

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6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	p4
1) 作用機序	p4
2) 有効性	p5
a) 2回接種の有効性	p5
b) 2回接種の効果の減衰	p6
c) オミクロン株に対する有効性の低下	p6
d) 3回目接種の有効性	p7
e) 4回目接種の有効性	p8
f) 2価（起源株／オミクロン株 BA.1）ワクチンの有効性	p9
g) 2価（起源株／オミクロン株 BA.4・5）ワクチンの有効性	p10
h) 5～11歳への接種の有効性	p12
i) 6か月～4歳への接種の有効性	p14
3) 安全性	p15
a) 初回免疫（2回接種）の安全性	p15
b) 3回目接種の安全性	p18
c) 4回目接種の安全性	p20
d) 2価（起源株／オミクロン株 BA.1）ワクチンの安全性	p20
e) 2価（起源株／オミクロン株 BA.4・5）ワクチンの安全性	p22
f) 5～11歳への接種の安全性	p23
g) 6か月～4歳への接種の安全性	p25
3. ウイルスベクターワクチン	p26
1) 作用機序	p26
2) アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注	p26
a) 有効性	p26
b) 安全性	p27
3) ヤンセンファーマのジェコビデン®筋注	p29
a) 有効性	p29
b) 安全性	p30
4. 組換えタンパク質ワクチン	p31
ノババックスのヌバキソビッド®筋注	p31
a) 有効性	p31
b) 安全性	p32
5. 特定の状況での接種	p34
1) 妊婦への接種	p34
2) 基礎疾患を有する者や免疫不全者への接種	p35
3) COVID-19 罹患者への接種	p37
6. COVID-19 ワクチンの開発状況と今後	p38
おわりに	p40
引用文献	p40

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 2023 年 1 月 20 日時点で全人口の 80.4%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。2023 年 1 月 10 日時点で世界の COVID-19 による死亡者数は 671 万人を数えますが、COVID-19 ワクチンの接種によって 2020 年 12 月からの 1 年間で COVID-19 による死亡を 1,440 万人防いだという推計が発表されています¹⁾。

しかし、mRNA ワクチン 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ました。1 月 20 日時点で 3 回目接種率は全年齢で 67.9%、高齢者では 91.0%と高くなっていますが、12～19 歳では 45.7%、20 代 55.6%、30 代 58.3%と若い世代の 3 回目接種率はまだ十分ではありません。5～11 歳には 2022 年 3 月から 2 回接種が、9 月から 3 回目接種が始まりましたが、2 回接種率は 23.6%、3 回接種率は 7.4%と低い状況が続いています。6 か月から 4 歳には 10 月下旬から 3 回接種が始まっています。また、6 月からは 60 歳以上とハイリスク者に、7 月下旬からは医療従事者と高齢者施設等の従事者に 4 回目接種が開始されました。さらに、9 月下旬からは 2 価（起源株／オミクロン株 BA.1）ワクチンが 12 歳以上への 3～5 回目の追加接種として開始され、10 月中旬からは 2 価（起源株／オミクロン株 BA.4-5）ワクチンも接種可能になり、5 回目接種も進んでいます。

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²⁾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 2021 年から 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ソゼブリア[™]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[®]、6 月 20 日に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、10 月 5 日

にはコミナティ筋注[®]6 ヶ月～4 歳用が薬事承認されました。また、オミクロン株対応 mRNA ワクチンとして 2 価（起源株／オミクロン株 BA.1）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（起源株／オミクロン株 BA.1）が 9 月 12 日に承認され、それぞれ 10 月 20 日と 11 月 1 日に 2 価（起源株／オミクロン株 BA.4-5）ワクチンへの変更も承認されました。また、ノババックスのヌバキソビッド筋注[®]は、10 月 24 日から初回免疫で用いたワクチンの種類に関わらず接種できるようになり、4 回目接種も可能となっています。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。

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	3～5 回目の追加免疫（最終接種から少なくとも 3 か月経過した後）	起源株 15µg +BA.1 または BA.4/5 15µg 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
コミナティ筋注 6 か月～4 歳用 [®]	ファイザー	mRNA	初回免疫（3 回、3 週間隔 2 回、3 回目は 2 回目から少なくとも 8 週間経過後）	3 µg 0.2mL	6 か月～4 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）	モデルナ	mRNA	3～5 回目の追加免疫（最終接種から少なくとも 3 か月経過した後）	起源株 25 µg +BA.1 または BA.4/5 25 µg 0.5 mL	12 歳以上
バキスゼブリア [™] 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）
ヌバキソビッド [®] 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
			3～5 回目の追加免疫（前回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 0.5mL	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（2022/12/26 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

COVID-19 ワクチンは予防接種法に基づいて生後 6 か月以上に臨時接種として実施されています。9 月 6 日の予防接種法施行令改正によって 12 歳未満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、今後延長される可能性はありますが、2023 年 1 月 6 日現在では COVID-19 ワクチンの臨時接種としての接種可能期間は 2023 年 3 月 31 日までとなっています。接種を希望する人が接種の機会を失わないよう合わせて周知する必要があります。

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ました。

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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。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³⁾、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⁶⁾。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⁷⁾。

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⁸⁾。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⁹⁾。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)¹⁰⁾。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^{7, 9, 11, 12)}。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^{11, 12)}。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^{7, 9)}。

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^{7, 9, 11, 12)}

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

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¹³⁾、65歳以上の入院率が94%減少¹⁴⁾、医療従事者の発症率が94%減少¹⁵⁾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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。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²¹⁾。

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²²⁾。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²³⁾。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²⁴⁾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²⁵⁾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²⁶⁾。

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²⁷⁾。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²⁸⁾、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²⁹⁾、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、武漢株には160であったのに対して、オミクロン株には7に低下していました³⁰⁾。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1/35でした³¹⁾。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³²⁾。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³³⁾、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³⁴⁾。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³⁵⁾。

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³⁰⁾。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³⁶⁾。

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³³⁾。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³³⁾。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³⁴⁾、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³⁵⁾。

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^{32, 33)}。

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³²⁾。入院予防効果も3回目接種10～14週間後には70%台に低下しています³³⁾。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については、国内の16歳以上を対象として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回目接種が始まり、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100μgまたはモデルナ製50μg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回接種後14日後には3回接種後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倍上昇しています⁴⁷⁾。野生株に対する細胞性免疫もそれぞれ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な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回接種群と4回接種群の感染率と重症化率を比較したところ、3回接種群の感染率が4回接種から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りましたが、重症化予防効果は6週間で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⁾。

イスラエルの 3 万人弱の 60 歳未満を含む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ました⁵⁰⁾。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っています。これらの結果を受け手、わが国では 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みました。

f) 2 価 (起源株/オミクロン株 BA.1) ワクチンの有効性

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、オミクロン対応のコミナティ 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⁵¹⁾。表 3 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 4 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.4/5 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、BA.5 にも一定の効果が期待されます。

表 3 コミナティ RTU 筋注[®] (起源株/BA.1) 接種後の中和抗体価⁵¹⁾

	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 4 コミナティ RTU 筋注[®] (起源株/BA.1) 接種後の BA.1 と BA.4/5 に対する中和抗体価⁵¹⁾

	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

GMT: 幾何平均抗体価 (geometric mean antibody titer)

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（起源株／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⁵²⁾。表5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2価（起源株／BA.1）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5 スパイクバックス筋注[®]2価（BA.1）接種後の中和抗体価⁵²⁾

	4回目接種前	4回目接種	GMFR	GMR ^a
n	GMT	29日後 GMT	(接種後/接種前)	(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
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
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

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

g) 2価（起源株／オミクロン株 BA.4-5）ワクチンの有効性

オミクロン株 BA.5 の流行に伴い、2価ワクチンに含まれるオミクロン株 BA.1 は、ファイザー製、モデルナ製ともに BA.4-5 に変更されました。オミクロン株 BA.4 と BA.5 の SP 遺伝子の塩基配列は同じであるため、BA.4-5 と表記されています。

ファイザーの2価ワクチン（起源株／BA.4-5）の免疫原性を従来型ワクチンと比較した臨床試験の結果を表6に示します⁵³⁾。対象はファイザーの従来型ワクチンを3回接種した56歳以上です。BA.4/5に対する中和抗体価は、2価（起源株／BA.4-5）ワクチン接種前後では13.0倍（856 vs. 66）、従来型ワクチン接種前後では2.9倍（236 vs. 82）上昇しており、BA.4/5に対する免疫原性に関しては2価（起源株／BA.4-5）ワクチンの方が高い効果がみられます。しかし、BA.5の派生型 BQ.1.1 や BA.2 の派生型 XBB.1 に対する免疫原性は BA.4/5 より低下しており、今後の流行株の変化には注意が必要です。

表 6 コミナティ RTU 筋注® (起源株/BA.4-5) 接種後の各変異株に対する中和抗体価⁵³⁾

	2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチン n=38		従来型ワクチン n=40	
	接種前	接種 1 か月後	接種前	接種 1 か月後
起源株	572	3,328	874	2,605
BA.4/5	66	856	82	236
BA.4.6	81	905	101	232
BA.2.75.2	29	196	48	99
BQ.1.1	29	252	31	58
XBB.1	18	84	27	41

モデルナの 2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチンの 18 歳以上における免疫原性を表 7 に示します⁵⁴⁾。モデルナの従来型ワクチンを 3 回接種後、4 回目として 2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチンを接種した者の BA.5 に対する中和抗体価は、従来型ワクチン接種者より高く、全対象者では接種前後の中和抗体上昇率は 2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチン接種者の方が 4.9 倍 (15.1 vs. 3.1) 上昇していました。また、SARS-CoV-2 未感染者 40 人のモデルナ 2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチン接種後の BA.4/5 に対する中和抗体価は 3,355 であったのに比べて、BQ.1.1 と XBB.1 に対する中和抗体価は、それぞれ 622 と 222 と大きく低下していました⁵⁴⁾。

表 7 スパイクバックス筋注® (起源株/BA.4-5) 接種後の起源株と BA.4/5 に対する中和抗体価⁵⁴⁾

	2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチン		従来型ワクチン	
	接種前	接種 1 か月後	接種前	接種 1 か月後
全対象者	n=490		n=366	
起源株	1,620	9,319	1,941	6,050
BA.4/5	284	4,289	205	643
未感染者	n=209		n=259	
起源株	797	7,322	1,515	5,651
BA.4/5	88	2,325	136	489
感染既往者	n=274		n=99	
起源株	2,841	11,198	3,650	6,979
BA.4/5	710	6,965	617	1,280

なお、ファイザーの 2 価 (起源株/BA.1) ワクチンと 2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチンの BA.5 に対する免疫原性をヒトで比較したデータはみられませんが、マウスでの実験が公表されています。従来型ワクチンを 2 回接種したマウスに 3 回目として 2 種類の 2 価ワクチンを接種した後のオミクロン株 BA.5 に対する中和抗体価は、2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチンの方が 2 価 (起源株/BA.1) ワクチンより数倍高くなっています⁵⁵⁾。

モデルナの 2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチンの免疫原性を 2 価 (起源株/BA.1) ワクチンと比較したマウスの動物実験も報告されています。従来型ワクチンを 2 回接種したマウスに 3 回目として従来型ワクチン、2 価 (起源株/BA.1) ワクチン、2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチンを接種したあとの BA.5 に対する中和抗体価は、それぞれ 370、230、19,439

であり、2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンで極めて高く誘導されました⁵⁶⁾。また、2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンでは BA.5 の SP の受容体結合部位に対する特異的抗体も誘導されていることが明らかになっています。さらに、追加接種後に BA.5 を感染させた実験では、肺内のウイルス RNA 量が BA.5 を含む 2 価ワクチンで最も少なくなっており⁵⁶⁾、BA.5 に対する抗ウイルス効果が高いことが示唆されます。

実社会における有効率については、オミクロン株 BA.5 流行中の 2022 年 9 月から 11 月にかけて実施された米国の症例対象研究（test negative design）の結果が報告されています⁵⁷⁾。2 価（起源株／BA.4-5）ワクチン追加接種者において従来型ワクチン接種から 2～3 か月および 8 か月以上経過した者と比較した発症予防に関する有効率は、それぞれ 18～49 歳で 30%と 56%、50～64 歳で 31%と 48%、65 歳以上で 28%と 43%でした。また、米国の免疫不全のない成人を対象とした症例対照研究で、2 価（起源株／BA.4-5）ワクチン追加接種による入院予防効果が 73%であったことが報告されています⁵⁸⁾。

わが国でも国立感染症研究所から、2022 年 9 月～11 月の BA.5 流行期に発熱外来等を受診した 16 歳以上を対象とした症例対照研究の結果が発表され⁵⁹⁾、従来型ワクチン未接種者と比べた 2 価ワクチン追加接種の発症予防効果は 71%と高い有効率がみられています。2 価ワクチンの種類ごとの有効率は、2 価（起源株／BA.1）ワクチンが 73%、2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンが 69%と両ワクチン間で差はみられませんでした。一方、従来型ワクチン接種から 6 か月以上経過した者と比較した 2 価ワクチンの有効率は 44%でした。以上からオミクロン株対応 2 価ワクチンの追加接種にはオミクロン株 BA.5 に対して一定の発症予防効果があると考えられます。

h) 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⁶⁰⁾。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⁶¹⁾。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⁶²⁾。

上記のとおり、5～11 歳でも 2 回接種で一定の発症予防効果がみられます。しかし、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⁶³⁾。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⁶³⁾。

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%⁶⁴⁾、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⁶⁵⁾。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⁶⁶⁾。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2022年9月19日に「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」⁶⁷⁾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。

またわが国でも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⁶⁸⁾、その免疫原性を表8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倍増えており、追加接種によるブースター効果がみられます。表9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月中旬の5～11歳の救急外来受診予防効果が52%と報告されており⁶⁹⁾、3回接種によってBA.5にも一定の効果が期待できます。

オミクロン株流行後の小児の感染者増加に伴い小児の死亡例が増加しており、2022年12月28日現在で10歳未満の死亡例は29人を数えています⁷⁰⁾。COVID-19の流行は長期化が予想されること、20歳未満の内因性死亡例の58%(29/50)は基礎疾患がなかったこと⁷¹⁾を考えると早めに3回接種を終了しておくことが推奨されます。

表8 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⁶⁸⁾

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9 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⁶⁸⁾

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)

i) 6か月～4歳への接種の有効性

6か月～4歳には従来型ワクチン3μgを初回免疫として計3回、2回目は3週間隔、3回目は2回目から少なくとも8週間経過後に接種します。免疫原性は16～25歳における2回接種の中和抗体価と比較する方法で評価されました（免疫ブリッジング）。表10に海外の臨床試験における3回接種後の起源株に対する中和抗体価と抗体応答率を示します⁷²⁾。6か月～1歳、2～4歳の中和抗体価と抗体応答率は、いずれも16～25歳のそれを上回っており、免疫ブリッジングが達成され免疫原性が確認されました。

3回目接種前後のオミクロン株BA.1に対する中和抗体価を表11に示します⁷²⁾。6か月～1歳、2～4歳のいずれにおいても、3回目接種後にオミクロン株BA.1に対する中和抗体価の上昇が認められます。

米国で行われた6か月～4歳の臨床試験の結果を表12に示します⁷³⁾。オミクロン株BA.2が流行の主体であった時期におけるCOVID-19未感染者への3回目接種1週後の発症予防効果を評価しており、観察期間の中央値は、6か月から1歳で1.7か月、2～4歳で2.1か月でした。いずれの年齢層でも接種群で有意に発症率が低下しており、6か月～4歳全体で73.2%という高い有効率がみられています。

国立感染症研究所の調査では9月までの20歳未満死亡例のうち5歳未満が48%（24/50）を占めており⁷⁴⁾、5歳未満の重症化リスクが高いことを考慮して積極的なワクチン接種が望まれます。

表10 6か月～4歳における3回目接種1か月後の起源株に対する中和抗体価と抗体応答率⁷²⁾

年齢層	起源株に対する中和抗体価			抗体応答率		
	N	GMT	16～25歳との比	N	n (%)	16～25歳との比
6か月～1歳	82	1,406.5	1.19	80	80 (100)	1.2
2～4歳	143	1,535.2	1.30	141	141 (100)	1.2
16～25歳 ^a	170	1,180.0	-	170	168 (98.8)	-

N=解析対象例数、GMT：幾何平均抗体価（geometric mean antibody titer）、^a2回接種後のデータ

表11 6か月～4歳における3回目接種前後のオミクロン株BA.1に対する中和抗体価⁷²⁾

	6か月～1歳 n=32		2～4歳 n=34	
	3回目接種前	3回目接種1か月後	3回目接種前	3回目接種1か月後
起源株		103.7		70.1
		640.0		471.4
オミクロン株 BA.1		16.3		14.0
		127.5		82.5

表12 オミクロン株流行期の6か月～4歳の臨床試験における3回目接種1週後の発症予防効果⁷³⁾

	発症率		有効率 (90% CI)
	接種群	対照群	
6か月～4歳	1.6% (13/794)	6.0% (21/351)	73.2% (43.8-87.6)
6か月～1歳	1.4% (4/296)	5.4% (8/147)	75.8% (9.7-94.7)
2～4歳	1.8% (9/498)	6.4% (13/204)	71.8% (28.6-89.4)

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13と表14にそれぞれ示します^{11, 12)}。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。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%¹¹⁾、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¹²⁾。

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^{7, 9)}。

表13 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^{11, 12)}

年齢群（歳）		1回目		2回目	
		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 ≥38℃	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 14 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^{11, 12)}

局所反応	年齢群（歳）	1 回目		2 回目	
		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 ≥38℃	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。

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 15 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⁷⁴⁾。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 16 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⁷⁵⁾。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⁷⁶⁾。また、遅延性皮膚反応の頻度は 1.93%でした。

表 15 ファイザーコロナティ筋注® 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 16 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

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 10 月 9 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⁷⁷⁾。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 6 月 12 日時点で、ブライトン分類 1~3 に該当する心筋炎・心膜炎は、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 3.3 件、2 回目 15.9 件みられています⁷⁸⁾。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、2022年11月13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8.9件、2回目7.4件、モデルナのワクチンで1回目1.8件、2回目3.0件みられています。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⁷⁹⁾。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。なお、mRNAワクチン接種後の死亡のリスクに関しては、米国Vaccine Safety Datalink (VSD)のデータを用いた解析結果が報告され、「接種後期間」と「非接種期間」と比較して年齢や性別調整後の全死亡リスクの上昇は認められませんでした⁸⁰⁾。わが国の一都市におけるワクチン接種登録と連結したレセプトデータを用いたコホート研究でも、1回目・2回目接種後の死亡のリスク上昇は認められていません⁸¹⁾。

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)、帯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⁸²⁾。なお、本論文ではSARS-CoV-2感染は帯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日間の帯状疱疹発症リスクを比較したコホート研究において、帯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⁸³⁾。mRNAワクチン接種による帯状疱疹ウイルスの再活性化の機序は不明ですが、一過性の帯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。

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17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⁸⁴⁾。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⁸⁵⁾。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⁸⁴⁾。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17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⁸⁶⁾。リンパ節腫脹の頻度は21.0%でした。

表 17 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
(84-86)

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%

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 18 に示します^{87, 88)}。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。

表 18 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^{87, 88)}

初回免疫 3 回目接種 対象数	ファイザー		モデルナ	
	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%

3 回目接種のアナフィラキシーの頻度は、2022 年 10 月 9 日時点で 100 万回接種当たりファイザー製が 0.3 件、モデルナ製が 0.2 件⁷⁷⁾、11 月 13 日時点で心筋炎・心膜炎も 100 万回接種当たりファイザー製で 0.8 件、モデルナ製で 1.0 件といずれも初回免疫と比較して少なくなっています。

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⁸⁹⁾。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⁸⁹⁾。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⁸⁹⁾。

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⁹⁰⁾。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⁾。

わが国の4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19に示します⁹¹⁾。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、3回接種後の有害事象とほぼ同等もしくはやや軽度でした。

表19 わが国における mRNA ワクチン 4 回目接種の 18 歳以上のコホート調査における有害事象⁹¹⁾

	ファイザー	モデルナ
対象数	2,052 人	1,132 人
注射部位疼痛	84.4%	92.8%
倦怠感	57.1%	67.0%
頭痛	42.7%	51.5%
発熱 (37.5℃以上)	27.3%	41.9%
発熱 (38℃以上)	13.9%	24.1%

d) 2価（起源株／オミクロン株 BA.1）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⁵¹⁾。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20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。

モデルナのスパイクバックス筋注[®]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回目として接種した海外の臨床試験で評価されています⁵²⁾。その有害事象の頻度を表21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 20 コミナティ RTU 筋注*接種後 7 日間における有害事象 ⁵¹⁾

	有害事象	コミナティ RTU	従来型ファイザーワクチン
		298 人	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%

表 21 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 ⁵²⁾

	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	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)	4.4%	3.4%

国内コホート調査による 2 価（起源株／オミクロン株 BA.1）ワクチンの接種後 8 日間以内の有害事象を表 22 に示します⁹²⁾。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、3・4 回接種後の有害事象とほぼ同等でした。

表 22 国内コホート調査による 2 価（起源株／オミクロン株 BA.1）ワクチンの接種後 8 日間以内の有害事象⁹²⁾

	コミナティ RTU 筋注 2 価 (起源株／オミクロン株 BA.1) n=158	スパイクバックス筋注 2 価 (起源株／オミクロン株 BA.1) n=45
接種部位疼痛	86.1%	95.6%
倦怠感	64.6%	77.8%
頭痛	43.7%	60.0%
発熱 (37.5℃以上)	29.1%	53.3%
発熱 (38.0℃以上)	16.5%	33.3%

e) 2 価（起源株／オミクロン株 BA.5）ワクチンの安全性

ファイザー製、モデルナ製の 2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンのヒトにおける安全性を評価したデータはわが国での特例承認時点でありませんでした。厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会では既に承認されている 2 価（起源株／BA.1）ワクチンと同じオミクロン系統である BA.4/5 の配列を用いたワクチンであることを踏まえ、安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられて承認するに至りました。

モデルナの 2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンの海外臨床試験における有害事象の頻度を表 23 に示します⁵⁴⁾。モデルナの従来型ワクチンと比べて発熱の頻度は低く、2 価（起源株／BA.1）ワクチンの有害事象とも大きな違いはみられていません。

表 23 スパイクバックス筋注*2 価（起源株／BA.4-5）接種後 7 日間における有害事象

有害事象		全対象者 508 人	未感染者 216 人	既感染者 283 人
局所反応	注射部位疼痛	82.4%	84.7%	80.5%
	発赤	4.5%	5.1%	3.9%
	腫脹	7.9%	8.3%	7.4%
	腋窩リンパ節腫脹・疼痛	20.9%	21.3%	20.6%
全身反応	疲労	59.8%	66.7%	54.4%
	頭痛	49.1%	53.7%	44.7%
	悪寒	22.1%	23.6%	20.6%
	悪心・嘔吐	14.0%	14.4%	13.8%
	筋肉痛	46.4%	50.5%	42.9%
	関節痛	34.9%	36.1%	33.0%
	発熱 (38℃以上)	3.9%	4.2%	3.5%

その後発表された米国 v-safe での 2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンの有害事象は、注射部位の疼痛が 57.3%、38℃以上の発熱が 16.4%、倦怠感が 40.4%と従来型ワクチンと大きな違いはありませんでした⁹³⁾。また米国 VAERS のデータでは 5,542 人の報告のうち

95.5%が非重症例で、入院などの医療を要した重症例 251 人（4.5%）中、心筋炎・心膜炎は 9 人でした⁹³⁾。

f) 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 24 に示します⁶⁰⁾。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⁹⁴⁾。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⁹⁴⁾。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。

表 24 ファイザー mRNA ワクチンの 5～11 歳の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における有害事象⁶⁰⁾

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%

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⁶⁸⁾、その有結果を表25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25 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⁶⁸⁾

		追加免疫		初回免疫	
		3回目	1回目	2回目	
有害事象		371人	398人	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%	

国内コホート調査による5～11歳の従来型ワクチン接種後8日間以内の有害事象を表26に示します⁹⁵⁾。37.5℃以上の発熱の頻度は成人に比べると低いですが、接種回数が増えるとともに増加しています。38℃以上の発熱の頻度は接種回数によって差はみられませんでした。

表26 国内コホート調査による5～11歳の従来型ワクチン接種後8日間以内の有害事象⁹⁵⁾

	1回目 n=228	2回目 n=217	3回目 n=46
接種部位疼痛	77.6%	66.8%	58.7%
倦怠感	13.6%	18.0%	26.1%
頭痛	15.4%	17.5%	10.9%
発熱(37.5℃以上)	11.4%	15.2%	19.6%
発熱(38.0℃以上)	5.3%	7.4%	6.5%

予防接種副反応疑い報告制度では、2022年12月15日時点で2回目接種後の11歳重症心身障害児と痙攣重積既往のある11歳の死亡例の2例が報告されていますが、ワクチンと死亡との因果関係は不明です⁷⁹⁾。また、ブライトン分類1～3に該当する心筋炎・心膜炎疑い事例は1回目接種後の2件のみで、100万回接種あたり1.2件の頻度でした⁷⁹⁾。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。

g) 6か月～4歳への接種の安全性

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における有害事象の頻度を表 27 (6か月～1歳) と表 28 (2～4歳) に示します⁷²⁾。38℃以上の発熱の頻度は 6.8～7.4%と成人と比べて低い頻度でした。またすべての有害事象が対照群と比べて大きな違いはみられていません。熱性けいれんは、接種群で 2 例、対照群で 1 例が発生していますが、いずれも接種との因果関係は医師により否定されています。

表 27 ファイザーmRNA ワクチンの 6か月～1歳の海外臨床試験における有害事象⁷²⁾

有害事象	1回目		2回目		3回目	
	接種群 1,159-1,173人	対照群 590-595人	接種群 1,137-1,147人	対照群 590-591人	接種群 362-365人	対照群 170人
注射部位圧痛	16.6%	11.2%	15.0%	8.5%	16.0%	11.8%
食欲減退	22.2%	21.2%	22.2%	18.0%	20.2%	13.5%
傾眠状態	27.0%	29.3%	23.8%	21.2%	19.9%	12.9%
易刺激性	51.2%	47.2%	47.4%	40.7%	43.6%	37.6%
発熱 (38℃以上)	7.2%	7.2%	7.4%	6.1%	6.8%	5.9%

表 28 ファイザーmRNA ワクチンの 2～4歳の海外臨床試験における有害事象⁷²⁾

有害事象	1回目		2回目		3回目	
	接種群 1,813-1,825人	対照群 905-909人	接種群 1,772-1,779人	対照群 877-878人	接種群 547-552人	対照群 262人
注射部位圧痛	30.8%	20.6%	31.0%	20.3%	26.7%	13.4%
疲労	29.7%	30.6%	25.7%	22.9%	24.5%	21.8%
頭痛	4.5%	4.9%	4.6%	4.1%	4.9%	4.2%
悪寒	2.3%	2.4%	3.0%	2.6%	3.3%	2.7%
嘔吐	3.0%	2.7%	3.4%	3.3%	1.6%	3.8%
下痢	7.7%	8.0%	6.7%	7.3%	5.1%	5.0%
筋肉痛	2.4%	1.7%	2.6%	2.4%	2.0%	1.5%
関節痛	0.8%	2.0%	1.4%	1.0%	1.3%	0.8%
発熱 (38℃以上)	5.2%	5.3%	4.9%	5.2%	5.1%	4.2%

米国 v-safe で報告された 2 回接種までの有害事象は、38℃以上の発熱が 6か月～2歳で 1回目 18.7%、2回目 13.8%、3～4歳で 1回目 12.1%、2回目 10.9%であり、臨床試験より高い頻度でした⁹⁶⁾。登園できなかった児は 6か月～2歳で 1回目 5.9%、2回目 4.4%、3～4歳で 1回目 5.6%、2回目 4.4%でした。米国 VAERS のデータでは 496 人の報告があり、98.0%が非重症例でした。入院などの医療を要した重症例 10 人 (2.0%) 中、けいれんは 4 人みられていますが、心筋炎の報告はみられませんでした⁹⁶⁾。

なお、ワクチン接種が熱性けいれんを誘発すること、ワクチン接種が熱性けいれんのリスクを上昇させることのいずれも統計的エビデンスは報告されていませんが、ワクチン接種後に有熱性のけいれんを誘発し得ることも否定はできず、接種対象者が熱性けいれんの好発年齢 (6か月～5歳) であることから、副反応疑い報告基準に「熱性けいれん」が追

加されました⁹⁷⁾。接種後の熱性けいれんの発症の実態を適切に把握し、その結果を周知することが望まれます。

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⁹⁸⁾。

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^{99,100)}。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。これまで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¹⁰¹⁾。

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¹⁰²⁾。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 98.0¹⁰³⁾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¹⁰⁴⁾。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ました。

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 29 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⁹⁹⁾。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%)¹⁰⁴⁾。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¹⁰⁵⁾。

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¹⁰⁶⁾。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³²⁾。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³³⁾。

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¹⁰¹⁾。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 29 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⁹⁹⁾

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	3 / 1,367	30 / 1,374	90.0
			2回 (28 日間隔)	(0.219)	(2.183)	(67.4–97.0)
			SD ^c /SD	27 / 4,440	71 / 4,455	62.1 ^d
			2回 (28 日間隔)	(0.608)	(1.594)	(54.8–80.6)

^a アストラゼネカは髄膜炎菌ワクチン、^b Low dose (低用量) : 2.2×10^{10} ウイルス粒子、^c Standard 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 30 に示します¹⁰⁷⁾。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。重篤な有害事象は、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⁹⁹⁾。

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 31 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 32 に示します¹⁰⁸⁾。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¹⁰⁹⁾。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¹¹⁰⁾。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¹¹⁰⁾。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¹¹¹⁾。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¹¹²⁾。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¹¹⁰⁾。

わが国では 2022 年 10 月 9 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34.1件の頻度になります¹¹³⁾。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¹¹⁴⁾。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ました¹¹⁵⁾。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 30 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¹⁰⁷⁾

年齢群 (歳)		1回目			2回目		
		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 31 アストラゼネカのバキスゼブリアTM 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°C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°C以上、添付文書から引用。

表 32 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¹⁰⁸⁾

有害事象		1回目 543人	2回目 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
	かゆみ	11.1%	5.8%
全身反応	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¹¹⁶⁾。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¹¹⁷⁾。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 33 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¹¹⁸⁾。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。

表 33 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¹¹⁸⁾

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 /重篤	116 / 19,514 (0.594)	348 / 19,544 (1.780)	66.9 ^a (59.0–73.4)
				重症/重篤	14 / 19,514 (0.0717)	60 / 19,544 (0.3069)	76.7 (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。

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 BA.1 に対する中和抗体価 21 が追加接種 2 週後 591、4 週後 859 に上昇し、16 週後に 403 に低下したことが報告されています¹¹⁹⁾。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 4 週後の BA.1 に対する中和抗体価 2,345 が 16 週後には 148 に低下しており、16 週後ではヤンセンファーマ製の方が高い中和抗体価が維持されていました。BA.2 に対する中和抗体価も、16 週後ではヤンセンファーマ製が 308、ファイザー製が 146 でした。またオミクロン株 BA.1 に対する細胞性免疫も追加接種で増強し、16 週後も維持されていました¹¹⁹⁾。

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¹¹⁸⁾。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 34 に示します (添付文書)。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¹²⁰⁾、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¹²⁰⁾。

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¹²¹⁾、引き続き監視が必要です。

表 34 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%

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 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 相臨床試験で、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が評価されています。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¹²²⁾。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¹²²⁾。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 35 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¹²³⁾。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¹²⁴⁾。

表 35 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 ¹²³⁾	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 ¹²⁴⁾					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。

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¹²⁵⁾。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 BA.1 は 11,119 EU、BA.2 は 10,896 EU、追加接種 28 日後は野生株 327,758 EU、オミクロン株 BA.1 は 103,800 EU、BA.2 は 119,508 EU でした。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。

4 回目接種の有効性も検証され、4 回目接種後 14 日後の起源株に対する中和抗体価は 4,816 であり、2 回目接種 14 日後の 855 を上回りました¹²⁶⁾。オミクロン株 BA.1 に対する 4 回目接種後の中和抗体価は 122 と起源株に比べて低いものの、2 回目接種後の 11 を大きく上回っており、オミクロン株への効果も期待されます。

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 36 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見られています¹²³⁾。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¹²³⁾。

表 36 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¹²³⁾

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%

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の接種後の有害事象の頻度を表 37 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。

表 37 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

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 38 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¹²⁵⁾。

表 38 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¹²⁵⁾

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。

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・4 回目の追加接種（18 歳以上）に使用できます。

なお、心筋炎・心膜炎の有害事象は 2022 年 11 月 13 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、2022 年 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。

国内の健康状況調査では、37.5℃以上と 38.0℃以上の発熱の頻度は、それぞれ 1 回目接種後が 6.1%と 0%、2 回目接種後が 40.9%と 22.7%、3 回目接種後が 11.1%と 1.5%でした¹²⁷⁾。倦怠感と頭痛もそれぞれ 1 回目接種後 31.8%と 30.3%、2 回目接種後 65.9%と 45.5%、3 回目接種後 37.4%と 29.3%でした。有害事象の頻度は mRNA ワクチンに比べて低いものの、2 回接種後の頻度が海外臨床試験の結果に比べると高いため注意が必要です。

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¹²⁸⁾。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¹²⁹⁾。

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¹³⁰⁾。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¹³¹⁾。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¹³²⁾。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ことが記載されています。また、わが国のデルタ期とオミクロン期の後方視的観察研究で、ワクチンを 2 回接種した妊婦はオッズ比 0.34 (95%CI, 0.13-0.84) で中等症以上となるリスクが低いという報告がみられています¹³³⁾。

さらに、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います^{134, 135)}。海外の前方視的コホート研究で、妊娠中（中央値 23 週）にファイザーの従来型ワクチンの 3 回目を接種した母から出生した新生児の臍帯血の起源株に対する IgG 値は、3 回目未接種者と比べて有意に高いことが報告されています (1,269 vs. 103.9)¹³⁶⁾。また、実際に 2021 年 1 月から 2022 年 1 月の期間に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%減少したことが明らかになっています¹³⁷⁾。

妊娠中の 3 回目追加接種の安全性にも特段の懸念はなく¹³⁸⁾、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。なおオミクロン株では、妊婦の重症化や早産・死産のリスクは大きく低下したことが報告されています¹³⁹⁾、オミクロン株の感染力は強く、周産期に妊婦が感染すると新生児に伝播するリスクもあることから、オミクロン対応ワクチンの積極的な接種が勧められます。

2) 基礎疾患を有する者や免疫不全者への接種

COVID-19 に罹患すると重症化や死亡のリスクが高くなる基礎疾患の範囲を表 39 に示します。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 にかかりにくく¹⁴⁰⁾、また重症化と関連しないという報告¹⁴¹⁾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¹⁴²⁾、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¹⁴³⁾ため、接種が奨められます。

表 39 COVID-19に罹患すると重症化リスクのある基礎疾患の範囲

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）
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。

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¹⁴⁴。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%と低く、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¹⁴⁵。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¹⁴⁶。

これらの結果をふまえて米国 CDC は、表 40 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ました¹⁴⁷。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。

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¹⁴⁸⁾。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 40 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

わが国でも 12～25 歳のさまざまな基礎疾患をもつ小児と若年成人 429 人を対象としてファイザーのワクチン 2 回接種後の抗体価と有害事象の頻度を検討した前向きコホート研究が行われ、基礎疾患のある患者集団でも接種後抗体の陽性率は 99%と高いこと、抗体価は免疫正常者の方が免疫抑制者より高く (2,106.8 U/mL vs. 467.9 U/mL)、12～15 歳の方が 16～25 歳よりも高いこと (1603.3 U/mL vs. 949.4 U/mL) や安全性に問題はなかったことが報告されています¹⁴⁹⁾。一方、固形臓器移植後の青少年 42 人のファイザーのワクチン 2 回接種後の抗体価を調べた前方視的研究で、移植患者では非移植患者に比べて有意に抗体価が低く (57 U/mL vs. 653 U/mL)、特に 2 剤以上の免疫抑制薬内服者で低かったことが明らかになっています¹⁵⁰⁾。また、リツキシマブ等による治療を受けているわが国の成人の B 細胞悪性腫瘍患者 12 人の検討では、特異的 IgG と IgA の陽転率がそれぞれ 4 人 (33%) と 1 人 (8%) と低かったことも報告されています¹⁵¹⁾。

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^{152, 153)}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¹⁵³⁾。

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¹⁵⁴⁾。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¹⁵⁵⁾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流行している現状では、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¹⁵⁶⁾、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¹⁵⁷⁾。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¹⁵⁸⁾。

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¹⁵⁹⁾や約半分になるという英国の報告¹⁶⁰⁾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¹⁶¹⁾、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

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の開発状況と最近の動きを表41に示します。

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¹⁶²⁾。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%未満の国もみられます¹⁶³⁾。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 41 COVID-19 ワクチンの開発状況と最近の動き

国	企業/アカデミア	ワクチンの種類	最近の動き
米独	ファイザー/ビオンテック	mRNA	米国：2 価（起源株/BA.4-5）ワクチン（3 μg）の 6 か月～4 歳への緊急使用許可（2022/12/8） 国内：薬事承認（2021/2/14）、12 歳以上への 2 価（起源株/BA.4-5）ワクチンの特例承認（2022/10/20）
米	モデルナ	mRNA	米国：2 価（起源株/BA.4-5）ワクチン（10 μg）の 6 か月～5 歳への緊急使用許可（2022/12/8） 国内：薬事承認（2021/5/21）、12 歳以上への 2 価（起源株/BA.4-5）ワクチンの特例承認（2022/12/8）
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）、接種終了（2022/9/30）
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）、4 回目接種が可能（2022/10/24）
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）、未発売
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 12～19 歳用（2022 年 5 月）、5～11 歳用（2022 年 7 月）臨床試験開始、60 歳以上の 4 回目接種の臨床試験開始（2022 年 7 月）、成人向け初回免疫用・ブースター用ワクチンの薬事承認申請（2022/11/24）
日本	第一三共/東大医科研	mRNA（スパイクタンパク質の受容体結合部位）	第Ⅱ相試験中、ブースター用試験開始（2022 年 1 月）、第Ⅲ相臨床試験を開始（2022 年 9 月）
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（2021 年 8 月）、主要評価項目が期待する水準に至らず開発中止（2022 年 9 月）
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（従来型の全粒子ワクチン）	第Ⅲ相臨床試験を開始（2022 年 4 月）、小児用第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を開始（2022 年 4 月）、2023 年 4～6 月に薬事承認申請予定
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（2022 年 2 月）、ブースター試験の第Ⅱ相試験を開始（2022 年 9 月）

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

COVID-19 ワクチンは現在のところ臨時接種として無料で接種できますが、臨時接種の期間が終了する 2023 年 3 月 31 日以降の費用負担については未定です。ニューヨーク市の COVID-19 ワクチン接種事業に関する決定分析モデルによる解析では、ワクチン接種事業に 1 ドルを投資するごとに、感染率と死亡率の低下、生産性損失の減少、医療費の回避に

よって推定 10.19 ドルの費用が削減され、投資に対して 10 倍以上のリターンが見込める費用対効果の高い公衆衛生施策であることが明らかになっています¹⁶⁴⁾。わが国でも費用対効果をしっかり分析・評価して、ワクチンを感染対策の有効なツールとして最大限活用できる体制の構築がより重要と考えられます。

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. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 22(9):1293-1302, 2022. doi: 10.1016/s1473-3099(22)00320-6
2. 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/kekaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/. Accessed Dec 28, 2022.
3. 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
4. Versteeg L, Almutairi MM, Hotez PJ, Pollet J. Enlisting the mRNA vaccine platform to combat parasitic infections. *Vaccines (Basel)* 7(4):122, 2019. doi: 10.3390/vaccines7040122
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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 Dec 29, 2022.
 14. 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 Dec 29, 2022.
 15. 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.
 16. 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 29, 2022.
 17. 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
 18. 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
 19. 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-

20. 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
21. 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 29, 2022.
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. Liu C, Lee J, Ta C, Soroush A, Rogers JR, Kim JH, *et al.* Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Breakthrough Infections in Fully mRNA-Vaccinated Individuals: Retrospective Analysis. *JMIR Public Health Surveill* 8(5):e35311, 2022. doi: 10.2196/35311
29. 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
30. 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
31. Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X, Schmidt SD, O'Dell S, McDanal C, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization after mRNA-1273 Booster Vaccination. *N Engl J Med* 386(11):1088-1091, 2022. doi: 10.1056/NEJMc2119912

32. 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
33. 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 Dec 29, 2022.
34. 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（第三報）. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10966-covid19-71.html>. Accessed Dec 29, 2022.
35. 長崎大学熱帯医学研究所. 新型コロナウイルス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 Dec 29, 2022.
36. 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
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. 新型コロナウイルスワクチン追加接種（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 Dec 29, 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・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. 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
 51. 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 Dec 29, 2022.
 52. 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* 387(14):1279-1291, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2208343

53. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, *et al.* Improved Neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent BA.4/5 Vaccine. *bioRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.17.516898>
54. Chalkias S, Whatley J, Eder F, Essink B, Khetan S, Bradley P, *et al.* Safety and Immunogenicity of Omicron BA.4/BA.5 Bivalent Vaccine Against Covid-19. *medRxiv*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.11.22283166>
55. 第 38 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会. オミクロン株 BA.4-5 対応コミナティ RTU 筋注について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000998596.pdf>. Accessed Dec 18, 2022.
56. Scheaffer SM, Lee D, Whitener B, Ying B, Wu K, Liang CY, *et al.* Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant in mice. *Nat Med*, 2022. doi: 10.1038/s41591-022-02092-8
57. Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Britton A, Wiegand RE, *et al.* Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(48):1526-1530, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7148e1
58. Surie D, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, *et al.* Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥ 65 Years - IVY Network, 18 States, September 8-November 30, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(5152):1625-1630, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm715152e2
59. 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（第五報）：オミクロン対応 2 価ワクチンの有効性. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11688-covid19-9999.html>. Accessed Dec 29, 2022.
60. 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
61. 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
62. 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
63. Dorabawila V, Hofer 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>
64. 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
 65. 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
 66. 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
 67. 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/modules/activity/index.php?content_id=451. Accessed Dec 29, 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 筋注 5～11歳用）.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220826003/672212000_30400AMX00015_A100_1.pdf. Accessed Dec 29, 2022.
 69. 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 Dec 29, 2022.
 70. 厚生労働省. 性別・年代別死亡者数（累積）. <https://covid19.mhlw.go.jp/>. Accessed Dec 29, 2022.
 71. 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（第二報）.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/11727-20.html>. Accessed Dec 28, 2022.
 72. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審議結果報告書（コミナティ 筋注 6ヵ月～4歳用）.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220926003/672212000_30400AMX00438_A100_2.pdf. Accessed Dec 16, 2022.
 73. FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines. Pfizer-BioNTech Regulatory Information. Letter Granting EUA Amendment, November 22, 2022.
<https://www.fda.gov/media/163486/download>. Accessed Dec 18, 2022.
 74. 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 Jun 20, 2022.

75. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 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.
76. 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）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000862143.pdf>. Accessed Dec 29, 2022.
77. 第 88 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_00055.html. Accessed Dec 28, 2022.
78. 第 81 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_00044.html. Accessed Dec 28, 2022.
79. 第 89 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_00056.html. Accessed Dec 28, 2022.
80. Xu S, Huang R, Sy LS, Glenn SC, Ryan DS, Morrissette K, *et al.* COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70(43):1520-1524, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm7043e2
81. Takeuchi Y, Iwagami M, Ono S, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H. A post-marketing safety assessment of COVID-19 mRNA vaccination for serious adverse outcomes using administrative claims data linked with vaccination registry in a city of Japan. *Vaccine* 40(52):7622-7630, 2022. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.088
82. 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
83. 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
84. 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 Dec 29, 2022.
85. 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
86. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Presentation <https://www.fda.gov/media/152953/download>. Accessed Dec 29, 2022.

87. 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 Dec 29, 2022.
88. 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 Dec 29, 2022.
89. 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
90. 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
91. 第 89 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. mRNA ワクチン 4 回目接種後の健康状況調査中間報告（3）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001025047.pdf>. Accessed Dec 19, 2022.
92. 第 89 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. オミクロン株対応 2 価ワクチン接種後の健康状況調査中間報告（2）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001025047.pdf>. Accessed Dec 19, 2022.
93. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, *et al.* Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥ 12 Years - United States, August 31-October 23, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(44):1401-1406, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7144a3
94. 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
95. 第 89 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. 5～11 歳の小児を対象としファイザー社ワクチン初回シリーズおよび追加接種後の健康状況調査中間報告（4）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001025047.pdf>. Accessed Dec 19, 2022.
96. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, *et al.* COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 Months-5 Years - United States, June 18, 2022-August 21, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(35):1115-1120, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7135a3
97. 第 87 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. 生後 6 か月以上 4 歳以下の者を対象とする新型コロナワクチンの接種開始に伴う副反応疑い報告基準に対する意見. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001003724.pdf>. Accessed

Dec 18, 2022.

98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. 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 Dec 29, 2022.
103. 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.
104. 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
105. 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
106. 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
107. 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
108. 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 (18) . https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00036.html. Accessed Jun 15, 2022.
 109. 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
 110. 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 Dec 29, 2022.
 111. 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 Dec 29, 2022.
 112. 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
 113. 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. 新型コロナウイルス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 Dec 29, 2022.
 114. 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 Dec 29, 2022.
 115. 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/000971377.pdf>. Accessed Dec 29, 2022.
 116. 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
 117. 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
 118. 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
 119. Tan CS, Collier AY, Yu J, Liu J, Chandrashekar A, McMahan K, *et al.* Durability of Heterologous and Homologous COVID-19 Vaccine Boosts. *JAMA Netw Open*

- 5(8):e2226335, 2022. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.26335
120. 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
 121. 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
 122. 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
 123. 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
 124. 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
 125. Mallory RM, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, *et al.* Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a secondary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 22(11):1565-1576, 2022. doi: 10.1016/s1473-3099(22)00420-0
 126. 第 40 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会. 新型コロナワクチンの接種について <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001017429.pdf>. Accessed Dec 18, 2022.
 127. 第 85 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. mRNA ワクチン 4 回目接種後、組換えタンパクワクチン初回および 3 回目接種後の健康状況調査中間報告 (2) . <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000998487.pdf>. Accessed Dec 18, 2022.
 128. 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 Dec 29, 2022.
 129. 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.
 130. 日本産科婦人科学会. 妊産婦のみなさまへー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ー. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20211025_COVID19.pdf. Accessed

Jun 20, 2022.

131. 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
132. 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 Dec 29, 2022.
133. Shoji K, Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Asai Y, Suzuki S, *et al.* Comparison of clinical characteristics of COVID-19 in pregnant women between the Delta and Omicron variants of concern predominant periods. *J Infect Chemother* 29(1):33-38, 2023. doi: 10.1016/j.jiac.2022.09.005
134. 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
135. 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.e1-303.e17, 2021. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023
136. Toussia-Cohen S, Nir O, Peretz-Machluf R, Bookstein-Peretz S, Segal O, Asraf K, *et al.* Maternal and Neonatal Immune Responses Following COVID-19 Infection and Vaccinations in Pregnancy. *Vaccines (Basel)* 10(12), 2022. doi: 10.3390/vaccines10122019
137. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Boom JA, *et al.* Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalization in Infants Aged <6 Months - 17 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(7):264-270, 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e3
138. Dick A, Rosenbloom JI, Karavani G, Gutman-Ido E, Lessans N, Chill HH. Safety of third SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* MFM 4(4):100637, 2022. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100637
139. Stock SJ, Moore E, Calvert C, Carruthers J, Denny C, Donaghy J, *et al.* Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection in periods dominated by delta and omicron variants in Scotland: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 10(12):1129-1136, 2022. doi: 10.1016/s2213-2600(22)00360-5
140. 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
141. 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
142. CDC. COVID-19: People with certain medical conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed Dec 29, 2022.
143. 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
144. 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.e2, 2021. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.002
145. 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
146. Caillard S, Thaunat O, Benotmane I, Masset C, Blancho 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: 10.7326/121-0598
147. CDC. Considerations for COVID-19 vaccination in moderately or severely immunocompromised people. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html#immunocompromised>. Accessed Dec 29, 2022.
148. 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.
149. Shoji K, Funaki T, Yamada M, Mikami M, Miyake K, Ueno S, *et al*. Safety of and antibody response to the BNT162b2 COVID-19 vaccine in adolescents and young adults with underlying disease. *J Infect Chemother* 29(1):61-66, 2023. doi: 10.1016/j.jiac.2022.09.013
150. Kamei K, Ogura M, Sato M, Nishi K, Shoji K, Funaki T, *et al*. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccine with immunosuppressive agents. *Pediatr Int* 64(1):e15331, 2022. doi: 10.1111/ped.15331
151. Hara M, Furue T, Fukuoka M, Iwanaga K, Matsuishi E, Miike T, *et al*. Real-World Effectiveness of the mRNA COVID-19 Vaccines in Japan: A Case-Control Study. *Vaccines (Basel)* 10(5):779, 2022. doi: 10.3390/vaccines10050779
152. 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
153. 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* 384(14):1372-1374, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2101667
154. 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 29, 2022.
 155. 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
 156. 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* 21(7):939-949, 2021. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3
 157. 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
 158. 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 Dec 29, 2022.
 159. 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
 160. 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
 161. 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
 162. 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 Dec 29, 2022.
 163. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed Dec 29, 2022.
 164. Sah P, Vilches TN, Moghadas SM, Pandey A, Gondi S, Schneider EC, *et al.* Return on Investment of the COVID-19 Vaccination Campaign in New York City. *JAMA Netw Open* 5(11):e2243127, 2022. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43127

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
第6版 2023年1月23日

2023年1月23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、ギリアド・サイエンシズ株式会社、ファイザー株式会社から講演料を受けている。
- ・関 雅文は、MSD 株式会社、杏林製薬株式会社、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、大鵬薬品工業株式会社、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。
- ・永井英明は、MSD 株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、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、アストラゼネカ株式会社、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、田辺三菱製薬株式会社、デンカ生研株式会社、阪大微生物病研究会、Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を、富士フィルム富山化学株式会社から奨学寄附金を受けている。
- ・西順一郎はサノフィ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、杏林製薬株式会社、第一三共株式会社、ファイザー株式会社、ノバルティスファーマ株式会社から講演料を受けている。
- ・齋藤昭彦は、MSD 株式会社から講演料を受けている。
- ・大石和徳、岡田賢司、神谷 元、川名 敬、多屋馨子、氏家無限、庄司健介、徳田浩一、長澤耕男は申告すべきものなし。