

地区医師会感染症担当理事連絡会

新型コロナウイルスワクチン接種について

令和3年3月31日

東京都医師会予防接種委員会副委員長
崎山小児科 崎山 弘

第17回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

令和2年10月2日

コロナワクチンに関する状況（海外開発）〈主なもの〉

	進捗状況	生産・供給見通し	日本国内の状況
A ファイザー社 (米) ※mRNAワクチン	mRNAワクチンを4種開発中。2020年7月に3万人規模での第2/3相試験を開始。	2020年中に100万人規模～2021年中に数億人規模を目指す。	ワクチン開発に成功した場合、日本に2021年6月末までに1.2億回分を供給する基本合意。
B アストラゼネカ社 オックスフォード大 (英) ※ウイルスベクターワクチン	第1相試験完了、英で第2/3相試験を開始。2020年8月に米で第3相試験(3万人規模)を開始。	全世界に20億人分を計画、米に3億人分、英に1億人分、欧州に4億人分、新興国に10億人分を供給予定としている。	ワクチン開発に成功した場合、日本に1.2億回分、うち3000万回分は2021年3月までに供給する基本合意。 海外からの原薬供給のほか、国内での原薬製造をJCRファーマと提携。充填等を国内4社と提携。 厚労省が国内での原薬製造及び製剤化等の体制整備に162.3億円を補助(生産体制等緊急整備事業)。日本国内でも第I/II相試験を8月下旬より開始。
C モデルナ社 (米) ※mRNAワクチン	第2相試験が進捗。2020年7月に3万人規模で米で第3相試験開始。	全世界に5～10億回分/年の供給を計画。 生産ラインの完成が2020年12月になると報道あり。	武田薬品工業による国内での販売・流通の下に、来年上半年から4000万回分以上の供給を受けることを目指して、モデルナ社及び武田薬品工業と協議している旨を公表。 AMED(R2年度二次公募)で武田薬品工業を採択。
D ジョンソン&ジョンソン社 (ヤンセン社) (米) ※ウイルスベクターワクチン	2020年9月に第3相試験を開始。	2021年から大量供給(順次、世界で年10億人規模)を目指す。	日本国内でも第I相試験を9月1日より開始。
E サノフィー社 (仏) ※組換えタンパクワクチン、mRNAワクチン	組換えタンパクワクチンに関して2020年第4四半期に米で第1相試験開始を目指す。mRNAワクチンに関しては2021年初頭に第1相試験開始を目指す。	組換えタンパクワクチンに関して、上手くいけば2021年下半年に実用化の見込み、と発表。	
F ノババックス社 (米) ※組換えタンパクワクチン	2020年9月に第3相試験を開始(英国)。	2020年遅くに1億回分/年の生産が目標。	タケダが原薬から製造し販売予定。タケダが1年間で2.5億回分を超える生産能力を構築すると発表。 生産体制に厚労省がタケダに301.4億円を補助(生産体制等緊急整備事業)。 AMED(R2年度二次公募)で武田薬品工業を採択。

【資料1】 新型コロナウイルスワクチン実用化に向けた取り組みについて

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000680222.pdf>

製薬企業（海外）
治験薬剤名

ワクチンの種類

開発状況
承認国

ファイザー社（米）
BNT162b2

mRNAワクチン

USA、EU、英、加、
日本、バーレーン、イ
スラエルなど（70か
国）

アストラゼネカ社
オックスフォード大（英）
AZD1222

ウイルスベクター
ワクチン

EU、印度、パキスタ
ン、タイ、オーストラ
リア、韓国など（74か
国）

モデルナ社（米）
mRNA-1273

mRNAワクチン

USA、EU、ギリシャ、
スイスなど（40か国）

ジョンソン&ジョンソン社
（ヤンセン社）（米）
Ad26. COV2. S

ウイルスベクター
ワクチン

米、加、スペイン、オ
ランダ、南アフリカ、
イタリアなど（34か
国）

サノフィー社（仏）
SAR443122

組換えタンパクワクチン

治験第II相

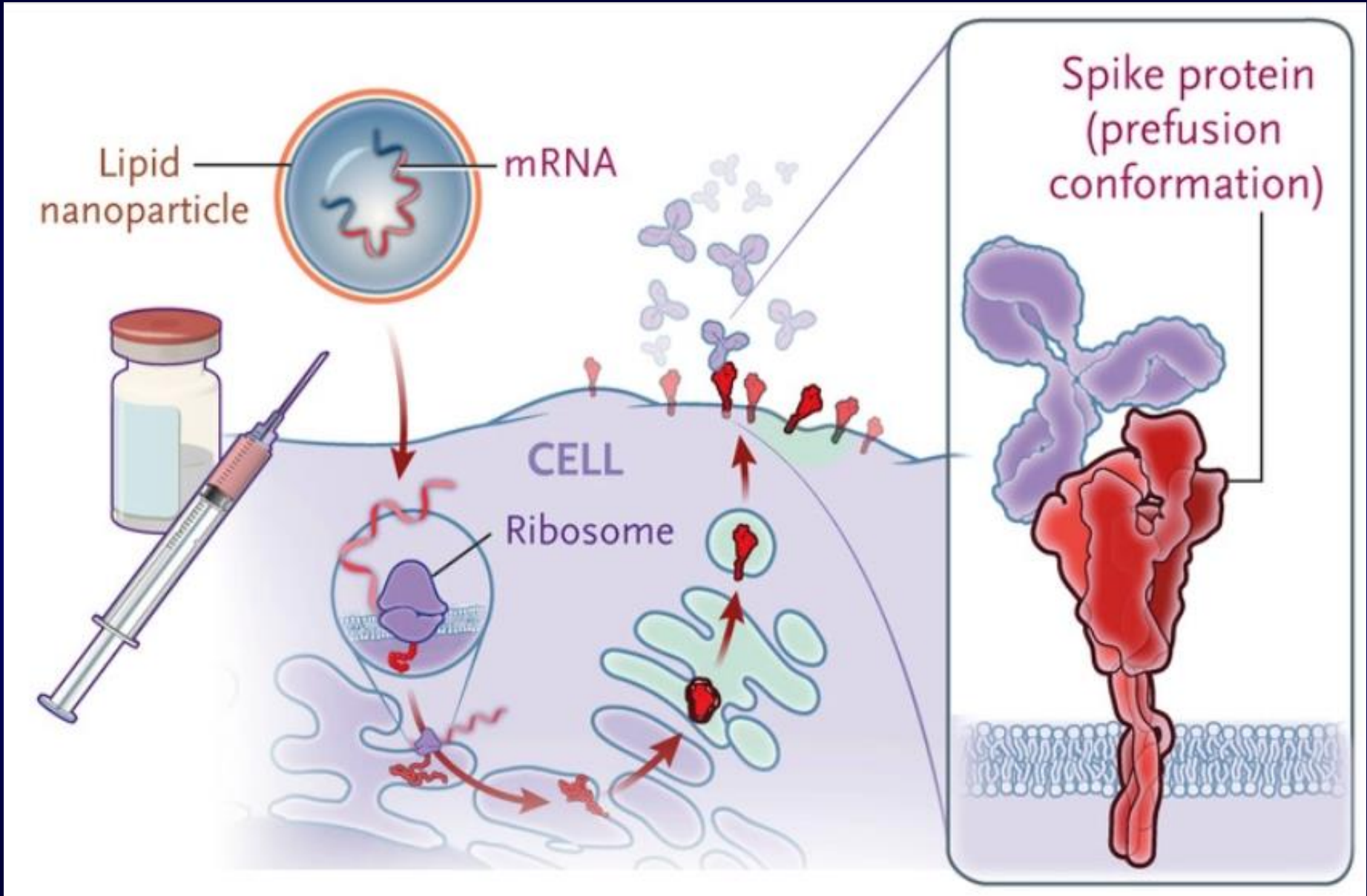
ノババックス社（米）

組換えタンパクワクチン

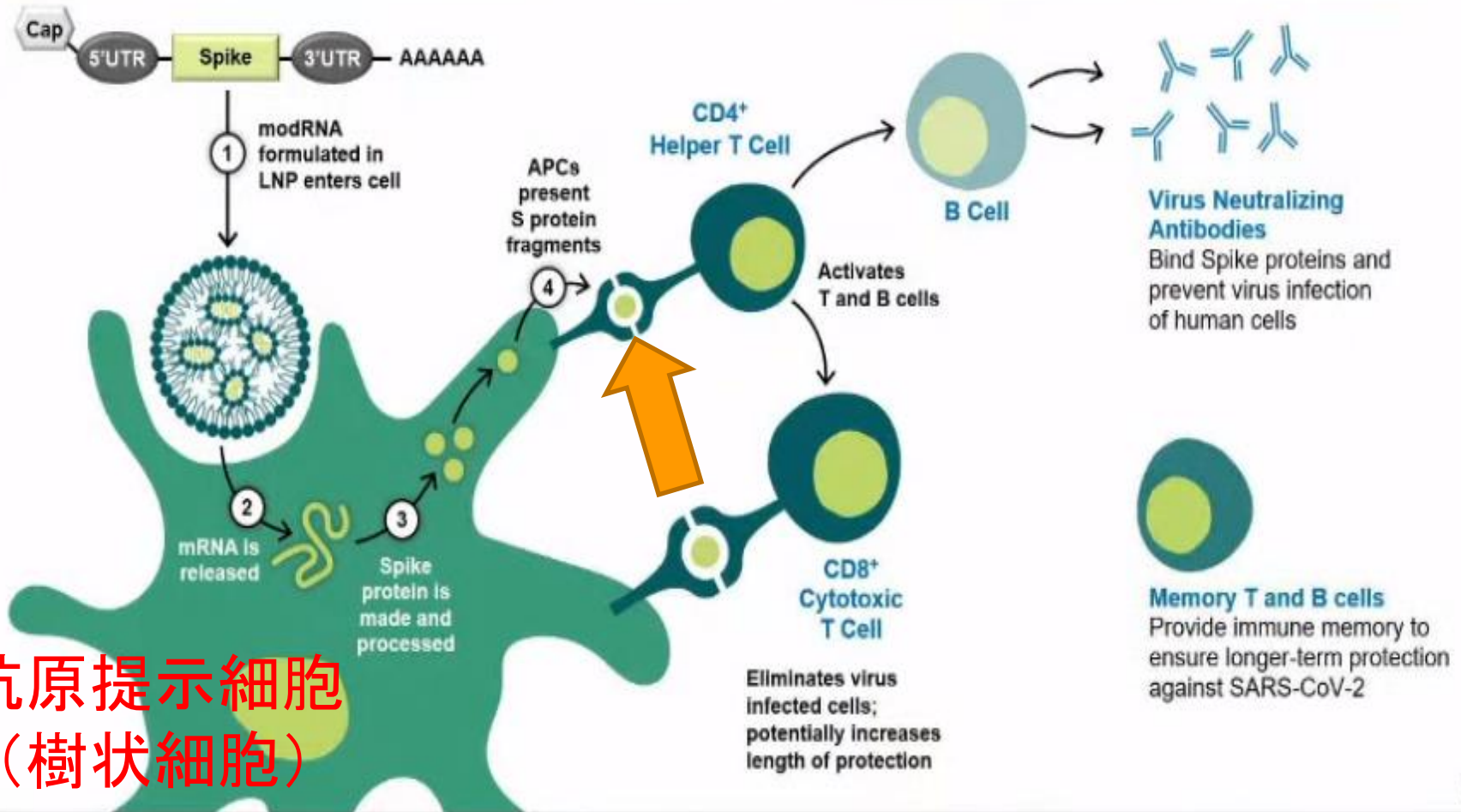
治験第III相

承認国数 日本経済新聞社による（3月19日現在）

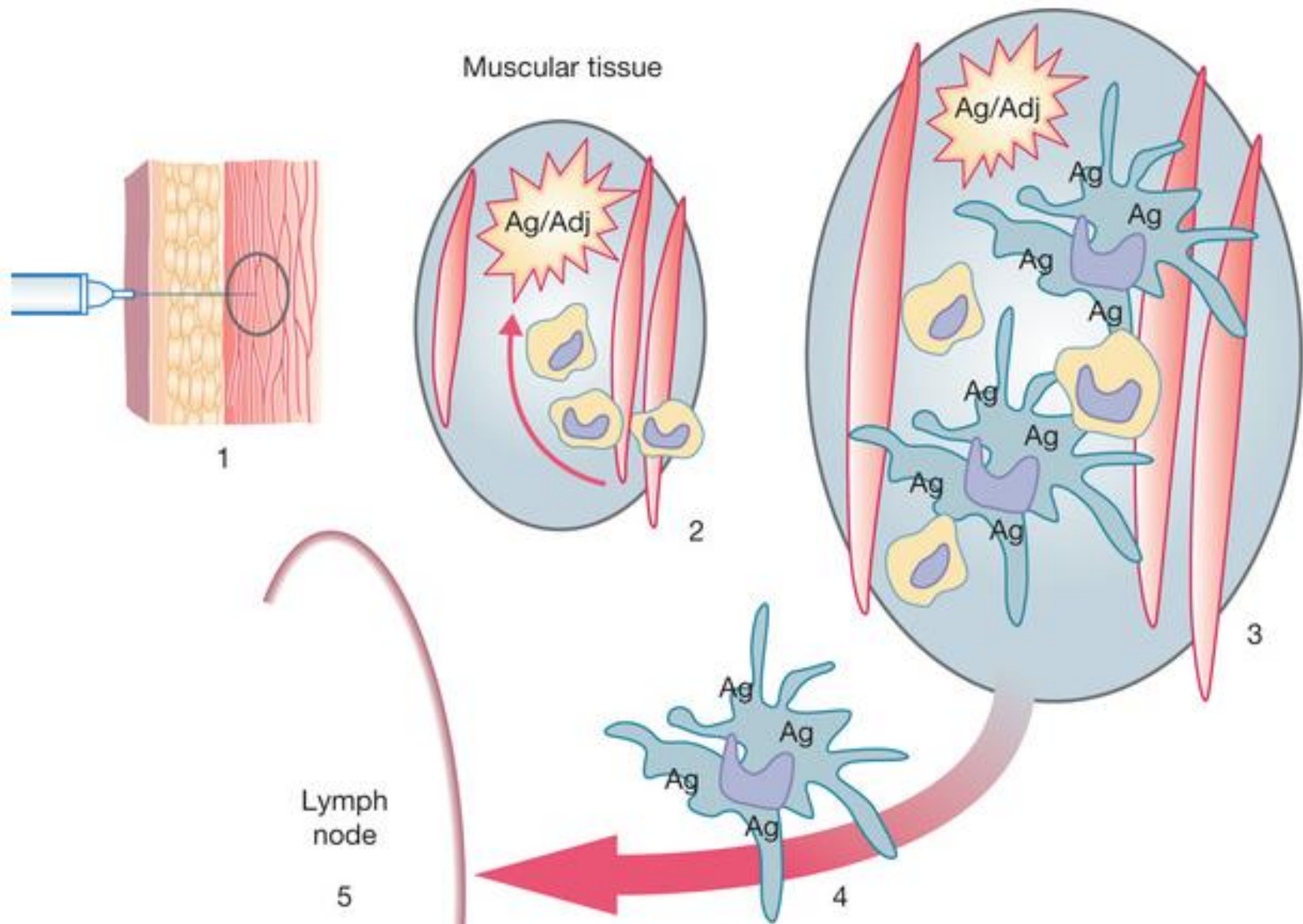
Safety and Efficacy of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine



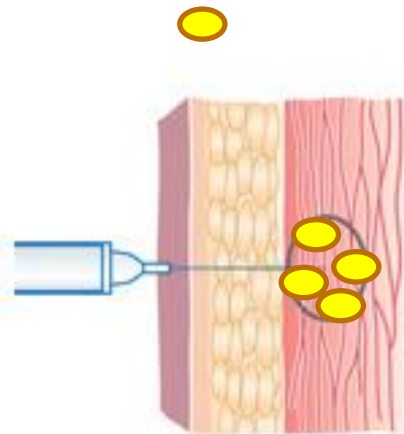
mRNAワクチンは中和抗体を誘導・産生し、免疫を記憶する



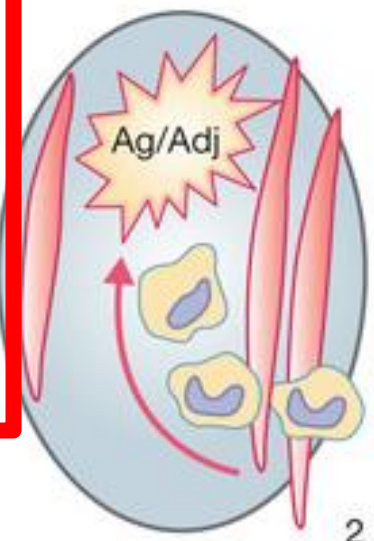
<https://www.fda.gov/media/144325/download>



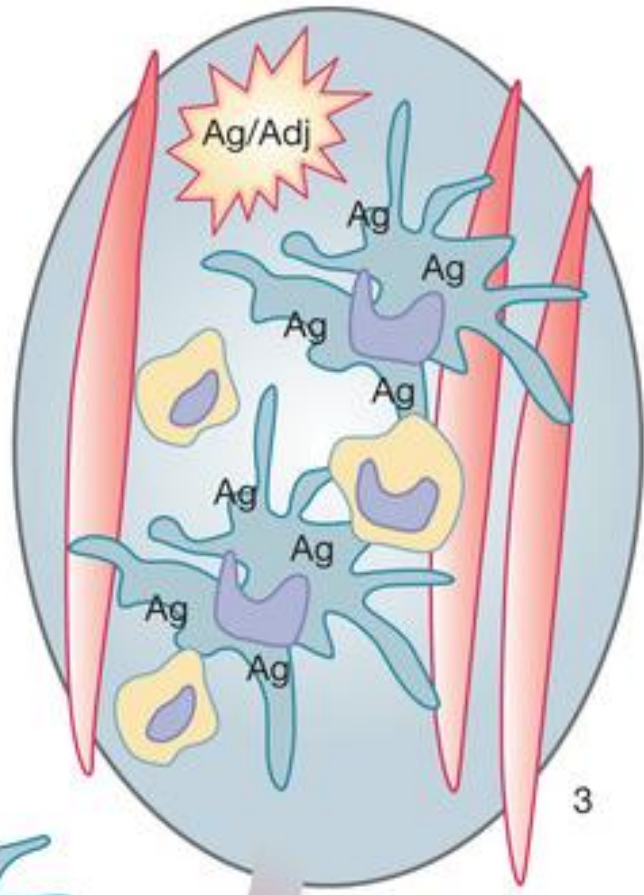
Lipid Nanoparticle



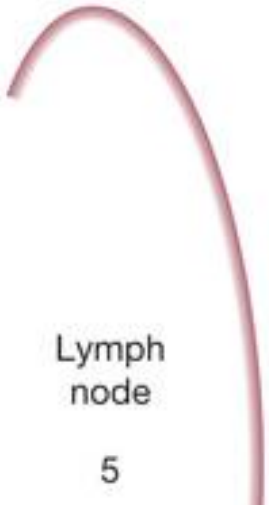
Muscular tissue



2

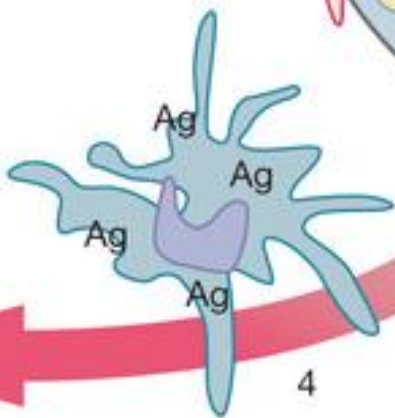


3

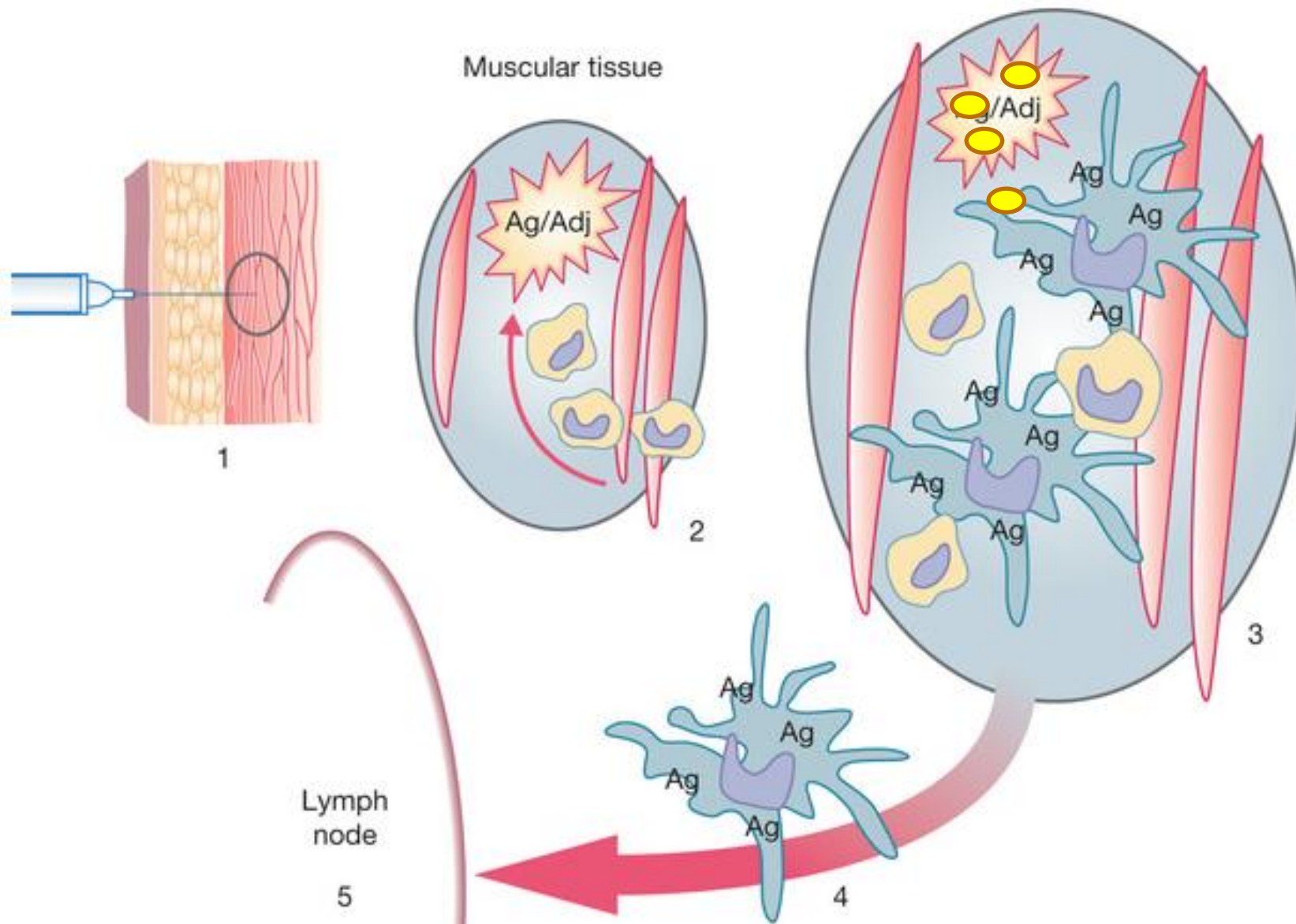


Lymph node

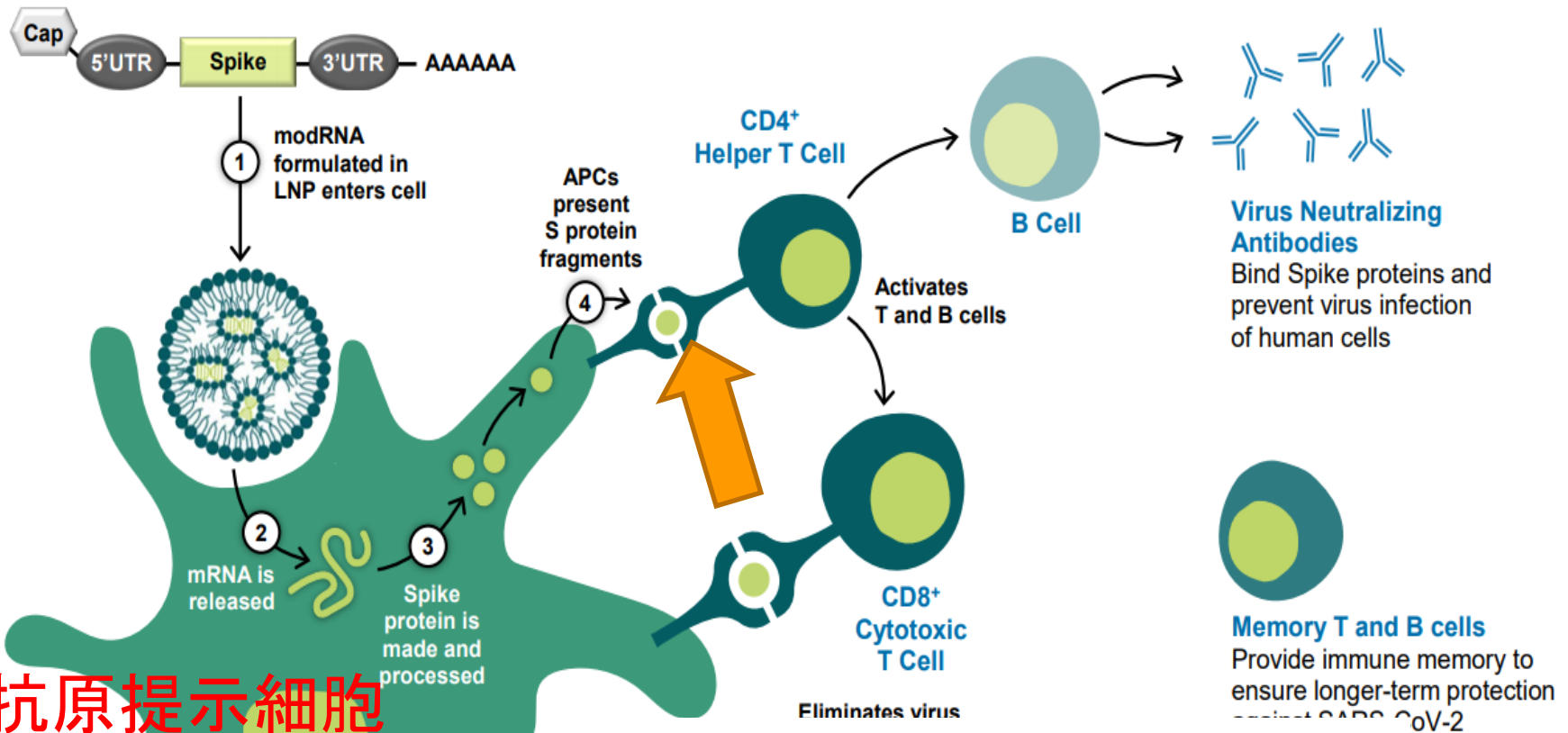
5



4



mRNAワクチンは中和抗体を誘導・産生し、免疫を記憶する

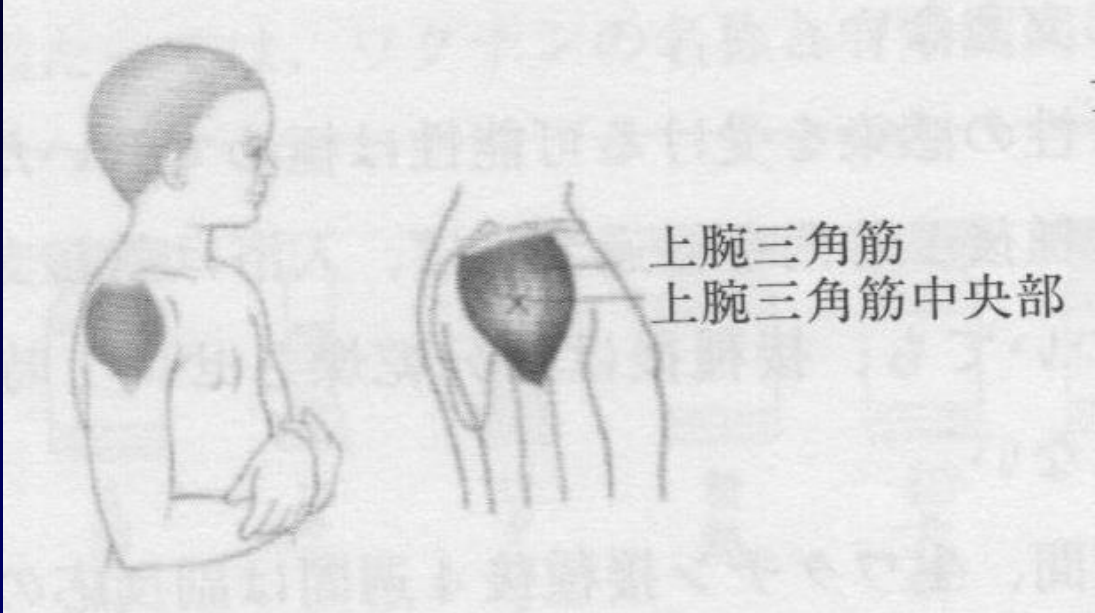


抗原提示細胞
(樹状細胞)

筋肉組織に多い: 絶対に筋肉注射

CC-8

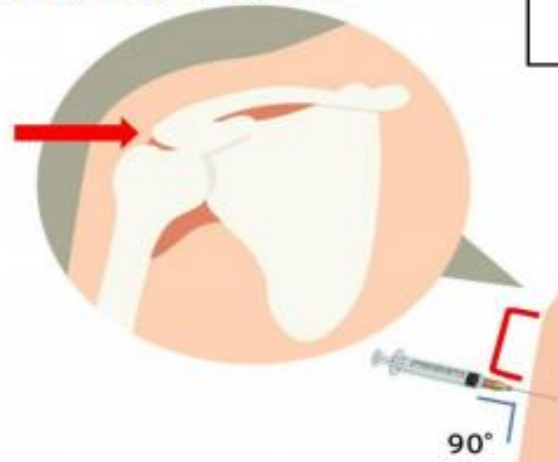
<https://www.fda.gov/media/144325/download>



日本医師会新型コロナワクチン速報【第5号】

筋肉注射の手技

① 肩峰を確認してください

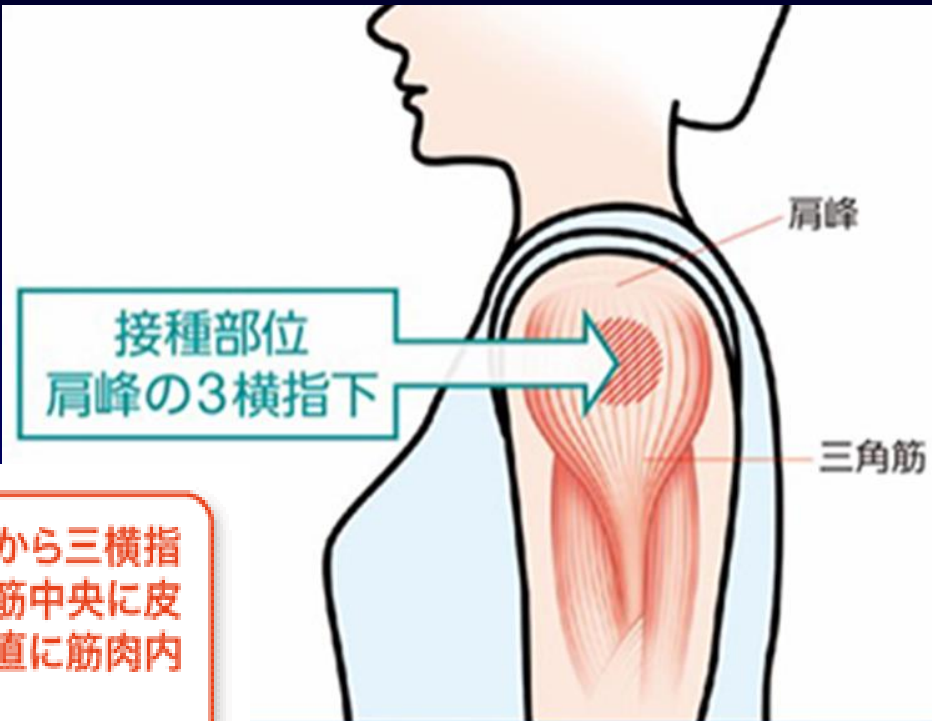


② 3横指 位置をずらしてください

③ 逆流を確認している報道が見受けられますが
皮膚をつままず、逆流を確認しないで、適切な深さで、接種してください

ガーダシル適正接種の手引き

https://www.msdconnect.jp/products/gardasil-silgard9/vaccination_steps.xhtml



サーバリックス添付文書

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631340QG1022_1_14/

HPVワクチンリーフレット (詳細版)

<https://www.mhlw.go.jp/content/000679261.pdf> (厚生労働省)

背筋を伸ばして肘を真横に出す



猫背で肘を前方に突き出す

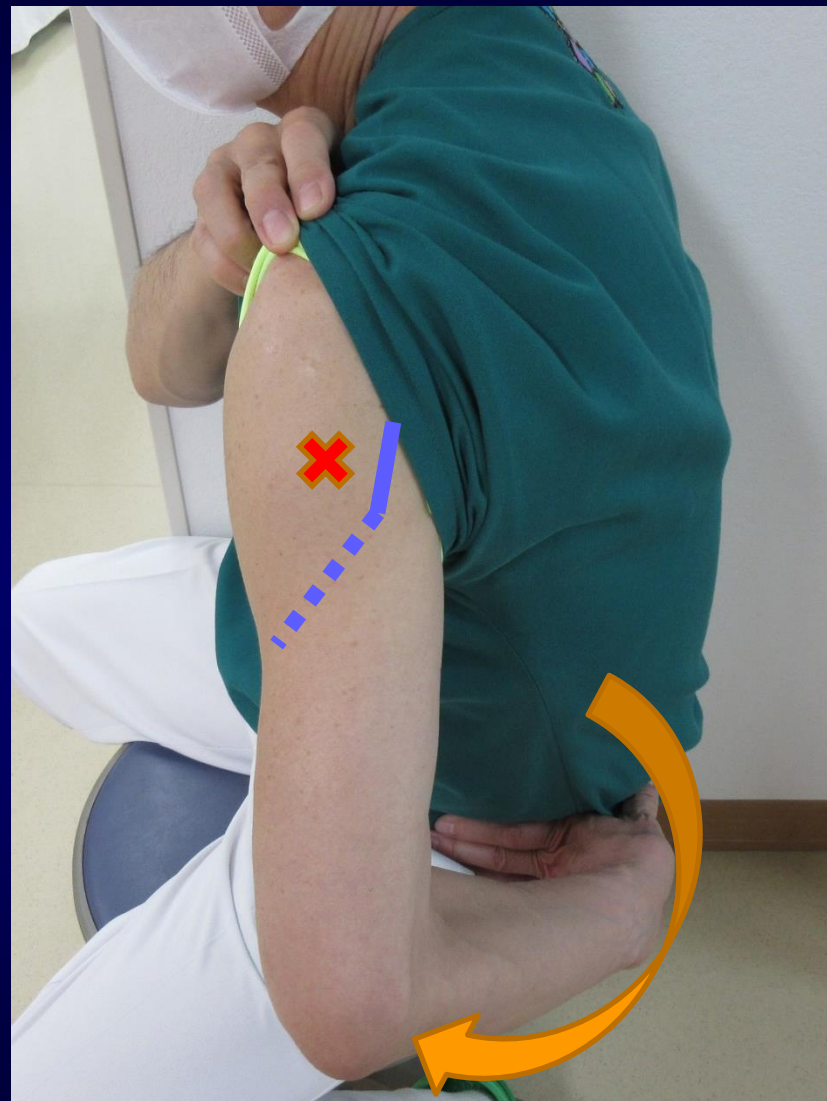


背筋を伸ばして肘を真横に出す



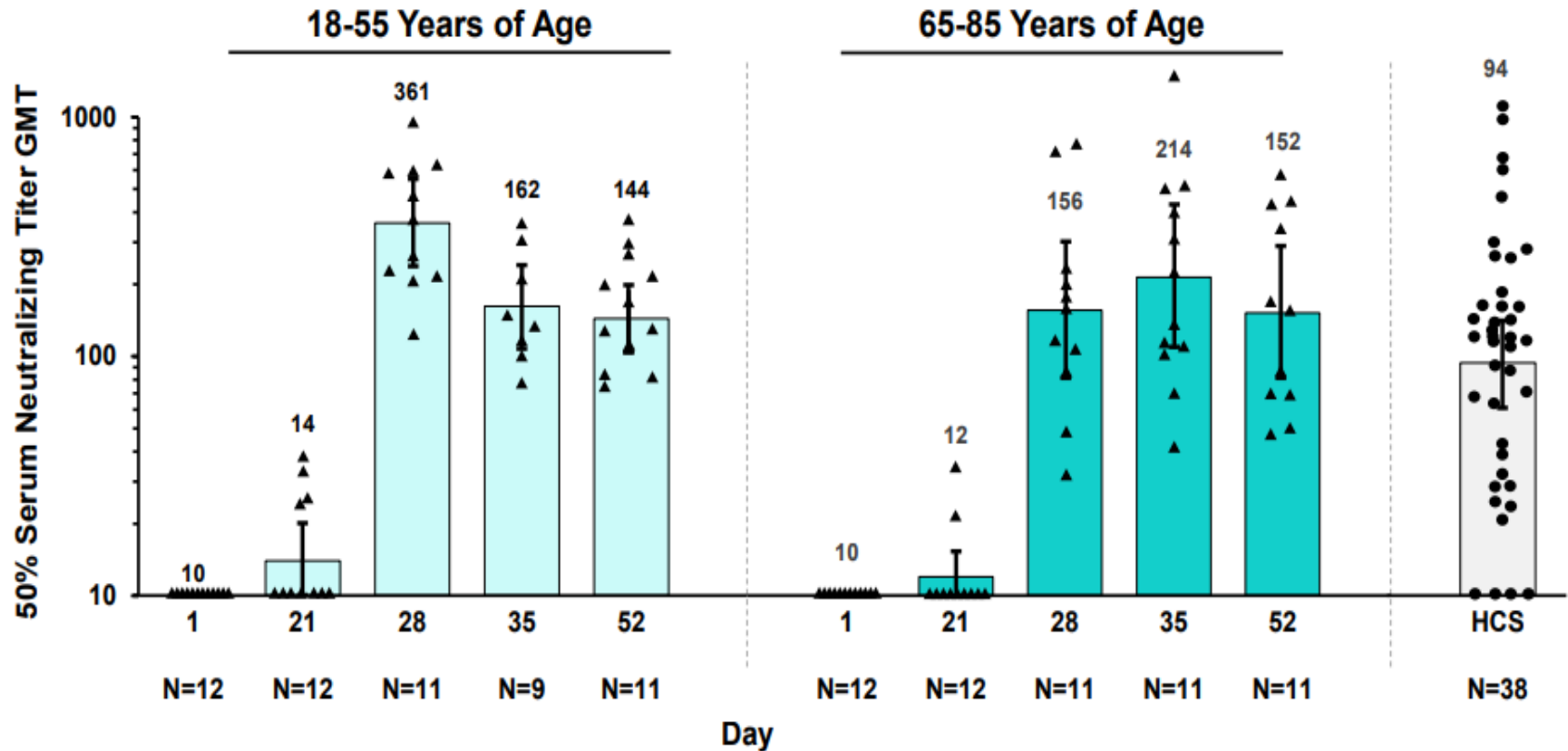
接種部位は三角筋ほぼ中央

猫背で肘を前方に突き出す



接種部位は橈骨神経に近い

ワクチン(30 μ g)は自然感染と同等以上の中和抗体を産生する



HCS: human convalescent serum

(保存血清)

CC-20

<https://www.fda.gov/media/144325/download>

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

2回目接種後7日目まで未感染であった対象者での有効率

Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2 (N=18,198)		Placebo (N=18,325)		Vaccine Efficacy, % (95% CI) [†]
	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	
Overall	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.0–97.9)
Age group					
16 to 55 yr	5	1.234 (9,897)	114	1.239 (9,955)	95.6 (89.4–98.6)
>55 yr	3	0.980 (7,500)	48	0.983 (7,543)	93.7 (80.6–98.8)

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

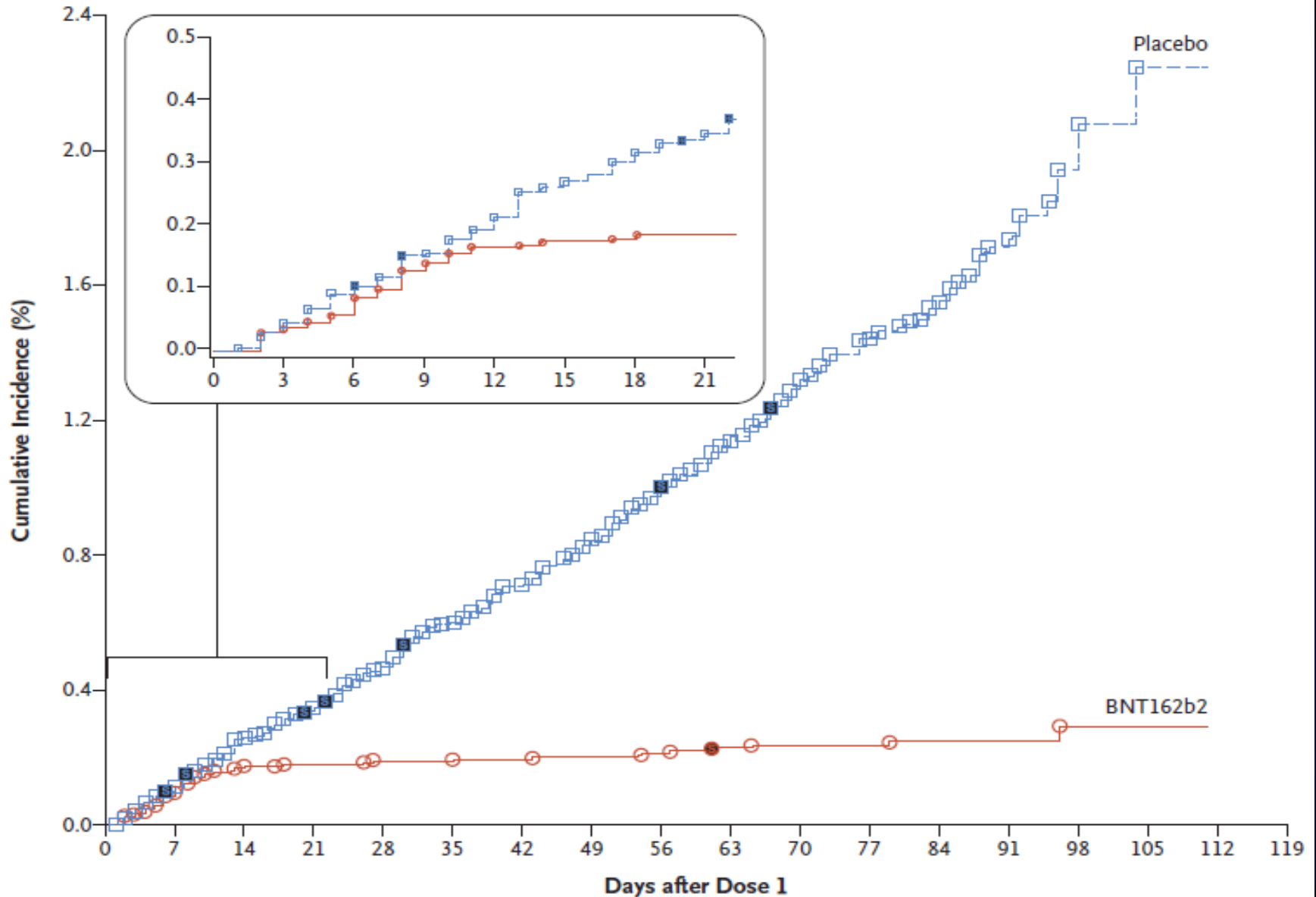
新型コロナウイルスワクチン（ファイザー）の有効率

	新型コロナウイルス罹患者 (人)	総数 (人)	罹患率 (%)
治験薬群	8	18,198	0.044
プラセボ群	162	18,325	0.88
総数	168	36,523	

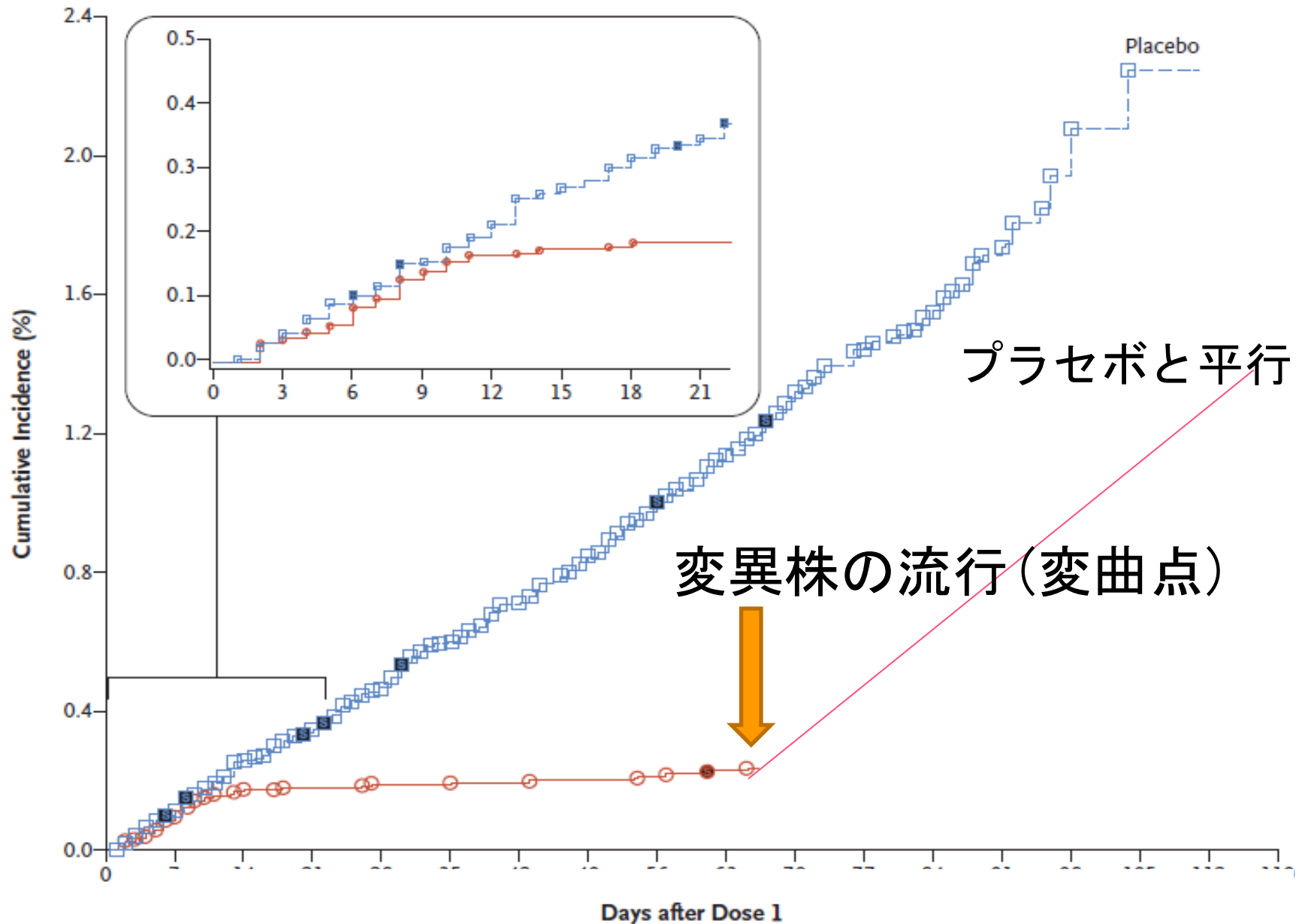
$$1 - \frac{8 / 18,198}{162 / 18,325} = 0.95$$

- ・ 有効率 95% ≠ 接種すれば95%罹らない
(プラセボ群：生理食塩水でも 99% 罹らない)
- ・ 2020年7月27日から11月14日までの中間報告
最低2か月以上の経過観察期間

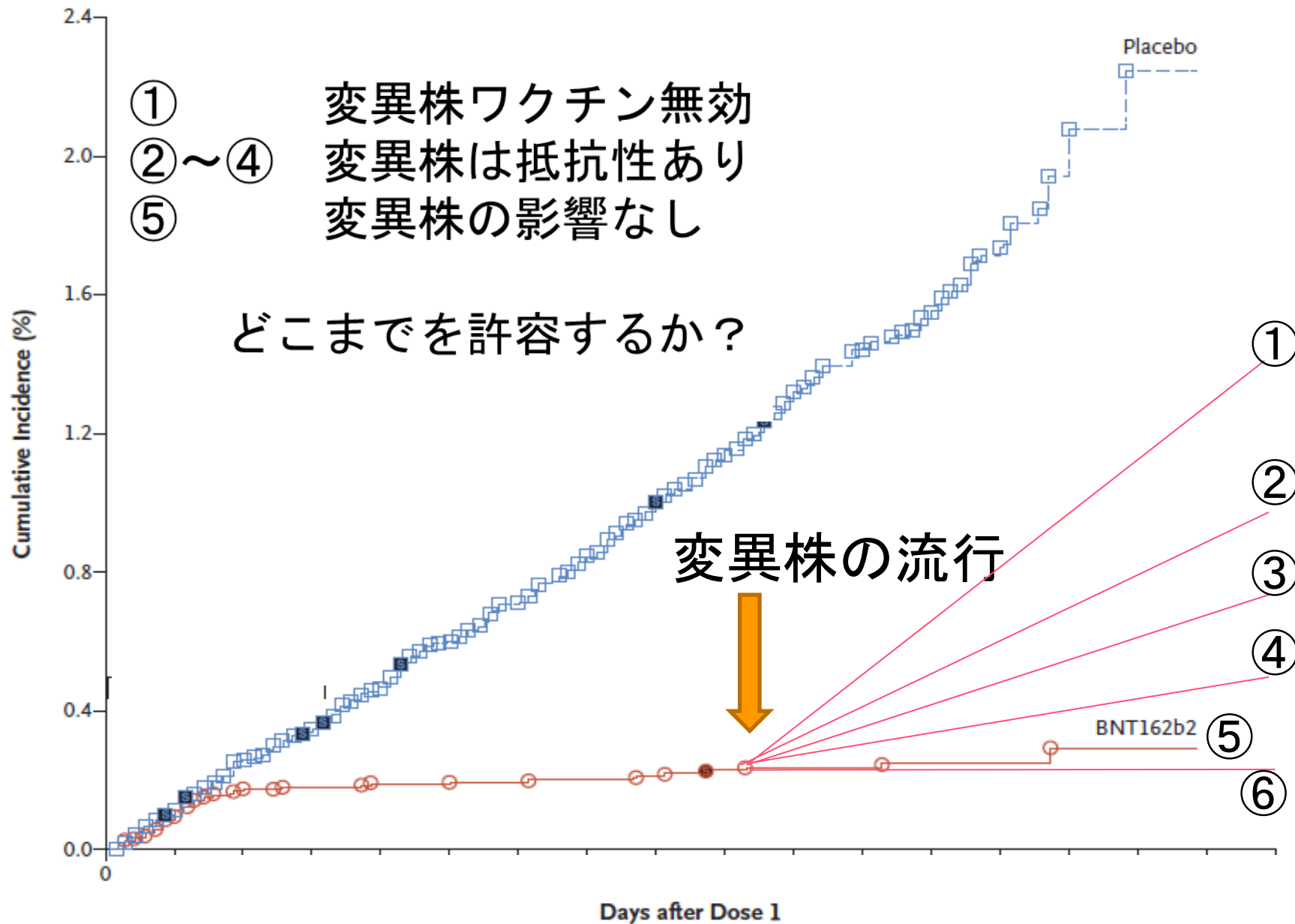
Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine



もしも変異株が流行してワクチンが全く効かなくなった場合



変異株がワクチンに与える影響は？



Additional Efficacy Analyses

Additional analyses of the first primary efficacy endpoint were conducted to evaluate the all-available efficacy population, for all participants regardless of evidence of prior infection through 7 days after Dose 2 ([Table 13](#)).

Table 13. Primary Efficacy Endpoint –All-Available Efficacy Population

Efficacy Endpoint	BNT162b2	Placebo	Vaccine Efficacy % (95% CI)
	N ^a =21669 Cases n ^{1b} Surveillance Time ^c (n ^{2d})	N ^a =21686 Cases n ^{1b} Surveillance Time ^c (n ^{2d})	
First COVID-19 occurrence after Dose 1 – Dose 1	50 4.015 (21314)	275 3.982 (21258)	82.0 (75.6, 86.9) ^f
After Dose 1 to before Dose 2	39	82	52.4 (29.5, 68.4)
Dose 2 to 7 days after Dose 2	2	21	90.5 (61, 98.9)
≥7 Days after Dose 2	9	172	94.8 (89.8, 97.6)

1回目接種から2回目接種まで



Table 12. First Severe COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Dose 1 All-Available Efficacy Population

Secondary Efficacy Endpoint	BNT162b2	Placebo	Vaccine Efficacy % (95% CI)
	N ^a =21669 Cases n ^{1b} Surveillance Time ^c (n ^{2d})	N ^a =21686 Cases n ^{1b} Surveillance Time ^c (n ^{2d})	
First severe case occurrence after Dose 1	1 4.021 (21314)	9 4.006 (21259)	88.9 (20.1, 99.7) ^f
After Dose 1 to before Dose 2	0	4	100.0 (-51.5, 100.0)
Dose 2 to 7 days after Dose 2	0	1	100.0 (-3800.0, 100.0)
≥7 Days after Dose 2	1	4	75.0 (-152.6, 99.5)

重症新型コロナウイルス感染症

ワクチン 生理食塩水

^a N = number of participants in the specified group.

^b n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.

^c Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 or 14 days after Dose 2 to the end of the surveillance period depending on specified endpoint.

^d n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

^e Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time.

^f Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.

A review of vaccine research and development: human acute respiratory infections

<RSV感染を予防するワクチンの開発>

ホルマリン不活化RSVワクチン

(対照群 パラインフルエンザワクチン)

その後のRSウイルス感染の流行に際して

RSワクチン接種者：80%が入院し、2人が死亡

対照群：5%が入院、死亡者なし

疾患の重症化は動物モデルで再現されており、不十分なレベルの血清中和抗体、局所免疫の欠如、免疫複合体沈着、ならびに肺好酸球増加症およびIL-4およびIL-5サイトカインの産生増加を伴う2型ヘルパーT細胞性(Th2)免疫応答の過剰な誘導に起因すると考えられている。

Rapid COVID-19 vaccine development

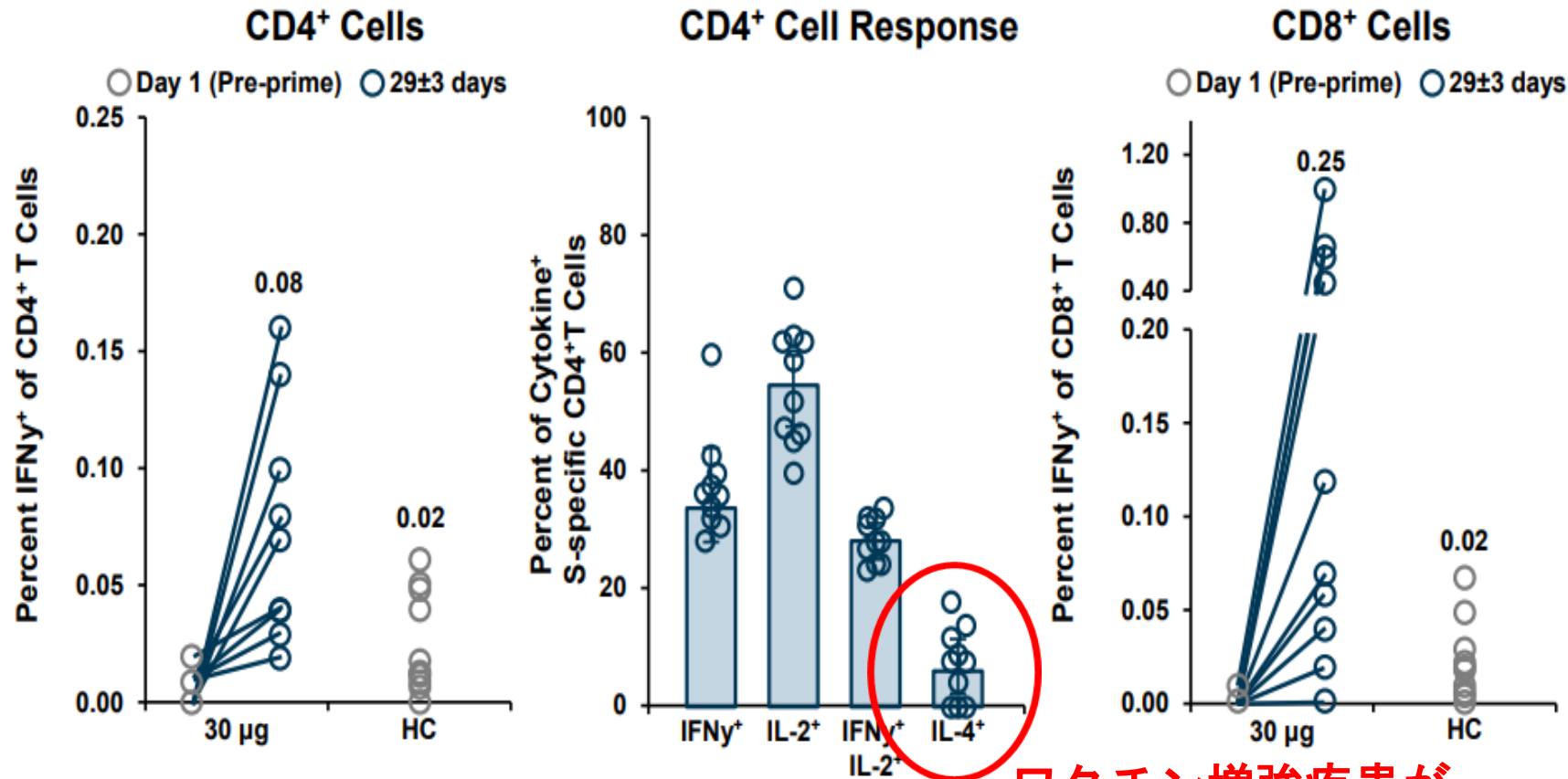
There are two different syndromes previously associated with vaccine-enhanced disease . One is antibody-dependent enhancement (ADE) and the other is vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)

Graham,et al.Science 2020;368:945-6

ワクチン増強疾患には、抗体依存性感染増強現象 (ADE) と、ワクチン関連増強呼吸器疾患 (VAERD) の二つの異なる症候群がある。

ADEやVAERDを防ぐには、**高い中和作用**を有する抗体を産生させ、かつ **1型ヘルパーT細胞優位の免疫反応**を惹起するワクチンが必要と考えられている。

BNT162b2 Elicits Strong Th1-biased CD4⁺ and CD8⁺ T Cell Responses (German Trial)



ワクチン増強疾患が
起こりにくい

<https://www.fda.gov/media/144325/download>

Table 17. Frequency of Solicited Systemic Adverse Events Within 7 Days After Each Vaccination-Reactogenicity Subset of the Phase 2/3 Safety Population*, 18 to 55 Years of Age

Adverse Event	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo
	Dose 1	Dose 1	Dose 2	Dose 2
	N=2238	N=2248	N=2045	N=2053
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fever				
≥38.0°C	85 (3.7)	20 (0.9)	331 (15.8)	10 (0.5)
>38.0°C to 38.4°C	64 (2.8)	10 (0.4)	194 (9.2)	5 (0.2)
>38.4°C to 38.9°C	15 (0.7)	5 (0.2)	110 (5.2)	3 (0.1)
>38.9°C to 40.0°C	6 (0.3)	3 (0.1)	26 (1.2)	2 (0.1)
>40.0°C	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)

<https://www.fda.gov/media/144245/download>

Systemic events including fever and chills were observed with the first 1 to 2 days after vaccination and resolved shortly thereafter.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

Table 18. Frequency of Solicited Systemic Adverse Events Within 7 Days After Each Vaccination-Reactogenicity Subset of the Phase 2/3 Safety Population*, >55 Years of Age and Older

Adverse Event	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo
	Dose 1	Dose 1	Dose 2	Dose 2
	N=1802	N=1792	N=1660	N=1646
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fever				
≥38.0°C	26 (1.4)	7 (0.4)	181 (10.9)	4 (0.2)
>38.0°C to 38.4°C	23 (1.3)	2 (0.1)	131 (7.9)	2 (0.1)
>38.4°C to 38.9°C	1 (0.1)	3 (0.2)	45 (2.7)	1 (0.1)
>38.9°C to 40.0°C	1 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.1)
>40.0°C	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<https://www.fda.gov/media/144245/download>

Systemic events including fever and chills were observed with the first 1 to 2 days after vaccination and resolved shortly thereafter.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

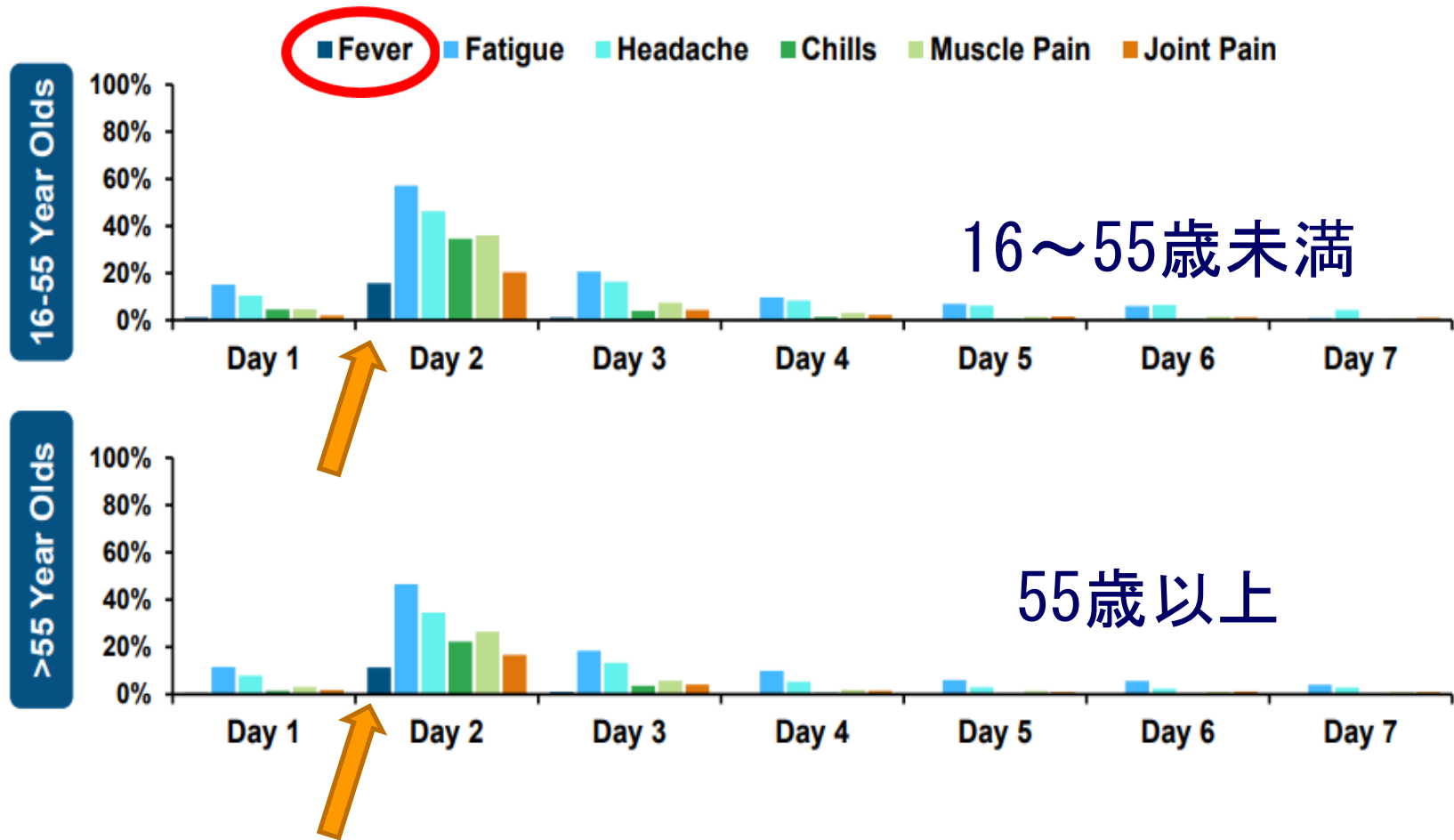
第54回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和2年度第14回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）2021年3月26日

BNT162b2

mRNAワクチン
筋注

	コミナティ筋注 先行接種		BNT162b2第Ⅲ相試験 (NEJM)		
	2021年 (NHO,JCHO,JOHAS) 途中経過	2020年 海外	2020年 海外	2020年 海外	2020年 海外
	1回目	2回目	1回目	2回目	2回目
発熱 (37.5℃以上)	3.3%	35.6%			
発熱 (38℃以上)	0.9%	19.1%	Fever (38.0℃以上)	4%	16%
接種部位反応	92.9%	93.0%			
発赤	13.9%	16.0%	Redness	5%	6%
疼痛	92.3%	91.9%	Pain at injection site	83%	78%
腫脹	12.5%	16.9%	Swelling	6%	6%
硬結	10.6%	9.9%			
熱感	12.8%	16.6%			

eDiary: Systemic Events Each Day From Dose 2 in 16-55 and >55 Year Olds (N=8,183) BNT162b2

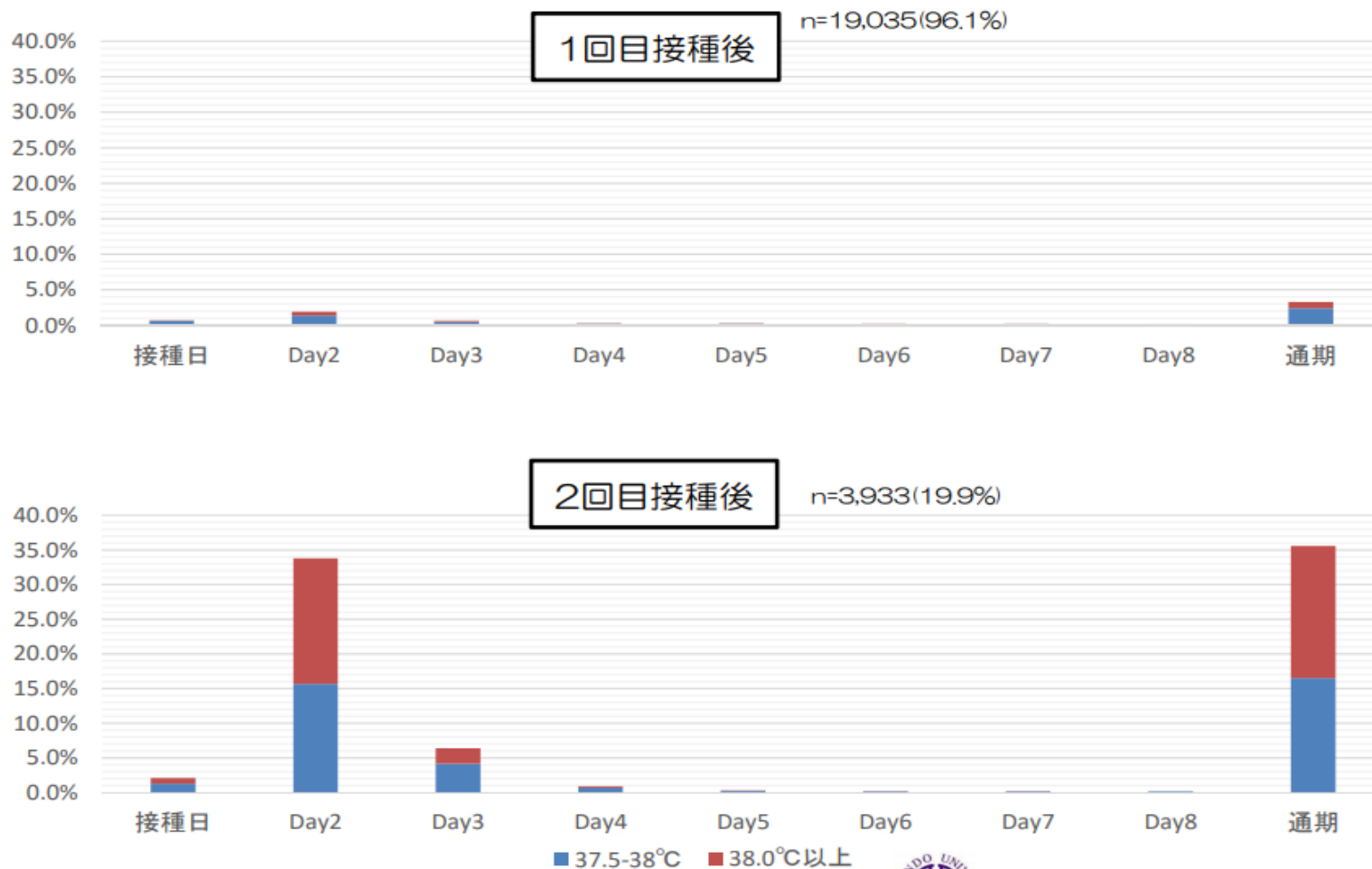


CC-31

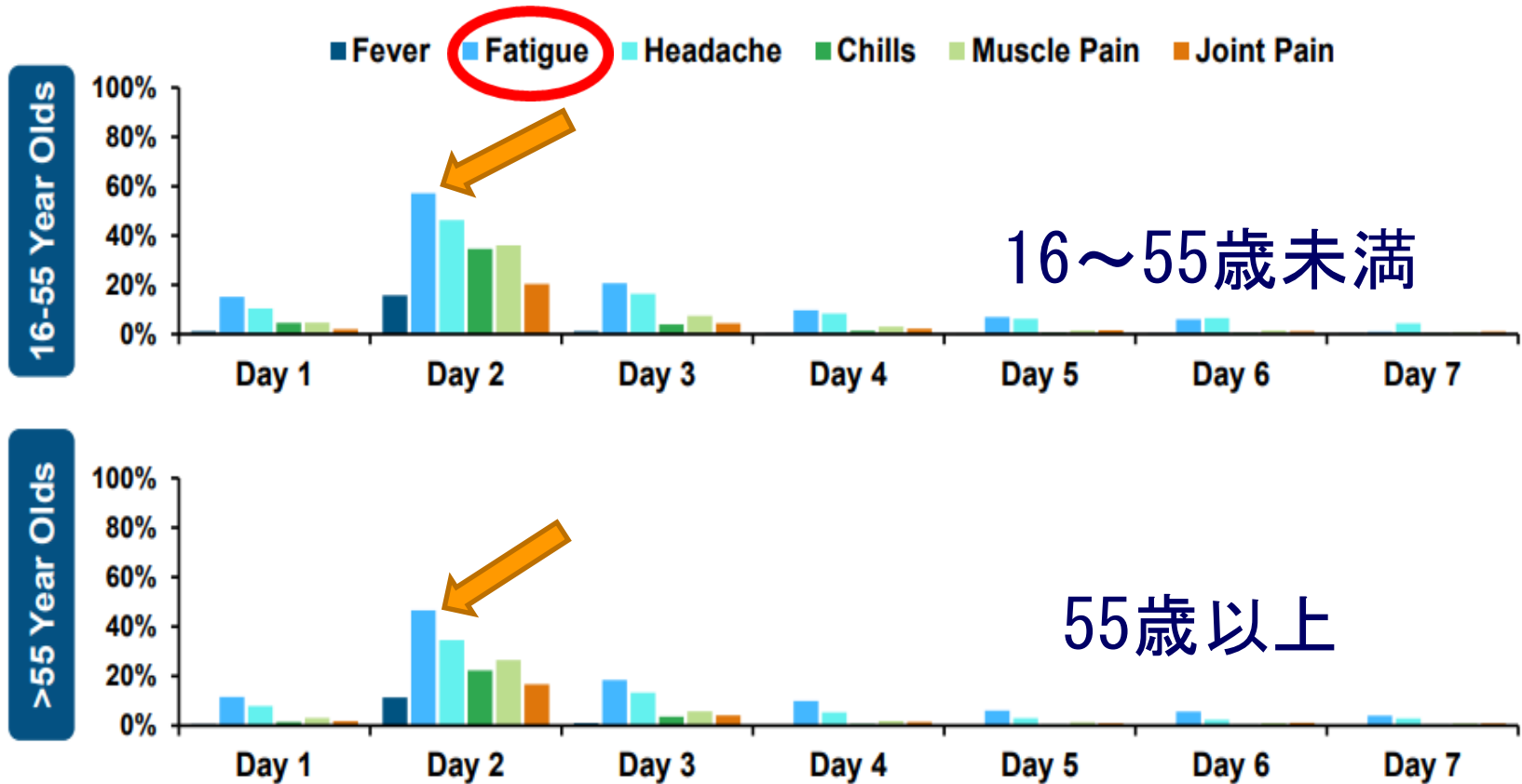
<https://www.fda.gov/media/144325/download>

新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
（コホート調査）

発熱（37.5℃以上）



eDiary: Systemic Events Each Day From Dose 2 in 16-55 and >55 Year Olds (N=8,183) BNT162b2



CC-31

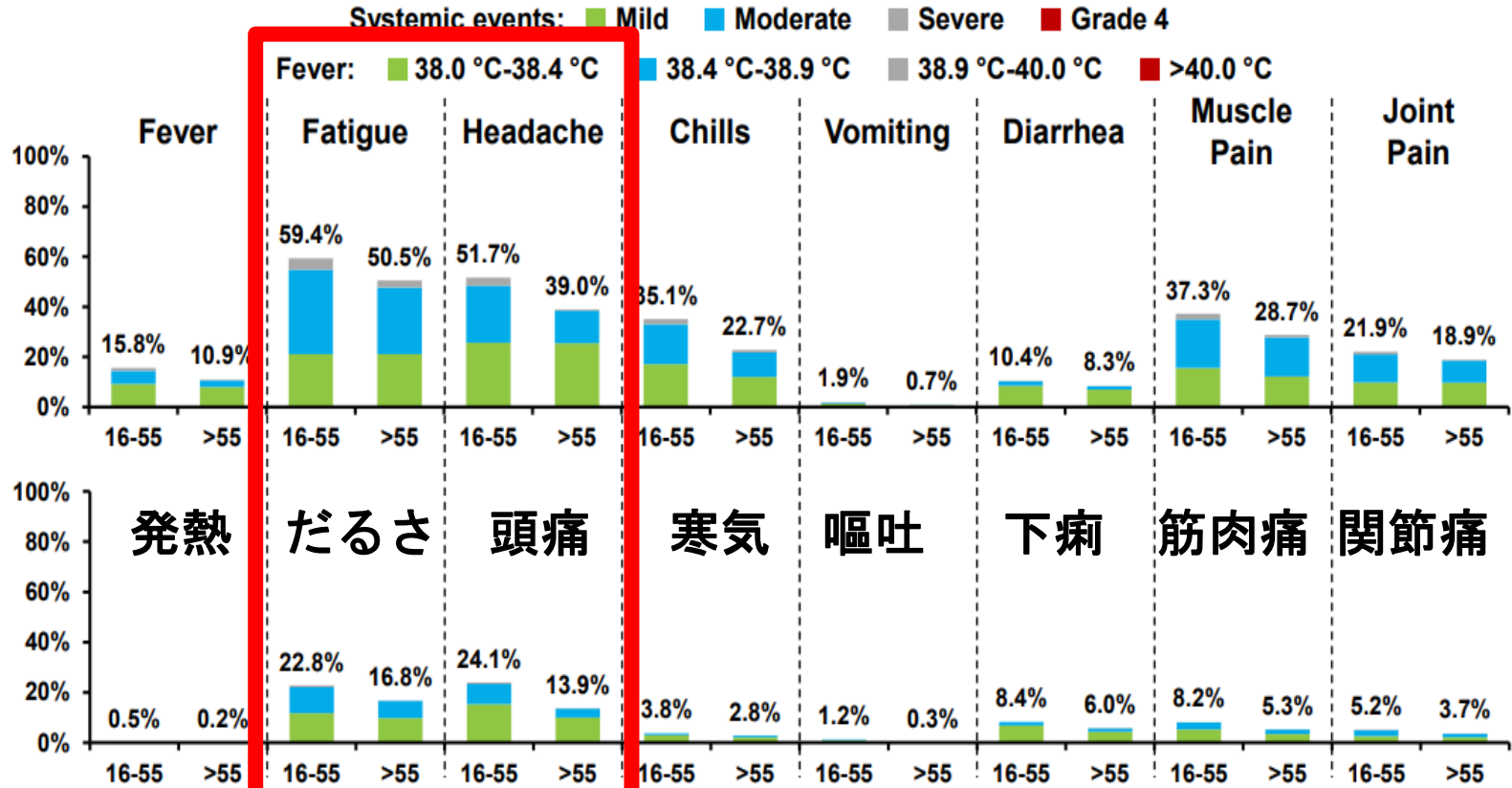
<https://www.fda.gov/media/144325/download>

eDiary: Systemic Events Within 7 Days From Dose 2 in 16-55 and >55 Year Olds (N=8,183)

ワクチン
プラセボ

BNT162b2

Placebo



Fatigue, headache, chills, muscle pain, joint pain severity definition: Mild=no interference; Moderate=some interference; Severe=prevents daily activity; Grade 4=ER visit or hospitalization
 Vomiting severity definition: Mild=1-2 time in 24h; Moderate=>2times in 24h; Severe=Requires IV hydration; Grade 4=ER visit or hospitalization
 Diarrhea severity definition: Mild=2-3 times in 24h; Moderate=4-5 times in 24h; Severe=6 or more times in 24h; Grade 4=ER visit or hospitalization
 Dose 1: 16-55 yrs N=4589; >55 yrs N=3594 Dose 2: 16-55 yrs N=4201 >55 yrs N=3306

CC-30

<https://www.fda.gov/media/144325/download>

第54回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和2年度第14回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）2021年3月26日

BNT162b2

mRNAワクチン
筋注

	コミナティ筋注 先行接種		BNT162b2第Ⅲ相試験 (NEJM)	
	2021年 (NHO,JCHO,JOHAS) 途中経過	2020年 海外	2020年 海外	2020年 海外
	1回目	2回目	1回目	2回目
発熱 (37.5℃以上)	3.3%	35.6%		
発熱 (38℃以上)	0.9%	19.1%	Fever (38.0℃以上)	4% 16%
接種部位反応	92.9%	93.0%		
発赤	13.9%	16.0%	Redness	5% 6%
疼痛	92.3%	91.9%	Pain at injection site	83% 78%
腫脹	12.5%	16.9%	Swelling	6% 6%
硬結	10.6%	9.9%		
熱感	12.8%	16.6%		
かゆみ	7.9%	10.4%		
全身症状	35.7%	73.7%		
倦怠感	23.2%	67.3%	Fatigue	47% 59%
頭痛	21.2%	49.0%	Headache	42% 52%
鼻水	10.3%	13.0%		

第54回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和2年度第14回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）2021年3月26日

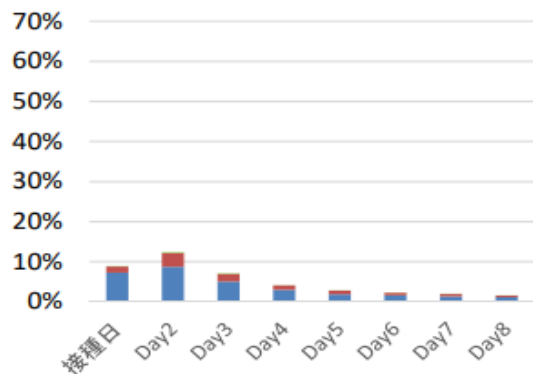
新型コロナワクチンの投与開始初期の重点的調査
（コホート調査）

全身反応

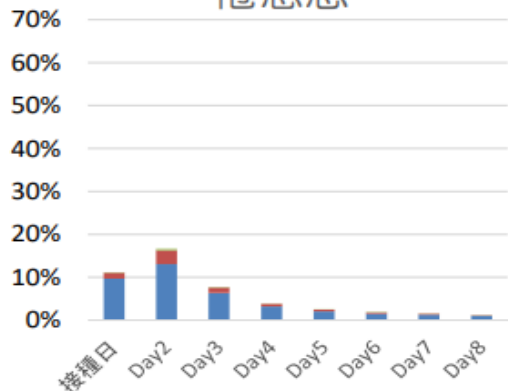
1回目接種後

n=19,035(96.1%)

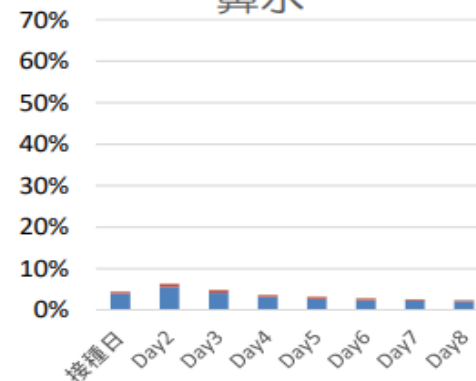
頭痛



倦怠感

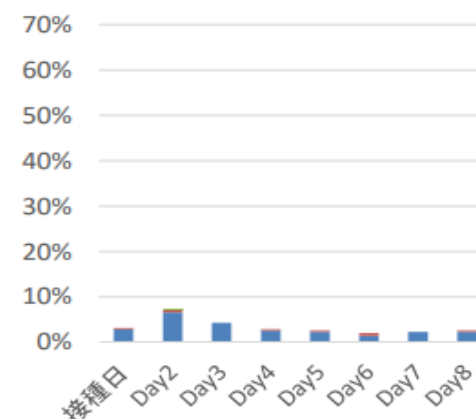
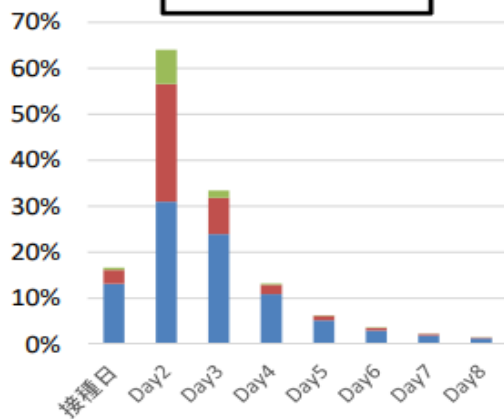
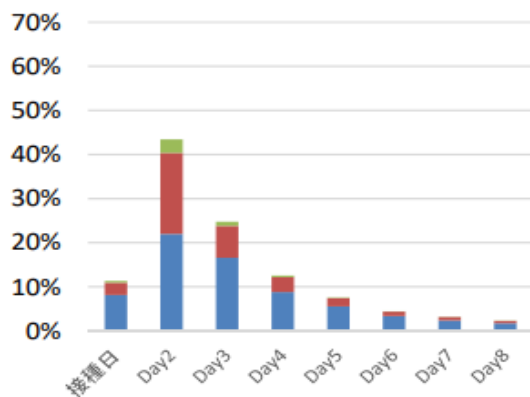


鼻水



2回目接種後

n=3,933(19.9%)



■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度

■軽度 ■中等度 ■高度



重症有害事象

全登録集団（43,448例）において、1回目接種から集計最終日（2020年11月14日）までの期間に重症有害事象を少なくとも一つ報告した参加者の割合は、ワクチン群で0.6%、プラセボ群では0.5%であった。

ワクチン群でプラセボ群よりも数値的に高かった重症有害事象は、虫垂炎（0.04%）、急性心筋梗塞（0.02%）、脳血管障害（0.02%）であり、プラセボ群で多かった重症有害事象は、肺炎（0.03%）、心房細動（0.02%）、および失神（0.02%）だった。

治験の結果では、重症な有害事象はほとんど皆無。

ファイザー社の新型コロナウイルスワクチンの治験で、アナフィラキシーの報告がみられない理由

1、そもそも4万回に1回の有害事象は見つけれない

ワクチン群：18,801人 プラセボ群：18,785人で実施
統計学的には約1万接種に1回の副反応が1例見られる程度
インフルエンザワクチンでは 1.3人/100万人
ファイザー社の新型コロナウイルスワクチン 約1人/10万人

2、アナフィラキシーが起こりやすい人が最初から排除されている

＜治験対象者の除外基準＞

ワクチンに関連する重度の副作用および/または治験薬に含まれる成分に対する重度のアレルギー反応

（例、アナフィラキシー）の病歴がある者

市販後の調査によって判明する副反応がある

Vaccine Adverse Event Reporting System



About VAERS

Report an Adverse Event

VAERS Data

Resources

Submit Follow-Up Information

Have you had a reaction following a vaccination?

1. Contact your healthcare provider.
2. Report an Adverse Event using the VAERS online form or the downloadable PDF. *New!*

Important: If you are experiencing a medical emergency, seek immediate assistance from a healthcare provider or call 9-1-1. CDC and FDA do not provide individual medical treatment, advice, or diagnosis. If you need individual medical or health care advice, consult a qualified healthcare provider.

¿Ha tenido una reacción después de recibir una vacuna?

1. Contacte a su proveedor de salud.
2. Reporte un evento adverso utilizando el formulario de VAERS en línea *en Español. Nuevo!*



COVID-19 vaccine EUA reporting requirements for Providers



- ・ 自発的報告に基づく公的データ
- ・ 迅速に察知可能
- ・ 稀な副反応が探知可能
- ・ 誰もが確認できる

- ・ 報告バイアスがある
- ・ 一貫性が欠けた不完全データ
- ・ 非接種群との比較ができない
- ・ 報告手順が複雑

Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer–BioNTech COVID–19 Vaccine – United States, December 14–23, MMWR 2020 January 15, 2021 / 70(2);46–51

2020年12月14～23日、接種総数 1,893,360回
VAERSに報告があった4,393件のうち、175件が
アナフィラキシーの可能性ありとして追加調査

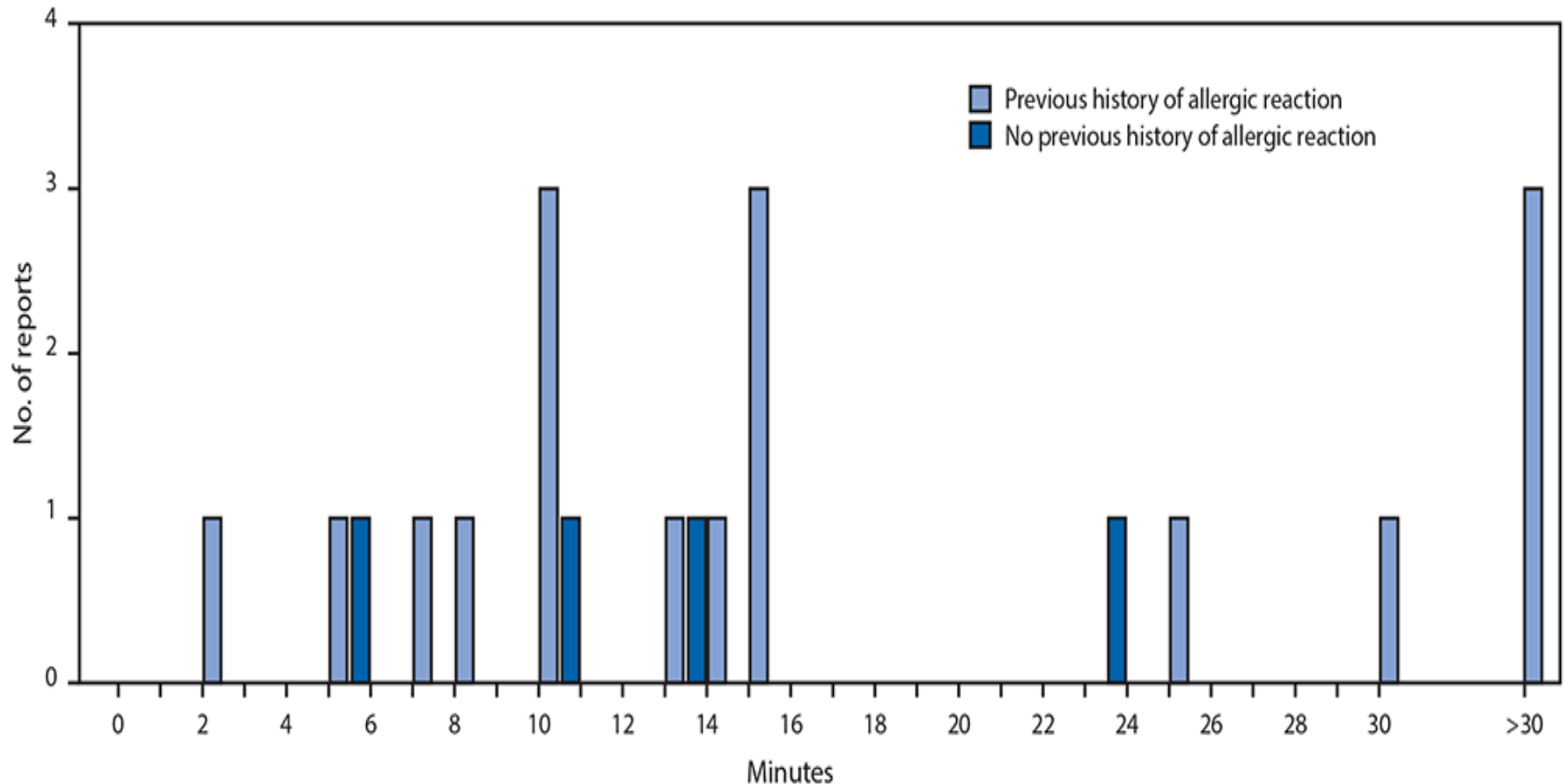
アナフィラキシー : ブライトン分類 1 と 2 とする

アナフィラキシー	非アナフィラキシー アレルギー反応	非アレルギー性 有害事象	調査中	合計
21	86	61	7	175

90,160例に1回 (11.1回/100万回接種)
接種から発症までの時間 中央値は13分
15例 (71%)が15分以内、30分以後は3例 (4%)

Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer–BioNTech COVID–19 Vaccine – United States, December 14–23, MMWR 2020 January 15, 2021 / 70(2);46–51

A. Anaphylaxis (n = 21)



Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the
First Dose of Pfizer–BioNTech COVID–19 Vaccine – United States,
December 14–23, 2020 MMWR January 15, 2021 / 70(2);46–51

ファイザーのワクチン接種後のアナフィラキシーは、報告された症例のほとんど（90%）が女性だった。インフルエンザワクチン接種後の即時過敏症報告の調査報告でも女性の優位性が過去に観察されたことがある。今回の調査では、性別が記録された被接種者では投与されたワクチンの64.5%は女性に接種が行われていた。今回の観察結果は、男性よりも多くの女性が初回投与を受けていたことも影響を与えている可能性がある。

Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020–January 10, 2021 MMWR January 29, 2021 / 70(4);125-129

モデルナ社ワクチンの接種後に報告されたアナフィラキシーの10例すべてが女性だった。過去に行われたVAERSへ登録されたワクチン後のアナフィラキシーについての調査で、成人では約80%が女性という報告があり、その一方で、今回のモデルナワクチンの初回接種では男性よりも女性の方が数多く受けていた（61%対36%）ことも、女性が多かった理由として考えられる。

予防接種後に報告されたアナフィラキシー症例、1990-2016年

J Allergy Clin Immunol. 2019 Apr; 143(4): 1465–1473.

VAERSへの報告を精査した結果、主治医判断、あるいは報告データがブライトン分類(1, 2, 3)を満たすことで判断された接種後1日以内のアナフィラキシー症例は、828例確認できた。 **19歳以上では80.0%が女性**

TABLE I.

Reported cases of anaphylaxis: General characteristics by age group, 1990–2016

	<4 y (%), n = 118	4–10 y (%), n = 267	11–18 y (%), n = 93	19–49 y (%), n = 233	≥50 y (%), n = 117	Total (%), n = 828
Seriousness of report						
Deaths	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	4 (3)	8 (1)
Serious, nondeath*	98 (83)	229 (86)	70 (75)	173 (74)	84 (72)	654 (79)
Nonserious	19 (16)	38 (14)	23 (25)	57 (24)	29 (25)	166 (20)
Sex of reported patient						
Male	77 (65)	189 (71)	43 (46)	40 (17)	31 (26)	380 (46)
Female	40 (34)	78 (29)	50 (54)	193 (83)	86 (74)	447 (54)
Not reported	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)

Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020-January 10, 2021 MMWR January 29, 2021 / 70(4);125-129

モデルナ社ワクチンの接種後に報告されたアナフィラキシーの10例すべてが女性だった。過去に行われたVAERSへ登録されたワクチン後のアナフィラキシーについての調査で、成人では約80%が女性という報告があり、その一方で、今回のモデルナワクチンの初回接種では男性よりも女性の方が数多く受けていた（61%対36%）ことも、女性が多かった理由として考えられる。

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm?s_cid=mm7004e1_w

ファイザー社、モデルナ社いずれにおいても、接種後のアナフィラキシーが女性に多い理由について、CDCは言及していない。（因果関係の証明ではない）

Covid-19 vaccine safety update

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) **January 27, 2021**

Tom Shimabukuro

Estimated anaphylaxis reporting rates following COVID-19 vaccines based on VAERS reports and reported doses administered*

ファイザー：約20万人に一人

Reported vaccine doses administered	Anaphylaxis cases	Reporting rate (analytic period Dec 14-Jan 18)
Pfizer-BioNTech: 9,943,247	50	<u>5.0 per million doses admin.</u>
Moderna: 7,581,429	21	2.8 per million doses admin.

- Total COVID-19 vaccine doses administered thru Jan 18 by sex: Female 61%, Male 36%, Unk 3%
- Previously reported rate for Pfizer-BioNTech vaccine: 11.1 per million doses admin (Dec 14-Dec 23)
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>
- Previously reported rate for Moderna vaccine: 2.5 per million doses admin (Dec 21-Jan 10)
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>

* Data through January 18, 2021

Covid-19 vaccine safety update

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) **January 27, 2021**

Tom Shimabukuro

Anaphylaxis reports to VAERS following COVID-19 vaccines*

Characteristics	Pfizer-BioNTech (N = 50)	Moderna (N = 21)
Median age, years (range)	38.5 (26–63)	39 (24–63)
Female (%)	47 (94)	21 (100)
Minutes to symptom onset, median (range)	10 (<1–1200 [20 hr]) [†]	10 (<1–45)
Symptom	観察結果として、アナフィラキシーは、 初回接種で女性に多い	
Symptom		
Document		
Documented h/o of prior anaphylaxis (%)	12 (24)	5 (24)
Dose number (1 st , 2 nd , unknown)	42, 3, 5	19, 1, 1

- Common allergies and allergic reactions included to drugs and foods
- Anaphylaxis cases occurred following drugs, foods, contrast media, vaccines, insect stings, unspecified

* Reports received through January 18, 2021; Includes case reports that met Brighton Collaboration case definition criteria for anaphylaxis at Levels 1, 2, or 3

[†]20 hour onset was an outlier, the remaining onset for cases with onset >30 minutes were 34, 54, 90, and 150 minutes

新型コロナワクチンとアレルギー反応 Jan. 22, 2021

ポリソルベートはファイザー、モデルナ両社の新型コロナワクチンの成分ではないが、ワクチンに含まれるPEGと密接に関連している。

PEGまたはポリソルベートにアレルギーのある人は、mRNAワクチンを接種すべきではない。

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>

現在米国で認可されているCOVID-19ワクチンの使用に関する暫定的な臨床的考察 Mar. 5, 2021

以前の手引きからの変更として既知のポリソルベートアレルギーはヤンセンCOVID-19ワクチンの禁忌であり、mRNAワクチン接種については接種禁忌ではなく要注意者扱いとする。

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

mRNA新型コロナウイルスに含まれる成分

Description

Pfizer-BioNTech

mRNA

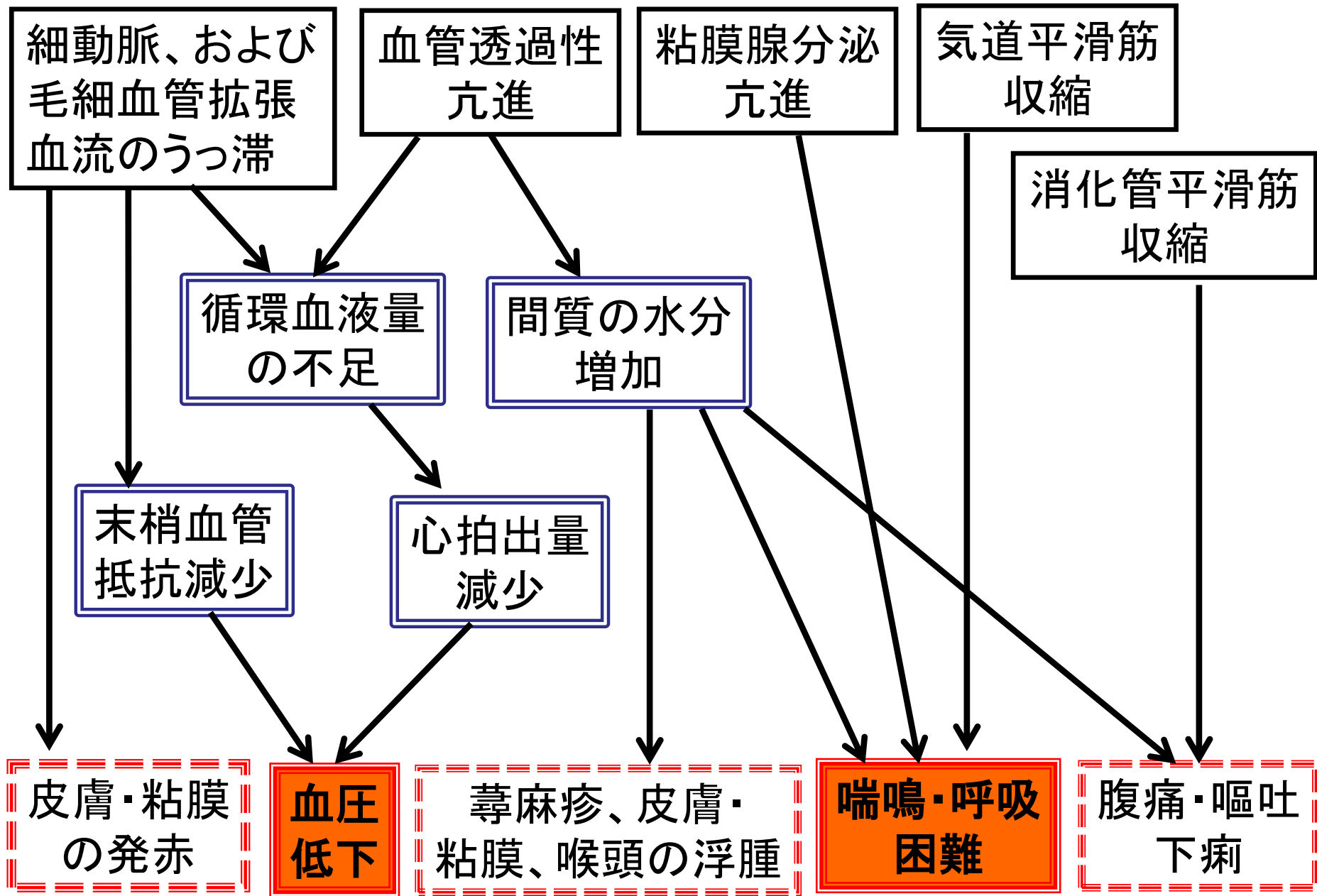
Nucleoside-modified mRNA encoding the viral

ポリエチレングリコール -CoV-2
Polyethylene glycol (PEG)

Lipids

2[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-
ditetradecylacetamide

アナフィラキシーの病態



細動脈、および
毛細血管拡張
血流のうっ滞

血管透過性
亢進

粘膜腺分泌
亢進

気道平滑筋
収縮

循環血液量
の不足

間質の水分
増加

消化管平滑筋
収縮

末梢血管
抵抗減少

心拍出量
減少

皮膚・粘膜
の発赤

低血圧

蕁麻疹、皮膚・
粘膜、喉頭の浮腫

喘鳴・呼吸
困難

腹痛・嘔吐
下痢

アナフィラキシーの診断基準 ブライトン分類

Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data

2. Case definition of anaphylaxis

For all levels of diagnostic certainty

Anaphylaxis is a clinical syndrome characterized by

- sudden onset AND
- rapid progression of signs and symptoms AND
- involving multiple (≥ 2) organ systems, as follows

Level 1 of diagnostic certainty

- ≥ 1 major dermatological AND
- ≥ 1 major cardiovascular AND/OR ≥ 1 major respiratory criterion

Level 2 of diagnostic certainty

- ≥ 1 major cardiovascular AND ≥ 1 major respiratory criterion OR
- ≥ 1 major cardiovascular OR respiratory criterion AND
- ≥ 1 minor criterion involving ≥ 1 different system (*other than* cardiovascular or respiratory systems) OR
- (≥ 1 major dermatologic) AND (≥ 1 minor cardiovascular AND/OR minor respiratory criterion)

Level 3 of diagnostic certainty

- ≥ 1 minor cardiovascular OR respiratory criterion AND
- ≥ 1 minor criterion from each of ≥ 2 different systems/categories

The case definition should be applied when there is no clear alternative diagnosis for the reported event to account for the combination of symptoms.

Minor criteria

dermatologic or mucosal

- generalized pruritus without skin rash
- generalized prickle sensation
- localized injection site urticaria
- red and itchy eyes

Cardiovascular

- reduced peripheral circulation as indicated by the combination of at least 2 of
 - tachycardia and
 - a capillary refill time of >3 s without hypotension
 - a decreased level of consciousness

Respiratory

- persistent dry cough
- hoarse voice
- difficulty breathing without wheeze or stridor
- sensation of throat closure
- sneezing, rhinorrhea

Gastrointestinal

- diarrhoea
- abdominal pain
- nausea
- vomiting

Laboratory

- Mast cell tryptase elevation $>$ upper normal limit

参考資料

(Vaccine.2007Aug 1 ; 25(31) : 5675-84.Epub2007Mar12.和訳)

アナフィラキシーの症例定義(表1、表2による)

レベル	
必須基準	突然の発症 徴候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル1	1つ以上のMajor皮膚症状および1つ以上のMajor循環器症状(または/および1つ以上のMajor呼吸器症状)
レベル2	2-1 1つ以上のMajor循環器症状および1つ以上のMajor呼吸器症状
	2-2 1つ以上のMajor循環器症状(または1つ以上のMajor呼吸器症状)および1つ以上の異なる器官(循環器および呼吸器は除く)で1つ以上のMinor症状
	2-3 1つ以上のMajor皮膚症状および1つ以上のMinor循環器症状(または/および1つ以上のMinor呼吸器症状)
レベル3	1つ以上のMinor循環器症状(または呼吸器症状)および2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上のMinor症状
レベル4	十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
レベル5	アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

※随伴症状を考慮した上、報告された事象に対して他に明らかな診断が見つからない場合に適用される。

表1 Major基準

皮膚症状/粘膜症状
<input type="checkbox"/> 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑
<input type="checkbox"/> 血管浮腫(遺伝性ものを除く)、局所もしくは全身性
<input type="checkbox"/> 発疹を伴う全身性痒感
循環器系症状
<input type="checkbox"/> 測定された血圧低下
<input type="checkbox"/> 非代償性ショックの臨床的診断 (少なくとも以下の3つの組み合わせにより示される)
<input type="checkbox"/> 頻脈
<input type="checkbox"/> 毛細血管再充満時間(3秒より長い)
<input type="checkbox"/> 中枢性脈拍微弱
<input type="checkbox"/> 意識レベル低下 もしくは 意識消失
呼吸器系症状
<input type="checkbox"/> 両側性の喘鳴(気管支けいれん)
<input type="checkbox"/> 上気道性喘鳴
<input type="checkbox"/> 上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭)
<input type="checkbox"/> 呼吸窮迫(以下の2つ以上)
<input type="checkbox"/> 頻呼吸
<input type="checkbox"/> 補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋など)
<input type="checkbox"/> 陥没呼吸
<input type="checkbox"/> チアノーゼ
<input type="checkbox"/> 喉音発生

表2 Minor基準

皮膚症状/粘膜症状
<input type="checkbox"/> 発疹を伴わない全身性痒感 <input type="checkbox"/> 全身がちくちくと痛む感覚
<input type="checkbox"/> 接種局所の蕁麻疹 <input type="checkbox"/> 赤くて痒い目
循環器系症状
<input type="checkbox"/> 末梢性循環の減少 (少なくとも以下の2つの組み合わせにより示される)
<input type="checkbox"/> 頻脈 and
<input type="checkbox"/> 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い)
<input type="checkbox"/> 意識レベルの低下
呼吸器系症状
<input type="checkbox"/> 持続性乾性咳嗽 <input type="checkbox"/> 喘声
<input type="checkbox"/> 咽喉閉塞感 <input type="checkbox"/> くしゃみ、鼻水
<input type="checkbox"/> 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器系症状
<input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐
臨床検査値
<input type="checkbox"/> 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

(注) アナフィラキシーは通常 30 分以内に起こることが多いので、接種後 30 分以内は、接種施設で接種を受けた者の状況を観察するか、又は被接種者が直ちに医師と連絡をとれるようにしておく。

予防接種ガイドライン 2020年版 P.51

アナフィラキシーの症例定義 Level 1 確実例

-
-
-

Level 5 否定例

特異性を上げると感度が下がる
レベル2かレベル3までを
アナフィラキシーと定義する

表1 Major 基準
表2 Minor 基準

ボスミン（アドレナリン注射液）

* 効果および効能

各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧又は
ショック時の補助治療

* 禁忌

1. 次の薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
 - (1) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、 α 遮断薬（ただし、アナフィラキシーショックの救急治療時はこの限りでない。）
 - (2) イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬（ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。）
2. 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者（点眼・結膜下注射使用時）[閉塞隅角緑内障患者の発作を誘発することがある。]

アドレナリンの適応

* アドレナリン筋注の適応は前出のアナフィラキシーの重症度評価におけるグレード3（重症）の症状（不整脈、低血圧、心停止、意識消失、嘔声、犬吠様咳嗽、嚥下困難、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ、持続する我慢できない腹痛、繰り返す嘔吐等）である。

* 過去の重篤なアナフィラキシーの既往がある場合や症状の進行が激烈な場合はグレード2（中等症）でも投与することもある。

* 気管支拡張薬吸入で改善しない呼吸器症状もアドレナリン筋注の適応となる。

アナフィラキシーガイドライン（日本アレルギー学会）

2014年11月1日 第1版第1刷発行

2014年11月17日 一部訂正

https://www.jsaweb.jp/modules/journal/index.php?content_id=4

アドレナリンの適応

* アドレナリン筋注の適応は前出のアナフィラキシーの重症度評価におけるグレード3（重症）の症状（不整脈、低血圧、心停止、**意識消失**、嘔声、犬吠様咳嗽、嚥下困難、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ、持続する我慢できない）

* 過去の
症状の
投与す

* 気管
ナリン

アナフィラ

2014年11月

2014年11月17日 一部訂正

ワクチンを接種後に意識消失



アドレナリン（エピネフリン）の注射

合や
でも
ドレ

予防接種法に基づく医療機関からの副反応疑い報告状況について（令和3年2月17日から令和3年3月21日報告分まで）
新型コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（ファイザー株式会社）

578,835回接種 副反応疑い報告数 733件

報告事象（一部抜粋）	件数
意識障害（意識レベルの低下）	2
意識消失（意識消失）	2
意識障害（意識変容状態）	5
運動障害（運動機能障害）	3
傾眠（傾眠）	1
四肢麻痺（四肢麻痺）	1
血管迷走神経反射 失神を伴う（失神）	2
血管迷走神経反射（失神寸前の状態）	26

<p>第 54 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応 検討部会、令和 2 年度第 14 回薬事・食品衛生審議会薬事 分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会</p>	<p>資料 1 - 4</p>
<p>2021(令和 3)年 3 月 26 日</p>	

新型コロナウイルスワクチン接種後の アナフィラキシーとして報告された事例の概要

1. 報告状況

○令和 3 年 2 月 17 日から令和 3 年 3 月 21 日までに、副反応疑い報告において、アナフィラキシーとして報告された事例が 181 件あった。

2. 専門家の評価

○令和3年2月17日から令和3年3月21日までに報告された181事例（別紙1）を対象に、専門家の評価を実施（別紙2）。

○評価結果の概要は、以下のとおり。

【ブライトン分類レベル】	報告件数	評価結果		
		1回目接種時	2回目接種時	不明
1	7件	7件	0件	0件
2	33件	31件	2件	0件
3	7件	7件	0件	0件
4	132件	130件	1件	1件
5	2件	2件	0件	0件
合計	181件	177件	3件	1件

○追加の報告がなされた場合及び今後の事例についても、引き続き、専門家の評価を進める。

事例 15 : 38歳女性

接種日：令和3年3月8日午後2時20分

発生日時：令和3年3月8日午後3時35分

概要：ワクチン接種後、気分不快・嘔気が出現しストレッチャーにて救急外来に移動。両側大腿前面および内側に発赤を認めた。呼吸苦はなく、胸部聴診上は、喘鳴は認めなかった。消化器症状及び皮膚発赤からアナフィラキシーを判断し、ボスミン 0.3mg 筋注施行。ヒドロコルチゾン 200mg、ガスター 20mg を静脈内投与した。経過観察し、症状改善し、帰宅とした。

ワクチン接種との因果関係（報告者の評価）

関連あり

専門家の評価 ブライトン分類レベル：4

因果関係評価： γ （情報不足等によりワクチンと症状名との因果関係が評価できないもの）

日本小児科学会予防接種感染対策委員会 声明

予防接種後の失神に対する注意点について

予防接種後の失神は血管迷走神経反射によってもたらされるものであるが、時にアナフィラキシーとの鑑別は難しい。例えば、2009/2010 シーズンに接種された新型インフルエンザワクチンの副反応として厚生労働省にアナフィラキシーとして報告された118 例を検討すると、専門家の評価によりアナフィラキシーと診断されたものは54例と半減し、そこには多くの失神症例の紛れこみがあることが明らかになった。

また、失神の好発時間は、接種後15 分以内であるが、それ以降の発生もみられ、転倒による頭蓋骨骨折、脳出血、交通事故などを来した症例もある。

血管迷走神経失神

1932年ルイス (Lewis T) により vasovagal syncope という言葉の概念がまとめられ、以後一般的に使われるようになった。突然の痛み、精神的ショック、怒り、採血、人ごみの暑い部屋にいるなどの後に、**頭重感、耳鳴、気分不快、悪心、冷汗、顔面蒼白、眼前暗黒感**などの前駆症状を伴って意識喪失する状態をいう。

病態生理は、各種誘因により交感神経が過度に緊張し、心拍数と血管抵抗が増加し、心室の収縮性がさらに増すことにより左室のメカノレセプターを刺激して遠心性の迷走神経活動が亢進し、徐脈と血管拡張から血圧が低下し、失神すると考えられている

日本小児科学会予防接種感染対策委員会 声明 予防接種後の失神に対する注意点について

機序：痛み、恐怖、興奮などに引き続く血管迷走神経反射

処置：下肢を軽く挙上し安静臥床させる。必要に応じて輸液や酸素投与を行う

予防：米国ACIP（予防接種諮問委員会）は、接種後15分は椅子に腰掛けるか、体を横たえる。また、接種に際し、出来る限り不安の除去や疼痛対策を行うよう勧告している。失神をおこす恐れがある場合には、あらかじめベッドに臥床の上で接種する方法がある。接種後30分は座って体調の変化を観察してから、帰宅することが望ましいと考える

→ **予防が可能、予防が大切**

https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/saisin_100927.pdf

接種後のアナフィラキシー疑い例への対応（所見の有無、記載漏れ防止）

1, 診察（症状、所見を正確に把握することが重要）

血圧 / mmHg 体温 °C
脈拍 / 分 SpO2 %

- 頻脈ならアナフィラキシーの可能性が大きい
- 発症直後が徐脈（心拍数50～70回/分）であれば迷走神経反射（※）を考慮する

確認すべき症状や所見（後から出現した場合は、確認時刻を記載する）
あることを確認した症状を○で囲み、その該当項目の口にしをつけ、臓器区分に○をつける。

A, 皮膚症状ならびに皮膚所見など

・主症状

- 全身性じんましん あるいは 全身性紅斑 顔面、四肢、体幹で確認する :
（膨疹があればじんましん、時間の経過とともに膨隆が消退すると紅斑となる）
- 血管浮腫（局所もしくは全身性） 顔面、四肢で確認する :
（浮腫は発赤を伴わない「むくみ」で血管透過性亢進による。膨疹との違いは境界が不明瞭な膨らみであること）
- 発疹を伴う全身性掻痒感（発疹としては局所的な紅斑や膨疹が考えられる） :

・副症状

- 発疹を伴わない全身掻痒感 :
- 全身のちくちくした痛み :
- 接種部位に限局したじんましん :
- 眼球結膜の充血を伴う目のかゆみ :

B, 循環器症状ならびに所見

・主症状

- 血圧低下 (90mmHg以下) / mmHg :
- 以下の4つのうち、3つ以上を認める <所見があれば () に○をつける>
 - () 頻脈 PR / 分 :
 - () 毛細血管再充満時間が3秒以上 :
 - () 中枢性脈拍脆弱 <頸動脈などの触診による> :
 - () 意識レベル低下、あるいは 意識消失 :

C, 呼吸器症状ならびに所見

・主症状

- 聴診器で両側の連続性呼吸音を聴取 (wheeze:気管支雑音) :
- 喘鳴 (聴診器を使わなくてもゼーゼー聞こえる上気道の呼吸音) :
- 視診で上気道 (唇、舌、口蓋垂、咽頭、口頭) の腫脹を確認 :
- 以下5つのうち、2つ以上を認める <確認できたならば () に○をつける>
 - () 多呼吸 :
 - () 努力呼吸 (胸鎖乳突筋を使った首の上下、肋間筋を使った胸の動きなど) :
 - () 陥没呼吸 (鎖骨上窩、肋間) :
 - () チアノーゼ :
 - () 呻吟 (うめき声) :

・副症状

- 持続性乾性咳嗽 :
- 嘔声 :
- 喘鳴やwheezeを伴わないが呼吸苦を訴える :
- 喉の閉そく感 :
- くしゃみ、鼻水 :

D, 消化器症状ならびに所見

・副症状

- 下痢 :
 腹痛 :
 吐き気 :
 嘔吐 : (回数を正の字で付記すること ;)

2, アナフィラキシーの診断

症状・所見がある臓器に○をつける A, 皮膚 B, 循環器 C, 呼吸器 D, 消化器

二つ以上を確認してアナフィラキシーと診断した時刻 : (24時表記)

意識消失、血圧低下があり、アナフィラキシーと診断した時刻 : (24時表記)

3. エピネフリン 0.5ml 筋肉注射 (大腿四頭筋を推奨) : (24時表記)

4, エピネフリンを注射した場合は救急車を要請する。

5, 症状が改善しない場合は、5~15分ごとにエピネフリンの筋注を反復

(時刻と投与量を記載) : ml ; ml

※ 迷走神経反射が疑われる場合

意識レベルの低下、意識消失、失禁を伴うこともあるが、皮膚症状 (蕁麻疹, 全身発赤, 紅斑), 顔面の腫れ, 気管粘膜浮腫, 息苦しいといったアナフィラキシー様症状がみられず、意識は消失していても呼吸状態は良好で、チアノーゼはない。顔面は蒼白で冷汗、徐脈、悪心を伴うこともある。

下肢を挙上した背臥位として経過観察でよい。

★ 現場でアナフィラキシーと診断したらエピネフリン投与を躊躇してはいけない

予防接種時のアナフィラキシーと血管迷走神経反射

血圧 90/50 mmHg 体温 36.5 °C
脈拍 58 / 分 SpO2 98 %

- 頻脈ならアナフィラキシーの可能性が大きい
- 発症直後が徐脈（心拍数50～70回/分）であれば迷走神経反射を考慮する（βブロッカー内服に留意）

A, 皮膚 **B, 循環器** C, 呼吸器 D, 消化器
二つ以上の臓器の症状・所見 → アナフィラキシー

血管迷走神経反射の可能性

症状は分単位で変化するので、30分程度は経過観察を続ける。

- ・ アナフィラキシーの疑いがあればエピネフリンを投与
- ・ 鑑別診断を行ったことを記録に残しておく

まとめ

- ・新型コロナウイルスとして、ファイザー社、モデルナ社のmRNAワクチン、アストラゼネカ社のウイルスベクターワクチンが日本に導入される予定となっている。

- ・Pfizer社のワクチン

- (1) 作用機序 mRNAを取り込んだ樹状細胞が新型コロナウイルスのスパイク蛋白を抗原提示して、液性免疫、細胞性免疫を得る。

- (2) 有効性 中和抗体の産生が確認され、治験の期間内での発症予防効果、重症予防効果が確認された。

- (3) 安全性

- ・ ワクチンと因果関係のある副反応について(治験は途中経過)
10%以上の頻度で発熱やだるさがある。重症化、重篤な副反応は現時点では見つかっていない。

- ・ 市販後に発生した重篤な有害事象について
約10万接種に1回程度のアナフィラキシーショックがある。

- ・ 国内の先行接種者健康調査では、2回目接種で37.5℃以上の発熱が35.6%にみられ、血管迷走神経反射も確認されている。
アナフィラキシーの診断と対応は重要である。