

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 5 版）

目次

はじめに	p2
1. わが国で承認されている COVID-19 ワクチン	p2
2. mRNA ワクチン	p3
1) 作用機序	p3
2) 有効性	p4
a) 2 回接種の有効性	p4
b) 2 回接種の効果の減衰	p5
c) オミクロン株に対する有効性の低下	p5
d) 3 回目接種の有効性	p6
e) 4 回目接種の有効性	p8
f) 5～11 歳への接種の有効性	p10
g) <u>起源株／オミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンの有効性</u>	p11
3) 安全性	p13
a) 初回免疫（2 回接種）の安全性	p13
b) 3 回目接種の安全性	p16
c) 4 回目接種の安全性	p17
d) 5～11 歳への接種の安全性	p17
e) <u>起源株／オミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンの安全性</u>	p19
3. ウイルスベクターワクチン	p20
1) 作用機序	p20
2) アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注	p20
a) 有効性	p20
b) 安全性	p21
3) ヤンセンファーマのジェコビデン®筋注	p23
a) 有効性	p23
b) 安全性	p24
4. 組換えタンパク質ワクチン	p25
ノババックスのヌバキソビッド®筋注	p25
a) 有効性	p25
b) 安全性	p26
5. 特定の状況での接種	p28
1) 妊婦への接種	p28
2) 免疫不全者への接種	p28
3) COVID-19 罹患者への接種	p29
6. COVID-19 ワクチンの開発状況と今後の展望	p30
おわりに	p33
引用文献	p33

はじめに

COVID-19 ワクチンはわが国では 2021 年 2 月に始まり、2 回接種完了者は 2022 年 6 月 17 日時点で全人口の 80.7%を占め、先進国の中でも比較的高い接種率を達成しています。COVID-19 の感染拡大が進む中、mRNA ワクチンを中心とする COVID-19 ワクチンは高い効果を示し、感染防止に大きく貢献しました。

しかし、2 回接種から数か月たつと発症予防効果が減衰することも明らかになり、2021 年 12 月から医療従事者に 3 回目接種が開始されました。2022 年 1 月には抗体から逃れる力の強いオミクロン株が流行する中、同年 2 月から 18 歳以上、3 月から 12 歳以上にも 3 回目接種が奨められています。9 月 26 日時点で 3 回目接種率は全年齢で 65.4%、高齢者では 90.5%と高くなっていますが、12～19 歳では 40.6%、20 代 51.6%、30 代 55.4%と若い世代の 3 回目接種率はまだ十分ではありません。2022 年 3 月からは 5～11 歳への接種も始まりましたが、2 回接種率は 9 月 26 日時点で 21.0%と低い状況が続いています。また 6 月からは 60 歳以上とハイリスク者に 4 回目接種が開始され、高齢者の 4 回目接種率は 69.9%になっています。7 月下旬からは 4 回目接種の対象者が医療従事者と高齢者施設等の従事者にも拡大されました。さらに、9 月下旬からは起源株／オミクロン株 BA.1 の 2 価 mRNA ワクチンの 12 歳以上への追加接種が開始されました。また、従来型の mRNA ワクチンの 5～11 歳への 3 回目接種も始まりまし

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康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、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、国民の皆様ならびに日本感染症学会会員に、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. わが国で承認されている COVID-19 ワクチン

わが国ではこれまで、mRNA ワクチンとしてファイザーのコミナティ筋注[®]、モデルナのスパイクバックス[™]筋注、ウイルスベクターワクチンとしてアストラゼネカのバキスゼブリア[™]筋注が使用されてきましたが、2022 年 1 月 21 日にコミナティ筋注[®]5～11 歳用、4 月 19 日に組換えタンパク質ワクチンであるノババックスのヌバキソビッド筋注[®]が薬事承認され、6 月から 3 回目接種にも使用されています。また、6 月 20 日にはウイルスベクターワクチンであるヤンセンファーマのジェコビデン[®]筋注が薬事承認されました。さらに、9 月 12 日に起源株／オミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンであるコミナティ RTU 筋注[®]とスパイクバックス筋注[®]2 価 (BA.1) が承認されています。表 1 にそれぞれのワクチンの用法用量と対象者を示します。なお、アストラゼネカのバキスゼブリア[™]筋注は、保管分が有

効期限を迎えたため 9 月 30 日に接種が終了しました。

COVID-19 ワクチンは予防接種法に基づいて 5 歳以上に臨時接種として実施されます。9 月 6 日の予防接種法施行令改正によって 5～11 歳にも努力義務が課され、すべての臨時接種対象者に努力義務が課されることになりました（60 歳未満ですでに 3 回接種を受けた人は除きます）。また、市町村は住民に予防接種を受けることを勧奨しなければなりません。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です。

なお、COVID-19 ワクチンは他のワクチンと 13 日以上の間隔をあけて接種することとされていましたが、インフルエンザワクチンに関しては接種間隔に関する制約が無くなり、同時接種も可能とすることが 7 月 22 日の第 33 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会で了承され²⁾、「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」が改訂されました³⁾。

表 1 わが国で承認されている COVID-19 ワクチン（販売予定を含む）

製剤名	製薬会社	種類	用法	用量	対象者
コミナティ筋注 [®]	ファイザー	mRNA	初回免疫（3 週間隔で 2 回）	30 µg 0.3 mL	12 歳以上
			3 回目（2 回目の接種から少なくとも 5 か月経過した後）	30 µg 0.3 mL	12 歳以上
			4 回目（3 回目の接種から少なくとも 5 か月経過した後）	30 µg 0.3 mL	60 歳以上 18 歳以上 60 歳未満で基礎疾患を有する方 ^a 医療従事者と高齢者施設等の従事者
コミナティ RTU 筋注 [®]	ファイザー	mRNA	追加免疫（最終接種から少なくとも 5 か月経過した後）	起源株 15 µg +BA.1 15 µg 0.3 mL	12 歳以上の初回免疫修了者
コミナティ筋注 5～11 歳用 [®]	ファイザー	mRNA	初回免疫（3 週間隔で 2 回） 3 回目（2 回目の接種から少なくとも 5 か月経過した後）	10 µg 0.2 mL	5～11 歳
スパイクバックス [™] 筋注	モデルナ	mRNA	初回免疫（3 週間隔で 2 回）	100 µg 0.5 mL	12 歳以上
			3 回目（2 回目の接種から少なくとも 5 か月経過した後）	50 µg 0.25 mL	18 歳以上
			4 回目（3 回目の接種から少なくとも 5 か月経過した後）	50 µg 0.25 mL	60 歳以上 18 歳以上 60 歳未満で基礎疾患を有する方 ^a 医療従事者と高齢者施設等の従事者
スパイクバックス [™] 筋注 2 価（BA.1）	モデルナ	mRNA	追加免疫（最終接種から少なくとも 5 か月経過した後）	起源株 25 µg +BA.1 25 µg 0.5 mL	18 歳以上
バキセプリア [™] 筋注	アストラゼネカ	ウイルスベクター	4～12 週間隔で 2 回（8 週以上の間隔において接種することが望ましい）	5×10 ¹⁰ ウィルス粒子量 0.5 mL	18 歳以上（原則として 40 歳以上） 接種終了（2022/9/30）
ヌバキソピッド [®] 筋注	ノババックス／武田	組換えタンパク質	初回免疫（3 週間隔で 2 回）	5 µg ^b 0.5 mL	12 歳以上
			3 回目（2 回目の接種から少なくとも 6 か月経過した後）	5 µg ^b 0.5 mL	18 歳以上
ジェコビデン [®] 筋注	ヤンセンファーマ	ウイルスベクター	1 回接種 2 か月間隔で追加接種も可	5×10 ¹⁰ ウィルス粒子量 0.5 mL	18 歳以上 公的接種の対象にはならない見込み（任意接種） 未発売（2022/10/3 時点）

^a その他重症化リスクが高いと医師が認める者も含む ^b アジュバントとして Matrix-M を 50 µg を添加

2. mRNA ワクチン

1) 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⁴⁾。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⁵⁾。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、免疫誘導を強く促進します。

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 (SP) の遺伝子全体を用いており、筋肉細胞や抗原提示細胞で SP が生成され、生体内に SP 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 SP に対する特異的中和抗体は、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻止します。

感染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⁶⁾。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、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。

mRNA ワクチンでは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。これらの細胞性免疫は長期に維持され重症化予防に関与しています。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⁴⁾、ヒトに実用化されたのは今回が初めてです。

2) 有効性

a) 2 回接種の有効性

海外で行われたファイザーのワクチンの 16 歳以上の第 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、SP に結合する抗体価の幾何平均値は、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 歳未満でも同様の傾向がみられます。12~15 歳についても、中和抗体価の幾何平均値が 16~25 歳に比べて 1.76 倍高く、良好な免疫原性が確認されています⁸⁾。

モデルナのワクチンの 18 歳以上の海外臨床試験でも 2 回接種後に中和抗体価が大きく上昇し、抗体陽転率は 100%と高い免疫原性が示されています⁹⁾。12~17 歳の海外臨床試験でも、抗体陽転率は 98.8%、中和抗体価の上昇も 18~25 歳の結果と同等でした¹⁰⁾。免疫原性についてはいずれのワクチンも国内臨床試験が行われ、海外臨床試験と同等の結果が得られ添付文書に記載されています。

SP 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製とモデルナ製で比

較した研究では、モデルナ製の方が高い抗体価がみられています（45.9 µg/mL vs 68.5 µg/mL）¹¹⁾。モデルナのワクチンの RNA 量 100 µg がファイザーの 30 µg に比べて多いことに加えて、mRNA の修飾方法や LNP の質的な違いが免疫原性に影響している可能性があります。

表 2 に、mRNA ワクチンの第Ⅲ相海外臨床試験の概要と結果を示します^{8, 10, 12, 13)}。発症予防を指標とした有効率は、ファイザーのワクチンで 95.0%、モデルナのワクチンで 94.1%というきわめて優れた効果がみられました^{12, 13)}。また、ファイザー製では 12～15 歳、モデルナ製では 12～17 歳においても、いずれも 100%の発症予防効果が報告されています^{8, 10)}。

実社会での野生株に対する 2 回接種の有効性は、米国 CDC から発症率が 90%減少¹⁴⁾、65 歳以上の入院率が 94%減少¹⁵⁾、医療従事者の発症率が 94%減少¹⁶⁾したことが報告されています。わが国でも国立感染症研究所の検討で、2 回接種の発症予防効果はデルタ株流行前で 95%でした¹⁷⁾。

ファイザーのワクチンでは、定期的な PCR 検査で確認した感染予防効果も、2 回接種後 92%であったことが報告されています¹⁸⁾。無症状者を含む感染者の減少は、イングランドの医療従事者を対象としたコホート研究でも示されており、有効率は 85%でした¹⁹⁾。

2021 年に出現したアルファ株に対する mRNA ワクチンの効果には大きな影響はありませんでしたが、同年 6 月以降広がったデルタ株に対しては、ファイザーのワクチン接種後の血清の中和活性が武漢株の 5.8 分の 1 に低下していました²⁰⁾。しかし実社会では、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ませんでした²¹⁾。国立感染症研究所の症例対照研究でも、デルタ株流行後のワクチンによる発症予防効果は 87%と保たれていました²²⁾。

表 2 mRNA ワクチン初回免疫の海外臨床試験における有効率^{8, 10, 12, 13)}

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)

^a 生理食塩水 NE, not estimated

b) 2 回接種の効果の減衰

mRNA ワクチンは強い免疫誘導作用を持ちますが、獲得した液性免疫は接種後に自然に減衰します。ファイザーのワクチン接種後の血清中の抗 SP 抗体価は 2 回接種 6 か月後には約 1/10 に低下していました²³⁾。8 か月後には抗 SP 抗体価は 1/29、pseudovirus を用いた中和抗体価は 1/5、生ウイルスを用いた中和抗体価は 1/33 に低下しています²⁴⁾。モデルナのワクチンでもほぼ同様の抗体価の低下がみられています。

しかし、リンパ節の胚中心には mRNA ワクチン接種 15 週後も SP に反応する B リンパ球が残っていること²⁵⁾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が持続している²⁶⁾ことが報告されており、重症化予防効果は持続すると考えられます。

米国で行われ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%に低下しましたが、入院予防効果はデルタ株流行後も接種後 6 か月にわたって 93%と高く維持されていました²⁷⁾。

モデルナの第Ⅲ相臨床試験の報告では、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²⁸⁾。モデルナのワクチンでは、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²⁹⁾、発症予防効果はファイザーのワクチンよりも持続すると考えられます。しかし、デルタ株の流行期にはファイザー製と同様に毎月 3%ずつ発症予防効果が低下したことが報告されており³⁰⁾、効果が減衰することには変わりはありません。

c) オミクロン株に対する有効性の低下

オミクロン株の SP のアミノ酸変異は 30 個前後で、これまでの変異株の 7~13 個に比べてきわめて多く、特に受容体結合領域に変異が集積しているため、中和抗体が結合しにくく液性免疫を逃れる力が強いのが特徴です。

ファイザーのワクチン 2 回接種 3 週後の血清中の中和抗体価は、武漢株で 160 であったのに対して、オミクロン株では 7 と 1/23 に低下していました³¹⁾。モデルナのワクチンでも 2 回接種後の中和抗体価は欧州株の 1/41~1/84 でした³²⁾。COVID-19 ワクチンはいずれも武漢株をもとに作られており、オミクロン株に対する免疫原性は大きく低下しています。

英国でのオミクロン株の発症予防に関する有効率は、2 回接種 25 週以降ではファイザー製で 8.8%、モデルナ製で 14.9%と大きく低下しています³³⁾。オミクロン株による入院の予防効果は、2 回接種 25 週以降ではファイザー製で 35%であり³⁴⁾、一定の重症化予防効果はみられるものの、デルタ株での入院予防効果より大きく低下しています。

わが国でもオミクロン株の流行が始まった 2022 年 1 月に行われた国立感染症研究所の症例対照研究では、感染/発症予防効果が 2 回接種後 4~6 か月で 49%、6 か月以降で 53%と報告されています³⁵⁾。長崎大学が 2022 年 1~2 月に実施した症例対照研究でもオミクロン株流行中の 2 回接種の感染/発症予防効果は 42.8%でした³⁶⁾。

d) 3 回目接種の有効性

ファイザーのワクチン接種後の血清中のオミクロン株に対する中和抗体価は、2 回接種後 7 だったのが、3 回目接種後は 164 まで上昇し 2 回接種後の武漢株に対する中和抗体価 160 とほぼ同等にまで上昇しています³¹⁾。モデルナのワクチンでも、オミクロン株に対する中和抗体価は 3 回目接種後に大きく上昇し、2 回接種後の野生株に対する中和抗体価とほぼ同等になっています³²⁾。

実社会でのファイザーのワクチンのオミクロン株による発症予防効果も、英国での検討では 3 回目接種後 2 週間の時点で 75.5%まで回復していました³⁴⁾。入院予防効果について

も 3 回目接種 2～9 週後で 80%台の有効率が確認されています³⁴⁾。米国からも、ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンを合わせて 66%の発症予防効果が報告されており³⁷⁾、3 回目の追加接種によってオミクロン株にも効果がみられることが明らかになっています。またイスラエルでの観察研究では、2 回接種群と比べて 3 回接種群では、入院を 93%、重症化を 92%、死亡を 81%減少させることが報告されています³⁸⁾。

前述した 2022 年 1 月の国立感染症研究所の症例対照研究では 3 回目接種後の発症予防効果が 81%という海外に比べて高い有効率が報告されていますが³⁵⁾、3 回目接種からの時間経過が短かったことが影響している可能性があります。オミクロン株が流行のほとんどを占めた同年 1～2 月の長崎大学による症例対照研究では、3 回目接種の発症予防効果は未接種者に比べて 68.1%と報告されています³⁶⁾。

わが国の 3 回目接種は、2021 年 12 月から医療従事者を対象にファイザー製が用いられ、2022 年 2 月から 18 歳以上を対象におもにモデルナ製が用いられました。またいわゆる交互接種については、ファイザー、モデルナ、アストラゼネカ、ヤンセンファーマ、ノババックスの各ワクチンの交互接種の臨床試験が実施され、どの組み合わせでも免疫原性と安全性に問題はありませんでした^{39, 40)}。

わが国の 3 回目追加接種前後の抗 SP 抗体価を、用いたワクチン種類ごとに比較した検討では、ファイザー製を用いた場合の抗体上昇率が 51.2 倍であったのに対して、モデルナ製では 64.8 倍であり、モデルナ製の免疫原性が強いことが示されています⁴¹⁾。実際に 3 回目接種にモデルナ製を用いた場合のほうが、接種後 5～9 週の時点の発症予防効果や入院予防効果が高いことが海外から報告されています^{33, 34)}。

2022 年 4 月からはわが国でも 12～17 歳にファイザーのワクチンの 3 回目接種が開始されています。海外の研究で、16～17 歳のオミクロン株による救急外来受診を減少させる効果が、2 回目接種後の 34%から 3 回目接種後には 81%に上昇することが報告されています⁴²⁾。

2 回接種だけではオミクロン株の発症を予防することができないのは明らかであり、12 歳以上のすべての年齢層に 3 回目接種が推奨されます。とくに集団発生が高齢者の死亡につながる医療機関・介護福祉施設の入院患者・入所者や職員では、3 回目接種を徹底する必要があります。

3 回目接種の効果の持続性については海外で検討されていますが、比較的短期間で効果が減衰しています。英国では、初回接種と追加接種ともにファイザーのワクチンを用いた場合のオミクロン株の発症予防効果は追加接種後 5～9 週で 55.0%、10 週以降は 45.7%に低下しています³³⁾。入院予防効果も 3 回目接種 10～14 週後には 70%台に低下しています³⁴⁾。イスラエルの研究でも発症予防効果が接種後 1 か月の 53.4%から 3 か月後には 16.5%、4 か月後には 3.6%に急激に減衰することが報告されています⁴³⁾。モデルナのワクチンでも、3 回接種の感染予防効果が接種後 14～60 日では 71.6%でしたが、60 日を超えると 47.4%に低下しており、効果が早期に減衰しています⁴⁴⁾。

さらに、オミクロン系統の亜系統である BA.2.12.1、BA.4 および BA.5、特に BA.5 がわが国でも広がっていますが、これらの亜系統はいずれも抗体から逃れる力がさらに増強していることが報告されています。ファイザーのワクチン 3 回目接種 14 日後の血清中の各亜系統に対する中和抗体の幾何平均は、BA.1 で 900、BA.2 で 829 でしたが、BA.2.12.1 で

は 410、BA.4/5 では 275 に低下していました⁴⁵⁾。デルタ株でみられた免疫回避に関わる L452R 変異が BA.4 と BA.5 に、L452Q 変異が BA.2.12.1 に新たに確認されており、ワクチンの効果の減弱が懸念されます。

実社会での BA.5 に対するワクチン効果は、国内の 16 歳以上 1,547 人を対象として BA.5 流行中の 7 月に行われた症例対照研究の暫定結果が国立感染症研究所から発表されました⁴⁶⁾。それによると、mRNA ワクチンを主体とする COVID-19 ワクチンの発症を指標とした有効率は、未接種者と比べて 3 回接種 14 日～3 か月で 65%、3 回接種後 3 か月以降で 54% でした。また、2 回接種と比較した 3 回接種の相対的な有効率も、3 回接種 14 日～3 か月で 46%、3 回接種後 3 か月以降で 30% であり、十分とは言えませんが BA.5 に対しても 3 回接種による有意な発症予防効果がみられています。

e) 4 回目接種の有効性

3 回目接種後のオミクロン株の効果が比較的短期間で減衰するため、海外では 4 回目接種が開始され、わが国でも 2022 年 5 月末から高齢者とハイリスク者に開始されました。

4 回目接種の免疫原性は、ファイザーのワクチン 3 回接種から約 7 か月経過した年齢中央値 67 歳と 73 歳の集団に、それぞれファイザー製 100 µg またはモデルナ製 50 µg を接種した英国の研究で評価されています⁴⁷⁾。その結果、4 回目接種後 14 日後には 3 回目接種後 28 日後に比べて、抗 SP 抗体価がファイザー製で 1.54 倍、モデルナ製で 1.99 倍に上昇しています⁴⁷⁾。野生株に対する細胞性免疫能もそれぞれ 1.12 倍と 2.83 倍上昇しています。3 回目接種のような大きいブースター効果はみられませんが、液性免疫も細胞性免疫も 3 回目接種後のレベルまで十分回復することがわかります。

4 回目接種の感染予防に関する有効性に関しては、オミクロン株流行中のイスラエル保健省のデータベースをもとに、3 回目接種群と 4 回目接種群の感染率と重症化率を比較したところ、3 回目接種群の感染率が 4 回目接種から 4 週経過した群より 2 倍、重症化率は 3.5 倍高くなっていました⁴⁸⁾。この感染予防効果は接種後 3 週をピークに徐々に低下し、8 週間にはほぼ効果がみられなくなっていました。重症化予防効果は 6 週間後も保たれていました。

また、同国の 60 歳以上の健康保険データをもとにした検討でも、接種 7～30 日後の感染予防効果 45%、発症予防効果 55%、入院予防効果 68%、重症化予防効果 62%、死亡予防効果 74%と有効性が確認されています⁴⁹⁾。

しかし、60 歳未満の多い医療従事者を対象としたイスラエルの研究では、4 回目未接種群に比べた 4 回目接種後約 1 か月の感染予防効果がファイザー製で 30% (95%CI, -9-55)、モデルナ製で 11% (95%CI, -43-44) と統計学的有意差が見られませんでした⁵⁰⁾。また発症予防効果もファイザー製では 43% (95%CI, 6.6-65.4) とかろうじて有意差がみられていますが、モデルナ製では 31% (95%CI, -18.4-60.2) であり、明確な有効性が確認できていません⁵⁰⁾。有意差が確認できなかった理由として、研究対象者がファイザーのワクチンで 154 人、モデルナのワクチンで 120 人と比較的少なかった影響も考えられますが、若い健康な医療従事者に対する 4 回目接種のベネフィットは限定的である可能性があるとして記載されています。

これらの結果から、わが国でも 4 回目接種は 60 歳以上と基礎疾患のある人にまずは限定して開始されました。4 回目接種の対象となる基礎疾患の範囲を表 3 に示します。その他

COVID-19に罹患した場合に重症化リスクが高いと医師が認める人も対象になります。

表3 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（治療や緩和ケアを受けている悪性腫瘍を含む）
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 ^a 、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 ^a 場合）
2. 基準（BMI ^b 30 以上）を満たす肥満の方

^a 通院又は入院をしていない場合も該当する。 ^bBMI（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。厚生労働省「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き」から引用一部改変。

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 にかかりにくく⁵¹⁾、また重症化と関連しないという報告⁵²⁾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⁵³⁾、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考えられます。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⁵⁴⁾ため、接種が奨められます。

その後、2022 年 7 月 22 日に 4 回目接種の対象が 18～59 歳の医療従事者と高齢者施設等の従事者にも拡大され、接種が進んでいます。イスラエルの 3 万人弱の医療従事者を対象としたコホート研究では一定の発症予防効果があることが報告されています⁵⁵⁾。それによると、オミクロン株流行下のブレイクスルー感染率が、3 回接種群では 20%でしたが、4 回接種群では 7%に減少していました。調整後のハザード比（HR）は 0.56（95%CI 0.50-0.63）となり、4 回目接種で発症リスクが約半分になることから、院内感染防止のために

も医療従事者等への4回目接種が奨められます。

f) 5～11 歳への接種の有効性

ファイザーのワクチンの5～11 歳への臨床試験が海外で実施され、デルタ株などの従来株への発症予防効果が90.7%であったことが報告されています⁵⁶⁾。成人量の1/3となる10 µg を2回接種しますが、免疫原性も16～25 歳の30 µg 接種群と同等でした。ただし、この臨床試験はオミクロン株が出現する前に行われたものであり、オミクロン株に関する有効性はその後検証されています。米国の症例対照研究では、オミクロン株流行時の5～11 歳の救急外来受診を予防する効果は51%でした⁴²⁾。また米国の前方視的コホート研究では、無症状者も含めた感染予防効果が31%（接種後14～82 日）でした⁵⁷⁾。オミクロン株による入院予防効果は米国の症例対照研究で68%と報告されています⁵⁸⁾。

上記のとおり、5～11 歳でも一定の発症予防効果がみられます。ニューヨーク州の接種状況と医療データから算定した発症予防効果は、2022 年1 月初旬には48%だったのが徐々に低下し、1 月下旬には12%に低下していました⁵⁹⁾。また入院予防効果も、1 月初旬の74%から1 月下旬には48%に低下していました。この短期間での発症予防効果の減衰は30 µg を接種した12 歳に比べて10 µg を接種した11 歳で顕著であったことから、接種量が少ないことが影響している可能性が考えられます⁵⁹⁾。

他にもこの年代でのファイザーのワクチン2 回接種の有効性が報告されており、シンガポールからはPCR で確認した感染予防効果が65.3%、入院予防効果が82.7%⁶⁰⁾、イスラエルからは2 回接種7～21 日後の発症予防効果が48%とされています⁶¹⁾。また、イタリアにおける後方視的研究では、感染予防効果が29.4%、重症化予防効果が41.1%、感染予防効果は2 回接種後0～14 日後の38.7%から43～84 日後には21.2%に低下することが報告されています⁶²⁾。これらの報告、特に小児のCOVID-19 の重症化予防効果が示されたことをふまえて、日本小児科学会は「5～17 歳の小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方」⁶³⁾において、健康な小児へのワクチン接種は「意義がある」としていたものを、「推奨します」という表現に変更しました。

現時点ではワクチン接種による発症予防効果の持続は短期間ですが、5～11 歳でもワクチン接種によってSARS-CoV-2 に対する潜在的な免疫が獲得され、特に2 回接種でも細胞性免疫は長期間維持されると考えられます⁶⁴⁾。COVID-19 の流行は長期化が予想されること、すでに海外では5～11 歳の3 回目接種が進んでいること、小児でも重症例や死亡例がみられていること⁶⁵⁾を考えると現時点で初回（2 回）接種を終了しておくことが推奨されます。

わが国でも2022 年8 月30 日に5～11 歳への3 回目接種が承認され、9 月から接種が可能になりました。初回免疫としてファイザーのワクチンを2 回接種後約6 か月経過した5～11 歳の健康小児に3 回目の接種を行った海外臨床試験が実施され⁶⁶⁾、その免疫原性を表4 に示します。SARS-CoV-2 感染歴のない被験者では、3 回目接種後の起源株に対する中和抗体価は3 回目接種前と比べて10.04 倍増加し、2 回接種後1 か月と比べても2.17 倍増えしており、追加接種によるブースター効果がみられます。表5 に3 回目接種後のオミクロン株BA.1 に対する中和抗体価の変化を示しますが、感染歴のない被験者では2 回接種後1 か月に比べて22.3 倍（614.4/27.6）の上昇がみられ、起源株と比べたBA.1 に対する中和抗

抗体価の比も、2 回接種後が 0.09 であったのに対して 3 回接種後は 0.36 に上昇しており、BA.1 に対する免疫原性が相対的に上昇していることがわかります。BA.5 に対する 3 回接種後の具体的な中和抗体価は不明ですが、米国ではオミクロン株 BA.5 の流行もみられた 2022 年 4 月から 8 月中旬に 5～11 歳の救急外来受診予防効果が 52%と報告されており⁶⁷⁾、BA.5 にも 3 回接種後一定の効果が期待できます。

表 4 5～11 歳への 3 回目接種前後の起源株に対する中和抗体価⁶⁶⁾

SARS-CoV-2 感染歴	採血時点	No.	GMT	GMFR (接種後/接種前)	GMFR (3 回後/2 回後)
感染歴なし	2 回目接種後 1 か月	96	1,253.9	-	-
	3 回目接種前	67	271.0	-	-
	3 回目接種後 1 か月	67	2,720.9	10.04	2.17
感染歴問わない	2 回目接種後 1 か月	97	1,276.9	-	-
	3 回目接種前	113	527.9	-	-
	3 回目接種後 1 か月	114	3235.6	6.13	2.53

GMT：幾何平均抗体価（geometric mean antibody titer）、GMFR：幾何平均増加倍率（geometric mean fold rise）

表 5 5～11 歳への 3 回目接種後のオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価⁶⁶⁾

SARS-CoV-2 感染歴	採血時点	No.	BA.1 に対する GMT	起源株 に対する GMT	GMR (BA.1/起源株)
感染歴なし	2 回目接種後 1 か月	29	27.6	323.8	0.09
	3 回目接種後 1 か月	17	614.4	1,702.8	0.36
感染歴問わない	2 回目接種後 1 か月	30	27.3	335.1	0.08
	3 回目接種後 1 か月	30	992.7	2,152.7	0.46

GMR：幾何平均比（geometric mean ratio）

g) 起源株／オミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンの有効性

起源株とオミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンであるファイザーのコミナティ RTU 筋注[®]とモデルナのスパイクバックス筋注[®]2 価（BA.1）が 2022 年 9 月 12 日に承認されました。

ファイザーの従来型ワクチンを 3 回接種後 5～12 か月経過した 56 歳以上の健康人を対象に、コミナティ RTU 筋注[®]と従来型ワクチンの免疫原性を比較した無作為化比較試験が海外で行われました⁶⁸⁾。表 6 に SARS-CoV-2 感染歴のない被験者のオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価を示しますが、従来型ワクチンを接種した場合に比べて、コミナティ RTU 筋注[®]では 1.56 倍の中和抗体価の増加がみられています。また、表 7 にコミナティ RTU 筋注[®]接種後の BA.1 と BA.4/5 に対する中和抗体価を比較していますが、BA.5 に対する中和抗体価は BA.1 の 1/3 程度ですが、BA.4/5 に対しても従来型ワクチンに比べて約 2 倍の中和抗体価が獲得されており、現在流行中の BA.5 にも一定の効果が期待されます。

表 6 コミナティ RTU 筋注*接種後の中和抗体価⁶⁸⁾

	4 回目接種前		4 回目接種後 1 か月		GMFR (接種後／接種前)	GMR (2 価／従来型)
	n	GMT	n	GMT		
オミクロン株 BA.1 に対する免疫応答						
コミナティ (従来型)	167	67.5	163	455.8	6.75	-
コミナティ RTU (2 価)	177	76.7	178	711.0	9.27	1.56
起源株に対する免疫応答						
コミナティ (従来型)	179	1,389.1	163	5,998.1	4.32	-
コミナティ RTU (2 価)	177	1,387.1	178	5,933.2	4.28	0.99

GMT：幾何平均抗体価 (geometric mean antibody titer)、GMFR：幾何平均増加倍率 (geometric mean fold rise)、GMR：幾何平均比 (geometric mean ratio)

表 7 コミナティ RTU 筋注*接種後の BA.1 と BA.4/5 に対する中和抗体価⁶⁸⁾

	n	GMT	
		BA.1	BA.4/5
コミナティ (従来型)	17	426	111
コミナティ RTU (2 価)	13	771	226

モデルナの従来型ワクチンを初回免疫として 2 回 (100 µg) および追加免疫として 3 回目を 50 µg 接種した 18 歳以上を対象に、3 回目接種から 4～5 か月の間隔でスパイクバックス筋注*2 価 (BA.1) (50 µg) または従来型ワクチン (50 µg) を 4 回目として接種し免疫原性を比較した臨床試験が海外で行われました⁶⁹⁾。表 8 に SARS-CoV-2 感染歴のない被験者のオミクロン株 BA.1 に対する中和抗体価を示しますが、従来型ワクチンを接種した場合に比べて、2 価ワクチンでは 1.79 倍の中和抗体価の増加がみられています。また、BA.4/5 に対する中和抗体価は、BA.1 に対する中和抗体価の 1/3 程度ですが、BA.4/5 に対しても従来型ワクチンに比べて 1.79 倍の中和抗体価の増加がみられ、モデルナの起源株／オミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンでも BA.5 に対して一定の効果が期待されます。

表 8 スパイクバックス筋注*2 価 (BA.1) 接種後の中和抗体価⁶⁹⁾

	n	4 回目接種前 GMT	4 回目接種 29 日後 GMT	GMFR (接種後／接種前)	GMR ^a (2 価／従来型)
オミクロン株 BA.1 に対する免疫応答					
従来型	260	332	1,473	4.44	-
2 価 (起源株／BA.1)	334	298	2,372	7.96	1.79
起源株に対する免疫応答					
従来型	260	1,521	5,649	3.71	-
2 価 (起源株／BA.1)	334	1,267	5,977	4.72	1.22
オミクロン株 BA.4/5 に対する免疫応答					
従来型	260	140	492	3.51	-
2 価 (起源株／BA.1)	334	116	727 ^a	6.27	1.79

GMT：幾何平均抗体価 (geometric mean antibody titer)、GMFR：幾何平均増加倍率 (geometric mean fold rise)、GMR：幾何平均比 (geometric mean ratio)、GMFR と GMR は筆者追加 ^a被験者数 333

3) 安全性

a) 初回免疫（2回接種）の安全性

ファイザーとモデルナのワクチンの16歳および18歳以上の海外臨床試験における有害事象の頻度を表9と表10にそれぞれ示します^{12, 13)}。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。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。

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%¹²⁾、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¹³⁾。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⁷⁰⁾。

なおファイザーのワクチンの12～15歳、モデルナのワクチンの12～17歳における安全性は海外の臨床試験で評価され、有害事象の種類と頻度は16～25歳とほぼ同等であり、重篤な健康被害もみられなかったことが報告されています^{8, 10)}。

ファイザーのワクチンの成人の国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における有害事象を表11に示します。37.5℃以上の発熱は、1回目が14.3%、2回目が32.8%と高い頻度でしたが、発熱者のほぼ半数が38℃未満であるため、38℃以上の割合は海外の結果と大きな違いはありません。また国内の医療従事者を対象としたファイザーのワクチン先行接種の健康調査では、1回目接種後の発熱（37.5℃以上）が3.3%と低かった以外は国内臨床試験とほぼ同等、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⁷¹⁾。発熱は接種翌日（2日目）に多く接種3日目にはほとんどが消失しています。

モデルナのワクチンの成人の国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の接種後の有害事象を表12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、2回目の発熱が40.1%と高い頻度でした。また、接種1週間以後にみられる遅延性皮膚反応（疼痛、腫脹、紅斑等）の頻度は5.3%でした⁷²⁾。モデルナのワクチンの自衛官等を対象としたわが国のコホート調査では、37.5℃以上の発熱は1回目7.0%、2回目は76.8%とファイザー製より高く、海外・国内の臨床試験の結果に比べても高頻度でした⁷³⁾。また、遅延性皮膚反応の頻度は1.93%でした。

アナフィラキシーは女性に多く、ほとんどが皮膚症状と呼吸器症状を合併するもので、アナフィラキシーショックはきわめてまれです。わが国では2022年5月15日時点で、100万回接種あたりファイザーのワクチンで1回目5.3件、2回目1.8件、モデルナのワクチンで1回目2.7件、2回目0.9件が報告されています⁷⁴⁾。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。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人ではとくに注意が必要です。

心筋炎・心膜炎は 10～20 代男性の 2 回目接種後に比較的多くみられます。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ますが、軽症例がほとんどです。わが国では 2022 年 5 月 15 日時点で、100 万回接種あたり、ファイザーのワクチンで 1 回目 2.1 件、2 回目 4.5 件、モデルナのワクチンで 1 回目 3.2 件、2 回目 15.5 件みられています⁷⁴⁾。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。

接種後の死亡例の報告は、100 万回接種あたり、ファイザーのワクチンで 1 回目 8.7 件、2 回目 7.1 件、モデルナのワクチンで 1 回目 1.6 件、2 回目 2.3 件みられていますが⁷⁴⁾、明らかに因果関係があるとされている例は 1 例もありません。死亡例の報告に関しては、現在のところ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ていませんが、注意深い監視が必要です。

その他の有害事象では、イスラエルでの全国調査でリンパ節腫脹のリスク比が 2.43 (95%CI 2.05-2.78)、带状疱疹のリスク比が 1.43 (95%CI 1.20-1.73)と有意に高いことが報告されています⁷⁵⁾。なお、本論文では SARS-CoV-2 感染は带状疱疹発症に有意な影響を及ぼしていないと記載されています。一方、欧州での COVID-19 ワクチン (98.5%が mRNA ワクチン) 接種者約 110 万人 (コホート I : 平均 55 歳) と同数のワクチン非接種者 (コホート II : 平均 55 歳) の接種後 60 日間の带状疱疹発症リスクを比較したコホート研究において、带状疱疹発症リスクが 0.20% vs 0.11% (オッズ比 1.8) とワクチン接種者で有意に高いことが報告されました⁷⁶⁾。mRNA ワクチン接種による带状疱疹ウイルスの再活性化の機序は不明ですが、一過性の带状疱疹ウイルスに特異的な T 細胞免疫の低下が示唆されています。

表 9 ファイザー mRNA ワクチン初回免疫の海外臨床試験 (16 歳以上) における有害事象の頻度^{12, 13)}

		1 回目		2 回目	
年齢群 (歳)		16~55	56~	16~55	56~
局所反応	疼痛	83% (14%)	71% (9%)	78% (12%)	66% (8%)
	発赤	5% (1%)	5% (1%)	6% (1%)	7% (1%)
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	6% (0%)	7% (1%)
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	4% (1%)	1% (0%)	16% (0%)	11% (0%)
	倦怠感	47% (33%)	34% (23%)	59% (23%)	51% (17%)
	頭痛	42% (34%)	25% (18%)	52% (24%)	39% (14%)
	悪寒	14% (6%)	6% (3%)	35% (4%)	23% (3%)
	嘔吐	1% (1%)	0% (1%)	2% (1%)	1% (0%)
	筋肉痛	21% (11%)	14% (8%)	37% (8%)	29% (5%)
	関節痛	11% (6%)	9% (6%)	22% (5%)	19% (4%)

() 内は対照群における頻度。

表 10 モデルナ mRNA ワクチン初回免疫の海外臨床試験（18 歳以上）における有害事象の頻度^{12, 13)}

種類		1 回目		2 回目	
年齢群（歳）		18-64	18-64	18-64	65～
局 所 反 応	疼痛	86.9% (19.1%)	74.0% (12.8%)	89.9% (18.7%)	83.2% (12.0%)
	発赤	3.0% (0.4%)	2.3% (0.5%)	8.9% (0.4%)	7.5% (0.4%)
	腫脹	6.7% (0.3%)	4.4% (0.5%)	12.6% (0.3%)	10.8% (0.4%)
全 身 反 応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0.9% (0.3%)	0.3% (0.2%)	17.4% (0.4%)	10.0% (0.1%)
	倦怠感	38.5% (28.8%)	33.3% (22.7%)	67.6% (24.6%)	58.3% (19.6%)
	頭痛	35.4% (29.0%)	24.5% (19.3%)	62.8% (25.3%)	46.2% (17.8%)
	悪寒	9.2% (6.4%)	5.4% (4.0%)	48.6% (6.0%)	30.9% (4.1%)
	嘔吐・嘔気 ^a	9.4% (8.0%)	5.2% (4.4%)	21.4% (7.3%)	11.8% (3.6%)
	筋肉痛	23.7% (14.3%)	19.8% (11.8%)	61.6% (12.9%)	47.1% (10.9%)
	関節痛	16.6% (11.6%)	16.4% (12.2%)	45.5% (10.7%)	35.0% (10.9%)

（ ）内は対照群における頻度。

表 11 ファイザーコミナティ筋注[®] 初回免疫の国内第 I / II 相試験（成人）における有害事象

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°C 以上）	14.3%	0%	32.8%	0.9%

添付文書から引用。Grade 3：高度（日常活動を妨げる程度）、発熱は 38.9°C 以上

表 12 モデルナスパイクバックス筋注[®] 初回免疫の国内第 I / II 相試験（成人）における有害事象

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°C 以上）	2.0%	0%	40.1%	5.4%

添付文書から引用。Grade 3：高度（日常活動を妨げる程度）、発熱は 38.9°C 以上、*口腔内体温

b) 3回目接種の安全性

ファイザーのワクチン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%と約半分の頻度でした⁷⁷⁾。60歳以上の医療従事者を対象とした海外臨床試験でも発熱が8%にみられています⁷⁸⁾。2回目接種より3回目に頻度が高かった有害事象はリンパ節腫脹だけであり、初回免疫での0.4%に比べて3回目では5.2%と増加していました⁷⁷⁾。モデルナのワクチンの海外臨床試験における有害事象も表13に示しますが、倦怠感が61.1%、38℃以上の発熱が7.3%と発熱の頻度は2回目より低くなっています⁷⁹⁾。リンパ節腫脹の頻度は21.0%でした。

わが国の3回目接種のコホート調査における18歳以上の有害事象を表14に示します^{80, 81)}。いずれの有害事象の頻度もモデルナ製の方が高い傾向がみられましたが、2回接種後の有害事象とは大きな差はありませんでした。海外の臨床試験の結果と比べて、いずれのワクチンも発熱の頻度が高いのが特徴的であり、特にモデルナ製で高くなっています。

3回目接種のアナフィラキシーの頻度は、100万回接種当たりファイザー製で0.2件、モデルナ製で0.2件、心筋炎・心膜炎も100万回接種当たりファイザー製で1.0件、モデルナ製で1.6件といずれも初回免疫と比較して少なくなっています⁷⁴⁾。

12～17歳のファイザーのワクチン3回目接種に関して、米国のスマートフォンによる安全性サーベイランスシステム（v-safe）で報告された有害事象の頻度は、38℃以上の発熱が35.5%、その他の一過性の有害事象の頻度も2回目とほぼ同等でした⁸²⁾。米国 Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)のデータでは914人の有害事象に関する報告があり、91.6%は非重篤例でした。入院を要したのは27人（3.0%）で全員軽快し死亡例はありませんでした⁸²⁾。心筋炎は47人（5.1%）の報告がありましたが、12～17歳の100万回接種当たり11.4件で、2回目の接種に比べて低い頻度でした⁸²⁾。

表13 ファイザーのワクチン3回目接種の16歳以上の海外臨床試験における有害事象⁷⁷⁻⁷⁹⁾

有害事象	ファイザー			モデルナ
	16～55歳 第Ⅱ／Ⅲ相試験 289人	65～85歳 第Ⅰ相試験 12人	60～84歳 医療従事者対象の臨床試験 1,059人	16歳以上 295人
注射部位疼痛	83.0%	66.7%	76%	86.3%
倦怠感	63.8%	41.7%	33%	61.1%
頭痛	48.4%	41.7%	14%	57.4%
筋肉痛	39.1%	33.3%	18%	51.1%
関節痛	25.3%	16.7%	-	41.0%
悪寒	29.1%	16.7%	-	36.8%
発熱（38℃以上）	8.7%	0%	8%	7.3%

表 14 わが国における mRNA ワクチン 3 回目接種の 18 歳以上のコホート調査における有害事象 ^{80, 81)}

初回免疫	ファイザー		モデルナ	
3 回目接種 対象数	ファイザー 2,671 人	モデルナ 872 人	ファイザー 327 人	モデルナ 262 人
注射部位疼痛	91.5%	94.3%	85.6%	85.5%
倦怠感	69.2%	79.7%	66.7%	65.3%
頭痛	55.0%	68.5%	55.4%	53.4%
発熱（37.5℃以上）	39.9%	66.7%	37.0%	48.9%
発熱（38℃以上）	21.3%	47.4%	19.6%	30.5%

c) 4 回目接種の安全性

イスラエルの臨床試験における 60 歳以上の 4 回目接種での有害事象は、倦怠感がファイザー製 21.5%、モデルナ製 38.3%、37.5℃以上の発熱はファイザー製 3.8%、モデルナ製 2.1%であり、有害事象の頻度は 3 回目接種と比べて少ないことが報告されています ⁵⁰⁾。また英国での 4 回目接種の臨床試験における有害事象は、接種部位の疼痛が最も多く、ファイザー製・モデルナ製いずれのワクチンでも中等度から重度の倦怠感が 10%前後、発熱が数%程度と 2～3 回目の接種と比べて軽度でした ⁴⁷⁾。

d) 5～11 歳への接種の安全性

海外の 5～11 歳の臨床試験におけるおもな有害事象を表 15 に示します ⁵⁶⁾。総じて成人より有害事象の頻度は少なくなっています。

米国 v-safe で報告された有害事象は、38℃以上の発熱が 1 回目 7.9%、2 回目 13.4%であり、登校ができなかった児は 1 回目 7.9%、2 回目 10.9%でした ⁸³⁾。インフルエンザワクチンなどこれまでの小児のワクチンに比べて一過性の有害事象の頻度は高い傾向にあります。

米国 VAERS のデータでは 4,249 人の報告があり、97.6%は非重症例でした。入院などの医療を要した重症例 100 人（2.4%）中、心筋炎は 11 人（回復 7 人、軽快中 4 人）、けいれんは 10 人（基礎疾患 3 人、熱性けいれん 2 人、新規 5 人）みられています ⁸³⁾。死亡 2 人の報告がありましたがいずれも基礎疾患があり、ワクチンとの因果関係を示す情報はありません。

わが国のコホート調査における有害事象を表 16 に示します。対象者数がまだ十分ではありませんが、成人に比べて低い頻度でした ⁸⁴⁾。

予防接種副反応疑い報告制度では、2022 年 5 月 15 日時点で重症心身障害児の 2 回目接種後の死亡例が 1 例報告されています ⁸⁵⁾。また心筋炎・心膜炎疑いは 5 件報告されていますが、心筋炎・心膜炎と考えられるブライトン分類 1～3 に該当するのは 1 回目接種後の心膜炎 1 件のみで、100 万接種あたり 0.9 件の頻度でした ⁸⁵⁾。現在のところワクチンとの関連が疑われる重篤な健康被害はみられていませんが、引き続き慎重な安全性の評価が求められます。

表 15 ファイザーの mRNA ワクチン 5～11 歳の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における有害事象 ⁵⁶⁾

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%

表 16 わが国におけるファイザー小児用ワクチンの 5～11 歳のコホート調査における有害事象 ⁸⁴⁾

	有害事象	1 回目	2 回目
		99 人	62 人
局所反応	注射部位疼痛	79.8%	77.4%
	発赤	14.1%	21.0%
	腫脹	21.2%	14.5%
	硬結	9.1%	3.2%
	熱感	12.1%	8.1%
	かゆみ	10.1%	4.8%
全身反応	頭痛	18.2%	14.5%
	発熱 (37.5℃以上)	12.1%	11.3%
	発熱 (38℃以上)	6.1%	4.8%

3 回目接種の安全性については、初回免疫として 2 回接種を受け、その後約 6 か月経過した 5～11 歳の健康小児に 3 回目接種を行った海外臨床試験で評価されており ⁶⁶⁾、その有結果を表 17 に示します。3 回目接種での有害事象の頻度は、1～2 回目とほぼ同等でした。

表 17 ファイザー小児用ワクチン接種後 7 日間における有害事象 ⁶⁶⁾

	有害事象	追加免疫		初回免疫
		3 回目 371 人	1 回目 398 人	2 回目 399 人
局所反応	注射部位疼痛	73.9%	77.6%	72.2%
	発赤	15.6%	11.6%	16.5%
	腫脹	16.4%	9.5%	14.0%
全身反応	疲労	45.6%	37.4%	46.6%
	頭痛	34.0%	23.6%	30.1%
	悪寒	10.5%	6.0%	10.3%
	嘔吐	2.4%	2.0%	1.8%
	下痢	4.9%	6.8%	6.5%
	筋肉痛	18.3%	8.0%	12.5%
	関節痛	6.7%	3.8%	5.5%
	発熱（38℃以上）	6.7%	3.5%	8.8%

e) 起源株／オミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンの安全性

ファイザーのコミナティ RTU 筋注*の安全性については、ファイザーの従来型ワクチンを 3 回接種後 5～12 か月経過した 56 歳以上の健康人を対象とした海外の臨床試験で評価されました ⁶⁸⁾。コミナティ RTU 筋注*接種後 7 日間における有害事象の頻度を表 18 に示しますが、各有害事象とも従来型ワクチンとほぼ同等であり、ほとんどが軽度から中等度でした。

表 18 コミナティ RTU 筋注*接種後 7 日間における有害事象 ⁶⁸⁾

	有害事象	コミナティ RTU 298 人	従来型ファイザーワクチン 301 人
局所反応	注射部位疼痛	58.1%	60.1%
	発赤	7.0%	6.4%
	腫脹	6.6%	6.0%
全身反応	疲労	49.2%	45.3%
	頭痛	33.6%	26.5%
	悪寒	13.0%	16.4%
	嘔吐	1.7%	1.3%
	下痢	9.0%	4.4%
	筋肉痛	22.3%	19.8%
	関節痛	11.3%	9.1%
	発熱（38℃以上）	5.0%	3.7%

モデルナのスパイクボックス筋注*2 価（BA.1）の安全性については、モデルナの従来型ワクチンを 3 回接種した 18 歳以上を対象に、3 回目接種から 5～12 か月の間隔でスパイクボックス筋注*2 価（BA.1）（50 μg）または従来型ワクチン（50 μg）を 4 回目として接種

した海外の臨床試験で評価されています⁶⁹⁾。その有害事象の頻度を表 19 に示しますが、各有害事象とも従来型ワクチンとほぼ同等であり、ほとんどが軽度から中等度でした。

表 19 スパイクバックス筋注[®]2 価 (BA.1) 接種後 7 日間における有害事象⁶⁹⁾

	有害事象	スパイクバックス 2 価	従来型モデルナワクチン
		437 人	351 人
局所反応	注射部位疼痛	77.3%	76.6%
	発赤	6.9%	3.7%
	腫脹	6.9%	6.6%
	リンパ節症 ^a	17.4%	15.4%
全身反応	疲労	54.9%	51.4%
	頭痛	43.9%	41.1%
	悪寒	23.8%	21.1%
	悪心・嘔吐	10.3%	10.0%
	筋肉痛	39.6%	38.6%
	関節痛	31.1%	31.7%
	発熱 (38℃以上) ^b	4.4%	3.4%

3. ウイルスベクターワクチン

1) 作用機序

ウイルスベクターワクチンは、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⁸⁶⁾。

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。アストラゼネカのワクチンはチンパンジーアデノウイルス、ヤンセンファーマのワクチンはヒトアデノウイルス 26 (replication incompetent adenovirus vector) を用いたもので、ともに人体内で複製できません^{70, 87)}。ベクターに SARS-CoV-2 の SP の遺伝子全体を組み込んであり、SP 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⁸⁸⁾。

2) アストラゼネカのバキスゼブリア[™]筋注

a) 有効性

アストラゼネカのワクチンの海外臨床試験における武漢株に対する中和抗体価は、18～64 歳で 1 回目 65.4 と 2 回目 185.7、65 歳以上で 37.1 と 109.6 でした⁸⁹⁾。高齢者を含む 18 歳以上を対象とした国内臨床試験でも、1 回目 55.0 と 2 回目 98.0⁹⁰⁾であり海外臨床試験とほぼ同等の免疫原性が確認されますが、いずれも mRNA ワクチンと異なり 2 回目接種での

大きな増加はみられません。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 回接種後の抗 SP 抗体価が 2.32 倍高いという報告があります⁹¹⁾。このことを反映して、わが国では、接種間隔は 4～12 週と広く定められており、8 週以上の間隔をおくことが推奨されています。

アストラゼネカのワクチンの発症予防効果をみた海外臨床試験の結果を表 20 に示しますが、2 回接種の有効率は 2 つの試験を合わせて 70.4%でした⁷⁰⁾。実社会では供給量が十分ではなかったため、英国では 2 回目の接種が遅れました。その結果、初回接種から 2 回目接種までの間隔が 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%)⁹¹⁾。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における発症予防効果は、1 回接種の 28～34 日後で 60%、35 日後で 73%に達し、救急での入院リスクを 37%減少させました⁹²⁾。

デルタ株に対する発症予防効果は、英国の症例対照研究で 2 回目接種後 2～9 週で 66.7%だったのに対して、20 週以降では 47.3%に低下したことが報告されています⁹³⁾。また、デルタ株による入院予防効果も 2 回目接種後 2～9 週の 95.2%が 20 週以降には 77.0%に低下していました。オミクロン株に対する発症予防効果は、英国の症例対照研究で 2 回接種 2～4 週間後には 48.9%でしたが経時的に減衰し、20～24 週間後には 4.0%に低下し、25 週以降では有意な効果はみられていません³³⁾。オミクロン株の入院予防に関する有効率も 25 週以降では 32%と低下しています³⁴⁾。

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 SP 抗体が 2 回目接種後に比べて 2.1 倍増加しています⁸⁸⁾。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でした。現在のところわが国ではアストラゼネカのワクチンを 3 回目接種に使用することは認められていません。

表 20 アストラゼネカのワクチンの海外臨床試験における有効率⁷⁰⁾

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	
CHADOX1	ウイル スベク ター	≥18	LD ^b /SD			
			2 回 (28 日間 隔)	3 / 1,367 (0.219)	30 / 1,374 (2.183)	90.0 (67.4–97.0)
			SD ^c /SD			
			2 回 (28 日間 隔)	27 / 4,440 (0.608)	71 / 4,455 (1.594)	62.1 ^d (41.0–75.7)

^a 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

b) 安全性

海外臨床試験での有害事象の頻度を表 21 に示します⁹⁴⁾。発熱をはじめとして有害事象の頻度は mRNA ワクチンよりも低く、また mRNA ワクチンと異なり、2 回目より 1 回目接種後の頻度が高いのが特徴です。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 22 に示しますが、海外の臨床試験の結果と大きな

違いはありませんでした。わが国のコホート調査における有害事象の頻度を表 23 に示します⁹⁵⁾。1 回目の発熱が海外・国内臨床試験より高頻度でみられています。

アストラゼネカのワクチンでは接種後の血小板減少を伴う血栓塞栓症が報告されています⁹⁶⁾。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⁹⁷⁾。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⁹⁷⁾。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⁹⁸⁾。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⁹⁹⁾。しかしながら、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⁹⁷⁾。

わが国では 2022 年 5 月 15 日時点で、1 回目接種後に 40 代と 70 代の男性 2 件が報告されており、100 万回接種当たり 34.3 件の頻度になります⁸⁴⁾。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 4 版」を通じて、早期発見・早期治療を啓発しています¹⁰⁰⁾。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、必要がある場合を除き、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¹⁰¹⁾。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 40 歳未満でも接種可能です。

表 21 アストラゼネカのワクチンの 18 歳以上の海外臨床試験における有害事象⁹⁴⁾

		1 回目			2 回目		
年齢群 (歳)		18-55	56-69	70～	18-55	56-69	70～
局 所 反 応	疼痛	61.2%	43.3%	20.4%	49.0%	34.5%	10.2%
	発赤	0%	0%	2.0%	2.0%	0%	2.0%
	腫脹	0%	0%	4.1%	0%	0%	4.1%
全 身 反 応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	24.5%	0%	0%	0%	0%	0%
	倦怠感	75.5%	50.0%	40.8%	55.1%	41.4%	32.7%
	頭痛	65.3%	50.0%	40.8%	30.6%	34.5%	20.4%
	悪寒	34.7%	10.0%	4.0%	14.3%	10.3%	0%
	嘔吐・嘔気 ^a	26.5%	13.3%	8.2%	8.2%	20.7%	6.1%
	筋肉痛	53.1%	36.7%	18.4%	34.7%	24.1%	18.4%

第 I / II 相臨床試験における標準用量の接種群の頻度を示す。

表 22 アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注の国内第 I / II 相臨床試験における有害事象（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、添付文書から引用。

表 23 わが国におけるアストラゼネカのバキスゼブリア™筋注のコホート調査における有害事象⁹⁵⁾

有害事象		1 回目	2 回目
		543 人	414 人
局所反応	注射部位疼痛	73.5%	56.5%
	発赤	19.5%	8.5%
	腫脹	12.0%	6.8%
	硬結	9.8%	5.8%
	熱感	20.6	6.3
全身反応	かゆみ	11.1%	5.8%
	倦怠感	68.3%	36.2%
	頭痛	55.4%	23.9%
	発熱（37.5℃以上）	49.4%	8.7%
	発熱（38℃以上）	28.2%	2.9%

3) ヤンセンファーマのジェコビデン®筋注

a) 有効性

免疫原性は海外の第 I / II 相臨床試験で検証され、18～55 歳では低用量 5×10^{10} または高用量 1×10^{11} ウイルス粒子を 1 回または 2 回接種、65 歳以上では低用量と高用量を 1 回接種した後の抗 SP 抗体と中和抗体がいずれの群でも上昇することが確認されています¹⁰²⁾。低用量 1 回接種でも十分な免疫原性が得られること、低用量の方が有害事象の頻度が少なかったことから、その後低用量で臨床試験が進められました¹⁰³⁾。低用量 1 回接種での接種 29 日後の抗 SP 抗体価は 18～55 歳 478、65 歳以上 312、中和抗体価は 18～55 歳 224、65 歳以上 277、接種 29 日後の中和抗体陽性率も 18～55 歳 99%、65 歳以上 100%でした。細胞性免疫も誘導されることが確認されています。

国内第 I 相臨床試験では 5×10^{10} の用量で 2 回接種の免疫原性を評価し、1 回目接種 28 日後で 20～55 歳 269、65 歳以上 311、2 回目接種 28 日後で 20～55 歳 1,088、65 歳以上 429 であり、海外臨床試験と同等の結果でした（添付文書）。

有効性を評価した第 3 相臨床試験の結果を表 24 に示します。中等症～重症／重篤を指標とした場合の接種後 14 日以後の有効率は 66.9%、重症／重篤を指標とした場合の有効率

は 76.7%でした¹⁰⁴⁾。なおこの臨床試験では、ベータ型の変異株が流行していた南アフリカにおける有効率は 52.0%に低下していました。

オミクロン株に対する有効性は、ファイザーのワクチン 2 回接種後 6 か月後にヤンセンファーマのワクチンを追加接種した臨床研究で評価されており、追加接種直前のオミクロン株に対する中和抗体価 21 が追加接種 2 週後に 591 (28 倍)、4 週後に 859 (41 倍) に上昇したことが報告されています¹⁰⁵⁾。対照としてファイザーのワクチンを追加接種した群では、追加接種 2 週後と 4 週後の上昇率はそれぞれ 51 倍と 17 倍であり、ファイザーのワクチンとほぼ同等のオミクロン株に対する免疫原性が確認されています。またオミクロン株に対する細胞性免疫も追加接種で増強しています。

表 24 ヤンセンファーマのワクチンの海外臨床試験における有効率

ワクチン	種類	年齢	接種用量	評価項目	発症者数/接種者数 (%)		有効率% (95% CI)
					接種群	非接種群	
AD26.COV2.S	ウイル スベク ター	≥18	5 x 10 ¹⁰ ウ イルス粒子	中等症～重症	116 / 19,514	348 / 19,544	66.9 ^a
				/重篤	(0.594)	(1.780)	(59.0-73.4)
				重症/重篤	14 / 19,514	60 / 19,544	76.7
					(0.0717)	(0.3069)	(54.6-89.1)

^a 計算では 66.6%になるが原文のとおり記載する。

b) 安全性

第 3 相臨床試験での有害事象は、18～59 歳で接種部位の疼痛が 59%、倦怠感 43%、38℃以上の発熱 12%、60 歳以上で接種部位の疼痛が 35%、倦怠感 30%、38℃以上の発熱 3%でした¹⁰⁴⁾。アストラゼネカのワクチンと大きな違いはないと考えられます。国内第 I 相臨床試験における有害事象を表 25 に示します。1 回目接種の 20～55 歳での 37.5℃以上の発熱の頻度が 25.5%とやや多いですが、2 回目接種後は 4.7%と減少しています。

血小板減少を伴う血栓塞栓症は、米国で 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が¹⁰⁶⁾、米国において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引き続き接種が推奨されています¹⁰⁶⁾。

なお、ヤンセンファーマのワクチンではギランバレー症候群の頻度が通常時より 4.18 倍多いという報告がみられており¹⁰⁷⁾、引き続き監視が必要です。

表 25 ヤンセンファーマのジェコビデン®筋注の国内第 I 相臨床試験の接種後の有害事象

有害事象	1 回目				2 回目			
	20～55 歳		65 歳以上		20～55 歳		65 歳以上	
	本剤 51 人	対照 24 人	本剤 50 人	対照 26 人	本剤 43 人	対照 23 人	本剤 48 人	対照 24 人
注射部位疼痛	82.4%	8.3%	36.0%	3.8%	83.7%	0%	33.3%	8.3%
注射部位紅斑	5.9%	0%	2.0%	0%	2.3%	0%	2.1%	0%
注射部位腫脹	2.0%	0%	0%	0%	2.3%	0%	0%	0%
疲労	72.5%	4.2%	22.0%	15.4%	44.2%	0%	10.4%	8.3%
筋肉痛	66.7%	8.3%	14.0%	0%	46.5%	0%	22.9%	12.5%
頭痛	52.9%	0%	16.0%	0%	27.9%	0%	4.2%	4.2%
悪心	15.7%	0%	8.0%	0%	11.6%	0%	0%	0%
発熱（37.5℃以上）	25.5%	0%	4.0%	0%	4.7%	0%	0%	0%

発熱は 添付文書から引用。

4. 組換えタンパク質ワクチン

ノババックスのヌバキソビッド®筋注

昆虫細胞を用いて発現させた遺伝子組換え SARS-CoV-2 SP (rSP) の 3 量体がポリソルベート 80 を核に配置されたナノ粒子で構成されています。自然免疫を活性化するためにアジュバントとしてキラヤ植物の樹皮から抽出したキラヤサポニンとコレステロールおよびホスファチジルコリンをベースにしたケージ様の粒子 Matrix-M が添加されています。

筋肉注射によって体内に入ると、抗原提示細胞が SP を取り込みリンパ組織で抗原提示細胞がリンパ球の T 細胞に抗原提示を行い、T 細胞が B 細胞を刺激することによって抗 SP 抗体が産生されます。Matrix-M アジュバントは接種部位やリンパ組織での自然免疫を活性化し、SP に対する能動免疫を促進します。

a) 有効性

海外の第 I / II 相臨床試験において、rSP 5 µg と Matrix-M を 3 週間隔で 2 回接種した場合の免疫原性を評価しています。18～59 歳では 1 回接種 21 日後に野生株に対する中和抗体価が幾何平均で 36.7 に上昇し、2 回接種 14 日後には 2,201 に増加していました¹⁰⁸⁾。60～84 歳でも、1 回接種 21 日後 42.2、2 回接種 14 日後 981 と免疫原性が認められています¹⁰⁸⁾。国内第 I / II 相試験でも 2 回接種 14 日後の中和抗体価が 20～64 歳 1,062、65 歳以上 614 と、高齢者でやや低くなっていますが十分な免疫原性が確認されています（添付文書）。

初回免疫の海外臨床試験における発症予防に関する有効率を表 26 に示します。米国とメキシコで行われた第 III 相試験では、初回接種後約 3 か月間における野生株・アルファ株・ベータ株・ガンマ株に対する発症予防効果が 90.4%であったことが報告されています¹⁰⁹⁾。また英国で行われた第 III 相臨床試験でも、野生株・アルファ株に対する発症予防効果が 89.7%と報告されており、対照群では 5 人の重症例がみられたのに対して接種群では入院例や死亡例はありませんでした¹¹⁰⁾。

ファイザーまたはアストラゼネカのワクチンを 2 回接種した人にノババックスのワクチンを 3 回目として接種した多施設 2 重盲検比較試験が行われており、いずれの場合も対照

群に比べて有意な中和抗体価の上昇が確認されています⁴⁰⁾。同じ方法で測定した幾何平均の中和抗体価は、対照群が 157 だったのに対して、ノババックスのワクチンでは 766 でした。研究対象のグループが異なるため単純に比較はできませんが、3 回目にファイザーのワクチンを使用した場合は 1,789 でした。アストラゼネカのワクチンを 2 回接種した群にノババックスのワクチンを追加接種した群では、対照群 84.9 に対して 727 と同様の免疫原性が確認されています。

オミクロン株に対しても、18～84 歳の成人に初回免疫としてノババックスのワクチンを 2 回接種し約 6 か月後に 1 回追加接種したときの免疫原性が評価されています。それによると、初回免疫 35 日後の抗 rSP 抗体価は野生株 60,742 EU (ELISA unit)、オミクロン株は 11,119 EU、追加接種 28 日後は野生株 327,758 EU、オミクロン株は 103,800 EU でした¹¹¹⁾。オミクロン株に対する免疫原性は野生株に比べて低下していますが、追加接種後は野生株で 5.4 倍、オミクロン株で 9.3 倍増加しており、オミクロン株に対しても追加接種によって一定の免疫原性が確認されます。

表 26 ノババックスのワクチン初回免疫の海外臨床試験における発症予防に関する有効率

実施国	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	
米・メキシコ ¹⁰⁹⁾	NVX-CoV2373	組換えタンパク質	≥18	5 µg+Matrix-M 2 回 (21 日間隔)	14 / 17,312 (0.081)	63 / 8,140 (0.774)	90.4 ^a (82.9–94.6)
英 ¹¹⁰⁾					10 / 7,020 (0.142)	96 / 7,019 (1.368)	89.7 ^a (80.2–94.6)

^a 計算ではいずれも 89.6%になるが原文のとおり記載する。

b) 安全性

米国・メキシコでの第Ⅲ相臨床試験における接種後の有害事象の頻度を表 27 に示します。2 回目に注射部位の疼痛や倦怠感などが増加していますが、これらの有害事象は対照群でも一定の割合でみられています¹⁰⁹⁾。発熱は 1 回目で 0.37%、2 回目でも 5.7%と比較的少ない頻度でした¹⁰⁹⁾。

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の接種後の有害事象の頻度を表 28 に示します (添付文書)。海外臨床試験の結果と大きな違いはなく、2 回接種後に有害事象の頻度が増加しています。発熱の記載はなく、頻度は少ないと考えられます。

mRNA ワクチンで初回免疫し 3 回目接種にノババックスのワクチンを用いた場合の有害事象は前述の 2 重盲検比較試験で検証されていますが、倦怠感が 70 歳未満で約 50%、70 歳以上で約 25%、発熱は 70 歳未満で数%、70 歳以上では 0%であり、mRNA ワクチンを 3 回目に用いた場合に比べて著明に少ない頻度でした⁴⁰⁾。

初回免疫も追加接種もノババックスのワクチンを用いた場合の 3 回目接種後の有害事象を表 29 に示します。局所反応、全身反応いずれも初回免疫に比べて 3 回目の頻度が高くなる傾向がみられています¹¹¹⁾。

アナフィラキシーなど強いアレルギー反応で mRNA ワクチンが接種できない人や 40 歳未満でアストラゼネカのワクチンを使用しにくい人は、ノババックスのワクチンを初回免疫 (12 歳以上) または 3 回目の追加接種 (18 歳以上) に使用できる可能性があります。な

お、現在のところ 4 回目接種の安全性と有効性に関するデータがないため、わが国では 4 回目接種に用いることは承認されていません。

なお、心筋炎・心膜炎の有害事象は 2022 年 7 月 10 日時点で国内での報告はありませんが、海外ではきわめてまれながら報告されているため、7 月に添付文書の「重要な基本的注意」に心筋炎・心膜炎の報告があることが追加されました。

表 27 ノババックスのワクチン初回免疫の海外第Ⅲ相臨床試験における有害事象¹⁰⁹⁾

有害事象	1 回目		2 回目	
	接種群 18,072 人	対照群 8,904 人	接種群 17,139 人	対照群 8,278 人
注射部位疼痛	34.4%	11.1%	59.7%	13.8%
倦怠感	25.6%	22.4%	49.5%	21.9%
頭痛	24.9%	22.8%	44.5%	19.6%
筋肉痛	22.7%	13.3%	48.1%	12.1%
関節痛	7.7%	6.6%	22.2%	6.9%
悪寒	14.7%	11.7%	38.9%	12.3%
発熱（38℃以上）	0.37%	0.37%	5.7%	0.3%

表 28 ノババックスのヌバキソビッド[®]筋注初回免疫の国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の接種後の有害事象

有害事象	1 回目		2 回目	
	接種群 150 人	対照群 50 人	接種群 150 人	対照群 49 人
注射部位疼痛	29.3%	4.0%	50.0%	2.0%
倦怠感	10.0%	4.0%	29.3%	6.1%
頭痛	10.7%	2.0%	21.3%	2.0%
筋肉痛	17.3%	4.0%	32.7%	4.1%
関節痛	4.7%	0%	13.3%	0%

添付文書から引用

表 29 ノババックスのワクチンを初回免疫と追加接種（3 回目）に使用した海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における追加接種（3 回目）後の有害事象¹¹¹⁾

有害事象		NVX-COV2373（97～98 人）		対照群（95～97 人）	
		全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
局所反応	疼痛	54.6%	5.1%	7.2%	0%
	腫脹	11.3%	5.1%	0%	0%
全身反応	倦怠感	46.9%	7.1%	6.3%	0%
	頭痛	45.9%	5.1%	10.5%	0%
	関節痛	28.6%	4.1%	3.2%	0%
	悪心・嘔吐	13.3%	0%	2.1%	0%
	発熱（38℃以上）	17.3%	1.0%	0%	0%

Grade 3：高度（日常活動を妨げる程度）、発熱は 39.0℃以上。添付文書から引用。

5. 特定の状況での接種

1) 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¹¹²⁾。また同年 8 月には、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¹¹³⁾。

さらに同年 10 月には日本産科婦人科学会が、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¹¹⁴⁾。その論文によると、妊娠 14 週未満で流産となった妊婦と妊娠を継続できた妊婦における妊娠 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 週以内でもいずれも 3.2%で、接種の流産への影響はみられていません¹¹⁵⁾。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。このような安全性に関する報告を受けて、2022 年 1 月には厚生労働省が妊婦に COVID-19 ワクチン接種の努力義務を課すことを決定し、同 2 月には各自治体に通達しています。

さらにわが国の 2022 年 5 月 5 日までの登録患者について「日本における COVID-19 妊婦の現状～妊婦レジストリの解析結果」が報告され、デルタ株の流行期に中等症 II と重症者が増加し、年齢 31 歳以上、妊娠前 BMI 25 以上、妊娠 21 週以降の感染、および呼吸器疾患など併存疾患が重症化リスクであったとされています¹¹⁶⁾。さらに、ワクチン接種歴が明らかな感染妊婦 661 人のうち 86%が未接種であり、中等症 II・重症 81 人の 100%、中等症 I の 95%が未接種であったことから、ワクチン接種が重症化を抑制した可能性がある」と記載されています。

また、妊娠中に接種したワクチンで誘導された抗体は胎盤から胎児に移行し新生児を感染から守る効果が期待されており^{117, 118)}、実際に 2021 年 1 月から 2022 年 1 月の期間米国で行われた症例対照研究では、妊娠中の 2 回接種によって出生した生後 6 か月未満の児の COVID-19 による入院が 61%減少したことが報告されています。

3 回目接種の安全性にも特段の懸念はなく、妊婦本人のためにも、また生まれてくる児のためにも妊娠中の接種が奨められます。なお 4 回目接種については、接種が奨められる基礎疾患（表 3）には含まれていませんが、厚生労働省の新型コロナワクチン Q&A の 4 回目接種のページには妊婦が重症しやすいことが記載されており¹¹⁹⁾、医師が重症化リスクが高いと認める場合は接種可能であると考えます。

2) 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、2 回接種後の抗 SP 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）-T 細胞療法患者は 3 人と少数ながら全員が陰性でした¹²⁰⁾。ヤンセンファーマ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みられています。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¹²¹⁾。また、3 回の mRNA ワクチン接種で十分な抗 SP 抗体が得られなかった 92 人の腎移植患者に、2～3 か月の間隔で 4 回目の mRNA ワクチンを接種したところ、安全性にも問題なく 50% の患者で抗 SP 抗体が陽転化したことが報告されています¹²²⁾。

これらの結果をふまえて米国 CDC は、表 30 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 4 週後に初回免疫として 3 回目の mRNA ワクチンを接種することを推奨しています¹²³⁾。さらに、この接種から 3 か月後に 1 回目のブースター接種、加えてその 4 か月後に 2 回目のブースター接種を推奨しています。なおこれらの追加接種の対象者はこの表に限定することではなく、脾機能低下者などその他の免疫不全者にも適用できるとされています。

免疫不全者への初回免疫としての 3 回目接種や早い時期での 2 回の追加接種は、わが国では実施されておらず、今後検討が必要と思われます。少なくとも現状では、免疫不全者に対して可能な限り早めの 3 回目と 4 回目の追加接種が必要です。

また抗体産生を抑制するリツキシマブについて、米国リウマチ学会は、原疾患の活動性から可能な場合は、ワクチン接種終了から 2～4 週あけて投与することを推奨しています¹²⁴⁾。ワクチンの免疫原性が最も高くなるように、免疫抑制薬の投与時期の可能な範囲での調整が望まれます。

表 30 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 年以内に免疫抑制治療中）
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／ μ L、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
高用量ステロイド（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

3) 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 SP 抗体価が未罹患者より 10～100 倍程度上昇するという報告^{125, 126)}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¹²⁶⁾。

厚生労働省の Q&A では、「初回（1 回目・2 回目）接種、追加（3 回目）接種にかかわ

らず、新型コロナウイルスに感染した方もワクチンを接種することができる」としています¹²⁷⁾。罹患後は SARS-CoV-2 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、おおむね免疫が低下し始める 3 か月後（追加接種の場合は 2 回目接種から所定の期間が経過後）に接種することが奨められています。

また、罹患者にみ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¹²⁸⁾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、抗体から逃れる力の強いオミクロン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¹²⁹⁾、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です。

ワクチン未接種で COVID-19 を発症した人で罹患後症状、いわゆる後遺症が続いている場合（long COVID）に、その後の COVID-19 ワクチン接種が症状にどのような影響を与えるかについてはさまざまな報告がありますが、英国の観察コホート研究では罹患後の 1 回接種で long COVID のリスクが 12.8% 減少、2 回接種で 8.8% 減少すると報告されています¹³⁰⁾。英国保健省のまとめでは、総じて罹患後症状はワクチン接種によって軽減することが多いとされています¹³¹⁾。

なお発症前にワクチンを 2 回接種していれば、ブレイクスルー感染として発症しても、long COVID になる割合が 15% 減少するという米国の報告¹³²⁾や約半分になるという英国の報告¹³³⁾があります。オミクロン株流行期も含めた英国の研究でも long COVID のリスクが約 1/4 に減少しており¹³⁴⁾、ワクチン接種は long COVID の予防にも有効と考えられます。

6. COVID-19 ワクチンの開発状況と今後の展望

世界でさまざまな COVID-19 ワクチンの開発が進んでいますが、現時点における国内外のおもなワクチンを表 31 に示します。米国 FDA は 2022 年 5 月 17 日にファイザーのワクチンの 5～11 歳への 3 回目接種を、6 月 17 日には 6 か月～5 歳未満にも緊急使用を許可しています。またモデルナのワクチンも 6 月 14 日に 6～11 歳に、17 日に 6 か月～6 歳未満に緊急使用許可され、米国 CDC もこの年齢の小児への接種を推奨しています。すでに国内でも 7 月にファイザーから 6 か月から 5 歳未満への mRNA ワクチンの承認申請が行われています。

また起源株とオミクロン株をもとにしたファイザーとモデルナの 2 価 mRNA ワクチンの臨床試験も実施され、8 月には米国では起源株／オミクロン株 BA.4/5 の 2 価ワクチン、欧州では起源株／オミクロン株 BA.1 の 2 価ワクチンの接種が始まり、起源株／オミクロン株 BA.4/5 の 2 価ワクチンも承認されました。わが国でも 9 月にファイザーが 12 歳以上、モデルナが 18 歳以上を対象とした 2 価ワクチン（起源株とオミクロン株 BA.1）の接種が特例承認され接種が開始されました。また、起源株／オミクロン株 BA.4/5 の 2 価ワクチン

もファイザーから特例承認の申請が行われています。

国内でも組換えタンパク質ワクチン、従来の方法による不活化ワクチン、mRNA ワクチンなどの臨床試験が進んでおり、実用化が期待されます。また、いわゆる薬機法の改正で医薬品の緊急承認制度が制定されたことによって、その枠組みでの開発を目指す国内企業も出てきています¹³⁵⁾。国産ワクチンを含めワクチンの選択肢が増えることは好ましいことであり、より副反応が少なく効果のあるワクチンの実用化が望まれます。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途上国を中心に進んでいます。

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、アフリカの途上国のほとんどは初回接種の接種率が 40%未満であり、20%未満の国も多くみられます¹³⁶⁾。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。

表 31 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。 米国FDAが5～11歳の3回目接種の緊急使用許可（2022/5/17）、6か月～5歳未満に緊急使用許可（2022/6/17）、 <u>起源株／オミクロン株 BA.4/5 の2価ワクチンの緊急使用許可（2022/8/31）</u> 国内：薬事承認（2021/2/14）、6か月～5歳未満への接種の特例承認（2021/8/30）、 <u>12歳以上の起源株／オミクロン株 BA.1 の2価ワクチンの特例承認（2022/9/12）、起源株／オミクロン株 BA.4/5 の2価ワクチンの特例承認申請（2022/9/13）</u>
米	モデルナ	mRNA	海外：米・英・EU等で接種 米国FDAが6か月～18歳未満に緊急使用許可（2022/6/17）、 <u>起源株／オミクロン株 BA.4/5 の2価ワクチンの緊急使用許可。</u> 国内：薬事承認（2021/5/21）、18歳以上の <u>起源株／オミクロン株 BA.1 の2価ワクチンの特例承認（2022/9/12）</u>
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・EU・途上国等で接種 国内：薬事承認（2021/5/21）
米	ノババックス・武田	組換えタンパク質	海外：米・英で接種 国内：薬事承認（2022/4/19）
米	ヤンセンファーマ（ジョンソンエンドジョンソン）	ウイルスベクター	海外：米・EUで接種 国内：薬事承認（2022/6/20）
仏	サノフィ／GSK	組換えタンパク質	国内外で第Ⅲ相臨床試験中
日本	塩野義／感染研／UMN ファーマ	組換えタンパク質	第Ⅲ相臨床試験中、ブースター試験中 <u>12～19歳用（2022年5月）、5～11歳用（2022年7月）臨床試験開始</u> <u>60歳以上の4回目接種の臨床試験開始（2022年7月）</u>
日本	第一三共／東大医科研	mRNA	第Ⅱ相試験中、ブースター用試験開始 <u>（2022年1月）、第Ⅲ相臨床試験を開始（2022年9月）</u>
日本	アンジェス阪大／タカラバイオ	DNA	高用量での第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験を開始（ <u>2021年8月</u> ）、主要評価項目が期待する水準に <u>至らず開発中止（2022年9月）</u>
日本	KM バイオロジクス／東大医科研／感染研／基盤研／Meiji Seika ファルマ	不活化（従来型）	第Ⅲ相臨床試験を開始（ <u>2022年4月</u> ） 小児用第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験を開始（ <u>2022年4月</u> ）
日本	VLP セラピューティックス	mRNA	第Ⅰ相臨床試験を開始（2021年10月） ブースター用試験を開始（ <u>2022年2月</u> ） ブースター試験の第Ⅱ相試験を2022年9月に開始予定

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

おわりに

COVID-19 ワクチンは、すべての臨時接種対象者に努力義務が課されています（60 歳未満ですでに 3 回接種を受けた人は除きます）。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、多くの人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。

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し、発症しなくても無症状病原体保有者として身近な人に広げる可能性もあります。今後ともマスク、換気、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可能な範囲で維持しなければなりません。COVID-19 パンデミックの終息に向けて欠かすことのできない 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。

引用文献

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 Jun 19, 2022.
2. 第 33 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会（2022 年 7 月 22 日開催）資料 1.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000968057.pdf>. Accessed Aug 16, 2022.
3. 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（2022 年 7 月 22 日改訂）. <https://www.mhlw.go.jp/content/000971814.pdf>. Accessed Aug 16, 2022.
4. 位高啓史, 秋永士朗, 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 50(5):242-249, 2019. doi:
5. Versteeg L, Almutairi MM, Hotez PJ, Pollet J. Enlisting the mRNA vaccine platform to combat parasitic infections. *Vaccines (Basel)* 7(4), 2019. doi: 10.3390/vaccines7040122
6. 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* 6(1):116-134, 2021. doi: 10.20411/pai.v6i1.441
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* 383(25):2439-2450, 2020. doi: 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* 385(3):239-250, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107456
9. 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* 39(20):2791-2799, 2021. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.007
10. 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* 385(24):2241-2251, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2109522
 11. 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* 4(9):e2124331, 2021. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24331
 12. 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* 383(27):2603-2615, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
 13. 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* 384(5):403-416, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
 14. 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>. Accessed Jun 20, 2022.
 15. 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>. Accessed Jun 20, 2022.
 16. 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>. Accessed Jun 20, 2022.
 17. 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 Jun 20, 2022.
 18. 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* 384(15):1412-1423, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101765
 19. 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* 397(10286):1725-1735, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00790-x
 20. 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* 397(10292):2331-2333, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01290-3
 21. 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 385(7):585-594, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2108891
22. 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 Jun 20, 2022.
 23. 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* 385(24):e84, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2114583
 24. Collier AY, Yu J, McMahan K, Liu J, Chandrashekar A, Maron JS, *et al.* Differential kinetics of immune responses elicited by Covid-19 vaccines. *N Engl J Med* 385(21):2010-2012, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2115596
 25. 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* 596(7870):109-113, 2021. doi: 10.1038/s41586-021-03738-2
 26. 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* 374(6572):abm0829, 2021. doi: 10.1126/science.abm0829
 27. 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* 398(10309):1407-1416, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)02183-8
 28. 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* 385(19):1774-1785, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2113017
 29. 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
 30. Britton A, Fleming-Dutra KE, Shang N, Smith ZR, Dorji T, Derado G, *et al.* Association of COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection by Time Since Vaccination and Delta Variant Predominance. *JAMA* 327(11):1032-1041, 2022. doi: 10.1001/jama.2022.2068
 31. Muik A, Lui BG, Wallisch AK, Bacher M, Mühl J, Reinholz J, *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science* 375(6581):678-680, 2022. doi: 10.1126/science.abn7591
 32. Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt SD, O'Dell S, McDanal C, Feng W, *et al.* Booster of mRNA-1273 strengthens SARS-CoV-2 Omicron neutralization. *medRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2021.12.15.21267805
 33. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 386(16):1532-1546, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2119451
 34. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report: 17 March 2022

- (week 11).
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1061532/Vaccine_surveillance_report_-_week_11.pdf. Accessed Jun 19, 2022.
35. 国立感染症研究所. 新型コロナワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告 (第三報) . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10966-covid19-71.html>. Accessed Jun 20, 2022.
 36. 長崎大学熱帯医学研究所. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究 ～国内多施設共同症例対照研究～第 4 報. https://covid-19-japan-epi.github.io/output/ve_nagasaki_v4.html. Accessed Jun 19, 2022.
 37. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, *et al.* Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA* 327(7):639-651, 2022. doi: 10.1001/jama.2022.0470
 38. 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* 398(10316):2093-2100, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)02249-2
 39. 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
 40. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, *et al.* Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 398(10318):2258-2276, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)02717-3
 41. 第 77 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資料. 新型コロナワクチン追加接種 (3 回目接種) にかかわる免疫持続性および安全性調査 (コホート調査) ファイザー社ワクチン初回接種者に対する 3 回目接種後中間報告 (4) . https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00039.html. Accessed Jun 19, 2022.
 42. Klein NP, Stockwell MS, Demarco M, Gaglani M, Kharbanda AB, Irving SA, *et al.* Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Nonimmunocompromised Children and Adolescents Aged 5-17 Years - VISION Network, 10 States, April 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(9):352-358, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7109e3
 43. Patalon T, Saciuk Y, Peretz A, Perez G, Lurie Y, Maor Y, *et al.* Waning effectiveness of the third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Nat Commun* 13(1):3203, 2022. doi: 10.1038/s41467-022-30884-6

44. Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, Sy LS, Talarico CA, Tian Y, *et al.* Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med* 28(5):1063-1071, 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01753-y
45. Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, *et al.* Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med* 387(1):86-88, 2022. doi: 10.1056/NEJMc2206576
46. 国立感染症研究所. 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 (第四報) : オミクロン株 (BA.1/BA.2 および BA.5) 流行期における有効性. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11405-covid19-999.html>. Accessed Aug 23, 2022.
47. Munro APS, Feng S, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, *et al.* Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 22(8):1131-1141, 2022. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00271-7
48. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, *et al.* Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med* 386(18):1712-1720, 2022. doi: 10.1056/NEJMOa2201570
49. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, *et al.* Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 386(17):1603-1614, 2022. doi: 10.1056/NEJMOa2201688
50. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, *et al.* Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med* 386(14):1377-1380, 2022. doi: 10.1056/NEJMc2202542
51. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A, Magen E. COVID-19 susceptibility in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9(2):684-692, 2020. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.020
52. Bhattarai A, Dhakal G, Shah S, Subedi A, Sah SK, Mishra SK. Effect of Preexisting Asthma on the Risk of ICU Admission, Intubation, and Death from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2022:8508489, 2022. doi: 10.1155/2022/8508489
53. CDC. COVID-19: People with certain medical conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed Jun 20, 2022.
54. 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* 25(1):64, 2020. doi: 10.1186/s40001-020-00464-9
55. Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health

- Care Workers in Israel. *JAMA Netw Open* 5(8):e2224657, 2022. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.24657
56. 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* 386(1):35-46, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2116298
 57. Fowlkes AL, Yoon SK, Lutrick K, Gwynn L, Burns J, Grant L, *et al.* Effectiveness of 2-Dose BNT162b2 (Pfizer BioNTech) mRNA Vaccine in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 5-11 Years and Adolescents Aged 12-15 Years - PROTECT Cohort, July 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(11):422-428, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7111e1
 58. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, *et al.* BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 386(20):1899-1909, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2202826
 59. Dorabawila V, Hoefer D, Bauer DL, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg E. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5-11 and 12-17 years in New York after the emergence of the Omicron variant. *medRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.25.22271454>
 60. Tan SHX, Cook AR, Heng D, Ong B, Lye DC, Tan KB. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 387(6):525-532, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2203209
 61. Cohen-Stavi CJ, Magen O, Barda N, Yaron S, Peretz A, Netzer D, *et al.* BNT162b2 Vaccine Effectiveness against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 387(3):227-236, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2205011
 62. Sacco C, Del Manso M, Mateo-Urdiales A, Rota MC, Petrone D, Riccardo F, *et al.* Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5-11 years in Italy: a retrospective analysis of January-April, 2022. *Lancet* 400(10346):97-103, 2022. doi: 10.1016/s0140-6736(22)01185-0
 63. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 5～17歳の小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方. http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20220810_5-17.pdf. Accessed Aug 11, 2022.
 64. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, Dan JM, Yu ED, Methot N, *et al.* SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell* 185(5):847-859.e811, 2022. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.015
 65. 国立感染症研究所実地疫学研究センター・感染症疫学センター. 新型コロナウイルス感染後の20歳未満の死亡例に関する積極的疫学調査（第一報）：2022年8月31日現在. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/11480-20-2022-8-31.html>. Accessed Sep 15, 2022.
 66. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 特例承認に係る報告書（コミナティ 筋注 5～11歳用）.

- https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220826003/672212000_30400AMX00015_A100_1.pdf. Accessed Sep 14, 2022.
67. Link-Gelles R. Updates on COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron.
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/04-COVID-Link-Gelles-508.pdf>. Accessed Sep 16, 2022.
 68. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 特例承認に係る報告書（コミナティ RTU 筋注）.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220912001/672212000_30400AMX00016_A100_1.pdf. Accessed Sep 13, 2022.
 69. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, *et al.* A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2208343
 70. Voysey M, Clemens SAC, 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* 397(10269):99-111, 2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1
 71. 第 68 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資料 新型コロナウイルス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 Jun 20, 2022.
 72. 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 Jun 20, 2022.
 73. 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資料 新型コロナウイルス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）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000862143.pdf>. Accessed Jun 20, 2022.
 74. 第 78 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資料.
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00043.html. Accessed Jun 11, 2022.
 75. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, *et al.* Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 385(12):1078-1090, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2110475
 76. Hertel M, Heiland M, Nahles S, von Laffert M, Mura C, Bourne PE, *et al.* Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 36(8):1342-1348, 2022. doi: 10.1111/jdv.18184
 77. FDA. 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 Jun 20, 2022.

78. Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Lustig Y, Cohen C, Rahav G, *et al.* Early Immunogenicity and Safety of the Third Dose of BNT162b2 Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine Among Adults Older Than 60 Years: Real-World Experience. *J Infect Dis* 225(5):785-792, 2022. doi: 10.1093/infdis/jiab584
79. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Presentation <https://www.fda.gov/media/152953/download>. Accessed Jun 19, 2022.
80. 第 78 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資料 新型コロナワクチン追加接種並びに適応拡大にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査） ファイザー社ワクチン初回接種者に対する 3 回目接種後中間報告（5） . https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00040.html. Accessed Jun 19, 2022.
81. 第 79 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資料 新型コロナワクチン追加接種並びに適応拡大にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査） mRNA ワクチン初回接種者に対する 3 回目接種後中間報告（6） . https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00042.html. Accessed Jun 19, 2022.
82. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Abara WE, Olubajo B, Myers TR, *et al.* Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Persons Aged 12-17 Years - United States, December 9, 2021-February 20, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(9):347-351, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7109e2
83. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Myers TR, Gee J, Su JR, *et al.* COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5-11 Years - United States, November 3-December 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70(5152):1755-1760, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm705152a1
84. 第 80 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資料 新型コロナワクチン追加接種並びに適応拡大にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査） 5～11 歳の小児を対象としたファイザー社ワクチン初回シリーズ接種後の健康状況調査中間報告 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00043.html. Accessed Jun 19, 2022.
85. 第 80 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資料 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00043.html. Accessed Jun 19, 2022.
86. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol* 9:1963, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01963
87. Custers J, Kim D, Leyssen M, Gurwith M, Tomaka F, Robertson J, *et al.* Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine* 39(22):3081-3101, 2021. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.018
88. 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* 398(10304):981-990, 2021. doi: 10.1016/s0140-

- 6736(21)01699-8
89. 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, p101-102, 表 33）.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519002/index.html>. Accessed Jun 20, 2022.
90. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. バキスゼブリア筋注審議結果報告書 P21 表 16.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519002/670227000_30300AMX00267_A100_4.pdf.
91. 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* 397(10277):881-891, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00432-3
92. 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* 373:n1088, 2021. doi: 10.1136/bmj.n1088
93. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, *et al*. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med* 386(4):340-350, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2115481
94. 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* 396(10267):1979-1993, 2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32466-1
95. 第 74 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資料 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（18）. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00043.html. Accessed Jun 15, 2022.
96. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 384(22):2092-2101, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
97. 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>. Accessed Jun 20, 2022.
98. 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. Accessed Jun 20, 2022.

99. 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* 373:n1114, 2021. doi: 10.1136/bmj.n1114
100. 日本脳卒中学会、日本血栓止血学会. 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4版.
https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20220720_tts.pdf. Accessed Sep 28, 2022.
101. 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 Jun 20, 2022.
102. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truyers C, *et al.* Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *Jama* 325(15):1535-1544, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3645
103. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, *et al.* Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 384(19):1824-1835, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2034201
104. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, *et al.* Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 384(23):2187-2201, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101544
105. Tan C, Collier A, Liu J. Homologous and Heterologous Vaccine Boost Strategies for Humoral and Cellular Immunologic Coverage of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *medRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.02.21267198>
106. 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* 70(32):1094-1099, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm7032e4
107. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA* 326(16):1606-1613, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.16496
108. Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, *et al.* Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 18(10):e1003769, 2021. doi: 10.1371/journal.pmed.1003769
109. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 386(6):531-543, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2116185
110. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 385(13):1172-1183, 2021.

- doi: 10.1056/NEJMoa2107659
111. Mallory R, Formica N, Pfeiffer S. Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial. medRxiv, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21267374>
 112. 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 Accessed Jun 20, 2022.
 113. 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（第2報）. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210814_COVID19_02.pdf. Accessed Jun 20, 2022.
 114. 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 Jun 20, 2022.
 115. 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* 385(21):2008-2010, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2114466
 116. 日本産科婦人科学会. 日本における COVID-19 妊婦の現状～妊婦レジストリの解析結果（2022 年 6 月 7 日付報告）. https://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=1221. Accessed Jun 18, 2022.
 117. Falsaperla R, Leone G, Familiari M, Ruggieri M. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women: a systematic review. *Expert Rev Vaccines* 20(12):1619-1628, 2021. doi: 10.1080/14760584.2021.1986390
 118. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, *et al.* Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 225(3):303.e301-303.e317, 2021. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023
 119. 厚生労働省. 新型コロナワクチン Q&A : 追加（4回目）接種はどのような人が対象になりますか。 . <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0130.html>. Accessed Jun 20, 2022.
 120. 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* 39(8):1081-1090.e1082, 2021. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.002
 121. 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* 385(7):661-662, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2108861
 122. Caillard S, Thaunat O, Benotmane I, Masset C, Blanche G. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* 175(3):455-456, 2022. doi: 10.7326/l21-0598
 123. CDC. 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 Jun 19, 2022.
124. American College of Rheumatology. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>. Accessed Jun 19, 2022.
 125. 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* 397(10279):1057-1058, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00501-8
 126. Krammer F, Srivastava K, Alshammary 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* 384(14):1372-1374, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2101667
 127. 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 Jun 18, 2022.
 128. 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* 11(1):2608, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-81862-9
 129. 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* S1473-3099(21)00224-3, 2021. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00224-3
 130. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, *et al*. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ* 377:e069676, 2022. doi: 10.1136/bmj-2021-069676
 131. UK Health Security Agency. The effectiveness of vaccination against long COVID. <https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff>. Accessed Jun 18, 2022.
 132. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 28(7):1461-1467, 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0
 133. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, *et al*. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* 22(1):43-55, 2022. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00460-6
 134. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*

399(10343):2263-2264, 2022. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00941-2

135. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 緊急承認制度における承認審査の考え方について. <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000940766.pdf>. Accessed Jun 27, 2022.
136. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed Jun 19, 2022.

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
- 第5版 2022年7月5日
2022年8月30日一部変更・加筆
2022年10月4日一部変更・加筆

2022年10月4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、齋藤昭彦、関 雅文、
多屋馨子、永井英明、中野貴司、西 順一郎*、宮下修行

*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

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、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。
- ・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、氏家無限、庄司健介、長澤耕男は申告すべきものなし。