

新型コロナワクチンについて（2021年9月5日現在）

国立感染症研究所

2021年9月1日現在、国内ではファイザー製、武田/モデルナ製、アストラゼネカ製の新型コロナワクチン（以下、ワクチン）が使用されています。ファイザー製と武田/モデルナ製はmRNAワクチンで接種対象は12歳以上です。アストラゼネカ製のワクチンはウイルスベクターワクチンで接種対象は原則40歳以上です。

9月3日現在の接種回数は1億3,305万8,203回で、このうち高齢者（65歳以上）は6,302万3,172回、職域接種は1,322万5,021回でした。9月3日時点の1回以上接種率は58.0%、2回接種完了率は47.1%で、高齢者については1回以上接種率89.1%、2回接種完了率87.1%でした（図1）。

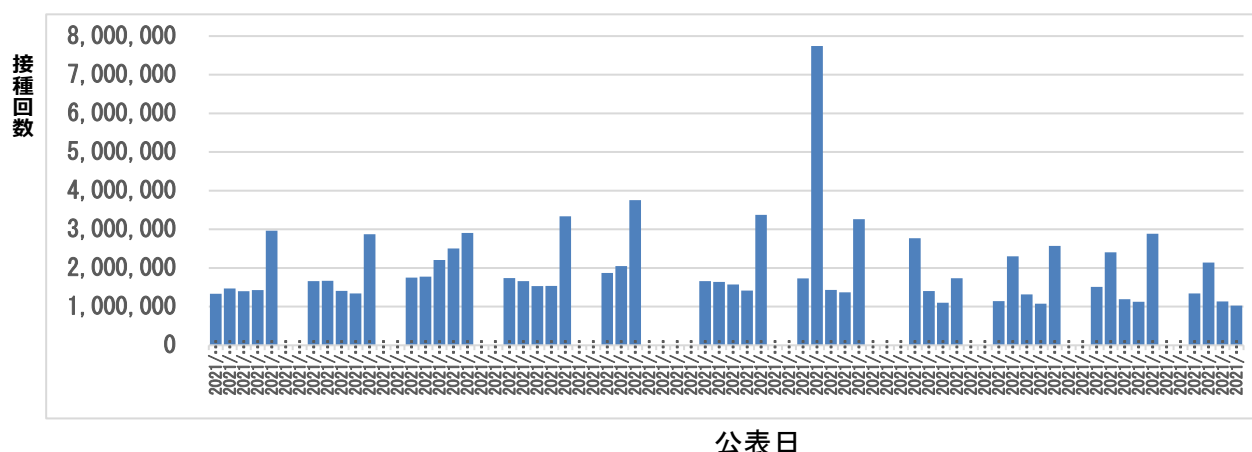


図1 公表日別接種回数（首相官邸ホームページ公表数値より作図）：2021年6月21日～9月2日（公表日別の接種回数は翌日の総接種回数から当日の総接種回数の差として計算、6月21日までの合計接種回数は3,159万2,030回。金曜日の接種回数は金曜日～日曜日の合計、医療従事者等は7月30日で集計終了、8月3日から職域接種を含む、なお、職域接種は各公表日の直前の日曜日までの回数）

今回は、下記の内容について、最近のトピックスをまとめました。

【本項の内容】

- 日本で使用中のワクチンの種類について 2
- 海外のワクチン接種の進捗と感染状況の推移 5
- 懸念される変異株（VOCs）に対するワクチン有効性について 13
- 異なる製造販売企業のワクチンを組み合わせて接種することに関する知見 16
- ワクチンの追加接種について 18
- ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症について 22

日本で使用中のワクチンの種類について

表 1 日本で使用中のワクチン

開発企業・企業体	Pfizer/BioNTech	Moderna/NIAID	Oxford University/ AstraZeneca
プラットフォーム	mRNA	mRNA	ウイルスベクター
接種回数	2 回	2 回	2 回
接種量	1 回 0.3 mL を接種する (1.8 mL の生理食塩水で希釈した後、1 回 0.3 mL を接種する)	1 回 0.5 mL を接種する (1 バイアル 5 mL 含有)	1 回 0.5 mL を接種する (1 バイアル 5 mL 含有)
接種間隔 (1)	18 日以上の間隔をおいて、標準的には 20 日の間隔をおいて 2 回接種することとし、1 回目の接種から間隔が 20 日を超えた場合はできるだけ速やかに 2 回目の接種を実施すること。	20 日以上の間隔をおいて、標準的には 27 日の間隔をおいて 2 回接種することとし、1 回目の接種から間隔が 27 日を超えた場合はできるだけ速やかに 2 回目の接種を実施すること。	27 日以上の間隔をおいて、標準的には 27 日から 83 日までの間隔をおいて 2 回接種することとし、1 回目の接種から間隔が 83 日を超えた場合はできるだけ速やかに 2 回目の接種を実施すること。 なお、最大の効果を得るためには 55 日以上の間隔をおいて接種することが望ましいことに留意すること。
接種方法	筋肉内接種	筋肉内接種	筋肉内接種
接種対象	12 歳以上	12 歳以上 (2021 年 8 月 2 日から、 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_notifications.html の掲載情報に基づく)	原則 40 歳以上 (18 歳未満の者への接種には使用しないこと。 また、必要がある場合を除き、18 歳以上 40 歳未満の者への接種には使用しないこと。 必要がある場合とは、以下に該当する場合であること。 ・対象者が他のワクチンではなく特にアストラゼ

			<p>ネカ社コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター) の接種を希望する場合 (他のワクチン含有成分へのアレルギーがある場合等)</p> <p>・他のワクチンの流通停止等、緊急の必要がある場合</p>
タイプ	RNA/脂質ナノ粒子組み込み	RNA/脂質ナノ粒子組み込み	ウイルスベクター チンパンジーアデノウイルスベース
ワクチン名	BNT162b2	mRNA-1273	AZD1222 (以前の開発番号 ChAdOx1 nCov-19)
推定抗原発現部位	抗原提示細胞、筋肉細胞	抗原提示細胞、筋肉細胞	抗原提示細胞、筋肉細胞
利用されたウイルス遺伝子	SARS-CoV-2 スパイク遺伝子	SARS-CoV-2 スパイク遺伝子	SARS-CoV-2 スパイク遺伝子
保存	<p>—90～—60℃: 6 か月 —25～—15℃: 14 日</p> <p>*なお、 —90～—60℃から—25～—15℃に移した後、1 回に限り、再度—90～—60℃に戻し保存することができる。</p> <p>2～8℃: 1 か月 (再冷凍はせず有効期間内に使用)</p> <p>希釈後の液は 2～30℃で保存し、希釈後 6 時間以内に使用</p> <p>希釈後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑え、直射日光及び紫外線が当たらないようにする</p>	<p>—25～—15℃: 7 か月 2～8℃: 30 日</p> <p>8-25℃へ移行後、針を刺す前の状態で 12 時間保存可能</p> <p>解凍後の再凍結は不可</p> <p>—40℃以下で保管しないこと</p> <p>一度針を刺したバイアルは、遮光して 2～25℃で保存し、6 時間以上経過したものは廃棄</p>	<p>凍結を避けて 2～8℃で保存: 6 か月</p> <p>一度針をさしたものは、遮光して、室温保存では 6 時間以内</p> <p>2～8℃保存では 48 時間以内に使用</p>

ワクチンの開発等	N Engl J Med. 2020; 383 :2439-50.(2)	Nature 2020; 586(7830): 567-71.(3)	Lancet. 2020; 396: 467-78.(4), Lancet 2021; 397: 881-91(5)
効果	N Engl J Med 2020; 383:2677-2678 (6)	N Engl J Med 2021; 384:403-416 (7)	Lancet 2021; 397: 99-111 (8)
第 I 相試験	2020-001038-36 NCT04368728 (第 I/II 相)	NCT04283461	NCT04324606, NCT04444674 (第 I/II 相)
第 II 相試験		NCT04405076	NCT04400838 (第 II/III 相)
第 III 相試験	NCT04368728	NCT04470427	ISRCTN89951424

参考文献

1. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領.
2. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med.383,2439-2450,2020. doi:10.1056/NEJMoa2027906.
3. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature. 586, 567-571,2020. doi:10.1038/s41586-020-2622-0.
4. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al.Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 396, 467-478,2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
5. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet.397, 881-891,2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)00432-3.
6. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med.383, 2603-2615,2020. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink, B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 384, 403-416,2021. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 397, 99-111,2021. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1.

海外のワクチン接種の進捗と感染状況の推移

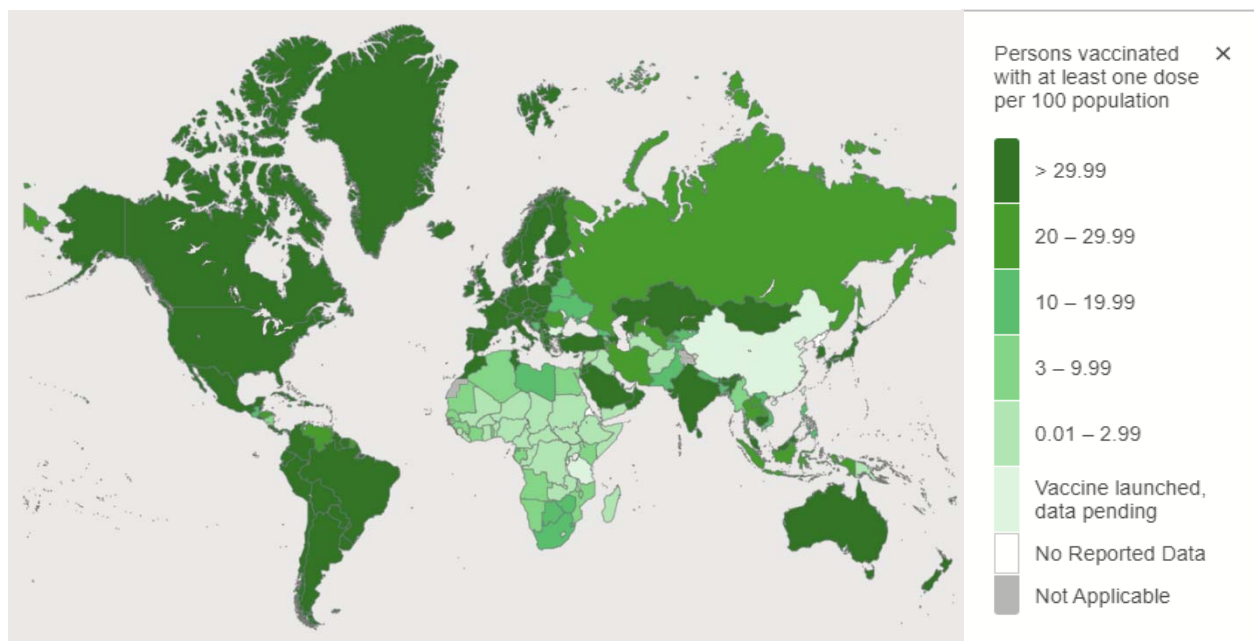


図2 各国のワクチン1回以上接種者数（100人あたり）
2021年8月30日時点



WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/> (1) より引用

世界全体でワクチンの接種が進んでおり、8月30日現在、世界の人口の39.3%が1回以上の接種を受けました(2)。一方で各国の接種状況はさまざまです。本項では、早期に接種が進められた3か国（イスラエル、米国、英国）について、接種の進捗と感染状況の推移を公表データからまとめました。高い接種率が実現された国では、接種率の上昇とともに新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）新規感染者数の低下が報告されていましたが、これら3か国でも再び新規感染者数の増加が報告されています。

イスラエル

イスラエルでは2020年12月20日からファイザー製のワクチンを用いてワクチンキャンペーンが実施されました。2021年9月3日現在、全人口の2回接種率は68%、10歳階級別に見ると、60歳以上の各年齢群は88~94%、20~59歳の各年齢群は73~86%に達し、12~15歳、16~19歳についても、それぞれ1回以上接種率49%、82%、2回接種完了率33%、70%と若年層においても接種率が上昇してきています(図3)(3)。さらに、7月30日からまず高齢者を対象に、ブースターを目的とした追加接種(3回目接種)が開始されました(4)。この接種対象者は順次拡大され、その接種率もそれぞれ、60歳以上の各年齢群で68~82%、50~59歳群53%(8/12~対象)(5)、40~49歳群38%(8/19~対象)(6)、30~39歳群23%(8/24~対象)(7)と段階的に増加しています(3)。3回目の接種は2回目接種後5か月あけて実施されています(6)。

一方、SARS-CoV-2新規感染者数は、先行接種が開始され、早期に高い接種率が得られた高齢者群から減少しはじめ、3月7日にロックダウンが解除された後も発生率は低い状態で維持されてきました(3, 8-10)。しかし、6月21日以降再び1日の新規感染者数が100人を超えるようになり、8月30日現在、直近7日間の新規感染者数は人口10万人あたり709.6人と急激に増加しています(2)。イスラエル保健省によると(3)、過去1か月(9月3日時点)の確定感染者数における10歳階級別割合は10歳未満23.4%、10~19歳19.1%、20~59歳の各群7.3~15.0%(小計49.1%)、60歳以上の各群0.3~4.4%(小計8.3%)でした。年齢群別の人口比を考慮する必要がありますが、これまでは10~19歳群が最多でしたが、10歳未満群が逆転して最多となりました。

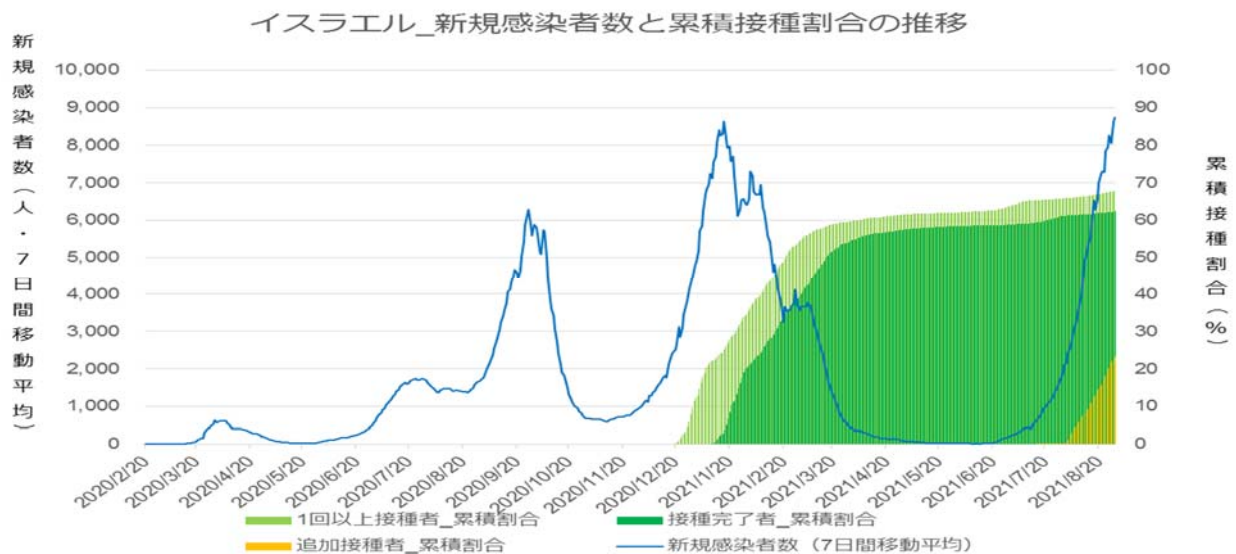


図3 イスラエル_新規感染者数と累積接種割合の推移

[データ範囲: 2020年2月20日~2021年8月29日]

下記データより作図(アクセス日: 2021年8月31日)。

Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource] (2)

米国

米国では、2020年12月14日にワクチン接種が開始されました。ファイザー製ワクチンの接種対象年齢は、開始当初の「16歳以上」から5月10日には「12歳以上」に拡大されました。その他のワクチンの接種対象年齢は8月31日現在、18歳以上となっています。さらに、米国FDAはファイザー製ワクチンについて、これまでの緊急使用許可（emergency use authorization; EUA）という位置づけから、8月23日には16歳以上を対象とした使用を正式承認しました。12～15歳への使用、ならびに、免疫不全者への3回目接種については、EUAの位置づけで使用されています（11）。

米国内では8月30日までに3億6,956万接種（ファイザー製ワクチン57%、モデルナ製ワクチン39%、ジョンソン・エンド・ジョンソン製ワクチン4%、製造販売業者不明0.09%）が実施され（12）、全人口の62%が1回以上の接種を受け、52%が接種を完了しました（13）。年齢群別には、8月31日時点の65歳以上の1回以上接種率は92%、接種完了率は82%に達しました。12～15歳群も1回以上接種率48%、接種完了率35%となっています（8月27日現在）（12）。ただし、州や郡ごとに接種状況には大きな差があります（14）。

接種率の上昇とともに、SARS-CoV-2新規感染者数、COVID-19新規入院者数、死亡者数（7日間平均）はいずれも4月18～19日以降減少傾向が続いていましたが、6月13～19日の週が最小値（7日間新規感染者数10万人あたり24.6人）でその後増加に転じ、8月30日現在、直近7日間の新規感染者数は10万人あたり272.9人、1日あたりの平均新規感染者数14万9,263人で急増しています（9, 12）。米国でも新規感染者のうち、デルタ株による感染例がほとんどを占めるようになっていきます（8月15日～21日における割合：デルタ株99%、アルファ株0.2%、ガンマ株0.1%、ベータ株0.0%）。COVID-19関連新規入院者数も8月18～24日には1日あたり平均1万2,297人、前週比+5.7%と増加傾向が続いており、50歳未満の年齢群においては、パンデミック開始以降最も高いレベルの新規入院者数となっています（13）。

米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）は、妊娠中のワクチン接種の安全性と有効性のエビデンスが蓄積されてきたとして、8月11日に授乳中、妊娠を計画中、あるいは、今後妊娠する女性についても接種を推奨しました（15）。また、8月13日には中等度から重症の免疫不全者を対象とした追加接種（2回目接種後28日以上あけて）も推奨しました。一方で、米国保健福祉省（Department of Health and Human Services; HHS）は今秋からの全米国民に対する追加接種開始予定について示していますが、CDCは現時点では推奨していません（16）。

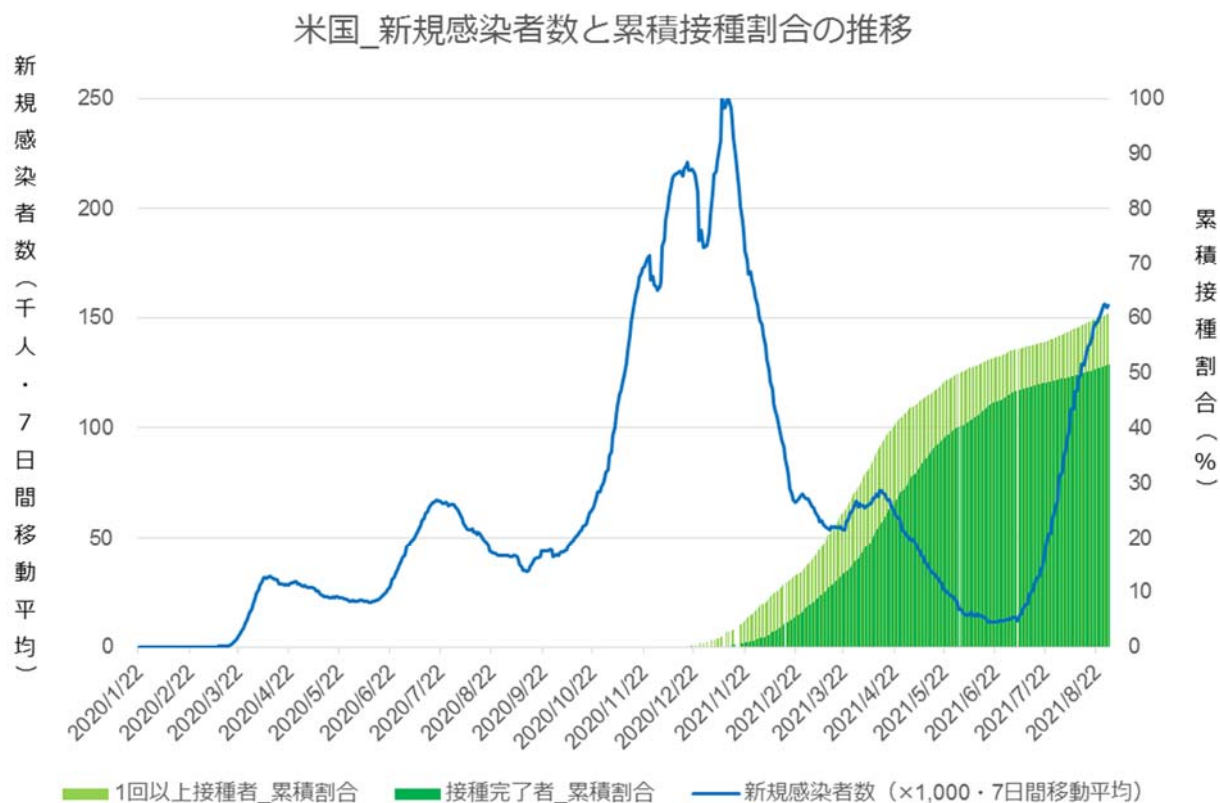


図4 米国_新規感染者数と累積接種割合の推移

[データ範囲：2020年1月22日～2021年8月29日]

下記データより作図（アクセス日：2021年8月31日）。

Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource] (2)

英国

英国では、2020年12月8日からファイザー製のワクチン、2021年1月4日からアストラゼネカ製のワクチンの接種が開始され、7月30日現在、モデルナ製ワクチンを併せた計3種類のワクチンが用いられています（ジョンソン・エンド・ジョンソン製ワクチンも承認済）（17）。

8月29日現在、国内の累積接種者数と16歳以上人口における接種割合は、1回接種者が4,802万4,928人（88%）、2回接種者は4,271万8,652人（79%）に達しています（18）。第33週（8月22日）時点における60歳以上の5歳階級年齢群別の1回接種率、2回接種率は、それぞれ90%、85%を超えています。18～40歳未満の各群も約60～70%が1回以上の接種を受けており、2回接種率も30～60%程度まで上昇しています（19）。

英国においても新規感染者数は2021年1月上旬以降続いていた減少傾向から転じて、5月22日以降はイングランド地方から増加が見られはじめ、全国的に増加傾向となりました（20）。7月4～10日に、英国内の新規感染者から検出され、塩基配列が決定された株の99%、遺伝子型が判明した96%がデルタ株であったと報告されており（21）、デルタ株の累積感染者数（確定及び疑い例）は8月25日時点までに53万人以上に及び、約1か月で20万人以上増加しました（7月28日時点：32万4,192人）（22, 23）。8月24～30日の国内新規感染者数は23万5,090人（1日平均2万6,364人）で、前週比の2%増となっています（24）。一方で、英国公衆衛生局（Public Health of England; PHE）はワクチン接種プログラムの実施により新規感染者数は増加しているものの、8月8日までに65歳以上の8万2,100人の入院を防いだと推定しています（19）。

英国 Joint Committee on Vaccination and Immunisation（JCVI）は暫定ガイダンスにおいて9月からの追加接種の段階的な実施を提示しています。初期の段階の追加接種対象者としては、16歳以上の免疫不全状態にある者、高齢者施設入所者、70歳以上の高齢者、16歳以上で臨床的にCOVID-19が特に重症化しやすいと考えられる者、最前線の医療・社会福祉従事者などが想定されています（25）。

英国_新規感染者数と累積接種割合の推移

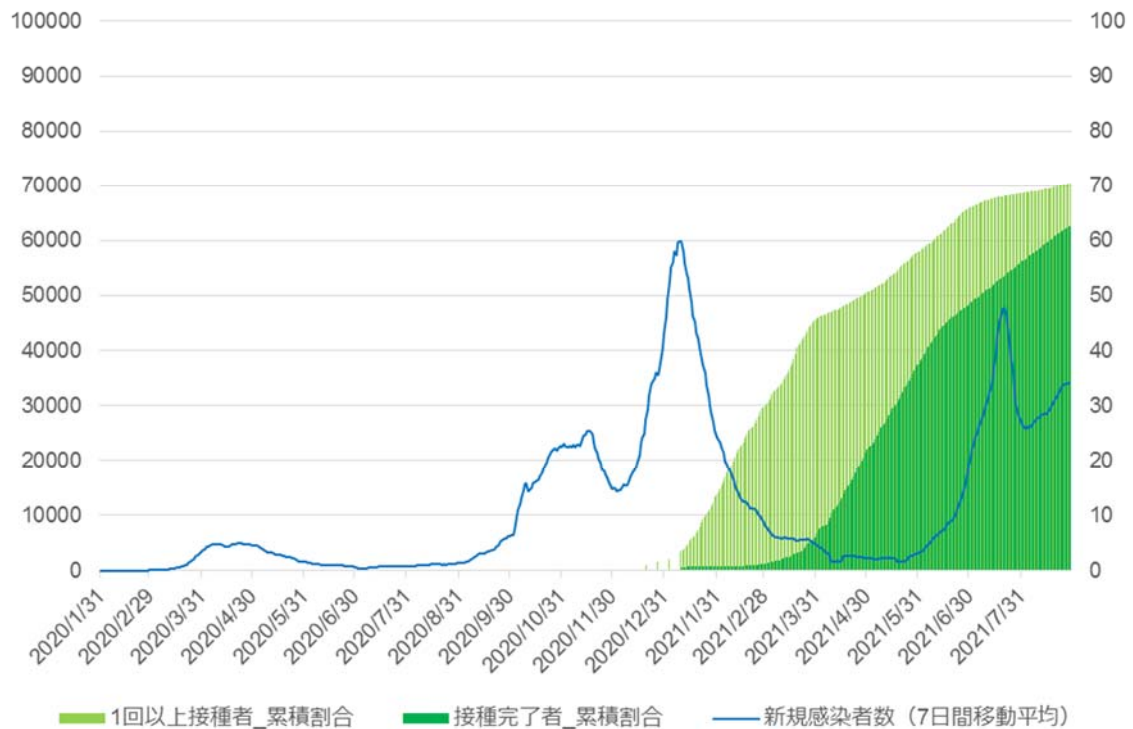


図5 英国_新規感染者数と累積接種割合の推移

[データ範囲：2020年1月31日～2021年8月29日]

下記データより作図（アクセス日：2021年8月31日）。

Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource] (2)

参考文献

1. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/>（閲覧日 2021年8月31日）
2. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E and Hasell J. (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource]（閲覧日 2021年8月31日）
3. Israel Ministry of Health. Israel COVID-19 Data Tracker. https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general?utm_source=go.gov.il&utm_medium=referral（閲覧日 2021年9月3日）
4. Rossman H, Shilo S, Meir T, et al. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. Nat Med. 27(6):1055-1061, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01337-2>

5. Israel Ministry of Health. Press Releases. The Ministry of Health Director General Has Approved the Recommendation to Administer a Third Vaccine Dose to 50-Year-Olds and Older and to Other Populations. <https://www.gov.il/en/departments/news/13082021-01> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
6. Israel Ministry of Health. Press Releases. Discussions on Administering the Third Vaccine to Additional Populations. <https://www.gov.il/en/departments/news/19082021-04> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
7. Israel Ministry of Health. Press Releases. Third Dose of the COVID-19 Vaccine – Now Also for Everyone 30 Years of Age and Older. <https://www.gov.il/en/departments/news/24082021-03> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
8. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 384:1412-23, 2021.
9. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet.* 397: 1819–29, 2021.
10. Israel Ministry of Health. Press Releases. Publish Date : 31.07.2021. "An Important Measure Aimed at Protecting the Older Adult Population" <https://www.gov.il/en/departments/news/31072021-01> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
11. 米国 FDA. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
12. 米国 CDC. COVID Data Tracker . <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
13. 米国 CDC. COVID DATA TRACKER WEEKLY REVIEW [Updated 2021/8/27 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
14. Christie, A, Brooks, JT, Hicks, LA, et al. Guidance for Implementing COVID-19 Prevention Strategies in the Context of Varying Community Transmission Levels and Vaccination Coverage. *MMWR.* 70(30); 1044-1047, 2021.
15. 米国 CDC. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>. (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
16. COVID-19 Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People Updated Aug. 27, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>. (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
17. 英国 National Health Service (NHS). Coronavirus (COVID-19) vaccines. <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus->

vaccine/ (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)

18. GOV.UK. Coronavirus (COVID-19) in the UK. UK summary.
<https://coronavirus.data.gov.uk/> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
19. Public Health England. COVID-19 vaccine surveillance report Week 34.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1013553/Vaccine_surveillance_report_-_week_34.pdf (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
20. GOV.UK. Coronavirus (COVID-19) Infection Survey, UK: 30 July 2021.
<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveypilot/30july2021> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
21. Public Health of England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 19. 23 July 2021.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
22. GOV.UK. Variants: distribution of case data, 30 July 2021. Updated 30 July 2021. Variants of concern or under investigation: data up to 28 July 2021.
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-30-july-2021> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
23. GOV.UK. Variants: distribution of case data, 27 August 2021. Updated 27 August 2021. Variants of concern or under investigation: data up to 25 August 2021.
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-27-august-2021> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
24. Public Health England. Coronavirus (COVID-19) in the UK. Simple summary for United Kingdom. https://coronavirus.data.gov.uk/easy_read (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)
25. GOV.UK. COVID-19 Response: Summer 2021. Updated 2 August 2021.
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-response-summer-2021-roadmap/covid-19-response-summer-2021> (閲覧日 2021 年 8 月 31 日)

懸念される変異株（VOCs）に対するワクチン有効性について

ウイルスのヒトへの感染・伝播のしやすさ、あるいは、すでに感染した人・ワクチン被接種者が獲得した免疫の効果に影響を与える可能性のある遺伝子変異を有する SARS-CoV-2 変異株（Variants of Concern；VOCs）として、特に B.1.1.7 系統の変異株（アルファ株）、B.1.351 系統の変異株（ベータ株）、P.1 系統の変異株（ガンマ株）、B.1.617.2 系統の変異株（デルタ株）が世界的に流行しています。

これらの変異株に対するワクチンの有効性について、WHO の Weekly Epidemiological Update (1)を元に、日本で薬事承認されているワクチン毎にまとめました。結果の解釈上の制限としては、ランダム化比較試験などの臨床試験結果においては発症患者数が少なく、追跡期間が短いと考えられること、コホート研究や症例対照研究などのリアルワールドでの観察研究結果においては、観察研究で一般的に問題となる様々なバイアスの考慮が必要であり、追跡期間が臨床試験同様に短いことなどが挙げられます。さらに、各研究における有効性の具体的なデータは、流行状況の違いや研究デザインの違いなどから、単純に比較することが難しい点には注意が必要です。

次に、ワクチンによって誘導された抗体について、従来株と比較した VOCs に対する中和能の違いを、WHO の Weekly Epidemiological Update (1)をもとに、同様に表にまとめました。一般的に *in vitro*（試験管内）での評価結果は *in vivo*（生体内）で起こる現象を正確に反映しないこともあり、解釈には注意が必要です。また、現時点では各変異株における感染・発症防御に必要なとされる中和抗体レベルは不明であり、ワクチンで誘導される中和能の低下の臨床的意義も明らかではありません。また、中和能の程度は測定系が標準化されていないことを一因として報告間のばらつきが大きいいため、幅のある表現となっています。

各変異株については、国立感染症研究所「感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される SARS-CoV-2 の新規変異株について（第 13 報）2021 年 8 月 28 日 12:00 時点」
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/10554-covid19-52.html> をご参照下さい。

表 2. SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOCs）に対するワクチンの有効性（規定の接種回数完了後）（2021 年 8 月 24 日時点；参考文献 2-13）

	Pfizer BioNTech (Comirnaty)	Moderna (mRNA-1273)	AstraZeneca (Vaxzevria)
アルファ株			
ワクチンの有効性	重症、発症、感染に対して不変		
- 重症	↔	↔	↓
- 発症	↔	↔	↔～↓
- 感染	↔	↔	↔～↓
抗体の中和能	↔～↓	↔～↓	↓

ベータ株			
ワクチンの有効性	発症に対して減弱の可能性はあるものの、重症化に対しては不変		
- 重症	↔	不明	不明
- 発症	↔	不明	↓↓↓
- 感染	↓	↔	不明
抗体の中和能	↓~↓↓	↓~↓↓	↓↓
ガンマ株			
ワクチンの有効性	明らかになっていない		
- 重症	不明	不明	不明
- 発症	不明	不明	不明
- 感染	不明	不明	不明
抗体の中和能	↔~↓	↓	↓
デルタ株			
ワクチンの有効性	発症と感染に対して減弱の可能性はあるものの、重症化に対しては不変		
- 重症	↔	↔	↔
- 発症	↔~↓	不明	↓↓
- 感染	↓	不明	↓
抗体の中和能	↓~↓↓	↓	↓~↓↓

ワクチンの有効性

↔; <10%減少または VE>90%、↓; 10%以上-20%未満減少、↓↓; 20%以上-30%未満減少、↓↓↓; 30%以上減少

抗体の中和能

↔; 2倍未満の低下、↓; 2倍以上~5倍未満の低下、↓↓; 5倍以上~10倍未満の低下、↓↓↓; 10倍以上の低下

参考文献 (4, 5, 6, 10, 11 は査読前のプレプリント論文)

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---24-august-2021> (閲覧日 2021年8月24日)
2. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 397(10282):1351-1362, 2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)00628-0
3. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 384(20):1885-1898, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2102214. Epub 2021 Mar 16.
4. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2

- mRNA COVID-19 Vaccine. medRxiv. Published online July 28, 2021.
doi:10.1101/2021.07.28.21261159
5. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Delta (B.1.617.2) Variant in Qatar. medRxiv. Published online August 11, 2021. doi:10.1101/2021.08.11.21261885
 6. Carazo S, Talbot D, Boulianne N, et al. Single-dose mRNA vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 in healthcare workers extending 16 weeks post-vaccination: a test-negative design from Quebec, Canada. medRxiv. Published online July 22, 2021. doi:10.1101/2021.07.19.21260445
 7. Lopez BJ, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 385(7):585-594, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2108891. Epub 2021 Jul 21.
 8. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med.* 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01446-y.
 9. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021. doi: 10.1093/cid/ciab687.
 10. Nasreen S, Chung H, He S, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against Variants of Concern in Ontario, Canada. medRxiv. Published online July 16, 2021.
doi:10.1101/2021.06.28.21259420
 11. Stowe J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant - Public library - PHE national - Knowledge Hub. https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZlEig/view/479607266
 12. Sheikh A, McMenemy J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet.* 397(10293):2461-2462, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1.
 13. Chung H, He S, Nasreen S, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ.* 2021. doi:10.1136/bmj.n1943
 14. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med.* 385(2):187-189, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2104974.

異なる製造販売企業のワクチンを組み合わせて接種することに関する知見

様々な製造販売企業のワクチンの接種が進められる中、ウイルスベクターワクチン接種後に、ワクチン誘発性免疫血栓性血小板減少症(Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia : VITT) あるいは血小板減少を伴う血栓症・血栓塞栓症 (Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS) と呼ばれる血小板減少症を伴う静脈血栓症または動脈血栓症のリスク上昇の可能性を考慮し、いくつかの国の公衆衛生当局は、1 回目(初回)接種にウイルスベクターワクチンを用いた者の 2 回目接種に対して、1 回目接種に用いたウイルスベクターワクチンではなく、mRNA ワクチンを選択することを推奨する助言を行っています(1-3)。また、初回接種したワクチンによる重度のアナフィラキシーの発生等で初回接種と同一の製造販売企業のワクチンを接種できない場合にも、異なる種類のワクチンを選択することを考慮するべきとの助言が行われています(3)。

このような中、異なる製造販売企業のワクチンを組み合わせて接種した場合についての検討が報告されました。スウェーデンでは、アストラゼネカ製のワクチンで初回接種を受けた 88 人の医療従事者に対して、2 回目接種として同一のワクチンを接種したグループと、モデルナ製のワクチンを接種したグループの比較が行われました。37 人(中央値 46 歳、28~62 歳)はアストラゼネカ製ワクチン接種後、同一のワクチンを接種し、51 人(中央値 40 歳、23~59 歳)にはモデルナ製のワクチンを接種しました。副反応の頻度についてはモデルナ製のワクチンを 2 回目に接種したグループの方が高かったことが報告されました。アストラゼネカ製ワクチン接種後に、モデルナ製のワクチンの追加接種を行ったグループでは、追加接種に同一のアストラゼネカ製ワクチンを接種したグループよりも中和抗体価が約 10 倍高く観察され、異なる製造販売企業のワクチンによる追加接種も効果的に免疫を活性化することが可能と結論付けられました(4)。

2020 年 12 月 27 日~2021 年 6 月 14 日に、ドイツの医療従事者 380 人を対象とした検討結果によれば、174 人がファイザー製ワクチンの 2 回接種を受け、38 人がアストラゼネカ製ワクチンの 2 回接種を受け、104 人がアストラゼネカ製ワクチンとファイザー製ワクチンを組み合わせた接種を受けました。アルファ株およびベータ株に対する中和抗体価はアストラゼネカ製ワクチンとファイザー製ワクチンの組み合わせが最も高く、次いでファイザー製ワクチンの 2 回接種、3 番目がアストラゼネカ製ワクチンの 2 回接種の順でした。副反応については、局所反応はグループ間に大きな差はありませんでしたが、全身反応では、アストラゼネカ製ワクチンの 1 回目接種後が最も高い頻度でした。これらの結果は、異なる製造販売企業のワクチンを組み合わせて接種するスケジュールの有用性を示し、個々のワクチンの断続的な供給不足によるデメリットを軽減する可能性があります(5)。

また、オックスフォード大学のグループは、50 歳以上の成人を対象にアストラゼネカ製/アストラゼネカ製、アストラゼネカ製/ファイザー製、ファイザー製/ファイザー製、ファイザー製/アストラゼネカ製(1 回目接種/2 回目接種、1:1:1:1、92 人:90 人:93 人:92 人)の組み合わせで単純盲検ランダム化非劣性確認試験が行われました。その結果、副反応の発生はグループ間で近似していましたが、重篤度グレード 3 以上の副反応は、アストラゼネカ製/アストラゼネカ製、アストラゼネカ製/ファイザー製、ファイザー製/ファイザー製、ファイザー製/アストラゼネカ製の順にそれぞれ 7 人、8 人、1 人、7 人が確認されました。中和抗体価やウイルス抗原に対する ELISA 抗体価では、アストラゼ

ネカ製/ファイザー製とファイザー製/ファイザー製の組み合わせは同等で、次にファイザー製/アストラゼネカ製、その次にアストラゼネカ製/アストラゼネカ製の組み合わせでした。一方、細胞性免疫の指標については、ファイザー製/ファイザー製よりファイザー製/アストラゼネカ製の方が高い反応性が認められました。今回の結果は、異なる製造販売企業のワクチンであっても同一企業のワクチンと同様に、高い免疫効果が得られる可能性を示しています (6)。

これまでところ、ウイルスベクターワクチンと mRNA ワクチンを用いた異なる種類のワクチンの組み合わせ接種は良好な結果が得られていますが、制限として、サンプルサイズの小さい検討の結果であることに留意する必要があります。

参考文献

1. Health, F.N.A.f. Covid-19 : quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d'AstraZeneca ? Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335/en/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca (閲覧日 2021 年 8 月 30 日) .
2. Authority's, D.H. Denmark continues its vaccine rollout without the COVID-19 vaccine from AstraZeneca. Available online: <https://www.sst.dk/en/English/News/2021/Denmark-continues-its-vaccine-rollout-without-the-COVID-19-vaccine-from-AstraZeneca> (閲覧日 2021 年 8 月 30 日) .
3. Canada, P.H.A.o. Recommendations on the use of COVID-19 vaccines. Available online: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines.html> (閲覧日 2021 年 8 月 30 日) .
4. Normark J, Vikstrom L, Gwon YD, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. N Engl J Med. 2021. NEJMc2110716. doi: 10.1056/NEJMc2110716.
5. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021. doi:10.1016/S2213-2600(21)00357-X.
6. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)01694-9.

ワクチンの追加接種について

ワクチンが世界中で広く使用されるようになり、接種率の高い国においても SARS-CoV-2 新規感染者数の増加がみられるようになってきたことから（本稿 6-12 頁）、臨床治験で決定された回数以上の追加接種の必要性が議論されるようになりました。追加接種が行われる状況には、大きく分けて二つの可能性があります。一つ目は、必要回数の接種完了後の免疫応答が不十分であった場合の追加接種、二つ目は、必要回数の接種完了後には十分な免疫応答が得られたものの、時間経過に伴いその反応が減衰した際の追加接種です。

免疫抑制状態の者に対する追加接種

必要回数の接種完了後の免疫応答が不十分となる背景として、固形腫瘍や悪性血液疾患に対する治療、免疫抑制剤使用を伴う移植医療、先天性免疫不全症候群、HIV 感染症、高用量のステロイド製剤の投与等、免疫抑制・調節作用をもつ薬剤治療等があります(1, 2)。免疫不全状態の人が COVID-19 に罹患すると、症状が重くなり(3)、SARS-CoV-2 に対して産生される中和抗体価は低い傾向があります(4)。ワクチン接種後の抗体産生(5)や、ワクチン有効性(6)も低い傾向があり、追加接種の必要性について検討がなされてきています。モデルナ製ワクチンを規定の 2 回接種済みであった移植後患者を対象として、3 回目の追加接種への反応を検討した治験結果がカナダから報告されました(7)。2 回接種 2 か月後に、受容体結合ドメイン (receptor binding domain: RBD) に対する抗体価、中和抗体価等をマッチさせて、追加接種をする群と生理食塩水を接種するプラセボ群に割り付けて検討されました。3 回目接種後 1 か月の時点において、RBD に対する抗体価がカットオフ値 (100U/mL) を越えたのがワクチン群で 60 人中 33 人 (55.0%)、プラセボ群で 57 人中 10 人 (18.0%) でした。また、中和活性のカットオフ値 (30%) を越えたのがワクチン群で 36 人 (60.0%)、プラセボ群で 14 人 (24.6%) で、良好な免疫原性が確認されました。接種部位の疼痛 (46/60 (76.7%) vs. 6/59 (10.2%)) や、発熱 (5/60 (8.3%) vs. 1/59 (1.7%)) などは、ワクチン接種群で多かったものの、Grade 3 または 4 に分類されるような重篤な副反応および移植片の拒絶反応は認められず、安全性にも大きな問題はないと報告されました。規定の接種を終えても抗体が陰性であった移植後患者に対して、ファイザー製ワクチンまたはモデルナ製ワクチンの 3 回目接種をすることで、33~44% の被験者において抗体の陽転化がみられたと報告されました(8,9)。こうした結果から、米国 Food and Drug Administration (FDA) は、2021 年 8 月 12 日に、ファイザー製ワクチン (12 歳以上) およびモデルナ製ワクチン (18 歳以上) の免疫不全状態にある患者への追加接種について、緊急使用を許可するとの発表を行いました(10)。

SARS-CoV-2 自然感染後あるいは規定回数接種完了後の追加接種

SARS-CoV-2 自然感染後、またはワクチン規定回数接種後に得られた免疫応答が、どれくらいの期間持続するかの検討も複数なされてきています。韓国からは、無症状または軽症の SARS-CoV-2 感染者を対象として、感染 8 か月後に 4 種類の市販キットを用いて抗体測定を行った結果が報告されました。69.0~91.4% と高い抗体陽性率が報告されています(11)。米国からは、主に軽症例を対象とした解析が行われ、スパイク蛋白に対する IgG 抗体値は発症後 6 か月の間で半分以下となり、

スパイク蛋白特異的メモリーB細胞は、発症1か月後より6か月後の方が多く存在し、SARS-CoV-2に対するCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞は発症後3~5か月で半減したとの検討結果が発表されています(12)。モデルナ製ワクチンを2回接種後6か月経過した時点での検討では、RBD等に対する結合抗体は検討したすべての変異株に対して維持されていました。中和抗体はB.1.351系統の変異株(ベータ株)に対して2回接種1か月後に比して6か月経過した時点では58%の陽性率にまで減弱していました。一方、武漢株、D614G変異株やB.1.1.7系統の変異株(アルファ株)に対する陽性率は88~100%と比較的高く維持されていました(13)。長期的なワクチン有効性に対する評価については、ファイザー製ワクチンにおいて、感染予防効果は2回接種7日から2か月の間は96%(95%信頼区間[CI], 94-98%)、2か月から4か月の間は90%(95%CI, 87-93%)、4か月から6か月の間は84%(95%CI, 75-90%)、6か月の時点で91%(95%CI, 89-93%)、重症化予防効果は6か月の時点で97%(95%CI, 80-100%)と報告されました(14)。モデルナ製ワクチンの感染予防効果は、2回接種後6か月の時点で93%であることが同社から発表されました(15)。このようにワクチン効果の減衰は限定的ですが、追加接種後の中和抗体価が上昇したとの両社の治験の検討結果等を受けて、米国Department of Health and Human Services(HHS)は、2021年8月18日に、ファイザー製またはモデルナ製ワクチン2回接種後8か月経過した人に対する追加接種を9月20日の週より開始するとの声明を発表しました(16)。イスラエルでは、国内での新規感染者数の再増加を受け、2021年7月31日にファイザー製またはモデルナ製ワクチン2回接種後5か月経過した60歳以上の人に対する追加接種を開始することを発表していました(17)。24万人以上が3回目の接種を受けた段階で約4,500人が回答した調査結果によると、88%の人が、3回目接種後の日々の感想として2回目までと同じかそれより良いように感じたと答え、一つ以上の副反応のために治療を必要としたのは1%のみであったとしています(18)。

今後の検討課題

今後、追加接種の実施を考慮する上で、複数の検討すべき課題があります。①同じ種類のワクチンを接種し続ける必要性があるのか、②初回免疫シリーズ後、どれくらいの接種量で、いつ接種すると、高い安全性有効性が得られるのか、③インフルエンザワクチン等との同時接種の安全性有効性の評価、④世界的なワクチン供給の公平性などが代表的な論点です。世界保健機関(World Health Organization: WHO)は④に関して、初回免疫シリーズが完了していない国が多い現段階において、追加接種の必要性を支持するエビデンスは限定的であるとして、追加接種を政策として導入することに慎重な声明を発表しています(19)。

参考文献(4, 6, 14は査読前のプレプリント論文)

1. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>. (閲覧日 2021年8月30日).
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for

- vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 58(3): 309-18, 2014.
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. actors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 584(7821): 430-436, 2020.
 4. Strengert M, Morilla G, Dulovic RA, et al. Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on hemodialysis. *medRxiv*, 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.21257860v1.full.pdf>.
 5. Boyarsky BJ, Werbel WA, Averyet RK et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 325(21): 2204-2206, 2021.
 6. Chemaitelly H, Joy JP, Ayoub HH, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in immunosuppressed kidney transplant recipients *medRxiv*, 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.07.21261578v1.full.pdf>.
 7. Hall VG, Ferreira VH, Ku T et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med*, 2021. NEJMc2111462. doi: 10.1056/NEJMc2111462.
 8. Kamar N, Abravanel F, Marion O et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 385(7): 661-662, 2021.
 9. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2021 Jun 15;L21-0282. doi: 10.7326/L21-0282.
 10. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised> (閲覧日 2021年8月30日) .
 11. Choe PG, Kim KH, Kang CK et al. Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis*. 27(3): 928-931, 2021.
 12. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al., Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 371(6529), 2021.
 13. Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021 Aug 12;eabj4176. doi: 10.1126/science.abj4176. Online ahead of print.
 14. Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, et al. Jansen, and the C4591001 Clinical Trial Group, Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *medRxiv*, 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1.full.pdf>.
 15. moderna, Moderna Reports Second Quarter Fiscal Year 2021 Financial Results and Provides Business Updates. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-reports-second-quarter-fiscal-year-2021-financial> (閲覧日 2021

年 8 月 30 日).

16. The U.S. Department of Health and Human Services, Joint Statement from HHS Public Health and Medical Experts on COVID-19 Booster Shots.
<https://www.hhs.gov/about/news/2021/08/18/joint-statement-hhs-public-health-and-medical-experts-covid-19-booster-shots.html> (閲覽日 2021 年 8 月 30 日) .
17. Israel Ministry of Health, An Important Measure Aimed at Protecting the Older Adult Population. <https://www.gov.il/en/departments/news/31072021-01> (閲覽日 2021 年 8 月 30 日).
18. Reuters, Healthcare & Pharmaceuticals Israeli survey finds 3rd Pfizer vaccine dose has similar side effects to 2nd. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/israeli-survey-finds-3rd-pfizer-vaccine-dose-has-similar-side-effects-2nd-2021-08-08/> (閲覽日 2021 年 8 月 30 日).
19. World Health Organization, Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses. <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses> (閲覽日 2021 年 8 月 30 日).

ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症・血栓塞栓症について

アストラゼネカ製のワクチン（以下、本剤）は、欧州連合（EU）、英国をはじめとする諸外国で使用されており、本邦においても2021年5月21日に医薬品医療機器等法の特例承認を受け、同年8月3日から臨時接種のワクチンに追加されました。本剤は、同年8月16日から緊急事態宣言が発出されていた6都府県を対象に優先的に配送が始まり、その他の自治体には、同年8月23日から順次配送が進められています。接種対象は原則40歳以上の人とされています。ただし、対象者が他のワクチンではなく特にアストラゼネカ製のワクチンの接種を希望する場合（他のワクチン含有成分へのアレルギーがある場合等）、他のワクチンの流通停止等、緊急の必要がある場合に、例外的に18歳以上40歳未満の人も接種可能としています。

本剤は、先に使用が開始されていた諸外国において、非常に稀ながらも血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome：TTS、またはVaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia：VITT）が起こることが報告されました。それらの報告を受けて因果関係等の検討がなされた結果、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）の安全委員会は、TTSは本剤の非常に稀な副反応に位置付けるべきと結論づけましたが、本剤のCOVID-19予防における利点は、副反応のリスクを上回るとして接種勧奨を継続しています（1）。

TTSはワクチン接種後4～28日（アメリカ血液学会の定義では42日）（2）に、血小板減少症（概ね15万/ μ L未満）を伴う静脈や動脈の血栓症（頻度が高い部位としては脳や腹部）を認め、D-dimerの著増や抗血小板第4因子（platelet factor 4：PF4）抗体（ELISA法）陽性といった特徴を持つ、ワクチンに関連した特有の症候群とされています（2-4）。

ファイザー製、モデルナ製のワクチン接種後の報告もありますが、アデノウイルスベクターワクチンである本剤とジョンソン・エンド・ジョンソン製ワクチン（2021年9月1日時点で本邦では用いられていません）接種後の報告が多い状況です（2）。頻度は低いですが、年齢で発生頻度が異なり、50歳以上では100万接種あたり10.9件、18～49歳では100万接種あたり20.8件と若年層で高い状況です（5）。男性よりも女性で発生頻度が高いという報告もありますが、すべての年齢層でこの傾向が認められるわけではありません（5）。また特に若年層においては、1回目接種後よりも2回目接種後で本剤投与後の発生頻度が有意に低く、他の年齢群においても2回目接種後に発生頻度が上がるというデータはありません（5）。本剤投与後のTTS発症リスク因子としては、現時点では年齢以外は明らかになっていません（2）。英国からのTTS 220症例のまとめでは、年齢中央値は48歳で性差はなく、既知の血栓症のリスク因子があった症例はほとんどいなかったこと、症例の多くは重症で、致死率は22%であったこと、重度の血小板減少症（3万/ μ L未満）と頭蓋内出血の存在が致死率と強く関連していたことが報告されています（6）。

本剤接種後4～28日以内に重度または持続的な頭痛、目のかすみ、錯乱、痙攣発作、息切れ、胸痛、下肢腫脹・下肢痛、持続的な腹痛、接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状が出現した場合は、直ちに医療機関を受診するよう被接種者には案内されています（7）。医療機関においては、ワクチン接種後に上述のような症状を訴えて受診された患者に新たに発症した血栓症の疑いがある場合は、TTSを鑑別に緊急の医学的評価を行うことが求められます。

医療関係者向けの情報

TTS 診断の際には、血小板数や末梢血塗抹標本に加え、抗 PF4 抗体や D-dimer 値、血栓症の画像確認が重要とされ、また、治療の遅れが転帰を悪化させる恐れがあることから、鑑別診断を進めつつ速やかに TTS の治療を開始することが求められています(3)。現時点では、TTS に対して有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法は存在せず、症例毎の状況に応じ個別に判断することが求められますが、TTS が疑われる時点で全てのヘパリンを避けることとされています (2, 3)。本邦では、日本脳卒中学会、日本血栓止血学会より診断と治療の手引きが発出されていますので詳しくはそちらをご参照ください (3)。また、TTS に関する情報は随時更新されています。日本・海外のガイドライン等 (2-4) については最新の情報をご確認ください。なお、TTS 症例の全例で抗 PF4 抗体が確認されており、血小板減少、血栓症に加えて抗 PF4 抗体 (ELISA 法) が陽性の場合には TTS の確定診断となりますが、本邦では前述の手引き作成時点 (2021 年 6 月) においては、抗 PF4 抗体 (ELISA 法) の検査提出先、実施施設について調整中です (3)。また、TTS と類似した病態のヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-Induced Thrombocytopenia: HIT) で認められる PF4 とヘパリンの複合体に対する抗体 (HIT 抗体) については、TTS に対する感度・特異度が低いことから TTS の診断に用いないよう注意を促しています (2)。

本邦においては、予防接種法施行規則と予防接種実施規則の一部改正が行われ、2021 年 8 月 2 日、ワクチンに対する副反応疑い報告基準に「血栓症 (血栓塞栓症を含む。) (血小板減少症を伴うものに限る。) (期間: 28 日間)」が加えられました (8)。また、2021 年 8 月 16 日に血栓症 (血栓塞栓症を含む。) (血小板減少症を伴うものに限る。) の報告に調査票が追加されました (9)。この調査票のすべての項目に記入していただくことで、報告された症例の TTS 診断の確からしさをブライトン分類を用いて評価することが可能となり、ワクチン接種後の TTS 発生状況をより正確に把握できるようになります。TTS のブライトン分類評価の詳細については、Brighton collaboration が提供している文書 (10) または、その和訳 (11) をご参照ください。

参考文献

1. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets, 7 April 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (閲覧日 2021 年 8 月 30 日)
2. American society of hematology. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia), version 1.6; last updated 12 August 2021. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia> (閲覧日 2021 年 8 月 30 日)
3. 日本脳卒中学会・日本血栓止血学会、アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第 2 版、2021 年 6 月 https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf
4. WHO. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia

syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19), 19 July 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1> (閲覧日 2021年8月30日)

5. MHRA. Coronavirus Vaccine -weekly summary of Yellow Card reporting- 26 August 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting> (閲覧日 2021年8月31日)
6. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med. 2021.doi:10.1056/NEJMoa2109908
7. 厚生労働省、アストラゼネカ社の新型コロナワクチン接種について、
<https://www.mhlw.go.jp/content/000814127.pdf> (閲覧日 2021年8月31日)
8. 厚生労働省、「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」の一部改正について、2021年8月2日、https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/dl/210802-01.pdf,
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/dl/210802-01a.pdf (閲覧日 2021年8月31日)
9. 厚生労働省、「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」の一部改正について、2021年8月16日、https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/dl/210816-01.pdf,
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/dl/210816-01a.pdf (閲覧日 2021年8月31日)
10. Brighton collaboration. Updated Proposed Brighton Collaboration process for developing a standard case definition for study of new clinical syndrome X, as applied to Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS), 18 May 2021 v10.16.3.
<https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/05/TTS-Interim-Case-Definition-v10.16.3-May-23-2021.pdf> (閲覧日 2021年9月1日)
11. 厚生労働省、血小板減少症を伴う血栓症 (TTS: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome) 分類評価、2021.8.13 第 1.0 版、
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000822294.pdf> (閲覧日 2021年9月1日)