

コミナティ筋注、スパイクバックス筋注の4回目接種について

1. 経緯

本邦では、ファイザー株式会社の新型コロナウイルスワクチン（コミナティ筋注）（以下「コミナティ」という。）及び武田薬品工業株式会社が製造販売するモデルナ社の新型コロナウイルスワクチン（スパイクバックス筋注）（以下「スパイクバックス」という。）について、それぞれ2021年11月11日及び同年12月16日に追加接種の用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認がなされている。

現在、オミクロン株による感染拡大を背景として、複数の国で新型コロナウイルスワクチンの4回目接種が開始されている。例えばイスラエルでは、2022年1月2日に、3回目接種から4ヵ月以上を経過した60歳以上、18歳以上のハイリスク集団、医療従事者等を対象にコミナティ筋注による4回目接種が承認された。米国では、2022年3月29日にコミナティ及びスパイクバックスについて緊急使用許可が改定され、1回目の追加接種から4ヵ月以上を経過した50歳以上の者又は免疫不全者（コミナティは12歳以上、スパイクバックスは18歳以上）に対して2回目の追加接種をすることができるとされた。また、2022年4月11日、欧州医薬品庁（EMA）及び欧州疾病予防管理センター（ECDC）は共同で、重篤なCOVID-19リスクが高いと考えられる80歳以上の者を対象に、コミナティ及びスパイクバックスの4回目接種を行うこと、60～79歳の者については今後の感染状況の変化等によっては必要となる可能性が生じることについて合意した。

2. 諸外国における3回目接種後の有効性の推移に係る研究結果等

2.1 米国における症例対照研究（Nat Med 2022; doi: 10.1038/s41591-022-01753-y）

米国の保険会社KPSC（Kaiser Permanente Southern California）の電子健康記録データを用いて、スパイクバックスの初回免疫又は追加接種（3回目接種）のデルタ株又はオミクロン株に対する有効性について検討することを目的としたテストネガティブデザインの症例対照研究が実施された。本研究の対象者は、2021年12月6日から同月31日までの間にSARS-CoV-2検査を受けた18歳以上の者のうち、1年以上前からKPSCに加入している者とされた。検査陽性者がケース、検査陰性者がコントロールとされ、ケースとコントロールは性別、年齢層、人種／民族、検体採取日によりマッチングされた。ワクチン有効率（Vaccine Effectiveness、以下「VE」という。）は（1－オッズ比）×100（％）（オッズ比はワクチン非接種者でのSARS-CoV-2検査陽性率に対するワクチン接種者でのSARS-CoV-2検査陽性率の比）で計算された。感染のオッズ比は、過去のSARS-CoV-2検査歴、予防医療の有無、外来受診数、チャールソン併存疾患指数（Charlson Comorbidity Score）、肥満（BMI30以上）の有無、フレイル指数、検査の種類、免疫不全状態の有無、過去のSARS-CoV-2感染歴で、入院のオッズ比は過去の検査歴、予防医療の有無、チャールソン併存疾患指数、肥満、免疫不全状態の有無、過去のSARS-CoV-2感染歴で調整された（条件付き多変量ロジスティック回帰モデル）。

3回目接種後のデルタ株感染に対するVE [95%信頼区間] は94.5 [92.9, 95.7] %、オミクロン株感染に対するVEは70.0 [68.0, 71.9] %であった。3回目接種からの期間別（14～60日及び61

日以上) では、デルタ株感染に対する VE は 93.7 [92.2, 94.9] %及び 86.0 [78.1, 91.1] %であり、オミクロン株感染に対する VE は 71.6 [69.7, 73.4] %及び 47.4 [40.5, 53.5] %であった。

一方、3 回目接種後の入院に対する VE は、デルタ株では 99.7 [96.5, 100.0] %、オミクロン株では 99.2 [76.3, 100.0] %であり、いずれの株に対しても維持されていた。

2.2 英国における症例対照研究 (N Engl J Med 2022; doi: 10.1056/NEJMoa2119451)

コミナティ、スパイクバックス及びバキスゼブリア筋注 (以下「バキスゼブリア」という。) の追加接種 (3 回目接種) による有効性について検討することを目的としたテストネガティブデザインの研究が実施された。本研究では、2021 年 11 月 27 日から 2022 年 1 月 12 日までの間に検査を受けた 2,266,549 例が対象^{1,2)}とされ、そのうち検査陰性が 1,572,621 例、デルタ株感染例 204,154 例、オミクロン株感染例 886,774 例であった。

VE は $(1 - \text{オッズ比}) \times 100$ (%) (オッズ比はワクチン非接種者での SARS-CoV-2 検査陽性率に対するワクチン接種者での SARS-CoV-2 検査陽性率の比) で計算され、オッズ比は年齢層、性別、貧困度合い (index of multiple deprivation)、人種、海外渡航歴、地域、検査日、医療又は福祉事業者、基礎疾患、重症化因子、感染歴で調整された (多変量ロジスティック回帰モデル)。

コミナティ 2 回目接種後 2~4 週におけるデルタ株による症候性 COVID-19 に対する VE は 90.9 [89.6, 92.0] %であり、25 週以降では 62.7 [61.6, 63.7] %であった。一方、オミクロン株による症候性 COVID-19 に対する VE は 2 回目接種後 2~4 週では 65.5 [63.9, 67.0] %であり、25 週以降では 8.8 [7.0, 10.5] %であった。コミナティ 2 回接種済みの者に対してコミナティ又はスパイクバックス追加接種後のオミクロン株による症候性 COVID-19 に対する VE [95%信頼区間] は、コミナティ追加接種後 2~4 週では 67.2 [66.5, 67.8] %、5~9 週では 55.0 [54.2, 55.8] %、10 週以降では 45.7 [44.7, 46.7] %であり、スパイクバックス追加接種後 2~4 週では 73.9 [73.1, 74.6] %、5~9 週では 64.4 [62.6, 66.1] %であった (10 週以降は症例数が限られるため VE は未算出)。

スパイクバックス 2 回目接種後 2~4 週におけるデルタ株による症候性 COVID-19 に対する VE は 94.5 [90.5, 96.9] %、25 週以降では 80.4 [67.3, 88.2] %であった。一方、オミクロン株による症候性 COVID-19 に対する VE は 2 回目接種後 2~4 週では 75.1 [70.8, 78.7] %、25 週以降では 14.9 [3.9, 24.7] %であった。スパイクバックス 2 回接種済みの者に対してコミナティ又はスパイクバックスを追加接種後のオミクロン株による症候性 COVID-19 に対する VE は、コミナティ追加接種後 2~4 週では 64.9 [62.3, 67.3] %であり、スパイクバックス追加接種後 2~4 週では 66.3 [63.7, 68.8] %であった (いずれも 5 週以降は症例数が限られるため VE は未算出)。

¹⁾ 前回の陰性結果から 7 日以内の陰性結果及び症状発現日が前回の症状発現後の陰性結果後 10 日以内の陰性結果は、同一エピソードである可能性が高いため除外された。陽性結果前 21 日以内の陰性結果も、偽陰性である可能性が高いため除外された。検査陽性後 90 日以内の陽性結果又は陰性結果も除外された。検査陽性後 14 日以内に検査陽性結果がある場合、PCR 検査による検査又は症状に伴う検査が優先された。複数の陰性結果がある場合には、うち一つをランダムに選択された。検査は症状発現から 10 日以内のものに限定された。

²⁾ 追加接種は 2021 年 9 月 13 日以降に 2 回目接種から 175 日経過してから接種した場合が対象とされた。初回免疫を混合接種としていた場合や、19 日未満の間隔で接種していた場合は除外された。

3. 諸外国における4回目接種に係る研究結果等

3.1 イスラエルにおけるコホート研究 (N Engl J Med 2022; doi: 10.1056/NEJMa2201570)

イスラエル保健省のデータベースを用いて、60歳以上の者に対するコミナティ4回目接種の有効性を検討することを目的としたコホート研究が実施された。本研究では2022年1月10日から同年3月2日までの間におけるSARS-CoV-2感染（抗原検査又はPCR検査のいずれかで陽性）又は同年2月18日までの間における重症COVID-19³⁾の発生率について、同年3月2日時点で3回目接種から4ヵ月以上が経過していた60歳以上の者を対象として検討された。本研究の適格基準に該当した1,252,331例のうち、4回目接種者は623,355例、4回目未接種者は628,976例であった。4回目接種者は接種後の経過週数ごとにグループに分けられ、主な評価対象は4回目接種後8日以上経過した者とされ、コミナティ3回接種者と比較された。SARS-CoV-2感染又は重症COVID-19の発生率は、年齢層（60～69歳／70～79歳／80歳以上）、性別等、宗派人口統計学的特性（ユダヤ人／アラブ人／超正統派ユダヤ人）、暦日で調整された（多変量ポアソン回帰モデル）。

4回接種者でのSARS-CoV-2感染発生率に対する3回接種者でのSARS-CoV-2感染発生率の比[95%信頼区間]は、4回目接種2週目で1.5 [1.5, 1.6]、3週目で2.1 [2.0, 2.1]、4週目で2.0 [1.9, 2.1]、5週目で1.7 [1.6, 1.7]、6週目で1.5 [1.4, 1.6]、7週目で1.2 [1.2, 1.3]、8週目で1.1 [1.0, 1.2]であった。

4回接種者での重症COVID-19発生率に対する3回接種者での重症COVID-19発生率の比[95%信頼区間]は、4回目接種2週目で2.4 [2.0, 2.9]、3週目で2.9 [2.3, 3.6]、4週目で3.5 [2.7, 4.6]、5週目で3.4 [2.5, 4.7]、6週目で4.3 [2.6, 7.1]であった。

著者らは、本研究結果から、4回目接種は4ヵ月以上前の3回目接種と比較して、オミクロン株に対する追加的な感染予防効果及び重症化予防効果が示唆されたこと、4回目接種による感染予防効果は接種4週目を以降低下した一方、重症化予防効果は接種6週目まで持続していることを述べている。

3.2 イスラエルにおける臨床研究 (N Engl J Med 2022; doi: 10.1056/NEJMc2202542)

イスラエルの医療機関 Sheba Medical Center において、18歳以上の者に対するコミナティ又はスパイクバックスの4回目接種後の免疫原性及び安全性を検討することを目的とした非ランダム化オープンラベル試験が実施された。対象者は、Sheba COVID-19 コホート研究に組み入れられた医療従事者のうち、コミナティ3回目接種から4ヵ月以上が経過しており、かつ過去2ヵ月以内の血清IgG抗体価が700BAU以下の者とされ、SARS-Cov-2既感染者は除外された。

本研究の適格基準に適合した1,050例のうち、4回目接種として154例にコミナティが、120例にスパイクバックスが接種された。なお、コミナティは2022年1月3日から、スパイクバックスは同年1月10日からそれぞれ4回目接種が開始された。コミナティ又はスパイクバックスの4回目接種者と、それぞれ年齢、性別、3回目接種からの期間、血清学的状態によってマッチングされた4回目未接種者（コミナティ3回接種者）がコントロールとして設定された。

³⁾ 重症化COVID-19はNIHの定義である安静時呼吸数が30回/分以上、酸素飽和度(SpO₂)が94%未満、動脈血酸素分圧と吸入気酸素濃度の比(PaO₂/FiO₂)が300未満のいずれかと定義された。

コミナティ又はスパイクバックスの4回目接種1週間後、2週間及び3週間後の各時点における野生株に対する中和抗体価（GMT）は、コミナティでは2,801、3,788及び3,501、スパイクバックスでは3,424、5,192及び3,510であり、4回目接種3週間後の抗体価は4回目接種2週間後の抗体価よりも低値を示したものの、各測定値はいずれもコミナティ3回目接種4週間後の抗体価（2,629）よりも高い値を示した。また、オミクロン株に対する中和抗体価の上昇も確認された。

また、探索的な検討としてコミナティ又はスパイクバックスの4回目接種後のSARS-CoV-2感染に係るワクチン有効率（VE：Vaccine Efficacy）が算出された。VEは暦日、年齢層を共変量とした多変量ポアソン回帰モデルによって算出された。4回目接種によるVE [95%信頼区間] は、コミナティで30.0 [-8.8, 55] %、スパイクバックスで10.8 [-43, 44] %であった。また、症候性COVID-19に係るVE [95%信頼区間] はそれぞれ43.1 [6.6, 65.4] %、31.4 [-18.4, 60.2] %であった。

安全性について、局所反応及び全身反応の発現状況は表1のとおりであった。

表1 特定有害事象の発現状況

	コミナティ (<60歳) (N=75)	コミナティ (>60歳) (N=79)	スパイクバック ス (<60歳) (N=73)	スパイクバック クス (>60歳) (N=47)	合計 (N=274)
発現例数 (%)					
局所反応 (全体)	66 (88)	55 (69.6)	61 (83.6)	38 (80.9)	220 (80.3)
▶ 軽度	40 (53.3)	32 (40.5)	33 (45.2)	25 (53.2)	130 (47.5)
▶ 中等度	17 (22.7)	12 (15.2)	16 (21.9)	7 (14.9)	52 (19)
▶ 重度	3 (4)	3 (3.8)	7 (9.6)	4 (8.5)	17 (6.2)
紅斑/発赤	6 (8)	3 (3.8)	8 (11)	5 (10.6)	22 (8.0)
硬結/腫脹	10 (13.3)	6 (7.6)	10 (13.7)	7 (14.9)	33 (12.0)
疼痛/圧痛	64 (85.3)	54 (68.4)	61 (83.6)	37 (78.7)	216 (78.8)
全身反応 (全体)	38 (50.7)	28 (35.4)	42 (57.5)	25 (53.2)	133 (48.5)
▶ 軽度	17 (22.7)	9 (11.4)	18 (24.7)	12 (25.5)	21 (7.7)
▶ 中等度	9 (12)	5 (6.3)	14 (19.2)	5 (10.6)	10 (3.6)
▶ 重度	7 (9.3)	6 (7.6)	3 (4.1)	2 (4.3)	8 (2.9)
発熱 (37.5°C超)	8 (10.7)	3 (3.8)	5 (6.9)	1 (2.1)	18 (6.6)
疲労	25 (33.3)	17 (21.5)	31 (42.5)	18 (38.3)	91 (33.2)
筋肉痛	21 (28)	10 (12.7)	23 (31.5)	13 (27.7)	67 (24.5)
リンパ節腫脹	7 (9.3)	1 (1.3)	4 (5.5)	1 (2.1)	13 (4.7)
頭痛	21 (28)	13 (16.5)	17 (23.3)	8 (17.0)	59 (21.5)
関節痛	7 (9.3)	6 (7.6)	6 (8.2)	4 (8.5)	23 (8.4)
異常感覚	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	4 (1.5)
アレルギー反応	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (2.1)	3 (1.0)
持続期間 中央値 [最小値, 最大値] (日)					
局所反応 (全体)	1 [0, 7]	1 [0, 10]	2 [0, 30]	2 [0, 5]	2 [0, 30]
全身反応 (全体)	0 [0, 14]	0 [0, 10]	1 [0, 24]	1 [0, 9]	0 [0, 24]
発熱 (37.5°C超)	1 [0, 5]	1 [0, 3]	1.5 [0, 2]	1 [0, 2]	1 [0, 5]
疲労	2 [0, 14]	2 [0, 6]	2 [1, 24]	1 [0, 5]	2 [0, 24]
筋肉痛	2 [0, 14]	2 [0, 5]	2 [1, 4]	2 [0, 2]	2 [0, 14]
リンパ節腫脹	3.5 [0, 6]	0 [0, 2]	2 [0, 7]	0 [0, 3]	1.5 [0, 7]
頭痛	3 [0, 14]	1 [0, 7]	1.8 [0, 24]	2 [0, 7]	2 [0, 24]
関節痛	2 [0, 14]	2 [0, 10]	2 [1, 24]	1.5 [0, 2]	2 [0, 24]
異常感覚	7 [0.1, 14]	0 [0, 1]	0.5 [0, 1]	—	0 [0, 14]
アレルギー反応による欠勤	1 [1, 5]	1 [1, 2]	—	2 [1, 7]	1 [1, 7]

N Engl J Med 2022; doi: 10.1056/NEJMc2202542 Supplementary Table S4 (一部改変)

著者らは、本研究の結果、mRNA ワクチンの4回目接種により抗体価の回復が示唆されたこと、感染予防効果については健康な若年医療従事者に対する効果は限定的である可能性があることを述べている。

3.3 イスラエルにおける症例対照研究 (medRxiv 2022; doi: 10.1101/2022.03.24.22272835)

イスラエルの保険会社 Maccabi Healthcare Services (MHS) のデータベースを用いて、60歳以上の者に対するコミナティ4回目接種の有効性を検討することを目的としたテストネガティブデザインの研究が実施された。対象は、60歳以上の全てのMHSメンバーのうち、2022年1月3日時点で4回目接種の資格を有する者(2022年1月1日時点で3回目接種から4ヵ月以上が

経過している者)とされ、研究開始以前に SARS-CoV-2 PCR 検査陽性であった者、パンデミック時の COVID-19 関連の治療歴が不完全である可能性がある者は除外された。本研究では、2022 年 1 月 10 日から同年 3 月 13 日までの間における SARS-CoV-2 感染 (コミナティ接種後 7 日以上経過後の PCR 検査陽性)、又は重症 COVID-19 (COVID-19 に関連した入院又は死亡) がケース (症例) とされ、コントロールは PCR 検査陰性の者とされた。各アウトカムに対して、性別、地域 (geographical statistical area)、検査を受けた週、3 回目接種を受けた月、住環境によりケースに対してコントロールを 1:1 でマッチングさせたマッチング解析と、1 人に対してケースとなる前の複数回の PCR 検査陰性もコントロールとして使用しマッチングを行わない解析が行われた。

ワクチン有効率 (VE) は $(1 - \text{オッズ比}) \times 100 (\%)$ (オッズ比は 4 回目未接種者 (コミナティ 3 回接種者) に対する、4 回目接種者での SARS-CoV-2 検査陽性率の比又は重症 COVID-19 発症率の比) で算出された。オッズ比は、マッチング解析では年齢 (70 歳未満/以上)、基礎疾患 (肥満、心血管疾患、糖尿病、高血圧、慢性腎臓病、COPD、免疫抑制状態)、過去の PCR 検査の回数で調整され (条件付き多変量ロジスティック回帰モデル)、マッチングを行わない解析では、マッチング解析と同一のパラメーター (年齢、基礎疾患、過去の PCR 検査の回数)、及び性別、社会経済状況、検査を受けた週、3 回目接種の月、住環境で調整された (Generalized Estimating Equation を用いたロジスティック回帰モデル)。

本研究に適切しており、かつ研究期間中に少なくとも 1 回の PCR 検査を受けた 60 歳以上の者 97,499 例のうち、27,876 例が 4 回目接種者、69,623 例が 3 回目接種者であった。マッチング解析では、25,536 の PCR 検査陽性がケースとされ、及びそれに対応する同数のコントロールが解析対象とされた。マッチングを行わない解析には、35,101 の PCR 検査陽性を含む 229,433 件の PCR 検査結果が含まれた。

マッチング解析では、4 回目接種からの経過日数別の感染に対する VE [95%信頼区間] は、7~13 日で 56.05 [53.41, 58.53] %、14~20 日で 64.29 [61.73, 66.68] %であったが、その後徐々に低下し、63~69 日で 27.08 [4.24, 44.47] %であった。重症 COVID-19 に対する VE [95%信頼区間] は、7~27 日で 82.5 [70.48, 89.59] %、28~48 日で 70.3% [37.37, 85.9] %、49~69 日で 87.1 [0, 98.36] %であった。

マッチングを行わない解析では、4 回目接種からの経過日数別の感染に対する VE [95%信頼区間] は、7~13 日で 45.97 [43.66, 48.19] %、14~20 日で 61.79 [59.89, 63.6] %であったが、その後徐々に低下し、63~69 日では 29.20 [17.74%, 39.07] %であった。重症 COVID-19 に対する VE [95%信頼区間] は、7~27 日で 73.4 [66.46, 78.97] %、28~48 日で 73.8 [64.26, 80.82] %、49~69 日で 86.1 [73.3, 92.77] %であった。

著者らは、本研究結果から、コミナティ 4 回目接種によって追加的な感染予防効果と重症化予防効果が得られるが、感染予防効果は比較的早期に低下することが示唆されたと述べている。

3.4 イスラエルにおけるコホート研究 (Research Square 2022; doi: 10.21203/rs.3.rs-1478439/v1)

イスラエルの保険会社 Clalit Health Services (CHS) のデータベースを用いて、60~100 歳の者に対するコミナティ 4 回目接種の有効性を検討することを目的としたコホート研究が実施された。

対象は、60～100歳の全てのCHSメンバーのうち、研究開始時点で4回目接種の資格を有する者とされ、SARS-CoV-2既感染者、3回目接種から4ヵ月経過していない者、研究開始前に4回目接種を受けた者等は除外することとされた。本研究では、2022年1月10日から同年2月20日におけるCOVID-19に関連する死亡について、4回目接種者での3回目接種者に対するハザード比(HR)が検討された。HRは、人口統計学的特性(ユダヤ人/アラブ人/超正統派ユダヤ人)及び併存疾患によって調整された(多変量Cox比例ハザードモデル)。

本研究に適格した563,465例のうち、4回目接種者は328,597例、3回目接種者は234,868例であった。3回目接種者に対する4回目接種者のCOVID-19に関連する死亡に係る調整後HR[95%信頼区間]は0.22 [0.17, 0.28]であった。年齢層別のサブグループ解析の結果は、60～69歳では0.16 [0.06, 0.41]、70～79歳では0.28 [0.17, 0.46]、80～100歳では0.20 [0.15, 0.27]であった。

著者らは、本研究結果から、コミナティ4回目接種によって死亡予防効果が得られることが示唆されたと述べている。

3.5 イスラエル保健省における製造販売後安全性データ (2022年3月29日時点)⁴⁾

イスラエルでは、イスラエル保健省によってワクチン接種後の事象が自発報告として収集されるとともに、イスラエル保健省が指定した心筋炎等の有害事象は全例登録することとされている。

2022年3月29日時点で、イスラエルでは4回目接種分として753,156回(うちコミナティが752,473回、スパイクバックスが602回、バキスゼブリアが81回)の新型コロナウイルスワクチンが接種されている。当該時点における4回目接種後30日以内の有害事象の報告として、全身反応352件、局所反応71件、神経学的事象14件、アレルギー反応・アナフィラキシー2件、心房細動、心筋炎疑い及び肝酵素上昇各1件であった。また、重篤な有害事象12件(心膜炎4件、腎不全増悪、死亡、肺炎、脳卒中、心筋炎、心筋梗塞、急性腎不全及び痙攣発作各1件)が報告された。有害事象報告はすべてコミナティの4回目接種例からの報告であった。4回目接種後に登録された心筋炎(疑い含む)2件はいずれも女性(1件は50～54歳、もう1件は70～74歳)であった。

以上

⁴⁾ <https://www.fda.gov/media/157492/download> (最終確認日: 2022年4月21日)