

一般社団法人日本感染症学会
ワクチン委員会・COVID-19 ワクチン・タスクフォース

COVID-19 ワクチンに関する提言（第5版）

目次

はじめに	p2
1. わが国で承認されている COVID-19 ワクチン	p2
2. mRNA ワクチン	p3
1) 作用機序	p3
2) 有効性	p4
a) 2回接種の有効性	p4
b) 2回接種の効果の減衰	p5
c) オミクロン株に対する有効性の低下	p5
d) 3回目接種の有効性	p6
e) 4回目接種の有効性	p7
f) 5～11歳への接種の有効性	p9
3) 安全性	p10
a) 初回免疫（2回接種）の安全性	p10
b) 3回目接種の安全性	p13
c) 4回目接種の安全性	p14
d) 5～11歳への接種の安全性	p14
3. ウイルスベクターワクチン	p15
1) 作用機序	p15
2) アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注	p16
a) 有効性	p16
b) 安全性	p17
3) ヤンセンファーマの <u>ジェコビデン®筋注</u>	p19
a) 有効性	p19
b) 安全性	p19
4. 組換えタンパク質ワクチン	p20
ノババックスのヌバキソビッド®筋注	p20
a) 有効性	p20
b) 安全性	p21
5. 特定の状況での接種	p23
1) 妊婦への接種	p23
2) 免疫不全者への接種	p24
3) COVID-19 罹患者への接種	p25
6. COVID-19 ワクチンの開発状況と今後の展望	p26
おわりに	p27
引用文献	p28

はじめに

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

しかし、2 回接種から数か月たつと発症予防効果が減衰することも明らかになり、2021 年 12 月から医療従事者に 3 回目接種が開始されました。2022 年 1 月には免疫回避力の強いオミクロン株が流行する中、同年 2 月から 18 歳以上、3 月から 12 歳以上にも 3 回目接種が奨められています。6 月 30 日時点で 3 回目接種率は全年齢で 61.8%、高齢者では 89.8%と高くなっていますが、12～19 歳では 29.7%、20 代 44.9%、30 代 48.6%と若い世代の 3 回目接種率はまだ十分ではありません。2022 年 3 月からは 5～11 歳への接種も始まりましたが、2 回接種率は 6 月 27 日時点で 15.7%と低い状況が続いています。また 6 月からは 60 歳以上とハイリスク者に 4 回目接種も開始されています。

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

わが国の予防接種に関する基本的な計画¹⁾では、①ワクチンで予防できる疾患はワクチンで予防すること、②施策の推進にあたって科学的根拠にもとづき評価することが定められています。本提言は、国民の皆様ならびに日本感染症学会会員に、現在接種が進んでいる COVID-19 ワクチンに関して、その有効性と安全性に関する科学的な情報を提供し、それぞれが接種の必要性を考える際の参考としていただくためのものです。内容については、COVID-19 ワクチンの国内外における状況の変化に伴い、随時更新してゆく予定です。

1. わが国で承認されている COVID-19 ワクチン

わが国ではこれまで、mRNA ワクチンとしてファイザーのコミナティ筋注[®]、モデルナのスパイクバックス[™]筋注、ウイルスベクターワクチンとしてアストラゼネカのバキスゼブリア[™]筋注が使用されてきましたが、2022 年 4 月 19 日には組換えタンパク質ワクチンであるノババックスのヌバキソビッド筋注[®]が薬事承認され、6 月から 3 回目接種にも使用されています。また、6 月 20 日にはウイルスベクターワクチンであるヤンセンファーマのジェコビデン[®]筋注が薬事承認されました。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。

COVID-19 ワクチンは予防接種法に基づいて 5 歳以上に臨時接種として実施されます。市町村は接種を勧奨するとともに、5～11 歳を除いて国民に努力義務が課せられています。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。

表1 わが国で承認されている COVID-19 ワクチン（承認予定を含む）

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
コミナティ筋注5～11歳用 [®]	ファイザー	mRNA	2回、3週間隔	10 µg 0.2 mL	5～11歳 ^a
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	18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 ^b
バキセプリア [™] 筋注	アストラゼネカ	ウイルスベクター	4～12週間隔で2回（8週以上の間隔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）
ヌバキソピッド [®] 筋注	ノババックス/武田	組換えタンパク質	初回免疫（3週間隔で2回）	5 µg ^c 0.5 mL	18歳以上
			3回目（2回目の接種から少なくとも6か月経過した後）	5 µg ^c 0.5 mL	18歳以上
ジェコビデン [®] 筋注	ヤンセンファーマ	ウイルスベクター	1回接種 2か月間隔で追加接種も可	5×10 ¹⁰ ウイルス粒子量	18歳以上 公的接種の対象にはならない見込み

^a努力義務は課されていない ^bその他重症化リスクが高いと医師が認める者も含む ^c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²⁾。また、この LNP によって、人の細胞内に mRNA が取り込まれやすくなります。mRNA ワクチンは筋肉内注射で投与されますが、筋肉細胞や樹状細胞という免疫担当細胞の中で mRNA を鋳型としてタンパク質が作られ、生成されたタンパク質の一部がリンパ球に提示され、免疫応答が起こります³⁾。また、mRNA 自体や LNP の脂質がアジュバントとして自然免疫を刺激する働きもあり、免疫誘導を強く促進します。

ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンはいずれもスパイクタンパク質（SP）の遺伝子全体を用いており、筋肉細胞や抗原提示細胞で SP が生成され、生体内に SP に対する特異抗体が誘導されます。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）がヒトの細胞内に侵入するためにはヒト細胞上のアンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）と結合することが必要ですが、ワクチンによって誘導された SP に対する特異的中和抗体は、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻止します。

感染を防ぐためには気道粘膜で SARS-CoV-2 の侵入を防ぐ必要がありますが、粘膜免疫で重要な分泌型 IgA が被接種者の唾液中にファイザーのワクチンで 54.7%（29/53）、モデルナのワクチンで 84.6%（11/13）検出されることが報告されています⁴⁾。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²⁾、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⁵⁾。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⁶⁾。

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⁷⁾。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⁸⁾。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)⁹⁾。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^{6, 8, 10, 11)}。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^{10, 11)}。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^{6, 8)}。

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

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¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。しかし実社会では、イギリスにおけるファイザーのワクチンによるデルタ株の発症予防効果は 87.9%であり、アルファ株の 93.4%に比べて大きな低下は見られませんでした¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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^{6, 8, 10, 11)}

企業	ワクチン	種類	年齢	接種用量	発症者数/接種者数 (%)		有効率% (95% CI)
					接種群	非接種群 ^a	
ファイザー	BNT162b2	mRNA	≥16	30 µg (0.3 mL)	8 / 18,198 (0.044)	162 / 18,325 (0.884)	95.0 (90.3–97.6)
			12-15	2 回 (21 日間 隔)	0 / 1,119 (0.000)	18 / 1,110 (0.016)	100 (78.1–100)
モデルナ	mRNA-1273	mRNA	≥18	100 µg (0.5 mL)	11 / 14,134 (0.078)	185 / 14,073 (1.315)	94.1 (89.3–96.8)
			12-17	2 回 (28 日間 隔)	0 / 2,486 (0.000)	4 / 1,240 (0.003)	100 (28.9-NE)

^a生理食塩水 NE, not estimated

b) 2回接種の効果の減衰

mRNA ワクチンは強い免疫誘導作用を持ちますが、獲得した液性免疫は接種後に自然に減衰します。ファイザーのワクチン接種後の血清中の抗 SP 抗体価は 2 回接種 6 か月後には約 1/10 に低下していました²¹⁾。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²²⁾。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²³⁾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²⁴⁾ことが報告されており、重症化予防効果は持続すると考えられます。

米国で行われたファイザーのワクチン接種後の後方視的コホート研究では、無症状病原体保有者を含む感染予防効果は、接種 1 か月後の 88%から接種 5 か月後には 47%に低下しましたが、入院予防効果はデルタ株流行後も接種後 6 か月にわたって 93%と高く維持されていました²⁵⁾。

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²⁶⁾。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²⁷⁾、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²⁸⁾、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免疫回避力が強いのが特徴です。

ファイザーのワクチン 2 回接種 3 週後の血清中の中和抗体価は、武漢株で 160 であったのに対して、オミクロン株では 7 と 1/23 に低下していました²⁹⁾。モデルナのワクチンでも 2 回接種後の中和抗体価は欧州株の 1/41~1/84 でした³⁰⁾。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³¹⁾。オミクロン株による入院の予防効果は、2回接種25週以降ではファイザー製で35%であり³²⁾、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³³⁾。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³⁴⁾。

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²⁹⁾。モデルナのワクチンでも、オミクロン株に対する中和抗体価は3回目接種後に大きく上昇し、2回接種後の野生株に対する中和抗体価とほぼ同等になっています³⁰⁾。

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³²⁾。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³²⁾。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³⁵⁾、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³⁶⁾。

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³³⁾、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³⁴⁾。

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^{37, 38)}。

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³⁹⁾。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^{31, 32)}。

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⁴⁰⁾。

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

3回目接種の効果の持続性については海外で検討されていますが、比較的短期間で効果が減衰しています。英国では、初回接種と追加接種ともにファイザーのワクチンを用いた場合のオミクロン株の発症予防効果は追加接種後5～9週で55.0%、10週以降は45.7%に低下しています³¹⁾。入院予防効果も3回目接種10～14週間後には70%台に低下しています³²⁾。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⁴¹⁾。モデルナのワクチンでも、3回目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⁴²⁾。

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がわが国でも増加傾向にあります。これらの亜系統はいずれも免疫回避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⁴³⁾。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。

e) 4回目接種の有効性

3回目接種後のオミクロン株の効果が比較的短期間で減衰するため、海外では4回目接種が開始され、わが国でも2022年6月から高齢者とハイリスク者に開始されました。

4回目接種の免疫原性は、ファイザーのワクチン3回目接種から約7か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 μ gまたはモデルナ製50 μ gを接種した英国の研究で評価されています⁴⁴⁾。その結果、4回目接種後14日後には3回目接種後28日後に比べて、抗SP抗体価がファイザー製で1.54倍、モデルナ製で1.99倍に上昇しています⁴⁴⁾。野生株に対する細胞性免疫もそれぞれ1.12倍と2.83倍上昇しています。3回目接種のような大きいブースター効果はみられませんが、液性免疫も細胞性免疫も3回目接種後のレベルまで十分回復することがわかります。

4回目接種の感染予防に関する有効性に関しては、オミクロン株流行中のイスラエル保健省のデータベースをもとに、3回目接種群と4回目接種群の感染率と重症化率を比較したところ、3回目接種群の感染率が4回目接種から4週経過した群より2倍、重症化率は3.5倍高くなっていました⁴⁵⁾。この感染予防効果は接種後3週をピークに徐々に低下し、8週間にはほぼ効果がみられなくなりましたが、重症化予防効果は6週間でも保たれていました。

また、同国の60歳以上の健康保険データをもとにした検討でも、接種7～30日後の感染予防効果45%、発症予防効果55%、入院予防効果68%、重症化予防効果62%、死亡予

防効果 74%と有効性が確認されています⁴⁶⁾。

しかし、60 歳未満の多い医療従事者を対象としたイスラエルの研究では、4 回目未接種群に比べた4回目接種後約1か月の感染予防効果がファイザー製で30% (95%CI, -9-55)、モデルナ製で11% (95%CI, -43-44) と統計学的有意差が見られませんでした⁴⁷⁾。また発症予防効果もファイザー製では43% (95%CI, 6.6-65.4) とかろうじて有意差がみられていますが、モデルナ製では31% (95%CI, -18.4-60.2)であり、明確な有効性が確認できていません⁴⁷⁾。有意差が確認できなかった理由として、研究対象者がファイザーのワクチンで154人、モデルナのワクチンで120人と比較的少なかった影響も考えられますが、若い健康な医療従事者に対する4回目接種のベネフィットは限定的である可能性があるとして記載されています。

これらの結果から諸外国と同様、わが国でも4回目接種は60歳以上と基礎疾患のある人に限定されました。4回目接種の対象となる基礎疾患の範囲を表3に示します。その他COVID-19に罹患した場合に重症化リスクが高いと医師が認める方も対象になります。

表3 基礎疾患を有する者の範囲

1. 以下の病気や状態の方で、通院／入院している方
① 慢性の呼吸器の病気
② 慢性の心臓病（高血圧を含む）
③ 慢性の腎臓病
④ 慢性の肝臓病（肝硬変等）
⑤ インスリンや飲み薬で治療中の糖尿病または他の病気を併発している糖尿病
⑥ 血液の病気（ただし、鉄欠乏性貧血を除く）
⑦ 免疫の機能が低下する病気（治療や緩和ケアを受けている悪性腫瘍を含む）
⑧ ステロイドなど、免疫の機能を低下させる治療を受けている
⑨ 免疫の異常に伴う神経疾患や神経筋疾患
⑩ 神経疾患や神経筋疾患が原因で身体の機能が衰えた状態（呼吸障害等）
⑪ 染色体異常
⑫ 重症心身障害（重度の肢体不自由と重度の知的障害が重複した状態）
⑬ 睡眠時無呼吸症候群
⑭ 重い精神疾患（精神疾患の治療のため入院している、精神障害者保健福祉手帳を所持している ^a 、又は自立支援医療（精神通院医療）で「重度かつ継続」に該当する場合）や知的障害（療育手帳を所持している ^a 場合）
2. 基準（BMI ^b 30 以上）を満たす肥満の方

^a 通院又は入院をしていない場合も該当する。^bBMI (Body Mass Index) : 体重 kg ÷ (身長 m)²、身長160cmの方で体重77kg以上の場合にBMIが30を超えます。厚生労働省「新型コロナウイルス感染症に係る予防接種の実施に関する手引き」から引用一部改変。

基礎疾患のうち慢性の呼吸器の病気に含まれる気管支喘息の患者はCOVID-19にかかりにくく⁴⁸⁾、また重症化と関連しないという報告⁴⁹⁾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⁵⁰⁾、中等度から重症の場合に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⁵¹⁾ため、接種が奨められます。

f) 5～11 歳への接種の有効性

ファイザーのワクチンの 5～11 歳への臨床試験が海外で実施され、デルタ株などの従来株への発症予防効果が 90.7%であったことが報告されています⁵²⁾。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⁴⁰⁾。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⁵³⁾。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⁵⁴⁾。

上記のとおり、5～11 歳でも一定の発症予防効果がみられます。ニューヨーク州の接種状況と医療データから算定した発症予防効果は、2022 年 1 月初旬には 48%だったのが徐々に低下し、1 月下旬には 12%に低下していました⁵⁵⁾。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⁵⁵⁾。

米国では、2022 年 10 月 17 日時点で 5～11 歳の小児 8,300 人が COVID-19 で入院し、146 人が死亡しています⁵⁶⁾。また欧米では小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) も多く、この疾患の致死率は 1.7～2.0%です⁵⁷⁾。したがって、この年齢層への海外でのワクチン導入は欠かせません。一方、わが国では小児は感染しても多くが軽症で経過しており、重症・死亡例や MIS-C もきわめてまれです。したがって、わが国の 5～11 歳の健常な子どもへの接種は、疾病負担と安全性を比較しながら個別の判断が必要です。しかしながら、重症化リスクのある慢性疾患児や重症心身障害児には接種が推奨されます。

小児へのワクチン接種の判断にあたっては、日本小児科学会の「5～11 歳小児への新型コロナウイルスワクチン接種に対する考え方」⁵⁸⁾を参考にさせていただくことが望まれます。

現時点ではワクチン接種による発症予防効果の持続は短期間ですが、5～11 歳でもワクチン接種によって SARS-CoV-2 に対する潜在的な免疫が獲得され、特に 2 回接種でも細胞性免疫は長期間維持されると考えられます⁵⁹⁾。COVID-19 の流行は長期化が予想されること、すでに海外では 5～11 歳の 3 回目接種が開始されていること、今後新たに病原性の強い変異株が出現する可能性もあることを考えると現時点で初回 (2 回) 接種を終了しておく意義は大きいと思われます。

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4と表5にそれぞれ示します^{10,11)}。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%¹⁰⁾、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¹¹⁾。アストラゼネカの髄膜炎菌ワクチンを対照群とする臨床試験でも、接種群0.7%、対照群0.8%と差がみられていません⁶⁰⁾。

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^{6,8)}。

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6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⁶¹⁾。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7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⁶²⁾。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⁶³⁾。また、遅延性皮膚反応の頻度は1.93%でした。

アナフィラキシーは女性に多く、ほとんどが皮膚症状と呼吸器症状を合併するもので、アナフィラキシーショックはきわめてまれです。わが国では2022年5月15日時点で、100万回接種あたりファイザーのワクチンで1回目5.3件、2回目1.8件、モデルナのワクチンで1回目2.7件、2回目0.9件が報告されています⁶⁴⁾。アナフィラキシーの原因物質のひとつに、LNPの表面に存在するポリエチレングリコール（PEG）があげられており、IgEを介した即時型アレルギー反応が推定されています。PEGは薬剤や化粧品などに広く使用されているため、これらに対するアレルギーの既往を持つ人ではとくに注意が必要です。

心筋炎・心膜炎は10～20代男性の2回目接種後に比較的多くみられます。接種後1日

から数日後に胸痛や胸部違和感などの症状で発症し、心電図異常やトロポニンの上昇が確認されますが、軽症例がほとんどです。わが国では2022年5月15日時点で、100万回接種あたり、ファイザーのワクチンで1回目2.1件、2回目4.5件、モデルナのワクチンで1回目3.2件、2回目15.5件みられています⁶⁴⁾。接種後に胸痛、胸部違和感、動悸、息切れ、むくみなどを自覚する場合は早めに医療機関を受診するとともに、医療従事者はワクチンによる副反応の可能性を想定した対応が必要です。

接種後の死亡例の報告は、100万回接種あたり、ファイザーのワクチンで1回目8.7件、2回目7.1件、モデルナのワクチンで1回目1.6件、2回目2.3件みられています⁶⁴⁾、明らかに因果関係があるとされている例は1例もありません。死亡例の報告に関しては、現在のところワクチンの接種体制に影響を与える重大な懸念は認められていませんが、注意深い監視が必要です。

その他の有害事象では、イスラエルでの全国調査でリンパ節腫脹のリスク比が2.43(95%CI 2.05-2.78)、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⁶⁵⁾。

表4 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^{10, 11)}

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

()内は対照群における頻度。

表 5 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^{10, 11)}

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

() 内は対照群における頻度。

表 6 ファイザー・コミナティ筋注[®] 初回免疫の国内第 I / II 相試験（成人）における有害事象

有害事象	1 回目 (n=160)		2 回目 (n=160)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
注射部位疼痛	86.6%	1.7%	79.3%	1.7%
疲労	40.3%	0.8%	60.3%	3.4%
頭痛	32.8%	0.8%	44.0%	1.7%
筋肉痛	14.3%	0%	16.4%	0%
関節痛	14.3%	0.8%	25.0%	0.9%
悪寒	25.2%	0.8%	45.7%	1.7%
発熱 (37.5°C 以上)	14.3%	0%	32.8%	0.9%

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

表 7 モデルナスパイクバックス筋注[®] 初回免疫の国内第 I / II 相試験（成人）における有害事象

有害事象	1 回目 (n=150)		2 回目 (n=147)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
注射部位疼痛	82.7%	1.3%	85.0%	4.1%
疲労	18.7%	0%	63.3%	17.7%
頭痛	13.3%	0%	47.6%	6.8%
筋肉痛	37.3%	0.7%	49.7%	6.8%
関節痛	8.0%	0%	32.0%	7.5%
悪寒	5.3%	0%	50.3%	4.8%
発熱* (38.0°C 以上)	2.0%	0%	40.1%	5.4%

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

b) 3回目接種の安全性

ファイザーのワクチン3回目接種の海外臨床試験における有害事象の頻度を表8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⁶⁶⁾。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⁶⁷⁾。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⁶⁶⁾。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8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⁶⁸⁾。リンパ節腫脹の頻度は21.0%でした。

わが国の3回目接種のコホート調査における18歳以上の有害事象を表9に示します⁶⁹⁾。いずれの有害事象の頻度もモデルナ製の方が高い傾向がみられましたが、2回接種後の有害事象とは大きな差はありませんでした。海外の臨床試験の結果と比べて、いずれのワクチンも発熱の頻度が高いのが特徴的であり、特にモデルナ製で高くなっています。

3回目接種のアナフィラキシーの頻度は、100万回接種当たりファイザー製で0.2件、モデルナ製で0.2件、心筋炎・心膜炎も100万回接種当たりファイザー製で1.0件、モデルナ製で1.6件といずれも初回免疫と比較して少なくなっています⁶⁴⁾。

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⁷¹⁾。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⁷¹⁾。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⁷¹⁾。

表8 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⁶⁶⁻⁶⁸⁾

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

表 9 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^{69, 70)}

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

c) 4 回目接種の安全性

イスラエルの臨床試験における 60 歳以上の 4 回目接種での有害事象は、倦怠感がファイザー製 21.5%、モデルナ製 38.3%、37.5℃以上の発熱はファイザー製 3.8%、モデルナ製 2.1%であり、有害事象の頻度は 3 回目接種と比べて少ないことが報告されています⁴⁷⁾。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⁴⁴⁾。

d) 5～11 歳への接種の安全性

海外の 5～11 歳の臨床試験におけるおもな有害事象を表 10 に示します⁵²⁾。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⁷²⁾。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⁷²⁾。死亡 2 人の報告がありましたがいずれも基礎疾患があり、ワクチンとの因果関係を示す情報はありません。

わが国のコホート調査における有害事象を表 11 に示します。対象者数がまだ十分ではありませんが、成人に比べて低い頻度でした⁷³⁾。

予防接種副反応疑い報告制度では、2022 年 5 月 15 日時点で重症心身障害児の 2 回目接種後の死亡例が 1 例報告されています⁷⁴⁾。また心筋炎・心膜炎疑いは 5 件報告されていますが、心筋炎・心膜炎と考えられるブライトン分類 1～3 に該当するのは 1 回目接種後の心膜炎 1 件のみで、100 万接種あたり 0.9 件の頻度でした⁷⁴⁾。現在のところワクチンとの関連が疑われる重篤な健康被害はみられていませんが、引き続き慎重な安全性の評価が求められます。

表 10 ファイザーの mRNA ワクチン 5～11 歳の海外第 II/III 相試験における有害事象⁵²⁾

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

表 11 わが国におけるファイザー小児用ワクチンの 5～11 歳のコホート調査における有害事象⁷³⁾

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

3. ウイルスベクターワクチン

1) 作用機序

ウイルスベクターワクチンは、アデノウイルスなど感染力のあるウイルスに特定の遺伝子を組み込み人体に投与するものです。すでに先天性の代謝疾患や癌の治療に応用されており、感染症の領域でもエボラ出血熱のワクチンとして海外で実用化されています。mRNA ワクチンと同様に、ヒトの細胞内で遺伝子からタンパク質が合成され、免疫応答が起こります⁷⁵⁾。

ベクター（運び屋）としてのウイルス自体には病原性はありませんが、人体内で複製されて増殖するものと、複製されず人体内で増殖できないものがあります。アストラゼネカのワクチンはチンパンジーアデノウイルス、ヤンセンファーマのワクチンはヒトアデノウイルス 26 (replication incompetent adenovirus vector) を用いたもので、ともに人体内で複製できません^{60, 76)}。ベクターに SARS-CoV-2 の SP の遺伝子全体を組み込んであり、SP に対する液性免疫と細胞性免疫が誘導されます。ベクターであるウイルス自体に対して免疫応答が起こり中和抗体が生成されると再接種での効果が低下する可能性があります。現在のところアストラゼネカのワクチンの 2～3 回目の接種では問題になっていません⁷⁷⁾。

2) アストラゼネカのバキスゼブリア™筋注

a) 有効性

アストラゼネカのワクチンの海外臨床試験における武漢株に対する中和抗体価は、18～64歳で1回目65.4と2回目185.7、65歳以上で37.1と109.6でした⁷⁸⁾。高齢者を含む18歳以上を対象とした国内臨床試験でも、1回目55.0と2回目98.0⁷⁹⁾であり海外臨床試験とほぼ同等の免疫原性が確認されますが、いずれもmRNAワクチンと異なり2回目接種での大きな増加はみられません。また、18～55歳では接種間隔が6週未満のときより12週以上の方が、2回接種後の抗SP抗体価が2.32倍高いという報告があります⁸⁰⁾。このことを反映して、わが国では、接種間隔は4～12週と広く定められており、8週以上の間隔をおくことが推奨されています。

アストラゼネカのワクチンの発症予防効果をみた海外臨床試験の結果を表12に示しますが、2回接種の有効率は2つの試験を合わせて70.4%でした⁶⁰⁾。実社会では供給量が十分ではなかったため、英国では2回目の接種が遅れました。その結果、初回接種から2回目接種までの間隔が12週以上の方が6週未満の間隔よりも有効率が高いことが明らかになりました(81.3% vs. 55.1%)⁸⁰⁾。前述したように接種間隔が12週以上の方が良好な免疫原性を示したことも合致しています。またイングランドで行われた症例対照研究における発症予防効果は、1回接種の28～34日後で60%、35日後で73%に達し、救急での入院リスクを37%減少させました⁸¹⁾。

デルタ株に対する発症予防効果は、英国の症例対照研究で2回目接種後2～9週で66.7%だったのに対して、20週以降では47.3%に低下したことが報告されています⁸²⁾。また、デルタ株による入院予防効果も2回目接種後2～9週の95.2%が20週以降には77.0%に低下していました。オミクロン株に対する発症予防効果は、英国の症例対照研究で2回接種2～4週後には48.9%でしたが経時的に減衰し、20～24週後には4.0%に低下し、25週以降では有意な効果はみられていません³¹⁾。オミクロン株の入院予防に関する有効率も25週以降では32%と低下しています³²⁾。

アストラゼネカのワクチンの3回目接種の海外臨床試験も実施され、抗SP抗体が2回目接種後に比べて2.1倍増加しています⁷⁷⁾。細胞性免疫を示すT細胞の反応も3回目でも増強していました。副反応に関しては、発熱はほとんどみられず、1回目に比べて増強した有害事象はありませんでした。現在のところわが国ではアストラゼネカのワクチンを3回目接種に使用することは認められていません。

表12 アストラゼネカのワクチンの海外臨床試験における有効率⁶⁰⁾

ワクチン	種類	年齢	接種用量	発症者数/接種者数 (%)		有効率% (95% CI)
				接種群	非接種群 ^a	
CHADOX1	ウイル スベク ター	≥18	LD ^b /SD 2回(28日間 隔)	3 / 1,367 (0.219)	30 / 1,374 (2.183)	90.0 (67.4–97.0)
			SD ^c /SD 2回(28日間 隔)	27 / 4,440 (0.608)	71 / 4,455 (1.594)	62.1 ^d (41.0–75.7)

^a アストラゼネカは髄膜炎菌ワクチン、^b Low dose (低用量) : 2.2×10^{10} ウイルス粒子、^c Standard dose (標準用量) : 5×10^{10} ウイルス粒子、^d 計算では61.8%が正しいと思われるが原論文のとおり記載する。NE, not estimated

b) 安全性

海外臨床試験での有害事象の頻度を表 13 に、国内第 I / II 相臨床試験の結果を表 14 に示します⁸³⁾。発熱をはじめとして有害事象の頻度は mRNA ワクチンよりも低く、また mRNA ワクチンと異なり、2 回目より 1 回目接種後の頻度が高いのが特徴です。添付文書に記載された 18 歳以上を対象とした国内第 I / II 相臨床試験の接種後の有害事象を表 14 に示しますが、海外の臨床試験の結果と大きな違いはありませんでした。わが国のコホート調査における有害事象の頻度を表 15 に示します⁸⁴⁾。1 回目の発熱が海外・国内臨床試験より高頻度でみられています。

アストラゼネカのワクチンでは接種後の血小板減少を伴う血栓塞栓症が報告されています⁸⁵⁾。European Medicines Agency (EMA) は、2021 年 3 月 22 日時点でアストラゼネカのワクチン 2,500 万接種中 86 例（脳静脈血栓症 62、内臓静脈血栓症 24）（100 万接種当たり 3.4）、そのうち 18 例の死亡を報告しています⁸⁶⁾。その後 2021 年 4 月 4 日時点で 3,400 万接種中 222 例、100 万接種当たり 6.5 の頻度としています⁸⁶⁾。発生頻度は年齢によって異なり、10 万人当たり 20 代 1.9 人、30 代 1.8、40 代 2.1 人、50 代 1.1 人、60 代 1 人、70 代 0.5 人、80 歳以上 0.4 人と、比較的若い成人に多くみられます⁸⁷⁾。なお、その後行われたデンマーク・ノルウェーでのコホート研究では、リスクの大きい脳静脈血栓症の過剰発生頻度がアストラゼネカのワクチンで 10 万接種当たり 2.5 件と報告されています⁸⁸⁾。しかしながら、接種のベネフィットはこれらの有害事象のリスクを上回るとして、国によっては年齢制限を設けながらも引き続き接種が推奨されています⁸⁶⁾。

わが国では 2022 年 5 月 15 日時点で、1 回目接種後に 40 代と 70 代の男性 2 件が報告されており、100 万回接種当たり 34.3 件の頻度になります⁷³⁾。日本脳卒中学会と日本血栓止血学会は、「COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第 3 版」を通じて、早期発見・早期治療を啓発しています⁸⁹⁾。接種数日後に、息切れ、胸痛、下肢の腫脹、持続する腹痛、強く持続する頭痛や視力障害などの神経学的症状、接種部位以外の皮膚の点状出血などがみられたら医療機関を受診することが奨められます。

なお、わが国では若年者で比較的高くなる本症のリスクを考慮して、アストラゼネカのワクチンは、必要がある場合を除き、18 歳以上 40 歳未満の者には接種しないこととされています⁹⁰⁾。ただし他の COVID-19 ワクチン含有成分へのアレルギーがある場合など対象者が希望するときは 40 歳未満でも接種可能です。

表 13 アストラゼネカのワクチンの 18 歳以上の海外臨床試験における有害事象⁸³⁾

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

第 I/II 相臨床試験における標準用量の接種群の頻度を示す。

表 14 アストラゼネカのバキスゼブリアTM筋注の国内第 I/II 相臨床試験における有害事象 (18 歳以上)

有害事象	1 回目 (n=192)		2 回目 (n=176)	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
注射部位疼痛	52.1%	0.5%	23.3%	0%
疲労	28.1%	1.6%	10.8%	0%
頭痛	25.0%	2.1%	9.7%	0%
筋肉痛	35.4%	1.6%	16.5%	0%
悪寒	19.8%	2.1%	0.6%	0%
発熱 (37.9°C 以上)	9.9%	2.1%	1.7%	0%

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

表 15 わが国におけるアストラゼネカのバキスゼブリアTM筋注のコホート調査における有害事象⁸⁴⁾

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

3) ヤンセンファーマのジェコビデン®筋注

a) 有効性

免疫原性は海外の第 I / II 相臨床試験で検証され、18～55 歳では低用量 5×10^{10} または高用量 1×10^{11} ウイルス粒子を 1 回または 2 回接種、65 歳以上では低用量と高用量を 1 回接種した後の抗 SP 抗体と中和抗体がいずれの群でも上昇することが確認されています⁹¹⁾。低用量 1 回接種でも十分な免疫原性が得られること、低用量の方が有害事象の頻度が少なかったことから、その後低用量で臨床試験が進められました⁹²⁾。低用量 1 回接種での接種 29 日後の抗 SP 抗体価は 18～55 歳 478、65 歳以上 312、中和抗体価は 18～55 歳 224、65 歳以上 277、接種 29 日後の中和抗体陽性率も 18～55 歳 99%、65 歳以上 100%でした。細胞性免疫も誘導されることが確認されています。

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

有効性を評価した第 3 相臨床試験の結果を表 16 に示します。中等症～重症／重篤を指標とした場合の接種後 14 日以後の有効率は 66.9%、重症／重篤を指標とした場合の有効率は 76.7%でした⁹³⁾。なおこの臨床試験では、ベータ型の変異株が流行していた南アフリカにおける有効率は 52.0%に低下していました。

オミクロン株に対する有効性は、ファイザーのワクチン 2 回接種後 6 か月後にヤンセンファーマのワクチンを追加接種した臨床研究で評価されており、追加接種直前のオミクロン株に対する中和抗体価 21 が追加接種 2 週後に 591（28 倍）、4 週後に 859（41 倍）に上昇したことが報告されています⁹⁴⁾。対照としてファイザーのワクチンを追加接種した群では、追加接種 2 週後と 4 週後の上昇率はそれぞれ 51 倍と 17 倍であり、ファイザーのワクチンとほぼ同等のオミクロン株に対する免疫原性が確認されています。またオミクロン株に対する細胞性免疫も追加接種で増強しています。

表 16 ヤンセンファーマのワクチンの海外臨床試験における有効率

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

^a 計算では 66.6%になるが原文のとおり記載する。

b) 安全性

第 3 相臨床試験での有害事象は、18～59 歳で接種部位の疼痛が 59%、倦怠感 43%、38℃以上の発熱 12%、60 歳以上で接種部位の疼痛が 35%、倦怠感 30%、38℃以上の発熱 3%でした⁹³⁾。アストラゼネカのワクチンと大きな違いはないと考えられます。国内第 I 相臨床試験における有害事象を表 17 に示します。1 回目接種の 20～55 歳での 37.5℃以上の発熱の頻度が 25.5%とやや多いですが、2 回目接種後は 4.7%と減少しています。

血小板減少を伴う血栓塞栓症は、米国で 100 万接種当たり 3.0 件、30～49 歳の女性では

8.8 件の頻度と報告されていますが⁹⁵⁾、米国においても接種のベネフィットはこれらの有害事象のリスクを上回るとして引き続き接種が推奨されています⁹⁵⁾。

なお、ヤンセンファーマのワクチンではギランバレー症候群の頻度が通常時より 4.18 倍多いという報告がみられており⁹⁶⁾、引き続き監視が必要です。

表 17 ヤンセンファーマのジェコビデン[®]筋注の国内第 I 相臨床試験の接種後の有害事象

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

発熱は 添付文書から引用。

4. 組換えタンパク質ワクチン

ノババックスのヌバキソビッド[®]筋注

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

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

a) 有効性

海外の第 I / II 相臨床試験において、rSP 5 μg と Matrix-M を 3 週間隔で 2 回接種した場合の免疫原性を評価しています。18～59 歳では 1 回接種 21 日後に野生株に対する中和抗体価が幾何平均で 36.7 に上昇し、2 回接種 14 日後には 2,201 に増加していました⁹⁷⁾。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⁹⁷⁾。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 18 に示します。米国とメキシコで行われた第 III 相試験では、初回接種後約 3 か月間における野生株・アルファ株・

ベータ株・ガンマ株に対する発症予防効果が 90.4%であったことが報告されています⁹⁸⁾。また英国で行われた第Ⅲ相臨床試験でも、野生株・アルファ株に対する発症予防効果が 89.7%と報告されており、対照群では 5 人の重症例がみられたのに対して接種群では入院例や死亡例はありませんでした⁹⁹⁾。

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³⁸⁾。同じ方法で測定した幾何平均の中和抗体価は、対照群が 157 だったのに対して、ノババックスのワクチンでは 766 でした。研究対象のグループが異なるため単純に比較はできませんが、3 回目にファイザーのワクチンを使用した場合は 1,789 でした。アストラゼネカのワクチンを 2 回接種した群にノババックスのワクチンを追加接種した群では、対照群 84.9 に対して 727 と同様の免疫原性が確認されています。

オミクロン株に対しても、18～84 歳の成人に初回免疫としてノババックスのワクチンを 2 回接種し約 6 か月後に 1 回追加接種したときの免疫原性が評価されています。それによると、初回免疫 35 日後の抗 rSP 抗体加は野生株 60,742 EU (ELISA unit)、オミクロン株は 11,119 EU、追加接種 28 日後は野生株 327,758 EU、オミクロン株は 103,800 EU でした¹⁰⁰⁾。オミクロン株に対する免疫原性は野生株に比べて低下していますが、追加接種後は野生株で 5.4 倍、オミクロン株で 9.3 倍増加しており、オミクロン株に対しても追加接種によって一定の免疫原性が確認されます。

表 18 ノババックスのワクチン初回免疫の海外臨床試験における発症予防に関する有効率

実施国	ワクチン	種類	年齢	接種用量	発症者数/接種者数 (%)		有効率% (95% CI)
					接種群	非接種群	
米・メキシコ ⁹⁸⁾	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 ⁹⁹⁾					10 / 7,020 (0.142)	96 / 7,019 (1.368)	89.7 ^a (80.2–94.6)

^a 計算ではいずれも 89.6%になるが原文のとおり記載する。

b) 安全性

米国・メキシコでの第Ⅲ相臨床試験における接種後の有害事象の頻度を表 19 に示します。2 回目に注射部位の疼痛や倦怠感などが増加していますが、これらの有害事象は対照群でも一定の割合で見られています⁹⁸⁾。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⁹⁸⁾。

国内第 I / II 相臨床試験の接種後の有害事象の頻度を表 20 に示します (添付文書)。海外臨床試験の結果と大きな違いはなく、2 回接種後に有害事象の頻度が増加しています。発熱の記載はなく、頻度は少ないと考えられます。

mRNA ワクチンで初回免疫し 3 回目接種にノババックスのワクチンを用いた場合の有害事象は前述の 2 重盲検比較試験で検証されていますが、倦怠感が 70 歳未満で約 50%、70 歳以上で約 25%、発熱は 70 歳未満で数%、70 歳以上では 0%であり、mRNA ワクチンを 3 回目に用いた場合に比べて著明に少ない頻度でした³⁸⁾。

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 21 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¹⁰⁰⁾。

アナフィラキシーなど強いアレルギー反応で mRNA ワクチンが接種できない人や 40 歳未満でアストラゼネカのワクチンを使用しにくい人は、ノババックスのワクチンを初回免疫または 3 回目の追加接種に使用できると考えます。なお、現在のところ 4 回目接種の安全性と有効性に関するデータがないため、わが国では 4 回目接種に用いることは承認されていません。

表 19 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⁹⁸⁾

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

表 20 ノババックスのヌバキソビッド[®]筋注初回免疫の国内第 I / II 相臨床試験の接種後の有害事象

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

添付文書から引用

表 21 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¹⁰⁰⁾

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°C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°C 以上。添付文書から引用。

5. 特定の状況での接種

1) 妊婦への接種

日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会は、2021 年 6 月に「希望する妊婦は COVID-19 ワクチンを接種することができる」として、あらかじめ健診先の医師に接種の相談をしておくことを奨めています¹⁰¹⁾。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¹⁰²⁾。

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¹⁰³⁾。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¹⁰⁴⁾。妊娠初期であっても、COVID-19 ワクチンを接種することで流産しやすくなることはないと考えられます。このような安全性に関する報告を受けて、2022 年 1 月には厚生労働省が妊婦に COVID-19 ワクチン接種の努力義務を課すことを決定し、同 2 月には各自治体に通達しています。

さらにわが国の 2022 年 5 月 5 日までの登録患者について「日本における COVID-19 妊婦の現状～妊婦レジストリの解析結果」が報告され、デルタ株の流行期に中等症 II と重症者が増加し、年齢 31 歳以上、妊娠前 BMI 25 以上、妊娠 21 週以降の感染、および呼吸器疾患など併存疾患が重症化リスクであったとされています¹⁰⁵⁾。さらに、ワクチン接種歴が明らかな感染妊婦 661 人のうち 86%が未接種であり、中等症 II・重症 81 人の 100%、中等症 I の 95%が未接種であったことから、ワクチン接種が重症化を抑制した可能性があると記載されています。

また、妊娠中に接種したワクチンで誘導された抗体は胎盤から胎児に移行し新生児を感染から守る効果が期待されており^{106,107)}、実際に 2021 年 1 月から 2022 年 1 月の期間米国で行われた症例対照研究では、妊娠中の 2 回接種によって出生した生後 6 か月未満の児の

COVID-19による入院が61%減少したことが報告されています。

3回目接種の安全性にも特段の懸念はなく、妊婦本人のためにも、また生まれてくる児のためにも妊娠中の接種が奨められます。なお4回目接種については、接種が奨められる基礎疾患(表3)には含まれていませんが、厚生労働省の新型コロナワクチンQ&Aの4回目接種のページには妊婦が重症しやすいことが記載されており¹⁰⁸⁾、医師が重症化リスクが高いと認める場合は接種可能であると考えます。

2) 免疫不全者への接種

臓器移植患者など免疫抑制剤による治療を継続している人では、健常者に比べて2回のCOVID-19ワクチン接種後の免疫獲得が十分でないことが知られています。米国での検討では、2回接種後の抗SP抗体陰性の割合が、血液悪性腫瘍患者で15%、抗CD20抗体使用患者で30%、造血幹細胞移植患者で27%であり、CAR(キメラ抗原レセプター)-T細胞療法患者は3人と少数ながら全員が陰性でした¹⁰⁹⁾。ヤンセンファーマのウイルスベクターワクチンではmRNAワクチンよりさらに低い抗体価がみられています。フランスからも臓器移植患者におけるファイザーのワクチン2回接種後の陽転率は40%だけだったことが報告されており、これらの患者に2回接種2か月後に3回目を追加接種したところ陽転率が68%に上昇したことが報告されています¹¹⁰⁾。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¹¹¹⁾。

これらの結果をふまえて米国CDCは、表22に示すような中等度から重度の免疫不全者に対して、mRNAワクチン2回接種から4週後に初回免疫として3回目のmRNAワクチンを接種することを推奨しています¹¹²⁾。さらに、この接種から3か月後に1回目のブースター接種、加えてその4か月後に2回目のブースター接種を推奨しています。なおこれらの追加接種の対象者はこの表に限定することではなく、脾機能低下者などその他の免疫不全者にも適用できるとされています。

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

また抗体産生を抑制するリツキシマブについて、米国リウマチ学会は、原疾患の活動性から可能な場合は、ワクチン接種終了から2~4週あけて投与することを推奨しています¹¹³⁾。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 22 2 回接種後 28 日での 3 回目接種が米国で推奨されている免疫不全者

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

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^{114, 115)}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¹¹⁵⁾。

厚生労働省の Q&A では、「初回 (1 回目・2 回目) 接種、追加 (3 回目) 接種にかかわらず、新型コロナウイルスに感染した方もワクチンを接種することができる」としています¹¹⁶⁾。罹患後は SARS-CoV-2 に対する一定の免疫が維持されますが、免疫の減衰とともに罹患者が再感染するリスクが増すことも考えられることから、回復後の適当な時期、おおむね免疫が低下し始める 3 か月後 (追加接種の場合は 2 回目接種から所定の期間が経過後) に接種することが奨められています。

また、罹患者にみられる中和抗体価は、COVID-19 の重症度に応じて違いがあり、軽症者は重症者に比べて低いという報告¹¹⁷⁾があります。この研究では重症者も含めて 15% の罹患者で中和抗体価が十分に上昇していませんでした。したがって、免疫回避力の強いオミクロン株が出現している現状では、症状の程度に関わらず回復後の早期の接種が望まれます。

なお、すでに罹患した人では、未罹患者に比べて初回接種後の全身性の副反応の頻度が、ファイザーのワクチンで 2.9 倍、アストラゼネカのウイルスベクターワクチンで 1.6 倍高いという報告があり¹¹⁸⁾、接種にあたっては副反応の頻度が高まることについて説明が必要です。

ワクチン未接種で COVID-19 を発症した人で罹患後症状、いわゆる後遺症が続いている場合 (long COVID) に、その後の COVID-19 ワクチン接種が症状にどのような影響を与えるかについてはさまざまな報告がありますが、英国の観察コホート研究では罹患後の 1 回接種で long COVID のリスクが 12.8% 減少、2 回接種で 8.8% 減少すると報告されています¹¹⁹⁾。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¹²⁰⁾。

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¹²¹⁾や約半分になるという英国の報告¹²²⁾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¹²³⁾、ワクチン接種は long COVID の予防にも有効と考えられます。

6. COVID-19 ワクチンの開発状況と今後の展望

世界でさまざまな COVID-19 ワクチンの開発が進んでいますが、現時点における国内外のおもなワクチンを表 23 に示します。米国 FDA は 2022 年 5 月 17 日にファイザーのワクチンの 5～11 歳への 3 回目接種を、6 月 17 日には 6 か月～5 歳未満にも緊急使用を許可しています。またモデルナのワクチンも 6 月 14 日に 6～11 歳に、17 日に 6 か月～6 歳未満に緊急使用許可され、米国 CDC もこの年齢の小児への接種を推奨しています。またオミクロン株をもとにしたファイザーとモデルナの mRNA ワクチンの臨床試験も開始されており、2022 年秋には実用化を目指して国内外で開発が進んでいます。

国内でも組換えタンパク質ワクチン、従来の方法による不活化ワクチン、mRNA ワクチンなどの臨床試験が進んでおり、実用化が期待されます。また、いわゆる薬機法の改正で医薬品の緊急承認制度が制定されたことによって、その枠組みでの開発を目指す国内企業も出てきています¹²⁴⁾。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・ウイルスペクターワクチン、ロシアのウイルスペクターワクチンの接種が途上国を中心に進んでいます。

わが国は幸いにして海外から多くの COVID-19 ワクチンを輸入して接種することができますが、アフリカの途上国のほとんどは初回接種の接種率が 40%未満であり、20%未満の国も多くみられます¹²⁵⁾。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必要があります。

表 23 COVID-19 ワクチンの開発状況

国	企業／アカデミア	ワクチンの種類	進行状況
米独	ファイザー／ビオンテック	mRNA	海外：米・英・EU等で接種。 米国 FDA が 5～11 歳の 3 回目接種の緊急使用許可 (2022/5/17)、6 か月～5 歳未満に緊急使用許可 (2022/6/17) オミクロン株型ワクチンの臨床試験中 国内：薬事承認 (2021/2/14)
米	モデルナ	mRNA	海外：米・英・EU等で接種 米国 FDA が 6 か月～18 歳未満に緊急使用許可 (2022/6/17) オミクロン株型ワクチンの臨床試験中 国内：薬事承認 (2021/5/21)
英	アストラゼネカ／オックスフォード	ウイルスベクター	海外：英・EU・途上国等で接種 国内：薬事承認 (2021/5/21)
米	ノババックス・武田	組換えタンパク質	海外：米・英で接種 国内：薬事承認 (2022/4/19)
米	ヤンセンファーマ (ジョンソンエンドジョンソン)	ウイルスベクター	海外：米・EUで接種 国内：薬事承認 (2022/6/20)
仏	サノフィ／GSK	組換えタンパク質	国内外で第Ⅲ相臨床試験中
日本	塩野義／感染研／UMN ファーマ	組換えタンパク質	第Ⅲ相臨床試験中、ブースター試験中
日本	第一三共／東大医科研	mRNA	第Ⅱ相試験中・ブースター試験中 第Ⅲ相臨床試験を開始予定
日本	アンジェス阪大／タカラバイオ	DNA	高容量での第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験中
日本	KM バイオロジクス／東大医科研／感染研／基盤研／Meiji Seika ファルマ	不活化 (従来型)	第Ⅲ相臨床試験中 小児用第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験中
日本	VLP セラピューティックス	mRNA	第Ⅰ相臨床試験中 第Ⅱ相臨床試験を 2022 年度内に開始予定

厚生労働省ホームページ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html から引用 (一部改変) およびプレスリリースから追加

おわりに

COVID-19 ワクチンは、予防接種法で 12 歳未満の小児を除いた国民すべてに努力義務が課されています。個人の感染予防だけでなく、周りの人に感染を広げないためにも、多くの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 の終息に向けて欠かすこ

とのできない COVID-19 ワクチンが正しく理解され、広く普及してゆくことを願っています。

引用文献

1. 厚生労働省. 予防接種に関する基本的な計画.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/. Accessed Jun 19, 2022.
2. 位高啓史, 秋永志朗, 井上貴雄. mRNA 医薬開発の世界的動向. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2019; 50(5):242-9
3. Versteeg L, Almutairi MM, Hotez PJ, Pollet J. Enlisting the mRNA Vaccine Platform to Combat Parasitic Infections. *Vaccines (Basel)*. 2019; 7(4): 122. doi: [10.3390/vaccines7040122](https://doi.org/10.3390/vaccines7040122)
4. Ketas TJ, Chaturbhuj D, Portillo VMC, Francomano E, Golden E, Chandrasekhar S, *et al*. Antibody Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Are Detectable in Saliva. *Pathog Immun*. 2021; 6(1):116-34. doi: [10.20411/pai.v6i1.441](https://doi.org/10.20411/pai.v6i1.441)
5. Walsh EE, Frenck RW Jr., Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al*. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020; 383(25):2439-50. doi: [10.1056/NEJMoa2027906](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906)
6. Frenck RW Jr. Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, *et al*. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021; 385: 239-50. doi: [10.1056/NEJMoa2107456](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456)
7. Chu L, McPhee R, Huang W, Bennett H, Pajon R, Nestorova B, *et al*. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine*. 2021; 39(20):2791-9. doi: [10.1016/j.vaccine.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.007)
8. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, *et al*. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021; 385: 2241-51. doi: [10.1056/NEJMoa2109522](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109522)
9. Richards NE, Keshavarz B, Workman LJ, Nelson MR, Platts-Mills TAE, Wilson JM. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response by Age Among Recipients of the BNT162b2 vs the mRNA-1273 Vaccine. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(9):e2124331. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.24331](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24331)
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al*. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383(27):2603-15. doi: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)
11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al*. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(5):403-16. doi: [10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389)

12. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Real-World Study Confirms Protective Benefits of mRNA COVID-19 Vaccines. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0329-COVID-19-Vaccines.html>. Accessed Jun 20, 2022.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Fully Vaccinated Adults 65 and Older Are 94% Less Likely to Be Hospitalized with COVID-19. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0428-vaccinated-adults-less-hospitalized.html>. Accessed Jun 20, 2022.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Largest CDC COVID-19 Vaccine Effectiveness Study in Health Workers Shows mRNA Vaccines 94% Effective. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0514-covid-19-vaccine-effectiveness.html>. Accessed Jun 20, 2022.
15. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 新型コロナウイルスワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告（第一報）. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10614-covid19-55.html>. Accessed Jun 20, 2022.
16. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021; 384(15):1412-23. doi: [10.1056/NEJMoa2101765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765)
17. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, *et al.* COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10286):1725-35. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00790-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00790-x)
18. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, *et al.* Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet.* 2021; 397(10292):2331-3. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01290-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01290-3)
19. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 2021; 385: 585-94. doi: [10.1056/NEJMoa2108891](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891)
20. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 新型コロナウイルスワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告（第二報）. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10757-covid19-61.html>. Accessed Jun 20, 2022.
21. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, *et al.* Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med.* 2021; 385: e84. doi: [10.1056/NEJMoa2114583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583)
22. Collier AY, Yu J, McMahan K, Liu J, Atyeo C, Ansel JL, *et al.* Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021; 274: 2010-2. doi: [10.1056/NEJMc2115596](https://doi.org/10.1056/NEJMc2115596)
23. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature.* 2021; 596: 109-13. doi: [10.1038/s41586-021-03738-2](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2)

24. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, *et al.* mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021; 374(6572):abm0829, 2021. doi: [10.1126/science.abm0829](https://doi.org/10.1126/science.abm0829)
25. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, *et al.* Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2021; 398(10309):1407-16. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02183-8)
26. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, *et al.* Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021; 385(19):1774-85. doi: [10.1056/NEJMoa2113017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113017)
27. Liu C, Lee J, Ta C, Soroush A, Rogers JR, Kim JH, *et al.* A Retrospective Analysis of COVID-19 mRNA Vaccine Breakthrough Infections - Risk Factors and Vaccine Effectiveness. *medRxiv*, 2021. doi: [10.1101/2021.10.05.21264583](https://doi.org/10.1101/2021.10.05.21264583)
28. Britton A, Fleming-Dutra KE, Shang N, Smith ZR, Dorji T, *et al.* Association of COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection by Time Since Vaccination and Delta Variant Predominance. *JAMA*. 2022; 327(11):1032-41. doi: [10.1001/jama.2022.2068](https://doi.org/10.1001/jama.2022.2068)
29. 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*. 2022; 375(6581):678-80. doi: [10.1126/science.abn7591](https://doi.org/10.1126/science.abn7591)
30. 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](https://doi.org/10.1101/2021.12.15.21267805)
31. Andrews N, *et al.* Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022; 386: 1532-46. doi: [10.1056/NEJMoa2119451](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451)
32. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report: 17 March 2022 (week 11). https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1061532/Vaccine_surveillance_report_-_week_11.pdf. Accessed Jun 19, 2022.
33. 国立感染症研究所. 新型コロナウイルスワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告 (第三報) . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10966-covid19-71.html>. Accessed Jun 20, 2022.
34. 長崎大学熱帯医学研究所. 新型コロナウイルスワクチンの有効性に関する研究 ～国内多施設共同症例対照研究～第4報. https://covid-19-japan-epi.github.io/output/ve_nagasaki_v4.html. Accessed Jun 19, 2022.
35. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, *et al.* Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022; 327: 639-51. doi: [10.1001/jama.2022.0470](https://doi.org/10.1001/jama.2022.0470)

36. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, *et al.* Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*. 2021; 398(10316):2093-100. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02249-2)
37. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, *et al.* Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations - Preliminary Report. medRxiv, 2021. doi: [10.1101/2021.10.10.21264827](https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827)
38. Munro APS, Janani L, Cornelium V, Aley PK, Babbage G, Baxrwe 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*. 2021; 398(10318):2258-76. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02717-3)
39. 第 77 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料. 新型コロナウイルスワクチン追加接種（3 回目接種）にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査）ファイザー社ワクチン初回接種者に対する 3 回目接種後中間報告（4）. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00039.html. Accessed Jun 19, 2022.
40. 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*. 2022; 71(9):352-8. doi: [10.15585/mmwr.mm7109e3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7109e3)
41. 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*. 2022; 13(1):3203. doi: [10.1038/s41467-022-30884-6](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30884-6)
42. 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*. 2022; 28(5): 1063-71. doi: [10.1038/s41591-022-01753-y](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01753-y)
43. Hachmann NP, Miller J, Collier Ai-Ris Y, 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*. 2022;. doi: [10.1056/NEJMc2206576](https://doi.org/10.1056/NEJMc2206576)
44. Munro APS, Feng S, Janani L, Cornelium 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*. 2022. doi: [10.1016/s1473-3099\(22\)00271-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00271-7)
45. 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*.

- 2022; 386(18):1712-20. doi: [10.1056/NEJMoa2201570](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201570)
46. 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.* 2022; 386(17):1603-14. doi: [10.1056/NEJMoa2201688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201688)
 47. 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.* 2022; 386(14): 1377-80. doi: [10.1056/NEJMc2202542](https://doi.org/10.1056/NEJMc2202542)
 48. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A Magen E. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(2):684-92. doi: [10.1016/j.jaip.2020.11.020](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.020)
 49. 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](https://doi.org/10.1155/2022/8508489)
 50. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: People with certain medical conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed Jun 20, 2022.
 51. Chu Y, Yang J, Shi J, Zhang P, Wang X. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020; 25(1):64. doi: [10.1186/s40001-020-00464-9](https://doi.org/10.1186/s40001-020-00464-9)
 52. 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.* 2022; 386: 35-46. doi: [10.1056/NEJMoa2116298](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116298)
 53. 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.* 2022; 71(11):422-8. doi: [10.15585/mmwr.mm7111e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7111e1)
 54. 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.* 2022; 386: 1899-909. doi: [10.1056/NEJMoa2202826](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202826)
 55. Dorabawila V, Hofer D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. 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>
 56. Food and Drug Administration. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>. Accessed Jun 20, 2022.

57. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P, *et al.* COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health.* 2021; 58(1): 46-53. doi: [10.1111/jpc.15811](https://doi.org/10.1111/jpc.15811)
58. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 5～11歳小児への新型コロナウイルスワクチン接種に対する考え方.
https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=404. Accessed June 14, 2022.
59. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, Dan JM, Yu ED, Methot N, *et al.* SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell.* 2022; 185(5):847-59.e11. doi: [10.1016/j.cell.2022.01.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.015)
60. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021; 397(10269):99-111. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1)
61. 第 68 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料 新型コロナウイルスワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）健康観察日誌集計の中間報告（13）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830659.pdf>. Accessed Jun 20, 2022.
62. COVID-19 ワクチンモデルナ筋注審査結果報告書.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519003/400256000_30300AMX00266_A100_4.pdf. Accessed Jun 20, 2022.
63. 第 73 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料 新型コロナウイルス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 Jun 20, 2022.
64. 第 78 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料.
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00043.html. Accessed Jun 11, 2022.
65. 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.* 2021; 385(12):1078-90. doi: [10.1056/NEJMoa2110475](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475)
66. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting September 17, 2021 FDA Briefing Document. Application for licensure of a booster dose for COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA).
<https://www.fda.gov/media/152176/download>. Accessed Jun 20, 2022.
67. 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.* 2021. doi: [10.1093/infdis/jiab584](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab584)
68. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee October 14-15, 2021 Meeting Presentation

- <https://www.fda.gov/media/152953/download>. Accessed Jun 19, 2022.
69. 第 78 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料 新型コロナワクチン追加接種並びに適応拡大にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査） ファイザー社ワクチン初回接種者に対する 3 回目接種後中間報告（5） .
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00040.html. Accessed Jun 19, 2022.
70. 第 79 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料 新型コロナワクチン追加接種並びに適応拡大にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査） mRNA ワクチン初回接種者に対する 3 回目接種後中間報告（6） .
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00042.html. Accessed Jun 19, 2022.
71. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Abara WR, 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.* 2022;71(9):347-51. doi: [10.15585/mmwr.mm7109e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7109e2)
72. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Myers T, 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](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm705152a1)
73. 第 80 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料 新型コロナワクチン追加接種並びに適応拡大にかかわる免疫持続性および安全性調査（コホート調査） 5～11 歳の小児を対象としたファイザー社ワクチン初回シリーズ接種後の健康状況調査中間報告 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00043.html. Accessed Jun 19, 2022.
74. 第 80 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00043.html. Accessed Jun 19, 2022.
75. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018; 9:1963. doi: [10.3389/fimmu.2018.01963](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963)
76. Custers J, Kim D, Leyssen M, Gurwith M, Tomoka F, Robertson J, *et al.* Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine.* 2021; 39(22):3081-101. doi: [10.1016/j.vaccine.2020.09.018](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.018)
77. Flaxman A, Marchevsky NG, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus B, *et al.* Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet.* 2021; 398(10304):981-90. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01699-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01699-8)
78. アストラゼネカ株式会社. バキスゼブリア筋注に関する資料（PMDA への申請書類）（9.臨床概要 2, 2.7.3.3.5.1 抗体価の推移, p101-102, 表 33） .
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519002/index.html>. Accessed Jun 20, 2022.
79. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. バキスゼブリア筋注審議結果報告書

P21 表 16.

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210519002/670227000_30300AMX00267_A100_4.pdf.

80. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al*. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 397(10277):881-891, 2021. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00432-3)
81. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, *et al*. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021; 373:n1088. doi: [10.1136/bmj.n1088](https://doi.org/10.1136/bmj.n1088)
82. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, *et al*. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med*. 2022; 386(4):340-50. doi: [10.1056/NEJMoa2115481](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115481)
83. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, *et al*. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021; 396(10267):1979-93. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32466-1)
84. 第 74 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会資料 新型コロナウイルスの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）健康観察日誌集計の中間報告（18）. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00043.html. Accessed Jun 15, 2022.
85. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(22):2092-101. doi: [10.1056/NEJMoa2104840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840)
86. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. Accessed Jun 20, 2022.
87. European Medicines Agency. Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf. Accessed Jun 20, 2022.
88. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Anderson M, Hallas J, *et al*. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 373:n1114, 2021. doi: [10.1136/bmj.n1114](https://doi.org/10.1136/bmj.n1114)
89. 日本脳卒中学会、日本血栓止血学会. アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第 3 版.

- https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20211117_tts.pdf. Accessed Jun 20, 2022.
90. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000834603.pdf>. Accessed Jun 20, 2022.
91. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truyers C, *et al*. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA*. 2021; 325(15):1535-44. doi: [10.1001/jama.2021.3645](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3645)
92. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, *et al*. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(19): 1824-35. doi: [10.1056/NEJMoa2034201](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201)
93. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, *et al*. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(23):2187-201. doi: [10.1056/NEJMoa2101544](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544)
94. Tan CS, Collier AY, Liu J, Yu J, Chandrashekar A, McMahan K, *et al*. Homologous and Heterologous Vaccine Boost Strategies for Humoral and Cellular Immunologic Coverage of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *medRxiv*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.02.21267198>
95. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Teppet NK, *et al*. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70(32):1094-1099, 2021. doi: [10.15585/mmwr.mm7032e4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7032e4)
96. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N, *et al*. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA*. 2021; 326(16): 1606-13. doi: [10.1001/jama.2021.16496](https://doi.org/10.1001/jama.2021.16496)
97. 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*. 2021; 18(10):e1003769. doi: [10.1371/journal.pmed.1003769](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003769)
98. 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*. 2022; 386(6):531-43. doi: [10.1056/NEJMoa2116185](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116185)
99. 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*. 2021; 385(13):1172-83. doi: [10.1056/NEJMoa2107659](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107659)
100. Mallory R, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, *et al*. Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial. *medRxiv*, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21267374>

101. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会. 新型コロナウイルス（メッセンジャーRNA）ワクチンについて.
http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210512_COVID19.pdf Accessed Jun 20, 2022.
102. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会. 新型コロナウイルス（メッセンジャーRNA）ワクチンについて（第2報）.
https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210814_COVID19_02.pdf. Accessed Jun 20, 2022.
103. 日本産科婦人科学会. 妊産婦のみなさまへー新型コロナウイルスワクチンの安全性に関する最新情報ー. https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20211025_COVID19.pdf. Accessed Jun 20, 2022.
104. Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE.. Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage. *N Engl J Med*. 2021; 385(21):2008-10. doi: [10.1056/NEJMc2114466](https://doi.org/10.1056/NEJMc2114466)
105. 日本産科婦人科学会. 日本における COVID-19 妊婦の現状～妊婦レジストリの解析結果（2022年6月7日付報告）.
https://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=1221. Accessed Jun 18, 2022.
106. 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](https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1986390)
107. 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*. 2021; 225(3):303.e1-303.e17. doi: [10.1016/j.ajog.2021.03.023](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023)
108. 厚生労働省. 新型コロナワクチン Q&A：追加（4回目）接種はどのような人が対象になりますか。 <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0130.html>. Accessed Jun 20, 2022.
109. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC Pradhan K, *et al*. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39(8):1081-90.e2. doi: [10.1016/j.ccell.2021.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.002)
110. Kamar Nm, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021; 385(7):661-2. doi: [10.1056/NEJMc2108861](https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861)
111. 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*. 2022; 175(3):455-6. doi: [10.7326/A21-0598](https://doi.org/10.7326/A21-0598)
112. Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for COVID-19 vaccination in moderately or severely immunocompromised people.
<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#considerations-covid19-vax-immunocompromised>. Accessed Jun 19, 2022.
113. American College of Rheumatology. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases.

- <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>. Accessed Jun 19, 2022.
114. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, *et al*. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet*. 2021; 397(10279):1057-8. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)00501-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00501-8)
 115. Krammer F, Srivastava K, Alshammery H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, *et al*. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(14):1372-4. doi: [10.1056/NEJMc2101667](https://doi.org/10.1056/NEJMc2101667)
 116. 厚生労働省. 新型コロナワクチン Q&A 新型コロナウイルスに感染したことがある人は、ワクチンを接種することはできますか. <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0028.html>. Accessed Jun 18, 2022.
 117. Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, *et al*. SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Sci Rep*. 2021; 11(1):2608. doi: [10.1038/s41598-021-81862-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81862-9)
 118. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, *et al*. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(7): 939-49. doi: [10.1016/s1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00224-3)
 119. 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*. 2022; 377: e069676, 2022. doi: [10.1136/bmj-2021-069676](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676)
 120. UK Health Security Agency. The effectiveness of vaccination against long COVID. <https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff>. Accessed Jun 18, 2022.
 121. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022. doi: [10.1038/s41591-022-01840-0](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0)
 122. 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*. 2022; 22(1):43-55. doi: [10.1016/s1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00460-6)
 123. 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*. 2022; 399(10343):2263-4. doi: [10.1016/s0140-6736\(22\)00941-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00941-2)
 124. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 緊急承認制度における承認審査の考え方について. <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000940766.pdf>. Accessed Jun 27, 2022.
 125. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed Jun 19, 2022.

修正履歴

第1版 2020年12月28日

第2版 2021年2月26日

第3版 2021年6月16日

2021年7月20日一部変更・加筆

第4版 2021年12月16日

第5版 2022年7月5日

2022年7月5日

一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会

岩田 敏、大石和徳、岡田賢司、神谷 元、川名 敬、齋藤昭彦、関 雅文、
多屋馨子、永井英明、中野貴司、西 順一郎*、宮下修行

*委員長

一般社団法人日本感染症学会 COVID-19 ワクチン・タスクフォース

氏家無限、庄司健介、徳田浩一、長澤耕男、西 順一郎

利益相反自己申告

- ・岩田 敏は、アステラス製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を受けている。
- ・関 雅文は、MSD 株式会社、サノフィ株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を、扶桑薬品工業株式会社から奨学寄附金を受けている。
- ・永井英明は、塩野義製薬株式会社から講演料を受けている。
- ・中野貴司は、アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社、サノフィ株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社、デンカ生研株式会社から講演料を受けている。
- ・西 順一郎は、塩野義製薬株式会社から講演料を受けている。
- ・宮下修行は、アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、第一三共株式会社、ファイザー株式会社から講演料を受けている。
- ・徳田浩一は、共生医学研究所より寄附講座の資金援助を受けている。
- ・大石和徳、岡田賢司、神谷 元、川名 敬、多屋馨子、氏家無限、庄司健介、長澤耕男は申告すべきものなし。