279):1057-8. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00501-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00501-8)
 98. Krammer F, Srivastava K, Alshammery H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, *et al*. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(14):1372-4. doi: [10.1056/NEJMc2101667](https://doi.org/10.1056/NEJMc2101667)
 99. 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 Dec 7, 2021.
 100. Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, *et al*. SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Sci Rep*. 2021; 11(1):2608. doi: [10.1038/s41598-021-81862-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81862-9)
 101. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, *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*. 2021;21(7): 939-49. doi: [10.1016/s1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00224-3)
102. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 新型コロナワクチン～子どもならびに子どもに接する成人への接種に対する考え方～. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20211102_corona.pdf. Accessed Dec 6, 2021.
103. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, *et al*. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39(8):1081-90.e2. doi: [10.1016/j.ccell.2021.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.002)
104. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021; 385(7):661-2. doi: [10.1056/NEJMc2108861](https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861)
105. Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for COVID-19 vaccination in moderately or severely immunocompromised people. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#considerations-covid19-vax-immunocopromised>. Accessed Dec 2, 2021.
106. Falsey AR, Frenck RW Jr, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al*. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med*. 2021; 385(17):1627-9. doi: [10.1056/NEJMc2113468](https://doi.org/10.1056/NEJMc2113468)
107. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al*. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. <https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+Omicron+variant+of+concern.pdf/f423c9f4-91cb-0274-c8c5-70e8fad50074>. Accessed Dec 12, 2021.
108. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting September 17, 2021 FDA Briefing Document. Application for licensure of a booster dose for COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA). <https://www.fda.gov/media/152176/download>. Accessed Dec 2, 2021.
109. Gilboa M, *et al*. Early Immunogenicity and safety of the third dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine among adults older than 60 years; real world experience. *J Infect Dis*. 2021: jiab584. doi: [10.1093/infdis/jiab584](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab584)
110. Pfizer. Pfizer and Biontech announce phase 3 trial data showing high efficacy of a booster dose of their covid-19 vaccine. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-phase-3-trial-data-showing>. Accessed Dec 2, 2021.
111. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, *et al*. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*. 2021; 398(10316): 2093-100. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02249-2)

112. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, *et al.* Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021; 385(15):1393-400. doi: [10.1056/NEJMoa2114255](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255)
113. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Presentation <https://www.fda.gov/media/152953/download>. Accessed Dec 2, 2021.
114. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, *et al.* Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations - Preliminary Report. medRxiv, 2021. doi: [10.1101/2021.10.10.21264827](https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827)
115. 厚生労働省健康局健康課予防接種室. 新型コロナワクチンの追加接種の接種間隔に係る例外的取扱いについて. <https://www.mhlw.go.jp/content/000859077.pdf>. Accessed Dec 6, 2021.
116. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, *et al.* Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2021 ;NEJMoa2116298. doi: [10.1056/NEJMoa2116298](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116298)
117. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. <https://www.fda.gov/media/153513/download>. Accessed Dec 2, 2021.
118. Food and Drug Administration. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>. Accessed Dec 2, 2021.
119. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P, *et al.* COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health*, 2021 ;10.1111/jpc.15811. doi: [10.1111/jpc.15811](https://doi.org/10.1111/jpc.15811)

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20日一部変更・加筆

第4版 2021年12月16日

2021年12月16日

一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会

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、西 順一郎*、宮下修行 (五十音順、*委員長)

一般社団法人日本感染症学会 COVID-19 ワクチン・タスクフォース

氏家無限、庄司健介、徳田浩一、長澤耕男、西 順一郎 (五十音順)

利益相反自己申告

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・氏家無限は、サノフィ株式会社から研究費を受けている。
- ・徳田浩一は、共生医学研究所より寄附講座の資金援助を受けている。
- ・大石和徳、岡田賢司、神谷 元、川名 敬、多屋馨子、庄司健介、長澤耕男は申告すべきものなし。