

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 8 版）

ーオミクロン株対応 1 価ワクチン（XBB.1.5）を中心にー

目次

| | |
|-----------------------------------|-----|
| はじめに | p2 |
| 1. わが国における接種状況 | p2 |
| 2. わが国で使用されている COVID-19 ワクチン | p3 |
| 3. mRNA ワクチン | p4 |
| 1) 作用機序 | p4 |
| 2) 有効性 | p5 |
| a) ファイザーのコミナティ RTU®（XBB.1.5） | p5 |
| b) モデルナのスパイクバックス™筋注（XBB.1.5） | p6 |
| c) 第一三共のダイチロナ®（XBB.1.5） | p6 |
| d) 小児における有効性 | p7 |
| 3) 安全性 | p7 |
| a) 起源株ワクチンおよびオミクロン株対応 2 価ワクチンの安全性 | p7 |
| b) XBB.1.5 対応ワクチンの安全性 | p9 |
| 4. COVID-19 ワクチンの開発状況と今後 | p11 |
| おわりに | p12 |
| 引用文献 | p13 |

はじめに

COVID-19 パンデミックの感染拡大が進む中、2020年12月に接種が開始された 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。世界の COVID-19 による死亡者数は約 700 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⁾。わが国でも 2021 年 2 月から 11 月の期間に COVID-19 ワクチンがなかったとしたら、感染者数は 6,330 万人、死亡者数は 36 万 4,000 人と計算され、実際の感染者数 470 万人、死亡者数 1 万人のそれぞれ 13.5 倍と 36.4 倍であったと推定されています²⁾。また、オミクロン株流行期の 2022 年 1 月から 5 月の東京での推計でも、COVID-19 ワクチンは直接的・間接的に感染者数を 65%減少させたことが報告されています³⁾。

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、現在もたくさん人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。

わが国の予防接種に関する基本的な計画⁴⁾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. わが国における接種状況

わが国では 2021 年 2 月に医療従事者を対象にファイザーの mRNA ワクチンの接種が始まり、4 月からは高齢者への接種も開始されました。5 月下旬にはモデルナの mRNA ワクチンも大規模接種会場で始まり、その後 12 歳以上のすべての人に mRNA ワクチンの 2 回接種（初回免疫）が広がりました。図 1 にわが国の COVID-19 ワクチンの接種回数ごとの接種数と接種率を感染者数とともに示します。初回免疫 2 回接種の接種率は 2021 年秋には約 80%に達しましたが、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が明らかになり、オミクロン株が流行する中、2021 年 12 月から 3 回目接種が開始されました。2023 年 12 月 19 日時点で 3 回目接種率は全年齢で 67.3%、高齢者では 91.8%と高くなっていますが、12～19 歳では 43.0%、20 代 56.1%、30 代 58.9%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⁾。5～11 歳には 2022 年 3 月から接種が始まりましたが、2 回接種率は 23.8%、3 回接種率は 10.1%と低い状況が続いています。生後 6 か月から 4 歳には同年 10 月下旬から接種が始まっていますが、3 回接種率は 3.2%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、10 月中旬からは 2 価（起源株／オミクロン株 BA.4-5）ワクチンの追加接種が可能になり、5 回目の接種が進みました。2023 年 5 月 8 日からは、令和 5 年春

開始接種として 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 価ワクチンの追加接種が行われました。

さらに、オミクロン株の XBB 系統が流行の中心になる中、1 価 mRNA ワクチン (XBB.1.5) が開発され、9 月 20 日から生後 6 か月以上のすべての人に令和 5 年秋開始接種が開始されています。2023 年 12 月 19 日時点の令和 5 年秋開始接種の接種率は、高齢者で 47.6%、全体で 19.6%にとどまっております⁵⁾、まだ十分とは言えません。

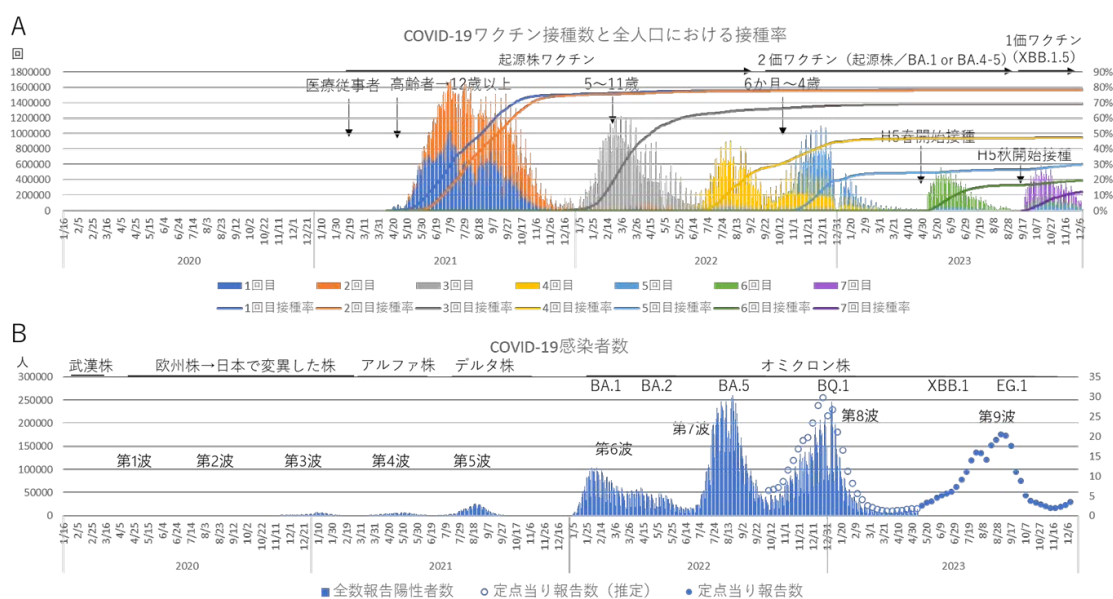


図1 A : 接種回数ごとの COVID-19 ワクチン接種数と全人口における接種率、B : COVID-19 感染者数。デジタル庁の新型コロナワクチン接種状況データと厚生労働省の公表データから作成。

2. わが国で使用されている 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ボックス[™]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[®]とスパイクボックス筋注[®]2 価 (起源株/オミクロン株 BA.1) が 9 月 12 日に承認され、2 価 (起源株/オミクロン株 BA.4-5) ワクチンへの変更もそれぞれ 10 月 20 日と 11 月 1 日に承認されました。さらに、ファイザーとモデルナの 1 価ワクチン (XBB.1.5) が、それぞれ 2023 年 8 月 2 日と 9 月 12 日に承認され、令和 5 年秋開始接種に使用されています。また、国産で初めて第一三共の mRNA ワクチン ダイチロナ[®]筋注 (起源株) も 8 月 2 日に承認、さらに 11 月 28 日に XBB.1.5 対応ワクチンへの変更が承認され使用可能になりました。

た。

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2022年9月30日に接種が終わり、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。ノババックスのヌバキソビッド筋注®も、供給停止のため流通分の有効期限である2023年12月25日に接種が終了しました。

表1に現在接種可能なワクチンの用法用量と対象者を示します。

COVID-19 ワクチンは予防接種法に基づいて生後6か月以上に特例臨時接種として無料で実施されています。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した（65歳以上の者、基礎疾患を有する者、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）。しかし、令和5年秋開始接種からは、努力義務と市町村に対する積極的勧奨の義務は、65歳以上の者、基礎疾患を有する者、その他重症化リスクが高いと医師が認める者に限られています。

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はありません。

表1 わが国で使用されている COVID-19 ワクチン

| 製剤名 | 製薬会社 | 種類 | 用法 | 用量 | 対象者 |
|------------------|---------|----------------|--|------------------|------------|
| コミナティ RTU 筋注* | ファイザー | mRNA (XBB.1.5) | 初回免疫 (3週間隔で2回) | 30 µg 0.3 mL | 12歳以上 |
| | | | 追加免疫 (最終接種から少なくとも3か月経過した後) | | |
| コミナティ筋注 5~11歳用* | ファイザー | mRNA (XBB.1.5) | 初回免疫 (3週間隔で2回) | 10 µg 0.2 mL | 5~12歳未満 |
| | | | 追加免疫 (最終接種から少なくとも3か月経過した後) | | |
| コミナティ筋注 6か月~4歳用* | ファイザー | mRNA (XBB.1.5) | 初回免疫 (3回、3週間隔で2回、3回目は2回目から少なくとも8週間経過後) | 3 µg 0.2 mL | 生後6か月~5歳未満 |
| | | | 追加免疫 (最終接種から少なくとも3か月経過した後) | | |
| スパイクバックス™筋注 | モデルナ | mRNA (XBB.1.5) | 初回免疫 (3週間隔で2回) | 100 µg 1.0 mL | 12歳以上 |
| | | | | 50 µg 0.5 mL | 6~12歳未満 |
| | | | 追加免疫 (最終接種から少なくとも3か月経過した後) | 25 µg 0.25 mL | 生後6か月~6歳未満 |
| | | | | 50 µg 0.5 mL | 12歳以上 |
| 25 µg 0.25 mL | 6~12歳未満 | | | | |
| ダイチロナ®筋注 | 第一三共 | mRNA (XBB.1.5) | 追加免疫 (最終接種から少なくとも3か月経過した後) | 60 µg 0.6 mL | 12歳以上 |

*アジュバントとして Matrix-M を 50 µg を添加

3. 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⁶⁾。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⁷⁾。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。一方、第一三共の mRNA ワクチンは SP の受容体結合ドメイン (RBD) の配列を用いており、RBD に対する抗体だけが生成されます。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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾、ヒトに実用化されたのは COVID-19 が初めてです。

2) 有効性

ファイザーとモデルナの mRNA 起源株ワクチンとオミクロン株 BA.1 および BA.4-5 対応ワクチンの有効性については第 7 版に詳細に記載していますので参考にしてください。ここでは、オミクロン株 XBB.1.5 対応ワクチンの有効性について述べます。

令和 5 年春開始接種まで使用されたオミクロン対応 2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチンは、わが国でも BA.5 流行期に起源株ワクチン未接種者と比べて 71% の発症予防効果が確認され¹⁰⁾、一定の有効性がみられました。しかし、起源株ワクチンと同様に発症予防効果は数か月で低下し、また 1 年程度継続すると考えられていた重症化予防効果も接種後 3~4 か月で減衰してくることが報告されました¹¹⁾。米国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 週間後には 26% へ、入院または死亡予防効果は接種 4 週後の 70% から 14 週間後には 15% に減少しています¹¹⁾。

現在流行株の 90% 以上は BA.2 の組換え体である XBB 系統が占めていますが、XBB 系統の免疫回避力はこれまでの変異株の中で最も強く、2 価 (起源株/BA.4-5) ワクチン接種後の血清中の XBB.1 に対する中和抗体価は、BA.5 に対する中和抗体価に比べて約 1/10 に低下しています¹²⁾。そこで、XBB.1.5 対応ワクチンが開発され令和 5 年秋開始接種で使用されています。

a) ファイザーのコミナティ RTU® (XBB.1.5)

ファイザーのコミナティ RTU® (XBB.1.5) の免疫原性はマウスで4回目の追加接種として評価され、2価(起源株/BA.4-5) ワクチン接種後の中和抗体価 444 に対して、1価ワクチン (XBB.1.5) では 1800 と 4.1 倍高い中和抗体価が確認されています¹³⁾。ヒトにおける 5 回目以上の追加接種での免疫原性もドイツの医療従事者を対象として検討され、接種前後で XBB.1.5 に対する中和抗体価が幾何平均で 36 倍 (27→967) 上昇していたことが報告されています¹⁴⁾。XBB 系統の中でも流行の中心になっている EG.5.1 に対する中和抗体価は 35 倍 (20→691)、SP の変異がさらに進んだ BA.2.86 に対する中和抗体価は 14 倍 (70→993) の上昇がみられています¹⁴⁾。細胞性免疫も評価されており、XBB.1.5 の SP に反応する IFN- γ 産生 CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞が接種後に有意に増加することが確認されています¹⁴⁾。

実社会での効果はオランダの COVID-19 データベースで検討され、2023 年 10 月 9 日から 12 月 5 日の期間の 60 歳以上において XBB.1.5 対応ワクチンの入院予防効果が 70.7%、ICU への入室予防効果が 73.3%であったことが報告されています(査読前論文)¹⁵⁾。また、デンマークのコホート研究でも、同年 10 月の 65 歳以上の COVID-19 による入院を 75.3% 減少させたことが確認されています(査読前論文)¹⁶⁾。

b) モデルナのスパイクバックス™筋注 (XBB.1.5)

モデルナの 1 価ワクチン (XBB.1.5) は、ヒトにおける 5 回目の追加接種での免疫原性が報告されており、接種前後で XBB.1.5 に対する中和抗体価が 10.4 倍 (116→1,207)、EG.5.1 に 10.7 倍 (118→1,264)、BA.2.86 に 8.7 倍 (162→1,406) の上昇がみられています(査読前論文)¹⁷⁾。また、過去に COVID-19 の罹患歴のある人でも、XBB.1.5 に対する中和抗体価は接種前後で 7.9 倍 (159→1,259) 上昇しており、再感染を予防する効果も期待されます。

c) 第一三共のダイチロナ® (XBB.1.5)

第一三共の mRNA ワクチンは、起源株 RBD の RNA を用いたワクチンの第 2 相臨床試験で SARS-CoV-2 に免疫のない成人における免疫原性が報告されています¹⁸⁾。60 μ g を 4 週間隔で 2 回接種し、起源株に対する中和抗体価の陽転率が 2 回目接種の 29 日後で 97.4% と良好でした。抗 RBD 抗体も、0.14 BAU/mL から 111.1 BAU/mL に上昇していました。デルタ株に対する中和抗体価陽転率も 97.4% と良好でしたが、オミクロン株に対しては 60.5% と不十分でした。細胞性免疫応答は接種後のサイトカイン濃度で評価され、IFN- γ /IL-4 が 2.1 を示すなど Th1 優位の細胞性免疫が誘導されていることが報告されています¹⁸⁾。第 3 相臨床試験では、起源株と BA.4-5 の 2 価ワクチンの追加接種における免疫原性をファイザーの 2 価ワクチン(起源株/BA.4-5) と比較し、表 2 のように非劣性の免疫原性がみられています¹⁹⁾。年齢別のサブ解析では、12 歳以上 18 歳未満の被験者における接種前後の中和抗体価は他の年齢層の被験者よりも高く、抗体応答率は他の年齢層と同様の傾向だったことが報告されています。今回接種が始まる XBB.1.5 対応ワクチンについては、マウスにおける免疫原性が検討され、XBB.1.5 に対する中和抗体価が上昇することが報告されています(データ非公表)。ヒトでの免疫原性は評価されていませんが、これまでの

臨床試験の結果から有効性が推定されるという理由で承認されています。なお、冷蔵（2～8℃）保存で7か月間有効であること、1バイアルが2人分であることは、より実用的であると考えられます。

表2 ダイチロナ®筋注（起源株／BA.4-5）の追加接種4週後のオミクロン株BA.5に対する中和抗体価と抗体応答率¹⁹⁾

| | 中和抗体価 [95%CI] | | | 中和抗体応答率 [95%CI] | | |
|---------------------------|-----------------|----------------------------|------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|
| | n | GMT | GMT 比 | n2/n1 | 応答率 (%) | 応答率の比 |
| ダイチロナ® 2 価（起源株／BA.4-5） | 328 | 390.74 [353.63, 431.75] | 1.72 [1.516, 1.952] | 221/328 | 67.4 [62.0, 72.4] | 21.6 [14.0, 28.8] |
| コミナティ® 2 価（起源株／BA.4-5） | 321 | 227.11 [205.17, 251.41] | | 147/321 | 45.8 [40.2, 51.4] | |

n または n1=解析対象例数、n2=治験薬接種 4 週後の抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した例数。GMT：幾何平均抗体価（geometric mean antibody titer）

d) 小児における有効性

12歳未満でのXBB.1.5対応ワクチンの免疫原性についてはまだ明らかになっていませんが、起源株ワクチンおよび2価（起源株／BA.4-5）ワクチンでの実績から有効性が推定されます。オミクロン株流行中の小児でのmRNAワクチンの発症予防効果については米国から報告があり、5～11歳では起源株ワクチン2回接種後1か月で59.9%の有効率が数か月で低下してくるものの、2価ワクチン（起源株／BA.4-5）を追加接種することで76.7%に回復しています²⁰⁾。生後6か月から4歳では、起源株ワクチン2回接種後2か月で63.8%の発症予防効果がみられ、5か月後も58.1%と比較的高く維持されており²⁰⁾、XBB.1.5対応ワクチンを初回免疫や追加接種に利用することでさらに高い効果が期待されます。日本小児科学会は、2023年10月3日に「小児への新型コロナワクチン令和5年度秋冬接種に対する考え方」を公表し、生後6か月～17歳のすべての小児への新型コロナワクチン接種（初回シリーズおよび適切な時期の追加接種）を引き続き推奨しています²¹⁾。

3) 安全性

a) 起源株ワクチンおよびオミクロン株対応2価ワクチンの安全性

これまでに承認されたCOVID-19ワクチンの安全性の詳細については第7版までを参照してください。ここでは、起源株ワクチンおよびオミクロン株対応2価ワクチン接種後の有害事象について概略を述べます。わが国の12歳以上のコホート調査におけるmRNAワクチン接種後8日以内の一過性の有害事象の頻度を図2に示します²²⁾。モデルナ製の方が全身反応の頻度が高いのは、含有するmRNA量がファイザー製より多いことや若年者への接種が多かったことを反映していると考えられます。起源株ワクチン1回目接種からオミクロン対応2価ワクチンの令和5年春開始接種まで、回数が増えるごとに発熱や倦怠感などの全身反応の頻度が次第に減少しています。

わが国の生後6か月から12歳未満のコホート調査におけるmRNAワクチン接種後8日以内の一過性の有害事象の頻度を図3に示します²²⁾。発熱などの全身反応は、12歳以上に比べて比較的少ないことがわかります。

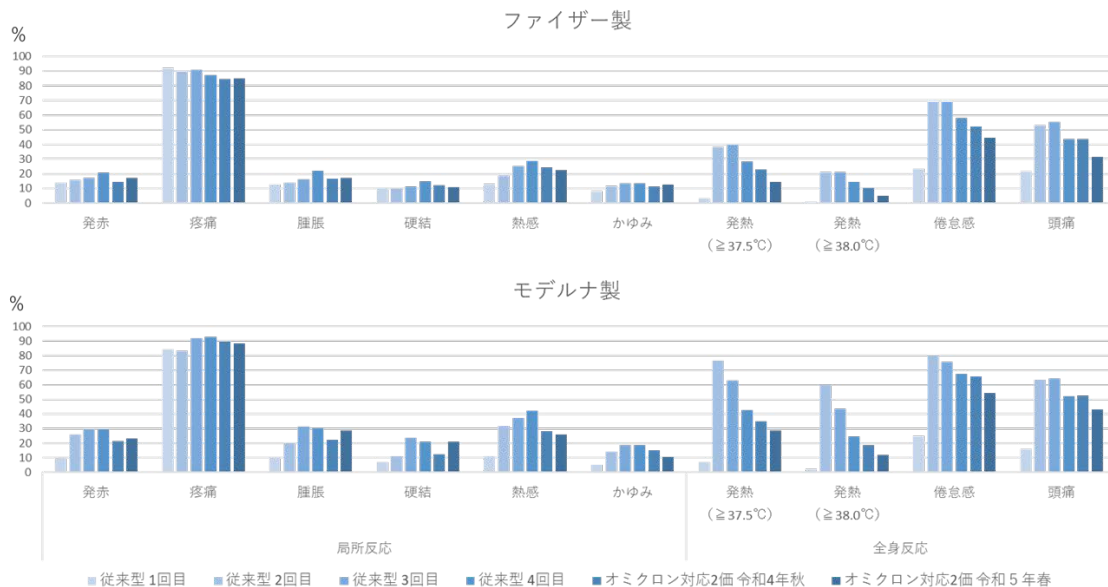


図2 わが国の12歳以上のコホート調査における mRNA ワクチン接種後8日以内の一過性の有害事象の頻度。引用文献²²⁾データから作成（各ワクチン接種の背景が異なるので単純に比較はできない）。従来型：起源株ワクチン。

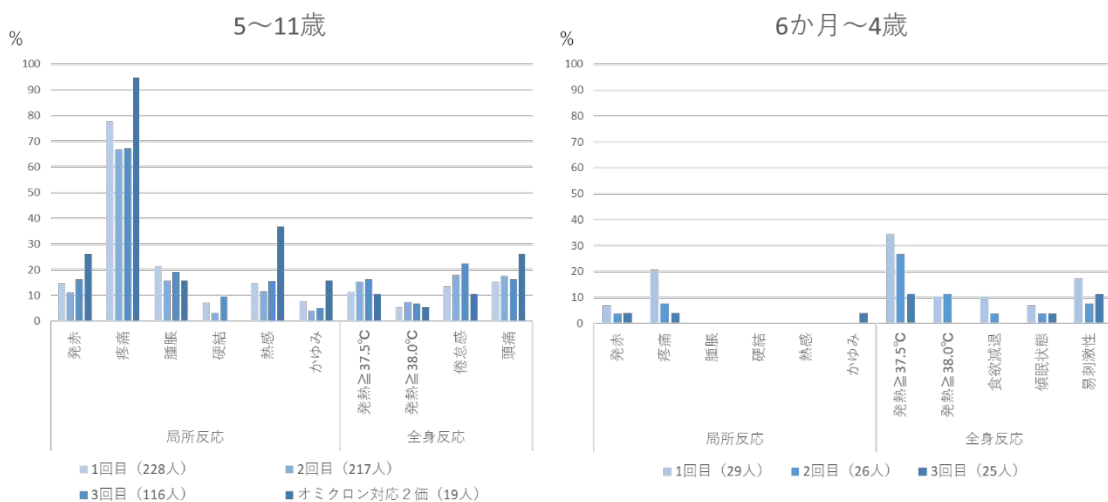


図3 わが国の生後6か月から12歳未満のコホート調査における mRNA ワクチン接種後8日以内の一過性の有害事象の頻度。引用文献²²⁾データから作成（各ワクチン接種の背景が異なるので単純に比較はできない）。

mRNA ワクチンの初回免疫でみられたアナフィラキシーや心筋炎・心膜炎などの有害事象は、その後接種回数が進むにつれて少なくなっています。接種後の死亡例は因果関係が不明なものを含めて一定の割合で報告されていますが、mRNA ワクチン接種後の死亡のリスクの有意な上昇は認められなかったことが国内外の疫学調査で報告されています^{23, 24)}。

b) XBB.1.5 対応ワクチンの安全性

ファイザーのコミナティ RTU® (XBB.1.5) の臨床試験での安全性の情報はまだ公表されていませんが、わが国の 12 歳以上のコホート調査における 3~7 回目追加接種後 8 日以内の一過性の有害事象の頻度を表 3 に示します²²⁾。対象者がまだ 44 人であり今後の検証が必要ですが、これまでのファイザーの mRNA ワクチンに比べて有害事象の頻度は高くありません。

表 3 コミナティ RTU® (XBB.1.5) 接種後 8 日間以内の有害事象 (3~7 回目追加接種)

| 有害事象 | | 対象者 44 人 |
|------|--------------|-------------|
| 局所反応 | 注射部位疼痛 | 93.2% |
| | 発赤 | 4.5% |
| | 腫脹 | 6.8% |
| | 硬結 | 4.5% |
| | 熱感 | 18.2% |
| | かゆみ | 2.3% |
| 全身反応 | 倦怠感 | 61.4% |
| | 頭痛 | 45.5% |
| | 発熱 (37.5℃以上) | 25.0% |
| | 発熱 (38℃以上) | 6.8% |

モデルナのスパイクボックス™筋注 (XBB.1.5) では 5 回目の追加接種の臨床試験における有害事象が報告されています¹⁷⁾。50 人の成人を対象とした 7 日以内の特定の有害事象の頻度を表 4 に示します。総じてこれまでのモデルナのワクチンに比べて有害事象の頻度は低いですが、5 回目の接種の影響が考えられます。

表 4 スパイクボックス筋注™筋注 (XBB.1.5) の接種後 7 日間における有害事象¹⁷⁾

| 有害事象 | | 対象者 50 人 |
|------|-------------|-------------|
| 局所反応 | 注射部位疼痛 | 68.0% |
| | 発赤 | 4.0% |
| | 腫脹 | 10.0% |
| | 腋窩リンパ節腫脹・疼痛 | 16.0% |
| 全身反応 | 倦怠感 | 44.0% |
| | 頭痛 | 34.0% |
| | 悪寒 | 14.0% |
| | 悪心・嘔吐 | 8.0% |
| | 筋肉痛 | 38.0% |
| | 関節痛 | 28.0% |
| | 発熱 (38℃以上) | 6.0% |

第一三共のダイチロナ®筋注については、起源株ワクチンによる初回免疫での接種後7日間における有害事象の頻度を表5に示します²⁵⁾。2回目で発熱や倦怠感の頻度が増加している点はこれまでのmRNAワクチンと変わりません。第Ⅲ相臨床試験で2価ワクチン（起源株/BA.4-5）の追加接種後の有害事象の頻度を表6に示します¹⁹⁾。コミナティ RTU（起源株/BA.4-5）と比較してほぼ同頻度の有害事象がみられています。

いずれのXBB.1.5対応ワクチンも、その他の重篤な健康被害との関連はみられていません。

表5 ダイチロナ®筋注（起源株）の初回免疫における接種後7日間における有害事象²⁵⁾

| 有害事象 | | 1回目 n=40 | 2回目 n=40 |
|------|--------|----------|----------|
| 局所反応 | 注射部位疼痛 | 90.0% | 80.0% |
| | 紅斑 | 2.5% | 15.0% |
| | 腫脹 | 2.5% | 7.5% |
| | 硬結 | 7.5% | 2.5% |
| | 熱感 | 17.5% | 17.5% |
| | そう痒感 | 5.0% | 15.0% |
| 全身反応 | 倦怠感 | 25.0% | 42.5% |
| | 頭痛 | 17.5% | 40.0% |
| | 筋肉痛 | 47.5% | 47.5% |
| | 発疹 | 0.0% | 0.0% |
| | 発熱 | 10.0% | 20.0% |

表6 ダイチロナ®筋注2価（起源株/BA.4-5）とコミナティ RTU 筋注®の追加接種後7日間における有害事象¹⁹⁾

| 有害事象 | ダイチロナ®（起源株/BA.4-5） n=349 | | コミナティ®（起源株/BA.4-5） n=352 | | |
|------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|------|
| | 全体 | 重度 | 全体 | 重度 | |
| 局所反応 | 注射部位疼痛 | 86.0% | 1.1% | 86.9% | 1.4% |
| | 紅斑 | 8.0% | 0.0% | 5.4% | 0.0% |
| | 腫脹 | 16.3% | 0.6% | 10.2% | 0.0% |
| | 硬結 | 15.5% | 0.0% | 9.9% | 0.3% |
| | 熱感 | 38.1% | 0.6% | 36.4% | 0.6% |
| | そう痒感 | 14.9% | 0.0% | 10.2% | 0.3% |
| 全身反応 | 倦怠感 | 33.0% | 0.9% | 38.9% | 0.6% |
| | 頭痛 | 18.3% | 0.0% | 22.2% | 0.0% |
| | 筋肉痛 | 12.6% | 0.3% | 11.6% | 0.3% |
| | 発疹 | 1.4% | 0.0% | 0.9% | 0.0% |
| | 発熱 | 13.2% | 1.4% | 12.5% | 0.3% |

4. COVID-19 ワクチンの開発状況と今後

国内でも第一三共のダイチロナ®筋注以外に、mRNA ワクチン（レプリコン）、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 7 に示します。

2023 年 11 月 28 日に薬事承認された Meiji Seika ファルマの mRNA ワクチン（レプリコン）コストイベ®筋注（起源株）は、自己増殖型の mRNA を利用しており少ない接種量で免疫が維持されるのが特徴です。第Ⅲ相臨床試験で 4 回目接種後の起源株およびオミクロン株 BA.4-5 に対する中和抗体価の GMT がファイザーの mRNA ワクチンと比べて 1.43 倍高く、接種後 6 か月間持続することが確認されています²⁶⁾。今後 XBB.1.5 対応ワクチンが開発されれば、早期に実用化される可能性があります。

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²⁷⁾。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。

表 7 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 |
|---|------------------|---|
| Meiji Seika ファルマ | mRNA（レプリコン） | ブースター用の第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） 成人用ブースター用ワクチンについて、薬事承認申請（2023 年 6 月 30 日） ブースター用第Ⅲ相試験（変異株対応ワクチン）を開始（2023 年 9 月） 成人用初回免疫用・ブースター用ワクチンコストイベ®筋注（起源株対応）薬事承認（2023 年 11 月 28 日） |
| 塩野義／感染研／UMN ファーマ | 組換えタンパク質 | 第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2020 年 12 月） アジュバントを変更した製剤による第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2021 年 8 月） 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始（2021 年 10 月） 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相試験を開始（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） ブースター用第Ⅲ相試験（変異株対応ワクチン）を開始（2023 年 12 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） 小児第Ⅲ相（発症予防効果検証）試験を開始（オミクロン XBB.1.5 ワクチン、2023 年 12 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) ブースター用試験の第 III 相試験 (オミクロン株 XBB.1.5 ワクチン) を開始 (2023 年 12 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

COVID-19 ワクチンは令和 5 年度までは特例臨時接種として無料で接種できますが、令和 6 年度からは、65 歳以上の高齢者と 60～64 歳のハイリスク者を対象に定期接種 B 類 (秋冬の 1 回接種) として実施される見込みです。定期接種 B 類疾病の場合、接種勧奨および努力義務はありません。また、ワクチン接種には自己負担金が発生します。政府は 2023 年 12 月 21 日に、この自己負担額が 7,000 円となるよう助成することを公表しました。一方、2023 年 12 月 19 日時点で、無料で実施されている令和 5 年秋開始接種の高齢者の接種率が 47.6%に留まっていることから、令和 6 年度の接種率はさらに低下することも予想されます。今後、高齢者に対する COVID-19 ワクチンによる定期接種の意義をどのように国民に対して説明し、接種を啓発するののかについて指針が必要と思われます。定期接種対象者以外でも生後 6 か月以上のすべての人に任意接種として接種可能であり、医療従事者や高齢者施設等の従事者をはじめ、希望する人が流行に応じて柔軟に接種できるしくみが望まれます。

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²⁸⁾。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。

今後どのような SARS-CoV-2 の変異株が出現するかはわかりませんが、今のところオミクロン株系統の中での限定的な変異にとどまっています。世界的には XBB 系統に代わって BA.2.86 が増加しつつあり、免疫回避力の上昇が懸念されますが、XBB.1.5 と BA.2.86 の交差免疫も確認されており、WHO (世界保健機関) は XBB.1.5 を含む 1 価ワクチンを当面はワクチン戦略の基本とする方針をとっています²⁹⁾。

おわりに

COVID-19 ワクチンは、高齢者やハイリスクの重症化予防効果だけでなく、全年齢層で発症予防効果が確認されています。努力義務が課されていない重症化リスクのない小児や成人にも接種が推奨されます。妊婦は COVID-19 に罹患すると重症化リスクがあるため、WHO も妊娠中に、理想的には妊娠中期 (妊娠 13～24 週) に 1 回接種を推奨しています³⁰⁾。

接種しても罹患することがありますが、接種後にかかっても未接種者に比べて家庭内感染率が 46%低下することが報告されています³¹⁾。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、多くの人への接種が望まれます。また、接種後にかかったと

しても罹患後症状（いわゆる後遺症）発現率が 43%低下するというメタアナリシスの結果も報告されています³²⁾。

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。今後も流行が続くと予想される COVID-19 の予防に欠かすことのできない COVID-19 ワクチンが正しく理解され、接種が適切に継続される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. Kayano T, Ko Y, Otani K, Kobayashi T, Suzuki M, Nishiura H. Evaluating the COVID-19 vaccination program in Japan, 2021 using the counterfactual reproduction number. *Sci Rep* 13(1):17762, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-44942-6
3. Kayano T, Nishiura H. Assessing the COVID-19 vaccination program during the Omicron variant (B.1.1.529) epidemic in early 2022, Tokyo. *BMC Infect Dis* 23(1):748, 2023. doi: 10.1186/s12879-023-08748-1
4. 厚生労働省 . 予防接種に関する基本的な計画 . https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/. Accessed May 15, 2023.
5. 内閣官房内閣広報室 . 新型コロナワクチンについて . <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>. Accessed Dec 24, 2023.
6. 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.
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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 Nov 5, 2023.

11. 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
12. Wang Q, Iketani S, Li Z, Liu L, Guo Y, Huang Y, *et al.* Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell* 186(2):279-286.e8, 2023. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018
13. 第 50 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会（令和 5 年 9 月 8 日）1 価（オミクロン株 XBB.1.5 系統）のコロナワクチンの審査結果について（コミナティ RTU 筋注等） <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001144218.pdf>. Accessed Dec 17, 2023.
14. Stankov MV, Hoffmann M, Gutierrez Jauregui R, Cossmann A, Morillas Ramos G, Graalman T, *et al.* Humoral and cellular immune responses following BNT162b2 XBB.1.5 vaccination. *Lancet Infect Dis* 24(1):e1-e3, 2024. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00690-4
15. van Werkhoven CH, Valk A, Smagge B, de Melker HE, Knol MJ, Hahné SJM, *et al.* Early COVID-19 vaccine effectiveness of XBB.1.5 vaccine against hospitalization and ICU admission, the Netherlands, 9 October - 5 December 2023 medRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2023.12.12.23299855>
16. Hansen CH, Moustsen-Helms IR, Rasmussen M, Søborg B, Valentiner-Branth P, Ullum H. Effectiveness of the XBB.1.5 updated COVID-19 vaccine against hospitalisation: a nation-wide cohort study in Denmark, October 2023. SSRN (Social Science Research Network). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4627268. Published 2023. Accessed Dec 25, 2023.
17. Chalkias S, McGhee N, Whatley JL, Essink B, Brosz A. Safety and immunogenicity of XBB.1.5-containing mRNA vaccines. medRxiv, 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.08.22.23293434>
18. Toyama K, Eto T, Takazawa K, Shimizu S, Nakayama T, Furihata K, *et al.* DS-5670a, a novel mRNA-encapsulated lipid nanoparticle vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Results from a phase 2 clinical study. *Vaccine* 41(38):5525-5534, 2023. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.07.012
19. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ダイチロナ筋注審査報告書（2023 年 11 月 28 日）. https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20231128001/430574000_30500AMX0017_1_A100_1.pdf. Accessed Dec 17, 2023.
20. Lin DY, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, *et al.* Effects of COVID-19 vaccination and previous SARS-CoV-2 infection on omicron infection and severe outcomes in children under 12 years of age in the USA: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 23(11):1257-1265, 2023. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00272-4
21. 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令和 5 年度秋冬接種に対する考え方（2023 年 10 月 3 日）.

- https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=531. Accessed Dec 17, 2023.
22. 第98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10月27日）。新型コロナワクチンを含むコホート調査並びに副反応シグナル全国調査。<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001161785.pdf>. Accessed Dec 17, 2023.
 23. 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
 24. 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
 25. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ダイクロナ筋注審査報告書（2023年7月31日）。<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001174334.pdf>. Accessed Dec 17, 2023.
 26. Oda Y, Kumagai Y, Kanai M, Iwama Y, Okura I, Minamida T, *et al.* Immunogenicity and safety of a booster dose of a self-amplifying RNA COVID-19 vaccine (ARCT-154) versus BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2023. Dec 20:S1473-3099(23)00650-3. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00650-3
 27. 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.
 28. 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
 29. WHO. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/news/item/13-12-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>. Accessed Dec 24, 2023.
 30. WHO. WHO roadmap on uses of COVID-19 vaccines in the context of Omicron and high population immunity. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2023.1>. Accessed Dec 24, 2023.
 31. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med* 385(8):759-760, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2107717
 32. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, *et al.* Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 183(6):566-580, 2023. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750

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
第8版 2023年12月28日

2023年12月28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、塩野義製薬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。