

COVID-19 ワクチンに関する提言

(第2版)

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の感染拡大が進む中、欧米では新たに開発された COVID-19 ワクチンの接種が 2020 年 12 月初旬から始まり、少なくとも 1 回の接種を受けた人は世界で 1 億人を超えました。わが国でもファイザーの COVID-19 ワクチンが 2021 年 2 月 14 日に薬事承認され、2 月 16 日に政省令が改正されました。2 月 17 日から医療従事者への接種が始まり、4 月には高齢者への接種が始まる予定です。また、アストラゼネカのワクチンも 2 月 5 日に承認申請が行われています。

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康人や基礎疾患のある人に接種することから、きわめて高い安全性が求められます。パンデミックのためにワクチン導入の緊急性だけが優先され、安全性の確認がおろそかになってはなりません。

わが国の予防接種に関する基本的な計画¹⁾では、①ワクチンで予防できる疾患はワクチンで予防すること、および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、日本感染症学会会員ならびに国民の皆様へ、現在海外で接種が開始されている 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. 現在の開発状況

世界で多数の COVID-19 ワクチンが開発中ですが、現時点での国内外のおもなワクチンを表 1 に示します。海外では、mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンの開発が先行しており、ファイザーの mRNA ワクチンは、すでに英米で緊急接種が許可され接種が行われ、モデルナの mRNA ワクチンも米国で接種が開始されています。わが国は、ファイザー、モデルナ、アストラゼネカ各社とワクチンの供給を受けることについてすでに契約または基本合意を締結しており、ファイザーからは 2020 年 12 月 18 日に承認申請が行われました。わが国でも従来の組換えタンパク質などさまざまな方法によるワクチン開発が進んでおり、すでに臨床試験が開始されたものもみられます。この他に、中国の COVID-19 の不活化ワクチン、ロシアのウイルスベクターワクチンも開発され、海外ではすでに接種が進んでいます。

表 1 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：緊急接種許可または承認 米・英・EU 等で接種開始 国内：薬事承認
米	モデルナ	mRNA	海外：緊急接種許可、米で接種開始 国内：武田薬品が臨床試験開始
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：承認、英で接種開始 国内：承認申請
米	ジョンソンエンドジョンソン	ウイルスベクター	海外：米国で緊急接種許可 国内：第 I 相臨床試験
仏	サノフィ	組換えタンパク ^a mRNA ^b	^a 米で第 I / II 相臨床試験 ^b 2021 年第 1 四半期に第 I / II 相臨床試験予定
米	ノババックス	組換えタンパク質	海外：英米で第 III 相臨床試験 国内：武田薬品が製造販売予定
日本	塩野義／感染研／UMN ファーマ	組換えタンパク質	国内：第 I / II 相臨床試験
日本	アンジェス阪大／タカラバイオ	DNA	国内：第 II / III 相臨床試験
日本	第一三共／東大医科研	mRNA	国内：2021 年 3 月から臨床試験
日本	KM バイオロジクス／東大医科研／ 感染研／基盤研	不活化（従来型）	国内：2021 年 3 月から臨床試験
日本	ID ファーマ／感染研	ウイルスベクター	国内：2021 年 3 月から臨床試験

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）

2. ワクチンの作用機序

1) 生ワクチンと不活化ワクチン

ワクチンとは、病原体特異的な免疫を獲得させるために投与する弱毒化または死滅させた病原体および病原体の成分を含む生物学的製剤の一種です。特異的な免疫というのは、標的とした病原体だけに有効な免疫という意味です。弱毒化した病原体を用いるものを生ワクチン、死滅させた病原体や病原体の成分を用いるものを不活化ワクチンと呼んでいます。この他に、感染性のあるウイルスベクターを用いたワクチンも開発されています。現在開発中の COVID-19 ワクチンには、不活化ワクチンまたはウイルスベクターワクチンが多くみられますが、生ワクチンの開発も行われています。

これまでの不活化ワクチンに用いられた病原体の成分は、タンパク質や多糖体が主体でしたが、COVID-19 ワクチンでは、mRNA（メッセンジャーRNA）、DNA などの核酸が用いられています。核酸ワクチンやウイルスベクターワクチンは迅速に実用化できる利点があり、緊急性が求められるパンデミックワクチンの方法として有用です。

2) mRNA ワクチンの作用機序

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でできた脂質ナノ粒子（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 自体が自然免疫を刺激する働きもあり、免疫誘導を促進します。

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の遺伝子全体を用いており、mRNA ワクチン接種により筋肉細胞内でスパイクタンパク質が生成され、結果的に生体内にスパイクタンパク質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転換酵素 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スパイクタンパク質に対する特異抗体は、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻止すると考えられます。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。

3) ウイルスベクターワクチンの作用機序

ウイルスベクターワクチンとは、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⁴⁾。

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。アストラゼネカのウイルスベクターワクチンはチンパンジーアデノウイルスを用いたもので、人体内で複製できません⁵⁾。ベクターに SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の遺伝子全体を組み込んであり、スパイクタンパク質に対する免疫が誘導されます。

3. ワクチンの有効性

1) 有効性の評価方法

ワクチンの有効性の評価方法には次の 3 つがあります。

- ① 免疫原性 (immunogenicity) : 被接種者の血清中の抗体のレベル (抗体価) が感染や発症を防ぐレベルに達した人の割合で評価します。
- ② 臨床試験での有効率 (efficacy) : 接種群と対照 (コントロール) 群との発症率の差を比較します。
- ③ 実社会での有効率 (effectiveness) : 多くの接種対象者にワクチンが普及したあと、目的の感染症が実際にどのくらい減少したかを評価します。

有効率はおもに発症するかどうかで評価しますが、重症化率や致命率を指標とすることもあります。COVID-19 ワクチンはまだ接種が開始されたばかりですので、実社会での有効率の評価はこれからですが、先行する一部のワクチンでは免疫原性が確認され、臨床試験での有効率が報告されています。

2) COVID-19 ワクチンの有効性 (efficacy)

ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンでは、第Ⅲ相臨床試験の中間報告が発表され、有効率 90%以上という優れた成績がみられています^{6,7)}。アメリカ食品医薬品局 (FDA) は、COVID-19 ワクチンを承認する条件として、有効率 50%以上、最低でも 30%以上という条件を提示していましたが⁸⁾、それをはるかに上回る有効率がみられたことはすばらしい成果です。ちなみに同じ呼吸器感染症の不活化ワクチンであるインフルエンザワクチンの 65 歳未満の成人での有効率が 52.9% (2015/16 シーズン) と報告⁹⁾されていることを考えると、予想以上の結果です。

なお、ワクチンの有効率 90%というのは「90%の人には有効で、10%の人には効かない」もしくは「接種した人の 90%は罹らないが、10%の人は罹る」という意味ではありません。接種群と非接種群 (対照群) の発症率を比較して、「非接種群の発症率よりも接種群の発症率のほうが 90%少なかった」という意味です。発症リスクが、0.1 倍つまり 10 分の 1 になるとも言えます。

今回の有効率は COVID-19 発症を指標としたものであり、感染を指標としたものではありません。COVID-19 ワクチン接種者でも不顕性感染が起き、気道から SARS-CoV-2 を排出する無症状病原体保有者として感染源になる可能性は考えられます。

表 2 に、3 つの COVID-19 ワクチンの臨床試験の概要と結果を示します^{5,7)}。いずれのワクチンも筋肉内注射で 21 日から 28 日の間隔で 2 回接種します。被接種者の年齢は、16 歳または 18 歳以上でいずれも高齢者を含みます。前述したように、ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンはいずれも 90%以上の有効率を示し、アストラゼネカのウイルスベクターワクチンは、イギリスだけで実施した 1 回目低用量・2 回目標準用量の接種様式では 90%、イギリスとブラジルで実施した 2 回とも標準用量の接種では 62%でした。両方を合わせた有効率は 70.4%となっています⁵⁾。

ファイザーの臨床試験では、10 人が重症の COVID-19 を発症していますが、9 人は対照群でみられ、COVID-19 ワクチン接種群では 1 人のみでした⁶⁾。モデルナとアストラゼネカの臨床試験でも、重症 COVID-19 がそれぞれ 30 人と 2 人みられましたが、いずれもすべて対照群だけでした^{5,7)}。ただし、重症者数が限られているため、重症化予防効果の評価は今後の課題とされます。

いずれの臨床試験でも、年齢層ごとの有効性が評価されています。ファイザーの臨床試験では、55 歳以下で 95.6%、56 歳以上で 93.7%、65 歳以上で 94.7%の有効率がみられていますが、75 歳以上では対象者数が十分でなく評価できていません⁶⁾。モデルナの臨床試験では、65 歳未満で 95.6%、65 歳以上で 86.4%の有効率でしたが、それ以上の年齢層では評価されていません⁷⁾。アストラゼネカの臨床試験でも、接種群における 70 歳以上の割合は 5.1%にすぎず評価不十分です⁵⁾。いずれのワクチンも、75 歳を超える高齢者での有効性については今後の検討課題と考えます。

また、接種群における基礎疾患のある人の割合は、ファイザーの臨床試験で 20.9%⁶⁾、モデルナで 27.2%⁷⁾、アストラゼネカで 24.7%⁵⁾と比較的多く含まれていますが、それぞれの基礎疾患ごとの有効性の評価は十分ではなく、今後の検討が必要と考えられます。

これらの臨床試験における被接種者の人種構成は、白色人種がファイザー 83%⁶⁾、モデルナ 79%⁷⁾、アストラゼネカ 92%⁵⁾でしたが、アジア系の割合は、それぞれ 4.2%、4.3%、2.6

～5.8%にすぎません。有効性に人種差が影響する可能性も想定されますので、国内での臨床試験の結果が重要ですが、国内の COVID-19 の罹患率は海外に比べて低いため、その評価にはかなりの時間が必要と考えられます。

さらに、これらの臨床試験の観察期間は 100～150 日という短期間であるため、どのくらいの期間ワクチンによって防御免疫が維持できるかという免疫持続性についての評価がまだできていないことにも注意が必要です。

表 2 COVID-19 ワクチンの臨床試験における有効率⁵⁻⁷⁾

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	162 / 18,325	95.0 (90.3–97.6)
				2回 (21 日間隔)	(0.04%)	(0.87%)	
モデルナ	mRNA-1273	mRNA	≥18	100 µg (0.5 mL)	11 / 14,134	185 / 14,073	94.1 (89.3–96.8)
				2回 (28 日間隔)	(0.08%)	(1.31%)	
アストラゼネカ	ChAdOx1	ウイルスベクター	≥18	LD ^b /SD	3 / 1,367	30 / 1,374	90.0 (67.4–97.0)
				2回 (28 日間隔)	(0.2%)	(2.2%)	
				SD ^c /SD	27 / 4,440	71 / 4,455	
2回 (28 日間隔)	(0.6%)	(1.6%)					

^a ファイザーとモデルナは生理食塩水、アストラゼネカは髄膜炎ワクチン、^bLow dose (低用量) : 2.2×10^{10} ウイルス粒子、^cStandard dose (標準用量) : 5×10^{10} ウイルス粒子

3) 臨床試験における免疫原性

ファイザーの COVID-19 ワクチン「コミナティ筋注[®]」の添付文書に記載された国内第 I / II 相試験の免疫原性 (中和抗体価) の結果を表 3 に示します。対象者は 156 人で、接種群 116 人、対照群 40 人です。2 回目接種後のウイルスの感染性を 50% 中和する抗体価で評価しています。海外における第 I 相試験では 2 回目接種後 14 日目の中和抗体価が、18～55 歳で 163、65～85 歳で 206 でしたが¹⁰⁾、それに比べて高い中和抗体価を示しています。

わが国の臨床試験では 1 回目接種後の中和抗体価が公表されていませんが、海外で行われたファイザーのワクチンの第 I 相臨床試験では、2 回目接種時と 2 回目接種後 14 日目の抗体価が比較されています¹⁰⁾。それによると、スパイクタンパク質に結合する抗体価は、65 歳以上では、2 回目接種時と 2 回目接種後 14 日目がそれぞれ 329 U/mL と 6,014 U/mL、中和抗体価はそれぞれ 12 と 206 であり、2 回接種後に高い免疫が誘導されることが示されています。55 歳未満でも同様の違いがみられています。

表 3 国内第 I / II 相試験における免疫原性 (中和抗体価)

	人数	幾何平均中和抗体価 ^a (95%CI)	幾何平均上昇倍率 ^b (95%CI)	
接種群	全年齢	116	524.5 (459.7-598.4)	51.5 (45.2-58.7)
	20～64 歳	94	570.7 (497.6-654.5)	55.8 (48.7-63.9)
	65～85 歳	22	365.6 (254.6-525.0)	36.6 (25.5-52.5)
対照群	全年齢	40	10.6 (9.8-11.4)	1.1 (1.0-1.1)

^a2 回目接種後 1 か月、^b2 回目接種後 1 か月/1 回目接種前、CI : 信頼区間

4) 「変異株」とワクチンの効果

SARS-CoV-2 の変異速度は 24.7 塩基変異/ゲノム/年とされており、ゲノム約 3 万塩基のどこかに 2 週間に約 1 回変異が起きており、その変異によってウイルスのタンパク質を構成するアミノ酸に変化が起こることがあります¹¹⁾。とくにスパイクタンパク質の ACE2 との結合部位近くのアミノ酸配列に変化が起きると、SARS-CoV-2 の感染性（伝播性）やワクチンで誘導される抗体の中和作用に影響が出てきます。

現在、N501Y 変異（スパイクタンパク質の 501 番目のアスパラギンがチロシンに変化した変異）をもつイギリスの変異株（B.1.1.7 系統、VOC202012/01）がわが国でも広がりつつあります。この変異によって、感染力（伝播力）が 36%から 75%上昇すると推定されていますが、ファイザーのワクチンで誘導される抗体による中和作用には若干の減少がみられるものの、ワクチンの有効性には大きな影響はないとされています^{12, 13)}。

一方、わが国でも検出されている南アフリカの変異株（B.1.351 系統、VOC202012/02）とブラジルの変異株（B.1.1.28 系統、P.1）にみられる E484K 変異（484 番目のグルタミン酸がリシンに変異）は、COVID-19 回復期抗体の中和作用から回避する変異であることが報告されており、ワクチンの有効性に影響が出るのが懸念されています¹²⁾。実際に、ファイザーのワクチン 2 回接種後に誘導される抗体の中和活性は、E484K 変異をもつ SARS-CoV-2 では幾何平均で 3.4 倍劣る（3.4 分の 1 に低下する）ことが報告されています¹⁴⁾。

また、国内では E484K 変異を有する新たな B.1.1.316 系統の株（起源国不明）が、空港検疫で 2 件、関東全域の 91 件から検出されており（2021/2/12 現在）¹⁵⁾、今後の感染拡大に注意するとともに、ワクチンの有効性の監視が重要です。

4. ワクチンの安全性

1) 有害事象と副反応

ワクチンの短期的な安全性は、臨床試験において接種群と対照群における有害事象（adverse event）の頻度を比較することで評価します。有害事象とは、ワクチン接種後に起こる健康上不利益なことですが、接種後にみられた有害事象がすべてワクチンによるものとは限りません。対照群に比べて、接種群で統計学的に有意に高い頻度で有害事象がみられた場合に、ワクチンによる副反応（adverse reaction）の可能性が高くなります。

ワクチンの副反応とは、ワクチン自体によって誘導された健康上不利益なことまたはそれが疑われるものですが、副反応がまったくないワクチンはありません。接種部位には腫脹や痛みなど何らかの局所反応が必ずみられますし、一定の頻度で発熱や倦怠感などの全身症状も一過性にみられます。ごくまれに、接種直後のアナフィラキシーショックなどの重篤な健康被害も発生します。

COVID-19 ワクチンとして開発されているワクチン、とくに mRNA は分解されやすく長期間細胞内に残存することはないとされており、またヒトの染色体に組み込まれることはありませんので、比較的安全性は高いことが予想されます。しかしながら、mRNA を今後繰り返し投与する場合の安全性や LNP に含まれる脂質の長期的な安全性はまだ明らかになっていません。いずれの COVID-19 ワクチンもヒトでは初めての試みですので、どのような副反応がどのくらいの頻度でみられるのかを理解し、接種後の健康状態をよく観察しておくことが重要です。

2) 海外の臨床試験における有害事象

3つのCOVID-19ワクチンの、海外の臨床試験における1回目接種後の有害事象の頻度を表4に、2回目接種後の有害事象の頻度を表5に、それぞれ年齢別に示します^{6,7,16)}。

局所反応では、mRNAワクチンの疼痛(痛み)の頻度が70~80%台と高いことがわかります。疼痛の中でも、ファイザーのワクチンでは、活動に支障が出る中等度以上の疼痛が、1回目接種後の約30%、2回目接種後の約15%に、日常生活を妨げる重度の疼痛が、1回目で0.7%、2回目で0.9%報告されています⁶⁾。疼痛の70~80%という頻度は、成人における不活化インフルエンザワクチン接種時の頻度10~22%¹⁷⁾に比べてはるかに高く、比較的接種部位の疼痛が強いとされている23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)の58.3%、13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)の68.2%と比べて同等もしくはそれ以上です¹⁸⁾。アストラゼネカのウイルスベクターワクチンでも若年者群で疼痛の頻度が高くなっています。なおこの接種後の疼痛は接種数時間後から翌日にかけてみられるもので、1~2日間ほどで軽快します。注射の際の痛みは軽微と思われます。

mRNAワクチンでは、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。不活化インフルエンザワクチン、PPSV23、PCV13の発熱の頻度は、それぞれ1~2%¹⁷⁾、1.6%、4.2%¹⁸⁾ですので、mRNAワクチンでは注意が必要です。アストラゼネカのウイルスベクターワクチン接種後の発熱は、18~55歳群の1回目で24.5%であった以外はみられませんでした。

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%⁶⁾、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⁷⁾。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⁵⁾。

これらの臨床試験の被接種者は白色人種がほとんどで、アジア系の割合が少ないため、人種による副反応の頻度の違いがあることを前提に、国内での被接種者の安全性の確認が欠かせません。

さらに、これらの臨床試験における75歳以上の割合は、ファイザー0.4%⁶⁾、モデルナ0.5%¹⁹⁾であり、アストラゼネカの臨床試験でも70歳以上が5.1%⁵⁾にすぎず、70歳以上の高齢者への接種の安全性も十分確認されているとは言えません。またさまざまな基礎疾患のある方も臨床試験での被接種者に含まれているとは言え、その数は十分ではありませんので、今後さらに基礎疾患ごとの安全性を検討する必要があります。

しかしながら、海外で高齢者や基礎疾患のある方にも接種が進んでいる中、現在のところ死亡につながるなどの重篤な有害事象は問題になっておらず、COVID-19に罹患して重症化するリスクに比べるとワクチンの副反応のリスクは小さいと考えます。

表4 COVID-19 ワクチンの臨床試験における1回目接種後の有害事象の頻度^{6, 7, 16)}

ワクチン		ファイザー BNT162b2		モデルナ mRNA-1273		アストラゼネカ ChAdOx1		
種類		mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
年齢群 (歳)		16~55	56~	18~64	65~	18~55	56~69	70~
局所反応	疼痛	83% (14%)	71% (9%)	86.9% (19.1%)	74.0% (12.8%)	61.2%	43.3%	20.4%
	発赤	5% (1%)	5% (1%)	3.0% (0.4%)	2.3% (0.5%)	0%	0%	2.0%
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	6.7% (0.3%)	4.4% (0.5%)	0%	0%	4.1%
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	4% (1%)	1% (0%)	0.9% (0.3%)	0.3% (0.2%)	24.5%	0%	0%
	倦怠感	47% (33%)	34% (23%)	38.5% (28.8%)	33.3% (22.7%)	75.5%	50.0%	40.8%
	頭痛	42% (34%)	25% (18%)	35.4% (29.0%)	24.5% (19.3%)	65.3%	50.0%	40.8%
	悪寒	14% (6%)	6% (3%)	9.2% (6.4%)	5.4% (4.0%)	34.7%	10.0%	4.0%
	嘔吐・嘔気 ^a	1% (1%)	0% (1%)	9.4% (8.0%)	5.2% (4.4%)	26.5%	13.3%	8.2%
	筋肉痛	21% (11%)	14% (8%)	23.7% (14.3%)	19.8% (11.8%)	53.1%	36.7%	18.4%
	関節痛	11% (6%)	9% (6%)	16.6% (11.6%)	16.4% (12.2%)	32.7%	16.7%	14.3%

()内は対照群における頻度。アストラゼネカ ChAdOx1については、第Ⅲ相臨床試験での安全性に関する数値情報が公開されておらず、第Ⅰ/Ⅱ相のものを用いたため標準用量の接種群だけの頻度を示す。^aファイザーBNT162b2では嘔吐のみ。

表5 COVID-19 ワクチンの臨床試験における2回目接種後の有害事象の頻度^{6, 7, 16)}

ワクチン		ファイザー BNT162b2		モデルナ mRNA-1273		アストラゼネカ ChAdOx1		
種類		mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
年齢群 (歳)		16~55	56~	18~64	65~	18~55	56~69	70~
局所反応	疼痛	78% (12%)	66% (8%)	89.9% (18.7%)	83.2% (12.0%)	49.0%	34.5%	10.2%
	発赤	6% (1%)	7% (1%)	8.9% (0.4%)	7.5% (0.4%)	2.0%	0%	2.0%
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	12.6% (0.3%)	10.8% (0.4%)	0%	0%	4.1%
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	16% (0%)	11% (0%)	17.4% (0.4%)	10.0% (0.1%)	0%	0%	0%
	倦怠感	59% (23%)	51% (17%)	67.6% (24.6%)	58.3% (19.6%)	55.1%	41.4%	32.7%
	頭痛	52% (24%)	39% (14%)	62.8% (25.3%)	46.2% (17.8%)	30.6%	34.5%	20.4%
	悪寒	35% (4%)	23% (3%)	48.6% (6.0%)	30.9% (4.1%)	14.3%	10.3%	0%
	嘔吐・嘔気 ^a	2% (1%)	1% (0%)	21.4% (7.3%)	11.8% (3.6%)	8.2%	20.7%	6.1%
	筋肉痛	37% (8%)	29% (5%)	61.6% (12.9%)	47.1% (10.9%)	34.7%	24.1%	18.4%
	関節痛	22% (5%)	19% (4%)	45.5% (10.7%)	35.0% (10.9%)	6.1%	17.2%	8.2%

()内は対照群における頻度。アストラゼネカ ChAdOx1については、第Ⅲ相臨床試験での安全性に関する数値情報が公開されておらず、第Ⅰ/Ⅱ相のものを用いたため標準用量の接種群だけの頻度を示す。^aファイザーBNT162b2では嘔吐のみ。

3) わが国での臨床試験における有害事象

ファイザーの COVID-19 ワクチン「コミナティ筋注[®]」の添付文書^{20, 21)}に記載された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の1回目接種後の有害事象を表6に、2回目接種後の有害事象を表7に示します。対象者は160人で、接種群119人、対照群41人です。海外での臨床試験の結果と

比べて、局所の疼痛、疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛はほぼ同等ですが、悪寒の頻度がやや高くなっています。発熱は、海外では 38℃以上を対象としていましたが、国内臨床試験では 37.5℃以上を対象としているため 1 回目が 10%、2 回目が 16%ほど高い頻度でしたが、発熱者のほぼ半数を 37.5~37.9℃の発熱が占めているため²¹⁾、38℃以上の割合は海外の結果と大きな違いはありません。

表 6 国内第 I / II 相試験の 1 回目接種後の有害事象

有害事象	接種群		対照群	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
注射部位疼痛	86.6%	1.7%	2.4%	0%
疲労	40.3%	0.8%	9.8%	0%
頭痛	32.8%	0.8%	14.6%	0%
筋肉痛	14.3%	0%	2.4%	0%
悪寒	25.2%	0.8%	4.9%	0%
関節痛	14.3%	0.8%	4.9%	0%
発熱 (37.5℃以上)	14.3%	0%	0%	0%

Grade 3：高度（日常活動を妨げる程度）、発熱は 38.9℃以上

表 7 国内第 I / II 相試験の 2 回目接種後の有害事象

有害事象	接種群		対照群	
	全体	Grade 3 以上	全体	Grade 3 以上
注射部位疼痛	79.3%	1.7%	0%	0%
疲労	60.3%	3.4%	2.4%	0%
頭痛	44.0%	1.7%	12.2%	0%
筋肉痛	16.4%	0%	0%	0%
悪寒	45.7%	1.7%	2.4%	0%
関節痛	25.0%	0.9%	0%	0%
発熱 (37.5℃以上)	32.8%	0.9%	0%	0%

Grade 3：高度（日常活動を妨げる程度）、発熱は 38.9℃以上

4) mRNA ワクチンによるアナフィラキシー

海外で mRNA ワクチンの接種が進む中で、1 回目接種直後のアナフィラキシーの報告が比較的多くみられました。米国での当初の調査では、100 万接種あたりのアナフィラキシーの頻度が、ファイザーのワクチンで 11.1²²⁾、モデルナのワクチンで 2.5²³⁾と、すべてのワクチンでの 1.31²⁴⁾に比べて高くなっています。両ワクチンのアナフィラキシーに関する報告をまとめると、女性が 94.5%を占め、アナフィラキシーの既往をもつ方の割合は 38.7%、接種後 15 分以内に 77.4%、30 分以内に 87.1%が発症しています^{22, 23)}。アナフィラキシーの症状は、ほとんどが皮膚症状と呼吸器症状を伴うもので、アナフィラキシーショックを疑わせる血圧低下は 1 例のみでした。なお、その後の米国の調査で、アナフィラキシーの頻度は

両ワクチン合わせて 100 万接種あたり 4.5 とされています²⁵⁾。

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²⁶⁾。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方ではとくに注意が必要です。

5) 米国での接種開始後の安全性調査

2021 年 2 月 19 日に米国でのファイザーワクチンの 1 回目と 2 回目、モデルナワクチンの 1 回目の安全性調査の結果が発表されています²⁵⁾。観察期間中にのべ約 138 万回接種され、受動的なサーベイランスシステムである VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) には、6,994 例の報告がありました。そのうち頻度の高い有害事象は、頭痛 22.4%、倦怠感 16.5%、めまい 16.5%、悪寒 14.9%、嘔気 14.8%でした。このうち重篤な有害事象が 9.2%にみられ、死亡が 1.6%報告されています。死亡は高齢者施設の被接種者に多くみられていますが、ワクチンと明らかに関連がある事例はありませんでした。

COVID-19 ワクチン用の能動的なサーベイランスシステムである v-safe による調査結果を表 8 に示します。臨床試験における安全性のデータほぼ同じ結果であり、ファイザーのワクチンでは 2 回目の接種で有害事象の頻度が高くなっています。

表 8 米国の v-safe による COVID-19 mRNA ワクチンの安全性調査

有害事象	有害事象の割合 (%)			
	両ワクチン		ファイザー	
	接種後 0~7 日	1 回目接種後 1 日	2 回目接種後 1 日	1 回目接種後 1 日
注射部位の疼痛	70.9	72.9	79.3	78.1
注射部位の腫脹	10.8	6.2	8.6	12.6
発熱 (38℃以上)	11.4	5.8	29.2	8.2
倦怠感	33.5	21.9	53.5	25.1
頭痛	29.5	17.5	43.4	19.9
筋肉痛	22.9	14.7	47.2	18.3
悪寒	11.6	5.5	30.6	8.4
関節痛	10.4	5.3	23.5	7.3
嘔気	8.9	4.2	14.0	5.5

2020 年 12 月 14 日~2021 年 1 月 13 日の 1,602,065 接種を対象

6) 長期的な有害事象の観察の必要性

これまでの海外の COVID-19 ワクチン臨床試験での被接種者数は、数千人から数万人台であり、国内では 160 人です。対象者数が限られるため、数万人に 1 人というごくまれな健康被害については見逃される可能性があります。新しく導入されるワクチンについては、数百万人規模に接種されたのちに新たな副反応が判明することも考えられます。数年にわたる長期的な有害事象の観察が重要です。

また、ワクチンによる直接的な副反応とは言えませんが、接種を受けた人が標的とした病

原体による病気を発症した場合に、接種を受けていない人よりも症状が増悪するワクチン関連疾患増悪（vaccine-associated enhanced disease, VAED）という現象にも注意が必要です²⁷⁾。過去には、RS ウイルスワクチンや不活化麻疹ワクチン導入時に実際にみられています。またデング熱ワクチンでは、ワクチンによって誘導された抗体によって感染が増強する抗体依存性増強（antibody-dependent enhancement, ADE）という現象の可能性が疑われ、9歳未満では接種が中止されています²⁷⁾。COVID-19と同じコロナウイルスが原因であるSARS（重症急性呼吸器症候群）やMERS（中東呼吸器症候群）のワクチンの動物実験でも、一部にVAEDを示す結果がみられています²⁸⁾。COVID-19ワクチンの動物実験や臨床試験では、これまでのところVAEDを示唆する証拠は報告されていませんが、将来的に注意深い観察が必要です。なお、ファイザーのmRNAワクチンをアカゲザルに2回接種し、SARS-CoV-2を曝露させた実験でも、接種群ではVAEDは出現せず、またVAEDやADEに関連するとされているTh2優位型の免疫誘導もみられませんでした²⁹⁾。

5. 国内での接種の方向性

1) 予防接種法の改正

12月2日に国会で可決された予防接種法の改正で、COVID-19ワクチンの接種類型は臨時接種となり、国が接種を勧奨するとともに、国民には努力義務が課せられることになりました。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になると考えます。なお今回の改正では、有効性や安全性が十分に確認できない場合は努力義務を適用しない規定が盛り込まれており、安全性のデータが十分ではない妊婦には努力義務は適用されません。

2) 優先接種対象者

国は、重症化リスクの大きさと医療提供体制の確保等を踏まえ、①医療従事者等への接種、②65歳以上の高齢者、③高齢者以外で基礎疾患を有する者、および高齢者施設等（障害者施設等を含む）の従事者の順番で接種を進める予定にしています。なお、高齢者施設の従事者については、入所者と一緒に接種することも可能になる見込みです。

医療従事者等の範囲を表9に、基礎疾患を有する者の範囲を表10に示します。

表9 優先接種の対象となる医療従事者等の範囲

① 病院、診療所において、COVID-19患者*に頻繁に接する機会のある医師その他の職員
② 薬局においてCOVID-19患者に頻繁に接する機会のある薬剤師その他の職員
③ COVID-19患者を搬送する救急隊員等、海上保安庁職員、自衛隊職員
④ 自治体等のCOVID-19対策業務においてCOVID-19患者に頻繁に接する業務を行う者

*COVID-19患者は疑い例を含む

表 10 優先接種の対象となる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（治療中の悪性腫瘍を含む）
- 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

2. 基準（BMI 30 以上）を満たす肥満の方

BMI (Body Mass Index) : 体重 kg ÷ (身長 m)²、身長 160cm の方で体重 77kg 以上の場合に BMI が 30 を超えます。

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 にかかりにくいという報告³⁰⁾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³¹⁾、中等度から重症の場合は接種が推奨されると考えます。

高血圧は COVID-19 重症化のリスク因子とされていますが、他の心疾患や糖尿病、慢性腎疾患などの複合的な結果であり、さらに 65 歳未満では高血圧自体が明確なリスク因子であるとは限らないため、軽症の場合は必ずしも接種を優先する必要はないと思われます。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という報告³²⁾があるため、接種が奨められません。

妊婦については、「妊婦および胎児・出生時への安全性」が確認されていないため、現時点では優先接種対象者には含まれていません。国内外の臨床試験において「妊婦等への安全性」が一定の水準で確認された時点で再検討すべきと考えます。なお、日本産婦人科感染症学会と日本産科婦人科学会は、「流行拡大の現状を踏まえて、妊婦をワクチン接種対象から除外することはしない」としており、「感染リスクが高い医療従事者、重症化リスクがある可能性がある肥満や糖尿病など基礎疾患を合併している方は、ワクチン接種を考慮する」と提言しています³³⁾。

小児科領域の慢性疾患は、16 歳未満を対象とした COVID-19 ワクチンの臨床試験が実施されておらず、安全性が確認されていないため、今回は対象には含まれていません。ただし、小児でも慢性疾患患者は重症化リスクが高いため、このような小児の周りの方(例:

小児医療関係者や施設職員等)への接種は検討が必要です。今後国内外の臨床試験で小児への安全性が確認された場合は再検討が必要です。

3) 接種体制の確保

医療関係者への接種は所属する医療機関などで行われますが、国内外の臨床試験での有害事象発生率をみると、接種後1～2日間は出勤できない職員が一定の割合で見られることが予想されます。接種人数を限定して段階的に実施するなど配慮が必要です。

高齢者や基礎疾患のある方の接種は、市町村からの文書(接種クーポン券)などによる通知が計画されており、それに基づいて医療機関や市町村設置会場で接種が行われます。市町村設置会場での集団接種は最近では実施されておらず、実施体制をあらためて確認し、特にアナフィラキシーへの緊急対応ができる薬剤の準備等、医療体制整備が欠かせません。薬剤やワクチンによる重度のアレルギー既往のある方は30分間、それ以外の方でも少なくとも15分間の待機が必要です。

また血管迷走神経反射による失神は、筋肉内注射では起こりやすいため、接種後の健康観察ができる体制や発生した時に臥床するベッドやソファの準備など、事前の準備が求められます。

mRNAはRNA分解酵素で壊れやすく、ファイザーのmRNAワクチンの保管にはマイナス60～80℃の冷凍庫が必要であり、輸送にもドライアイスを用います。モデルナのmRNAワクチンも長期の保管にはマイナス15～25℃の冷凍庫が必要です。このように、ワクチンの品質管理のためにもこれまでにはない準備が必要となります。なお、アストラゼネカのウイルスベクターワクチンは、これまでのワクチンと同様に冷蔵保管でかまいません。

6. 筋肉内注射に関する注意点

現在接種可能なCOVID-19ワクチンは筋肉内注射で投与するため、筋肉内注射の手技について接種者をはじめ医療従事者はあらかじめ熟知しておくことが必要です。筋肉内注射に関する注意事項については、わが国では小児を対象とした日本小児科学会の資料³⁴⁾、海外では成人も含めた米国CDCの資料^{35,36)}が参考になります。

1) 接種部位と接種方法

接種部位は上腕外側三角筋中央部で、一般的には成人では肩峰から約5cm(3横指)下とされています。一方、肩峰から4cmまでの高さには三角筋下滑液包があり、また腋窩神経等も存在するため、それより下方の腋窩ひだの上縁の高さのほうが望ましいという意見もあります。

標準的には22～25G、長さ25mmの注射針で、皮膚面に90度の角度で注射します。針の長さはやせた人では16mm、体重70kg以上では32～38mmのものも使用できます。ワクチンに含まれるmRNAはおもに筋肉細胞でタンパク質に翻訳されるため、筋肉内に確実に到達するよう針の長さには注意が必要です。体格によっては筋肉の厚さが薄く、長すぎる針の場合は骨膜損傷や三角筋下滑液包炎を起こすおそれがあります。

一般的に筋肉内注射は、1歳未満の小児では大腿前外側部への接種が推奨され、2歳未満の小児でも同部位の接種が可能ですが、成人では行われていません。COVID-19ワクチン

の臨床試験ではすべて三角筋外側中央部に接種されていますので、その他の部位への接種の有効性については検証されていません。臀部への接種は、坐骨神経損傷の可能性があることと皮下脂肪のために筋肉内に針が届かない懸念もあることから推奨されていません。

また、上腕外側三角筋中央部には大きな血管は存在しないため、あえて内筒を引いて血液の逆流を確認する必要はないとされています³⁴⁾。米国 CDC はむしろ、シリンジの吸引は痛みを誘発するためすべきではないと注意しています³⁷⁾。

接種する腕は、接種部位の疼痛に備えて、利き手ではない側に接種することが望まれます。ファイザーの臨床試験のプロトコール⁶⁾では、接種は利き手ではない腕に接種することになっていましたので、2回目の接種も1回目と同側が望ましいと考えられます。ただし、1回目の接種部位に著明な局所反応を認めた場合、2回目は反対側に接種することも可能と思われれます。

接種後は注射部位を揉む必要はありません。LNP に包まれた mRNA は振動などの刺激に対する安定性が十分保証されていないため、不必要な刺激は避けることが望まれます。

2) 接種時の感染対策

接種者は、マスクを着用するとともに、被接種者ごとに接種前後の消毒用アルコールによる手指衛生が必要です。手袋の着用は、わが国の職業感染制御研究会の手引きでは着用が推奨されていますが³⁸⁾、米国 CDC のいわゆる Pink book では、ワクチン接種では体液・血液に曝露するおそれが低いため必ずしも必須ではないとされています³⁷⁾。なお、手袋を着用する場合は被接種者ごとに交換が必要であり、手袋着用前と脱いだ後に手指消毒が必須です。

3) 接種後の発熱・疼痛に対する対応

接種後の発熱や疼痛に対してアセトアミノフェンや非ステロイド性解熱鎮痛薬を使用することは可能です。ただし、発熱・疼痛の出現する前にあらかじめ内服しておくことは望ましくありません。解熱鎮痛薬をあらかじめ使用することでワクチンの免疫原性が低下するという報告もあり³⁹⁾、解熱鎮痛薬の投与が免疫原性に影響を与える可能性には注意が必要です。接種後の発熱や疼痛は一過性のものであり、ワクチンによって免疫が誘導されていることを示す症状であることを理解してもらうことが重要です。

終わりに

ワクチンも他の薬剤と同様にゼロリスクはあり得ません。病気を予防するという利益と副反応のリスクを比較して、利益がリスクを大きく上回る場合に接種が推奨されます。国が奨めるから接種するというのではなく、国民一人一人がその利益とリスクを正しく評価して、接種するかどうかを自分で判断することが必要です。そのための正しい情報を適切な発信源から得ることが重要であり、国や地方公共団体および医療従事者はそのための情報発信とリスクコミュニケーションに心がける必要があると考えます。

現在までの情報では、mRNA を用いた COVID-19 ワクチンの有効性は高く、副反応も一過性のものに限られ、アナフィラキシー以外には重篤な健康被害はみられていません。長期的な有効性や安全性の点でまだ不明な点がありますが、わが国においてもわが国で承認さ

れた COVID-19 ワクチンを接種することが望まれます。

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。発症しなくても感染し無症状病原体保有者として人に広げる可能性もあります。またワクチンの効果がどのくらい続くかも不明です。COVID-19 の蔓延状況が改善するまでは、マスク、手洗い等の基本的な感染対策は維持しなければなりません。

COVID-19 の終息に向けて、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。また、さらに有効で安全なワクチンが国内でも開発され、利用されることが期待されます。

参考文献

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 Dec 21, 2020.
2. 位高啓史, *et al.* 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.
3. Versteeg L, *et al.* Enlisting the mRNA Vaccine Platform to Combat Parasitic Infections. *Vaccines (Basel)* 7(4), 2019. doi: 10.3390/vaccines7040122
4. Rauch S, *et al.* New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol* 9:1963, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01963
5. Voysey M, *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*, 2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1
6. Polack FP, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
7. Baden LR, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 384(5):403-416, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
8. FDA. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/139638/download>. Accessed Dec 21, 2020.
9. Seki Y, *et al.* Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother* 23(9):615-620, 2017. doi: 10.1016/j.jiac.2017.06.004
10. Walsh EE, *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 383(25):2439-2450, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2027906
11. 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター. 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のゲノム分子疫学調査 (2020年10月26日現在). *IASR* 42:14-17, 2021.
12. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update as of 14 February 2021. file:///C:/Users/Junichiro_Nishi/Downloads/20210216_Weekly_Epi_Update_27.pdf. Accessed Feb 21, 2021.
13. Muik A, *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*, 2021. doi: 10.1126/science.abg6105

14. Jangra S, *et al.* The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. medRxiv, 2021. doi: 10.1101/2021.01.26.21250543
15. 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター. 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 Spike タンパク質 E484K 変異を有する B.1.1.316 系統の国内流入 (2021 年 2 月 2 日現在) . IASR 2021/2/19 速報, 2021.
16. Ramasamy MN, *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet 396(10267):1979-1993, 2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32466-1
17. Cowling BJ, *et al.* Comparative Immunogenicity of Several Enhanced Influenza Vaccine Options for Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. Clin Infect Dis 71(7):1704-1714, 2020. doi: 10.1093/cid/ciz1034
18. Greenberg RN, *et al.* Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. Vaccine 32(20):2364-2374, 2014. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002
19. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting: Moderna COVID-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/media/144434/download>. Published 2020. Accessed Dec 20, 2020.
20. コミナティ筋注 添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341DA1025_1_01/?view=frame&style=XML&lang=ja. Accessed Feb 17, 2021.
21. 第 51 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、令和 2 年度第 11 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) (厚生労働省) 資料. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00015.html. Accessed Feb 17, 2021.
22. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70(2):46-51, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1
23. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70(4):125-129, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1
24. McNeil MM, *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol 137(3):868-878, 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048
25. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70, 2021.
26. Turner PJ, *et al.* Covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. World Allergy Organ J:100517, 2021. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517

27. Haynes BF, *et al.* Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med* 12(568), 2020. doi: 10.1126/scitranslmed.abe0948
28. Liu L, *et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 4(4), 2019. doi: 10.1172/jci.insight.123158
29. Vogel AB, *et al.* Immunogenic BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature*, 2021. doi: 10.1038/s41586-021-03275-y
30. Green I, *et al.* COVID-19 susceptibility in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.020
31. CDC. COVID-19: People with Certain Medical Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed Dec 21, 2020.
32. Chu Y, *et al.* Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 25(1):64, 2020. doi: 10.1186/s40001-020-00464-9
33. 日本産婦人科感染症学会、日本産科婦人科学会. COVID-19 ワクチン接種を考慮する妊婦さんならびに妊娠を希望する方へ http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210127_COVID19.pdf. Accessed Feb 20, 2021.
34. 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂版) . http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/201908_kinnnikunaisesshu.pdf. Accessed Feb 20, 2021.
35. CDC. Vaccine Administration: Intramuscular (IM) Injection Children 7 through 18 years of age. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/downloads/IM-Injection-children.pdf>. Accessed Feb 20, 2021.
36. CDC. Vaccine Administration: Intramuscular (IM) Injection Adults 19 years of age and older. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/downloads/IM-Injection-adult.pdf>. Accessed Feb 20, 2021.
37. CDC. Vaccine Administration in *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (Pink Book) Chapter 6.* <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>. Accessed Feb 20, 2021.
38. 一般社団法人職業感染制御研究会. 予防接種 (筋肉注射) における個人防護具の使い方 (初版) . http://jrgoicp.umin.ac.jp/ppewg/im/ppeguide_imvaccine_v1.pdf. Accessed Feb 21, 2021.
39. Prymula R, *et al.* Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 374(9698):1339-1350, 2009. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61208-3

修正履歴

第1版 2020年12月28日

第2版 2021年2月26日

2021年2月26日

一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会

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

*委員長

利益相反自己申告

- ・西順一郎は、塩野義製薬株式会社、ファイザー株式会社から講演料を受けている。
- ・岩田 敏は、アステラス製薬株式会社、MSD 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、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、MSD 株式会社、サノフィ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、ジャパンワクチン株式会社、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。
- ・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、大正富山医薬品株式会社、ファイザー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、多屋馨子は申告すべきものなし。