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 7 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 P5
1） 作用機序 P5
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 P7
d） 3 回目接種の有効性 p7
e） 4 回目接種の有効性 P9
f） オミクロン株対応 2 価（起源株／BA.1）ワクチンの有効性 P10
g） オミクロン株対応 2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンの有効性 p11
h） 5～11 歳への接種の有効性 p13
i） 6 か月～4 歳への接種の有効性 p15
3） 安全性 p17
a） 初回免疫（2 回接種）の安全性 p17
b） 3 回目接種の安全性 P20
c） 4 回目接種の安全性 p22
d） オミクロン株対応 2 価（起源株／BA.1）ワクチンの安全性 p22
e） オミクロン株対応 2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンの安全性 p24
f） 5～11 歳への接種の安全性 p25
g） 6 か月～4 歳への接種の安全性 p27
3. 組換えタンパク質ワクチン p29
ノババックスのヌバキソビッド®筋注 p29
a） 有効性 p29
b） 安全性 P30
4. 特定の状況での接種 p32
1） 妊婦への接種 p32
2） 基礎疾患有する方や免疫不全者への接種 p34
3） COVID-19 罹患者への接種 p36
5. COVID-19 ワクチンの開発状況 p37
おわりに p38
引用文献 p39

はじめに

COVID-19 ワクチンはわが国では 2021 年 2 月に始まり、2023 年 5 月 23 日時点で 2 回接種完了者は全人口の 81.1%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 4 月 30 日時点で世界の COVID-19 による死亡者数は 692 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。2023 年 5 月 23 日時点で 3 回目接種率は全年齢で 68.7%、高齢者では 91.3%と高くなっていますが、12～19 歳では 45.8%、20 代 56.9%、30 代 58.7%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 23.4%、3 回接種率は 9.7%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が、3 回接種率は 2.6%に留まっています。また、2022 年 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。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 回目接種が進みました。全人口に占めるオミクロン株対応 2 価ワクチンの接種率は 2023 年 5 月 8 日時点で 45.0%です[2)]。2023 年 3 月からは 5～11 歳にも 3 回目以上の接種に 2 価（起源株／オミクロン株 BA.4-5）ワクチンが使用されています。さらに、2023 年 5 月 8 日から 65 歳以上の高齢者、5～64 歳の基礎疾患を有する方、医療従事者等・高齢者施設の従事者にオミクロン株対応 2 価ワクチンまたはノババックスの従来型ワクチンの追加接種が開始されています。

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

わが国の予防接種に関する基本的な計画[3)]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®、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 6 日にはコミナティ筋注®6 か月〜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。また、ヤンセンファーマのジェコビデン®筋注の発売は未定です。

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。2022 年 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ています（65 歳以上の者、基礎疾患を有する方その他重症化リスクが高いと医師が認める者以外で 3 回接種が終了した人は除きます）。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。2023 年度の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 回目以降の追加免疫（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 歳以上の初回免疫終了者
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 5～11 歳用 2 価®	ファイザー	mRNA	追加免疫（3 回目以降）	起源株 5μg +BA.4-5 5μg 0.2 mL	5～11 歳
コミナティ筋注 6 カ月~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 週以上の間隔をおいて接種することが望ましい）	5×10^{10} ウイルス粒子量 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 回目以降の追加免疫（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	12 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} ウイルス粒子量 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

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ギオテンシン変換酵素 2（ACE2）と結合することが必要ですが、ワクチンによって誘導された 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]。また、ファイザーのワクチンで誘導される唾液中の分泌型 IgA 抗体は、SARS-CoV-2 に対する中和活性を有することも明らかになっています [7]。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 [8]。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 [9]。

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 [10]。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 [11]。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）[12]。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[9, 11, 13, 14]。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[13, 14]。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[9, 11]。

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[9, 11, 13, 14]

企業	ワクチン	種類	年齢	接種用量	発症者数／接種者数（%） 接種群	発症者数／接種者数（%） 非接種群[a]	有効率% (95% CI)
ファイザー	BNT162b2	mRNA	≧16	30 μg (0.3 mL) 2 回（21 日間隔）	8 / 18,198 (0.044)	162/ 18,325 (0.884)	95.0 (90.3–97.6)
			12-15		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) 2 回（28 日間隔）	11 /14,134 (0.078)	185 / 14,073 (1.315)	94.1 (89.3–96.8)
			12-17		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[15]、65 歳以上の入院率が 94%減少[16]、医療従事者の発症率が 94%減少[17]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[18]。

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[19]。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[20]。

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[21]。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みられませんでした[22]。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[23]。

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[24]。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[25]。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[26]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[27]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[28]。

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[29]。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[30]、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[31]、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[32]。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[33]。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[34]。オミクロン株による入院予防効果は、2回接種25週以降ではファイザー製で35%であり[35]、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[36]。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[37]。

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[32]。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[38]。

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[35]。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[35]。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[39]、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[40]。

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[36]、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[37]。また最近、国立感染症研究所と NPO 法人日本 ECMOnet による症例対照研究（test-negative design）の結果が発表され、オミクロン流行初期の BA.1・BA.2 流行期に、3 回接種が未接種者に比べて接種後 6 か月以内の呼吸不全のリスクを 86%、人工呼吸管理のリスクを 99.6%減少させていることが発表されています[41]。

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[42, 43]。

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[44]。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[34, 35]。

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[45]。

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。特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[34]。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[35]。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[46]。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[47]。

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[48]。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[49]。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 60 歳以上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[50]。その結果、4 回接種後 14 日後には 3 回接種後 28 日に比べて、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[50]。起源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[51]。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 週後にはほぼ効果がみられなくなっていましたが、重症化予防効果は 6 週後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、4 回目接種 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[52]。

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も一定の発症予防効果があることが報告されました[53]。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）であり、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て、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)　オミクロン株対応２価（起源株／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[54]。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[54]

	4 回目接種前		4 回目接種後 1 か月		GMFR	GMR
	n	GMT	n	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						
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[54]

		GMT	
	n	BA.1	BA.4/5
コミナティ（従来型）	17	426	111
コミナティ RTU 2 価（起源株／BA.1）	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[55]。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 [55]

	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

g)　オミクロン株対応 2 価（起源株／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 [56]。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 [56]

	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 [57]。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人の BA.4/5 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。未感染者に比べて感染既往者ではより高い免疫原性がみられています。なお、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[57]。

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[57]

		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

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[58]。

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[59]。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[59]、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[60]。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[61]。さらに、イスラエルにおける 2022 年 9 月末から 2023 年 1 月下旬の保険データに基づくコホート研究で

は、2 価（起源株／BA.4-5）ワクチン追加接種による接種後 120 日間の累積入院率が、従来型ワクチンだけの場合に比べて 72%減少していたことが明らかになっています[62]。

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[63]、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。

しかしながら、オミクロン株対応 2 価ワクチンの接種開始から 6 か月以上が経過する 2023 年 6 月時点では、従来型ワクチンでみられたように発症予防効果が低下していることが予想されます。また、従来型ワクチンでは重症化予防効果は半年から 1 年は維持されることが知られていましたが、オミクロン株の変異のスピードは速いため重症化予防効果の低下も懸念されています。米国ノースカロライナ州の COVID-19 サーベイランスシステムを用いた 12 歳以上の大規模コホート研究では、BA.5 の派生株 BQ.1.1 の流行期に、入院予防効果が接種 4 週後の 66%から 14 週後には 26%へ、入院または死亡の予防効果は接種 4 週後の 70%から 14 週後には 15%に減少していました[64]。2022 年 9 月から 2023 年 4 月に米国 7 州で行われた 18 歳以上を対象とした研究でも、オミクロン対応 2 価ワクチン（起源株／BA.4-5）を主とした追加接種による未接種者に比べた入院予防効果は、接種後 7～59 日では 62%でしたが、接種後 120～179 日には 24%に低下しています[65]。この期間の原因ウイルスは BA.5 関連株が 71.2%、XBB 関連株が 28.8%でした。BQ.1.1 や XBB 関連株の免疫回避力が強いことを反映していると考えられますが、わが国でも今後 XBB.1.5 などの流行が予想されることから、高齢者やハイリスク者は 2023 年 5 月から始まっているオミクロン対応 2 価ワクチンの追加接種が強く推奨されます。

オミクロン対応 2 価ワクチン接種後の血清中の XBB.1.5 に対する中和抗体価は、XBB.1 とは同程度ですが、BQ.1.1 に比べると低いため[66]、ワクチンの効果の低下が懸念されますが、米国から実社会における XBB.1.5 に対する有効性が報告されています[67]。それによると、接種後 2～3 か月後のオミクロン対応 2 価ワクチンの XBB.1.5 発症予防効果は、従来型ワクチンだけの接種者に比べて、18～49 歳で 48%、50～64 歳で 38%、65 歳以上で 42%と、いずれの年代でも一定の効果が確認されています。今後の XBB.1.5 の広がりに備えて、高齢者やハイリスク者だけでなく、医療従事者や高齢者施設等の従事者もオミクロン対応 2 価ワクチンの追加接種が望まれます。

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 2 回接種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[68]。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[45]。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[69]。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[70]。

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[71]。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[71]。

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%[72]、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[73]。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[74]。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」[75]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。その後わが国でもオミクロンBA.5流行期（2022年7〜8月）の新潟県における調査で、COVID-19による5〜15歳の入院率が2回接種群で0.13%、2回接種未完了群で0.51%とワクチンによる入院予防効果が75%であったことが報告されています[76]。

2022年8月30日に5〜11歳への3回目接種がわが国でも承認され、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[77]、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に対する中和抗体価についても、2回接種1か月後で17でしたが、3回接種1か月後には196と大きく上昇しています[78]。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[79]、3回接種によってBA.5にも一定の効果が期待できます。

2022年1月から9月のオミクロン流行期の米国で実施された症例対照研究では、不顕性感染を含む感染予防効果がファイザーの従来型ワクチン2回接種後3か月未満で39%、その後は0%前後に低下しましたが、3回目の追加接種後3か月未満で55%と上昇し、3か月後も減衰はみられませんでした[80]。この研究では、接種90日前のCOVID-19罹患者群のほうが未罹患者群に比べて有意に高い感染予防効果がみられており、再感染を防ぐため

に既感染者にも接種が奨められます。また、5～11 歳におけるファイザーとモデルナの mRNA ワクチンの効果を検証したシステマティックレビューでは、2 回接種の感染予防効果 41.6%、発症予防効果 36.2%、入院予防効果 75.3%、小児多系統炎症性症候群（MIS-C）予防効果 78%、3 回接種の感染予防効果 55%、発症予防効果 61%と報告されています[81]。また、シンガポールからは COVID-19 既往歴のある者において従来型ワクチン 2 回接種が XBB による発症を 62.8%予防しているという報告もみられ、免疫回避力の強いオミクロン派生株への効果も期待されます[82]。

5～11 歳における 2 価（起源株／BA.4-5）ワクチンの臨床試験は行われていませんが、海外の 18 歳以上での免疫原性の臨床試験の結果[77]と単価ワクチンの有効性が 5～11 歳、12～15 歳、18 歳以上で同程度であったことから[79, 83]、国内では 2023 年 2 月 28 日に承認され[77]、同年 3 月から 3 回目以上の接種に使用されています。今後 XBB.1.5 の流行も予測されるため、3 回目以上の接種にはオミクロン対応 2 価ワクチンを選択することが必要です。

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、2023 年 4 月 25 日時点で 10 歳未満の死亡例は 39 人、重症例は 231 人を数えています[84]。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[85]を考えると健常児でも早めに 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[77]

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[77]

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 歳にはファイザーの従来型ワクチン 3 μg 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 [86]。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 [86]。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 [87]。オミクロン株 BA.2 が流行していた時期における 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。3～5 歳における実社会でのファイザーのワクチンの発症予防効果は、2022 年 9 月から 2023 年 2 月にかけて BQ.1.1 や XBB.1.5 が流行していた米国で検証され、未接種者に比べて 3 回接種 2 週～4 か月後の有効率は 31%（95% CI, 7-49）と報告されています [88]。

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 [85]、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。なお、日本小児科学会は 2022 年 11 月 2 日の「生後 6 か月以上 5 歳未満の小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方」[89]において、生後 6 か月以上 5 歳未満のすべての小児に接種を推奨しています。また、2023 年 6 月 9 日に新たに「小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方（2023.6 追補）」を公表し、生後 6 か月～17 歳のすべての小児に COVID-19 ワクチン接種（初回シリーズおよび適切な時期の追加接種）を推奨しています [90]。

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 [86]

	起源株に対する中和抗体価			抗体応答率		
年齢層	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）、[a]2 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 [86]

		6 か月～1 歳　n＝32	2～4 歳　n＝34
起源株	3 回目接種前	103.7	70.1
	3 回目接種 1 か月後	640.0	471.4
オミクロン株 BA.1	3 回目接種前	16.3	14.0
	3 回目接種 1 か月後	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 [87]

	発症率		
	接種群	対照群	有効率（90% CI）
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 [13, 14]。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%[13]、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 [14]。

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 [9, 11]。

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 [13, 14]

		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 ≧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 [13, 14]

		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 ≧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 [91]。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 [92]。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 [93]。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℃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℃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℃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℃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 [94]。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 [95]。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 件みられていますが、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 [96]。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 [97]。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 [98]。

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 [99]。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。また、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ています [100]。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。一方、米国でのコホート研究では、ファイザー製でもモデルナ製でも接種後に帯状疱疹のリスクは上昇していないことが報告されています [101]。

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 [102]。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 [103]。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 [102]。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 [104]。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 [102-104]

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 [105, 106]。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 [105, 106]

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%

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 [94]、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 [107]。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 [107]。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 [107]。

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[108]。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[50]。

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[109]。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[109]

	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)　オミクロン株対応 2 価（起源株／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[54]。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（起源株／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（起源株／BA.1）（50 μg）または従来型ワクチン（50 μg）を 4 回目として接種した海外の臨床試験で評価されています[55]。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 [54]

	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 [55]

	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／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 [110]。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 [110]

	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)　オミクロン株対応 2 価（起源株／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が、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承認されました。

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 [57]。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 [111]。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 [111]。

国内コホート調査による 2 価ワクチンの接種後 8 日間以内の有害事象を表 24 に示します [112]。対象のワクチンは、ファイザー製で 2 価（起源株／BA.1）が 13.5%、2 価（起源株／BA.4-5）が 86.5%、モデルナ製で 2 価（起源株／BA.1）が 9.3%、2 価（起源株／BA.4-5）が 90.7%を占めます。いずれの有害事象の頻度もモデルナ製の方がやや高い傾向がみられましたが、3・4 回接種後の有害事象よりは低い頻度でした。また、2023 年 3 月 12 日時点でアナフィラキシーの報告はファイザー製 1 件、モデルナ製 1 件、ブライトン分類 1～3 に該当する心筋炎・心膜炎の頻度もファイザー製で 100 万接種当り 0.12 件、モデルナ製では 0 件と少なくなっています [113]。

表 24　国内コホート調査によるオミクロン株対応 2 価ワクチンの接種後 8 日間以内の有害事象 [112]

	コミナティ RTU 筋注 2 価 n=1,682	スパイクバックス筋注 2 価 n=466
接種部位疼痛	84.7%	89.5%
倦怠感	51.9%	65.5%
頭痛	43.6%	52.6%
発熱（37.5℃以上）	23.3%	35.0%
発熱（38.0℃以上）	10.5%	18.7%

対象のワクチンの割合は、ファイザー製で 2 価（起源株／BA.1）13.5%、2 価（起源株／BA.4-5）86.5%、モデルナ製で 2 価（起源株／BA.1）9.3%、2 価（起源株／BA.4-5）90.7%

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 25 に示します [68]。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 [114]。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 [114]。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。

米国の 2 万人を対象とした多施設の診療録ベースの後方視的研究では、38℃以上の発熱が 1 回目 0.44%、2 回目 0.51%と低く、重篤な健康被害はアナフィラキシーが 1 例のみで、心筋炎・心膜炎はみられず、総じて安全に接種が進んでいることが報告されています [115]。

表 25　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 [68]

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 [77]、その結果を表 26 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 26　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 [77]

		追加免疫	初回免疫	
	有害事象	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%

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 27 に示します[116]。いずれの接種回数でも発熱の頻度は成人に比べると低くなっています。

表 27　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[116]

	1 回目 n=228	2 回目 n=217	3 回目 n=69
接種部位疼痛	77.6%	66.8%	62.3%
倦怠感	13.6%	18.0%	24.6%
頭痛	15.4%	17.5%	15.9%
発熱（37.5℃以上）	11.4%	15.2%	15.9%
発熱（38.0℃以上）	5.3%	7.4%	5.8%

予防接種副反応疑い報告制度では、死亡例は 2023 年 3 月 12 日時点で 2 回目接種後の 11 歳重症心身障害児、3 回目接種後の痙攣重積既往のある 11 歳、浴槽内で溺水の状態で死亡した 11 歳の計 3 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[113]。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 0.2 件の頻度でした[113]。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 28（6 か月～1 歳）と表 29（2～4 歳）に示します[86]。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って否定されています。

表 28　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[86]

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 29　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 [86]

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 [117]。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 [117]。

国内コホート調査による 6 か月～4 歳の従来型ワクチン接種後 8 日間以内の有害事象を表 30 に示します [118]。対象者が少ないため今後の評価が必要ですが、38.0℃以上の発熱は 2 回目接種後に多く 18.8%でした。

表 30　国内コホート調査による 6 か月～4 歳の従来型ワクチン接種後 8 日間以内の有害事象 [118]

	1 回目 n=25	2 回目 n=16	3 回目 n=10
接種部位疼痛	20.0%	12.5%	10.0%
食欲減退	8.0%	6.3%	0%
傾眠状態	8.0%	6.3%	10.0%
易刺激性	16.0%	12.5%	20.0%
発熱（37.5℃以上）	36.0%	43.8%	30.0%
発熱（38.0℃以上）	12.0%	18.8%	10.0%

予防接種副反応疑い報告制度では、2023 年 3 月 12 日時点で死亡例は重篤な基礎疾患のある 1 歳児が 1 例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 [113]。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。

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

加されています[119]。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。予防接種副反応疑い報告制度では、2023 年 3 月 12 日時点で接種後の熱性けいれんは 2 件報告されており、いずれも軽快しています[113]。

3. 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。

筋肉注射で体内に入ると、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 日後に起源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[120]。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[120]。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 31 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 か月間における起源株・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[121]。また英国で行われた第Ⅲ相臨床試験でも、起源株・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[122]。2020 年 9 月から 11 月にかけて行われた英国の臨床試験の最終報告では、2 回接種の発症予防効果は 82.7%、重症化予防効果は 100 %、無症状者を含めた感染予防効果が 76.3%でした[123]。

表 31　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（%） 接種群	発症者数／接種者数（%） 非接種群	有効率% (95% CI)
米・メキシコ[121]	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[122]					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 [43]。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 [124]。それによると、初回免疫 35 日後の抗 rSP 抗体価は起源株 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 日後は起源株 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起源株に比べて低下していますが、追加接種後は起源株で 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 [125]。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。また、2 回目、3 回目、4 回目と接種を重ねるごとに BA.5 に対する中和抗体価が 50.9、1,036、1,224 と上昇することが報告されており、従来型ワクチンであっても接種を繰り返すことでオミクロン派生株への効果が高まることが示唆されます [126]。この理由として、ワクチン抗原が rSP の 3 量体であるため起源株と変異株の共通エピトープが抗原提示されやすいこと、アジュバント Matrix-M によってエピトープの広がり（エピトープスプレッディング）が促進されやすいことなどが挙げられています。

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 32 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 [121]。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 [121]。

表 32　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 [121]

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 33 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 33　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 [43]。

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 34 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 [124]。

表 34　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[124]

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 12 歳以上の人は、ノババックスのワクチンを初回免疫または 3・4 回目の追加接種に使用できます。

なお、ブライトン分類レベル 1～3 の心筋炎・心膜炎の有害事象は 2023 年 3 月 12 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。

国内コホート調査による接種後 8 日間以内の有害事象を表 35 に示します[127]。2 回目接種後の発熱の頻度が 37.5℃以上 36.5%、38.0℃以上 19.0%と、海外臨床試験の結果に比べて高くなっており注意が必要です。3～5 回目接種後の発熱は 37.5℃以上 9.4%、38.0℃以上 1.2%と 2 回目に比べて低くなっています。

表 35　国内コホート調査によるノババックスのヌバキソビッド®筋注の接種後 8 日間以内の有害事象[127]

有害事象		1 回目（73 人）	2 回目（63 人）	3～5 回目（404 人）
局所反応	疼痛	50.7%	77.8%	70.0%
	腫脹	9.6%	36.5%	12.4%
全身反応	倦怠感	34.2%	63.5%	34.4%
	頭痛	30.1%	47.6%	28.0%
	発熱（37.5℃以上）	5.5%	36.5%	9.4%
	発熱（38.0℃以上）	0%	19.0%	1.2%

4.　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と記載されています。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も、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]。

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]。さらに、授乳中の母親にファイザーの従来型ワクチンを追加接種すると、SP の受容体結合部位と S1 に対する IgA 抗体がそれぞれ 92.6%と 100%の母親の母乳中に検出されることも報告されています[138]。

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[139]、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。一部の SNS 等での COVID-19 ワクチン接種が卵巣腫瘍（卵巣がん）の死亡率を上昇させるという記載に対して、日本産科婦人科学会は「年齢調整死亡率」の解析で卵巣腫瘍による死亡率は変化していないことを発表しています[140]。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が[141]、オミクロン株流行中の 2022 年に行われた国際的な前方視的観察研究でも、COVID-19 ワクチンを接種した妊婦では COVID-19 に伴う重症合併症の発現率が 48%減少し、さらに追加接種を受けた妊婦では 76%減少したことが報告されています[142]。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追加接種が勧められます。

2） 基礎疾患有する方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いくなる基礎疾患の範囲を表 36 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 [143]、また重症化と関連しないという報告 [144]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 [145]、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 [146]ため、接種が奨められます。

表 36　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。 [b]BMI（Body Mass Index）：体重 kg ÷（身長 m)^2、身長 160cm の方で体重 77kg 以上の場合に BMI が 30 を超えます。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[147]。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[148]。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[149]。

これらの結果をふまえて米国CDCは、表37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[150]。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[151]。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37　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、メトトレキセート、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（2106.8 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[152]。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[153]。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[154]。

オミクロン株対応 2 価ワクチンについては、18 歳以上の悪性腫瘍患者や自己免疫疾患などの免疫不全患者における追加接種の入院予防効果が、未接種者と比べて、接種後 7～59 日で 28%、60～119 日で 41%と、健常者でのそれぞれ 62%と 47%に比べて有効率は低いものの有意な効果がみられています[65]。しかし、接種後 120～179 日では 13%とさらに低下するため、オミクロン株対応 2 価ワクチン未接種者やオミクロン株対応 2 価ワクチン接種から数か月が経過した基礎疾患を有する方は、2023 年 5 月以降に接種可能となっている追加接種を受けることが推奨されます。

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[155, 156]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[156]。

厚生労働省の Q&A では、「新型コロナウイルスに感染した方でも、これまでに接種した新型コロナワクチンの接種回数及び種類にかかわらず、ワクチンを接種することができます」としています[157]。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、従来型ワクチンでは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ました。オミクロン株対応 2 価ワクチンによる追加接種では「現時点では、こうした目安はなく、感染からの期間にかかわらずワクチンを接種することができます」とされています。

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[158]、初回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。オミクロン株対応 2 価ワクチンの追加接種については、罹患者を含む臨床試験が行われていますが、副反応の頻度が高まるという報告はみられません。

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[159]。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[160]。

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[161]や約半分になるという英国の報告[162]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[163]、ワクチン接種は long COVID の予防にも有効と考えられます。

5. 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、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。現時点における国内のおもなワクチンの開発状況と最近の動きを表 38 に示します。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[164]。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。

表 38　COVID-19 ワクチンの国内開発状況と最近の動き

企業／アカデミア	ワクチンの種類	最近の動き
塩野義／感染研／UMN ファーマ	組換えタンパク質	第Ⅲ相試験を開始（①発症予防効果検証 2021 年 12 月、②抗体価の比較 2022 年 1 月） ブースター用試験を開始(2021 年 12 月) 青少年（12-19 歳)用第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始（2022 年 5 月） 小児(5-11 歳)用第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（第 1 期）を開始（2022 年 7 月） 60 歳以上の 4 回目接種に係る第Ⅱ/Ⅲ試験を開始(2022 年 7 月） 成人用初回免疫用・ブースター用ワクチンについて、薬事承認申請(2022 年 11 月 24 日） 小児(5-11 歳)用第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(第 2 期) 小児(5-11 歳)用ブースター用第Ⅲ相試験を開始(2023 年 1 月）
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Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2021 年 3 月） 第Ⅱ相試験を開始(2021 年 11 月） ブースター用試験を開始(2022 年 1 月） ブースター用試験の第Ⅲ相試験を開始(2022 年 5 月） 第Ⅲ相試験を開始(2022 年 9 月） 成人向けブースター用ワクチンについて、薬事承認申請(2023年1月13 日） ブースター用試験の第Ⅲ相試験（変異株対応ワクチン）を開始(2023 年 5 月）
アンジェス阪大／タカラバイオ	DNA	2020 年 6 月、9 月に第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始し、その後、2020 年 12 月に第Ⅱ/Ⅲ相試 験を開始したが、期待する効果を得られず。 高用量製剤での臨床試験(第Ⅰ/Ⅱ相試験相当)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）
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Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2021 年 3 月） 第 II/III 相試験を開始(2021 年 10 月） 第Ⅲ相試験を開始(2022 年 4 月） 小児用第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始(2022 年 4 月） 小児用第Ⅲ相試験を開始(2023 年 1 月）
VLP セラピューティックス	mRNA（レプリコン）	第Ⅰ相試験を開始(2021 年 10 月） ブースター用試験を開始(2022 年 2 月） ブースター用試験の第Ⅱ相試験を開始(2022 年 9 月） ブースター用試験の第Ⅰ/Ⅱ相試験(変異株対応ワクチン)を開始(2023 年 4 月）
Meiji Seika ファルマ	mRNA（レプリコン）	第Ⅲ相試験を開始(2022 年 12 月） 成人用初回免疫用ワクチンについて、薬事承認申請(2023 年 4 月 28 日）

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

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[165]。そのような諸国で流行が進み、ワクチンによる免疫を回避する新たな変異株が出現すれば、先進諸国にも再び影響が及びます。世界全体で COVID-19 ワクチンが平等に分配され、すべての国で接種率を上げることが必要です。

COVID-19 ワクチンは現在のところ臨時接種として無料で接種できますが、ワクチンにかかる費用負担が大きいことから、財務省が全対象者への全学国費負担の特例的措置を廃止すべきという見解を示していることが報道されています。一方で、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[166]。そのため、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（65 歳以上の者、基礎疾患を有する方その他重症化リスクが高いと医師が認める者以外で 3 回接種が終了した人は除きます）。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. NHK. オミクロン株対応ワクチンの接種状況（全人口に占める割合）. https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/vaccine/progress/. Accessed May 30, 2023.
3. 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_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/. Accessed May 15, 2023.
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
5. 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
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. Stolovich-Rain M, Kumari S, Friedman A, Kirillov S, Socol Y, Billan M, *et al.* Intramuscular mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 induces neutralizing salivary IgA. Front Immunol 13:933347, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.933347
8. 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
9. 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
10. Chu L, McPhee R, Huang W, Bennett H, Pajon R, Nestorova B, *et al.* A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Vaccine 39(20):2791-2799, 2021. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.007
11. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, *et al.* Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. N Engl J Med 385(24):2241-2251, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2109522
12. Richards NE, Keshavarz B, Workman LJ, Nelson MR, Platts-Mills TAE, Wilson JM. Comparison of SARS-CoV-2 antibody response by age among recipients of the BNT162b2 vs the mRNA-1273 vaccine. JAMA Netw Open 4(9):e2124331, 2021. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24331
13. 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
14. 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
15. 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 May 15, 2023.
16. 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 May 15, 2023.
17. 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 May 15, 2023.
18. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 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（第一報）. https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10614-covid19-55.html. Accessed May 15, 2023.
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 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（第二報）. https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10757-covid19-61.html. Accessed May 15, 2023.
24. 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
25. 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
26. 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

27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E*, et al.* Covid-19 vaccine rffectiveness against the omicron (B.1.1.529) Variant. N Engl J Med 386(16):1532-1546, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2119451
35. 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 May 15, 2023.
36. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 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 May 15, 2023.
37. 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 May 15, 2023.

38. 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
39. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, *et al.* Association between 3 foses 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
40. 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
41. 国立感染症研究所・NPO 法人日本 ECMOnet. 新型コロナワクチンの重症化予防効果を検討した症例対照研究の暫定報告：デルタ流行期～オミクロン流行初期における有効性. https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/12019-covid19-9999-2.html. Accessed May 16, 2023.
42. 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: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v2
43. 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
44. 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 May 16, 2023.
45. 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
46. 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
47. 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

48. 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
49. 国立感染症研究所　感染症疫学センター. 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 May 15, 2023.
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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 May 18, 2023.
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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 May 15, 2023.

59. 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 29(1):247-257, 2023. doi: 10.1038/s41591-022-02092-8
60. 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
61. 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
62. Arbel R, Peretz A, Sergienko R, Friger M, Beckenstein T, Duskin-Bitan H, *et al.* Effectiveness of a bivalent mRNA vaccine booster dose to prevent severe COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis, 2023. doi: 10.1016/s1473-3099(23)00122-6
63. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 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 May 18, 2023.
64. Lin DY, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, *et al.* Effectiveness of bivalent boosters against severe Omicron infection（supplementary appendix). N Engl J Med 388(8):764-766, 2023. doi: 10.1056/NEJMc2215471
65. Link-Gelles R, Weber ZA, Reese SE, Payne AB, Gaglani M, Adams K, *et al.* Estimates of bivalent mRNA vaccine durability in preventing COVID-19-associated hospitalization and critical illness among adults with and without immunocompromising conditions - VISION Network, September 2022-April 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 72(21):579-588, 2023. doi: 10.15585/mmwr.mm7221a3
66. Devasundaram S, Terpos E, Rosati M, Ntanasis-Stathopoulos I, Bear J, Burns R, *et al.* XBB.1.5 neutralizing antibodies upon bivalent COVID-19 vaccination are similar to XBB but lower than BQ.1.1. Am J Hematol 98(5):E123-E126, 2023. doi: 10.1002/ajh.26887
67. Link-Gelles R, Ciesla AA, Roper LE, Scobie HM, Ali AR, Miller JD, *et al.* Early estimates of bivalent mRNA booster dose vaccine effectiveness in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-Related sublineages among immunocompetent adults - increasing community access to testing program, United States, December 2022-January 2023.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 72(5):119-124, 2023. doi: 10.15585/mmwr.mm7205e1

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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

72. 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

73. 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

74. 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

75. 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 May 16, 2023.

76. Ikuse T, Aizawa Y, Yamanaka T, Hasegawa S, Hayashi T, Kon M*, et al.* Comparison of clinical characteristics of children infected with Coronavirus Disease 2019 between Omicron variant BA.5 and BA.1/BA.2 in Japan. Pediatr Infect Dis J 42(6):503-509, 2023. doi: 10.1097/inf.0000000000003894

77. 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 May 15, 2023.

78. Simões EAF, Klein NP, Sabharwal C, Gurtman A, Kitchin N, Ukkonen B*, et al.*

Immunogenicity and safety of a third COVID-19 BNT162b2 mRNA vaccine dose in 5- to 11-year olds. J Pediatric Infect Dis Soc 12(4):234-238, 2023. doi: 10.1093/jpids/piad015

79. 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 May 16, 2023.

80. Khan FL, Nguyen JL, Singh TG, Puzniak LA, Wiemken TL, Schrecker JP*, et al.* Estimated BNT162b2 vaccine effectiveness against infection with Delta and Omicron variants among us children 5 to 11 years of age. JAMA Netw Open 5(12):e2246915, 2022. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.46915

81. Piechotta V, Siemens W, Thielemann I, Toews M, Koch J, Vygen-Bonnet S*, et al.* Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5-11 years: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health 7(6):379-391, 2023. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00078-0

82. Yung CF, Pang D, Kam KQ, Lye DC, Ong B, Chong CY*, et al.* BNT162b2 vaccine protection against omicron and effect of previous infection variant and vaccination sequence among children and adolescents in Singapore: a population-based cohort study. Lancet Child Adolesc Health, 2023. doi: 10.1016/s2352-4642(23)00101-3

83. Fleming-Dutra KE, Britton A, Shang N, Derado G, Link-Gelles R, Accorsi EK*, et al.* Association of prior BNT162b2 COVID-19 vaccination with symptomatic SARS-CoV-2 infection in children and adolescents during Omicron predominance. JAMA 327(22):2210-2219, 2022. doi: 10.1001/jama.2022.7493

84. 厚生労働省. データからわかる－新型コロナウイルス感染症情報－. https://covid19.mhlw.go.jp/. Accessed May 18, 2023.

85. 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 May 18, 2023.

86. 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 May 18, 2023.

87. Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C, Gurtman A, Xu X, Kitchin N*, et al.* Evaluation of BNT162b2 Covid-19 vaccine in children younger than 5 years of age. N Engl J Med 388(7):621-634, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2211031

88. Fleming-Dutra KE, Ciesla AA, Roper LE, Smith ZR, Miller JD, Accorsi EK*, et al.* Preliminary estimates of effectiveness of monovalent mRNA vaccines in preventing symptomatic SARS-CoV-2 Infection among children aged 3-5 years - increasing community access to testing program, United States, July 2022-February 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 72(7):177-182, 2023. doi:

10.15585/mmwr.mm7207a3
89. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 生後 6 か月以上 5 歳未満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=466. Accessed May 30, 2023.
90. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方（2023.6 追補）. http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=507. Accessed Jun 11, 2023.
91. 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. 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 May 18, 2023.
92. 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 May 18, 2023.
93. 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 May 18, 2023.
94. 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 May 18, 2023.
95. 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 May 18, 2023.
96. 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 May 18, 2023.
97. 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
98. 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
99. 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
100. 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
101. Akpandak I, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Kelly JD, Acharya NR. Assessment of Herpes Zoster risk among recipients of COVID-19 vaccine. JAMA Netw Open 5(11):e2242240, 2022. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42240
102. 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 May 18, 2023.
103. 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
104. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Presentation https://www.fda.gov/media/152953/download. Accessed May 18, 2023.
105. 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 May 15, 2023.
106. 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 May 15, 2023.
107. 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
108. 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
109. 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 May 18, 2023.
110. 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 May 18, 2023.
111. 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

112. 第 93 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（2023 年 4 月 28 日）. 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） 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（5）. https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001092281.pdf. Accessed May 12, 2023.
113. 第 93 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_00060.html. Accessed May 18, 2023.
114. 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
115. Matson RP, Niesen MJM, Levy ER, Opp DN, Lenehan PJ, Donadio G*, et al.* Paediatric safety assessment of BNT162b2 vaccination in a multistate hospital-based electronic health record system in the USA: a retrospective analysis. Lancet Digit Health 5(4):e206-e216, 2023. doi: 10.1016/s2589-7500(22)00253-9
116. 第 90 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（2023 年 1 月 20 日）. 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追加接種後の健康状況調査中間報告（１）. https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001040440.pdf. Accessed May 12, 2023.
117. 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
118. 第 93 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（2023 年 4 月 28 日）. 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） 6 か月～4 歳の乳幼児を対象としたファイザー社ワクチン初回接種後の健康状況調査中間報告（2）. https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001092281.pdf. Accessed May 19, 2023.
119. 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.
120. 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
121. 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

122. 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
123. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F*, et al.* Safety and efficacy of the NVX-CoV2373 Coronavirus Disease 2019 vaccine at completion of the placebo-controlled phase of a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 76(3):398-407, 2023. doi: 10.1093/cid/ciac803
124. 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
125. 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 May 29, 2023.
126. Alves K, Plested JS, Galbiati S, Chau G, Cloney-Clark S, Zhu M*, et al.* Immunogenicity of a fourth homologous dose of NVX-CoV2373. N Engl J Med 388(9):857-859, 2023. doi: 10.1056/NEJMc2215509
127. 第 93 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（2023 年 4 月 28 日）. 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） 組換えタンパクワクチン追加接種後の健康状況調査中間報告（4）. https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001092281.pdf. Accessed May 28, 2023.
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 May 29, 2023.
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 May 29, 2023.
130. 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 May 29, 2023.
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 May 29, 2023.
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.e301-303.e317, 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):2019, 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. Cortés-Sarabia K, Guzman-Silva V, Martinez-Pacheco KM, Meza-Hernández JA, Luna-Pineda VM, Leyva-Vázquez MA*, et al.* Detection of IgA and IgG antibodies against the structural proteins of SARS-CoV-2 in breast milk and serum samples derived from breastfeeding mothers. Viruses 15(4):966, 2023. doi: 10.3390/v15040966

139. 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

140. 日本産科婦人科学会. 新型コロナウイルスワクチンと卵巣癌死亡率について https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20230523_shuuchi_ippan.pdf. Accessed May 28, 2023.

141. 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

142. Villar J, Soto Conti CP, Gunier RB, Ariff S, Craik R, Cavoretto PI*, et al.* Pregnancy outcomes and vaccine effectiveness during the period of omicron as the variant of concern, INTERCOVID-2022: a multinational, observational study. Lancet 401(10375):447-457, 2023. doi: 10.1016/s0140-6736(22)02467-9

143. 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

144. 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

145. CDC. COVID-19: People with certain medical conditions. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html. Accessed May 29, 2023.

146. 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

147. 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

148. 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

149. 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/l21-0598

150. 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 May 29, 2023.

151. 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 May 29, 2023.

152. 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

153. 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

154. 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

155. 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

156. 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
157. 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のある人は、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 May 29, 2023.
158. 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
159. 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
160. 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 May 29, 2023.
161. 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
162. 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
163. 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
164. 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 May 29, 2023.
165. Our World in Data. Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine, May 27, 2023. https://ourworldindata.org/grapher/share-people-vaccinated-covid?tab=map&country=~OWID_WRL. Accessed May 29, 2023.
166. 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
第 7 版　2023 年 6 月 12 日

2023 年 6 月 12 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、富士フイ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。