

新型コロナウイルスワクチン4回目接種の有効性などについて

「第32回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会」（令和4年4月27日（水）10:00~12:30）の資料より抜粋して掲載します。

原文は、厚労省のホームページより参照可能です。

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000934480.pdf>

3回目接種から4か月以上経過した60歳以上の者において、オミクロン株流行期におけるファイザー社ワクチン4回目接種による感染予防効果は短期間しか持続しなかった一方、重症化予防効果は4回目接種後6週間減衰しなかったと報告されている。

2. 本日の論点：【3】新型コロナワクチンの4回目接種について （2）4回目接種の有効性、安全性

新型コロナワクチンの4回目接種の有効性（感染予防効果、重症化予防効果）

3回目接種から4か月以上経過した60歳以上の者において、オミクロン株流行期におけるファイザー社ワクチン4回目接種による感染予防効果は短期間しか持続しなかった一方、重症化予防効果は4回目接種後6週間減衰しなかったと報告されている。

Bar-On et al¹ (NEJM, 2022)

研究内容：イスラエル保健省のデータベースより、2022年1月1日時点で60歳以上で、研究期間中にファイザー社ワクチンを3回目接種後4か月以上経過した者のデータを抽出。オミクロン株流行期の2022年1月10日-3月2日（感染予防効果）又は1月10日-2月18日（重症化^{※1}予防効果）の期間において、4回目接種から8日以上経過した者（4回目接種群）と研究期間中に4回目未接種の者（3回目接種対照群）又は4回目接種後3-7日経過した者（内部対照群）^{※2}を比較して、感染予防効果及び重症化予防効果を検討した後ろ向きコホート研究。

結果：4回目接種群623,355人、3回目接種対照群628,976人が解析された。感染予防効果 (Rate ratio: RR) は以下の通り。

- 3回目接種対照群と比較：
 - 接種後15-21日経過後にピーク：2.1 [95%CI 2.0-2.1]
 - 接種後50-56日経過後：1.1 [1.0-1.2]
- 内部対照群と比較：
 - 接種後15-21日経過後にピーク：1.9 [1.8-1.9]
 - 接種後50-56日経過後：1.0 [0.9-1.1]

重症化予防効果は以下の通り。

- 3回目接種対照群と比較：接種後36-42日経過後で4.3 [2.6-7.1]
- 内部対照群と比較：接種後36-42日経過後で2.8 [1.6-4.9]

注：著者らは対照群と比較したRate ratio (RR)の感染予防効果で報告しているが、 $(1-1/RR) * 100\%$ により予防接種室において表中の有効率を算出した。

※1 NIHの定義である感染確認後14日以内に安静時呼吸数>30回/分、室内気でSpO2<94%、P/F<300のいずれかを呈する例を重症と定義。

※2 4回目接種を受ける者と受けない者の間の測定できない交絡因子に対処するために、4回目接種群に含まれる者と、接種後3-7日経過後の時点に内部対照群と設定。4回目接種後ではあるが、ワクチンの効果が十分でなく、4回目接種が感染や重症化に影響しないと考えられる。

※3 年齢区分、性別、人口区分（一般のユダヤ人、アラブ人、超正統派ユダヤ人）、曜日調整したQuasi-Poisson回帰分析を行った。

1. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. N Engl J Med. 2022.

41

対照群と比較した4回目接種の感染予防効果と重症化予防効果の推移
(上段：調整^{※3}発生率比、下段：予防接種室算出のワクチンの有効性)

	4回目接種後経過日数	vs 3回目接種対照群	vs 内部対照群
感染予防効果	22-28	2.0 [1.9-2.1] 約50% [47-52]	1.8 [1.7-1.9] 約44% [41-47]
	36-42	1.5 [1.4-1.6] 約33% [29-38]	1.4 [1.3-1.5] 約29% [23-33]
	50-56	1.1 [1.0-1.2] 約9% [0-17]	1.0 [0.9-1.1] 約0% [-11-9]
重症化予防効果	22-28	3.5 [2.7-4.6] 約71% [63-78]	2.3 [1.7-3.3] 約57% [41-70]
	36-42	4.3 [2.6-7.1] 約77% [62-86]	2.8 [1.6-4.9] 約64% [38-80]

上記資料（41p）のもとの論文は、New England Journal of Medicine のサイトで、5月24日現在、無料で参照可能でした。

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201570>

<https://nejm.jp/abstract/vol386.p1712>

（日本語のアブストラクト）

オミクロン株流行期において、60歳以上の者に対するファイザー社ワクチン4回接種群は、3回接種群と比較して接種後30日間で、感染予防効果45%、発症予防効果55%、入院予防効果68%、重症化予防効果62%、死亡予防効果74%であったと報告されている。

2. 本日の論点：【3】新型コロナワクチンの4回目接種について (2) 4回目接種の有効性、安全性

新型コロナワクチンの4回目接種の有効性（感染予防効果、発症予防効果、入院予防効果、重症化予防効果、死亡予防効果）

オミクロン株流行期において、60歳以上の者に対するファイザー社ワクチン4回接種群は、3回接種群と比較して接種後30日間で、感染予防効果45%、発症予防効果55%、入院予防効果68%、重症化予防効果62%、死亡予防効果74%であったと報告されている。

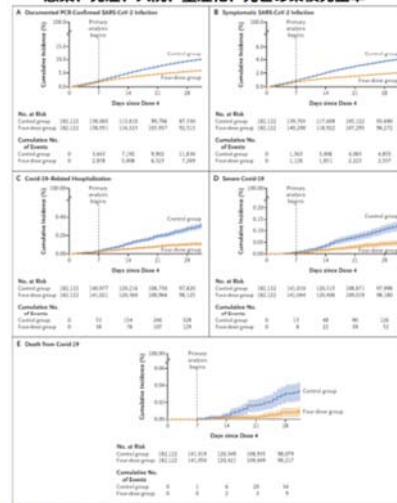
Magen et al¹ (NEJM, 2022)

研究内容：イスラエル最大の保険組織Clalit Health Services^{※1}に加入しており、研究開始時点でファイザー社ワクチンを3回接種完了してから4か月以上経過した、新型コロナ感染の既往のない60歳以上の者を同組織のデータベースから抽出。オミクロン株流行期の2022年1月3日-2月18日の間にファイザー社ワクチンによる4回目接種をした者（4回接種群）と、接種していない者（3回接種対照群）を1:1でマッチング^{※2}し、感染、発症、入院、重症化^{※3}、死亡予防効果を評価した後向きコホート研究。

結果：182,122組が解析された。
3回接種対照群と比較したファイザー社ワクチン4回目接種から7-30日後の有効性は以下の通り。

- 感染予防効果：45% [95%CI: 44-47]
- 発症予防効果：55% [53-58]
- 入院予防効果：68% [59-74]
- 重症化予防効果：62% [50-74]
- 死亡予防効果：74% [50-90]

4回接種群と3回接種対照群における感染、発症、入院、重症化、死亡の累積発生率



※1 イスラエルにおける4つのヘルスケア組織のひとつ。保険者機能と医療提供機能を兼ねており、全人口の約52%、470万人が加入している。
 ※2 年齢、性別、居住地域、人口区分（一般のユダヤ人、アラブ人、超正統派ユダヤ人）、3回目接種を受けた年月、基礎疾患の数、過去3年間の入院回数でマッチング。
 ※3 NIHの定義である感染確認後14日以内に安静時呼吸数>30回/分、室内気でSpO2<94%、P/F<300のいずれかを呈する例を重症と定義。
 1. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2022

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201688>

<https://nejm.jp/abstract/vol1386.p1603>

(日本語のアブストラクト)

3回目接種から4か月以上経過した新型コロナ感染の既往のない60歳から100歳の者において、オミクロン株流行期におけるファイザー社ワクチン4回目接種により死亡、入院のハザード比が78%、64%減少したとの研究報告がある。

2. 本日の論点：【3】新型コロナワクチンの4回目接種について (2) 4回目接種の有効性、安全性

新型コロナワクチンの4回目接種の有効性（死亡予防効果、入院予防効果）

3回目接種から4か月以上経過した新型コロナ感染の既往のない60歳から100歳の者において、オミクロン株流行期におけるファイザー社ワクチン4回目接種により死亡、入院のハザード比が78%、64%減少したとの研究報告がある。

Ronen Arbel et al¹ (Nature Medicine, 2022)

研究内容：イスラエル最大の保険組織Clalit Health Services^{※1}に加入しており、研究開始時点でファイザー社ワクチンを3回目接種完了してから4か月以上が経過した、新型コロナ感染の既往のない60-100歳の者を同組織のデータベースから抽出。2022年1月10日-2月20日の間にファイザー社ワクチンによる4回目接種をした者（4回目接種群）^{※2}と、接種していない者（3回目接種対照群）で死亡予防効果、入院予防効果を評価した後ろ向きコホート研究。

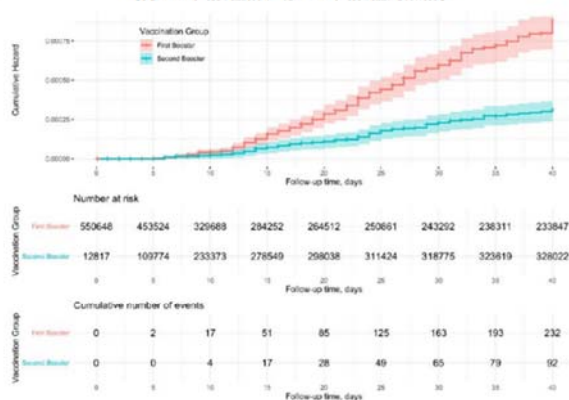
結果：4回目接種群328,597名、3回目接種対照群234,868名が解析された^{※3}。

3回目接種対照群に対する4回目接種群の新型コロナウイルス感染による死亡、入院に係る調整ハザード比^{※4}はそれぞれ0.22 [95%CI:0.17-0.28]、0.36 [95%CI:0.31-0.43]であった。死亡における年齢階層別の結果は以下の通り。

- 60-69歳： 0.16 [0.06-0.41]
- 70-79歳： 0.28 [0.17-0.46]
- 80-100歳： 0.20 [0.15-0.27]

本研究の留意点：調査期間が40日と短いこと、併存症の状態のデータがないことなどが結果に影響している可能性がある。

3回目接種対照群と比較した4回目接種群の累積死亡率の推移
(青：4回目接種群、赤：3回目接種対照群)



※1 イスラエルにおける4つのヘルスケア組織のひとつ。保険者機能と医療提供機能を兼ねており、全人口の約52%、高齢者の約2/3が加入している。

※2 4回目接種から7日以上経過した者を4回目接種群とした。3回目接種群で研究期間中に4回目接種を受けた者は、接種から7日後に3回目接種群としての追跡を打ち切り、4回目接種群に組み入れられた。

※3 解析対象者は60-69歳：接種群111,776人、対照群123,786人、70-79歳：接種群134,656人、対照群74,717人、80-100歳：接種群82,165人、対照群36,365人。

死亡者は60-69歳：接種群5人、対照群32人、70-79歳：接種群22人、対照群51人、80-100歳：接種群165人、対照群149人。

※4 社会人口統計関係（年齢、性別、人口区分、社会経済状況）及び併存疾患（糖尿病、COPD、喘息、慢性腎不全、肺がん、高血圧症、虚血性心疾患、慢性心不全、肥満、TIA・脳卒中の既往、喫煙）で調整したCox比例ハザードモデルにより分析。

1. Arbel, R., Serdjienko, R., Friger, M. et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. Nat Med (2022).

オミクロン株流行期において、60歳以上の者の4回目接種後、49-69日経過後の入院及び死亡予防効果は86.1%と保たれていたが、63-69日経過後の感染予防効果は29.2%に低下したとの未査読の研究結果がある。

2. 本日の論点：【3】新型コロナワクチンの4回目接種について (2) 4回目接種の有効性、安全性

新型コロナワクチンの4回目接種の有効性（感染予防効果、入院及び死亡予防効果）

オミクロン株流行期において、60歳以上の者の4回目接種後、49-69日経過後の入院及び死亡予防効果は86.1%と保たれていたが、63-69日経過後の感染予防効果は29.2%に低下したとの未査読の研究結果がある。

Gazit et al¹ (preprint, 2022)

研究内容：イスラエルの保険組織Maccabi Health Services^{※1}に加入している、60歳以上の者で、2022年1月1日時点で3回目接種から4か月以上が経過しており、オミクロン株流行期の2022年1月10日～3月13日の間に1回以上のPCR検査を受けた者を対象とした。同組織の全国データベースを使用し、ファイザー社ワクチンによる4回目接種を接種した者（4回接種群）と、接種していない者（3回接種群）で、新型コロナウイルス感染^{※2}予防効果と入院及び死亡予防効果を比較したテストネガティブデザインの症例対照研究。

結果：4回接種群27,876名と3回接種群69,623名で合計229,433回のPCR検査が解析^{※3}された。うち35,101例（15.3%）が陽性となり、574例（0.3%）が入院又は死亡した。

3回接種群と比較した4回接種群でのファイザー社ワクチンの有効性は以下の通り。

- 感染予防効果：
 - 4回目接種21～27日経過後に64.0% [62.0–65.9]
 - 4回目接種63～69日経過後に29.2% [17.7–39.1]
- 入院及び死亡予防効果：
 - 4回目接種28～48日経過後に73.8% [64.3–80.8]
 - 4回目接種49～69日経過後に86.1% [73.3–92.8]

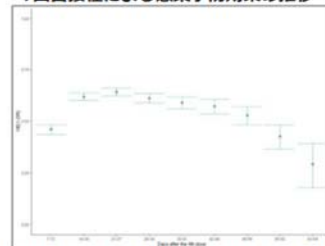
※1 イスラエルにおける4つのヘルスケア組織のひとつ。保険者機能と医療提供機能を兼ねており、250万人が加入している。

※2 新型コロナワクチン接種後7日以上経過した後にPCR検査陽性となった者を4回接種群における感染と定義。

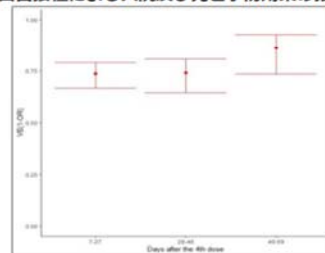
※3 複数回の検査を受けた者については、症例群では初めて陽性になった、又は入院した回、対照群では初めて陰性になった回が解析されている。

1. Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Relative Effectiveness of Four Doses Compared to Three Dose of the BNT162b2 Vaccine in Israel.

4回目接種による感染予防効果の推移



4回目接種による入院及び死亡予防効果の推移



イスラエルの18歳以上の医療従事者を対象とした前向き臨床研究では、オミクロン株流行下においてファイザー社又はモデルナ社ワクチン4回目接種の感染予防効果は、3回目接種と比較してそれぞれ30.0%及び10.8%であり、発症予防効果についてはそれぞれ43.1%及び31.4%であったとの未査読の研究報告がある。

2. 本日の論点：【3】新型コロナワクチンの4回目接種について
 (2) 4回目接種の有効性、安全性

第31回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
 (令和4年3月24日) 提出資料一部改変

新型コロナワクチンの4回目接種の有効性（感染予防効果、発症予防効果）

イスラエルの18歳以上の医療従事者を対象とした前向き臨床研究では、オミクロン株流行下においてファイザー社又はモデルナ社ワクチン4回目接種の感染予防効果は、3回目接種と比較してそれぞれ30.0%及び10.8%であり、発症予防効果についてはそれぞれ43.1%及び31.4%であったとの未査読の研究報告がある。

Gili Regev-Yochay et al¹ (NEJM correspondence, 2022)

研究内容：イスラエルのSheba Medical Centerにおいて実施中の、新型コロナウイルス感染の既往のない18歳以上の医療従事者を対象とした非ランダム化前向き臨床研究^{※1}。4か月以上にファイザー社ワクチン3回接種完了した者において、ファイザー社又はモデルナ社ワクチンを4回目接種した者（治療群）と4回目未接種の者（対照群）で感染予防効果及び発症予防効果^{※2}につき評価した^{※3} 中間報告。

結果：1050人（ファイザー社：154人、モデルナ社：120人未接種者：776人）が対象となった。

4回目接種群vs 4回目未接種群において

- 感染予防効果
 - ・ファイザー社接種群：30.0%[95%CI -8.8-55]
 - ・モデルナ社接種群：10.8%[-43-44]
- 発症予防効果
 - ・ファイザー社接種群：43.1%[6.6-65.4]
 - ・モデルナ社接種群：31.4%[-18.4-60.2]

著者らは、若い健康な医療従事者に対する4回目接種のベネフィットは限定的である可能性があるとしている。

本研究の留意点：ランダム化していない等の理由から潜在的なバイアスが生じている。また、ワクチン有効性を判断するには研究参加者が少ない。

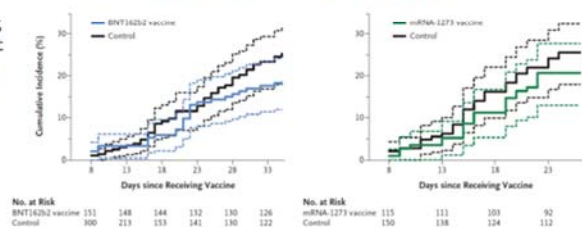
※1 研究期間はファイザー社ワクチン接種群：2021年12月27日から2022年6月26日（予定）
 モデルナ社ワクチン接種群：2022年1月5日から2022年7月4日（予定）

※2 新型コロナウイルス感染による症状である発熱、咳嗽、嗅覚障害等の症状

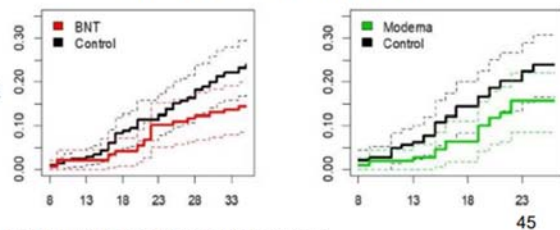
※3 年齢によるマッチングを行った。

1. Gili Regev-Yochay et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. NEJM. Published online March 16, 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202542

4回目未接種と比較した4回目接種の累積感染者率の推移
 (青：ファイザー社、緑：モデルナ社)



4回目未接種と比較した4回目接種の累積発症者率の推移
 (赤：ファイザー社、緑：モデルナ社)



https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2202542?query=featured_coronavirus

新型コロナウイルス感染の既往のない18歳以上の医療従事者を対象に、ファイザー社又はモデルナ社ワクチンを4回目接種した後の局所反応は80.3%、全身反応は48.5%であり、重大な副反応は認めなかったとの未査読の研究報告がある。

2. 本日の論点: 【3】新型コロナウイルスの4回目接種について
(2) 4回目接種の有効性、安全性

第31回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
(令和4年3月24日) 提出資料一部改変

新型コロナウイルスの4回目接種の安全性

新型コロナウイルス感染の既往のない18歳以上の医療従事者を対象に、ファイザー社又はモデルナ社ワクチンを4回目接種した後の局所反応は80.3%、全身反応は48.5%であり、重大な副反応は認めなかったとの未査読の研究報告がある。

Gili Regev-Yochay et al¹ (NEJM correspondence, 2022)

研究内容: イスラエルのSheba Medical Centerにおいて実施中の、新型コロナウイルス感染の既往のない18歳以上の医療従事者を対象とした非ランダム化前向き臨床研究^{※1}。4か月以上前にファイザー社ワクチン3回接種完了した者において、ファイザー社又はモデルナ社ワクチンを4回目接種した者のワクチン接種後の副反応の頻度について、接種後30分(急性反応)^{※2}、5、7、14、21日後に質問票により評価した中間報告。

結果: 274人(ファイザー社:154人、モデルナ社:120人)が対象となった。接種後21日目までの副反応頻度は以下の通りであった。

- 著者は、今回の調査範囲においては、大多数の被験者に軽度の全身又は局所反応が誘発されたものの、重大な副反応は認めなかったと言及している。

	ファイザー社、 <60歳	ファイザー社、 >60歳	モデルナ社、 <60歳	モデルナ社、 >60歳	合計
局所反応	88%(80.6-95.4)	69.6%(59.5-79.8)	83.6%(75.1-92.1)	80.9%(70-92)	80.3%(75.6-85)
全身反応	50.7%(39.4-62)	35.4%(24.9-46)	57.5%(46.2-68.9)	53.2%(38.9-67.5)	48.5%(42.6-54.5)
発熱>37.5度	10.7%(5.7-17.7)	3.8%(-0.4-8.0)	6.9%(1.1-12.6)	2.1%(-2.6-3)	6.6%(3.6-9.5)
倦怠感	33.3%(22.7-44)	21.5%(12.5-30.6)	42.5%(31.1-53.8)	38.3%(24.4-52.2)	33.2%(27.6-38.8)
筋肉痛	28%(17.8-38.2)	12.7%(5.3-20)	31.5%(20.9-42.2)	27.7%(14.9-40.4)	24.5%(19.4-29.6)
リンパ節腫脹	9.3%(2.8-15.9)	1.3%(-1.2-3.7)	5.5%(0.3-10.7)	2.1%(-2.6-2)	4.7%(2.2-7.3)
頭痛	28%(17.8-38.2)	16.5%(8.3-24.6)	23.3%(13.6-33)	17.0%(6.3-27.8)	21.5%(16.7-26.4)
関節痛	9.3%(2.8-15.9)	7.6%(1.8-13.4)	8.2%(1.9-14.5)	8.5%(0.5-16.5)	8.4%(5.1-11.7)
知覚障害	2.7%(-1.6-3)	1.3%(-1.2-3.7)	1.4%(-1.3-4.0)	0%(0-0)	1.5%(0.0-2.9)
アレルギー反応	1.3%(-1.3-3.9)	1.3%(-1.2-3.7)	0%(0-0)	2.1%(-2.6-3)	1.0%(-0.1-2.3)

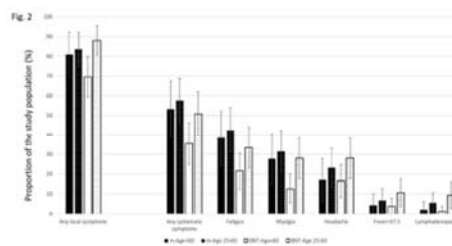
本研究の留意点: ランダム化していない等の理由から潜在的なバイアスが生じている。

※1 研究期間はファイザー社ワクチン接種群:2021年12月27日から2022年6月26日(予定)、モデルナ社ワクチン接種群:2022年1月5日から2022年7月4日(予定)

※2 急性反応は医師又は看護婦によって確認された。

1. Gili Regev-Yochay et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. NEJM. Published online March 16, 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202542

ファイザー社又はモデルナ社ワクチンの4回目接種後の局所反応と全身反応
左から順にモデルナ社:>60歳、25-60歳、ファイザー社:>60歳、25-60歳



厚労省の考え方としましては、上記資料の 50p の一部に、下記のようにありました。

2. 4 回目接種の有効性、安全性について

*

査読済み論文がまだ限定的であるが、オミクロン株流行下において、60 歳以上の者におけるファイザー社ワクチンの（4 回目未接種者に対する）4 回目接種の重症化予防効果は 6 週間減衰しなかったと報告されており、死亡予防効果が得られることを示唆する研究報告もある。一方、感染予防効果は短期間しか持続しなかったと報告されている。

*

未査読の報告ではあるが、18 歳以上を対象とした臨床研究により、4 回目接種後により、大多数の被験者に軽度の全身又は局所反応が誘発されたものの、重大な副反応は認めなかったとの報告がある。