

2024年 5月29日(水)

今後の透析患者の 新型コロナウイルスワクチン戦略を考える



演者

慶應義塾大学医学部感染症学 臨床感染症センター 専任講師

吉藤 歩 先生



ご使用にあたっては最新の電子添文をご参照ください

2020年の初めに新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の第1波が始まり、2023年5月8日までに8回の感染拡大の波が繰り返されました¹⁾。その後は、COVID-19の感染症法上の位置づけが2類相当から5類に引き下げられ、COVID-19患者の全数把握は終了し、定点把握へ変更となりました²⁾。しかし、5類に移行してからも、第9波、第10波を認め、今また感染者数が増加の兆しを見せています。

透析患者のCOVID-19による重症化リスク

透析患者には、65歳以上の高齢者が多く、慢性腎臓病の併発疾患として、糖尿病、高血圧、脂質異常症を抱える患者が多くいます。こうした患者背景は、COVID-19の主な重症化のリスク因子として知られていることから、透析患者はCOVID-19に対するリスクが高い集団であることがうかがえます³⁾。

COVID-19の重症化に影響するリスク因子ごとの重症度及び致死率の分布を、入院時非重症例と入院時重症例で調査した国内のコホート研究があります。これによると、腎疾患患者・透析患者では、入院時に非重症であったとしても重症化（ECMOや人工呼吸器を必要とする状態）しやすいことがわかっています（図1左）⁴⁾。また、入院時重症例に関しては、十分な治療を行ったとしても、致死率が高く、他のリスク因子（肥満、喘息、高血圧、糖尿病など）を持つ患者群と比べても、その割合が高いことが報告されています（図1右）⁴⁾。

COVID-19は、様々な合併症を引き起こす可能性があり、それらが死亡に繋がる場合もあります。具体的には、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や緑膿菌などによる二次性肺炎、気胸や急性呼吸窮迫症候群（ARDS）などの呼吸器疾患、心血管疾患、脳卒中、ステロイドの使用による上部消化管出血などの合併症が知られています⁵⁾。

こうしたCOVID-19による合併症への影響を踏まえ、透析患者のCOVID-19重症化予防には、発症早期で抗ウイルス薬を使用すること、中等症Ⅱ以上においてはステロイドをはじめとする免疫抑制薬や免疫調整薬を適切に使用することが重要ですが、SARS-CoV-2による感染症の予防に対してはやはりワクチン接種が重要です。

透析患者に対する新型コロナウイルスワクチンの効果

透析患者における新型コロナウイルスに対する今後のワクチン戦略を考える上で、これまでの初回接種から5回目接種に至るまでのデータを振り返りたいと思います。日本透析医学会の感染対策委員会としては、透析患者に対するワクチン接種に関する研究は、非常に重要なプロジェクトであると考えています。我々は、透析患者における新型コロナウイルスワクチン接種後の免疫応答を評価し非透析患者と比較することで、透析患者の新型コロナウイルス感染症予防効果について検討することを目的とした臨床研究を実施しました⁶⁾。

本研究では、COVID-19に罹患歴がなく、ワクチン未接種でBNT162b2ワクチン接種を希望している30～90歳代の血液透析患者206名（HD群）を対象としました。また、非透析群には、「COVID-19に罹患歴がない」、「ワクチン未接種で接

図1 重症化のリスク因子に関するコホート研究

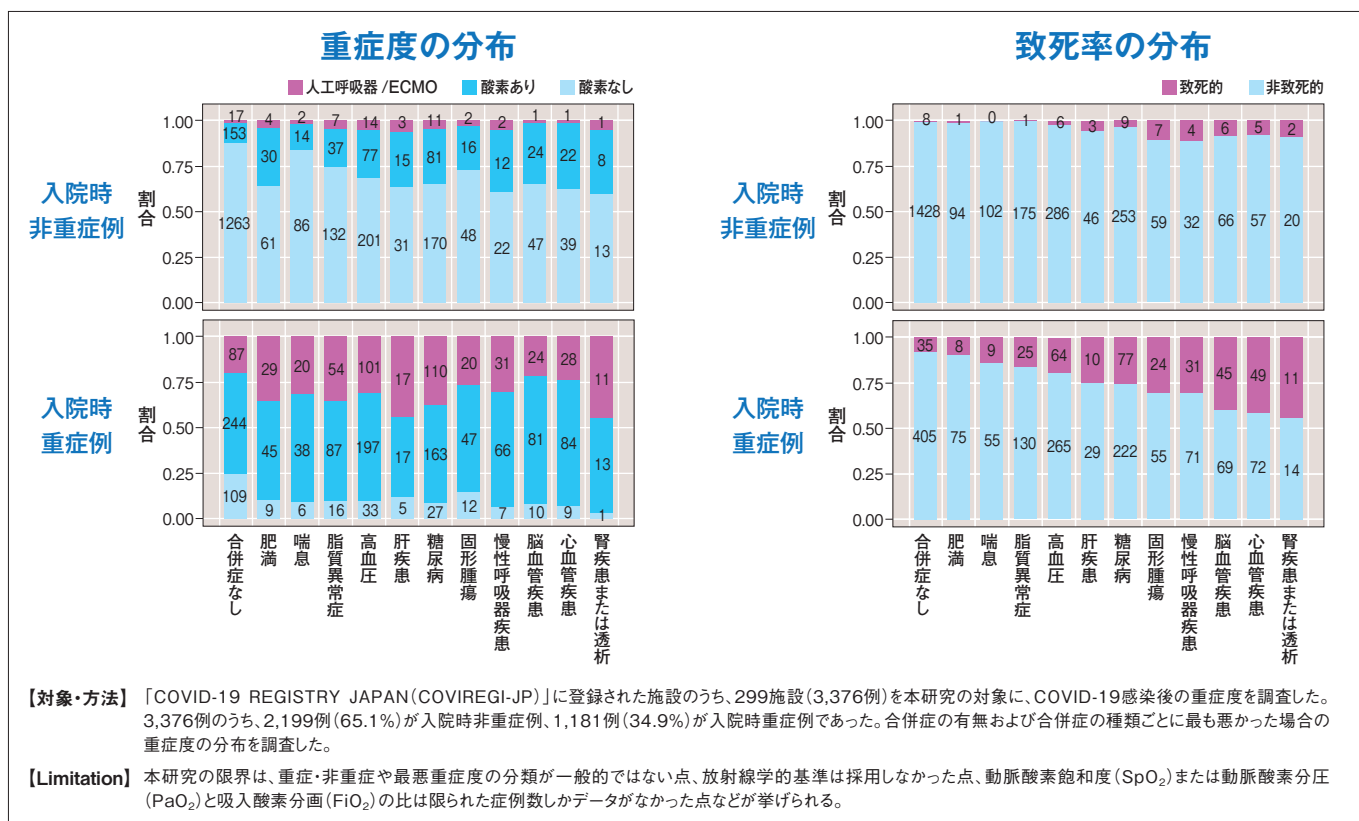


表1 抗体値に影響を与える因子に関する多変量解析

非透析群					血液透析群				
2回目接種2週間後（多変量回帰分析）					2回目接種2週間後（ステップワイズ回帰分析）				
変数	推定値	標準偏差	p値	分散拡大係数	変数	推定値	標準偏差	p値	分散拡大係数
年齢	-0.01	0.01	0.15	1.18	年齢	-0.02	0.01	0.005	1.00
糖尿病	-0.20	0.12	0.10	1.05	糖尿病	-0.26	0.12	0.04	1.02
慢性閉塞性肺疾患	0.32	0.19	0.09	1.02	慢性閉塞性肺疾患	0.32	0.16	0.05	1.02
血清尿素窒素	-0.02	0.02	0.27	1.20					
脳血管疾患	-0.30	0.23	0.19	1.02					

2回目接種2週間後（多変量回帰分析）					2回目接種2週間後（ステップワイズ回帰分析）				
変数	推定値	標準偏差	p値	分散拡大係数	変数	推定値	標準偏差	p値	分散拡大係数
透析時間	0.41	0.20	0.04	1.09	透析時間	0.57	0.18	0.002	1.00
年齢	-0.01	0.01	0.26	1.10	高血圧	0.11	0.07	0.11	1.03
BMI	0.02	0.02	0.22	1.08	慢性閉塞性肺疾患	0.21	0.14	0.14	1.04
高血圧	0.10	0.07	0.14	1.05					
心血管疾患	-0.09	0.09	0.29	1.11					
慢性閉塞性肺疾患	0.21	0.14	0.14	1.06					
血清尿素窒素	-0.004	0.004	0.41	1.08					
IgG	0.0002	0.0002	0.31	1.12					

【対象・方法】 本研究では国内の10施設(123例)が非透析群、7施設(206例)が血液透析群として参加し、前向き多施設共同研究としてBNT162b2接種後抗S1抗体価を調査した。2回目接種2週後の抗S1抗体価および2週後から3ヵ月後までの減少率をsinh-arcsinh(SHASH)変換により正規分布に近似し、背景、併存疾患、検査データを説明変数として単変量解析を行った。次に、その単変量解析でp値が0.25未満の因子のみを抽出し、ステップワイズ回帰分析(最小AIC)を行い、多変量回帰分析を行った。有意差は $p<0.05$ とした。

【Limitation】 本研究の限界は、対照群は老人ホームの入所者と病院の外来患者で構成されている点、2回目のワクチン接種後3ヵ月以内に無症候性感染した症例は除外できなかった点、血液透析患者、特に高齢者では非透析群と比較して抗体価の上昇速度が遅く、2回目のワクチン接種後2週間では抗体価のピークを正確に評価できない可能性がある点などが挙げられる。

Yoshifuji A, et al. Ren Replace Ther. 2022; 8(1): 39. より改変
Copyright © The Author(s) 2022. Licensed under CC BY 4.0.
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

種を希望している」、「eGFR45mL/分/1.73m²未満」、「1年以内の悪性腫瘍の治療歴のない人」を組み入れ基準とし、HD群に年齢・性別をマッチさせた123名を対象としました。

両群の抗体値(抗SARS-CoV-2 IgG)を1回目のワクチン接種前、2回目の接種前、2回目接種2週間後、2回目接種3ヵ月後と比較したところ、2回目接種2週間後($p=0.0002$)、2回目接種3ヵ月後($p=0.045$)では、HD群において有意に低い抗体値が示されました⁶⁾。また、

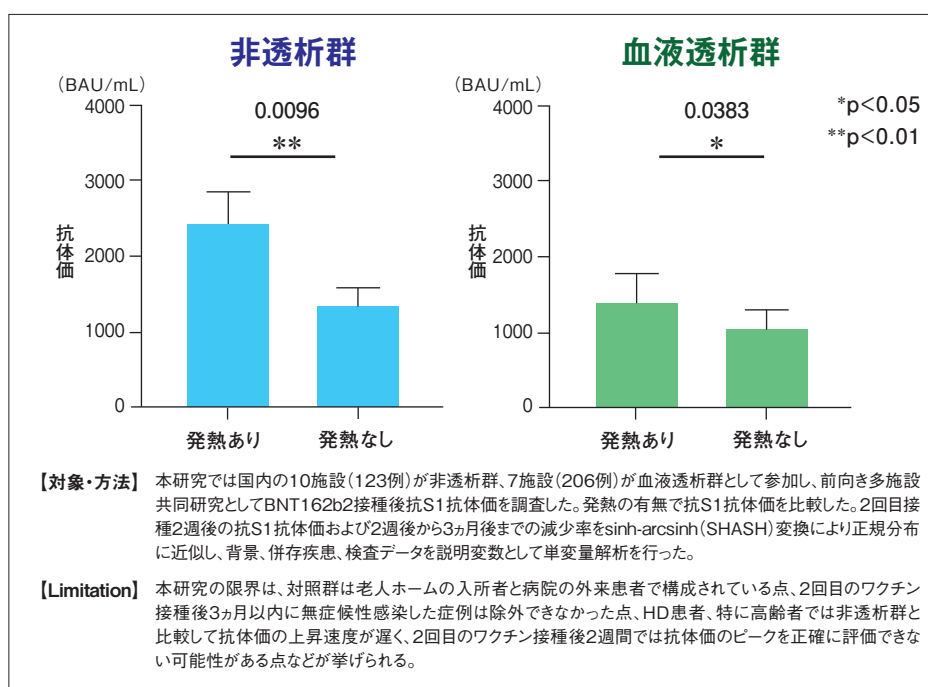
HD群では非透析群と比較して、1回目接種後のNon-responderの割合が有意に高く($p=0.0082$)、非透析群・HD群共に1回のワクチンで抗体値が上昇しなかった人は2回目接種2週間後の値が有意に低いことが確認されました($p=0.0001$)⁶⁾。

我々はさらに、抗体値に影響を与える因子についても多変量解析を用いて調査しました。抗体値の最大値について解析した結果、非透析群では、年齢($p=0.005$)と糖尿病($p=0.04$)が有意に抗体値へ影響を与える因子となり、HD群では、透析時間($p=0.002$)が有意に抗体値に影響を与える因子となることを確認されました(表1)⁶⁾。

本研究では、ワクチン1回目・2回目接種後の副反応についても調査を行いました。局所の副反応に関して

は、非透析群とHD群で発生率に有意差は認められませんでした。全身性の副反応に関しては、2回目接種時にHD群で発熱($p=0.039$)・嘔気($p=0.020$)の発生率が有意に高いことが確認されています⁶⁾。また、非透析群($p=0.0096$)とHD群($p=0.0383$)のいずれにおいても、発熱した場合に抗体値が有意に高くなり(図2)、全身性の副反応が強い方が、抗体値は上昇しやすいことが示唆されました⁶⁾。

図2 副反応と抗体値との関連



Yoshifuji A, et al. Ren Replace Ther. 2022; 8(1): 39. より改変
Copyright © The Author(s) 2022. Licensed under CC BY 4.0.
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

透析患者の新型コロナウイルスワクチンの追加接種の意義

ワクチンの感染予防効果は時間と共に低下することが知られており、ワクチン接種後6ヵ月時点で17.3%まで低下することが報告されています⁷⁾。さらに、ワクチンの重症化予防効果に関しても、ワクチン接種から6ヵ月を超えると低下を示すことが報告されており⁷⁾、3回目の追加接種（ブースター接種）が重要視されるようになりました。

オミクロン株に対するワクチンの効果を調査したイギリスの研究では、ブースター接種から10週以上経過時点で83%（95%信頼区間：78-87）の入院予防効果が認められています⁸⁾。しかし、オミクロン株は、3回目のワクチン接種を行ったとしても、ある一定の割合で感染することが報告されており⁹⁾、感染予防目的ではなく、重症化予防を目的としてワクチンを使用することが重要視されるようになりました。

我々は、ワクチンの3回目接種の意義についてさらに検討を進めるため、前述の日本透析医学会の感染対策委員会で行った研究をさらに継続させることにしました。本研究では、前回の研究と同じ被験者を対象とし、BNT162b2ワクチンの2回目接種の6ヵ月後、同ワクチン3回目接種の3週間後、3ヵ月後の免疫応答について検討しました¹⁰⁾。SARS-CoV-2 IgGの推移を調べた結果、ワクチンを3回目接種するとHD群の方が非透析群と比べて有意に抗体値が高く（ $p=0.003$ ）、その傾向が追加接種の3ヵ月後でも維持されている（ $p=0.0004$ ）ことが確認されました（図3）¹⁰⁾。

次に、ワクチン接種によるオリジナル株とオミクロン株に対する中和能についての結果を述べます。ワクチン2回目接種の6ヵ月後においては、非透析群に比べHD群の方が有意に低いオリジナル株に対しての抗体値を示しました（ 12.3 ± 3.1 [95%信頼区間：10.1-14.5] vs 9.0 ± 2.2

[95%信頼区間：6.9-11.1]、 $p=0.01$ ）¹⁰⁾。しかし、ワクチン3回目接種の3週間後では、非透析群に比べHD群の方が有意に高いオリジナル株に対しての抗体値を示し（ 324.7 ± 3.3 [95%信頼区間：322.5-326.9] vs 717.5 ± 3.4 [95%信頼区間：715.4-719.6]、 $p < 0.0001$ ）、ワクチン3回目接種の3ヵ月後でも同様に、非透析群に比べHD群の方が有意に高い抗体値を示しました（ 222.7 ± 3.4 [95%信頼区間：220.5-224.9] vs 365.6 ± 3.2 [95%信頼区間：363.5-367.7]、 $p=0.004$ ）¹⁰⁾。また、ワクチン3回目接種の3ヵ月後では、オミクロン株に対しても非透析群に比べHD群の方が有意に高い抗体値を示しました（ 14.5 ± 3.2 [95%信頼区間：11.0-15.4] vs 26.7 ± 3.6 [95%信頼区間：24.1-28.5]、 $p = 0.0001$ ）¹⁰⁾。

我々はワクチン3回目接種による細胞性免疫応答についても検討を行いました。ELISPOTアッセイによるIFN- γ 分泌をみると、2回目接種の6ヵ月後（ $p=0.03$ ）、3回目接種の3週間後（ $p=0.007$ ）のいずれにおいても、非透析群と比較してHD群で有意に高いことが確認されました¹⁰⁾。

ワクチンの追加接種により、透析患者の抗体値及び細胞性免疫応答に対するこうした効果がなぜ生じたのかを調査するために、我々は、各種サイトカインとの関連性にも着目し、新たな研究を行いました¹¹⁾。本研究では、非透析患者（非透析群）112名、血液透析患者（HD群）136名、腹膜透析患者（PD群）41名の3群を対象としました。HD群とPD群では男性の割合が高い集団となりました。年齢に関しては、各群間で大きな差はありませんでした。

最初にSARS-CoV-2 IgG II Quant抗体の結果についてですが、ワクチン2回目接種6ヵ月後では、HD群（ $p=0.0083$ ）、PD群（ $p=0.039$ ）共に、非透析群と比較して有意に低い抗体値が示されました（図4）¹¹⁾。また、ワクチン3回目接種3週間後では、非透析群と比較してHD

図3 3回目のワクチン接種後の抗体値の推移

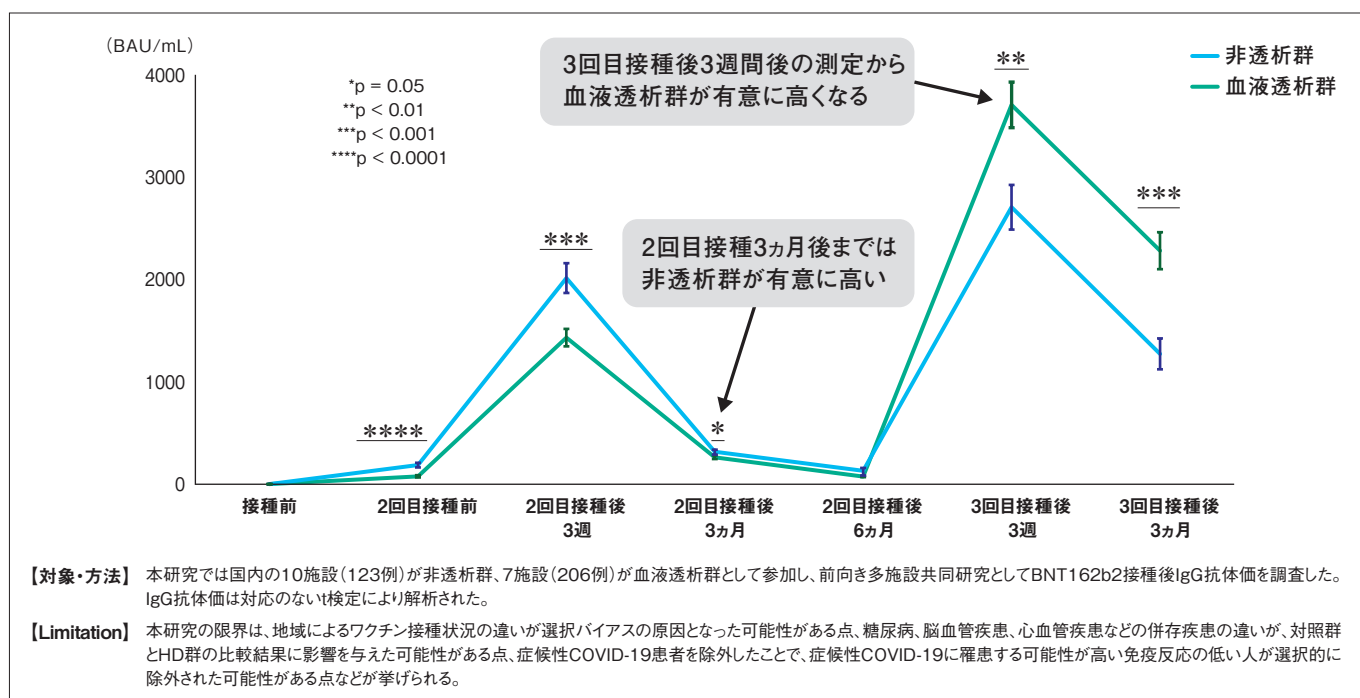
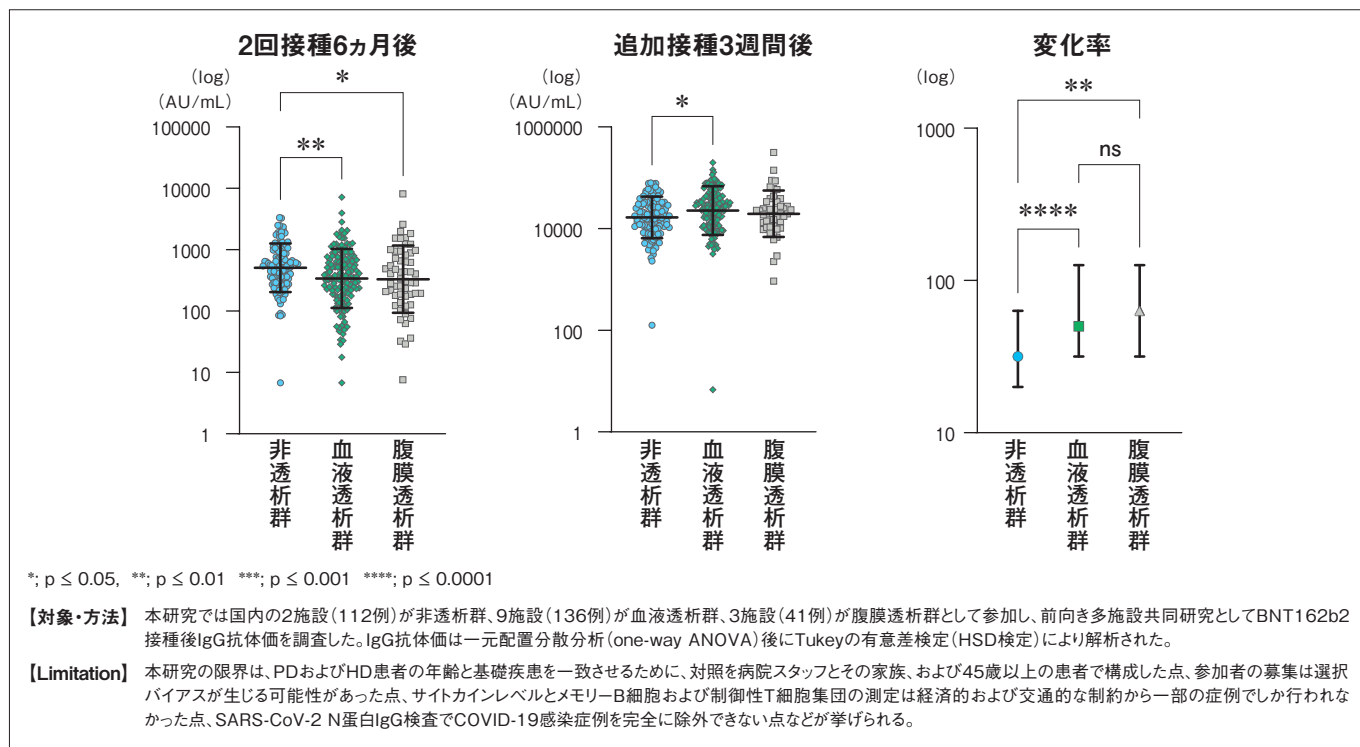


図4 SARS-CoV-2 IgG II Quant抗体の抗体価



Yoshifuji A, et al. Clin Exp Nephrol. 2024 Mar 8. doi: 10.1007/s10157-024-02477-8.

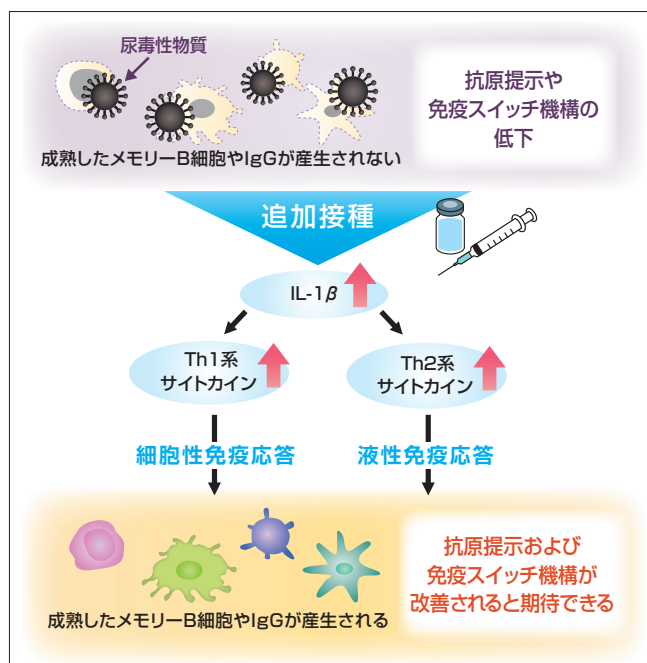
群で有意に高い抗体値が示されました($p=0.046$)¹¹⁾。一方のPD群の抗体値に関しては、非透析群と比較して有意差は認められませんでした。また、SARS-CoV-2 IgG II Quant抗体の変化率については、HD群($p<0.0001$)、PD群($p=0.0052$)共に非透析群と比較して有意に高い上昇率を認めました¹¹⁾。

次に、各種サイトカインの応答結果について述べます。ワクチン追加接種後では、HD群のIL-2($p=0.02$)、IL-4($p=0.04$)、GM-CSF($p=0.012$)、IL-1 β ($p=0.03$)、IL-17($p=0.049$)において非透析群との比較で

有意に高い値が示されました¹¹⁾。また、メモリーB細胞の割合に関しても、HD群では非透析群よりも有意に高いことが示されました($p=0.045$)¹¹⁾。

本研究結果からの考察をまとめると、ワクチン2回目接種の段階までは、HD群では尿毒性物質の影響により、抗原提示や免疫スイッチ機能が低下し、成熟したメモリーB細胞やIgGが産生されない状態であったと考えられます。しかしその後の追加接種により、抗原提示や免疫スイッチ機能が改善されることによって、成熟したメモリーB細胞やIgGが産生されるようになり、液性免疫応答が強くなったと考えられます^{12,13)}。追加接種により強い細胞性免疫応答、液性免疫応答が得られた理由としては、追加接種によるIL-1 β 上昇が、Th1系サイトカインであるIL-2や、Th2系サイトカインであるIL-4の上昇を誘導し、細胞性免疫応答や液性免疫応答を強化させたと考えられます(図5)。

図5 追加接種による免疫応答強化の推定メカニズム



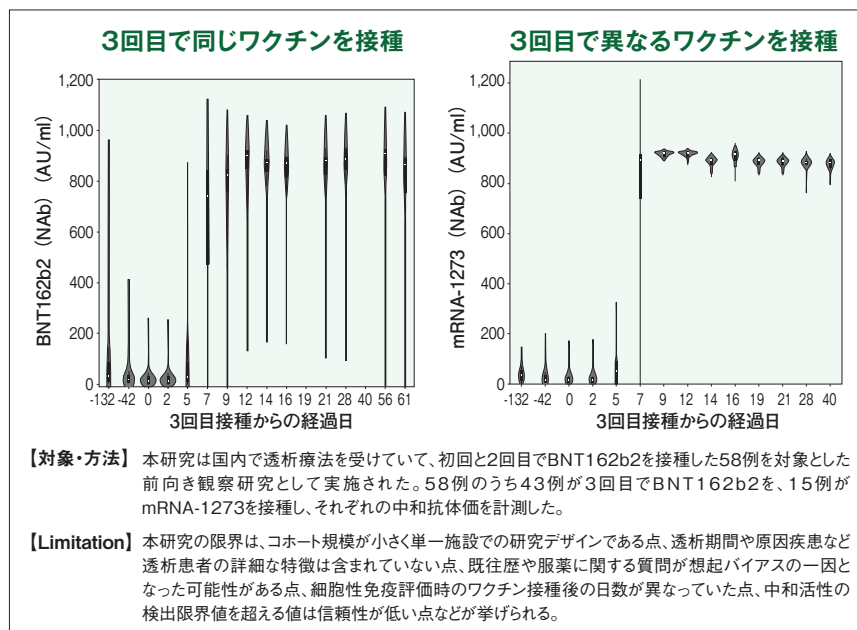
Rincon-Arevalo H, et al. Sci Immunol. 2021; 6(60): eabj1031.
Jahn M, et al. Vaccines(Basel). 2021; 9(4): 360.より作図

今後の新型コロナワクチン接種のありかた

4回目のワクチン接種が抗体値へどのような影響を及ぼすかを調査した海外の研究結果があります¹⁴⁾。同研究では、腎移植群(KT群)、腹膜透析群(PD群)、血液透析群(HD群)、非糖尿病性慢性腎臓病患者群(ND-CKD群)において、mRNAワクチン3回目接種12ヵ月後と4回目接種12ヵ月後の抗体値を比較しています。その結果、HD群($p<0.001$)及びND-CKD群($p=0.037$)では、4回目接種で抗体値の有意な上昇が認められ、血液透析患者へのワクチン4回目接種の意義を明らかとしました¹⁴⁾。

透析患者では、同じワクチンを接種し続けるよりも、異なるワクチンを交互に接種する方が高い有効性が期待できます。実際に、ワクチン3回目接種時に前回と同じワクチンを

図6 ワクチンの交接種による抗体価の変化



Kawashima M, et al. Vaccines (Basel). 2023; 11(2): 260.
Copyright © The Author(s) 2022. Licensed under CC BY 4.0.
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

接種した場合と、前回と異なるワクチンを接種した場合では、後者の方がワクチン接種後の抗体値を一定して高く維持できることが確認されています(図6)¹⁵⁾。

透析患者におけるワクチン接種による免疫応答への影響は、液性免疫応答と細胞性免疫応答で異なります。液性免疫応答については、ワクチンを複数回接種しても十分な抗体が得られますが、細胞性免疫応答に関しましては、繰り返しのワクチン接種で免疫応答が鈍ることが確認されています¹⁶⁾。なお、繰り返しのワクチン接種により細胞性免疫応答が鈍くなりやすい人の特徴としては、年齢が70歳以上であることが知られています¹⁶⁾。

繰り返しのワクチン接種による細胞性免疫応答の鈍化をどう捉えるかについては、まだ結論が得られておりませんが、少なくとも抗体値を高め、液性免疫応答を強化することに関しては重要であると考えます。

新型コロナウイルスはこれまで幾度となく変異を繰り返してきました。XBB系統の変異株に対するワクチンが接種されるようになった2023年10月頃の段階では、XBB系統の変異株が主流でしたが、昨今では、BA.2.86系統のJN.1変異株が増加傾向にあります¹⁷⁾。65歳以上を対象に、2023年10月8日～26日までを観察期間としてXBB.1.5対応ワクチンの追加接種の効果を調査した海外の研究では、XBB.1.5対応ワクチンの追加接種により、従来型の新型コロナワクチンのみ接種の場合と比べて入院リスクを76%低

下させたことが報告されています¹⁸⁾。このことから、高齢者ではその時期に流行している変異株に対応したワクチン接種が必要であると考えられます。

また、XBB.1.5対応ワクチンを用いた5回目の追加接種における接種前後の中和抗体価比を報告した海外研究があります。モデルナ社製のXBB.1.5対応ワクチンでは、XBB.1.5、BA2.86、JN.1に対しての接種前後の中和抗体価比はそれぞれ17.5倍、10.4倍、11.2倍でした¹⁹⁾。また、ワクチンの安全性については、発熱や倦怠感、頭痛などの全身性の副反応が、初期接種の頃と比べて減少傾向にあることが示されています¹⁹⁾。

最後に、XBB.1.5対応ワクチン追加接種の意義について考えを述べます。2022年から2023年の秋冬シーズンにおけるCOVID-19発症30日以内の死亡リスクが、65歳を超える高齢者ではハザード比1.78(95%信頼区間: 1.37-2.31、対インフルエンザ)

でした²⁰⁾。これは、インフルエンザと比べてCOVID-19の死亡率が高いことを意味しています。こうした状況を踏まえ、米国では2024年2月にXBB.1.5ワクチンを接種することを推奨する内容が発表されました。具体的には、「XBB.1.5ワクチンを接種して4ヵ月経過した65歳以上の成人にもう1回のXBB.1.5ワクチン接種を推奨」、「中等度から重度の免疫不全者には最終接種2ヵ月からのXBB.1.5ワクチン接種を推奨し、その後の追加接種も可能」とされています¹⁹⁾。透析患者に関してはこの中等度以上の免疫不全には該当しませんが、それに近い患者であることを認識し、XBB.1.5ワクチンの接種を十分に検討する必要があると考えます。

日本感染症学会からは、COVID-19ワクチンに関する提言(第9版)として、XBB.1.5対応mRNAワクチンの任意接種についての提言が発表されています。それによると、これから2024年夏にかけてJN.1の増加が予想されることから、65歳以上の高齢者と基礎疾患のある方に対してのXBB.1.5ワクチンの接種が推奨されています¹⁹⁾。具体的には、令和5年秋開始接種でXBB.1.5ワクチンを接種していない方はもちろん、接種した方も、現時点ではXBB.1.5ワクチンを任意接種として1回接種する意義があるとされています。

以上を踏まえますと、透析患者に関しても、ワクチンのブースター接種及び、適時変異株に対応したワクチンの接種が、COVID-19の重症化予防に重要な役割を果たすだろうと考えます。

【参考文献】

- 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001094012.pdf>)
- 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 第10.1版 (<https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf>)
- 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 第9.0版 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>)
- Terada M, et al. BMJ Open. 2021; 11(6): e047007.
- Tomidokoro D, et al. J Infect Chemother. 2023;29(3): 302-308.
- Yoshifuji A, et al. Ren Replace Ther. 2022; 8(1): 39.
- Chemaitelly H, et al. N Engl J Med. 2021; 385(24): e83.
- UKHSA publications gateway number GOV-10924 (<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/61f1157bae90e0703787c5728/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf>)
- UKHSA publications gateway number GOV-10920 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_

- data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf)
- Yoshifuji A, et al. Vaccines (Basel). 2023; 11(3): 653.
- Yoshifuji A, et al. Clin Exp Nephrol. 2024 Mar 8. doi: 10.1007/s10157-024-02477-8.
- Rincon-Arevalo H, et al. Sci Immunol. 2021; 6(60): eabj1031.
- Jahn M, et al. Vaccines (Basel). 2021;9(4): 360.
- Quiroga B, et al. Nephrol Dial Transplant. 2023;38(4): 969-981.
- Kawashima M, et al. Vaccines (Basel). 2023; 11(2): 260.
- Tani Y, et al. Front Immunol. 2023; 14: 1240425.
- 東京都新型コロナウイルス感染症情報第8号[令和6年5月24日発行] (https://www.hokeniyo.metro.tokyo.lg.jp/kansen/corona_portal/info/monitoring/files/2024No8.pdf)
- Hansen CH, et al. Lancet Infect Dis. 2024; 24(2): e73-e74.
- 日本感染症学会 COVID-19ワクチンに関する提言(第9版) (https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2405_covid-19_9.pdf)
- Xie Y, et al. JAMA. 2023; 329(19): 1697-1699.

ウイルスワクチン類 スパイバックス[®] 筋注

生物学的製剤基準 Spikevax[®] Intramuscular Injection

承認番号	30300AMX00461
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2021年5月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

(詳細は電子添文等をご参照ください。接種不適当者を含む接種上の注意等の改訂に十分ご注意ください。)

販売名	和名	スパイクバックス [®] 筋注	洋名	Spikevax [®] Intramuscular Injection
一般名	和名	コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン	洋名	Coronavirus (SARS-CoV-2) RNA Vaccine
日本標準商品分類番号	876313	薬効分類名	ウイルスワクチン類	
貯法	－20 ± 5℃	有効期間	12ヵ月	

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
2.1 明らかな発熱を呈している者
2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
2.3 本剤の成分に対し、重度の過敏症の既往歴のある者[8.3、11.1.1参照]
2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードする配列を含む鋳型DNAを用いて転写したRNAを精製し、緩衝液中に分散させた脂質ナノ粒子に封入する。抗原として用いる株（抗原株）は下表のとおり。

抗原株	SARS-CoV-2オミクロン株JN.1系統
-----	------------------------

3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	スパイクバックス筋注	
有効成分	SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmRNA	0.05mg
添加剤	ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) (6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸エステル(SM-102)	0.54mg
	コレステロール	0.23mg
	1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)	0.14mg
	1,2-ジミリストイル- <i>rac</i> -グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン(PEG2000-DMG)	0.10mg
	トコメタモール	0.25mg
	トコメタモール塩酸塩	1.2mg
	氷酢酸	0.021mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.10mg
	精製白糖	43.5mg

3.3 製剤の性状

販売名	スパイクバックス筋注
剤形・性状	本品は白色～微黄白色の懸濁液である。
pH	7.0～8.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

〈12歳以上の者〉
1回0.5mLを筋肉内に接種する。
〈5歳以上12歳未満の者〉
1回0.25mLを筋肉内に接種する。
〈生後6ヵ月以上5歳未満の者〉
初回免疫として、1回0.25mLを2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 5歳以上の者

7.1.1 接種時期

通常、前回のSARS-CoV-2ワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種することができる。

7.1.2 接種回数

過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者には、およそ4週間の間隔をおいて2回目接種を行うことができる。[8.8参照]

7.2 生後6ヵ月以上5歳未満の者

7.2.1 接種対象者

過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者

7.2.2 接種間隔

1回目の接種から4週間を超えた場合には、できる限り速やかに2回目の接種を実施すること。

7.2.3 接種回数

本剤は2回接種により効果が確認されていることから、原則として、他のSARS-CoV-2に対するワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

7.3 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.2.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]

8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤の接種でショック、アナフィラキシーが発現したことがある者には、以降、本剤の接種は行わないこと。[2.3、9.1.4、9.1.6、11.1.1参照]

8.4 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。[11.1.2、15.1.1、15.1.2参照]

8.5 コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAワクチン接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

8.6 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応及び体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.7 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

8.8 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。[7.1.2参照]

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2参照]

9.1.1 血小板減少症又は凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

本剤接種後に出血又は注射部位に血腫があらわれるおそれがある。

9.1.2 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

本剤に対する免疫応答が低下するおそれがある。

9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

[9.2、9.3参照]

9.1.4 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

[8.3、9.1.6、11.1.1参照]

9.1.5 過去にけいれんの既往のある者

9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

[8.3、9.1.4、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

生後6か月未満を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種に当たっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.3、9.1.4、9.1.6参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）

[8.4、15.1.1、15.1.2参照]

11.2 その他の副反応

	1%以上	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛 (88.5%) ^{a)} 、腫脹・硬結 (15.4%) ^{a)} 、 発赤・紅斑 (12.9%) ^{a)} 、遅発性反応 (疼痛、腫脹、紅斑等) ^{b)}	そう痒感、 じん麻疹	
精神神経系	易刺激性・泣き (77.1%) ^{a,d)} 、頭痛 (58.7%) ^{a)} 、傾眠 (49.9%) ^{a,d)}		急性末梢性顔 面神経麻痺、感 覚鈍麻、錯感覚
消化器	悪心・嘔吐 (21.7%) ^{a)}		
代謝・栄養	食欲減退 (43.8%) ^{a,d)}		
筋・骨格系	筋肉痛 (49.8%) ^{a)} 、関節痛 (35.5%) ^{a)}		
皮膚		発疹	
血液	リンパ節症 (20.2%) ^{a,c)}		
その他	疲労 (66.8%) ^{a)} 、悪寒 (38.3%) ^{a)} 、 発熱 (16.3%) ^{a)}	顔面腫脹	

注) 副反応頻度は臨床試験（1501試験、P201試験、P203試験、P204試験、P205試験、P301試験、P306試験）に基づき記載した。

a) 臨床試験において電子日誌により収集した副反応の発現頻度

b) 接種後7日目以降に認められることがある

c) 注射部位と同じ側の腋窩の腫脹又は圧痛

d) 生後6か月～5歳の小児を対象とした臨床試験において収集した副反応の発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

14.1.2 使用前に、遮光して冷蔵庫（2～8℃）又は常温（15～25℃）で解凍すること。また、解凍後に再凍結しないこと。

14.1.3 使用前であれば、解凍後、遮光して2～8℃で最長30日間、8～25℃で最長24時間保存することができる。いずれの場合も有効期限内に使用すること。

14.1.4 使用前に常温に戻しておくこと。

14.1.5 本剤の1バイアルには1回の接種用量0.5mLとして5回接種分、0.25mLとして10回接種分の薬液が充填されている。ただし、使用する注射筒及び注射針によっては1回の接種用量0.25mLを10回採取できないことがある。1回0.25mLを採取できない場合、残量は廃棄すること。

14.1.6 使用前にバイアルに変色、異物の混入その他の異常がないかを目視で確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.7 吸引の前に容器を静かに回し、混和すること。振り混ぜないこと。吸引の際には容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒し、注射針をさし込み、所要量を吸引すること。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。

14.1.8 栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

14.1.9 一度針を刺したバイアルは、遮光して2～25℃で保存し、12時間以上経過したものは廃棄すること。

14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3参照]

14.2.2 通常、三角筋中央部又は大腿前外側部に、1歳未満は大腿前外側部に筋肉内接種すること。臀部には接種しないこと。また、静脈内、皮内、皮下への接種も行わないこと。

14.2.3 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.4 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

(1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNAワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対する2回目までの接種において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している。[8.4、11.1.2参照]

15.1.2 接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、過去にSARS-CoV-2ワクチンの接種歴のない者に対するスパイクバックス筋注(1価:起源株)2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された。[8.4、11.1.2参照]

15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNAワクチン接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹(特に顔面腫脹)が報告されている。

15.1.4 海外において、スパイクバックス筋注(1価:起源株)接種後に、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群の再燃が報告されている。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 -50℃以下で保管しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。その際、国が実施する健康調査等により得られた情報についても適切に反映すること。

21.3 現在国内外で実施中又は計画中の臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。また、国が行う本剤の有効性及び安全性に係る情報の発信について、適切に協力すること。

21.4 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

22. 包装

バイアル 2.5mL(青キャップ):1本

24. 文献請求先及び問い合わせ先

モデルナ・ジャパン株式会社 製品情報センター
〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-793-056
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とはならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元(輸入)

モデルナ・ジャパン株式会社
〒105-6923 東京都港区虎ノ門四丁目1番1号

26.2 プロモーション提携

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10