

第 45 回厚生科学審議会予防接種・ ワクチン分科会	参考資料 2
2023(令和 5)年 3 月 7 日	

新型コロナウイルスワクチンに関する資料

国立感染症研究所

令和 5 年 1 月 23 日

目次

I. はじめに	p.3
II. これまでの国内の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の疫学	p.4
III. 各種新型コロナワクチンの有効性、安全性に関する知見	
1. 12歳以上に対するワクチンの有効性、安全性のまとめ	p.12
1) 初回免疫	p.13
(1) 有効性の評価	
(2) 安全性の評価	
2) 追加免疫	p. 15
(1) 有効性の評価	
(2) 安全性の評価	
2. 5～11歳に対するワクチンの有効性、安全性のまとめ	p.27
1) 初回免疫	p.27
(1) 有効性の評価	
(2) 安全性の評価	
2) 追加免疫	p.34
(1) 有効性の評価	
(2) 安全性の評価	
3. 6カ月～4歳に対するワクチンの有効性、安全性のまとめ	p. 39
1) 初回免疫	p.39
(1) 有効性の評価	
(2) 安全性の評価	
4. オミクロン株対応2価ワクチンの有効性、安全性のまとめ	p. 44
1) ファイザー社・モデルナ社両者ワクチンを含む検討	p. 44
(1) 有効性の評価	
(2) 安全性の評価	
2) ファイザー社ワクチン	p. 53
(1) 有効性の評価	
(2) 安全性の評価	
3) モデルナ社ワクチン	p. 58
(1) 有効性の評価	
(2) 安全性の評価	
IV. 交接種の有効性、安全性のまとめ	p. 63
V. 同時接種の有効性、安全性のまとめ	p. 71
VI. 参考文献	p. 77

I. はじめに

新型コロナウイルス感染症の感染終息は、2022年12月現在まだ見えない状況にある。2019年12月に中華人民共和国（以下中国）・武漢市から報告された当時原因不明の感染症は、いまや世界中に広がり、死亡者、重症者を含む多数の感染者が報告されている。

新型コロナウイルス感染症のワクチンについては、早期の実用化を目指し、国内・海外で多数の研究や開発が、通常より早いペースで進められ、現在では、世界中で複数のワクチンが承認され、接種されている。日本では、令和3年2月14日に最初の新型コロナワクチンが薬事承認され、同月17日から臨時接種として開始されている。その後複数のワクチンが国内で承認され、接種が進められている。

本稿は、2022年12月31日（一部それ以降）に発表された新型コロナワクチンに関する論文・資料等から、国内で承認されているワクチンについて重要と思われるエビデンスを含むものを選び、まとめている。今後の新型コロナワクチンの法的位置づけ、接種方法等の議論におけるたたき台として、本稿が参考になれば幸いである。

令和5年1月23日
国立感染症研究所

略語；

- ・ COVID-19； coronavirus disease 2019
- ・ SARS-CoV-2； severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- ・ 95%CI； 95% confidence interval（信頼区間）
- ・ GMT； geometric mean titer（幾何抗体価）
- ・ GMR； geometric mean ratio（幾何平均比）

II. これまでの国内の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の疫学

1. 全体像－患者総数や延べ重症者、入院患者、死者数など

日本では 2020 年 1 月 15 日に中国武漢市に滞在歴がある肺炎の患者が COVID-19 国内初症例として報告された。その後クルーズ船（ダイヤモンド・プリンセス号）や武漢市からの帰国者の感染者が報告され、翌 3 月には欧米などでの感染が疑われる患者の報告が増加し、その後 4 月上旬をピークに流行が認められた（いわゆる第 1 波）。次いで 6 月中旬から大都市を中心に 20～30 代の患者が増加し、8 月上旬をピークとしたいわゆる第 2 波、2021 年 1 月上旬（いわゆる第 3 波）、5 月上旬（アルファ株中心のいわゆる第 4 波）、8 月下旬（デルタ株中心のいわゆる第 5 波）、2022 年 2 月上旬（オミクロン株 BA.1、BA.2 系統中心のいわゆる第 6 波）、7 月下旬（オミクロン株 BA.5 系統中心）をそれぞれピークとする流行が発生した。令和 4 年 12 月 31 日 0:00 現在、国内での新型コロナウイルス感染症の感染者は 29,212,535 名（うち、空港・海港検疫事例 22,672 名）、死亡者は 57,266 名が確認されている（図 II-1）¹。

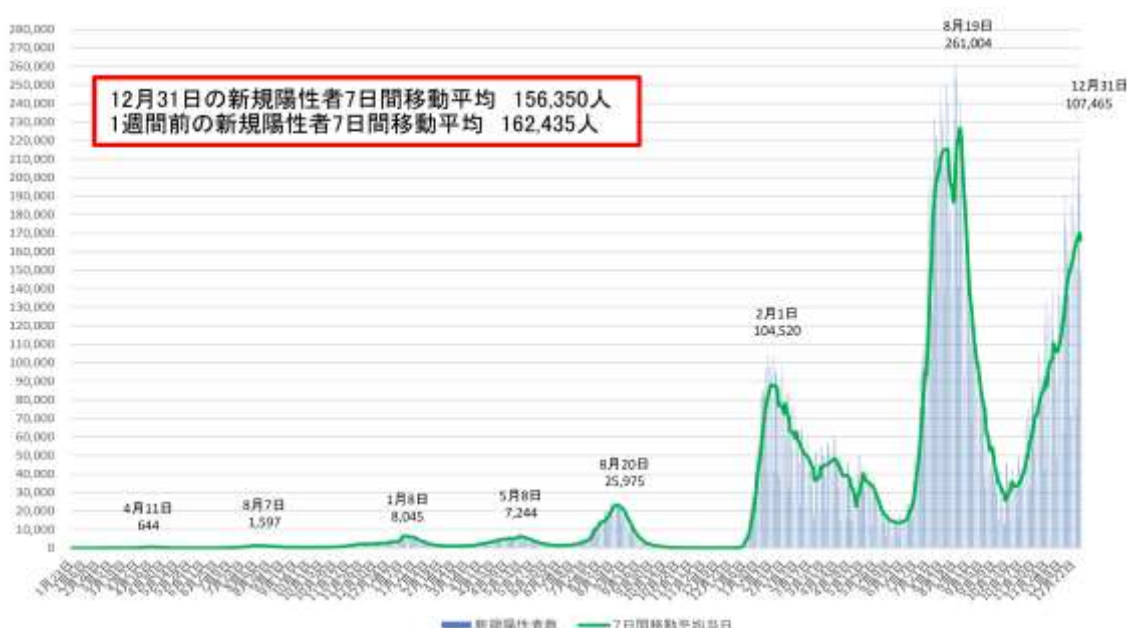


図 II-1. 新型コロナウイルス感染症の国内発生動向（令和 4 年 12 月 31 日）

感染状況には地域差があるが、オミクロン株 BA.5 系統が主流となっているが、BQ.1 系統や XBB 系統などのオミクロン株の亜系統は、より免疫逃避能があるとされ、海外で感染者数増加の優位性が指摘されている。特に BQ.1 系統は国内で割合が増加しつつ

る。また、高齢者施設と医療機関の集団感染も増加傾向にあり、感染者数が増加した地域での重症者や死亡者数の増加がみられる²。この傾向は小児においても同様で、オミクロン株流行後新規感染者数が増加し、痙攣、意識障害、急性脳炎・脳症、クループ症候群を呈する小児重症患者が増え、基礎疾患のない生来健康であった小児の死亡例も増えてきている³⁻⁵。

2. 各波の状況—第1-7波までの様子⁶

国立感染症研究所が自治体の公表する COVID-19 関連情報を集計したデータ、ならびに HER-SYS に報告されたデータによる診断日に基づいた症例数と 2020 年の国勢調査を基準人口とした年齢調整を実施した各波の比較を行っている。それによると、対象観察期間（2020 年第 3 週～2022 年第 26 週）に報告された 9,299,477 例のうち、99%以上で性別と年齢層が判明しており、全体では、性別は男性 50.5%、女性 49.2%、年齢別では 20 代が 17.6%で最も多く、次いで 30 代、40 代となっていた。流行波別にみると、対象観察期間の報告数全体の 78.5%が第 6 波に含まれていた（表 II-1）。

表 II-1. 2020 年第 3 週～2022 年第 26 週までに報告された新型コロナウイルス感染症の性別年齢別報告数、人口 10 万人あたりの報告数、年齢調整性差比

表. 2020年第3週～2022年第26週までに報告された新型コロナウイルス感染症の性別年齢別報告数、人口10万人あたりの報告数、年齢調整性比（女性に対する男性の比）

属性	全期間	流行波別											
		第1波 2020年第12週 ～2020年第20週		第2波 2020年第26週 ～2020年第30週		第3波 2020年第44週 ～2021年第6週		第4波 2021年第10週 ～2021年第24週		第5波 2021年第30週 ～2021年第34週		第6波 2021年第15週 ～2022年第24週	
性別	n %	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比
男	4,692,616 50.5	8,181 64.5		26,732 58.9		181,582 63.1		190,067 63.7		486,876 65.3		3,614,753 49.5	
女	4,578,779 49.2	6,705 64.8	1.22	27,515 43.1	1.30	160,026 46.8	1.13	163,422 46.2	1.16	391,839 44.5	1.38	3,661,272 50.2	0.99
不明	28,082 0.3	96 0.0		660 1.0		849 0.2		613 0.2		1,764 0.2		23,369 0.3	
年齢	n %	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比	n %	年齢調整 性比
10歳未満	1,369,315 14.7	237 1.6	2.5	1,713 2.7	17.7	10,686 3.1	119.7	14,439 4.1	153.2	64,017 7.3	679.1	1,228,646 16.8	13,035.3
10代	1,377,066 14.8	379 2.5	3.3	3,705 5.8	33.4	23,757 6.9	214.4	30,727 8.7	281	116,518 12.6	1,016.5	1,159,220 15.9	10,599.1
20代	1,634,106 17.6	2,405 16.7	19.6	19,541 30.0	133.8	70,526 20.6	552.2	80,156 22.6	634	237,442 27.0	1,878.1	1,164,276 16.0	9,208.9
30代	1,482,240 16.9	2,279 15.2	16.0	11,343 17.8	79.8	50,107 14.6	352.5	52,590 14.8	377.5	155,100 17.8	1,115.1	1,154,825 15.8	8,301.2
40代	1,408,817 15.2	2,368 13.8	12.9	8,794 13.0	47.5	49,791 14.0	271.4	52,756 14.9	294.7	142,808 16.2	739	1,100,811 15.1	6,148.9
50代	877,743 9.4	2,465 16.5	14.8	7,258 11.4	43.5	46,691 13.6	290.0	46,030 13.0	259.5	101,881 11.6	596.6	439,193 8.8	3,743
60代	667,431 7.0	1,637 10.9	10.4	4,332 6.8	27.6	39,539 9.0	195.6	39,248 8.3	191.7	34,795 4.0	229	347,165 4.8	2,275
70代	334,329 3.6	1,447 9.7	8.9	3,647 5.8	21.8	28,439 8.3	174.9	24,887 7.0	131.9	18,059 2.1	110.2	244,690 3.4	1,493.4
80歳以上	335,627 3.6	1,505 10.4	13.5	3,181 5.0	27.6	39,632 8.9	253.3	22,838 6.5	191	14,597 1.7	121.3	251,273 3.4	2,101.1
不明	12,602 0.1	115 0.8	-	563 0.9	-	540 0.3	-	521 0.2	-	782 0.1	-	9,466 0.1	-
計	9,299,477	14,962	11.9	63,967	51.0	342,290	273.0	354,162	282.4	879,969	701.8	7,299,394	5,821.9

（新規新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム（HER-SYS）2022年8月1日現在報告数）

流行波ごとに年齢調整性比（女性に対する男性の比, 1 を超えると男性の方が多）をみると、第1波から第5波までは男性患者が多かったが、オミクロン株が流行した第6波では 0.99 と性差はなかった。年齢群別にみても、30～60 代では第5波まで男性症例の割合が常に 50%を上回っていたが（54-62%）、第6波では 50%を下回った

(47-49%)。年齢群別にみると、50代以下では波を追うごとに増加したが、70歳以上では第3波をピークに第4,5波では減少した。割合は、第1波では20~30代が31.9%であったが第2波では48.4%に増加し、第5波まで最も高い割合を占めていた。一方で、70歳以上をみると、第1波では20.1%と高かったが、第2波から第5波では低下し、特に第5波では3.8%と大きく減少した。10歳未満および10代が占める割合は、第1波で最も低く、それぞれ1.6%, 2.5%であったが、徐々にその割合は増加した。第6波で特に大きな増加がみられ、10歳未満で16.8%, 10代で15.9%となった。第5波まで多かった20~30代は31.8%に減少し、70歳以上は6.8%と低かった。人口10万人当たりの症例数でみると、第1波の12人から経過とともに増加していき、第6波では5,822人となった。最も変動が大きかったのは10歳未満で、人口10万人当たり3人から13,033人へと大幅に上昇した。

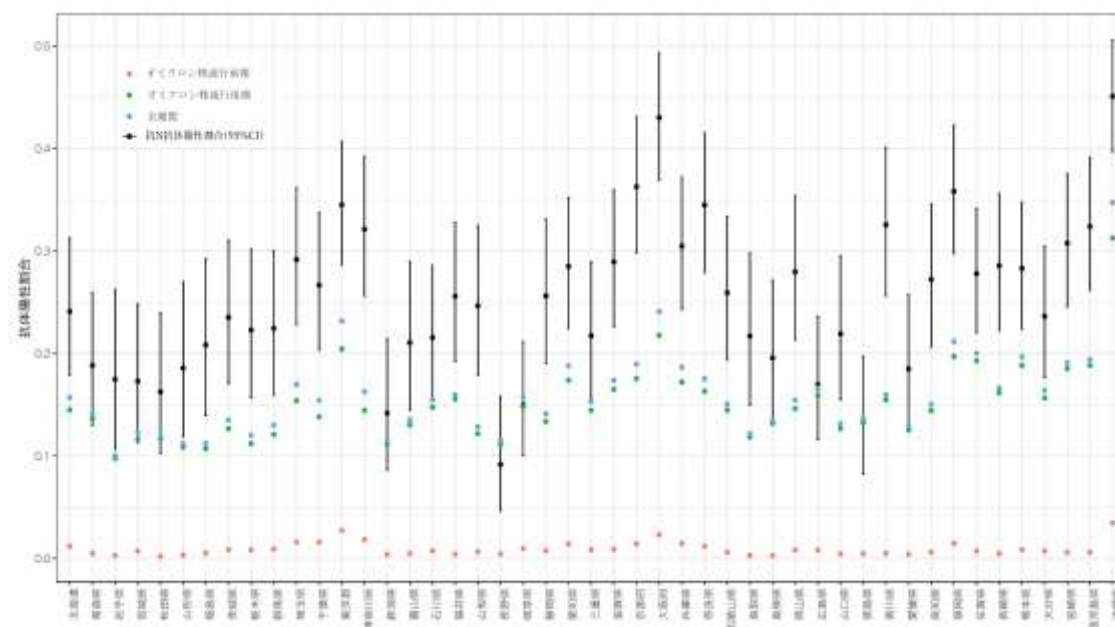
第6波（オミクロン株）以降はそれまでと比較し、感染者数は20-30代の若年は多いまま持続、50代以上は減少傾向、高齢者は割合としては顕著に減少したが数自体は多い、小児は著明に増加という傾向にある。オミクロン株による感染は、デルタ株に比べて相対的に重症化のリスクが低いとされている。死亡者も、オミクロン株以前は典型的な新型コロナ感染によるウイルス性肺炎によって重篤な呼吸不全を発症する事例が多かったが、オミクロン株流行期には、入院前からの基礎疾患の悪化や入院中の別の合併症の発症など、肺炎以外の疾患が死亡の主たる要因との報告がある²。また、オミクロン株流行期においては小児の患者数が増加していることから、小児の重症例、死亡例も相対的に報告が増えており、基礎疾患のない症例や痙攣、意識障害などの神経症状や、嘔吐、経口摂取不良等の呼吸器症状以外の全身症状を認めた報告例がある^{4,5}。

現在の流行はすべての年代で全国の年代別の新規感染者数が増加しており、人口あたりでは10代以下をはじめとして若い世代が多くなっている。感染拡大地域では高齢者の新規感染者数の増加が進んでおり、全国では重症者数と死亡者数も増加傾向が継続し、特に死亡者数は、これまでの最高値である2022年夏の感染拡大時のピークを超えており、引き続き増加が懸念される。2022年1月以降の小児等の死亡例報告にあるように、小児感染者数の増加に伴う、重症例、死亡例を含む入院者数の動向にも注意が必要である。

3. 国内の抗体保有率の状況⁷

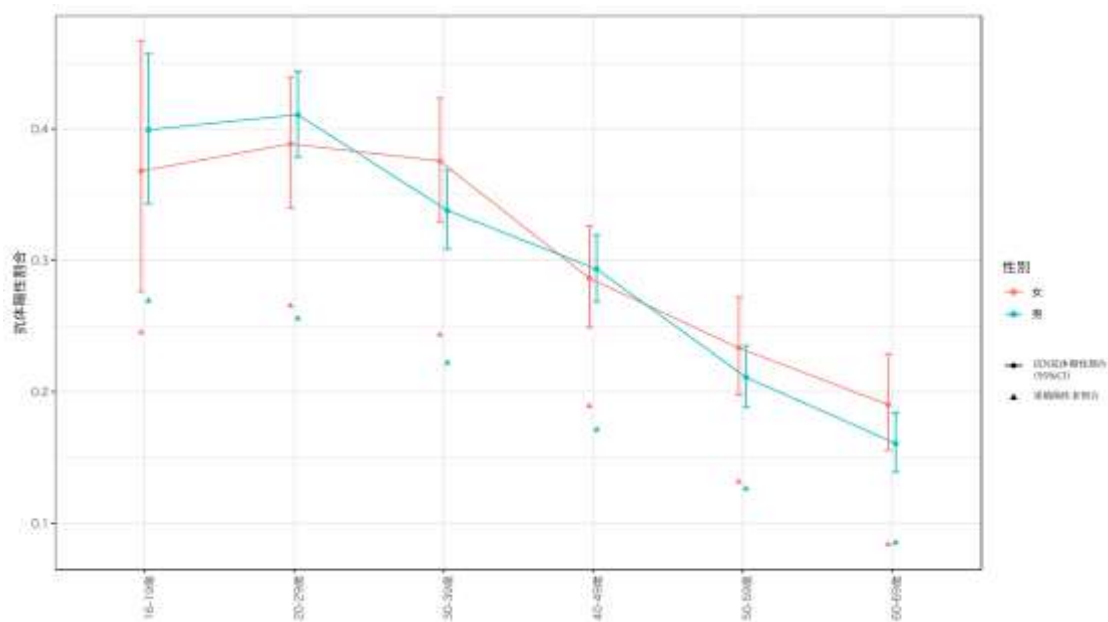
厚生労働省が2022年11月6~13日に実施した全国で献血をした16歳から69歳の男女8260人の新型コロナウイルスの抗体調査によると、新型コロナウイルスへの感染後に獲得される抗N抗体の保有率の割合は日本全体の人口の28.6%であった。地域差が大きく、最も抗体保有率の高かった沖縄県では45.1%、大阪府で43.0%と4割

以上の抗体保有割合であったが、最低の長野県の9.2%をはじめ、北海道や東北、北陸で低い傾向にあった（図II-2）。



図II-2. 都道府県ごとの抗N抗体陽性割合および人口に占める累積陽性者割合（ウェイトバック後推定値）。オミクロン株流行前期間：2020/1/16-2021/12/31、オミクロン株流行後期間：2022/1/1 - 2022/10/30、全期間：2020/1/16-2022/10/30

年齢別に見ると、16～19歳で38.9%、20～29歳で40.4%、30～39歳で34.9%と若年層で高く、60～69歳は17.0%となっており、性差はほぼ認められていない（図II-3）。ただし、本調査は献血に参加した16-69歳の血液から系統的抽出によって選ばれた検体についての結果であり、小児や高齢者の結果がないこと、性別や年齢、職種や地域の流行状況など本調査に影響を与える因子についての検討は行われていない点などに留意が必要である。ただし、調査の背景は異なるものの、2021年12月、並びに2022年3月に厚生労働省と国立感染症研究所が5つの都府県で実施した全体の抗N抗体保有割合の調査の結果では、それぞれ2.5%、4.3%であったことから、第7波の流行が抗体保有割合に大きく影響を与えている可能性があるかと推測される。



図II-3. 性・年齢階級別の抗N抗体陽性割合（ウェイトバック後推定値）および人口に占める累積陽性者割合

4. 国内の新型コロナワクチン接種状況

国内では2021年2月14日に医薬品医療機器等法に基づいて初めて新型コロナワクチンの製造販売承認が行われ、2月16日に政省令の改正、翌17日から予防接種法に基づく臨時接種として医療従事者を対象に接種が開始され、その後高齢者、成人、小児へと接種対象年齢が拡大した。各ワクチンの特例臨時接種への導入の時期や経過は異なるが（表II-2）、現時点では3社9種類のワクチンが接種可能となっている（表II-3）⁸。12歳以上については、臨時接種開始時に接種勧奨とともに努力義務とされていたが、5歳から11歳の子どもへの接種については、当初接種勧奨は行わないものの、ワクチンのオミクロン株に対する有効性が明確でないことなどから、努力義務にはされなかった。その後、有効性や安全性が確認されたとして、2022年9月6日から努力義務が課されている。

令和4年12月19日に首相官邸が公表したワクチン接種記録システム（VRS）による年齢階級別接種実績が公表されている（表II-4）⁹。これによると、1回目～3回目接種において、60歳以上では接種率が85%以上に到達している。一方で、年齢が下がると接種率は低下し、10代では3回目接種率が半数に達していない。

表 II-2. 日本国内における各ワクチンの特例臨時接種への導入経過（製造販売承認されているワクチンのみ）

年	月日	ファイザー社	モデルナ社	武田/ノババックス社	その他
2021	2月14日	1価起源株ワクチン【コミュニティ筋注】 薬事承認（2月17日より接種開始）			
	5月21日		1価起源株ワクチン【スパイクバックス筋注】 薬事承認（5月22日より接種開始）		アストラゼネカ社ワクチン【パキスゼブリア筋注】薬事承認
	6月1日	接種年齢が12歳以上に変更			
	8月3日		初回接種について対象年齢が12歳以上に変更		
	12月1日				第1期追加接種開始 対象者：12歳以上
2022	1月21日	5～11歳用ワクチン【コミュニティ筋注5～11歳用】 薬事承認（2月21日から接種開始）			
	4月19日			【ヌバキソビッド筋注】 薬事承認（5月25日から接種開始）	
	5月25日				
	7月21日			接種対象年齢が12歳以上に変更	第2期追加接種開始 対象者：3回目接種の完了から5か月以上が経過した60歳以上の者及び18歳以上60歳未満の者のうち、基礎疾患を有する者その他新型コロナウイルス感染症にかかった場合の重症化リスクが高いと医師が認める者
	9月6日	【コミュニティ筋注5～11歳用】3回目接種開始			
	9月12日	2価：起源株/オミクロン株BA.1ワクチン【コミュニティ筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.1）】薬事承認（9月20日より追加免疫として接種開始）	2価：起源株/オミクロン株BA.1ワクチン【スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.1）】薬事承認（9月20日から追加免疫として18歳以上に接種開始）		
	9月20日				令和4年秋開始接種
	9月30日				【パキスゼブリア筋注】特例臨時接種としての接種終了
	10月5日	2価：起源株/オミクロン株BA.4-5ワクチン【コミュニティ筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）】薬事承認（10月13日より追加免疫として接種開始） 6ヵ月～4歳用ワクチン【コミュニティ筋注6ヵ月～4歳用】薬事承認（10月24日から接種開始）			
	11月1日		2価：起源株/オミクロン株BA.4-5ワクチン【スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）】薬事承認（11月28日から追加免疫として接種開始）		
	11月8日			令和4年秋開始接種への適用開始	
	12月14日		【スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.1）】、【スパイクバックス筋注（2価：起源株/オミクロン株BA.4-5）】追加接種対象年齢が12歳以上に変更		

表 II-3. 国内で接種可能な新型コロナワクチン（令和4年11月30日現在）⁸

製造販売業者	12歳以上用ワクチン						小児用ワクチン		
	ファイザー			モデルナ			武田/ノババックス	ファイザー	
販売名	コナチン筋注 (1価：起源株) <small>(紫キャップ)</small>	コナチンRTU筋注 (2価：起源株/オミクロン株BA.1) <small>(グレーキャップ)</small>	コナチンRTU筋注 (2価：起源株/オミクロン株BA.4-5) <small>(グレーキャップ)</small>	スパイクバックス筋注 (1価：起源株) <small>(赤キャップ)</small>	スパイクバックス筋注 (2価：起源株/オミクロン株BA.1) <small>(青キャップ) 外箱・ラベル 黄緑</small>	スパイクバックス筋注 (2価：起源株/オミクロン株BA.4-5) <small>(青キャップ) 外箱・ラベル グレー</small>	ヌバキソビッド筋注	コナチン筋注 (5～11歳用) <small>(オレンジキャップ)</small>	コナチン筋注 (6か月～4歳用) <small>(マルーン(栗色)キャップ)</small>
承認年月	2021年2月	2022年9月	2022年10月	2021年5月	2022年9月	2022年11月	2022年4月 (接種開始 2022年5月)	2022年1月 (接種開始 2022年2月)	2022年10月
種類	mRNAワクチン						組換えタンパクワクチン (アジュバントを含む)	mRNAワクチン	
対象年齢	12歳以上 3回目接種は12歳以上 4回目接種は60歳以上 18歳以上の ・基礎疾患がある方等** ・医療従事者等	12歳以上 追加接種としてのみ (2022年12月現在)		12歳以上 3回目接種は12歳以上 4回目接種は60歳以上 18歳以上の ・基礎疾患がある方等** ・医療従事者等	12歳以上 追加接種としてのみ (2022年12月現在)		12歳以上 追加接種は18歳以上	5～11歳	6か月～4歳
適応【回数別】									
「初回接種」1回目	○	—	—	○	—	—	○	○	○
「初回接種」2回目	○	—	—	○	—	—	○	○	○
「初回接種」3回目	—	—	—	—	—	—	—	—	○
「第一期追加接種」：3回目 ※接種間隔は注釈参照	○ 12歳以上	—	—	○ 12歳以上	—	—	—	○	—
「第二期追加接種」：4回目 ※接種間隔は注釈参照	○ 60歳以上 および 18歳以上の ・基礎疾患がある方等** ・医療従事者等	—	—	○ 60歳以上 および 18歳以上の ・基礎疾患がある方等** ・医療従事者等	—	—	—	—	—
「令和4年秋開始接種」 ※接種間隔は注釈参照	—	○ 12歳以上	—	—	○ 12歳以上	—	○ 18歳以上	—	—

表II-4. 年齢階級別新型コロナワクチン接種実績（令和5年1月23日公表時点）⁹

接種率 (1月23日公表時点)

	5歳～11歳	12歳～19歳	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60～64歳	65～69歳	70歳代	80歳代	90歳代	100歳以上
1回以上接種者	20.0%	74.4%	82.2%	81.5%	83.8%	91.4%	92.7%	89.2%	94.4%	97.2%	99.2%	95.3%
2回接種完了者	19.1%	73.7%	81.5%	81.0%	83.5%	91.2%	92.5%	89.0%	94.2%	96.9%	98.8%	94.5%
3回接種完了者	7.7%	45.8%	55.8%	58.4%	65.6%	79.8%	86.4%	85.5%	91.5%	93.9%	95.0%	89.9%

Ⅲ. 各種新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性に関する知見

1. 12歳以上に対するワクチンの有効性、安全性のまとめ

<製剤、用法及び用量>

2022年12月時点において12歳以上が国内で使用可能な1価の製剤は、コミナティ筋注（1価：起源株、ファイザー社）、スパイクバックス筋注（1価：起源株、モデルナ社）、ヌバキソビッド筋注（武田/ノババックス社）である。ヌバキソビッド筋注は2022年5月から接種が開始された。

ファイザー社ワクチン

コミナティ筋注（1価：起源株）は国内で最も早い2021年2月に承認されたmRNAワクチンである。1回接種量（希釈後0.3mL）あたり30μgの有効成分を含む。

モデルナ社ワクチン

スパイクバックス筋注（1価：起源株）は2021年5月に承認されたmRNAワクチンである。第一期追加接種（3回目）は18歳以上、第二期追加接種（4回目）は60歳以上が接種可能となっている。1回接種量（希釈なし0.5mL、追加接種（3回目以降）は希釈なし0.25mL）あたり100μg（0.25mLの場合50μg）の有効成分を含む。

武田/ノババックス社ワクチン

ヌバキソビッド筋注は2022年4月に承認された組換えタンパク質ワクチンで、追加接種（3回目以降）は18歳以上が接種可能である。1回接種量（希釈なし0.5mL）あたりSARS-CoV-2組換えS抗原（5μg）+Matrix-M1アジュバント（50μg）の有効成分を含む。

1) 初回免疫

(1) 有効性の評価

- ・免疫原性

コミナティ筋注

米国で実施された無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 I 相臨床試験において、18 歳から 55 歳の健康な成人および 65 歳から 85 歳の成人を、ワクチン接種群とプラセボ群に無作為に割り付けて、2 回目接種 7 日後と 8 か月後に起源株およびベータ株に対する中和抗体価を測定した。接種 8 か月後の中和抗体価は、2 回目接種後 7 日目と比較して 73~92%(18-55 歳、野生株：497 から 83 に低下、ベータ株：150 から 40 に低下、65-85 歳、野生株：538 から 41 に低下、ベータ株：147 から 20 に低下)低下した¹⁰。

スパイクバックス筋注

米国で実施されたモデルナ社の第 I 相臨床試験参加者から無作為に選ばれた成人計 24 名を被験者とした研究において、スパイクバックス筋注を 2 回接種し、最初の接種後 29、43、119、209 日目に採血を実施、中和抗体価を経時的に測定した。使用した測定系全てにおいて、中和抗体価はシュードウイルスおよび生ウイルスどちらにおいても中和抗体価 1：100 以上に上昇し、初回接種後 43 日目(2 回目接種 2 週間後)より経時的に中和抗体価の減少が確認された¹¹。

ヌバキソビッド筋注

SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 20 歳以上の日本人健康成人を対象に無作為化プラセボ対照観察者盲検(ワクチン接種群 150 名、プラセボ群 49 名)の第 I/II 相試験を実施した。2 回目接種から 50 日後の起源株に対する中和抗体価はワクチン接種群で 510 [95%CI: 423, 615]、プラセボ群で 10.4 [95%CI: 9.9, 10.9]であった¹²。

- ・有効性(実社会における利用による効果)

コミナティ筋注、スパイクバックス筋注、ヌバキソビッド筋注初回接種後の予防効果を表 III-1-1 に示す。オミクロン株 B.1.1.529 流行期に行われた研究では、コミナティ筋注 2 回目接種から 14-149 日経過後の感染予防効果は 59%、スパイクバックス筋注 2 回目接種から 271 日以降の感染予防効果は 5.9%、ヌバキソビッド 2 回目接種からアルファ株流行時期の 7.5 か月間の観察期間の発症予防効果は 82.7%[95%CI; 73.3%-88.8%]であった。

(2) 安全性の評価

コミナティ筋注 (表III-1-3) ¹³

海外第 I / II / III 相臨床試験 (C4591001 試験)、第 II / III 相パートで初回接種を受けた 16 歳以上 43,448 人(ワクチン接種群：プラセボ群 = 1:1) を対象に接種後の安全性が評価された。一部の参加者(解析対象例数：1 回目 8,183 例、2 回目 7,507 例) のワクチン接種から 7 日間の副反応発生状況は以下の通りに報告された。

副反応発生状況は、重症度が高度なもの症例は少なく、ワクチン接種群において発現した副反応では、接種部位の疼痛が最も多く報告され、副反応の発生した事象全体では 1 回目 77.8%、2 回目 72.6%、重症度が高度以上の報告は、1 回目 0.7%、2 回目 0.9%であった。次いで疲労が多く報告され、事象全体では 1 回目 41.5%、2 回目 55.5%、重症度が高度以上の報告は、1 回目 0.9%、2 回目 3.8%であった ¹⁴。

スパイクバックス筋注 (表III-1-4)

海外 III 相試験 (P301 試験, NCT04470427) 初回接種を受けた 18 歳以上 30,351 人(ワクチン接種群：プラセボ群 = 1:1) の接種から 7 日間の副反応発生状況は以下の通りに報告された。

副反応発生状況は、重症度が高度なものは少なく、ワクチン接種群において発現した副反応では、接種部位疼痛が最も多く報告され、事象全体では 1 回目 83.7%、2 回目 88.2%、重症度が高度以上の報告は、1 回目 2.7%、2 回目 4.2%であった。次いで疲労が多く報告され、事象全体では 1 回目 37.2%、2 回目 65.3%、重症度が高度以上の報告は、1 回目 1.0%、2 回目 9.7%であった ¹⁵。

ヌバキソビッド筋注 (表III-1-5)

海外 III 相試験 (2019nCoV-301 試験, NCT04611802) 初回接種を受けた 18 歳以上 29,582 人(ワクチン接種群：プラセボ群 = 2:1) の接種から 7 日間の副反応発生状況は以下の通りに報告された ¹⁶。

副反応発生状況は、重症度が高度なものは少なく、ワクチン接種群において発現した副反応では、接種部位圧痛が最も多く報告され、事象全体では 1 回目 52.29%、2 回目 73.42%、重症度が高度以上の報告は、1 回目 0.87%、2 回目 4.9%であった。次いで接種部位疼痛が多く報告され、事象全体では 1 回目 34.37%、2 回目 59.67%、重症度が高度以上の報告は、1 回目 0.3%、2 回目 1.76%であった。

2) 追加接種（3回目及び4回目）

(1) 有効性の評価

・免疫原性

コミナティ筋注

米国で実施された無作為化プラセボ対照観察者盲検の第 I 相臨床試験において、18 歳から 55 歳の健康な成人および 65 歳から 85 歳の成人を、ワクチン接種群とプラセボ群に無作為に割り付け、3 回目接種 1 か月後の起源株、ベータ株、デルタ株に対する中和抗体価を測定した。55 歳以下においては、2 回目接種から 7 日後の中和抗体価と比較して、3 回目接種から 1 か月後の 50%減少中和抗体価は、野生株に関しては 4 倍以上(497→2119)、ベータ株に関しては 10 倍以上(150→1546)上昇。デルタ株に関しては、2 回目接種から 1 か月後の中和抗体価と比較して、3 回目接種から 1 か月後の中和抗体価は、55 歳以下で 5 倍以上(241→1321)上昇。65 歳-85 歳で 11 倍以上(124→1479)上昇した¹⁷。

スパイクバックス筋注

第 II 相臨床試験（P201 試験, NCT04405076）でモデルナ社ワクチンを 2 回接種された 18 歳以上の成人 344 名に対し 2 回目接種後 6 か月以降に追加接種を行った群（追加接種群）を対象に、追加接種の有効性を比較した。（追加接種は 2021 年 1 月 28 日から 2021 年 4 月 27 日の間に行われた）

2 回目接種後の免疫原性の減弱について検討したところ、接種後 2 週間目では疑似ウイルスを使った解析では、すべての検体で防御抗体を検出したが約 6 か月後には 54-100%で防御抗体を検出した。防御抗体は 2 回目接種後、時間とともに減弱し、検体によっては接種後 6 か月で防御抗体を消失していた¹¹。

一方、2 回接種後 6 か月以上間隔を開けて 3 回目接種を行った研究では、接種後 28 日後に測定された D614G 変異株（野生株）に対する中和抗体価は初回シリーズ 50 µg 接種群で 1,834.3 [95%CI: 1,600.2, 2,102.6]（初回シリーズ接種 28 日後: 629.2 [95%CI: 549.3, 720.8]）、初回シリーズ 100 µg 接種群で 1,951.7 [95%CI: 1,729.6, 2,202.4]（初回シリーズ接種 28 日後: 1,268.0 [95%CI: 1,087.9, 1,477.8]）であった¹⁸。

ヌバキソビッド筋注

2020 年 8 月 24 日から 2020 年 9 月 25 日に米国およびオーストラリアの 17 施設で行われた第 II 相臨床試験では、18-84 歳 1,282 人を対象とした無作為化プラセボ対照観察者盲検が行われた。2 回目接種後 168 日に追加接種すると免疫応答は著しく増加し、追加免疫後 28 日における起源株に対する中和抗体価は、同一の集団 (n=22) での初回免疫後 14 日よりも高値を示した（それぞれ 6185.4 [95%CI: 4640.4, 8244.8]

及び 1546.4 [95%CI: 989.3,2417.1])。2 回目接種後 14 日及び 3 回目接種後 28 日の中和抗体価は、オミクロン変異株に対して 232 [95%CI: 169.4, 317.7] 及び 823 [95%CI: 530.8, 1,277] であった¹⁹。

2021 年 6 月 1 日から 6 月 30 日に英国の病院 18 施設で行われた多施設盲検化ランダム化比較試験 (COV-BOOST 試験)。被験者 2,878 名を 7 社の新型コロナワクチン (ワクチン群) 又は髄膜炎菌ワクチン (対照群) に無作為に割り付けて追加接種し、接種後の有効性と安全性について分析した。初回シリーズにファイザー社ワクチンを接種した者はグループ内の対照群と比較して、追加接種 28 日後の抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 IgG 抗体 (GMR 4.78, [99%CI: 3.80, 6.02])、デルタ株に対する中和抗体 (GMR 4.94, [95%CI: 3.86, 6.31]) が有意に上昇した²⁰。

- ・ 有効性

コミナティ筋注、スパイクバックス筋注、ヌバキソビッド筋注追加接種後の予防効果を表 III-1-2 に示す。オミクロン株 B.1.1.529 流行期に行われた研究では、コミナティ筋注、スパイクバックス筋注 3 回目接種後 61 日以降の発症予防効果はそれぞれ 65%、69%と示されており、初回シリーズ完了後の追加接種の効果が示されている一方で、オミクロン株以前の変異株に対する予防効果と比較して低い値を示している。

(2) 安全性の評価

- ・ コミナティ筋注 (表 III-1-3, III-1-6)

海外第 I / II / III 相試験 (C4591001 試験, NCT0436872) 第 II / III 相パートで 3 回目接種を受けた 18 歳から 55 歳 306 人の接種から 7 日間の副反応発生状況は以下の通りに報告された。

副反応発生状況は、重症度が高度なものは少なく、ワクチン接種群において発現した副反応では、接種部位疼痛が最も多く報告され、事象全体で 83.0%、重症度が高度以上の報告は、0.3%であった。次いで疲労が多く報告され、事象全体では 63.7%、重症度が高度以上の報告は、4.5%であった¹⁴。

米国の予防接種後サーベイランスシステム (v-safe) およびワクチン有害事象報告システム (VAERS) の登録者を対象とした研究の報告では、4 回目接種を受けた 50 歳以上 148,921 名が解析された。4 回目接種後 7 日間において報告された局所反応は 49.1%、全身反応は 44.2%であった²¹。

• スパイクバックス筋注（表Ⅲ-1-4,1-6）^{15,18}

海外第Ⅱa相試験（P201試験, NCT04405076）で3回目接種を受けた18歳以上167人の接種から7日間の副反応発生状況は以下の通りに報告された。

副反応発生状況は、重症度が高度なものは少なく、ワクチン接種群において発現した副反応では、接種部位疼痛が最も多く報告され、事象全体では83.8%、重症度が高度以上の報告は、3.6%であった。次いで疲労が多く報告され、事象全体では58.7%、重症度が高度以上の報告は、4.2%であった。

米国の予防接種後サーベイランスシステム（v-safe）およびワクチン有害事象報告システム（VAERS）の登録者を対象とした研究の報告では、4回目接種を受けた50歳以上137,459名が解析された。4回目接種後7日間において報告された局所反応は62.1%、全身反応は51.5%であった²¹。

ヌバキソビッド筋注（表Ⅲ-1-5）

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（2019nCoV-101試験, NCT04368988）第Ⅱ相パートで3回目接種を受けた18~84歳207人および4回目接種を受けた45人の接種から7日間の副反応発生状況は以下の通りに報告された。

副反応発生状況は、重症度が高度なものは少なく、ワクチン接種群において発現した副反応では、接種部位圧痛が最も多く報告され、事象全体では3回目81.4%、4回目70.7%であった。次いで疲労が多く報告され、事象全体では3回目63.3%、4回目56.1%、重症度が高度以上の報告は、3回目12.2%、4回目12.2%であった。

ファイザー社・モデルナ社・武田/ノババックス社ワクチンの初回（1回目・2回目）接種の有効性を表Ⅲ-1-1にまとめる。

表Ⅲ-1-1 初回（1回目・2回目）接種の有効性

文献番号	ワクチンの有効性（VE） [95%CI, %表示]		研究概要	出典
①	発症予防	コミナティ筋注 83.7% [74.7-89.9](4か月以降)	2021年3月13日（オミクロン流行期前）までに発生した症例のデータを用いたファイザー社第Ⅲ相臨床試験におけるワクチン2回目接種後6か月間のフォローアップ結果。16歳以上の44,165名と12-15歳の2,264名に対して、ファイザー社ワクチンを21日間隔で2回接種する群と、プラセボを接種する群に無作為に割り付けしワクチンの有効性（発症予防効果）と安全性を分析。	22
②	感染予防	コミナティ筋注 35.6%[22.7-46.4](1回目) 88.0%[85.3-90.1](2回目)	2020年10月26日から2021年5月30日（デルタ株B.1.617.2流行期）までにイングランド公衆衛生庁の全国データベースに登録された16歳以上19,109人を対象にした症例対照研究（test-negative design）。ファイザー社ワクチン初回接種後および2回目接種後の感染予防効果を解析した。	
③	感染予防	コミナティ筋注 93% [85-97] (1か月以内) 53% [39-65] (4か月以降)	2020年12月14日から2021年8月8日（デルタ株B.1.617.2流行期）に米国のKaiser Permanente Southern Californiaに1年以上加入歴のある12歳以上の会員3,436,957名（年齢中央値45歳）を対象とした後ろ向きコホート研究。電子カルテ記録を用いてファイザー社ワクチンの感染予防効果を2回目接種後6か月まで分析した。	23
	入院予防	コミナティ筋注 93% [84-96](2回接種後6か月まで)		
④	感染予防	コミナティ筋注 59% [22-79] (2回目接種から14-149日経過後)	2021年7月25日から2022年2月12日（オミクロン株B.1.1.529流行期）に米国4州で実施された前向きコホート研究（PROTECTコホート）。12-15歳児312名が解析された。症状の有無に関わらず週1回の新型コロナウ	24

			イルス感染症検査を行い、ファイザー社ワクチン2回接種群と未接種群を比較して感染率と症状の特徴を検討した。	
⑤	発症予防	スパイクバックス筋注 92.4% [84.3-96.8] (2回目接種後4か月以降、 中央値5.3か月)	2020年7月(デルタ株 B.1.617.2 流行期)より米国99施設で実施されている、18歳以上30,415名を対象としたモデルナ社ワクチンの第Ⅲ相臨床試験の、2021年3月26日までのデータに基づく中間解析結果報告。Covid-19 またはその合併症のリスクが高いボランティアを登録。参加者はモデルナ社ワクチンを2回接種する群と、プラセボを接種する群に無作為に割り付けられ、ワクチンの有効性(発症予防効果)と安全性を分析。	25
⑥	感染予防	スパイクバックス筋注 5.9%[0.4-11.0] (271日以降)	2021年12月6日から12月31日(オミクロン株 B.1.1.529 流行期)に米国で行われた症例対照研究(test-negative design)。Kaiser Permanente Southern California に1年以上加入歴のある18歳以上の会員が対象。RT-PCR 検査陽性例を症例群、背景因子をマッチングさせた検査陰性例を対照群に設定し、モデルナ社ワクチンの有効性を分析した	26
⑦	発症予防	ヌバキソビッド筋注 90.4% [82.9-94.6] (接種後3か月間)	2020年12月27日から2021年2月18日に米国113施設、メキシコ6施設で実施された第Ⅲ相臨床試験。18歳以上25,452名(ワクチン接種群17,312名、プラセボ群8,140名、年齢中央値47.0歳)を対象にノババックス社ワクチン2回接種後の有効性を評価した。	16
⑧	発症予防	ヌバキソビッド筋注 82.7%[73.3-88.8]	2020年9月28日から2021年7月27日に英国33施設で実施された第Ⅲ相臨床試験。18-84歳13,989名(ワクチン接種群6,989名、プラセボ群7,000名、年齢中央値56.0歳)を対象にノババックス社ワクチン2回接種後の有効性(観察期間は接種後最大7.5か月、中央値4.5か月)を評価した。調査期間では主にアルファ株有意の状況からデルタ株の出現時期に相当する。	27
	重症化予防	100%[17.9-100.0]		
	感染予防	76.3%[57.4-86.8]		

*カッコ内は95%CIを示す

ファイザー社・モデルナ社・武田/ノババックス社ワクチンの追加（3回目・4回目）接種の有効性を表Ⅲ-1-2 にまとめる。

表Ⅲ-1-2 追加（3・4回目）接種の有効性

文献番号	ワクチンの有効性（VE） [95%CI, %表示]		研究概要	出典
①	発症予防	コミナティ筋注 95.3% [89.5-98.3]	6か月以上前にファイザー社ワクチンを2回接種した16歳以上の参加者に対する同ワクチンの追加接種について、プラセボ対照無作為化比較試験を行った。5,081例がワクチンを、5,044例がプラセボを接種し、有効性の評価を行った（追跡期間中央値2.5か月）。2回目接種から追加接種までの期間の中央値はワクチン群で10.8か月、プラセボ群で10.7か月であった。 (デルタ株 B.1.617.2 流行期)	28
②	感染予防	コミナティ筋注 88% [87-90]	2020年7月30日から2021年9月23日（デルタ株 B.1.617.2 流行期）にイスラエルで行われた後ろ向きコホート研究。保険組織 Clalit Health Services の会員で、ファイザー社ワクチン2回接種を完了した12歳以上が対象（追加接種群）を対象に、背景因子をマッチングさせた2回目接種者（非追加接種群）を比較し、追加接種の予防効果を分析した。	29
	発症予防	コミナティ筋注 91% [89-92]		
	重症化予防	コミナティ筋注 92% [82-97]		
③	感染予防	コミナティ筋注 1/11.3 [1/10.4-1/12.3] (交絡因子の調整後発生率比)	2021年7月30日から8月31日（デルタ株 B.1.617.2 流行期）にイスラエルで行われた後ろ向きコホート研究。イスラエル保健省のデータベースより、2回接種完了した60歳以上のデータを抽出。ファイザー社ワクチン追加接種の有無による新型コロナウイルス感染例と重症例の発生率を比較した。	30
	発症予防	コミナティ筋注 1/19.51 [1/12.9-1/29.5] (交絡因子の調整後発生率比)		

④	感染予防	スパイクバックス筋注 47.4%[40.5-53.5](61日以降)	2021年12月6日から12月31日（オミクロン株 B.1.1.529 流行期）に米国で行われた症例対照研究（test-negative design）。Kaiser Permanente Southern California に1年以上加入歴のある18歳以上の会員が対象。RT-PCR 検査陽性例を症例群、背景因子をマッチングさせた検査陰性例を対照群に設定し、有効性を分析した。	26
⑤	発症予防	<u>コミナティ筋注</u> デルタ株：83% オミクロン株：65% <u>スパイクバックス筋注</u> デルタ株：87% オミクロン株：69%	2021年12月10日から2022年1月1日（オミクロン株 B.1.1.529 流行期）に米国49州4,666施設において、18歳以上23,391例を対象に行われた症例対照研究（test-negative design）。症状のある人に検査を行い、検査陽性例を症例、検査陰性例を対照に設定し、発症に対する mRNA ワクチン追加（3回目）接種の有効性を分析した。	

*カッコ内は95%CIを示す

表Ⅲ-1-3 コミナティ筋注初回接種後の主な副反応の発現状況。初回接種を受けた16歳以上（1回目8,183人、2回目7,507人）のおよび3回目接種を受けた18～55歳306人のワクチン接種から7日間の副反応発生状況をまとめた。

		1回目 (%)		2回目 (%)		追加(3回目) (%)	
		ワクチン 接種群	プラセボ 群	ワクチン 接種群	プラセボ群	ワクチン接種群	
局所反応	注射部位疼痛	事象全体	77.8	11.9	72.6	9.9	83
		Grade3以上 ^{a)}	0.7	0	0.9	-	0.3
全身反応	疲労	事象全体	41.5	28.7	55.5	20.2	63.7
		Grade3以上 ^{a)}	0.9	0.3	3.8	0.4	4.5
	頭痛	事象全体	34.5	26.9	46.1	19.6	48.4
		Grade3以上 ^{a)}	0.6	0.5	2	0.5	1
	筋肉痛	事象全体	18	9.7	33.5	6.9	39.1
		Grade3以上 ^{a)}	0.3	0.1	1.7	0.1	1.4
	悪寒	事象全体	10.6	5	29.6	3.3	29.1
		Grade3以上 ^{a)}	0.2	0.1	1.6	-	1
	関節痛	事象全体	9.9	6	20.5	4.5	25.3
		Grade3以上 ^{a)}	0.2	0	0.7	0.1	0.3
	発熱	事象全体	2.7	0.7	13.6	0.4	8.7
		Grade3以上 ^{b)}	0.2	0.2	0.9	0.1	0.3
	リンパ節症	事象全体	-	-	-	-	5.2
		Grade3以上 ^{b)}	-	-	-	-	0.3

a) 重症度が「高度（日常活動を妨げる）」以上として報告された事象。

b) 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした。

c) 「重度（試験参加者の通常の機能を顕著に妨げる）」以上の場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした。

表Ⅲ-1-4 スパイクバックス筋注初回接種後の主な副反応の発生状況。初回接種を受けた18歳以上30,351人(ワクチン接種群：プラセボ群 = 1：1)および3回目接種を受けた18歳以上167人の接種から7日間の副反応発生状況をまとめた^{15,18}。

			1回目 (%)		2回目 (%)		追加(3回目) (%)
			ワクチン 接種群	プラセボ群	ワクチン 接種群	プラセボ群	ワクチン接種群
局所反応	注射部位 疼痛	事象全体	83.7	17.5	88.2	17.0	83.8
		Grade3以上 ^{a)}	2.7	0.4	4.1	0.3	3.6
全身反応	頭痛	事象全体	32.7	26.6	58.6	23.4	55.1
		Grade3以上 ^{a)}	1.8	1.3	4.5	1.1	1.2
	疲労	事象全体	37.2	27.3	65.3	23.4	58.7
		Grade3以上 ^{a)}	1.0	0.7	9.7	0.7	4.2
	筋肉痛	事象全体	22.7	13.7	58.0	12.4	49.1
		Grade3以上 ^{a)}	0.6	0.3	9.0	0.4	3.0
	関節痛	事象全体	16.6	11.8	42.8	10.8	41.3
		Grade3以上 ^{a)}	0.4	0.2	5.2	0.3	3.0
	悪寒	事象全体	8.3	5.8	44.2	5.6	35.3
		Grade3以上 ^{a)}	0.2	<0.1	1.3	0.1	0.0
	発熱	事象全体	0.8	0.3	15.5	0.3	-
		Grade3以上 ^{b)}	0.1	<0.1	1.5	<0.1	-
	リンパ節 症	事象全体	-	-	-	-	20.4
		Grade3以上 ^{a)}	-	-	-	-	0.6

a) 重症度が「重度(日常生活を妨げる)」以上として報告された事象。

b) 口腔内体温が38°C以上。39°C以上をグレード3以上とした。

表Ⅲ-1-5 スバキソビッド筋注接種後の主な副反応の発生状況。初回接種を受けた18歳以上29,582人(ワクチン接種群：プラセボ群 = 2：1)、3回目接種を受けた18~84歳98人および4回目接種を受けた45人の接種から7日間の副反応発生状況をまとめた^{19,31,32}。

		1回目 (%) ³¹		2回目 (%) ³¹		追加(3回目) (%) ¹⁹		追加(4回目) (%) ³²
		ワクチン 接種群	プラセボ群	ワクチン 接種群	プラセボ群	ワクチン 接種群	プラセボ群	ワクチン 接種群
圧痛	事象全体	52.29	16.78	73.42	15.85	81.4	11.3	70.7
	Grade3以上 ^{a)}	0.87	0.21	4.89	0.22	9.2	0	7.3
疼痛	事象全体	34.37	11.07	59.67	13.78	54.6	7.2	53.7
	Grade3以上 ^{a)}	0.3	0.03	1.76	0.09	5.1	0	4.9
疲労	事象全体	25.63	22.38	49.51	21.88	63.3	12.6	56.1
	Grade3以上 ^{a)}	1.26	1.13	8.3	1.34	12.2	0	12.2
頭痛	事象全体	24.93	22.78	44.45	19.63	45.9	10.5	43.9
	Grade3以上 ^{a)}	0.84	0.71	3.02	0.46	5.1	0	4.9
筋肉痛	事象全体	22.7	13.34	48.08	12.09	51	5.3	36.6
	Grade3以上 ^{a)}	0.46	0.41	4.94	0.4	8.2	0	9.8
倦怠感	事象全体	14.72	11.65	38.94	12.3	46.9	6.3	43.9
	Grade3以上 ^{a)}	0.8	0.62	6.31	0.71	7.1	0	9.8
関節痛	事象全体	7.68	6.63	22.22	6.85	28.6	3.2	19.5
	Grade3以上 ^{a)}	0.29	0.33	2.43	0.31	4.1	0	2.4
悪心/嘔吐	事象全体	6.37	5.48	11.26	5.44	13.3	2.1	14.6
	Grade3以上 ^{a)}	0.12	0.11	0.21	0.11	0	0	0
発熱	事象全体	-	-	-	-	17.3	0	-
	Grade3以上 ^{a)}	-	-	-	-	1	0	-

紅斑	事象全体	-	-	-	-	10.3	1	19.5
	Grade3 以上 ^{a)}	-	-	-	-	1	0	14.6
腫脹/硬結	事象全体	-	-	-	-	-	-	12.2
	Grade3 以上 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	4.9

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象。

表Ⅲ-1-6 ファイザーおよびモデルナワクチンの4回目接種後の主な副反応の発生状況。4回目接種を受けた50歳以上137,459名の接種から7日間の副反応発生状況をまとめた。

	コミナティ筋注 (%)	スパイクバックス筋注 (%)
	(n = 148,921)	(n = 137,459)
局所反応	49.1	62.1
かゆみ	5.4	10.2
疼痛	45.8	57.2
発赤	5.7	12.4
浮腫	8.9	16.8
全身反応	44.2	51.5
腹痛	2.4	2.7
筋肉痛	20.9	27.2
悪寒	9.5	13.8
下痢	4.1	4.3
疲労	31	37.8
発熱	10.6	15.2
頭痛	21.3	26.4
関節痛	11.8	15.5
吐き気	5.2	6.6
発疹	0.8	1.1
嘔吐	0.5	0.5
健康への影響	12.2	16.8
通常の日常生活不可	10.7	15
仕事または登校不可	3.1	4
治療の必要あり	0.8	0.7
遠隔診療	0.2	0.3
外来受診	0.3	0.2
救急外来受診	0.1	0.1
入院	0.03	0.03

2. 5-11歳に対するワクチンの有効性、安全性のまとめ

<製剤、用法及び用量>

2022年12月時点において当該年齢に国内で使用可能な製剤は、製剤名；コミナティ筋注5-11歳用、一般名；コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(SARS-CoV-2)であり、2022年1月に承認された。トジナメランを有効成分としており、1回接種量(0.2ml)あたり10 μ gを含む。初回免疫の場合は1回0.2mlを合計2回、通常3週間の間隔で筋肉内に接種する。追加免疫の場合、2回目の接種から少なくとも5か月経過した後に1回0.2mlを接種する。

1) 初回免疫

(1) 有効性の評価

・免疫原性

2021年6月に5-11歳を対象とした無作為化プラセボ対照比較試験が開始された。ワクチン群(投与量10 μ g)とプラセボ群(生理食塩水)に2:1の割合で割り付けられ、21日間の間隔で2回の投与が行われ、接種後1か月に評価が行われた³³。2,268人(ワクチン群1,518人、プラセボ群750人、年齢中央値8.2歳、追跡期間中央値2.3か月)が解析対象となった。免疫原性の評価では、2回目接種から1か月後の中和抗体価について、主試験の16-25歳群の結果と比較したところ、幾何平均比1.04(95%CI; 0.93-1.18)であり、事前に規定された基準を満たした。抗体反応率は5-11歳、16-25歳のいずれの群においても99.2%であり、差は0.0%(95%CI; -2.0-2.2)であった。

・有効性

ワクチンの有効性について、各論文の研究内容の概要を表III-2-1に示す。方法、有効性(感染、発症、重症化)の定義、評価時のワクチン接種後の日数が各研究において異なるため単純な比較は難しいが、オミクロン株流行期より前の報告では発症予防効果は約90%と報告されたが、オミクロン株流行期では低下を認めた。2回目接種後の入院予防効果についてはオミクロン株流行期においても68%(文献番号③)、82.7%(文献番号⑦)と報告された。

表Ⅲ-2-1 5-11歳への接種に対するワクチンの有効性(初回免疫)

文献番号	ワクチンの有効性 (VE)		研究概要	出典
①	発症 予防	2回目接種後7日以降 90.7% (67.4-98.3) *感染歴がない場合は 90.7%(67.7-98.3)	2021年6月に5-11歳を対象とした無作為化プラセボ対照比較試験が開始された。ワクチン群(投与量10μg)とプラセボ群(生理食塩水)に2:1の割合で割り付けられ、21日間の間隔で2回の投与が行われ、1か月の評価が行われた。結果として、2,268人(ワクチン群1,518人、プラセボ群750人、年齢中央値8.2歳、追跡期間中央値2.3か月)が解析された。 (オミクロン株流行前)	33
②	感染 予防	2回目接種から14-82日 31% (9-48) *5-11歳の結果	米国の4州において、6か月-17歳における新型コロナウイルス感染を前向きに追跡するPROTECTコホートを対象とし、2021年7月25日-2022年2月12日の期間中に症状の有無に関わらず週1回の新型コロナウイルス感染症の検査を行い、ファイザー社ワクチン2回接種群と未接種群を比較して有効性と症状の特徴を検討した。*5-11歳1,052例、12-15歳312例が解析された。 (オミクロン株流行期) *5-11歳については、ファイザー社ワクチン接種が推奨された6週間後の2021年12月24日から2022年12月12日までが解析対象となった。	24
③	入院 予防	2回目接種後(調査期間中央値:34日) 68% (42-82) *オミクロン株流行期(2021年12月19日から2022年2月17日)における解析結果	米国のOvercoming Covid-19 Networkに登録されている23州31の小児病院において、5-18歳を対象としてテストネガティブデザインの症例対照研究が行われた。2021年7月1日から2022年2月17日の期間において、新型コロナ陽性入院群(症例群)と新型コロナ陰性入院群(対照群)で新型コロナワクチン2回接種完了による入院予防効果を評価した。 5-11歳の症例群267人、対照群270人(接種から発症までの中央値:34日)においてオミクロン株流行期でのファイザー社ワクチン2回接種による入院予防効果を解析した。 (オミクロン株流行期)	34

④	発症 予防	2回目接種後 2-4 週間 <u>60.1% (54.7-64.8)</u> ----- 2回目接種後 5-8 週間 <u>28.9% (24.5-33.1)</u>	2021年12月26日から2022年2月21日に、米国内の薬局チェーンにおける薬局ベースのドライブスルー型新型コロナウイルス感染症検査場 6,897 か所において、新型コロナウイルス様の症状があり核酸増幅検査を受けた 5-15 歳の者が対象としたテストネガティブデザインの症例対照研究が行われた。検査時点でファイザー社ワクチン 2 回目又は追加接種を接種後 14 日以上経過していた者を接種群、新型コロナワクチン接種歴がない者を未接種群とした。5-11 歳の小児において検査陽性 30,999 例、検査陰性 43,209 例が解析された。 (オミクロン株流行期)	35
⑤	感染 予防	1回目接種後 14-27 日 <u>17% (7-25)</u> 2回目接種後 7-21 日 <u>51% (39-61)</u>	イスラエルの Clalit Health Services (イスラエルの国民の半数以上が加入するヘルスケアサービス) に 1 年以上加入歴があり、過去に新型コロナウイルス感染症の検査陽性歴のない 5-11 歳の小児を対象とした。2021 年 11 月 23 日以降にファイザー社ワクチンを接種した小児 (ワクチン接種群) と、背景因子を 1:1 でマッチさせて抽出したワクチン未接種の小児 (対照群) について、2022 年 1 月 7 日までの観察期間で、ファイザー社ワクチンの 1 回目、2 回目接種後の感染予防効果 (PCR 陽性の症例) 及び発症予防効果 (カルテに Covid-19 の症状が記載され、PCR 陽性である症例) を分析したコホート研究が行われ、それぞれの群で 94,728 例が解析された。 (オミクロン株流行期)	36
	発症 予防	1回目接種後 14-27 日 <u>18% (-2-34)</u> 2回目接種後 7-21 日 <u>48% (29-63)</u>		
⑥	感染 予防	1回目接種群 <u>27.4% (26.4-28.4)</u> ----- 2回目接種後 <u>29.4% (28.5-30.2)</u> ----- 2回目接種群の経時変化 接種後 0-14 日: 38.7% (37.7-39.7) 接種後 43-84 日: 21.2% (19.7-22.7)	イタリアにおいて、新型コロナウイルス感染症サーベイランスシステム及びワクチン接種登録レジストリを利用し、過去に新型コロナウイルス感染症の診断歴のない 5-11 歳の小児を対象とした。非接種群、1 回接種群、2 回接種群に分類し、2022 年 1 月 17 日から 4 月 13 日の追跡期間におけるファイザー社ワクチン初回シリーズの感染予防効果 (無症候性と症候性を含む) 及び重症化予防効果 (診断から 28 日以内の入院または死亡) を評価した。2,965,918 例 (追跡期間終了時点の接種回数が 2 回: 1,063,035 例、1 回: 134,386 例、0 回: 1,768,497 例) が解析された。 (オミクロン株流行期)	37

	重症化 予防	1回目接種群 <u>38.1% (20.9-51.5)</u> 2回目接種後 <u>41.1% (22.2-55.4)</u>		
⑦	感染 予防	1回目接種群 <u>13.6% (11.7-15.5)</u> 2回目接種群 <u>36.8% (35.5-38.2)</u> 2回目接種群の経時変化 接種後 7-14 日； <u>48.8% (46.9-50.8)</u> 接種後 15-29 日； <u>37.6% (35.7-39.3)</u> 接種後 30-59 日； <u>28.5% (26.3-30.7)</u> 接種後 60 日以上； <u>25.6% (19.3-31.5)</u>	シンガポールにおいて、保健省が管理する公的データを利用し、5-11歳の小児を対象とした研究が行われた。非接種群を対照として、1回接種群及び2回接種群における感染予防効果（PCR、迅速抗原検査、または両方で診断が確定した症例）及び入院予防効果を評価した。2022年1月21日から4月8日の研究期間で5-11歳の全児童を対象とし、255,936例（研究期間終了時点の接種回数が2回：173,237例、1回：30,656例、0回：52,043例）が解析された。 （オミクロン株流行期）	38
	入院 予防	1回目接種群 <u>42.3% (24.9-55.7)</u>		

		<p>2 回目接種群</p> <p>82.7% (74.8-88.2)</p> <p>2 回目接種群の経時変化</p> <p>接種後 7-14 日；<u>87.8% (72.2-94.7)</u></p> <p>接種後 15-29 日；<u>84.5% (72.7-91.2)</u></p> <p>接種後 30-59 日；<u>80.4% (67.0-88.4)</u></p> <p>接種後 60 日以上；</p> <p>対象者が少なく解析不能</p>		
⑧	感染予防	<p>2 回目接種後</p> <p>25.7% (10-38.6%)</p> <p>接種後 1 か月；<u>49.6% (28.5-64.5)</u></p> <p>接種後 3 か月；<u>11.0% (-26.8-37.5)</u></p>	<p>カタールにおいて、国のデータベースより取得した新型コロナウイルス検査、ワクチン接種、入院、死亡の情報を用い、無作為比較試験を模倣し対照をマッチさせた後方視的なコホート研究により、オミクロン株流行開始時期の 5-11 歳の小児に対するワクチンの感染予防効果（症状の有無に関わらず PCR または迅速抗原検査が陽性）及び発症予防効果（気道感染に一致する症状があり PCR または迅速抗原検査陽性）を評価した。</p> <p>それぞれのコホートには 18,728 例の小児が対象となり、フォローアップ期間はワクチン群で 69 日（四分位範囲；31-97 日）、コントロール群で 69 日（四分位範囲；30-97 日）において解析された。</p> <p>(オミクロン株流行期)</p>	39
	発症予防	<p>2 回目接種後</p> <p>36.9% (-29.9-69.4%)</p>		
⑨	感染予防	<p>2 回接種後</p> <p>接種 15-30 日；<u>57.6% (51.6-62.8%)</u></p> <p>接種 31-60 日；<u>46.9% (43.7-49.9%)</u></p> <p>接種 61-90 日；<u>41.2% (34.3-47.4%)</u></p>	<p>韓国に居住する 5-11 歳の小児を対象とし、SARS-CoV-2 感染及び重症感染症の症例（集中治療室への入院または死亡）についてサーベイランスデータに基づいて集計し、全ての感染と重症化に対するワクチンの有効性を評価した。</p> <p>韓国では小児は症状（発熱または呼吸器症状）が出現した場合または感染者と接触した場合に検査が行われており、また、5-11 歳へのワクチン接種は 2022 年 3 月 31 日より開始された。</p> <p>2022 年 3 月 31 日に韓国に居住する 3,062,281 例の 5-11 歳の小児が対象とし、2022 年 3 月 31</p>	40

		日から 8 月 6 日の期間において解析された。研究期間終了までに 29,472 例（対象の 1.0%）が 2 回接種を受けた。（オミクロン株流行期）												
重症化 予防	2 回接種後 (追跡期間 90 日まで) 100% (100-100%) *重症感染症の症例は 14 例	<p>Figure. Adjusted Vaccine Effectiveness (VE) Against All SARS-CoV-2 Infection and Critical Infection</p> <table border="1"> <caption>Data extracted from Figure: Adjusted Vaccine Effectiveness (VE) Against All SARS-CoV-2 Infection and Critical Infection</caption> <thead> <tr> <th>Days since vaccination</th> <th>VE against all infection, % (95% CI)</th> <th>VE against critical infection, % (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15-30</td> <td>~58 (48-68)</td> <td>100 (100-100)</td> </tr> <tr> <td>31-60</td> <td>~48 (38-58)</td> <td>100 (100-100)</td> </tr> <tr> <td>61-90</td> <td>~40 (30-50)</td> <td>100 (100-100)</td> </tr> </tbody> </table>	Days since vaccination	VE against all infection, % (95% CI)	VE against critical infection, % (95% CI)	15-30	~58 (48-68)	100 (100-100)	31-60	~48 (38-58)	100 (100-100)	61-90	~40 (30-50)	100 (100-100)
Days since vaccination	VE against all infection, % (95% CI)	VE against critical infection, % (95% CI)												
15-30	~58 (48-68)	100 (100-100)												
31-60	~48 (38-58)	100 (100-100)												
61-90	~40 (30-50)	100 (100-100)												

*カッコ内は 95%CI を示す

(2) 安全性の評価

文献番号①³³の安全性の評価を表Ⅲ-2-2に示す。局所反応は、多くは軽度から中等度で持続期間は1-2日であった。接種部位の疼痛が最も多く、ワクチン接種群において1回目74%、2回目71%が報告された。全身反応は倦怠感が多く報告され、ワクチン接種群で1回目34%、2回目39%に報告された。両群とも、観察期間中に重篤な副反応、死亡例は認められなかった。

表Ⅲ-2-2 接種7日以内の局所及び全身反応³³

	症状	1回目 (%)		2回目 (%)	
		ワクチン接種群	プラセボ群	ワクチン接種群	プラセボ群
局所反応	発赤	15	6	19	5
	腫脹	10	3	15	3
	注射部位疼痛	74	31	71	29
全身反応	発熱 ^a	3	1	7	1
	倦怠感	34	31	39	24
	頭痛	22	24	28	19
	悪寒	5	5	10	4
	嘔吐	2	1	2	1
	下痢	6	4	5	5
	筋肉痛	9	7	12	7
	関節痛	3	5	5	4
	解熱薬使用	14	8	20	8

^a38°C以上の発熱

また、米国からはv-safe（スマートフォンを用い、任意で新型コロナワクチン接種後の有害事象を入力することで安全性をモニタリングするシステム）、VAERS（Vaccine Adverse Event Reporting System 予防接種後の有害事象を受動的に収集しモニタリングするシステム）、VSD（Vaccine Safety Datalink 予防接種歴と医療記録を含み、心筋炎などの事象について能動的にモニタリングするシステム）の報告がされている⁴¹。米国では2021年10月29日にFDAがファイザー社の5-11歳用のワクチンを承認し、2022年2月27日までに1600万回以上の接種が行われた。v-safeでは、2021年11月3日から2022年2月27日においてファイザー社のワクチンを受けた5-11歳の小児48,795例が登録された。ほとんどの報告は軽度から中等度であり、接種の翌日に多く、2回目の接種後に多く認められた。VAERSでは7578件の報告がされ、97%が非重篤であった。194件の重篤な報告では15件の心筋炎が報告され、8件は男児で2回目の接種後（100万回接種当たり2.2件）であった。また、この年齢層における2回目の接種後の心筋炎の報告率は、12歳から15歳と比較しても低いものであった。VSDでは毎週のモニタリングが行われたが、726,820回の接種後に

において安全性についてのシグナルは検出されなかった。

2) 追加免疫(3回目接種)

(1)有効性の評価

・免疫原性（独立行政法人医薬品医療機器総合機構の特例承認に係る報告書より）

ファイザー社の臨床試験では、C4591007 試験の海外第II/III相パートで初回免疫として2回の接種を受けた5-11歳の被験者について、2回目接種から少なくとも6か月経過後に3回目接種をしたときの安全性及び免疫原性が非盲検非対照で検討された⁴²。

中間解析では、参照株に対する中和抗体価（GMT）を表III-2-3に示す。GMR（3回目接種後1か月のGMT/2回目接種後1か月のGMT）[95%CI]は感染歴なしの集団において2.17[1.76, 2.68]、感染歴を問わない集団で2.53[2.11, 3.04]であった。また、オミクロン株（B.1.1.529）に対する中和抗体価（蛍光フォーカス減少中和法）の結果を表III-2-4に示す。感染歴のない集団において3回目接種後のGMTは2回目接種後比較して約22倍高かった。

表III-2-3 SARS-CoV-2(参照株)に対する血清中和抗体価^{a)}

SARS-CoV-2 感染歴	採血時点	例数	GMT[両側 95%CI]
感染歴なし	2回目接種後1か月	96	1253.9 [1116.0, 1408.9]
	3回目接種前	67	271.0 [229.1, 320.6]
	3回目接種後1か月	67	2720.9 [2280.1, 3247.0]
感染歴 問わない	2回目接種後1か月	97	1276.9 [1131.6, 1440.8]
	3回目接種前	113	527.9 [420.9, 662.2]
	3回目接種後1か月	114	3235.6 [2814.6, 3719.6]

^{a)}SARS-CoV-2(参照株)を用いた中和法により測定

表III-2-4 オミクロン株(B.1.1.529)に対する血清中和抗体価^{a) b)}

SARS-CoV-2 感染歴	採血時点	解析 例数	オミクロン株に対する GMT[両側 95%CI]	参照株に対する GMT[両側 95%CI]	GMR[両側 95%CI] (オミクロン株/参照株)
感染歴なし	2回目接種後1か月	29	27.6[22.1, 34.5]	323.8[267.5, 392.1]	0.09[0.07, 0.10]
	3回目接種後1か月	17	614.4[410.7, 919.2]	1702.8[1282.6, 2260.7]	0.36[0.28, 0.47]
感染歴 問わない	2回目接種後1か月	30	27.3[22.0, 33.9]	335.1[275.1, 408.3]	0.08[0.07, 0.10]
	3回目接種後1か月	30	992.7[675.9, 1458.1]	2152.7[1714.9, 2702.2]	0.46[0.36, 0.58]

^{a)}SARS-CoV-2(参照株)及びそのスパイクタンパク質遺伝子をオミクロン株(B.1.1.529)の遺伝子に置換した組換えウイルスを用いて、蛍光フォーカス減少中和法により測定

^{b)}3回目接種免疫原性評価可能集団のうち、2回目接種後1か月の血液サンプルがある被

験者が評価対象とされた

- ・有効性

追加免疫の有効性に関する研究は現時点では少ないが、米国で行われたテストネガティブの症例対照研究（文献番号⑨）では、追跡期間は短いですが、オミクロン株流行期における3回目接種後の感染予防効果（症状の有無を問わず PCR 陽性）は50%台とされた。

表III-2-5 5-11歳への接種に対するワクチンの有効性(追加免疫)

文献番号	ワクチンの有効性 (VE)	研究概要	出典
⑨	<p>感染予防</p> <p>追加免疫(3回目)後</p> <p>55% (50-60%)</p> <p>接種後3か月未満 55% (50-60%)</p> <p>接種後3か月以上 53% (35-66%)</p> <p>・ 検査の90日以上前に感染歴なし</p> <p>接種後3か月未満 51% (44-57%)</p> <p>接種後3か月以上 48% (27-63%)</p> <p>・ 検査の90日以上前に感染歴あり</p> <p>接種後3か月未満 71% (61-79%)</p> <p>接種後3か月以上 73% (23-91%)</p> <p>*追跡期間は接種後最大5か月</p> <p>*90日未満の期間に感染歴がある場合は除外</p>	<p>本研究では、米国の薬局チェーンの電子記録を使用したテストネガティブの症例対照試験が行われ、2021年11月2日から12月9日(デルタ株流行期)及び2022年1月16日から9月30日(オミクロン株流行期)の期間に新型コロナウイルスのPCR検査を行った5-11歳の小児を対象とした。オミクロン株流行期間中に97,283例の小児に検査が行われ、感染予防効果(症状の有無を問わない)の解析が行われた。オミクロン株流行期の結果のみを記載する。</p>	43

*カッコ内は95%CIを示す

(2) 安全性の評価

上記審査報告書の臨床試験の報告では、5-11歳に対する3回目接種後の安全性においても評価された(表III-2-6)。反応原性の事象では、3回目接種後の頭痛、筋肉痛及び関節痛の発現割合は、初回免疫(1回目及び2回目接種)後よりも高かった。Grade3以上の発現割合が1%以上の3回目接種後の反応原性事象は疲労であった。Grade4の反応原性事象の発現はなかった。

有害事象については、本剤3回目接種後28日までの有害事象の発現割合は9.0%(36/401例)であり、主な有害事象はリンパ節症2.0%(8/401例)(リンパ節触知または腋窩腫瘍を含めると2.5%(10/401例))であり、すべて本剤との因果関係ありと判断され、全ての症例において3回目接種あと2日で発現し、約1週間で消失した。本試験において、5-11歳の小児に対する3回目接種後の心筋炎又は心膜炎の発現は認められなかった。

表III-2-6 各回接種後7日間における反応原性事象(II/III相パート安全性解析対象集団)⁴²

接種回	追加免疫		追加免疫			
	3回目(N=371)		1回目(N=398)		2回目(N=399)	
事象名	全体	Grade3以上	全体	Grade3以上	全体	Grade3以上
局所反応(全体)	278(74.9)	-	315(79.1)	-	296(74.2)	-
注射部位疼痛	274(73.9)	2(0.5)	309(77.6)	0	288(72.2)	1(0.3)
腫脹	61(16.4)	0	38(9.5)	0	56(14.0)	0
発赤	58(15.6)	1(0.3)	46(11.6)	0	66(16.5)	1(0.3)
全身反応(全体)	220(59.3)	-	202(50.8)	-	230(57.6)	-
疲労	169(45.6)	7(1.9)	149(37.4)	1(0.3)	186(46.6)	4(1.0)
頭痛	126(34.0)	3(0.8)	94(23.6)	0	120(30.1)	2(0.5)
筋肉痛	68(18.3)	0	32(8.0)	0	50(12.5)	1(0.3)
悪寒	39(10.5)	1(0.3)	24(6.0)	0	41(10.3)	1(0.3)
関節痛	25(6.7)	0	15(3.8)	0	22(5.5)	0
下痢	18(4.9)	1(0.3)	27(6.8)	0	26(6.5)	0
発熱 ^{a)}	25(6.7)	-	14(3.5)	-	35(8.8)	-
嘔吐	9(2.4)	0	8(2.0)	0	7(1.8)	0

例数(%), N=解析対象例数(被験者日誌で自称の発言有無に関する記入があった例数)

^{a)}38°C以上。Grade分類されていない。

米国の報告では、2022年5月17日から7月31日の期間にファイザー社ワクチンの3回目接種を受けた5-11歳の小児のうち、v-safe(スマートフォンを用い、任意で新型コロナワクチン接種後の有害事象を入力することで安全性をモニタリングするシステム)、VAERS(予防接種後の有害事象を受動的に収集しモニタリングするシステム)に報告された情報について解析が行われた。米国では当該期間中に約657,302人の5-11歳の小児がファイザー社のワクチンによる3回目の接種を受けた。v-safeの登録者のうち、1-3回目の全てをファイザー社ワクチンで接種した3,249例が解析された⁴⁴(表III-2-7)。局所反応

は2回目は68.0%、3回目は68.5%、全身反応は2回目は45.6%、3回目は45.8%と報告され、2回目と3回目では有意差は見られなかった。同期間においてVAERSには581例が報告され、413例(71.1%)がワクチンの準備や接種の際の間違い、発熱が45例(7.8%)、四肢の疼痛が38例(6.6%)、倦怠感が28例(4.8%)であった。重篤な有害事象が3例報告されたが心筋炎や死亡は報告されなかった。

表III-2-7 5-11歳の小児におけるファイザー社ワクチンの1-3回目接種後にv-safeに報告された症状⁴⁴

報告された症状	回数別の報告 (%)		
	1回目	2回目	3回目
いずれかの局所反応	62.6	68.0	68.5
痒み	4.9	4.9	5.3
疼痛	60.7	66.1	66.7
発赤	4.5	5.5	8.5
腫脹	4.2	6.2	9.6
いずれかの全身反応	38.1	45.8	45.6
腹痛	5.3	7.4	6.1
筋肉痛	7.1	10.2	13.9
悪寒	3.8	7.6	7.4
下痢	2.6	2.2	2.4
倦怠感	22.9	29.9	28.9
発熱	7.8	15.4	16.9
頭痛	15.2	20.6	19.9
関節痛	2.2	3.0	3.4
嘔気	4.8	7.1	7.1
発疹	1.0	0.8	1.3
嘔吐	1.9	2.5	3.1
何らかの健康への影響	9.4	14.5	16.3
通常の日常生活が困難	4.7	7.5	12.1
通学ができない	6.5	10.0	6.9
医療介入が必要	1.1	0.9	1.0
クリニック受診	0.5	0.5	0.5
電話受診	0.2	0.2	0.3
救急外来受診	0.03	0.1	0.03
入院	0.03	0	0

3. 6か月～4歳に対するワクチンの有効性、安全性のまとめ

<製剤、用法及び用量>

2022年12月時点において当該年齢に国内で使用可能な製剤は、製剤名；コミナティ筋注6ヵ月～4歳用、一般名；コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）であり、2022年10月5日に薬事承認された。トジナメランを有効成分としており、1回接種量（0.2ml）あたり3μgを含む。生後6か月～4歳で接種する有効成分の1回あたりの量は、5～11歳で接種する量の30%、12歳以上で接種する量の10%である。初回免疫の接種回数は他の年代と異なり3回であり、2回目は1回目の接種から3週間の間隔で、3回目は2回目の接種から8週間経過した後に接種する。

1) 初回免疫

(1) 有効性の評価^{45,46}

ファイザー社は、6か月～1歳及び2～4歳の小児のそれぞれにおける免疫原性及び安全性を検討する海外第I/II/III相試験（C4591007試験）を実施した。同試験のII/III相ランダム化比較試験では、フィンランド・ポーランド・アメリカ合衆国・ブラジル・スペイン拠点の65の試験サイトで小児を対象として複数の年齢層（6か月～1歳、2～4歳、5～11歳）が10,000例以上登録されているが、ここでは以下の表III-3-1に示す6か月～1歳及び2～4歳の年齢層に係る成績について記述する。

表III-3-1 海外C4591007試験の概要

臨床試験	対象年齢群	登録例数 ^a	用法用量	評価項目
II/III相	6か月～4歳 (状態が安定している基礎疾患を有する小児を含む)	3μg群：3013例 プラセボ群：1513例	本剤またはプラセボ（生理食塩水）を21日間隔で2回筋肉内接種し、2回目接種から少なくとも8週間の間隔をあけて1回筋肉内接種	安全性 免疫原性 有効性
		<u>1回目</u> 3μg群：3013例 プラセボ群：1513例		
		<u>2回目</u> 3μg群：2985例 プラセボ群：1503例		
		<u>3回目</u> 3μg群：992例 プラセボ群：464例		

^a2:1のランダム化

有効性

臨床試験の結果で示されたワクチンの有効性について、年齢群別、回数別結果を表Ⅲ-3-2に示す。

COVID-19の罹患歴のない6か月から4歳の小児で、2回目接種7日以降の発症予防について観察期間で調整したVE [両側95%CI] は、デルタ株に対しては70.2 [27.2-88.5] %であったが、オミクロン株 (BA.1) に対しては21.8 [-1.7-39.7] %であった。一方で、治験薬3回目接種7日以降の発症予防について観察期間で調整したVE [両側95%CI] はオミクロン株 (BA.1) に対して80.3 [13.9-96.7] %であった (2022年6月17日時点; COVID-19感染歴のない集団で評価された本剤群: 794例、プラセボ群: 351例において、COVID-19確定例は本剤群13例、プラセボ群21例であった)。COVID-19確定例から検出されたSARS-CoV-2は、不明1例を除きいずれもオミクロン株であった。年齢群をさらに分類すると、6か月～1歳でのVE [両側95%CI] は75.8 [9.7, 94.7] %であり、2～4歳でのVE [両側95%CI] は71.8 [28.6, 89.4] %であった。

免疫原性

2回目接種1か月後の免疫原性は、2歳～4歳の年齢層 (既感染なし) において、事前に規定した基準^bを達成しなかった (GMR [95%CI] : 0.61 [0.53 - 0.70])。しかし、3回目接種1か月後の免疫原性は、いずれの年齢層においても基準^bが達成された。また、デルタ株及びオミクロン株 (BA.1) に対する中和抗体価について、本剤3回目接種前と本剤3回目接種1か月後を比較することで評価され、いずれの年齢においも、3回目接種により中和抗体価の上昇が示された。なお、3回目接種後6か月経過時点での血液検査と免疫持続性の評価が予定されていることが発表されているが、現時点ではまだ結果が公開されていない。

^b16歳～25歳群と比較した、中和抗体価のGMRの両側95%CIの下限値が0.67を上回り、点推定値は0.8以上、及び抗体応答率の差の両側95%CIの下限値が-10%を上回ること

まとめ

6か月～4歳の年齢群における初回シリーズとして接種7日後以降のオミクロン株に対する発症予防効果2回の接種では、21.8 [-1.7-39.7] %、3回目接種後は、80.3 [13.9-96.7] %であった。免疫原性も、3回目接種1か月後において、事前に規定した基準を達成し、オミクロン株 (BA.1) 等に対する中和抗体価についても、3回目接種により上昇が示された。

表III-3-2. C4591007 II/III相試験におけるワクチン有効性についての成績^{45,46}

アウトカム	年齢	接種回数 (接種後7日以降)	感染歴	陽性者の感染株	ワクチンの有効性 (VE;%) カッコ内は95%CIを示す
発症予防	6か月～4歳	2回	なし・あり	デルタ株	70.2 (27.2-88.5)
			なし・あり	オミクロン株 BA.1	21.8 (-1.7-39.7)
		3回 ^c	なし・あり	オミクロン株 BA.1	80.3 (13.9-96.7)
			なし ^d	オミクロン株 BA.2	73.2 (43.8-87.6)
発症予防	2歳～5歳未満	2回	なし・あり	デルタ株	56.3 (-27.5-85.3)
			なし・あり	オミクロン株 BA.1	32.9 (4.7-52.5)
		3回 ^c	なし・あり	オミクロン株 BA.1	82.3 (-8.0-98.3)
		3回接種後 ^d 中央値 2.4 か月 (範囲: 0.0, 4.9)	なし	オミクロン株 BA.2	71.8 (28.6-89.4)
発症予防	6か月～2歳未満	2回	なし・あり	デルタ株	91.6 (30.6-99.8)
			なし・あり	オミクロン株 BA.1	4.2 (-45.9-36.2)
		3回 ^c	なし・あり	オミクロン株 BA.1	75.5 (-370.1-99.6)
		3回接種後 ^d 中央値 1.9 か月 (範囲: 0.0, 4.9)	なし	オミクロン株 BA.2	75.8 (9.7- 94.7)

^c3回目接種7日後以降、COVID-19陽性例で、デルタ株の患者は確認されなくなった。

^d2022年3-6月に受診したもの。BA.4およびBA.5株は試験期間中に出現したが症例数が少なく有効性については結論に至らなかった

(2) 安全性の評価

臨床試験（海外 C4591007 試験、II/III相）で評価された安全性^{45,47,48}

接種後7日以内に発現した各群別症状を表III-3-3にまとめた。

表III-3-3. 臨床試験（海外 C4591007 試験、II/III相）で評価された安全性

年齢	症状		発現割合(%) ワクチン群/プラセボ群 (下段は重症度 ^a ・高度以上の割合(%))		
			1回目	2回目	3回目
6か月～1歳	接種部疼痛		16.6 / 11.2 (0/0)	15.0 / 8.5 (0.1/0)	16.0 / 11.8 (0/0)
	全身性	発熱	7.2 / 7.2 (1.7/1.2)	7.4 / 6.1 (2.1/1.2)	6.8 / 5.9 (1.6/0.6)
		食思減退	22.2 / 21.2 (0.3/0.2)	22.2 / 18.0 (0.4/0.2)	20.2 / 13.5 (1.1/0)
		傾眠傾向	27.0 / 29.3 (0.2/0.3)	23.8 / 21.2 (0.4/0.2)	19.9 / 12.9 (0.3/0.6)
		易刺激性	51.2 / 47.2 (0.6/0)	47.4 / 40.7 (0.6/0.8)	43.6 / 37.6 (0.3/0)
2～4歳	接種部疼痛		30.8 / 20.6 (0/0.1)	31.0 / 20.3 (0/0.1)	26.7 / 13.4 (0/0)
	全身性	発熱	5.2 / 5.3 (0.8/0.9)	4.9 / 5.2 (1.2/0.9)	5.1 / 4.2 (0.7/1.1)
		倦怠感	29.7 / 30.6 (0.3/0.6)	25.7 / 22.9 (0.5/0.3)	24.5 / 21.8 (0.4/0)
		頭痛	4.5 / 4.9 (0/0.1)	4.6 / 4.1 (0/0.1)	4.9 / 4.2 (0/0)
		悪寒	2.3 / 2.4 (0.2/0)	3.0 / 2.6 (0/0)	3.3 / 2.7 (0.2/0)
		嘔吐	3.0 / 2.7	3.4 / 3.3	1.6 / 3.8
		下痢	7.7 / 8.0	6.7 / 7.3	5.1 / 5.0
		筋肉痛	2.4 / 1.7 (0.2/0)	2.6 / 2.4 (0/0)	2.0 / 1.5 (0/0)
関節痛	0.8 / 2.0 (0/0)	1.4 / 1.0 (0/0)	1.3 / 0.8 (0.2/0)		

症状のほとんどが軽度から中等度^aで局所症状の持続期間は1-2日であった。ワクチン接種後の有害事象は、2～4歳の本剤群 18.7% (344/1,835例)、プラセボ群 18.7% (171/915例)に、6か月～1歳の本剤群 30.1% (355/1,178例)、プラセボ(生理食塩水)群 27.1% (162/598例)に認められ、ほとんどで

回復が認められていると評価された。また、重篤な有害事象については、発熱及び四肢痛を除き、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。

。発熱は、38.0°C以上のこと。38.9°Cを超えた場合に、重症度が高度以上とした。倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、関節痛の重症度定義は、軽度：生活に支障なし、中等度：若干の支障あり、重度：日常生活に支障あり。嘔吐の重症度定義は、軽度：24時間以内に1～2回、中等度：24時間以内に2回以上、重度：静脈内水分補給を必要とする。下痢の重症度定義は、軽度：24時間以内に2～3回、中等度：24時間以内に4～5回、重度：24時間以内に6回以上、とした。

米国の市販後調査：予防接種サーベイランスシステム(v-safe)と有害事象報告システム (VAERS) への報告まとめ⁴⁹

米国において2022年6月18日から8月21日の期間にファイザー社ワクチンの接種を受けた6か月-4歳の小児のうち、予防接種後サーベイランスシステム(v-safe)登録者、及びワクチン有害事象報告システム(VAERS)への報告者、計8541名を対象とした。

表III-3-4. v-safeに登録された、初回接種後1週間内の局所・全身反応の頻度

	局所反応	全身反応
6か月～2歳	19.0%	55.8%
3～4歳	28.4%	32.2%

また、VAERSに報告された1,017件の有害事象のうち、98.1%は非重篤であった。重篤として報告された10件中の4件がけいれんで、心筋炎の報告は0件であった。

ドイツの後ろ向きコホート研究⁵⁰

ドイツの21の外來診療施設において本剤を少なくとも1回接種した5歳未満の小児を対象とし、2022年4月14日から5月9日の間に保護者又は介護者に対してオンライン調査を実施した。7806名の対象者の新型コロナワクチン接種後の症状と、同集団での新型コロナウイルス以外のワクチン接種後の症状を比較した。結果は、表III-3-5に示す。

表III-3-5. 発生した各症状のオッズ比(計7806名、5歳未満)

症状	オッズ比[95%CI] (対照は新型コロナワクチン以外のワクチン接種後の症状)
何らかの症状	1.62 [1.43-1.84]
全身症状	0.77 [0.63-0.95]
発熱	0.42 [0.32-0.55]
筋骨格系症状	2.55 [1.32-4.94]
局所症状	1.68 [1.38-2.05]
皮膚症状	2.18 [1.07-4.45]
耳鼻咽喉症状	6.37 [1.50-27.09]

入院治療を必要とする症状は、ファイザー社ワクチン接種後に 0.1%で報告されたが、新型コロナウイルス以外のワクチン接種後には報告されなかった。

4. オミクロン株対応 2 価ワクチンの有効性、安全性のまとめ

<製剤 用法および用量>

2022 年 12 月時点において、日本国内でのオミクロン株対応の 2 価 mRNA ワクチンは 4 種（ファイザー社およびモデルナ社、オミクロン株 BA.1 および BA.4-5 対応）があり、それぞれの用法および用量、国内における使用開始時期は下記のとおりである。いずれの製剤も希釈は不要である。12 歳以上の初回接種が完了した者で前回接種から 3 か月以上経過後接種可能である。

ファイザー社ワクチン

・ 2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン（製剤名；コミナティ RTU 筋注（2 価：起源株/オミクロン株 BA.1）） 2022 年 9 月 20 日接種開始。トジナメラン及びビルトジナメランを有効成分として 1 回接種量（0.3 mL）あたり各 15 μ g を含む。

・ 2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチン（製剤名；コミナティ RTU 筋注（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）） 2022 年 10 月 13 日接種開始。トジナメラン及びファミトジナメランを有効成分として 1 回接種量（0.3 mL）あたり各 15 μ g を含む。

モデルナ社ワクチン

・ 2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン（製剤名；スパイクボックス筋注（2 価：起源株/オミクロン株 BA.1）） 2022 年 9 月 20 日接種開始。エラソメランおよびイムエラソメランを有効成分として 1 回接種量（0.5 mL）あたり各 25 μ g を含む。

・ 2 価（起源株/オミクロン BA. 4-5）ワクチン（製剤名；スパイクボックス筋注（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5）） 2022 年 11 月 28 日接種開始。エラソメランおよびダベソメランを有効成分として 1 回接種量（0.5 mL）あたり各 25 μ g を含む。

1) ファイザー社・モデルナ社両社ワクチンを含む検討

(1) 有効性の評価

・免疫原性

2 価ワクチンの免疫原性に関して、1 価起源株ワクチン接種を 2~4 回接種後の対象者へ、ファイザー社もしくはモデルナ社の 2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチンを接種した後の新型コロナウイルス各種亜型に対する免疫原性が 50%蛍光フォーカス減少法による中和抗体価（50% fluorescent focus reduction neutralization titers; FFRNT50）で検討された⁵¹。新型コロナウイルス感染症罹患歴のない対象者 29 名における接種から検体採取までの日数の中央値は 22 日（範囲：14-32 日）であった。WA1/2020、BA.4/5、BF.7、BA.4.6、BA.2.75.2、BQ.1.1、XBB.1 に対する中和抗体価の GMT は、それぞれ 3620、298、305、183、98、73、35 との結果で、起源株に対する GMT との比は BA.4/5 以下、順に 1/12.1、1/11.9、1/19.8、1/36.9、1/49.6、1/103 であり、各種オミクロン亜系統のうち BA.4/5 由来の系統の一部に GMT の一定の上昇が見られた。一方で、その他の中和抗体価は依然低値であった。ただし、同検討

において新型コロナウイルス感染症の罹患歴のある 1 価起源株ワクチン接種を 2~4 回接種後の対象者 23 名においては、2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチンを接種後に各種亜型において広く GMT の上昇が見られたことが報告された。

・有効性

国内におけるオミクロン対応 2 価ワクチンの有効性に関する報告として、16 歳以上の発熱外来等を受診した有症状者を対象とした症例対照研究（調査時期：オミクロン BA.5 流行期）の中間報告がなされた⁵²。新型コロナウイルス PCR 検査陽性者（症例群）2,089 名、検査陰性者（対照群）1,951 名について、mRNA ワクチンの種類・接種回数と各回接種からの期間（13 日以内、14~90 日、91~180 日、181 日以降）でカテゴリー分けされ、ワクチン有効率が検討された。

未接種者と比較したワクチン有効率は、2 価ワクチン（種類を問わず）追加接種後 14 日以降で 71%（95%CI: 52-83%）、2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン追加接種後 14 日以降で 73%（95%CI: 49-85%）、2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチン追加接種後 14 日以降で 69%（95%CI: 32-86%）であった。また、1 価起源株ワクチン接種後 3~6 か月、6 か月以上と比較した 2 価ワクチン（種類を問わず）の相対的ワクチン有効率は、それぞれ 30%（95%CI: 13-57%）、44%（95%CI: 11-65%）と算出された（文献番号①）。

その他、症候性感染に対する有効性の検討として、米国から 3 つ、ならびに英国から 1 つのテストネガティブデザインの検討が報告されている。

米国における 1 つ目の検討においては、薬局での新型コロナウイルス核酸増幅検査プログラムの検査結果に基づき、起源株およびオミクロン BA.4/BA.5 の 2 価ワクチンによる追加接種群と未接種群、および、1 価起源株ワクチン接種群との比較でワクチン有効率（Vaccine Effectiveness; VE）の検討が行われた（調査時期：オミクロン BA.4/BA.5 流行期）⁵³。2 価ワクチン接種者の接種から検査までの期間の中央値は検査陽性者群、対照群（検査陰性）ともに 1 か月（範囲：0~2 か月）であった。

1 価起源株ワクチン 2~4 回接種後に 2 価ワクチンを追加接種した群を未接種者と比較した VE は、18~49 歳群では 43%（95%CI: 39-46%）、50~64 歳群で 28%（95%CI: 22-33%）、65 歳以上群で 22%（95%CI: 15-29%）であった。1 価起源株ワクチン 2~4 回接種者と比較した 2 価ワクチン追加接種の相対 VE は、1 価起源株ワクチン 2~4 回接種者の最終接種からの経過期間が長いほど高くなり、18~49 歳群、50~64 歳群、65 歳以上群の順に最終接種から 2~3 か月経過後の場合は、30%（95%CI: 22-37%）、31%（95%CI: 24-38%）、28%（95%CI: 19-35%）から、8 か月以上経過後の場合は 56%（95%CI: 53-58%）、48%（95%CI: 45-51%）、43%（95%CI: 39-46%）との結果であった（文献番号②）。

なお、本結果の解釈においては、90%以上の成人が 1 回以上接種を受けている中、未接種者と被接種者で予防行動等に違いがあることは考慮すべき点として記載されている。

2 つ目は、米国 VISION ネットワークにおいて実施された検討（免疫不全のない 18 歳以上が対象）で、COVID-19 様症状による救急外来受診、入院の予防効果に関する 1 価起源株ワクチン 2~4 回接種後に 2 価ワクチン追加接種を受けた集団を未接種群と比較した絶対 VE、ならびに、1 価起源株ワクチンのみ接種者（2~4 回）と比較した相対 VE が評価された。救急外来受診の予防効果は、絶対 VE は 56%（95%CI:

49–62%)、相対 VE は、1 価起源株ワクチンの最終接種時期が 2～4 か月前の群に対して 31% (95% CI: 19–41%)との結果であった。1 価起源株ワクチンの最終接種から 11 か月以上経過した群に対する相対 VE は 50%(95% CI: 43–57%)と 2～4 か月前に接種した群に対する VE より高かった。

また、入院予防効果に関する絶対 VE は 57% (95%CI: 41–69%)、相対 VE は 1 価起源株ワクチンの最終接種から 5～7 か月の場合は、38%(95% CI: 13–56%)、11 か月以上経過していると 45% (95%CI: 25–60%)であった (文献番号③)。

3 つ目の報告として、米国 IVY ネットワークにおける 65 歳以上の COVID-19 様症状による入院例を対象とした 2 価ワクチンの有効性の評価においては、未接種者と比較した絶対 VE は 84%(95%CI: 64–93)、1 価起源株ワクチン 2 回以上接種者と比較した相対 VE は最終接種から 2 か月以上経過後全体と比較した場合は 73%(95%CI: 52–85%)、1 価起源株ワクチン最終接種から 12 か月以上経過後に限定すると 83% (95%CI: 63–92%) と算出された (文献番号④)。

英国 Health Security Agency (UKHSA) によるファイザー社およびモデルナ社の 2 価 (起源株/BA.1) ワクチンの入院に対する有効性評価の報告 (2023 年第 2 週時点 UKHSA COVID-19 vaccine surveillance report) ^{54,55} では、2022 年 9 月 5 日より以前に 2 回以上新型コロナワクチンを接種し最終接種から 6 か月以上経過していた者が解析対象とされ、2 価ワクチンの追加接種による予防効果は従来型ワクチンのみを 2 回以上接種した者と比較し、追加接種後 2 – 4 週間、5 – 9 週間、10 週間以降でそれぞれ 53.5%(95% CI: 47.4-59%)、53.8%(95% CI: 47.3-59.4%)、52.8%(95% CI: 35.6-65.5%)であった。なお、英国では評価実施時期において臨床的にリスクの高い者ならびに 50 歳以上の者に対して 2 価ワクチンが提供されている (文献番号⑤)。

1 価起源株ワクチン 2 回以上接種群との相対 VE を最終接種時期からの期間別に解析した検討では、最終接種からの期間が長いほど 2 価ワクチン追加接種の相対 VE が高くなる結果であった。一方で、いずれの検討でも解析対象者の 2 価ワクチン接種後の期間中央値が 2 か月以内であり、今後の長期的な有効性、および、新たな変異ウイルスに対する有効性については現時点では不明である。

表III-4-1

文献番号	評価項目 ワクチン種類	ワクチン有効性 (VE(95%CI))	研究概要	出典
①	発症予防効果 2価ワクチン (起源株/BA.1 および 起源株/BA.4-5)	絶対 VE ：未接種者との比較 追加接種後 14 日以降 種類を問わず 71% (52-83%) 起源株/オミクロン BA.1 73% (49-85%) 起源株/オミクロン BA.4/BA.5 69% (32-86%)	日本国内におけるテストネガティブデザインの症例対照研究（中間報告）。 関東圏内の複数の医療機関における発熱外来等を受診した 16 歳以上の有症状者を対象として実施。 新型コロナウイルス PCR 検査陽性者（症例群）2,089 名、検査陰性者（対照群）1,951 名について、mRNA ワクチン接種歴をワクチンの種類・接種回数 と各回接種からの期間（13 日以内、14～90 日、91～180 日、181 日以降）で分類してワクチン有効率が検討された。 2 価ワクチン接種者の接種から検査までの期間の中央値（範囲）は検査陽性者群、対照群（検査陰性）は、起源株/オミクロン BA.1 ワクチンでは 28 日（2-66 日）、25 日（1-60 日）、起源株/オミクロン BA.4-5 ワクチンでは 15 日（2-40 日）、12 日（1-45 日）。 （実施期間：2022 年 9 月 20 日～11 月 30 日、オミクロン株 BA.5 流行期（75～90%以上））	
②	発症予防効果 2 価ワクチン 起源株/ BA.4/BA.5))	絶対 VE ：未接種者との比較 18-49 歳群 43%(39-46%) 50-64 歳群 28%(22-33%) 65 歳以上群 22%(15-29%) 相対 VE :1 価起源株ワクチン 2 回以上接種者との比較（1 価起源株ワクチン接種最終接種からの期間別 VE）	米国におけるテストネガティブデザインの症例対照研究。 薬局ベースのドライブスルー型新型コロナウイルス感染症検査プログラム（the Increasing Community Access to Testing (ICATT) national SARS-CoV-2 testing program）で、新型コロナウイルス様の症状があり核酸増幅検査を受けた者を対象として実施。 症例（検査陽性）121,687 名、対照（検査陰性）238,939 名が対象となった。検査時点の接種状況で①未接種群、②1 価起源株ワクチン 2 回以上接種後 2 か月以上経過していた群（接種回数別 2～4 回、接種回による階層別解析も含む）、③1 価起源株ワクチンを	53

		<p>18-49 歳群 2～3 か月経過後 30%(22-37%) 4～5 か月経過後 43%(38-48%) 6～7 か月経過後 46%(41-50%) 8 か月以上経過後 56%(53-58%)</p> <p>50-64 歳群 2～3 か月経過後 31%(24-38%) 4～5 か月経過後 36%(30-41%) 6～7 か月経過後 38%(32-43%) 8 か月以上経過後 48%(45-51%)</p> <p>65 歳以上群 2～3 か月経過後 28%(19-35%) 4～5 か月経過後 33%(27-39%) 6～7 か月経過後 36%(29-41%) 8 か月以上経過後 43%(39-46%)</p>	<p>2 回以上接種後に 2 価（起源株/BA.4/BA.5）ワクチンによる追加接種を受けた群に分類し、症例群、対照群におけるオッズから絶対 VE（①vs③）、相対 VE（②vs③）が検討された（①100,884 名、②237,468 名、③22,274 名）。</p> <p>2 価ワクチン接種者の接種から検査までの期間の中央値は検査陽性者群、対照群（検査陰性）とともに 1 か月（範囲：0～2 か月）。</p> <p>（実施期間：2022 年 9 月 14 日～11 月 11 日、オミクロン BA.4/BA.5 流行期）</p>	
③	<p>発症予防効果</p> <p>2 価ワクチン （起源株/ BA.4/BA.5） 接種 7 日以降</p>	<p>絶対 VE：未接種者との比較 56%(49-62%)</p> <p>相対 VE：1 価起源株ワクチン 2 回以上接種者との比較（1 価起源株ワクチン最終接種からの期間別 VE）</p> <p>2～4 か月経過後 31%(19-41%) 5～7 か月経過後 42%(32-50%)</p>	<p>米国 9 つの州における 7 つの健康保険システムからなる VISION ネットワークにおいて実施された test-negative case-control デザインの検討。COVID-19 様症状により救急外来受診、入院をし、受診または入院の 14 日前から 72 時間後までの SARS-CoV-2 検査を受けた 18 歳以上の成人を対象に実施。①未接種者、②1 価 mRNA ワクチンのみを 2、3、4 回接種した群、③1 価 mRNA ワクチンを 2、3、4 回接種したのちに 60 日以上あけて 2 価ワクチンの追加接種をした群に分類された。以下に該当する者は除外された；免疫不全状態にある者、受診時点で mRNA ワクチンを 1 回しか受けていない者、2 回目接種から 14 日未満の者、3 回目もしくは 4 回目、2 価ワクチン接種から 7 日未満の者、mRNA ワクチン以外のワクチンの接種歴のある者。</p>	

		8～10 か月経過後 53%(46-60%) 11 か月以上経過後 50%(43-57%)	78,303 名の救急外来受診者（うち、2 価ワクチン接種者年齢中央値 68 歳、接種からの日数中央値 25 日（四分位範囲 16-37 日, 3,905 名 (5%)）、その他年齢中央値 55 歳（1 価起源株ワクチン 2 回、3 回、4 回接種者順に 216 名 (6%)、1,679 名 (43%)、2,010 名 (51%)）のうち、検査陽性者は 9,009 名 (12%) であった。 15,527 名の入院（2 価ワクチン接種者年齢中央値 76 歳、接種からの日数中央値 23 日（四分位範囲 14-34 日, 783 名 (5%)）、その他年齢中央値 73 歳（未接種者 4,092 名(26%)、1 価起源株ワクチン 2 回、3 回、4 回接種者順に 3,355 名 (22%)、4,766 (31%)、2,531 (16%)）のうち、検査陽性者は 1,453 名 (9%) であった。 (実施期間：2022 年 9 月 13 日～11 月 18 日, オミクロン BA.5、その他亜系統流行期)	
	入院予防効果 2 価ワクチン (起源株/ BA.4/BA.5)接種 7 日以降	絶対 VE ：未接種者との比較 57%(41-69%) 相対 VE :1 価起源株ワクチン 2 回 以上接種者との比較 (1 価起源株 ワクチン最終接種からの期間別 VE) 2～4 か月経過後 対象者なし 5～7 か月経過後 38%(13-56%) 8～10 か月経過後 42%(19-58%) 11 か月以上経過後 45%(25-60%)		
④	入院予防効果 (65 歳以上) 接種 7 日以降	絶対 VE ：未接種者との比較 84%(64-93%) 相対 VE :1 価起源株ワクチン 2 回 以上接種者との比較 (1 価起源株 ワクチン最終接種からの期間別 VE) 2 か月以上経過後 73%(52-85%) 2～5 か月経過後 対象者なし	米国 the Investigating Respiratory Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network の 18 州 22 の病院における 65 歳以上の COVID-19 様症状による入院患者を対象としたテストネガティブデザインの症例対象研究。発症 10 日以内および入院 3 日以内の核酸増幅検査もしくは抗原検査と中央検査室における RT-PCR 法による SARS-CoV-2 感染の診断に基づく (インフルエンザ検査陽性者は除外)。①未接種者、②1 価 mRNA ワクチンのみを 2 回以上接種した群、③1 価 mRNA ワクチンを 2 回以上接種 2 か月以上経過後に 2 価ワクチンの追加接種をした群 (中央値 29 日、四分位範囲 15-45 日)) に分類された。以下に該当する者は除外された；免疫不全状態にあるもの、2 価ワクチン接種から 7 日以内の者、1 価起源株ワクチンの最終接種から 2 か月以下の者、mRNA ワクチン以外	

		<p>6～11 か月経過後 78%(57-89%) 12 か月以上経過後 83%(63-92%)</p> <p>相対 VE:1 価起源株ワクチン 2 回以上接種者との比較 (1 価起源株ワクチン最終接種からの期間別 VE)</p> <p>種類を問わず</p> <p>3～6 か月経過後 30% (13-57%) 6 か月以上経過後 44%(11-65%)</p>	<p>のワクチンの接種歴のある者を除外。ロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比を算出し、$VE = (1 - \text{調整オッズ比}) \times 100$ として VE を推定。</p> <p>症例 381 名、対照群 417 名が解析対象となり、年齢中央値 76 歳 (四分位範囲 70-83 歳)、74%に 2 つ以上の基礎疾患を有していた。8%に自己申告もしくは記録に基づく SARS-CoV-2 罹患歴あり。2 価ワクチン追加接種者数は症例群は 20 名 (5%)、対照群は 59 名 (14%) であった。</p> <p>(米国では 2 価ワクチン追加接種実施時期においては、1 価起源株ワクチンの追加接種は認められていなかったため、1 価起源株ワクチンと 2 価ワクチンの有効性を同期間での比較で評価することはできなかった。)</p> <p>(実施期間：2022 年 9 月 8 日～11 月 30 日、オミクロン株 BA.5、BQ.1.1 流行期)</p>	
⑤	<p>入院予防効果</p> <p>2 価 (起源株 /BA.1) ワクチン接種 14 日以降</p>	<p>相対 VE:1 価起源株ワクチン 2 回以上接種者との比較</p> <p>6 か月以上経過後</p> <p>57% (95% CI: 48-65%)</p> <p>2～4 週間経過後：53.5%(47.4-59%)</p> <p>5～9 週間経過後：53.8%(47.3-59.4%)</p> <p>10 週間経過後以降：52.8%(35.6-65.5%)</p>	<p>英国 Health Security Agency による 2 価 (起源株/BA.1) ワクチン接種 14 日以降の入院に対する有効性評価。</p> <p>英国では 2022 年 9 月からファイザー社 2 価 (起源株/BA.1) ワクチン、およびモデルナ社 2 価 (起源株/BA.1) ワクチンが臨床的にリスクの高い者ならびに 50 歳以上の者に対して提供されており、9 月 5 日より以前に 2 回以上新型コロナワクチンを接種し最終接種から 6 か月以上経過していた者を解析対象とした。2023 年第 2 週時点の報告で症例群は 849 名対照群は 5,132 名が解析対象となり、2 価ワクチンの追加接種による予防効果は左記のとおりであった。</p>	54,55

(2) 安全性の評価

2 価ワクチンの安全性の報告として CDC によるスマートフォンを用いた副反応自発報告 (v-safe) と予防接種後副反応報告システム (Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)) に報告されたファイザー社またはモデルナ社のオミクロン株対応 2 価ワクチン (起源株/BA.4-5) の追加接種を受けた 12 歳以上の報告のまとめがなされた (調査時期: オミクロン BA.4/BA.5 流行期 (2022 年 8 月 31 日~10 月 23 日)、調査時点でファイザー社ワクチン (12 歳以上) 1,440 万回接種、モデルナ社ワクチン (18 歳以上) 820 万回接種) ⁵⁶。

v-safe においては 211,959 件の報告があった。45.4%が 4 回目としての接種者、50.2%が 5 回目としての接種者であった。39.8%の報告で他のワクチン (うち 98.3%はインフルエンザワクチン) の同時接種が行われていた。局所症状、全身症状ともに、接種 1 週間以内に多くが報告され (それぞれ 60.8%、54.8%)、追加接種後 1 週間において報告された局所・全身反応の頻度は以下の通りであった。

表III-4-2 米国 v-safe に報告された 12 歳以上のファイザー社あるいはモデルナ社のオミクロン株対応 2 価ワクチン追加接種後 0~7 日までの報告のまとめ (2022 年 8 月 31 日~10 月 23 日) ⁵⁶ 引用翻訳、一部改変

	12-17 歳	18-49 歳	50-64 歳	65 歳以上	全年齢
	n=1,464	n=68,592	n=59,209	n=82,694	n=211,959
局所反応	68.7%	72.9%	62.0%	49.7%	60.8%
全身反応	59.8%	67.9%	55.2%	43.5%	54.8%
日常生活が行えない状況	18.40%	19.80%	14.70%	10.60%	14.80%
医療的ケアが必要	1.2%	0.9%	0.7%	0.8%	0.8%
入院	0	0	0	0	0

v-safe において報告の多かった症状は接種部位疼痛、倦怠感、頭痛、筋肉痛、発熱であった。日常生活が困難であったと報告されたのは 18~49 歳群で 19.8%、50~64 歳群 14.7%、65 歳以上群で 10.6%に上ったが、医療機関受診、入院を必要とした報告はそれぞれ 0.8%、0.03%であった。

VAERS には 5,542 件の報告 (年齢中央値 60 歳 (範囲 12~101 歳)、女性 3,559 例 (64.2%)) があり、16.9%で他のワクチン (うち 90.7%はインフルエンザワクチン) の同時接種が行われていた。34.5% (1,913 名) は誤接種関連の報告で、重篤例の報告は 251 件 (4.5%)、心筋炎 5 件 (12~78 歳)、心膜炎 4 件 (46~78 歳)、死亡 36 件 (46~98 歳) が含まれた。

表III-4-3 米国 VAERS に報告された 12 歳以上のファイザー社あるいはモデルナ社オミクロン株対応 2 価ワクチン追加接種者の事象報告のまとめ (2022 年 8 月 31 日～10 月 23 日) ⁵⁶ 引用翻訳、一部改変

有害事象	ワクチン, 報告数 (%)					
	ファイザー社		モデルナ社		総数	
	(対象期間被接種回数: 12 歳以上 1,440 万回)		(対象期間被接種回数: 18 歳以上 820 万回)			
総数	2,928		2,615		5,542	
うち誤接種	877	(30.0)	1,037	(34.5)	1,913	(34.5)
非重篤報告	2,762	(94.3)	2,530	(96.8)	5,291	(95.5)
頭痛	343	(12.4)	285	(11.3)	628	(11.9)
倦怠感	318	(11.5)	257	(10.3)	575	(10.9)
発熱	299	(10.8)	262	(10.4)	561	(10.6)
疼痛	293	(10.6)	231	(9.1)	524	(9.9)
悪寒	254	(9.2)	205	(8.1)	459	(8.7)
四肢の痛み	209	(7.8)	167	(6.6)	376	(7.1)
嘔気	213	(7.7)	144	(5.7)	357	(6.8)
めまい		(7.7)	135	(5.3)	347	(6.6)
接種部位の疼痛	138	(5.0)	121	(4.8)	259	(4.9)
COVID-19	169	(6.1)	89	(3.5)	258	(4.9)
重篤報告	166	(5.7)	85	(3.3)	251	(4.5)
アレルギー性反応/ アナフィラキシー	6		2		8	
虫垂炎	4		1		5	
不整脈	8		5		13	
COVID-19	14		6		20	
死亡	27		9		36	
呼吸困難	4		1		5	
転落	1		6		7	
ギランバレー症候群	2		0		2	
高血圧, 急性	7		3		10	
心膜炎	1		3		4	
肺炎	6		1		7	
けいれん	6		0		6	
血栓関連事象	20		11		31	
胸痛	9		3		12	
心筋梗塞	5		3		8	
心筋炎	3		2		5	

2) ファイザー社 2 価ワクチン

(1) 有効性の評価

・免疫原性

免疫原性について、ファイザー社 2 価ワクチン審査報告書⁵⁷ および米国ファイザー社 2 価（起源株/BA.4/BA.5）ワクチン FACT SHEET⁵⁸ に掲載の海外第Ⅲ相臨床試験（C4591031 試験サブ試験 E）として、1 価起源株ワクチン初回追加（実質 3 回目）接種後、4 回目としての 2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチンと 1 価起源株ワクチンの安全性、免疫原性の評価の結果が報告された。

対象は 1 価起源株ワクチン初回追加接種からの期間が 5～12 か月の 55 歳超健康成人で、免疫原性の主要解析の対象とされた接種 1 か月後までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者において、2 価ワクチン接種群（186 名）で 1 価起源株ワクチン接種群（182 名）に対して、接種 1 か月後の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.1 系統）に対する血清中和抗体価（50%中和抗体価）の優越性、参照株ウイルスに対する中和抗体価の非劣性が示された（各々、中和抗体の GMR は 1.56（95%CI: 1.17-2.08）、0.99（95%CI: 0.82-1.20））。また、オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体応答率（治験薬接種前の中和抗体価（定量下限未満の場合は定量下限値）よりも 4 倍以上上昇した被験者の割合）は、1 価起源株ワクチン群において 57.0%（85/149 人）、2 価ワクチン群において 71.6%（121/169 人）で、その差 14.6%（95%CI: 4.0, 24.9）は事前に規定した非劣性限界値である -5%を上回り、1 価起源株ワクチンに対して非劣性が示された。なお、起源株に対する免疫応答率は、1 価起源株ワクチン 179 名中 88 名（49.2%）に対して 2 価ワクチン 186 名中 93 名（50.0%）であった。

さらに、SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者（2 価ワクチン接種群（216 名）と 1 価起源株ワクチン接種群（221 名））における結果も主要な解析である前述の接種 1 か月後までに SARS-CoV2 感染歴がない被験者における結果と同様の傾向と判断された⁵⁷。

表Ⅲ-4-4 被検者における SARS-CoV-2 血清中和抗体価（海外第Ⅲ相臨床試験結果（C4591031 試験サブ試験 E））⁵⁷ より抜粋

接種群	4 回目接種前		4 回目接種後 1 か月		GMR [両側 95%CI] (変異株ワクチン/ 起源株ワクチン 30μg)
	例数	GMT [両側 95%CI]	例数	GMT [両側 95%CI]	
主要解析：接種 1 か月後までに SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における解析					
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答					
起源株ワクチン 30μg	167	67.5 [52.9, 86.3]	163	455.8 [365.9, 567.6]	—
2 価ワクチン 30μg	177	76.7 [61.1, 96.1]	178	711.0 [588.3, 859.2]	1.56 [1.17, 2.08]
参照株に対する免疫応答					
起源株ワクチン 30μg	179	1389.1 [1142.1, 1689.5]	182	5998.1 [5223.6, 6887.4]	—
2 価ワクチン 30μg	186	1387.1 [1158.9, 1660.2]	186	5933.2 [5188.2, 6785.2]	0.99 [0.82, 1.20]
接種 1 か月後までに SARS-CoV-2 感染歴を問わない被験者における解析					
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答					
起源株ワクチン 30μg	205	106.4 [81.5, 138.9]	201	663.1 [530.6, 829.0]	—
2 価ワクチン 30μg	205	107.4 [83.8, 137.7]	207	883.8 [733.8, 1064.5]	1.33 [1.00, 1.78]

参照株に対する免疫応答

起源株ワクチン 30 μ g	218	1776.0 [1465.6, 2152.2]	221	7376.6 [6427.1, 8466.3]	—
2 価ワクチン 30 μ g	216	1751.4 [1461.0, 2099.6]	216	6944.9 [6067.3, 7949.4]	0.94 [0.78, 1.14]

なお、2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン接種 1 か月後のオミクロン株の BA.4/BA.5 系統に対する中和抗体価を探索的に検討し、一定の免疫応答が認められていることが確認された。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の中和抗体価と COVID-19 発症予防効果との相関性が報告されていることから、1 価起源株ワクチンの追加免疫後のオミクロン株による COVID-19 の症候性疾患及び重症疾患に対する効果に関する報告を踏まえ、オミクロン株に対してより高い免疫応答が確認された 2 価ワクチンの追加接種により一定の発症予防効果及び重症化予防効果は期待でき、さらに、オミクロン株による COVID-19 の発症予防効果の改善が期待できる可能性はあると判断された⁵⁷。

また、その他の報告として、Zou ら⁵⁹（プレプリント）の検討では、ファイザー社臨床試験（C4591031 試験、および C4591044）結果から、55 歳超のファイザー社 1 価起源株ワクチン 3 回被接種者を対象として、ファイザー社 2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチン追加接種群 38 名と、1 価起源株ワクチン 4 回目接種群 40 名の接種当日（接種前値）から接種後 1 か月における FFRNT₅₀ の幾何平均中和力価上昇倍率（geometric mean neutralizing titer fold rise；GMFR）が比較検討された。その結果、野生株、BA.4/5、BA.4.6、BA.2.75、BQ.1.1、XBB.1 に対する FFRNT₅₀ の GMFR はファイザー社 2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチン追加接種群が 1 価起源株ワクチン 4 回接種群を上回り、2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチンの接種により、オミクロン系統に対してより免疫誘導がなされたことが示唆された（表Ⅲ-4-4）。なお、本検討において各群 3 回目接種から当該評価ワクチン接種までの期間は、ファイザー社オミクロン株対応ワクチン（BA.4/5 対応型）、1 価起源株ワクチン 4 回接種群の順にそれぞれ 11 か月以内および 6.6 か月以内と異なったが、4 回目接種前の中和抗体価は同等であった。また、新型コロナウイルス感染症既往あり群の方が既往なし群よりも、FFRNT₅₀ 絶対値としては高かった。

表Ⅲ-4-5 ファイザー社 1 価起源株ワクチンおよび 2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチンによる 4 回目接種の接種前値から接種後 1 か月における FFRNT₅₀ の幾何平均中和力価上昇倍率（Zou ら⁵⁹（プレプリント））

FFRNT ₅₀ 測定株	全 体		新型コロナウイルス感染症 既往なし		新型コロナウイルス感染症 既往あり	
	1 価ワクチン 4 回接種 (n=40)	1 価ワクチン 3 回 +2 価ワクチン (n=38)	1 価ワクチン 4 回接種 (n=20)	1 価ワクチン 3 回 +2 価ワクチン (n=19)	1 価ワクチン 4 回接種 (n=20)	1 価ワクチン 3 回 +2 価ワクチン (n=19)
野生株	3.0 倍	5.8 倍	4.4 倍	9.9 倍	2.0 倍	3.5 倍
BA.4/5	2.9 倍	13.0 倍	3.0 倍	26.4 倍	2.8 倍	6.7 倍
BA.4.6	2.3 倍	11.1 倍	2.5 倍	22.2 倍	2.1 倍	5.6 倍
BA.2.75	2.1 倍	6.7 倍	2.0 倍	8.4 倍	2.1 倍	5.3 倍
BQ.1.1	1.8 倍	8.7 倍	1.5 倍	12.6 倍	2.2 倍	6.0 倍
XBB.1	1.5 倍	4.8 倍	1.3 倍	4.7 倍	1.8 倍	4.9 倍

（表内 1 価ワクチン；1 価起源株ワクチン，2 価ワクチン；2 価（起源株/オミクロン BA.4-5）ワクチン）

・有効性

イスラエルからコホート研究に基づくファイザー社ワクチン単独のオミクロン株対応 2 価ワクチンの有効性に関する報告がなされた（表III-4-6）（プレプリント⁶⁰）。

表III-4-6

文献番号	評価項目 ワクチン種類	ワクチン有効性 (VE(95%CI))	研究概要	出典
①	入院予防効果 (65歳以上) 2価ワクチン 接種7日以降	VE: 81% (調整 HR 0.19 (95%CI: 0.08-0.43))	<p>後方視的コホート研究. イスラエル最大の保険組織 Clalit Health Services (*) に加入している 2 価ワクチン接種可能なすべての 65 歳以上を対象。ただし、以下の者を除外; 3 か月以内にワクチン接種歴もしくは新型コロナウイルス感染歴のある者、初回シリーズ 2 回接種未完了者。解析において、各対象者は 2 価ワクチン接種後 7 日を起点に接種状況が 2 価ワクチン追加接種者と見なされ、さらに immortal time bias を避けるため、接種状況変更後 7 日時点で未接種群から 2 価ワクチン追加接種群に組み入れられた。従って、評価には接種後 14 日以上観察期間を要する。多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を用いて人口統計学的因子、併存疾患で調整したハザード比を求め、2 価ワクチン追加接種の入院および死亡との関連を評価した。</p> <p>全 622,701 名の参加者は、最終的に 70 日間の観察期間中に 2 価ワクチン追加接種した群は 85,314 名 (14%)、および対照群 (2 価ワクチン追加未接種) 537,387 名として解析され、入院例は各群 6 名、297 名、死亡例は各群 1 名、73 名であった。なお、対照群に比較して追加接種群で 75 歳以上、男性が多かった。また、2 価ワクチン接種後観察期間の分布に関しては、接種後 28 日、35 日時点まで追跡された対象者がそれぞれ 50,436 名、36,655 名であった。</p> <p>(* 65 歳以上国民の約 3 分の 2 が加入している)</p> <p>(実施期間: 2022 年 9 月 24 日~12 月 12 日、オミクロン株 BA.5 流行期)</p>	60
	死亡予防効果 (65歳以上) 2価ワクチン 接種7日以降	VE: 86% (調整 HR 0.14 (95%CI; 0.02-1.04))		

実社会におけるデータ解析で 65 歳以上における 2 価ワクチンの入院予防効果、死亡予防効果はそれぞれ 81%、86%であった(最大観察期間接種後 70 日)。ただしいくつかの制約が示されており、そのひとつとして無症候性感染、自宅での抗原検査による新型コロナウイルス感染診断例はデータベースに登録されておらず、解析には含まれていない。

(2) 安全性の評価

ファイザー社 2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチンの海外第Ⅲ相臨床試験（C4591031 試験サブ試験 E）において、4 回目としての 2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチンの接種を受けた 55 歳以上の 305 名（年齢中央値 67 歳（範囲 56～85 歳），男性 53.1%，初回追加接種からの期間範囲 4.7～11.5 か月）の接種後健康状況が追跡された（観察期間中央値 1.7 か月（範囲 1.0～2.0 か月），2022 年 5 月 16 日時点）^{57 58}。

10%以上で認められた症状は、接種部位疼痛(58.1%)、倦怠感(49.2%)、頭痛(33.6%)、筋肉痛(22.3%)、悪寒(13.0%)、関節痛(11.3%)であった。

また、2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン接種 1 か月後までのその他の症状としては、リンパ節症（1 価起源株ワクチン群 1 件, 0.3%、2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン群 1 件, 0.3%）、嘔気（1 価起源株ワクチン群 1 件, 0.3%、2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン群 1 件, 0.3%）、倦怠感（1 価起源株ワクチン群 0 件、2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン群 1 件, 0.3%）が報告された。重篤な有害事象として 2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン接種群では胃食道逆流性疾患 1 例が報告されたが、転帰は回復であった。

表Ⅲ-4-7 2 価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン接種後 7 日以内の反応原性事象⁵⁷

	事象	1 価起源株ワクチン群 N = 298 n (%)	2 価（起源株/オミクロン BA.1） ワクチン群 N=301 n (%)
局所反応	全体	182 (61.1)	179 (59.5)
	発赤 (>2cm)	19 (6.4)	21 (2.0)
	腫脹 (>2cm)	18 (6.0)	20 (6.6)
	注射部位疼痛	179 (60.1)	175 (58.1)
全身反応	全体	167 (56.0)	182 (60.5)
	発熱 (38.0°C以上)	11 (3.7)	15 (5.0)
	疲労	135 (45.3)	148 (49.2)
	頭痛	79 (26.5)	101 (33.6)
	悪寒	49 (16.4)	39 (13.0)
	嘔吐	4 (1.3)	5 (1.7)
	下痢	13 (4.4)	27 (9.0)
	筋肉痛	59 (19.8)	67 (22.3)
関節痛	27 (9.1)	34 (11.3)	

3) モデルナ社 2 価ワクチン

(1)有効性の評価

・ 2 価 (起源株/オミクロン BA. 1) ワクチン

2022 年 10 月発行の New England Journal of Medicine 誌に、2 価 mRNA-1273.214 ワクチン (起源株 [Wuhan-Hu-1] のスパイク蛋白をコードする mRNA 25 µg とオミクロン株 [B.1.1.529 変異株 BA.1] のスパイク蛋白をコードする mRNA 25 µg を含有) のモデルナ社における臨床試験結果が報告された⁶¹。1 価起源株ワクチン 100µg を 2 回接種、1 価起源株ワクチン 50µg の追加接種を行ったのち、437 人 (年齢中央値 57.3 歳 [範囲 20~88 歳]) に 2 価ワクチン 50µg が、377 人 (年齢中央値 57.5 歳 [範囲 20~96 歳]) に 1 価起源株ワクチン 50µg が 4 回目として接種された。3 回目接種からの期間中央値は、2 価ワクチン群で 136 日 [範囲 118~150 日])、1 価起源株ワクチン群で 134 日 [範囲 118~150 日]) と同等であった。

4 回目接種前後のオミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する血清中和抗体価の比較 (50%阻害希釈倍率) を表 III-4-8 に示す。SARS-CoV-2 感染歴の無い研究参加者において、4 回目接種 28 日後の起源株ウイルスに対する GMT は、2 価ワクチン群で 2,372.4 (95%CI: 2,070.6-2,718.2)、1 価起源株ワクチン群で 1,473.5 (95%CI: 1,270.8-1,708.4) であった。GMR はオミクロン BA.1 ウイルスに対して 1.75 (97.5%CI: 1.49-2.04)、起源株ウイルスに対して 1.22 (97.5%CI: 1.08-1.37) であり、オミクロン BA.1 ウイルスに対する中和活性の優越性 (オミクロン株に対する中和抗体の GMR の両側 97.5%CI の下限値が 1 を上回ること)、起源株ウイルスに対する中和活性の非劣性 (オミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する中和抗体の GMR の両側 97.5%CI の下限値が 0.67 を上回ること) が示された。オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体応答率 (治験薬接種前の中和抗体価 (定量下限未満の場合は定量下限値) よりも 4 倍以上上昇した被験者の割合) は、1 価起源株ワクチン群において 99.2% (256/258 人)、2 価ワクチン群において 100% (333/333 人) で、その差 1.5% (97.5%CI: -1.1, 4.0) は両側 97.5%CI の下限値 -10% を上回り、1 価起源株ワクチンに対して非劣性が示された。なお、起源株に対する免疫応答率は、1 価起源株ワクチン 334 名中 334 名 (100.0%) vs 2 価ワクチン 260 名中 260 名 (100.0%) であった。

オミクロン株の BA.4・BA.5 系統 (BA.4-5) に対する中和抗体価の GMT は、2 価ワクチン群で 727.4 (95% CI: 632.8-836.1)、1 価起源株ワクチン群で 492.1 (95% CI: 431.1-561.9) であり、複数の変異株 (アルファ株、ベータ株、ガンマ株、デルタ株) に対しても、2 価ワクチンは起源株ワクチンよりも高い結合抗体反応を誘導した。

探索的に 4 回目接種後の SARS-CoV-2 感染の解析がなされ、2 価ワクチン群で 11 例 (2.5%)、1 価起源株ワクチン群で 9 例 (2.4%) が報告された。

表III-4-8 SARS-CoV-2 感染歴がない被験者におけるオミクロン株 BA.1 系統及び起源株に対する血清中和抗体価の比較 (50%阻害希釈倍率)

接種群	4 回目接種前		4 回目接種後 28 日後		GMR(両側 97.5%CI) (2 価ワクチン/起源株 ワクチン 50µg)
	例数	GMT(両側 95%CI)	例数	GMT(両側 95%CI)	
オミクロン株 BA.1 系統に対する免疫応答					
起源株ワクチン 50µg	260	332.0 (282.0 - 390.9)	260	1473.5 (1270.8 - 1708.4)	—
2 価ワクチン 50µg	334	298.1 (258.8 - 343.5)	334	2372.4 (2070.6 - 2718.2)	1.75 (1.49 - 2.04)
起源株に対する免疫応答					
起源株ワクチン 50µg	260	1521.0 (1352.8 - 1710.2)	260	5649.3 (5056.8 - 6311.2)	—
2 価ワクチン 50µg	334	1266.7 (1120.2 - 1432.5)	334	5977.3 (5321.9 - 6713.3)	1.22 (1.08 - 1.37)

(表内 2 価ワクチン; 2 価 (起源株/オミクロン BA.1) ワクチン)

・2 価 (起源株/オミクロン BA. 4-5) ワクチン

2022 年 12 月時点でプレプリントであるが、モデルナ社は 2 価 mRNA-1273.222 ワクチン (起源株 mRNA 25 µg とオミクロン株 BA.4-5 mRNA 25 µg を含有) の第 II/III 相臨床試験 (NCT04927065) 結果を報告した⁶²。1 価起源株ワクチン 100µg を 2 回接種、1 価起源株ワクチン 50µg の追加接種を行ったのち、511 人 (年齢中央値 50.8 歳 [範囲 19~89 歳]) に 2 価ワクチン (起源株/オミクロン BA. 4-5) 50µg が、376 人 (年齢中央値 57.6 歳 [範囲 20~96 歳]) に 1 価起源株ワクチン 50µg が 4 回目として接種された。3 回目接種からの期間中央値は、2 価ワクチン群で 289 日 [範囲 258~312 日]、1 価起源株ワクチン群で 134 日 [範囲 118~150 日] と 2 価ワクチン群の方が長かったが、接種間隔により層別化したサブ解析により、4 回目接種前の GMT は接種間隔によらず同等と評価された。

4 回目接種前後のオミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する血清中和抗体価の比較 (50%阻害希釈倍率) を表 III-4-9 に示す。SARS-CoV-2 感染歴の無い研究参加者において、4 回目接種 28 日後の起源株ウイルスに対する中和抗体価の GMT は、2 価ワクチン群で 7322.4 (95% CI: 6386.2-8395.7)、1 価起源株ワクチン群で 5651.4 (95% CI: 5055.7-6317.3) であった。GMR はオミクロン BA.4-5 ウイルスに対して 6.29 (95% CI: 5.27-7.51)、起源株ウイルスに対して 1.96 (95% CI: 1.70-2.25) であり、オミクロン BA.4-5 ウイルスに対する中和活性の優越性、起源株ウイルスに対する中和活性の非劣性が示された。オミクロン株 BA.1 系統に対する中和抗体応答率は、1 価起源株ワクチン群において 86.4% (22/257 人)、2 価ワクチン群において 98.1% (205/209 人) で、その差 12.1% (95% CI: -6.9, 17.3) により、1 価起源株ワクチンに対する非劣性が示された。なお、起源株に対する免疫応答率は、1 価起源株ワクチン 259 名中 259 名 (100%) vs 2 価ワクチン 209 名中 209 名 (100%) であった。

2 価ワクチン接種後のオミクロン株 BQ1.1 と XBB.1 系統に対する GMT はそれぞれ 19.6 倍 (95% CI:

11.7-32.8) と 12.3 倍 (95% CI: 7.4-20.5) に上昇し、当該 2 価ワクチンの広い交差反応性が示された。2 価ワクチン群で 8 例(1.6%)の CDC 定義に当てはまる有症状の SARS-CoV-2 感染が認められ、上記の New England Journal of Medicine 誌掲載の研究で報告された起源株ワクチン群における発生率と同等と考察された。

表III-4-9 SARS-CoV-2 感染歴がない被験者におけるオミクロン株 BA.4-5 系統及び起源株に対する血清中和抗体価の比較 (50%阻害希釈倍率)

接種群	4 回目接種前		4 回目接種後 28 日後		GMR(両側 95%CI) (2 価ワクチン/起源株 ワクチン 50µg)
	例数	GMT(両側 95%CI)	例数	GMT(両側 95%CI)	
オミクロン株 BA.4-5 系統に対する免疫応答					
起源株ワクチン 50µg	259	136.1 (116.3-159.3)	259	488.5 (427.4-558.4)	—
2 価ワクチン 50µg	209	87.9 (72.2-107.1)	209	2324.6 (1921.2-2812.7)	6.29 (5.27-7.51)
起源株に対する免疫応答					
起源株ワクチン 50µg	259	1515.4 (1347.5-1704.2)	259	5651.4 (5055.7-6317.3)	—
2 価ワクチン 50µg	209	796.9 (678.7-935.8)	209	7322.4 (6386.2-8395.7)	1.96 (1.70- 2.25)

(表内 2 価ワクチン; 2 価 (起源株/オミクロン BA.4-5) ワクチン)

(2)安全性の評価

・2 価 (起源株/オミクロン BA.1) ワクチン

上記の New England Journal of Medicine 誌掲載の研究⁶¹内で、2 価 (起源株/オミクロン BA.1) ワクチンの 4 回目接種としての安全性について評価された (表III-4-10)。接種後 7 日間における反応原性事象は 2 価 (起源株/オミクロン BA.1) 群と 1 価起源株ワクチン群とほぼ同程度の頻度 (85.8%と 87.0%) で見られ、Grade 3 以上の反応発生頻度も同程度 (8.0%と 8.0%)であった。2 価 (起源株/オミクロン BA.1) 群で最も頻度が高かったのは、注射部位の疼痛(76.9%)で、次いで疲労感 (51.4%)、筋肉痛 (38.6%)であった。接種後 28 日までにワクチン接種との因果関係を問わない有害事象が発生した割合は、2 価 (起源株/オミクロン BA.1) 群で 18.5%、1 価起源株ワクチン群で 20.7%であった。重篤な有害事象として 2 価 (起源株/オミクロン BA.1) ワクチン群で 2 例 (前立腺癌、外傷性骨折)、1 価起源株ワクチン群で 1 例 (変形性脊椎症) 報告されたが、全てワクチンと関連ないものと考えられた。追跡期間は 2 価 (起源株/オミクロン BA.1) 群で中央値 43 日 (四分位範囲 41~45 日)、1 価起源株ワクチン群で中央値 57 日 (四分位範囲 56~62 日)であったが、死亡、心筋炎、心膜炎や研究を中止する必要のある症状の発生は見られなかった。

表III-4-10 2価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン接種後7日以内の反応原性事象

	症状	1価起源株ワクチン群	2価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン群
		N=437 n (%)	N=351 n (%)
何らかの反応 原性事象	全体	380 (87.0)	301 (85.8)
	Grade 3 以上	35 (8.0)	28 (8.0)
局所反応	全体	347 (79.4)	279 (79.5)
	疼痛	338 (77.3)	269 (76.9)
	発赤	30 (6.9)	13 (3.7)
	腫脹	30 (6.9)	23 (6.6)
	腋窩リンパ節腫脹または疼痛	76 (17.4)	53 (15.4)
全身反応	全体	307 (70.3)	232 (66.1)
	発熱（38.0°C以上）	19 (4.4)	12 (3.4)
	頭痛	192 (43.9)	144 (41.1)*
	疲労感	240 (54.9)	180 (51.4)*
	筋肉痛	173 (39.6)	135 (38.6)*
	関節痛	136 (31.1)	111 (31.7)*
	吐気/嘔吐	45 (10.3)	35 (10.0)*
	悪寒	104 (23.8)	74 (21.1)*

*350 人の参加者で評価

・2価（起源株/オミクロン BA. 4-5）ワクチン

上記のモデルナ社による NCT04927065 試験において、2価（起源株/オミクロン BA. 4-5）ワクチンの4回目接種としての安全性について評価された（表III-4-11）。対照となる起源株ワクチン接種後の安全性データは上記の New England Journal of Medicine 誌掲載の文献⁶¹で示されている。接種後7日間における反応原性事象の出現頻度は、起源株ワクチン接種後とほぼ同程度（87.0%と87.2%）であった。本試験では、4回目接種時における抗 nucleocapsid 抗体陽性または RT-PCR 陽性をもって SARS-CoV-2 感染歴ありとしているが、接種後7日間における反応原性事象の出現頻度は、SARS-CoV-2 感染歴なし群と SARS-CoV-2 感染歴あり群に分けてもほぼ同様であった（88.4%と86.2%）。2価（起源株/オミクロン BA. 4-5）群で最も頻度が高かったのは、注射部位の疼痛(82.4%)で、次いで疲労感(59.8%)、頭痛(49.1%)であった。接種後28日までにワクチン接種との因果関係を問わない有害事象が発生した割合は、2価（起源株/オミクロン BA. 4-5）群で23.0%であった。重篤な有害事象として2価（起源株/オミクロン BA.1）ワクチン群で3例（心疾患の既往のある被接種者における狭心症性失神、肝硬変の既往のある被接種者における貧血、血管系のリスク因子のある被接種者における接種後7日目の致死性くも膜下出血）が報告されたが、死亡例を含め全てワクチンと関連ないものと考察された。追跡期間は2価（起源株/オミクロン BA. 4-5）群で中央値37日（四分位範囲33~39日）であったが、心筋炎、心膜炎や研究を中止する必

要のある症状の発生は見られなかった。

表III-4-11 2価（起源株/オミクロン BA. 4-5）ワクチン接種後7日以内の反応原性事象

	症状	全体 N=508 n (%)	SARS-CoV-2 感染歴なし N=216 n (%)	SARS-CoV-2 感染歴あり N=283 n (%)
何らかの反応 原性事象	全体	443 (87.2)	191 (88.4)	244 (86.2)
	Grade 3 以上	59 (11.6)	29 (13.4)	28 (9.9)
局所反応	全体	420 (82.8)*	183 (84.7)	229 (81.2)**
	疼痛	418 (82.4)*	183 (84.7)	227 (80.5)**
	発赤	23 (4.5)*	11 (5.1)	11 (3.9)**
	腫脹	40 (7.9)*	18 (8.3)	21 (7.4)**
	腋窩リンパ節腫脹または疼痛	106 (20.9)*	46 (21.3)	58 (20.6)**
全身反応	全体	372 (73.2)	167 (77.3)	197 (69.6)
	発熱 (38.0°C以上)	20 (3.9)	9 (4.2)	10 (3.5)
	頭痛	249 (49.1)	116 (53.7)	126 (44.7)
	疲労感	304 (59.8)	144 (66.7)	154 (54.4)
	筋肉痛	235 (46.4)	109 (50.5)	121 (42.9)
	関節痛	177 (34.9)	78 (36.1)	93 (33.0)
	吐気/嘔吐	71 (14.0)	31 (14.4)	39 (13.8)
	悪寒	112 (22.1)	51 (23.6)	3 (1.1)

*507人,**282人の参加者で評価

IV. 交接種の有効性、安全性のまとめ

本項では初回シリーズに用いた新型コロナワクチンと異なる製造販売業者の新型コロナワクチンを追加接種に用いた場合の有効性、安全性に関するこれまでの知見をまとめた。なお、記述の対象とするワクチンは、2022年11月現在、日本国内で特例臨時接種として接種可能なワクチンに限定した。

(1) 有効性の評価

米国内 10 施設において、ファイザー社、モデルナ社、ヤンセン社ワクチンを 12 週以上に接種した SARS-CoV-2 感染歴のない 18 歳以上 458 名を対象に、交接種を伴う追加接種の安全性・免疫原性を検討した非盲検 Phase I・II 臨床試験において、接種 15 日目、29 日目の免疫原性が評価された⁶³。

交接種を伴う追加接種 6 グループおよび同種ワクチンによる追加接種 3 グループすべてにおいて、追加接種前と比較して追加接種後 15 日目の D614G、デルタ株、ベータ株に対する抗スパイクタンパク IgG 抗体価、中和抗体価が上昇した。mRNA ワクチン追加接種群においては、IgG 抗体価は接種前に比較して、同種接種で 8~15 倍、mRNA 同士の交接種で 10~17 倍、中和抗体価は同種接種で 10~20 倍、mRNA 同士の交接種で 12~32 倍、IgG 抗体 GMT が 2 倍および中和抗体価 GMT が 4 倍以上の上昇がみられた割合は、mRNA ワクチン追加接種したグループはいずれも 96~100%であった。(文献番号①)。

また、英国における多施設盲検化ランダム化比較試験 (COV-BOOST 試験) では 18 医療機関を 3 グループに分け、各グループ内においてアストラゼネカ社又はファイザー社ワクチンの 2 回接種を完了した 30 歳以上の被検者 2,878 名を対象に、7 社の新型コロナワクチン (ワクチン群) 又は髄膜炎菌ワクチン (対照群) に無作為に割り付けて追加接種し、3 回目接種後の安全性と有効性が検討された²⁰。

初回免疫としてファイザー社ワクチンを接種した者については、ファイザー社ワクチン (全量)、モデルナ社ワクチン (100 μ g)、アストラゼネカ社ワクチン、武田社ワクチン (ノバボックス) (全量)、武田社ワクチン (ノバボックス) (半量) を用いて追加接種を行った群では、グループ内の対照群と比較して追加接種 28 日後の抗スパイク IgG 抗体、デルタ株に対する中和抗体が有意に上昇した。

初回免疫としてアストラゼネカ社ワクチンを接種した者においても、ファイザー社ワクチン (全量)、モデルナ社ワクチン (100 μ g)、アストラゼネカ社ワクチン、武田社ワクチン (ノバボックス社) (全量)、武田社ワクチン (ノバボックス) (半量) を用いて追加接種を行った場合、グループ内の対照群と比較して、追加接種 28 日後の抗スパイク IgG 抗体、デルタ株に対する中和抗体が有意に上昇した (文献番号②)。

さらに、前述の COV-BOOST 試験におけるサブ試験として、3 回目にファイザー社ワク

チンを接種した対象者 166 名（年齢中央値 70.1 歳（四分位範囲 51.6～77.5 歳）を無作為に 1:1 に割り付け、4 回目接種としてファイザー社ワクチン、モデルナ社ワクチン（50 μ g）接種後の免疫原性が評価された⁶⁴。

血清学的もしくは自己申告による SARS-CoV-2 感染歴のある対象者を除いた解析において、3 回目接種から約 7 か月後の 4 回目接種により、3 回目接種 28 日後および 4 回目接種前に比べ、4 回目接種 14 日後時点の免疫原性評価で液性免疫、および細胞生免疫応答ともに賦活化されたことが示唆された（文献番号③）。

上記報告では 3 回目、4 回目接種ともに、交接種、同種接種いずれにおいても免疫原性が示された

表IV-1 追加接種としての交接種におけるワクチンの有効性

文献 番号	評価項目 ワクチン種類	ワクチン有効性 (95%CI)	研究概要	出典
①	3回目接種における 免疫原性	<p>初回免疫ファイザー社、モデルナ社の結果を抜粋 IgG抗体価（接種後15日） 追加接種ワクチン別 GMT上昇率/GMT (95%CI)</p> <p><u>初回免疫：ファイザー社ワクチン</u> ファイザー社 (n=50) 15倍 (12-19) / 3345 (2711-4127) モデルナ社 (n=50) 17倍 (13-22) / 6155 (4895-7739) ヤンセン社 (n=51) 6倍 (5-8) / 1905 (1498-2422)</p> <p><u>初回免疫：モデルナ社ワクチン</u> ファイザー社 (n=51) 10倍 (8-12) / 5256 (4513-6120) モデルナ社 (n=51) 8倍 (6-10) / 6865 (5840-8070) ヤンセン社 (n=49) 5倍 (4-6) / 3029 (2433-3772)</p> <p>中和抗体価（接種後15日） 初回接種ワクチン別 GMT上昇率/GMT (95%CI)</p> <p><u>初回免疫：ファイザー社ワクチン</u> ファイザー社 (n=50) 20倍 (15-27) / 437 (334-573) モデルナ社 (n=50) 32倍 (24-42) / 786 (596-1035) ヤンセン社 (n=51) 12倍 (9-18) / 216 (158-297)</p> <p><u>初回免疫：モデルナ社ワクチン</u> ファイザー社 (n=51) 12倍 (9-15) / 694 (578-832) モデルナ社 (n=51) 10倍 (8-13) / 902 (728-1118) ヤンセン社 (n=49) 6倍 (4-9) / 382 (290-503)</p>	<p>米国内10施設において、ファイザー社ワクチン、モデルナ社ワクチン、ヤンセン社ワクチンを12週以上前に接種したSARS-CoV-2感染歴のない18歳以上を対象として実施された交接種を伴う追加接種の安全性・免疫原性を検討した非盲検Phase I・II臨床試験。初回免疫および、追加接種に用いるワクチンの組合せによって、458名が9グループ（同種接種3グループを含む）に分類された。追加接種としてそれぞれ、ファイザー社ワクチン153名、モデルナ社ワクチン（100μg）154名、ヤンセン社ワクチン150名が接種し、免疫原性の評価として追加接種後15日目、29日目のD614G、デルタ株、ベータ株に対するスパイクタンパク特異的IgG抗体価、中和抗体価、CD4+、CD8+T細胞応答を測定した。安全性については接種後7日以内の反応原性評価項目と28日以内の有害事象について調査した。さらに、重篤有害事象、慢性病態の新規発症、Adverse Event Special Interest; AESI、関連する医療受診をした事象については12か月収集されており、本報告では29日目までの事象が報告された。</p> <p>（実施期間：2021年5月29日～8月13日登録、最終受診2021年9月13日）</p>	63

②	3回目接種における 交互接種の免疫原 性	<p>ファイザー社、モデルナ社、武田社（ノババックス）、アストラゼネカ社ワクチンの結果のみ抜粋</p> <p>抗スパイク IgG 抗体 [対照群に対する幾何平均比]</p> <p><u>初回免疫：ファイザー社ワクチン</u></p> <p>ファイザー社（全量）(n=96) 8.11 (6.59-9.99)</p> <p>モデルナ社（100µg）(n=92) 11.49 (9.36-14.12)</p> <p>武田社（ノババックス）(n=103) 4.78 (3.80-6.02)</p> <p>武田社（ノババックス）(半量) (n=99) 3.07 (2.43-3.88)</p> <p>アストラゼネカ社（n=98） 5.33 (4.23-6.73)</p> <p><u>初回免疫：アストラゼネカ社ワクチン</u></p> <p>ファイザー社（全量）(n=95) 24.48 (19.5-30.79)</p> <p>モデルナ社（100µg）(n=92) 32.30 (24.84-42.01)</p> <p>武田社（ノババックス）(n=96) 8.75 (6.77-11.31)</p> <p>武田社（ノババックス）(半量) (n=97) 5.82 (4.50-7.51)</p> <p>アストラゼネカ社（n=100） 3.25 (2.52-4.20)</p> <p>デルタ株に対する中和抗体 [対照群に対する幾何平均比]</p> <p><u>初回免疫：ファイザー社ワクチン</u></p> <p>ファイザー社（全量）(n=96) 6.60 (5.10-8.53)</p> <p>モデルナ社（100µg）(n=92) 12.58 (10.03-15.77)</p> <p>武田社（ノババックス）(n=103) 4.94 (3.86-6.31)</p> <p>武田社（ノババックス）(半量) (n=99) 3.27 (2.55-4.20)</p> <p>アストラゼネカ社（n=98） 6.84 (5.39-8.68)</p>	<p>英国の NHS が運営する病院 18 施設において、アストラゼネカ社 2 回接種完了から 70 日以上、またはファイザー社 ワクチン 2 回接種完了から 84 日以上経過した検査診断された SARS-CoV-2 感染歴のない 30 歳以上の被検者 2,878 名を対象に、3 回目として 7 種の新型コロナワクチン（3 種は半量投与も含む）接種後の安全性、有効性を検討した多施設盲検化ランダム化比較試験（COV-BOOST 試験）。参加 18 施設を 3 グループに分け、A グループ：武田社 ワクチン（ノババックス）、武田社 ワクチン（ノババックス）半量、アストラゼネカ社、B グループ：ファイザー社、Valneva 社、Valneva 社半量、ヤンセン社、C グループ：モデルナ社（100µg）、CureVac 社、ファイザー社半量および各々対照群として髄膜炎菌ワクチン接種群の 4~5 群へ無作為に均等に割り付けて追加接種が実施された。免疫原性評価として追加接種 28 日、84 日後、365 日後の抗スパイク IgG 抗体（GMR, (95%CI)）、デルタ株に対する中和抗体（GMR, (95%CI)）ならびにサブグループとして各群 25 名ずつ 6 つの施設で 7 日後の IgG 抗体測定、14 日後の T 細胞応答を評価。また、安全性評価として反応原性評価項目を接種後 7 日まで、医療機関受診した有害事象を接種後 84 日まで観察日誌と受診時に情報収集された。初回免疫にファイザー社ワクチンを接種した者の年齢中央値：若年群 51 歳（四分位範囲 41~59 歳）、高齢群 78 歳</p>	20
---	----------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

		<p>初回免疫：アストラゼネカ社ワクチン</p> <p>ファイザー社（全量）（n=95） 14.43（10.97-18.98）</p> <p>モデルナ社（100µg）（n=92） 27.17（20.81-35.47）</p> <p>武田社（ノババックス）（n=96） 6.25（4.60-8.50）</p> <p>武田社（ノババックス）（半量）（n=97） 4.40（3.23-6.00）</p> <p>アストラゼネカ社（n=100） 2.58（1.92-3.47）</p>	<p>（四分位範囲 75-82 歳）。</p> <p>初回免疫にアストラゼネカ社ワクチンを接種した者の年齢中央値：若年群 53 歳（四分位範囲 44～61 歳）、高齢群 76 歳（四分位範囲 73-78 歳）。</p> <p>（実施期間：2021 年 6 月 1 日から 6 月 30 日）</p>	
③	4 回目接種における交互接種の免疫原性	<p>SARS-CoV-2 感染歴のない対象者(n=133)</p> <p>抗スパイク IgG 抗体（接種後 14 日）</p> <p>[3 回目接種後 28 日/4 回目接種前値からの上昇率]</p> <p><u>全体</u></p> <p>ファイザー社追加接種（n=66）</p> <p>1.59（1.41-1.78）/12.19（10.37-14.32）</p> <p>モデルナ社（50µg）追加接種（n=67）</p> <p>2.19（1.90-2.52）/15.90（12.92-19.58）</p> <p><u>初回免疫：ファイザー社ワクチン</u></p> <p>ファイザー社追加接種（n=31）</p> <p>1.54（1.35-1.76）/11.14（9.21-13.47）</p> <p>モデルナ社（50µg）追加接種（n=33）</p> <p>1.99（1.71-2.31）/12.30（9.39-16.11）</p> <p><u>初回免疫：アストラゼネカ社ワクチン</u></p> <p>ファイザー社追加接種（n=35）</p> <p>1.62（1.35-1.95）/13.16（10.24-16.91）</p> <p>モデルナ社（50µg）追加接種（n=34）</p> <p>2.41（1.90-3.05）/20.26（15.09-27.21）</p>	<p>英国の 18 施設で実施された追加接種後の安全性、有効性を検討した多施設盲検化ランダム化比較試験（COV-BOOST 試験）のサブ試験。</p> <p>3 回目にファイザー社ワクチンを接種した対象者 166 名（年齢中央値 70.1 歳（四分位範囲 51.6～77.5 歳））を無作為に 1:1 に割り付け、4 回目接種としてファイザー社ワクチン、モデルナ社ワクチン（50µg）を接種し、3 回目接種 28 日後と 4 回目接種 14 日後、4 回目接種前と接種 14 日後における免疫原性（ELISA 法による抗スパイク IgG 抗体価、ELISpot による起源株・ベータ株・デルタ株に対する細胞性免疫応答評価）ならびに安全性（反応原性評価項目は接種後 7 日まで、非特定の有害事象は接種後 28 日まで、医療機関受診した有害事象は接種後 3 か月追跡）が評価された。なお、84 日後の免疫原性も評価されたが本報告時点で未完了のため含まれていない。また、細胞性免疫評価は検査環境の理由で一部の施設でのみ実施された。</p> <p>3 回目接種と 4 回目接種の間隔は中央値 208.5 日（四分位範囲 203.3-214.8 日）。</p>	64

	<p>起源株に対する細胞性免疫応答（接種後 14 日） [3 回目接種後 28 日 / 4 回目接種前値からの上昇率] <u>全体</u> ファイザー社追加接種（n=18） 1.10（0.72-1.70） / 7.32（3.24-16.54） モデルナ社（50µg）追加接種（n=19） 1.69（1.22-2.34） / 6.22（3.90-9.92） <u>初回免疫：ファイザー社ワクチン</u> ファイザー社追加接種（n=8） 1.12（0.54-2.31） / 4.14（1.04-16.54） モデルナ社（50µg）追加接種（n=8 / 9） 2.83（2.02-3.96） / 6.08（3.86-9.56） <u>初回免疫：アストラゼネカ社ワクチン</u> ファイザー社追加接種（n=10 / 11） 1.09（0.63-1.89） / 11.07（4.21-29.12） モデルナ社（50µg）追加接種（n=11） 1.16（0.79-1.70） / 6.34（2.89-13.92）</p> <p>SARS-CoV-2 感染歴ありの対象者 抗スパイク IgG 抗体（接種後 14 日） [4 回目接種前値からの上昇率] <u>全体</u> ファイザー社追加接種（n=13） 4.89（4.35-5.50） モデルナ社（50µg）追加接種（n=15） 4.63（4.04-5.29）</p>	<p>SARS-CoV-2 感染歴（4 回接種以前～接種後 7 日以内）は血清学的もしくは自己申告による。 （実施期間：2022 年 1 月 11 日から 1 月 25 日）</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

(2) 安全性の評価

米国内 10 施設におけるファイザー社ワクチン、モデルナ社ワクチン、ヤンセン社ワクチンを 12 週以上前に接種した SARS-CoV-2 感染歴のない 18 歳以上 458 名を対象に実施された交互接種を伴う追加接種の安全性・免疫原性を検討した非盲検 Phase I・II 臨床試験⁶³において、同種接種・交互接種を含む追加接種後 29 日目までの副反応の報告は、初回免疫がいずれのワクチンの場合でも同様に、接種部位疼痛および圧痛 71~92%のほか、倦怠感、頭痛、筋肉痛が半数以上~約半数で報告された(表 V-2)。反応原性調査項目以外の有害事象は、追加接種に用いたワクチン別にファイザー社ワクチン 22/154 名(14.3%)、モデルナ社ワクチン 24/154 名(15.6%)、ヤンセン社ワクチン 18/150 名(12.0%)で報告された。副反応を報告したほとんどの者の重症度は最大でも中等症(Grade2)で、Grade3 の副反応は 4 例(嘔吐 2 例、疲労感・異常感覚 1 例、不眠症 1 例)であった。2 件の重篤な有害事象(モデルナ社ワクチン接種後 30 日の横紋筋融解症、ヤンセン社ワクチン接種後 24 日の急性胆管炎)は、ワクチンとの関連がないと判断された。著者らは、交互接種を伴う追加接種の副反応は、初回シリーズで報告された副反応と同程度であり、また、交互接種を伴う追加接種と、交互接種を伴わない追加接種の間で、副反応は同様であったと報告している(文献番号①)。

有効性評価の項で前述した COV-BOOST 試験における 3 回目接種の際の交互接種の検討²⁰(対象者 2,878 名)では、接種後 7 日間で報告された副反応は概ねすべてのワクチンで同様に、全身症状としては倦怠感と頭痛、局所症状としては疼痛が最も多かった。

初回免疫にアストラゼネカ社ワクチン接種者では、mRNA ワクチンとヤンセン社ワクチンによる追加接種をした者で各グループ内の他ワクチン(ワクチン群、対照群を含む)と比較して局所、全身副反応が多かった。ただし、モデルナ社ワクチンで 11.6%(112 名中 13 名)に倦怠感が報告されたが、その他全てのワクチン群において重症の局所・全身反応の頻度は 5%以下であった。

一方、初回免疫にファイザー社ワクチン接種者では、モデルナ社、アストラゼネカ社、ヤンセン社ワクチンを追加接種した者において、その他のワクチン群および対照群と比べて局所、全身副反応が多く報告された。アストラゼネカ社ワクチンで 5.6%(108 名中 6 名)、モデルナ社ワクチンで 5.5%(109 人中 6 名)に倦怠感が認められ、ヤンセン社で 7.8%(103 名中 8 名)に悪寒が報告された。ただし、その他すべてのワクチン群において重症の局所・全身反応の頻度は 5%以下であった。

調査項目以外で報告された有害事象として、20 の特に注目される有害事象 Adverse Event Special Interest (AESI)が報告され、6 件がワクチンに関連するものと判断された(文献番号②)。

同様に、前述の COV-BOOST 試験における 4 回目接種における交互接種の検討⁶⁴(対象者 166 名)で報告された副反応はほとんどが軽症から中等症であった。全身症状として、疲労、頭痛、倦怠感、筋肉痛が最も多かった。接種後 7 日以内に Grade3 もしくは 4 の局所/全身症状がファイザー社 4 回を接種した 39 名中 1 名(3%)、ファイザー社 3 回+モデルナ社 1 回を接種した 39 名中 2 名(3%)、アストラゼネカ社 2 回+ファイザー社 2 回を接種した 44 名中 4 名(9%)、アストラゼネカ社 2 回+ファイザー社 1 回+モデルナ社 1 回を接種した 44 名中 3 名(7%)で認められた。また 4 回目にファイザー社接種者で重篤有害事象 3 件、AESI4 件、モデルナ社接種者で AESI1 件が報告されたがワクチン接種と関連はなかったと判断された(文献番号③)。

各文献において評価されたワクチンについて交互接種、同種接種で反応原性は同等、忍容性ありと考察された。

表IV-2 3回目接種における交互接種後29日以内の反応原性事象⁶³

症状	初回免疫 ワクチン	ファイザー社ワクチン追加接種				モデルナ社ワクチン追加接種				
		ファイザー社 18-55歳 (n=24)	ファイザー社 56歳以上 (n=26)	モデルナ社 18-55歳 (n=22)	モデルナ社 56歳以上 (n=29)	ファイザー社 18-55歳 (n=25)	ファイザー社 56歳以上 (n=25)	モデルナ社 18-55歳 (n=26)	モデルナ社 56歳以上 (n=25)	
局所 症状	発赤	総数	2 (8.3%)	2 (7.7%)	2 (9.1%)	3 (10.3%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	4 (15.4%)	7 (28.0%)
		重症例	0	0	0	0	0	0	0	0
	腫脹	総数	2 (8.3%)	4 (15.4%)	3 (13.6%)	4 (13.7%)	10 (40.0%)	5 (20.0%)	11 (42.3%)	9 (36.0%)
		重症例	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
	疼痛・圧痛	総数	23 (95.8%)	22 (84.6%)	19 (86.4%)	18 (62.1%)	23 (92.0%)	18 (72.0%)	25 (96.2%)	19 (76.0%)
		重症例	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
全身 症状	倦怠感	総数	20 (83.3%)	20 (76.9%)	17 (77.3%)	18 (62.1%)	23 (92.0%)	14 (56.0%)	21 (80.8%)	19 (76.0%)
		重症例	0	1 (3.8%)	0	1 (3.4%)	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)	1
	筋肉痛	総数	17 (70.8%)	9 (34.6%)	11 (50.0%)	10 (34.4%)	22 (88.0%)	14 (56.0%)	21 (80.8%)	17 (68.0%)
		重症例	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)	0
	頭痛	総数	12 (50%)	13 (50%)	14 (63.6%)	14 (63.6%)	20 (80.0%)	13 (52.0%)	22 (74.6%)	11 (44.0%)
		重症例	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
	嘔気	総数	5 (20.8%)	3 (11.5%)	4 (18.2%)	5 (17.2%)	7 (28.0%)	4 (16.0%)	7 (26.9%)	4 (16.0%)
		重症例	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪寒	総数	8 (15.4%)	4 (15.4%)	2 (9.1%)	1 (3.4%)	15 (60.0%)	7 (28.0%)	11 (42.3%)	10 (40.0%)
		重症例	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	2 (7.7%)	1 (4.0%)
	関節痛	総数	4 (16.7%)	5 (19.2%)	4 (18.2%)	5 (17.2%)	10 (40.0%)	8 (32.0%)	10 (38.5%)	9 (36.0%)
		重症例	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (3.8%)	0
	発熱	総数	1 (4.2%)	2 (7.7%)	0 (0%)	1 (3.4%)	7 (28.0%)	2 (8.0%)	5 (19.2%)	4 (16.0%)
		重症例	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0

V. 同時接種の有効性、安全性のまとめ

「同時接種」とは、2種類以上のワクチンを、異なる注射器・器具を用いて同一の対象に一度の受診時に接種する方法である。

新型コロナワクチンの導入初期より、インフルエンザワクチンとの同時接種に関する検討が複数行われてきた。2022年11月現在、日本国内で特例臨時接種として接種可能な新型コロナワクチンに関する研究の有効性^{65 66 67}及び安全性^{65 67 66 68}について、それぞれ表V-1、表V-2にまとめた。日本国内では、インフルエンザワクチンとして鶏卵ワクチンのみ使用され、投与ルートは皮下接種である一方、まとめの対象とした研究では、アジュバント入りワクチン、細胞培養ワクチン、組み換えワクチン等が使用され、投与ルートは筋肉内接種である点に留意する必要があるが、単独で接種した場合と比較して、同時接種の有効性安全性は概ね劣らないとの評価がなされている。これらの知見を踏まえ、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会等において議論された結果、わが国においても実施が可能となっている。

新型コロナワクチンとインフルエンザワクチン以外のワクチンの同時接種については、現時点で安全性に関する十分な知見が得られておらず、わが国においては実施していない。互いに片方のワクチンを受けてから2週間後に接種可能であり、小児においては、定期接種でワクチンを接種することもあるため接種計画策定に留意が必要である。

表V-1 新型コロナワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種における有効性

文献番号	抗体価またはワクチン有効性		研究概要	出典
①	新型コロナ	すべてのグループにおいて、同時接種群における新型コロナワクチンの2回目接種から21日後の抗s IgG抗体価はそれぞれの非同時接種群と比較して同等。	英国における12のNHS施設でファイザー社又はアストラゼネカ社ワクチンを1回接種した成人が対象。2回目接種を①新型コロナワクチンと季節性インフルエンザワクチンを同時接種し3週間後にプラセボを接種(同時接種群)、②新型コロナワクチンとプラセボを接種し3週間後に季節性インフルエンザワクチンを接種(非同時接種群)に無作為に1:1に割り付け。新型コロナワクチンの2回目接種後の副反応の報告割合による安全性と新型コロナウイルス抗スパイク(抗s) IgG抗体価とインフルエンザウイルスHI抗体価による有効性を分析した第Ⅲ相多施設盲検ランダム化比較試験。 (実施期間: 2021年4月1日-6月26日, デルタ株流行期)	65
	インフルエンザ	同時接種群(ファイザー社ワクチンと組み換え4価インフルエンザワクチン)と非同時接種群とを比較した、インフルエンザワクチン接種後21日時点におけるインフルエンザHI抗体価GMR A/H1N1: 1.38 [95%CI: 1.11-1.71] A/H3N2: 1.03 [0.87-1.23] B/Victoria: 1.20 [1.02-1.42] B/Yamagata: 1.24 [1.05-1.47]		
②	新型コロナ	接種後22日目における新型コロナウイルス抗スパイクIgG抗体価 同時接種群 7,634 [6,445-9,042] モデルナ群 7,904 [6,883-9,077]	米国の6施設でモデルナ社ワクチン2回接種完了から5か月以上が経過した65歳以上の者が対象。 モデルナ社ワクチンと4価季節性インフルエンザワクチンを同時接種(同時接種群)、モデルナ社ワクチン単独を接種(モデルナ群)、4価季節性インフルエンザワクチン単独を接種(インフルエンザ群)に無作為に1:1:1に割り付けて試験を実施。接種後の副反応の報告割合による安全性とインフルエンザHI抗体価及び新型コロナウイルス抗スパイクIgG抗体価による有効性を分析した第Ⅱ相多施設ランダム化比較試験。	67
	インフルエンザ	接種後22日目におけるインフルエンザ各株に対するHI抗体GMT(同時接種群対インフルエンザ群) A/H1N1: 363 [276-476] 対 366 [272-491]		

		A/H3N2 : 286 [233-352] 対 315 [257-386] B/Yamagata : 429 [350-525] 対 471 [378-588] B/Victoria : 377 [325-438] 対 390 [327-465]	(実施期間 : 2021 年 7 月 16 日 - 8 月 31 日、デルタ株流行期)	
③	新型コロナ	サブ試験内の 18-64 歳で同時接種群とインフルエンザ群の比較による新型コロナウイルス感染症発症予防効果 : 87.5% [-0.2-98.4] 本試験 (新型コロナワクチン単独接種) 内の 18-64 歳での発症予防効果 : 89.8% [79.7-95.5]	英国の 4 病院で新型コロナワクチン接種歴のない 18 歳以上の者が対象。ノババックス社ワクチンを 2 回接種する群とプラセボを 2 回接種する群に 1:1 にランダムに割り付けられた本試験の中のサブ試験で、一部の参加者に対して、ノババックス社ワクチン又はプラセボの初回接種時に、季節性インフルエンザワクチンを同時接種した。接種後の副反応、有害事象の報告割合による安全性と、インフルエンザ HI 抗体価及び新型コロナウイルス抗スパイク IgG 抗体価、新型コロナウイルス発症予防効果による有効性を分析した第 III 相多施設観察者盲検ランダム化比較試験。ノババックス社ワクチンとインフルエンザワクチンを同時に接種した同時接種群 217 名 (うち細胞性 4 価ワクチン接種者 201 名、アジュバント添加 3 価ワクチン接種者 16 名)、インフルエンザワクチンとプラセボを接種したインフルエンザ群 214 名 (うち細胞性 4 価ワクチン接種者 201 名、アジュバント添加 3 価ワクチン接種者 13 名) が解析された。 (実施期間 : 2020 年 9 月 28 日 - 11 月 28 日アルファ株流行期)	66
	インフルエンザ	接種 21 日後におけるインフルエンザ HI 抗体 GMT (同時接種群対インフルエンザ群) A/H1N1 : 186.5 [151.7-229.3] 対 170.6 [140.9-206.6] A/H3N2 : 243.7 [213.5-278.1] 対 226.2 [195.4-262.7] B/Victoria : 9.7 [7.9-11.9] 対 9.4 [7.8-11.3]		

表 V-2 新型コロナワクチンとインフルエンザワクチンの同時接種における安全性

文献 番号	副反応報告割合	研究概要	出典
④	<p>非同時接種群と比較して、同時接種群の新型コロナワクチン2回目接種後7日間での全身副反応報告割合の差</p> <p>4グループで非劣性（非劣性マージン 25%）が示された。 アストラゼネカ社/QIVc：-1.29% [95%CI: -14.69-12.11] ファイザー社/QIVc：6.17% [-6.27-18.61] ファイザー社/aTIV：-12.9% [-34.15-8.37] アストラゼネカ社/QIVr：2.53% [-13.25-18.31]</p> <p>2グループで95%CIの上限値が非劣性マージンを超えた。 アストラゼネカ社/aTIV：10.3% [-5.44-26.03] ファイザー社/QIVr：6.75% [-11.75-25.25]</p> <p>観察期間を通じた全身副反応報告割合は非同時接種群と比較して、同時接種群でも同程度であった。</p>	<p>上記の表 VI-1 における文献①参照。 aTIV、QIVc、QIVr はいずれもインフルエンザ不活化ワクチンで、aTIV は3価の MF59C アジュバントワクチン、QIVc・QIVr は細胞性またはリコンビナント4価ワクチンを指す。</p>	65

<p>⑤</p>	<p>接種後 7 日間に報告された局所副反応 同時接種群：86.0% [77.6-92.1] モデルナ群：91.3% [84.2-96.0] インフルエンザ群：61.8% [50.9-71.9]</p> <p>接種後 7 日間に報告された全身副反応 同時接種群：80.0% [70.8-87.3] モデルナ群：83.7% [75.1-90.2] インフルエンザ群：49.4% [38.7-60.2]</p> <p>接種後 21 日間に報告された有害事象 同時接種群：17.0% [10.2-25.8] モデルナ群：14.4% [8.3-22.7] インフルエンザ群：10.9% [5.3-19.1]</p> <p>重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、死亡は報告されなかった。</p>	<p>上記の表 VI-1 における文献②参照。</p>	<p>67</p>
<p>⑥</p>	<p>接種後 7 日以内の副反応 同時接種群：局所 70.1%、全身 60.1% ノババックス群：局所 57.6%、全身 45.7% インフルエンザ群：局所 39.4%、全身 47.2% プラセボ群：局所 17.9%、全身 36.3%</p> <p>接種後 21 日以内の有害事象 同時接種群：18.4%（重篤な有害事象 0.5%） ノババックス群：17.6%（重篤な有害事象 0.6%） インフルエンザ群：14.5%（重篤な有害事象 0%） プラセボ群：14.0%（重篤な有害事象 0.6%）</p>	<p>上記の表 VI-1 における文献③参照。</p>	<p>66</p>

<p>⑦</p>	<p>各同時接種群における接種後7日間の全身反応及び健康への影響の調整オッズ比</p> <p>全身反応 ファイザー社ワクチン同時接種群：1.08 [1.06-1.10] モデルナ社ワクチン同時接種群：1.11 [1.08-1.14]</p> <p>健康への影響 ファイザー社ワクチン同時接種群：0.99 [0.97-1.02] モデルナ社ワクチン同時接種群：1.05 [1.02-1.08]</p>	<p>米国の予防接種後サーベイランスシステム (v-safe) 登録者のうち、2021年9月22日-2022年5月1日の研究期間に mRNA ワクチン (ファイザー社ワクチン、モデルナ社ワクチン) の追加接種を受けた12歳以上の人が対象。mRNA ワクチンの追加接種とインフルエンザワクチンの同時接種を受けた人 (ファイザー社ワクチン同時接種群、モデルナ社ワクチン同時接種群) と mRNA ワクチンの追加接種を単独接種した人 (ファイザー社ワクチン対照群、モデルナ社ワクチン対照群) から、v-safe に報告されたワクチン接種後7日間の局所・全身反応及び健康への影響について比較した後ろ向きコホート研究。981,099名の対象者のうち、92,023名 (ファイザー社 61,390名、モデルナ社 30,633名) が mRNA ワクチンの追加接種とインフルエンザワクチンの同時接種を受けた。</p>	<p>68</p>
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

VI. 参考文献

- 1 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の現在の状況について (令和4年12月31日版), <https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_30110.html> (2022).
- 2 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症の直近の感染状況等(2022年11月30日現在), <<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/11660-covid19-ab108th.html>> (2022).
- 3 大宜見力. 小児の新型コロナウイルス感染症, <<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/11851>> (2023).
- 4 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染後の20歳未満の死亡例に関する積極的疫学調査(第一報):2022年8月31日現在, (2022).
- 5 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染後の20歳未満の死亡例に関する積極的疫学調査(第二報), <<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/11727-20.html>> (
- 6 大谷可菜子ら. 日本における新型コロナウイルス感染症の流行波ごとの性別・年齢的特徴の疫学的検討, <<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2605-related-articles/related-articles-514/11696-514r01.html>> (2022).
- 7 厚生労働省、国立感染症研究所. 「2022年11月における献血検体を用いた既感染割合に関する分析」
第112回(令和4年12月28日)新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料3-2-②, <<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001032292.pdf>> (2022).
- 8 国立感染症研究所. 現在国内で接種可能な新型コロナワクチン一覧, <https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/corona_vaccine/covid19vac_list_20221216.pdf> (2022).
- 9 首相官邸. 新型コロナワクチン年齢階級別接種実績(令和4年12月19日公表). <www.kantei.go.jp/jp/content/nenreikaikyubetsu-vaccination_data.pdf> (2022).
- 10 Walsh, E. E. *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* **383**, 2439-2450 (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>
- 11 Pegu, A. *et al.* Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* **373**, 1372-1377 (2021). <https://doi.org/10.1126/science.abj4176>
- 12 Masuda, T. *et al.* Safety and immunogenicity of NVX-CoV2373 (TAK-019) vaccine in healthy Japanese adults: Interim report of a phase I/II randomized controlled trial. *Vaccine* **40**, 3380-3388 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.035>
- 13 Frenck, R. W., Jr. *et al.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* **385**, 239-250 (2021). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>

- 14 Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **383**, 2603-2615 (2020). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2034577>
- 15 Baden, L. R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* **384**, 403-416 (2021). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2035389>
- 16 Dunkle, L. M. *et al.* Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* **386**, 531-543 (2022). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2116185>
- 17 Falsey, A. R. *et al.* SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med* **385**, 1627-1629 (2021). <https://doi.org:10.1056/NEJMc2113468>
- 18 Chu, L. *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 after a booster of mRNA-1273: an open-label phase 2 trial. *Nat Med* **28**, 1042-1049 (2022). <https://doi.org:10.1038/s41591-022-01739-w>
- 19 Mallory, R. M. *et al.* Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a secondary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* **22**, 1565-1576 (2022). [https://doi.org:10.1016/S1473-3099\(22\)00420-0](https://doi.org:10.1016/S1473-3099(22)00420-0)
- 20 Munro, A. P. S. *et al.* Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* **398**, 2258-2276 (2021). [https://doi.org:10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org:10.1016/S0140-6736(21)02717-3)
- 21 Hause, A. M. *et al.* Safety Monitoring of COVID-19 mRNA Vaccine Second Booster Doses Among Adults Aged ≥ 50 Years - United States, March 29, 2022-July 10, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **71**, 971-976 (2022). <https://doi.org:10.15585/mmwr.mm7130a4>
- 22 Thomas, S. J. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* **385**, 1761-1773 (2021). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2110345>
- 23 Tartof, S. Y. *et al.* Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* **398**, 1407-1416 (2021). [https://doi.org:10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org:10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
- 24 Fowlkes, A. L. *et al.* Effectiveness of 2-Dose BNT162b2 (Pfizer BioNTech) mRNA Vaccine in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 5-11 Years and Adolescents Aged 12-15 Years - PROTECT Cohort, July 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **71**, 422-428 (2022). <https://doi.org:10.15585/mmwr.mm7111e1>
- 25 El Sahly, H. M. *et al.* Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med* **385**, 1774-1785 (2021).

- <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2113017>
- 26 Tseng, H. F. *et al.* Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med* **28**, 1063-1071 (2022). <https://doi.org:10.1038/s41591-022-01753-y>
- 27 Heath, P. T. *et al.* Safety and Efficacy of the NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine at Completion of the Placebo-Controlled Phase of a Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* (2022). <https://doi.org:10.1093/cid/ciac803>
- 28 Moreira, E. D., Jr. *et al.* Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **386**, 1910-1921 (2022). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2200674>
- 29 Barda, N. *et al.* Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* **398**, 2093-2100 (2021). [https://doi.org:10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org:10.1016/S0140-6736(21)02249-2)
- 30 Bar-On, Y. M. *et al.* Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* **385**, 1393-1400 (2021). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2114255>
- 31 Heath, P. T. *et al.* Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **385**, 1172-1183 (2021). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2107659>
- 32 Alves, K. *et al.* Immunogenicity and safety of a 4th homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *medRxiv*, 2022.2011.2018.22282414 (2022). <https://doi.org:10.1101/2022.11.18.22282414>
- 33 Walter, E. B. *et al.* Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* **386**, 35-46 (2022). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2116298>
- 34 Price, A. M. *et al.* BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med* **386**, 1899-1909 (2022). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2202826>
- 35 Fleming-Dutra, K. E. *et al.* Association of Prior BNT162b2 COVID-19 Vaccination With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents During Omicron Predominance. *JAMA* **327**, 2210-2219 (2022). <https://doi.org:10.1001/jama.2022.7493>
- 36 Cohen-Stavi, C. J. *et al.* BNT162b2 Vaccine Effectiveness against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* **387**, 227-236 (2022). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2205011>
- 37 Sacco, C. *et al.* Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5-11 years in Italy: a retrospective analysis of January-April, 2022. *Lancet* **400**, 97-103 (2022). [https://doi.org:10.1016/S0140-6736\(22\)01185-0](https://doi.org:10.1016/S0140-6736(22)01185-0)
- 38 Tan, S. H. X. *et al.* Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* **387**, 525-532 (2022).

- <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2203209>
- 39 Chemaitelly, H. *et al.* Covid-19 Vaccine Protection among Children and Adolescents in Qatar. *N Engl J Med* **387**, 1865-1876 (2022). <https://doi.org:10.1056/NEJMoa2210058>
- 40 Jang, E. J., Choe, Y. J., Kim, R. K. & Park, Y. J. BNT162b2 Vaccine Effectiveness Against the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Children Aged 5 to 11 Years. *JAMA Pediatr* (2023). <https://doi.org:10.1001/jamapediatrics.2022.5221>
- 41 Hause, A. M. *et al.* Safety of COVID-19 Vaccination in United States Children Ages 5 to 11 Years. *Pediatrics* **150** (2022). <https://doi.org:10.1542/peds.2022-057313>
- 42 独立行政法人医薬品医療危機総合機構. 特例承認に係る報告書 (コミナティ筋注 5~11 歳用ファイザー株式会社), <https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220826003/672212000_30400AMX00015_A100_1.pdf> (2022).
- 43 Khan, F. L. *et al.* Estimated BNT162b2 Vaccine Effectiveness Against Infection With Delta and Omicron Variants Among US Children 5 to 11 Years of Age. *JAMA Netw Open* **5**, e2246915 (2022). <https://doi.org:10.1001/jamanetworkopen.2022.46915>
- 44 Hause, A. M. *et al.* Safety Monitoring of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5-11 Years - United States, May 17-July 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **71**, 1047-1051 (2022). <https://doi.org:10.15585/mmwr.mm7133a3>
- 45 Gruber, W. C. *BNT162b2 (COVID-19 vaccine, mRNA) 6 months through 4 years of age*, <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/118383>> (2022).
- 46 *Pfizer and BioNTech Announce Updated COVID-19 Vaccine Data Supporting Efficacy in Children 6 Months through 4 Years of Age* <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-updated-covid-19-vaccine-data>, <<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-updated-covid-19-vaccine-data>> (
- 47 独立行政法人医薬品医療危機総合機構. 特例承認に係る報告書 (コミナティ筋注 6 ヶ月 ~ 4 歳用ファイザー株式会社), <https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220926003/672212000_30400AMX00438_A100_2.pdf> (2022).
- 48 コミナティ筋注 6 ヶ月~4 歳用ファイザー株式会社 特例承認に係る報告書
- 49 Hause, A. M. *et al.* COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 Months-5 Years - United States, June 18, 2022-August 21, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **71**, 1115-1120 (2022). <https://doi.org:10.15585/mmwr.mm7135a3>
- 50 Toepfner, N. *et al.* Comparative Safety of the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine vs Other Approved Vaccines in Children Younger Than 5 Years. *JAMA Netw*

- Open* **5**, e2237140 (2022). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.37140>
- 51 Kurhade, C. *et al.* Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5-bivalent booster. *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02162-x>
- 52 新城雄士ら. 新型コロナウイルスワクチンの有効性を検討した症例対照研究の暫定報告 (第五報) : オミクロン対応 2 価ワクチンの有効性, <<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/11688-covid19-9999.html>> (2022).
- 53 Link-Gelles, R. *et al.* Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **71**, 1526-1530 (2022). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7148e1>
- 54 UKHSA. COVID-19 vaccine surveillance report Week 2. (2023).
- 55 Agency, U. H. S. COVID-19 vaccine surveillance report Week 48. (2022).
- 56 Hause, A. M. *et al.* Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥ 12 Years - United States, August 31-October 23, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **71**, 1401-1406 (2022). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7144a3>
- 57 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 特例承認に係る報告書 (コミナティ RTU 筋注 - フ ァ イ サ ー 株 式 会 社) , <https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220912001/672212000_30400AMX00016_A100_1.pdf> (2022).
- 58 FDA. *FACT SHEET_PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE, BIVALENT (ORIGINAL AND OMICRON BA.4/BA.5) BOOSTER DOSE FOR 12 YEARS OF AGE AND OLDER*, <<https://www.fda.gov/media/161327/download>> (
- 59 Jing Zou, C. K., Sohil Patel, Nicholas Kitchin, Kristin Tompkins, Mark Cutler, David Cooper, Qi Yang, Hui Cai, Alexander Muik, Ying Zhang, Dung-Yang Lee, Ugur Sahin, Annaliesa S. Anderson, William C. Gruber, Xuping Xie¹, Kena A. Swanson, Pei Yong Shi. (Preprint) Improved Neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent BA.4/5 Vaccine. *bioRxiv* (2022).
- 60 Ronen Arbel, A. P., Ruslan Sergienko, Michael Friger, Tanya Beckenstein, Shlomit Yaron, Ariel Hammerman, Natalya Bilenko, Doron Netzer. Effectiveness of the Bivalent mRNA Vaccine in Preventing Severe COVID-19 Outcomes: An Observational Cohort Study. Preprint. (2023).
- 61 Chalkias, S. *et al.* A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* **387**, 1279-1291 (2022). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208343>
- 62 Chalkias, S. *et al.* Safety and Immunogenicity of Omicron BA.4/BA.5 Bivalent Vaccine

- Against Covid-19. *medRxiv*, 2022.2012.2011.22283166 (2022).
<https://doi.org/10.1101/2022.12.11.22283166>
- 63 Atmar, R. L. *et al.* Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med* **386**, 1046-1057 (2022). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116414>
- 64 Munro, A. P. S. *et al.* Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *Lancet Infect Dis* **22**, 1131-1141 (2022).
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00271-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00271-7)
- 65 Lazarus, R. *et al.* Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* **398**, 2277-2287 (2021). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02329-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02329-1)
- 66 Toback, S. *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* **10**, 167-179 (2022). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00409-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00409-4)
- 67 Izikson, R. *et al.* Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥ 65 years: a phase 2, randomised, open-label study. *Lancet Respir Med* **10**, 392-402 (2022). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00557-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00557-9)
- 68 Hause, A. M. *et al.* Reactogenicity of Simultaneous COVID-19 mRNA Booster and Influenza Vaccination in the US. *JAMA Netw Open* **5**, e2222241 (2022).
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.22241>