

2. 本日の論点：モデルナ社ワクチンを追加接種で使用するについて、どう考えるか

新型コロナウイルスワクチンの追加接種における交差接種の有効性（COV-BOOST）

英国で行われたCOV-BOOST試験によれば、ファイザー社又はアストラゼネカ社ワクチン2回目を接種した30歳以上の者に対し、ファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社ワクチンを用いた追加接種はいずれも対照群と比較して、抗体価が有意に上昇したと報告されている。

Munro et al¹ (Lancet, 2021)

研究内容：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^{※1}が対象。英国のNHSが運営する病院18施設を3グループに分け、各グループ内において被験者を7社の新型コロナウイルス^{※2}（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、接種後の安全性と有効性について分析した多施設盲検化ランダム化比較試験（COV-BOOST試験）。

結果：2021年6月1日－6月30日に2,878名が新型コロナウイルス又は髄膜炎菌ワクチンを追加接種した（以下、現時点で国内承認されているファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社ワクチンに関する結果を抜粋）。

初回シリーズにファイザー社ワクチンを接種した者

- 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（GMR^{※3}, [99%CI]）、デルタ株に対する中和抗体（GMR, [95%CI]）が有意に上昇した。

初回シリーズにアストラゼネカ社ワクチンを接種した者

- 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（GMR^{※3}, [99%CI]）、デルタ株に対する中和抗体（GMR, [95%CI]）が有意に上昇した。

初回シリーズにファイザー社ワクチン、アストラゼネカ社ワクチンを接種した者に対し、各種ワクチンによる追加接種28日後の抗スパイクIgG抗体、中和抗体（対照【4価髄膜炎菌結合型ワクチン】に対する幾何平均比）

【初回シリーズ：ファイザー社ワクチン】

	ファイザー社ワクチン（全量） (n=96)	モデルナ社ワクチン（100 μ g） (n=92)	アストラゼネカ社ワクチン (n=98)
抗スパイクIgG抗体	8.11 (6.59-9.99)	11.49 (9.36-14.12)	5.33 (4.23-6.73)
中和抗体（デルタ株）	6.60 (5.10-8.53)	12.58 (10.03-15.77)	6.84 (5.39-8.68)

【初回シリーズ：アストラゼネカ社ワクチン】

	ファイザー社ワクチン（全量） (n=96)	モデルナ社ワクチン（100 μ g） (n=92)	アストラゼネカ社ワクチン (n=98)
抗スパイクIgG抗体	24.48 (19.5-30.79)	32.30 (24.84-42.01)	3.25 (2.52-4.20)
中和抗体（デルタ株）	14.43 (10.97-18.98)	27.17 (20.81-35.47)	2.58 (1.92-3.47)

※1 アストラゼネカ社ワクチン2回目接種後少なくとも70日経過、ファイザー社ワクチン2回目接種後少なくとも84日経過した者

※2 ノババックス社ワクチン全量及び半量、アストラゼネカ社ワクチン、ファイザー社ワクチン全量及び半量、ヴァルネヴァ社ワクチン全量及び半量、ヤンセン社ワクチン、モデルナ社ワクチン（mRNA1273）100 μ g、キュアバックス社ワクチン

※3 幾何平均比（Geometric Mean Ratio）

1. Munro APS, Janani L, Cornelius V, 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. The Lancet. Published online December 2021

2. 本日の論点：モデルナ社ワクチンを追加接種で使用するについて、どう考えるか

新型コロナウイルスの追加接種における交接種の安全性（COV-BOOST）

英国で行われたCOV-BOOST試験によれば、ファイザー社又はアストラゼネカ社ワクチン2回目を接種した30歳以上の者に対する、ファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社ワクチンを用いた追加接種を行った後、7日間の副反応は、ワクチンによって違いはあるものの、安全性の面で許容されると報告されている。

Munro et al¹ (Lancet, 2021)

研究内容：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*1が対象。英国のNHSが運営する病院18施設を3グループに分け、各グループ内において被験者を7社の新型コロナワクチン*2（ワクチン群）また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、接種後の安全性と有効性について分析した多施設盲検化ランダム化比較試験（COV-BOOST試験）。

結果：2021年6月1日～6月30日に2,878名が新型コロナワクチンまたは髄膜炎菌ワクチンを追加接種した。接種後7日間で報告された副反応は以下の通りであった。

● 全体

- 912名の被験者から1,306件の副反応（すべての重症度）が報告された。
- 20件のAESI*3が発生し、6件で接種ワクチンとの関連性が示唆された。
- 24件の重篤な副反応が発生した。

● 初回シリーズにアストラゼネカ社ワクチンを接種した者

- 局所、全身副反応は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）と比較して増加した。
- モデルナ社ワクチンで11.6%（112人中13人）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%以下だった。

● 初回シリーズにファイザー社ワクチンを接種した者

- 局所、全身副反応は、モデルナ社、キュアバック社、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多く報告された。
 - アストラゼネカ社ワクチンで5.6%（108人中6人）、モデルナ社ワクチンで5.5%（109人中6人）、キュアバック社で5.8%（104人中6人）にだるさが認められ、ヤンセン社で7.8%（103人中8人）に寒気が報告された。
 - 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%以下だった。
- 著者らは、すべてのワクチンの組み合わせで副反応は同様で、安全性の面で許容されるが、いくつかの組み合わせではより多くの副反応が見られたと報告している。

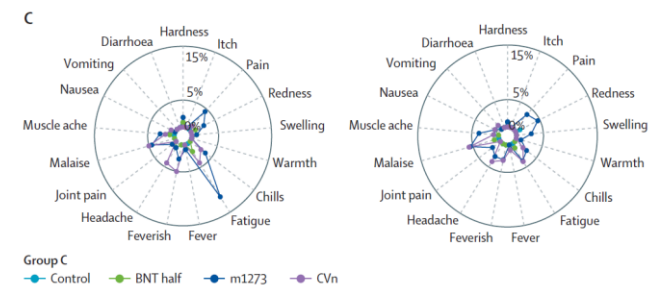
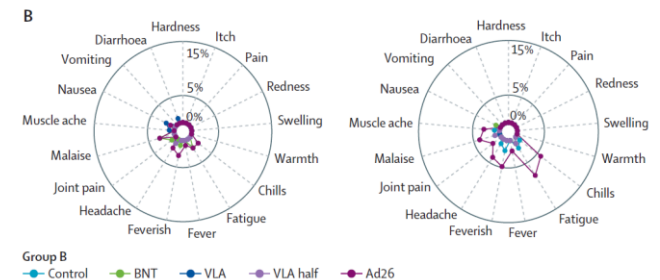
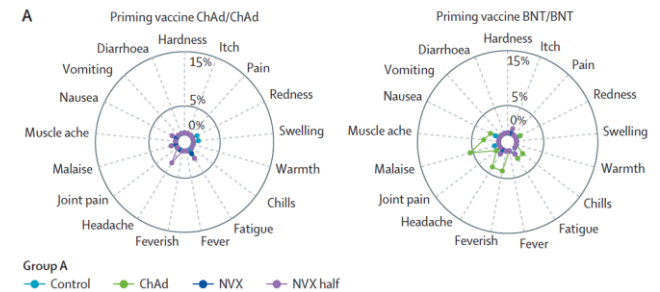
*1 アストラゼネカ社ワクチン接種後少なくとも70日経過、ファイザー社ワクチン接種後少なくとも84日経過した者

*2 ノババックス社ワクチン(NVX)全量及び半量、アストラゼネカ社ワクチン(ChAd)、ファイザー社ワクチン(BNT)全量及び半量、ヴァルネヴァ社ワクチン(VLA)全量及び半量、ヤンセン社ワクチン(Ad26)、モデルナ社ワクチン(mRNA1273) 100µg、キュアバック社ワクチン(CVn)

*3 Adverse Events of Special Interest. 追加接種後14日以内の新型コロナ発症と重篤な副反応を除く

1. Munro APS, Janani L, Cornelius V, 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. The Lancet. Published online December 2021

追加接種後7日間の局所、全身副反応（重度）の頻度 初回シリーズ：アストラゼネカ社ワクチン（左）ファイザー社ワクチン（右）



2. 本日の論点：モデルナ社ワクチンを追加接種で使用するについて、どう考えるか

追加接種における交互相種について（免疫原性）

第25回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
(令和3年10月28日) 提出資料

12週以上前にワクチンの初回シリーズを完了した成人を対象とした、交互相種を伴う追加接種の免疫原性は良好であったと報告されている。

Atmar RL et al¹ (プレプリント論文)

研究内容：米国の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18歳以上を対象に、交互相種を伴う追加接種の安全性・免疫原性を分析した非盲検フェーズ I - II 臨床試験の速報。^{※1}

結果：初回シリーズと追加接種で使用するワクチンの組合せによって、458名が9グループに分類された。交互相種を伴う追加接種6グループと、同種ワクチンによる追加接種（同種接種）3グループすべての組み合わせで、追加接種前と比較して追加接種後15日目のIgG・中和抗体価が上昇した。

- IgG抗体価
 - 同種接種で4.6-14.9倍
 - 交互相種で4.7-56.1倍
- 中和抗体価
 - 同種接種で4.2-20倍
 - 交互相種で6.2-75.9倍

追加接種前と比較した追加接種後15日目のIgG・中和抗体価比

Ad26.CO2V-2-S:ヤンセン社ワクチン
mRNA-1273:モデルナ社ワクチン^{※2}
BNT162b2:ファイザー社ワクチン

交互相種
 同種接種

Group	1			2			3			4			5			6			7			8			9		
Primary EUA Immunization Vaccine	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech			
	Ad26.CO2V-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.CO2V-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.CO2V-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.CO2V-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.CO2V-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.CO2V-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.CO2V-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.CO2V-2-S	mRNA-1273	BNT162b2			
Booster	Moderna mRNA-1273 100-mcg						Janssen Ad26.CO2V-2-S 5x10 ¹⁰ vp						Pfizer/BioNTech BNT162b2 30-mcg														
IgG Serum Binding Antibody (Binding Antibody Units/mL)																											
Wildtype [S-2P-WA-1]																											
N at Study Day 15	51	50	50	50	49	50	50	48	48	50	48	48	50	48	48	50	48	48	50	48	48	50	48	48			
Day 1 GMT* [95% CI]†	57.1 [44.6-73.2]	859.2 [668.3-1104.6]	356.6 [262.5-484.5]	71.3 [47.9-106.2]	638.8 [513.7-794.2]	320.6 [250.7-410.1]	75.1 [54.8-102.8]	534.4 [444.8-642.0]	223.5 [177.4-281.7]	57.1 [44.6-73.2]	859.2 [668.3-1104.6]	356.6 [262.5-484.5]	71.3 [47.9-106.2]	638.8 [513.7-794.2]	320.6 [250.7-410.1]	75.1 [54.8-102.8]	534.4 [444.8-642.0]	223.5 [177.4-281.7]	57.1 [44.6-73.2]	859.2 [668.3-1104.6]	356.6 [262.5-484.5]	71.3 [47.9-106.2]	638.8 [513.7-794.2]	320.6 [250.7-410.1]	75.1 [54.8-102.8]	534.4 [444.8-642.0]	223.5 [177.4-281.7]
Day 15 GMT [95% CI]	3203.1 [2499.5-4104.9]	6799.8 [5771.8-8010.9]	6155.0 [4895.4-7738.7]	326.0 [235.8-450.7]	3029.4 [2433.2-3771.7]	1904.7 [1497.8-2422.2]	2549.5 [2038.1-3189.3]	5195.6 [4433.1-6089.3]	3409.1 [2760.6-4209.8]	3203.1 [2499.5-4104.9]	6799.8 [5771.8-8010.9]	6155.0 [4895.4-7738.7]	326.0 [235.8-450.7]	3029.4 [2433.2-3771.7]	1904.7 [1497.8-2422.2]	2549.5 [2038.1-3189.3]	5195.6 [4433.1-6089.3]	3409.1 [2760.6-4209.8]	3203.1 [2499.5-4104.9]	6799.8 [5771.8-8010.9]	6155.0 [4895.4-7738.7]	326.0 [235.8-450.7]	3029.4 [2433.2-3771.7]	1904.7 [1497.8-2422.2]	2549.5 [2038.1-3189.3]	5195.6 [4433.1-6089.3]	3409.1 [2760.6-4209.8]
Day 29 GMT [95% CI]	2803.1 [2263.3-3471.7]	5917.4 [5070.4-6905.9]	5170.2 [4156.9-6430.6]	368.6 [290.8-467.4]	4560.1 [3544.2-5867.2]	2599.6 [2085.9-3239.9]	In process	In process	In process	2803.1 [2263.3-3471.7]	5917.4 [5070.4-6905.9]	5170.2 [4156.9-6430.6]	368.6 [290.8-467.4]	4560.1 [3544.2-5867.2]	2599.6 [2085.9-3239.9]	In process	In process	In process	2803.1 [2263.3-3471.7]	5917.4 [5070.4-6905.9]	5170.2 [4156.9-6430.6]	368.6 [290.8-467.4]	4560.1 [3544.2-5867.2]	2599.6 [2085.9-3239.9]	In process	In process	In process
Percentage with two-fold rise at Day 15 [95% CI]	100.0%	96.0%	98.0%	86.0%	83.7%	92.0%	98.0%	100.0%	100.0%	100.0%	96.0%	98.0%	86.0%	83.7%	92.0%	98.0%	100.0%	100.0%	100.0%	96.0%	98.0%	86.0%	83.7%	92.0%	98.0%	100.0%	100.0%
Geometric mean	56.1	7.9	17.3	4.6	4.7	6.2	32.8	9.7	14.9	56.1	7.9	17.3	4.6	4.7	6.2	32.8	9.7	14.9	56.1	7.9	17.3	4.6	4.7	6.2	32.8	9.7	14.9
fold rise [95% CI]	[40.7-77.2]	[6.2-10.1]	[13.3-22.4]	[3.7-5.7]	[3.6-6.2]	[4.7-8.1]	[24.6-43.8]	[8.0-11.8]	[11.8-18.9]	[40.7-77.2]	[6.2-10.1]	[13.3-22.4]	[3.7-5.7]	[3.6-6.2]	[4.7-8.1]	[24.6-43.8]	[8.0-11.8]	[11.8-18.9]	[40.7-77.2]	[6.2-10.1]	[13.3-22.4]	[3.7-5.7]	[3.6-6.2]	[4.7-8.1]	[24.6-43.8]	[8.0-11.8]	[11.8-18.9]
Neutralizing Antibody Titer (International Unit [IU]/mL)																											
D614G ‡																											
Day 1 GMT [95% CI]	8.9 [6.2-12.8]	88.7 [67.7-115.9]	24.8 [18.0-34.2]	7.6 [4.9-11.8]	61.7 [45.0-84.6]	18.6 [13.4-25.7]	9.4 [6.4-13.6]	57.6 [45.0-73.7]	21.4 [15.3-30.0]	8.9 [6.2-12.8]	88.7 [67.7-115.9]	24.8 [18.0-34.2]	7.6 [4.9-11.8]	61.7 [45.0-84.6]	18.6 [13.4-25.7]	9.4 [6.4-13.6]	57.6 [45.0-73.7]	21.4 [15.3-30.0]	8.9 [6.2-12.8]	88.7 [67.7-115.9]	24.8 [18.0-34.2]	7.6 [4.9-11.8]	61.7 [45.0-84.6]	18.6 [13.4-25.7]	9.4 [6.4-13.6]	57.6 [45.0-73.7]	21.4 [15.3-30.0]
Day 15 GMT [95% CI]	676.1 [517.5-883.3]	901.8 [727.5-1117.8]	785.8 [596.4-1035.2]	3142 [22.3-44.3]	382.1 [290.5-502.5]	216.4 [157.8-296.9]	341.3 [239.6-486.3]	677.9 [559.4-821.3]	446.7 [340.3-586.3]	676.1 [517.5-883.3]	901.8 [727.5-1117.8]	785.8 [596.4-1035.2]	3142 [22.3-44.3]	382.1 [290.5-502.5]	216.4 [157.8-296.9]	341.3 [239.6-486.3]	677.9 [559.4-821.3]	446.7 [340.3-586.3]	676.1 [517.5-883.3]	901.8 [727.5-1117.8]	785.8 [596.4-1035.2]	3142 [22.3-44.3]	382.1 [290.5-502.5]	216.4 [157.8-296.9]	341.3 [239.6-486.3]	677.9 [559.4-821.3]	446.7 [340.3-586.3]
Day 29 GMT [95% CI]	431.7 [322.6-577.6]	700.0 [568.6-861.8]	495.7 [370.4-663.4]	In process	495.7 [370.4-663.4]	In process	In process	In process	In process	431.7 [322.6-577.6]	700.0 [568.6-861.8]	495.7 [370.4-663.4]	In process	495.7 [370.4-663.4]	In process	In process	In process	In process	431.7 [322.6-577.6]	700.0 [568.6-861.8]	495.7 [370.4-663.4]	In process	495.7 [370.4-663.4]	In process	In process	In process	In process
Percentage with four-fold rise at Day 15 [95% CI]	100.0%	86.0%	100.0%	50.0%	61.2%	82.0%	98.0%	93.8%	97.9%	100.0%	86.0%	100.0%	50.0%	61.2%	82.0%	98.0%	93.8%	97.9%	100.0%	86.0%	100.0%	50.0%	61.2%	82.0%	98.0%	93.8%	97.9%
Day 15 geometric mean	75.9	10.2	31.7	4.2	6.2	12.5	35.1	11.5	20.0	75.9	10.2	31.7	4.2	6.2	12.5	35.1	11.5	20.0	75.9	10.2	31.7	4.2	6.2	12.5	35.1	11.5	20.0
fold rise [95% CI]	[55.0-104.8]	[8.0-12.8]	[23.8-42.2]	[3.0-5.8]	[4.5-8.5]	[8.7-17.9]	[23.9-51.6]	[9.0-14.8]	[14.6-27.4]	[55.0-104.8]	[8.0-12.8]	[23.8-42.2]	[3.0-5.8]	[4.5-8.5]	[8.7-17.9]	[23.9-51.6]	[9.0-14.8]	[14.6-27.4]	[55.0-104.8]	[8.0-12.8]	[23.8-42.2]	[3.0-5.8]	[4.5-8.5]	[8.7-17.9]	[23.9-51.6]	[9.0-14.8]	[14.6-27.4]

※1 著者は「初回シリーズと追加接種で使用するワクチンの組合せ間での抗体反応を直接比較した研究デザインではない」と明記。

※2 モデルナ社ワクチンの追加接種は100µgで施行。

1. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations: Preliminary Report.

2. 本日の論点：モデルナ社ワクチンを追加接種で使用するについて、どう考えるか

追加接種における交互相種について（安全性）

第25回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
(令和3年10月28日) 提出資料を一部改変

新型コロナワクチンの交互相種を伴う追加接種の副反応は、初回シリーズにおける接種で報告された副反応と同程度であり、交互相種と同種接種で差がなかったと報告されている。

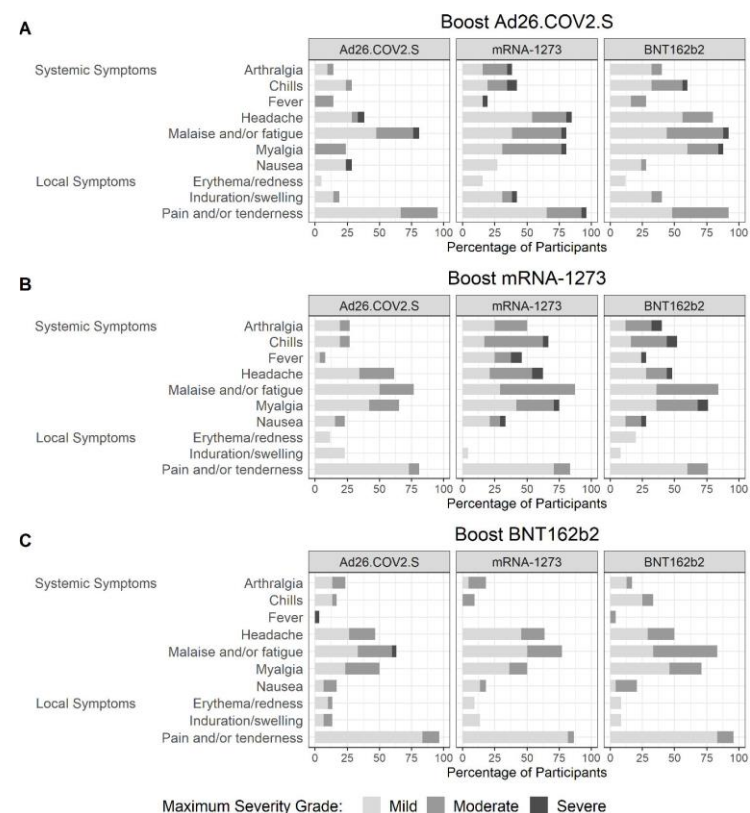
Atmar RL et al¹ (プレプリント論文)

研究内容：米国の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18歳以上を対象に、交互相種を伴う追加接種の安全性・免疫原性を分析した非盲検フェーズ I - II 臨床試験の速報

結果：同種接種・交互相種を含む追加接種後29日目までの副反応の報告は以下の通りであった。

- 追加接種に用いたワクチン別の副反応は以下の通りであった。
 - ファイザー社ワクチン 22/154(14.3%)
 - モデルナ社ワクチン※1 24/154(15.6%)
 - ヤンセン社ワクチン 18/150(12.0%)
- グレード2（中等度）以上の副反応は以下の通りであった。
 - 副反応を報告したほとんどの者の重症度は最大でもグレード2であった。
 - グレード3の副反応は4例報告された。
 - モデルナ社を追加接種したグループ：嘔吐1例
 - ヤンセン社を追加接種したグループ：嘔吐1例、疲労感・異常感覚1例、不眠症1例
- 著者らは、交互相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、交互相種を伴う追加接種と、交互相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※2。

追加接種後7日までに出現した初回シリーズと追加接種の組合せ別の全身・局所副反応











※1 モデルナ社ワクチンの追加接種は100μgで施行。

※2 サンプルサイズとフォローアップ期間は、追加接種後のまれな、或いは後期の副反応を特定するのに十分ではない、と述べられている。

追加接種における新型コロナワクチンの組合せに関する諸外国の状況

追加接種において使用する新型コロナワクチンについては、初回シリーズで接種したワクチンの種類にかかわらず、mRNAワクチンを推奨している国が多い。

国	基本方針の 発出機関	追加接種における使用ワクチンの組合せに関する基本方針及び論拠（12月8日現在）
 米国	CDC	<ul style="list-style-type: none"> 対象者は追加接種にどのワクチンを接種するか選ぶ。 （なお、FDAは明示的に初回シリーズにmRNAワクチンを接種した者に関して、初回シリーズと異なるファイザー社、モデルナ社、ヤンセン社のいずれのワクチンも接種し得ることを薬事承認。）
 英国	NHS	<ul style="list-style-type: none"> mRNAワクチン（ファイザー社又はモデルナ社ワクチン）の使用を推奨。初回シリーズと異なるワクチンも接種し得る。mRNAワクチンを使用できない場合、アストラゼネカ社ワクチンを使用し得る。
 カナダ	NACI	<ul style="list-style-type: none"> 初回シリーズで使用したワクチンの種類にかかわらず、mRNAワクチンを使用し得る^{※1}。ウイルスベクターワクチンはその他のワクチンが禁忌や供給状況により使用できない場合に限り、使用を検討してもよい。
 フランス	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 初回シリーズで使用したワクチンの種類にかかわらず、mRNAワクチンの使用を推奨^{※1}。
 ドイツ	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 初回シリーズで使用したワクチンの種類にかかわらず、mRNAワクチンの使用を推奨^{※1}。
 イスラエル	保健省	<ul style="list-style-type: none"> 初回シリーズで用いたワクチンと同じワクチンの使用を推奨。同じワクチンが接種できない場合は、異なるmRNAワクチンの接種を、それも困難な場合はmRNA以外のワクチンを使用してもよい。
 国際連合	WHO	<ul style="list-style-type: none"> 記載なし
 EU	EMA	<ul style="list-style-type: none"> 一部のワクチンによる予防効果の向上や、接種に対する受容、ワクチンの供給・入手可能性等に対する柔軟性の担保のために、追加接種において初回シリーズと異なるワクチンを使用し得る。

※1 ただし、18歳以上29歳以下（初回シリーズの場合は12歳以上29歳以下）についてはファイザー社ワクチンのみ「使用を推奨」（フランス）、「使用すべき」（ドイツ）、「使用を推奨し得る」（カナダ）としている。

Source: [CDC](#), [FDA](#), [NHS](#), [NACI](#), [フランス保健省](#), [ドイツ保健省](#), [ドイツ保健省](#), [イスラエル保健省](#), [イスラエル保健省](#), [PHAC](#), [EMA](#)