

総説

日本人における COVID-19 ワクチン BNT162b2 の有効性および免疫原性

ファイザー株式会社

高橋 千裕¹

森澤 文登²

田邊 康祐¹

伊藤 修平¹

要 旨

BNT162b2は、2021年2月14日の初回特例承認以来、国内で最も多い3億4千万回以上の接種実績を持つ新型コロナワクチンであり、実臨床下での有効性の検証は、新型コロナワクチンの定期接種の重要性に関する議論の一助となることが期待される。今回、2021年2月14日～2024年3月31日の期間にPubMedおよび医中誌に掲載された原著論文を検索し、BNT162b2の実臨床下での有効性および免疫原性を評価した。同定された原著論文30報でのワクチン有効性のエンドポイントは、症候性の新型コロナウイルス感染から重症化まで多岐にわたっていた。重症化に対する有効性は、オミクロン株流行期前では90%を超えていた。オミクロン株流行期における有効性は相対的には低下していたものの、追加接種に加えて、流行株に応じたオミクロン株対応2価ワクチン接種により、起原株対応1価ワクチン接種時よりも症候性感染に対する高い有効性が確認された。基礎疾患などを有する集団でのワクチンの免疫原性は概ね良好であったが、不十分な免疫応答を示唆する報告もあった。BNT162b2の実臨床下での有効性ととも、新たな変異株の出現に対応した継続的かつ迅速なワクチン開発の重要性が確認された。

1：ワクチンメディカルアフケアーズ 2：スペシャルティケアメディカルアフケアーズ

責任著者連絡先：ファイザー株式会社 ワクチンメディカルアフケアーズ 高橋千裕

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7 新宿文化クイントビル

E-mail：Chihiro.Takahashi@pfizer.com

キーワード：BNT162b2, コミナティ, COVID-19, 有効性, 免疫原性, 日本

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、中国・武漢市における2019年の最初の発生報告以来¹⁾、全世界で大きな脅威をもたらし続けてきた²⁾。日本国内では2023年5月まで、COVID-19は感染症法に基づき「新型インフルエンザ等感染症 (二類相当)」と位置付けられ、症例発生報告および保健所による追跡調査の対象とされた³⁾。

この前例のないパンデミックへの対応策として、過去にないスピードで重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) に対するワクチンの開発および承認審査が進められ、2024年3月末まで、全ての国民を対象とした無償の特例臨時接種が実施された⁴⁾。厚生労働省の発表によると、2024年4月1日現在、全製品合計のワクチン総接種回数 (1~7回目接種の総計) は4億3千万回超、3回目のワクチン接種率は67.1%と報告されている⁵⁾。2024年度以降のCOVID-19ワクチンの接種は、個人の重症化予防により重症者を減らすことを目的とし、新型コロナウイルス感染症を予防接種法のB類疾病に位置付けた上で、年1回秋冬期に定期接種として実施されることとなった⁴⁾。定期接種の対象者は、65歳以上の高齢者、および60~64歳で心臓、腎臓、呼吸器の機能に障害があり身の回りの生活を極度に制限される者、ヒト免疫不全ウイルスによる免疫の機能に障害があり日常生活がほとんど不可能な者となっている⁴⁾。

BNT162b2は抗SARS-CoV-2ワクチンとして開発されたメッセンジャーRNA (mRNA) ワクチンであり、ワクチン接種により、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する中和抗体産生および細胞性免疫応答が誘導される⁶⁾。2021年2月14日の初回薬事承認⁷⁾は、海外臨床試験での有効性および安全性データ⁸⁾、および国内臨床試験での免疫原性データ⁶⁾に基づくもので、日本人集団における有効性データは

限定的であった。海外第Ⅱ/Ⅲ相試験における発症予防に対する有効性は、感染歴なしの場合で95.0%、感染歴を問わない場合で94.6%であった⁸⁾⁹⁾。また、入院等の重症化予防に対する有効性も確認されている¹⁰⁾¹¹⁾。BNT162b2は、当初SARS-CoV-2起源株をもとに設計された⁷⁾が、その後、流行する変異株に対応した変異株対応ワクチンおよび小児用ワクチンが承認を取得し、臨床現場での接種が進められてきた^{12)~15)}。承認から約3年を経てBNT162b2の累積接種回数は3億4千万回以上と、国内で流通するCOVID-19ワクチンの中でも最多の接種実績を持ち⁵⁾、有効性及び免疫原性は実臨床現場でも検証され、報告されてきている。これらの研究結果を総括し、日本におけるCOVID-19ワクチンの有効性に関する大規模エビデンスの検証を行うことで、今後のCOVID-19ワクチンの接種意義や最新の流行株に合わせたワクチン開発の必要性に関して議論する一助となることが期待される。

国内におけるBNT162b2ワクチンの有効性に関する包括的かつ体系的な研究結果は限られていることから、本総説では、日本人集団におけるBNT162b2ワクチンの実臨床での有効性、および特定の背景を有する患者集団における有効性および免疫原性について、公表文献に基づき概説した。

I 方法

1. 文献検索およびスクリーニング

PubMedおよび医学中央雑誌 (医中誌) に掲載された論文を検索対象とし、日本におけるBNT162b2ワクチンの初回薬事承認を取得した2021年2月14日から2024年3月31日までを検索期間とした。PubMedでの検索式は「COVID-19 AND (mRNA OR (messenger RNA) OR BNT162b2 OR Comirnaty OR tozinameran) AND vaccine AND Japan AND (efficacy OR effectiveness OR

immunogenicity)」を使用した。医中誌では、検索式「(COVID-19 or 新型コロナ) and (mRNA or メッセンジャーRNA or BNT162b2 or コミナティ or トジナメラン) and ワクチン and (有効性 or 有用性 or 免疫原性)」を使用し、キーワード「コミナティ」に関連する全ての統制語 (Tozinameran, Tozinameran-Riltozinameran, Tozinameran-Famtozinameran, Raxtozinameran) を含めた。

文献検索で特定された全ての論文について題名、要旨、試験の内容からスクリーニングを行い、本総説の目的との関連性を評価した。日本で実施されたBNT162b2ワクチンの有効性に関する原著論文 (英語または日本語)、および特定の背景を有する患者集団で実施された有効性および免疫原性試験を考察の対象とした。ヒト以外を対象とした試験、BNT162b2ワクチンに関する結果の記載のない論文、英語または日本語以外の論文、症例報告/症例集積研究、プロトコル論文、解説、論説、レター、日本以外で実施された試験は除外した。系統的レビューを含む総説論文、他社のワクチンを主要な評価対象とした研究、接種されたワクチンが不明な試験、他国で実施された臨床試験データについての報告も除外した。免疫原性試験においては、医療従事者など健康成人のみを対象としたものは考察から除外した。

2. データの抽出およびナラティブ作成

それぞれの試験において (1-ハザード比)×100 (%) で推定されたワクチン有効性 (vaccine effectiveness : VE) を、SARS-CoV-2流行株、年齢層、エンドポイントごとに分類した。VEは文献中での報告値を四捨五入せずに評価した。なお、試験集団の年齢層、VE評価のタイミング、接種されたワクチン等、条件が多様であったことを考慮し、プール解析は実施しなかった。特に注記のない限り、ワクチン未接種者との比較による調整後VE (adjusted VE : aVE) を考察の対象とし

た。VE以外の形で有効性を評価した試験は除外し、ワクチン免疫原性を評価した試験の論文は、主要な結果を別途要約した。論文中にSARS-CoV-2流行株の記載がない場合は、試験期間および日本における流行期 (デルタ株 : 2021年8月1日~11月30日, オミクロン株 BA.1/BA.2 : 2022年1月1日~6月30日, オミクロン株BA.5 : 2022年7月1日~9月25日)¹⁶⁾¹⁷⁾と照合し、推測した。使用したBNT162b2ワクチン株の詳細が記載されていない場合は、試験期間と各ワクチン株の接種可能期間 (流通期間) をもとに推測した。

II 結果

1. 検索結果

文献検索とスクリーニングの結果、30報の原著論文が特定された^{18)~47)}。大半の試験において、SARS-CoV-2感染または症候性SARS-CoV-2感染をエンドポイントとしていたほか、3報の論文においては、疾患の重症化、入院、死亡などをエンドポイントとしていた²³⁾²⁵⁾²⁶⁾。17報は特定の背景を有する患者集団におけるmRNAワクチンの有効性または免疫原性を評価した研究^{31)~47)}、15報はBNT162b2以外のワクチンも含めて行われた研究であった^{18)~22)24)~28)31)33)39)40)44)}。大半の論文では使用されたワクチン株の記載がなかったものの、試験期間および各ワクチン株の接種可能期間から、起源株対応1価ワクチンを使用した研究が大半であったと推測され、起源株/オミクロン株BA.1対応2価ワクチン、起源株/オミクロン株BA.4-5対応2価ワクチンを使用した試験は2報のみであった²¹⁾²⁵⁾。なお、オミクロンXBB.1.5変異株対応ワクチンを対象とした論文は含まれていなかった。

論文で採用された試験デザインは多岐にわたっていた。大規模患者レジストリ試験のうち、VERSUS (Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2) 試験¹⁸⁾¹⁹⁾

と FASCINATE (Factors Associated with SARS-CoV-2 Infection And The Effectiveness of COVID-19 vaccines) 試験²⁰⁾²¹⁾ はテストネガティブ・ケースコントロールデザイン研究であったのに対し、VENUS (Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety) 試験^{22)~25)} は集団ベースのコホート試験、MOTIVATE (Moderate-to-severe disease requiring Oxygen Therapy, Intubation, and Ventilation And The Effectiveness of COVID-19 vaccines) 試験²⁶⁾ は症例対照研究であった。各対象集団において、BNT162b2以外のワクチンの接種を受けた参加者が含まれている試験では、BNT162b2単独のVEが推定されていない場合もあることに留意が必要である^{19)~22)24)~28)}。

1) オミクロン株流行期前

(1)高齢者におけるVE

年齢に関する情報が確認できた試験のうち2報の論文は、65歳以上の成人における起源株対応1価BNT162b2ワクチンのVEを評価したものであった¹⁸⁾²³⁾ (表1)。国内におけるワクチンの有効性と安全性を継続的に研究しているVENUS試験の結果からは、2回接種後7日以降における入院に対するaVEは93.5%と推定された²³⁾。2回接種後7日以降におけるSARS-CoV-2感染に対するaVEは78.1%、症候性SARS-CoV-2感染に対するaVEは79.1%であった²³⁾。VERSUS試験においては、ワクチン2回接種後14日以降における症候性SARS-CoV-2感染に対するaVEは85.8%と推定された¹⁸⁾。オミクロン株流行期前に実施された研究の結果は、全体として、BNT162b2ワクチン2回接種の高い有効性を示唆するものであった (表1)。

(2)高齢者以外の成人におけるVE

年齢に関する情報が確認できた論文のうち6報で、高齢者以外の成人におけるオミクロン株流行期前の変異株に対するVEを評価していた^{18)20)22)26)~28)} (表2)。全体として高齢者以外の成人において、ワクチン2回接種後の

重症化予防に対するVEは高く、90%超を示した。SARS-CoV-2感染に対するaVEは、ワクチン2回接種後で81~89.6%であった。症候性SARS-CoV-2感染に対するaVEは、2回接種後で86.7~88%であった (表2)。

2) オミクロン株流行期

(1)高齢者におけるVE

65歳以上の成人におけるオミクロン変異株に対するVEは2試験で評価され、3報の論文が発表されている¹⁹⁾²⁴⁾²⁵⁾ (表3)。VENUS試験では、高齢者における起源株対応1価ワクチンのSARS-CoV-2感染および症候性SARS-CoV-2感染に対するVEを評価している。オミクロン株BA.1およびBA.2流行期における3回接種後14日の時点でのSARS-CoV-2感染に対する相対的VE (rVE, 2回接種後14日~3回接種後13日との比較)はBA.1流行期で61.3%、BA.2流行期で58.4%であり、流行期間の違いによる顕著な差は認められなかった²⁴⁾。VERSUS試験において、オミクロン株BA.1/BA.2流行期の起源株対応1価ワクチンの有効性を評価した結果、症候性SARS-CoV-2感染に対するaVEは、2回接種終了後では31.2%、ワクチン3回目 (初回ブースター) 接種後では76.5%であった¹⁹⁾。VENUS試験ではさらに、オミクロン株BA.5流行期のブースター接種 (起源株対応1価、起源株/BA.1対応2価、起源株/BA.4-5対応2価)の有効性が評価された²⁵⁾。2価ワクチンを2回目もしくは3回目ブースター接種した際の、SARS-CoV-2感染に対するrVE (1価ワクチンのブースター接種との比較)は、接種後0~13日で43.5%、14日以降で57.9%、疾患重症化に対する未調整VEは70%超であり、流行株に応じたワクチンの接種による追加的な予防効果が示唆された²⁵⁾。

(2)高齢者以外の成人におけるVE

高齢者以外の成人におけるオミクロン変異株に対するVEを評価した論文は8報が特定された^{19)~22)24)26)28)29)} (表4)。MOTIVATE試験

[p.39 (1199)につづく]

表 1 高齢者におけるワクチン有効性 (オミクロン株流行期前)

文献	VEの種類	流行株, ワクチン株, 接種ワクチン	年齢, 総例数	評価時点	VE, % (95%CI)
エンドポイント: 疾患重症化					
Mimura (2024) (VENUS 試験) ²³⁾	aVE (入院)	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2	65歳以上, 203574例	1 回接種後0~13日 1 回接種後14~20日, または 2 回接種の前日 1 回接種後21~27日, または 2 回接種後0~6日 2 回接種後7日以降	76.0 (-93.3, 100.0) 26.6 (-391.8, 100.0) 55.9 (-176.1, 100.0) 93.5 (83.7, 100.0)
エンドポイント: SARS-CoV-2感染					
Mimura (2024) (VENUS 試験) ²³⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2	65歳以上, 203574例	1 回接種後0~13日 1 回接種後14~20日, または 2 回接種の前日 1 回接種後21~27日, または 2 回接種後0~6日 2 回接種後7日以降	12.9 (-67.5, 53.7) 26.2 (-74.0, 69.0) -7.4 (-190.0, 62.2) 78.1 (65.2, 87.8)
エンドポイント: 症候性SARS-CoV-2感染					
Maeda (2022) (VERSUS 試験) ¹⁸⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273・不明	65歳以上, 16歳以上の総数として1936例	2 回接種後14日以降 1 回接種後0~13日 1 回接種後14~20日, または 2 回目接種の前日 1 回接種後21~27日, または 2 回接種後0~6日 2 回接種後7日以降	85.8 (59.4, 95.0) 8.0 (-81.8, 51.4) 40.3 (-57.0, 80.6) -15.4 (-285.6, 61.9) 79.1 (64.6, 88.9)
Mimura (2024) (VENUS 試験) ²³⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2	65歳以上, 203574例	1 回接種後0~13日 1 回接種後14~20日, または 2 回目接種の前日 1 回接種後21~27日, または 2 回接種後0~6日 2 回接種後7日以降	76.0 (-93.3, 100.0) 26.6 (-391.8, 100.0) 55.9 (-176.1, 100.0) 93.5 (83.7, 100.0)

表中に記載したVEは、特に注記のない限り、ワクチン未接種者との比較による推定である。論文中にSARS-CoV-2流行株の記載がない場合は、試験期間および流行期をもとに推測した。使用したBNT162b2ワクチン株の詳細が記載されていない場合は、試験期間と接種可能期間をもとに推測した。

aVE = 調整後VE, CI = 信頼区間, SARS-CoV-2 = 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2, VE = ワクチン有効性, VENUS = Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety, VERSUS = Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2

表2 高齢者以外の成人におけるワクチン有効性（オミクロン株流行期前）

文献	VEの種類	流行株, ワクチン株, 接種ワクチン	年齢, 総例数	評価時点	VE, % (95% CI)
エンドポイント：疾患重症化					
Aoshima (2022) ²⁸⁾	aVE (中等症～重症COVID-19)	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273	成人, 518例	2回接種後7日以降 1回接種後14日～2回接種後6日	99.8 (74.2, 99.9) 56.4 (-393, 96.2)
Arashiro (2024) (MOTIVATE試験) ²⁹⁾	VE (酸素療法)	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273・AZD1222・その他*	16歳以上, 1116例	2回接種後14日～6カ月	95.2 (88.7, 98.0)
	VE (重症COVID-19)			2回接種後14日～6カ月	95.5 (89.3, 98.1)
	VE (IMV)			2回接種後14日～6カ月	99.6 (97.3, 99.9)
	VE (死亡)			2回接種後14日～6カ月	98.6 (92.3, 99.7)
エンドポイント：SARS-CoV-2感染					
Hara (2022) ²⁷⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	16歳以上, 577例	2021年6～7月	92 (35, 99)
				2021年8～9月 1回接種後 2回接種後	79 (60, 89) 65 (39, 80) 81 (65, 89)
Mimura (2022) (VENUS試験) ²²⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	16～64歳, 105618例	1回接種後14日～2回接種後13日	82.9 (69.4, 90.4)
				2回接種後14日～3回接種後13日	83.8 (75.3, 89.3)
Aoshima (2022) ²⁸⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273	成人, 518例	2回接種後7日以降 1回接種後14日～2回接種後6日	89.6 (77.8, 95.0) 62.1 (17.4, 82.5)
エンドポイント：症候性SARS-CoV-2感染					
Maeda (2022) (VERSUS試験) ¹⁸⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273・不明	16～64歳, 16歳以上の総数として1936例	症状発現の14日以上前, 2回接種 症状発現の14日以上前, 1回接種	86.7 (73.5, 93.3) 67.5 (-4.6, 89.9)

(表つづく)

(表のつづき)

文献	VEの種類	流行株, ワクチン株, 接種ワクチン	年齢, 総例数	評価時点	VE, % (95% CI)
Mimura (2022) (VENUS試験) ²⁰⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	16~64歳, 105618例	1回接種後14日~2回接種後13日 2回接種後14日~3回接種後13日	95.7 (82.5, 98.9) 89.8 (80.5, 94.7)
Arashiro (2023) (FASCINATE試験) ²⁰⁾	aVE	デルタ, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273・その他・不明†	20歳以上, 5795例	1回接種後, または2回接種後13日以内 2回接種後14日~3カ月 2回接種後3~6カ月	65 (54, 74) 88 (82, 93) 87 (38, 97)

表中に記載したVEは、特に注記のない限り、ワクチン未接種者との比較による推定である。論文中にSARS-CoV-2流行株の記載がない場合は、試験期間および流行期をもとに推測した。使用したBNT162b2ワクチン株の詳細が記載されていない場合は、試験期間と接種可能期間をもとに推測した。

* : 試験対象集団にはBNT162b2以外のワクチンの接種を受けた参加者が含まれており, BNT162b2単独のVEは推定されていない。

† : 試験参加者の約半数がBNT162b2以外のワクチンの接種を受けており, BNT162b2単独のVEは推定されていない。

aVE = 調整後VE, CI = 信頼区間, COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症, FASCINATE = Factors Associated with SARS-CoV-2 Infection And The Effectiveness of COVID-19 vaccines, IMV = 侵襲的機械的人工換気, MOTIVATE = Moderate-to-severe disease requiring Oxygen Therapy, Intubation, and Ventilation And The Effectiveness of COVID-19 vaccines, SARS-CoV-2 = 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2, VE = ワクチン有効性, VENUS = Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety, VERSUS = Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2

表3 高齢者におけるワクチン有効性（オミクロン株流行期）

文献	VEの種類	流行株, ワクチン株, 接種ワクチン	年齢, 総例数	評価時点	VE, % (95% CI)
BA.1/BA.2流行期, エンドポイント: SARS-CoV-2感染					
Mimura (2022) ²⁴⁾ (VENUS試験)	rVE (2回接種後 14日～3回接種 後13日との比較)	BA.1, 1価 (起源株), BNT162b2・ mRNA-1273*	65歳以上, 16歳以上 の総数として295705 例	3回接種後14日	61.3 (50.7, 69.6)
		BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・ mRNA-1273*	65歳以上, 16歳以上 の総数として288184 例	3回接種後14日	58.4 (39.3, 71.5)
BA.1/BA.2流行期, エンドポイント: 症候性SARS-CoV-2感染					
Mimura (2022) ²⁴⁾ (VENUS試験)	rVE (2回接種後 14日～3回接種 後13日との比較)	BA.1, 1価 (起源株), BNT162b2・ mRNA-1273*	65歳以上, 16歳以上 の総数として295705 例	3回接種後14日	64.8 (53.2, 73.6)
		BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・ mRNA-1273*	65歳以上, 16歳以上 の総数として288184 例	3回接種後14日	59.4 (38.1, 73.4)
Maeda (2023) ¹⁹⁾ (VERSUS試験)	aVE	BA.1/BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・ mRNA-1273・不明*	65歳以上, 16歳以上 の総エピソード数と して7931件	1回・2回接種 ブースター接種 BNT162b2を2回接種後, BNT162b2ブースター接種	31.2 (-44.0, 67.1) 76.5 (46.7, 89.7) 77.1 (41.3, 91.0)
BA.5流行期, エンドポイント: SARS-CoV-2感染					
Mimura (2023) ²⁵⁾ (VENUS試験)	rVE (1価ワクチ ンによる1回ま たは2回のブ ースター接種後90 日以降との比較)	BA.5, 1価 (起源株)・2価 (起源株/ BA.1)・2価 (起源株/BA.4-5), BNT162b2・mRNA-1273*	65歳以上, 81977例	2価ワクチンによる2回または3回 のブースター接種後0～13日 2価ワクチンによる2回または3回 のブースター接種後14日以降	43.5 (36.3, 49.9) 57.9 (52.7, 62.5)

(表つづく)

(表のつづき)

文献	VEの種類	流行株, ワクチン株, 接種ワクチン	年齢, 総例数	評価時点	VE, % (95% CI)
Mimura (2023) (VENUS試験) ²⁵⁾	rVE (COVID-19 関連入院, 1価 ワクチンによる 1回または2回の ブースター接種 後90日以降との 比較)	BA.5, 1価 (起源株)・2価 (起源株/ BA.1)・2価 (起源株/BA.4-5), BNT162b2・mRNA-1273*	65歳以上, 81977例	2価ワクチンによる2回または3回 のブースター接種後0~13日	70.9 (19.0, 89.6)
	rVE (COVID-19 関連死, 1価ワ クチンによる1 回または2回の ブースター接種 後90日以降との 比較)			2価ワクチンによる2回または3回 のブースター接種後14日以降	77.5 (46.7, 90.5)
				2価ワクチンによる2回または3回 のブースター接種後0~13日	83.3 (29.8, 96.0)
				2価ワクチンによる2回または3回 のブースター接種後14日以降	77.3 (44.3, 90.7)

表中に記載したVEは、特に注記のない限り、ワクチン未接種者との比較による推定である。論文中にSARS-CoV-2流行株の記載がない場合は、試験期間および日本における流行期をもとに推測した。使用したBNT162b2ワクチン株の詳細が記載されていない場合は、試験期間と接種可能期間をもとに推測した。

* : 試験対象集団にはBNT162b2以外のワクチンの接種を受けた参加者が含まれており、BNT162b2単独のVEは推定されていない。

aVE=調整後VE, BA.1=オミクロン株BA.1, BA.2=オミクロン株BA.2, BA.4=オミクロン株BA.4, BA.5=オミクロン株BA.5, CI=信頼区間, COVID-19=新型コロナウイルス感染症, rVE=相対的VE, SARS-CoV-2=重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2, VE=ワクチン有効性, VENUS=Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety, VERSUS=Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2

表4 高齢者以外の成人におけるワクチン有効性（オミクロン株流行期）

文献	VEの種類	流行株, ワクチン株, 接種ワクチン	年齢, 総例数	評価時点	VE, % (95% CI)
BA.1/BA.2流行期, エンドポイント: 疾患重症化					
Arashiro (2024) (MOTIVATE試験) ²⁰⁾	aVE (酸素療法)	BA.1/BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273・AZD1222・その他*	16歳以上, 951例	2回接種後6カ月超	47.9 (-2.1, 73.4)
	aVE (重症COVID-19)			3回接種後14日~6カ月	85.5 (68.8, 93.3)
	aVE (IMV)	2回接種後6カ月超		50.2 (1.1, 75.0)	
	aVE (死亡)	3回接種後14日~6カ月		88.1 (73.6, 94.7)	
				2回接種後6カ月超	82.7 (37.1, 95.3)
				3回接種後14日~6カ月	97.9 (85.9, 99.7)
				2回接種後6カ月超	59.5 (-41.9, 88.4)
				3回接種後14日~6カ月	99.6 (95.2, 99.97)
BA.1/BA.2流行期, エンドポイント: SARS-CoV-2感染					
Mimura (2022) (VENUS試験) ²²⁾	aVE	BA.1/BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	16~64歳, 105267例	1回接種後14日~2回接種後13日	-45.6 (-111.4, 0.3)
	rVE (2回接種後14日~3回接種後13日との比較)			2回接種後14日~3回接種後13日	15.8 (7.9, 23.1)
				3回接種後14日	56.5 (46.0, 65.0)
				3回接種後14日	48.3 (36.4, 57.9)
Mimura (2022) (VENUS試験) ²³⁾	rVE (2回接種後14日~3回接種後13日との比較)	BA.1, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	16~64歳, 16歳以上の総数として295705例	3回接種後14日	46.2 (37.4, 53.8)
				BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	16~64歳, 16歳以上の総数として288184例

(表つづく)

(表のつづき)

文献	VEの種類	流行株, ワクチン株, 接種ワクチン	年齢, 総例数	評価時点	VE, % (95% CI)
Igari (2022) ²⁰⁾	VE (未調整)	BA.1/BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2	成人, 1272例 20~29歳 (例数不明)	BNT162b2ブースター接種 BNT162b2ブースター接種	31.1 (-11.6, 78) 78.7 (28.1, 93.4)
Aoshima (2022) ²⁸⁾	aVE	BA.1/BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	成人, 358例	mRNA ワクチンの2回接種後7日以降	16.1 (-81.0, 61.1)
BA.1/BA.2流行期, エンドポイント: 症候性SARS-CoV-2感染					
Mimura (2022) (VENUS 試験) ²²⁾	aVE	BA.1, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	16~64歳, 105267例	1回接種後14日~2回接種後13日	-24.4 (-112.3, 27.1)
	rVE (2回接種後14日~3回接種後13日との比較)			2回接種後14日~3回接種後13日	21.2 (11.0, 30.3)
				3回接種後14日	71.8 (60.1, 80.1)
Mimura (2022) (VENUS 試験) ²⁴⁾	rVE (2回接種後14日~3回接種後13日との比較)	BA.1, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273*	16~64歳, 16歳以上の総数として295705例 16~64歳, 16歳以上の総数として288184例	3回接種後14日	64.2 (49.9, 74.4)
				3回接種後14日	53.6 (44.8, 61.0)
				3回接種後14日	49.1 (39.4, 57.3)
Arashiro (2023) (FASCINATE試験) ²⁰⁾	aVE	BA.1/BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273・その他・不明 [†]	20歳以上, 5795例	1回接種後, または2回接種後13日以内	34 (-20, 64)
				2回接種後14日~3カ月	56 (37, 70)
				2回接種後3~6カ月	52 (40, 62)
				2回接種後6カ月起	49 (34, 61)
				3回接種後13日以内	67 (47, 79)
3回接種後14日以降	74 (62, 83)				

(表つづく)

[表4 高齢者以外の成人におけるワクチン有効性 (オミクロン株流行期) のつづき]

文献	VEの種類	流行株, ワクチン株, 接種ワクチン	年齢, 総例数	評価時点	VE, % (95% CI)
Maeda (2023) (VERSUS試験) ¹⁹⁾	aVE	BA.1/BA.2, 1価 (起源株), BNT162b2・mRNA-1273・不明*	16~64歳, 16歳以上の総エピソード数として7931件	最初のワクチン接種90日以内 最初のワクチン接種91~180日 最初のワクチン接種180日超	35.6 (19.0, 48.8) 32.3 (20.7, 42.2) 33.6 (18.5, 45.8)
Arashiuro (2023) (FASCINATE試験) ²¹⁾	aVE rVE (1価ワクチンとの比較)	BA.5, 1価 (起源株)・2価 (起源株/BA.1)・2価 (起源株/BA.4-5), BNT162b2・mRNA-1273†	16歳以上, 6191例	ブースター接種後14日以降 (2価ワクチン全体) ブースター接種後14日以降 (BA.1対応2価ワクチン) ブースター接種後14日以降 (BA.4-5対応2価ワクチン) ブースター接種後14日以降 (2価ワクチン全体, 1価ワクチン接種3~6カ月後) ブースター接種後14日以降 (2価ワクチン全体, 1価ワクチン接種6カ月後)	72 (61, 80) 65 (47, 77) 76 (65, 83) 35 (15, 51) 46 (30, 58)

表中に記載したVEは、特に注記のない限り、ワクチン未接種者との比較による推定である。論文中にSARS-CoV-2流行株の記載がない場合は、試験期間および日本における流行期をもとに推測した。使用したBNT162b2ワクチン株の詳細が記載されていない場合は、試験期間と接種可能期間をもとに推測した。

* : 試験対象集団にはBNT162b2以外のワクチンの接種を受けた参加者が含まれており、BNT162b2単独のVEは推定されていない。

† : 試験参加者の約半数がBNT162b2以外のワクチンの接種を受けており、BNT162b2単独のVEは推定されていない。

aVE = 調整後VE, BA.1 = オミクロン株BA.1, BA.2 = オミクロン株BA.2, BA.4 = オミクロン株BA.4, BA.5 = オミクロン株BA.5, CI = 信頼区間, COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症, FASCINATE = Factors Associated with SARS-CoV-2 Infection And The Effectiveness of COVID-19 vaccines, IMV = 侵襲的機械的人工換気, MOTIVATE = Moderate-to-severe disease requiring Oxygen Therapy, Intubation, and Ventilation And The Effectiveness of COVID-19 vaccines, rVE = 相対的VE, SARS-CoV-2 = 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2, VE = ワクチン有効性, VENUS = Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety, VERSUS = Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2

では、オミクロン株BA.1/BA.2流行期における、起源株対応1価ワクチンの重症化予防に対するVEが評価された²⁶⁾。この試験では、4つの重症化エンドポイント（酸素療法、重症COVID-19、侵襲的機械的人工換気、死亡）全てにおいて、ワクチン2回接種後6カ月以降にaVEの低下が示された。特に、酸素療法、重症COVID-19、死亡に対するaVEはいずれも、50~60%程度にとどまった。ワクチン3回目（初回ブースター）接種後14日~6カ月において、4つの重症化エンドポイントに対するaVEはいずれも80%を超えていた²⁶⁾。VENUS試験において、オミクロン株流行期におけるSARS-CoV-2感染に対する起源株対応1価ワクチン3回接種後14日のaVEは56.5%であった²²⁾。また、オミクロン株BA.1/BA.2流行期における起源株対応1価ワクチン3回接種後14日の時点でのSARS-CoV-2感染に対するrVE（2回接種後14日~3回接種後13日との比較）はBA.1流行期で46.2%、BA.2流行期で42.9%であり、流行期間の違いによる顕著な差は認められなかった²⁴⁾。その他の試験の結果は、ワクチン3回目（初回ブースター）接種後のVEが若年成人層（20~29歳）では78.7%と成人全体の31.1%より高いこと²⁹⁾、BA.1/BA.2流行期において起源株対応1価ワクチンの2回接種に有意な予防効果がなかったこと²⁸⁾を示していた。

BA.1/BA.2流行期における起源株対応1価ワクチン3回接種後14日の症候性SARS-CoV-2感染に対するaVEは71.8%、2回接種後14日~3回接種後13日に対するrVEは64.2%であった²²⁾。また、起源株対応1価ワクチン3回接種後14日の時点での症候性SARS-CoV-2感染に対するrVE（2回接種後14日~3回接種後13日との比較）はBA.1流行期で53.6%、BA.2流行期で49.1%であり、流行期間の違いによる顕著な差は認められなかった²⁴⁾。症候性SARS-CoV-2感染に対するaVEは2回接種後で56%から49%と時間とともにやや減弱する傾向

が認められたが²⁰⁾、ブースター接種による有効性は最大の報告値として74%であった¹⁹⁾²⁰⁾（表4）。

2価ワクチンをブースター接種した際の症候性SARS-CoV-2感染に対する有効性は、FASCINATE試験で評価されている²¹⁾。ブースター接種後14日以降の時点でのaVEは72%で、起源株/BA.1対応ワクチン（65%）と起源株/BA.4-5対応ワクチン（76%）との間で顕著な差は認められなかった。1価ワクチンに対するrVEは35~46%であり、2価ワクチンの有効性を証明する結果となった²¹⁾。

2. 小児におけるVE（オミクロン株流行期）

オミクロン株BA.2・BA.5流行期に、5~11歳児での起源株対応1価ワクチンの有効性が評価されている³⁰⁾。症候性COVID-19に対するVEは、2回接種後3カ月以内では72%であったが、3カ月以降には24%まで低下した³⁰⁾。

3. 特定の背景を有する患者集団での試験

特定の背景を有する患者集団におけるワクチンの有効性研究としては、B細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象に、ブレイクスルー感染をエンドポイントとしてブースター接種の有効性を評価した1報の論文が報告されている。この研究ではワクチン3回または4回接種後の患者の約10%がブレイクスルー感染を発症したが、その大半は軽症であった³¹⁾。その他の16報の論文で報告された試験においては、有効性の代替エンドポイントとして免疫原性が評価されており、試験対象集団としてはがん患者^{32)~37)}、移植患者^{38)~40)}、透析患者^{41)~43)}、その他の基礎疾患を有する患者^{44)~47)}等が挙げられる。これらの結果は全体として、ワクチン2回または3回接種後の抗体反応を示すものであった^{32)~35)39)41)44)45)}。一方で、患者集団によってはワクチン接種後の免疫応答が不十分であることも示唆された。例えば、B細胞除去療法中のB細胞悪性腫瘍患者ではBNT162b2ワクチン接種後のIgGセロコンバージョン達成率が33%（12例中4例）と不

十分であったほか³⁷⁾、同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) 患者における2回接種後のIgG抗体価 (光学密度) は、中央値 (範囲) として0.540 (0.016-1.991) と、健康成人における0.687 (0.259-1.498) と比較して大きくならつきがみられた³⁸⁾。また様々な患者集団において、ワクチン接種後の抗体価は、対照となる健康成人集団における抗体価よりも有意に低下していた。このような傾向は免疫チェックポイント阻害剤治療中の肺がん患者 (12,260.7 AU/mL に対し 3238.6 AU/mL)³³⁾、抗がん剤治療中の肺がん患者 (3472 AU/mL に対し 1632 AU/mL)³⁴⁾、化学療法中の固形がん患者 (光学密度 : 0.644 に対し 0.161)³⁶⁾、肺移植患者 (6557 AU/mL に対し 8.3 AU/mL)⁴⁰⁾、維持透析患者 (639.2 U/mL に対し 165.2 U/mL)⁴²⁾、血液透析患者 (1460 BAU/mL に対し 1085 BAU/mL)⁴³⁾、ミコフェノール酸モフェチル投与中のネフローゼ症候群患者 (2660 AU/mL に対し 272 AU/mL)⁴⁴⁾、免疫不全状態の思春期児および若年成人 (2106.8 U/mL に対し 467.9 U/mL)⁴⁵⁾、筋強直性ジストロフィー1型患者 (他の筋ジストロフィー病型における 356.8 U/mL に対し 123.5 U/mL)⁴⁶⁾、および免疫抑制剤治療中のリウマチ患者 (741.6 U/mL に対し 241.0 U/mL)⁴⁷⁾ の集団で認められた。

Ⅲ 考 察

今回我々が実施した文献検索の結果は、全体として、日本人集団における実臨床下での BNT162b2 ワクチンの有効性を裏付けるものであり、他国で実施されたターゲット・リテラチャーレビューやシステムティックレビューの結果とも一致していた^{48)~50)}。

高齢は COVID-19 重症化における最大のリスク因子であり⁵¹⁾、オミクロン株流行下においても死亡者の大部分を65歳以上の高齢者が占めていることを鑑みても⁵²⁾、高齢者はワク

チン接種による感染防御が極めて重要な対象集団である⁴⁾。高齢者ではしばしばワクチンに対する免疫反応の減弱が認められ、加齢による免疫系の変化 (免疫老化) の関与が示唆されている⁵³⁾。今回の文献検索は、BNT162b2 ワクチンの65歳以上の高齢者での有効性を支持する結果となったが^{18)19)23)~25)}、一方で、高齢者における免疫原性の低下も報告されている⁵⁴⁾。高齢者における免疫原性の低下は、免疫反応の減弱⁵³⁾に起因するものと考えられ、英国で実施された観察研究の結果とも一致する⁵⁵⁾。ワクチンへの免疫反応の減弱⁵³⁾に対処する手段として、高齢者が COVID-19 ワクチンの定期接種対象となったことの妥当性が裏付けられる。また、SARS-CoV-2 オミクロン株は、ワクチン接種や自然感染による免疫を逃避する性質 (免疫回避能) を有することが報告されており⁵⁶⁾、今回の文献検索においても確認された、起原株対応1価ワクチンの VE がオミクロン株流行期ではそれ以前よりも低下する傾向は²⁰⁾²²⁾、オミクロン株の免疫回避能⁵⁶⁾に起因する現象とも考えられる。オミクロン株流行期に実施されたその他の試験からは、BA.1 対応および BA.4-5 対応2価ワクチンにおける1価ワクチンよりも高い有効性が示唆されており²¹⁾²⁵⁾、米国で実施されたテストネガティブ・ケースコントロール試験の結果とも合致する⁵⁷⁾。ただし、オミクロン株流行期の VE の低下には、免疫回避能以外の要因の関与も否定できない。例えば、オミクロン株流行期前に実施された試験では過去の COVID-19 ワクチン接種経験または SARS-CoV-2 感染歴のない参加者が大半であったと推測されるのに対し、オミクロン株流行期にはすでに多くの試験参加者が感染やワクチン接種により曝露を受けていたと考えられる。SARS-CoV-2 感染後のワクチン接種によりハイブリッド免疫を獲得した人では、一般的に再感染に対する防御効果が高くなるとされており⁵⁸⁾、このことが各流行期における VE の推定に影響を及ぼし

た可能性も否定はできない。

基礎疾患のある患者において有効性（ブレイクスルー感染予防）を評価した国内試験は1報にとどまった³¹⁾。基礎疾患はCOVID-19の重症化リスク因子の1つであり⁵¹⁾、国外ではこのような集団におけるVEを対象とした研究結果が蓄積されている⁵⁰⁾。基礎疾患を有する日本人患者におけるBNT162b2ワクチンの有効性エビデンスに関しては、実臨床での更なる研究の必要性が示唆される。

オミクロンXBB.1.5変異株対応1価ワクチンは、国内では2023年9月1日に承認され、2024年8月時点において接種可能な最新のワクチンである¹⁵⁾。当ワクチンを対象とした国内試験は今回の文献検索からは特定できなかったが、長崎大学熱帯医学研究所からVERSUS試験の続報が報告されている⁵⁹⁾。他国での研究結果と同様に^{60)~62)}、VERSUS試験における症候性COVID-19感染およびCOVID-19関連入院の予防に対する結果は、XBB.1.5変異株対応ワクチンの有効性を示すものであった。小児におけるワクチン有効性の項でも述べたように、ワクチン2回接種後のVEの経時的低下、およびブースター接種の必要性が示唆されており³⁰⁾、新規のSARS-CoV-2変異株の出現に対する有効性を維持するためには、COVID-19ワクチンの継続的かつ迅速なアップデートが必要であることがうかがえる。mRNAワクチンは、迅速に大規模での製造が可能なことやワクチンの改変が容易であることが強みであり⁶³⁾、今後も新規ウイルス変異株に対処するために最適な選択肢と考えられる。

一方で、ワクチン接種のリスク・ベネフィットバランスに関して議論する際に、安全性に関する考察も不可欠である。COVID-19パンデミックの急速な拡大に対処するため、日本におけるBNT162b2ワクチン開発は、国際共同試験⁸⁾および小規模国内臨床試験⁶⁾から得られた有効性・免疫原性・安全性エビデンスに基づいて行われた。mRNAワクチンは新規モ

ダリティのワクチンであることから、医薬品リスク管理計画に基づく安全性監視やリスク最小化活動を今後も継続することは企業の責務であり、厚生労働省においても予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会において、医療機関や企業からの安全性報告をもとに継続的な安全性評価を行っていくことが望まれる。

研究の限界

今回評価対象とした試験の大部分が小規模なものであったことから、報告されたVEには試験間で大きな開きが見られた。未発表データや、PubMedや医中誌に収載されていない報告を本研究の対象外としたことにより、有効性の解釈に影響を及ぼした可能性がある。各試験で使用されたワクチン株を試験期間と接種可能期間をもとに推測したため、SARS-CoV-2流行期別のVEの解釈に影響を及ぼした可能性も否定できない。また、プール解析を実施しておらず、本研究の結果から日本におけるBNT162b2の実臨床での有効性について明確な結論を導き出すことは難しかった。いくつかの大規模試験ではテストネガティブ・ケースコントロール研究のデザインを採用していたが、実臨床下では軽症者は医療機関を受診・検査しないこともあり、これらの試験の参加者やそこから推定されたVEは、実臨床を必ずしも反映していない可能性がある。以上のことから、BNT162b2ワクチンの有効性および免疫原性について今回得られた結果を、全ての流行株、日本人集団全体、全ての高齢者、全ての小児等に対して外挿し一般化することは困難である。BNT162b2をはじめ、COVID-19ワクチンの有効性や安全性を実臨床で継続的に評価できる大規模研究データベースの構築が望まれる。

結 論

今回の文献検索により、国内におけるBNT162b2ワクチンの実臨床での有効性が示

された。また、本研究の結果は、新しいウイルス変異株の出現に対応したワクチン開発継続の重要性を裏付けるものであった。

<謝辞>

本総説の論文計画の構想、データの収集・解析・解釈、論文原稿の校閲および最終承認にはファイザー株式会社の社員が関与した。本総説の執筆費用はファイザー株式会社が負担し、Cactus Life Sciences (part of Cactus Communications) の平野真実氏より文献検索、データ抽出、論文原稿作成に関し、支援を受けた。

利益相反

高橋千裕、森澤文登、田邊康祐、伊藤修平はファイザー株式会社の社員であり、同社の株式またはストックオプションを保有している。

文 献

- 1) Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Glob Health Res Policy*. 2020 ; 5 : 6.
- 2) World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard.
<https://data.who.int/dashboards/covid19/data> (アクセス日: 2024年8月8日)
- 3) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の5類感染症移行後の対応について.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/corona5rui.html> (アクセス日: 2024年8月8日)
- 4) 厚生労働省. 新型コロナワクチンQ & A.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_qa.html (アクセス日: 2024年8月8日)
- 5) 厚生労働省. 新型コロナワクチンの接種回数について (令和6年4月1日公表).
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekakukansenshou/yobou-sesshu/syukeihou_00002.html (アクセス日: 2024年8月8日)
- 6) Haranaka M, Baber J, Ogama Y, et al. A randomized study to evaluate safety and immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in healthy Japanese adults. *Nat Commun*. 2021 ; 12(1) : 7105.
- 7) 厚生労働省. 医薬品医療機器等法に基づく新型コロナウイルスワクチンの特例承認について (令和3年2月14日).
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16734.html (アクセス日: 2024年8月8日)
- 8) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020 ; 383(27) : 2603-2615.
- 9) 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 審議結果報告書 コミナティ筋注 (令和3年2月12日).
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000739089.pdf> (アクセス日: 2024年8月8日)
- 10) 医薬品医療機器総合機構. 特例承認に係る報告書 コミナティRTU筋注 (令和4年9月7日).
https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220912001/672212000_30400AMX00016_A100_1.pdf (アクセス日: 2024年8月8日)
- 11) Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron (ACIP, April 20, 2022).
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-04-20/02-COVID-Link-Gelles-508.pdf> (アクセス日: 2024年8月8日)
- 12) 厚生労働省. 新型コロナウイルスワクチンの特例承認について (令和4年1月21日).
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_23486.html (アクセス日: 2024年8月8日)
- 13) 厚生労働省. オミクロン株対応ワクチンの効能・効果, 用法・用量の一部変更承認について (令和4年9月12日).
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_27929.html (アクセス日: 2024年8月8日)
- 14) 厚生労働省. 新型コロナウイルスワクチンの特

- 例承認について (令和4年10月05日).
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28387.html (アクセス日: 2024年8月8日)
- 15) 厚生労働省. オミクロン株対応ワクチンの一部変更承認について (令和5年9月01日).
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_34956.html (アクセス日: 2024年8月8日)
- 16) Tomioka K, Uno K, Yamada M. Association between vaccination status and severe health consequences among community-dwelling COVID-19 patients during Omicron BA.1/BA.2 and BA.5-predominant periods in Japan. *Environ Health Prev Med.* 2023 ; **28** : 35.
- 17) 国立感染症研究所. 新型コロナウイルスワクチンの重症化予防効果を検討した症例対照研究の暫定報告: デルタ流行期~オミクロン流行初期における有効性 (2023年4月28日).
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/12019-covid19-9999-2.html> (アクセス日: 2024年8月8日)
- 18) Maeda H, Saito N, Igarashi A, et al. Effectiveness of messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccines against symptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections during the Delta variant epidemic in Japan : Vaccine Effectiveness Real-time Surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS). *Clin Infect Dis.* 2022 ; **75**(11) : 1971-1979.
- 19) Maeda H, Saito N, Igarashi A, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infections during the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 epidemic in Japan : vaccine effectiveness real-time surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS). *Expert Rev Vaccines.* 2023 ; **22**(1) : 288-298.
- 20) Arashiro T, Arima Y, Muraoka H, et al. Coronavirus disease 19 (COVID-19) vaccine effectiveness against symptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection during Delta-dominant and Omicron-dominant periods in Japan : a multicenter prospective case-control study (Factors Associated with SARS-CoV-2 Infection and the Effectiveness of COVID-19 Vaccines Study). *Clin Infect Dis.* 2023 ; **76**(3) : e108-115.
- 21) Arashiro T, Arima Y, Kuramochi J, et al. Effectiveness of BA.1- and BA.4/BA.5-containing bivalent COVID-19 mRNA vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection during the BA.5-dominant period in Japan. *Open Forum Infect Dis.* 2023 ; **10**(6) : ofad240.
- 22) Mimura W, Ishiguro C, Maeda M, et al. Effectiveness of messenger RNA vaccines against infection with SARS-CoV-2 during the periods of Delta and Omicron variant predominance in Japan : the Vaccine Effectiveness, Networking, and Universal Safety (VENUS) study. *Int J Infect Dis.* 2022 ; **125** : 58-60.
- 23) Mimura W, Ishiguro C, Terada-Hirashima J, et al. Effectiveness of BNT162b2 against infection, symptomatic infection, and hospitalization among older adults aged ≥ 65 years during the Delta variant predominance in Japan : The VENUS Study. *J Epidemiol.* 2024 ; **34**(6) : 278-285.
- 24) Mimura W, Ishiguro C, Maeda M, et al. Effectiveness of a third dose of COVID-19 mRNA vaccine during the Omicron BA.1- and BA.2-predominant periods in Japan : the VENUS study. *Open Forum Infect Dis.* 2022 ; **9**(12) : ofac636.
- 25) Mimura W, Ishiguro C, Terada-Hirashima J, et al. Bivalent vaccine effectiveness among adults aged ≥ 65 years during the BA.5-predominant period in Japan : the VENUS study. *Open Forum Infect Dis.* 2023 ; **10**(10) : ofad475.
- 26) Arashiro T, Miwa M, Nakagawa H, et al.

- COVID-19 vaccine effectiveness against severe COVID-19 requiring oxygen therapy, invasive mechanical ventilation, and death in Japan : a multicenter case-control study (MOTIVATE study). *Vaccine*. 2024 ; **42**(3) : 677-688.
- 27) Hara M, Furue T, Fukuoka M, et al. Real-world effectiveness of the mRNA COVID-19 vaccines in Japan : a case-control study. *Vaccines (Basel)*. 2022 ; **10**(5) : 779.
- 28) Aoshima M, Ohfuji S. Real-world vaccine effectiveness of mRNA vaccines for SARS-CoV-2 ; a test-negative case-control study in a medium-sized clinic. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 ; **18**(7) : 2147353.
- 29) Igari H, Asano H, Murata S, et al. Antibody responses and SARS-CoV-2 infection after BNT162b2 mRNA booster vaccination among healthcare workers in Japan. *J Infect Chemother*. 2022 ; **28**(11) : 1483-1488.
- 30) Hara M, Ohta Y, Fusazaki N, Hirota Y. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against symptomatic SARS-CoV-2 infection in children aged 5-11 years in Japan during Omicron variant predominate periods. *J Epidemiol*. 2024 ; **34**(5) : 205-210.
- 31) Saito M, Mori A, Ishio T, et al. Initial efficacy of the COVID-19 mRNA vaccine booster and subsequent breakthrough Omicron variant infection in patients with B-Cell Non-Hodgkin's lymphoma : a single-center cohort study. *Viruses*. 2024 ; **16**(3) : 328.
- 32) Togashi K, Hatakeyama S, Yoneyama T, et al. Effect of active anticancer therapy on serologic response to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with urothelial and renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2022 ; **29**(7) : 733-739.
- 33) Hibino M, Uryu K, Takeda T, et al. Safety and immunogenicity of mRNA vaccines against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors : a multicenter observational study in Japan. *J Thorac Oncol*. 2022 ; **17**(8) : 1002-1013.
- 34) Nakashima K, Ishida M, Matsui H, et al. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccine in lung cancer patients receiving anticancer treatment : a prospective multicenter cohort study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 ; **18**(6) : 2140549.
- 35) Yamasaki E, Shimamoto F, Nishikawa H, et al. A prospective study regarding the efficacy and safety of the BNT162b2 vaccine in patients with solid malignancies undergoing systemic chemotherapy. *In vivo*. 2022 ; **36**(6) : 2780-2789.
- 36) Funakoshi Y, Yakushijin K, Ohji G, et al. Safety and immunogenicity of the COVID-19 vaccine BNT162b2 in patients undergoing chemotherapy for solid cancer. *J Infect Chemother*. 2022 ; **28**(4) : 516-520.
- 37) Nakagama Y, Chi SG, Minami Y, et al. Patients with B-cell malignancies experience reduced antibody responses with class switching defect following BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Infect Chemother*. 2023 ; **29**(1) : 112-114.
- 38) Watanabe M, Yakushijin K, Funakoshi Y, et al. The safety and immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Japanese patients after allogeneic stem cell transplantation. *Vaccines (Basel)*. 2022 ; **10**(2) : 158.
- 39) Watanabe M, Yakushijin K, Funakoshi Y, et al. A third dose COVID-19 vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Vaccines (Basel)*. 2022 ; **10**(11) : 1830.
- 40) Hirama T, Akiba M, Shundo Y, et al. Efficacy and safety of mRNA SARS-CoV-2 vaccines in lung transplant recipients. *J Infect Chemother*.

- 2022 ; **28**(8) : 1153-1158.
- 41) Yoshifuji A, Toda M, Oyama E, et al. Cellular and humoral immune responses to COVID-19 booster vaccination in Japanese dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2024 ; **28**(7) : 674-682.
- 42) Ina K, Tanaka Y, Ito A, et al. Immunogenicity and safety of a two-dose regimen of the BNT162b2 vaccine in dialysis patients. *J Hosp Gen Med.* 2022 ; **4**(5) : 257-261.
- 43) Yoshifuji A, Toda M, Ryuzaki M, et al. Investigation for the efficacy of COVID-19 vaccine in Japanese CKD patients treated with hemodialysis. *Ren Replace Ther.* 2022 ; **8**(1) : 39.
- 44) Kamei K, Ogura M, Sato M, et al. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with nephrotic syndrome receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Nephrol.* 2023 ; **38**(4) : 1099-1106.
- 45) Shoji K, Funaki T, Yamada M, et al. Safety of and antibody response to the BNT162b2 COVID-19 vaccine in adolescents and young adults with underlying disease. *J Infect Chemother.* 2023 ; **29**(1) : 61-66.
- 46) Saito T, Saito T, Hashimoto H, et al. Safety and immunogenicity of mRNA COVID-19 vaccine in inpatients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2023 ; **67**(2) : 117-123.
- 47) Sugihara K, Wakiya R, Shimada H, et al. Immunogenicity against the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in rheumatic disease patients receiving immunosuppressive therapy. *Intern Med.* 2022 ; **61**(13) : 1953-1958.
- 48) Ebrahim S, Blose N, Gloeck N, et al. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine in preventing morbidity and mortality associated with COVID-19 in children aged 5 to 11 years : a systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health.* 2023 ; **3**(12) : e0002676.
- 49) Wallace M, Collins JP, Moline H, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine as evidence for policy action : a rapid systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *PLoS One.* 2022 ; **17**(12) : e0278624.
- 50) Di Fusco M, Lin J, Vaghela S, et al. COVID-19 vaccine effectiveness among immunocompromised populations : a targeted literature review of real-world studies. *Expert Rev Vaccines.* 2022 ; **21**(4) : 435-451.
- 51) 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> (アクセス日 : 2024年8月8日)
- 52) 厚生労働省. 第53回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 資料. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_36489.html (アクセス日 : 2024年8月8日)
- 53) Soegiarto G, Purnomosari D. Challenges in the vaccination of the elderly and strategies for improvement. *Pathophysiology.* 2023 ; **30**(2) : 155-173.
- 54) Ikezaki H, Hara Y, Hayashi J, et al. Low IgG antibody production in the elderly Japanese population after full BNT162b2 vaccination. *J Hosp Gen Med.* 2022 ; **4**(1) : 25-28.
- 55) Tut G, Lancaster T, Krutikov M, et al. Strong peak immunogenicity but rapid antibody waning following third vaccine dose in older residents of care homes. *Nat Aging.* 2023 ; **3**(1) : 93-104.
- 56) Chen L, He Y, Liu H, et al. Potential immune evasion of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron variants. *Front Immunol.* 2024 ; **15** : 1339660.
- 57) Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, et al. Effectiveness of BNT162b2 BA.4/5 bivalent mRNA vaccine against a range of COVID-19 outcomes in a large health system in the

- USA : a test-negative case-control study. *Lancet Respir Med.* 2023 ; 11(12) : 1089-1100.
- 58) Bobrovitz N, Ware H, Ma X, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease : a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis.* 2023 ; 23(5) : 556-567.
- 59) 長崎大学熱帯医学研究所. 新型コロナワクチンの有効性に関する研究～国内多施設共同症例対照研究～第11報.
<https://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/versus/results/20240524.html> (アクセス日: 2024年8月8日)
- 60) Hansen CH, Moustsen-Helms IR, Rasmussen M, et al. Short-term effectiveness of the XBB.1.5 updated COVID-19 vaccine against hospitalisation in Denmark : a national cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2024 ; 24(2) : e73-74.
- 61) van Werkhoven CH, Valk AW, Smagge B, et al. Early COVID-19 vaccine effectiveness of XBB.1.5 vaccine against hospitalisation and admission to intensive care, the Netherlands, 9 October to 5 December 2023. *Euro Surveill.* 2024 ; 29(1) : 2300703.
- 62) Tartof SY, Slezak JM, Frankland TB, et al. BNT162b2 XBB1.5-adapted vaccine and COVID-19 hospital admissions and ambulatory visits in US adults. *medRxiv.* 2023. doi : 10.1101/2023.12.24.23300512
- 63) Maruggi G, Zhang C, Li J, et al. mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. *Mol Ther.* 2019 ; 27(4) : 757-772.

Effectiveness and Immunogenicity of The COVID-19 Vaccine BNT162b2 in The Japanese Population

Chihiro Takahashi¹, Fumito Morisawa², Kosuke Tanabe¹ and Shuhei Ito¹

1 : Vaccine Medical Affairs, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan

2 : Specialty Care Medical Affairs, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan

Corresponding author : Chihiro Takahashi
Vaccine Medical Affairs, Pfizer Japan Inc.
3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan
E-mail : Chihiro.Takahashi@pfizer.com

Abstract

BNT162b2 is the most widely administered coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine in Japan that has recorded more than 340 million doses since its first local regulatory approval on February 14, 2021. A comprehensive review of studies assessing its real-world effectiveness is warranted to facilitate discussions regarding the significance of routine COVID-19 vaccination in Japan. This literature review aimed to identify studies that assessed the real-world effectiveness and immunogenicity of the BNT162b2 vaccine in Japan. Original research articles indexed in PubMed and Ichushi between February 14, 2021, and March 31, 2024, were eligible for inclusion. A

total of 30 articles were identified. The endpoints used for vaccine effectiveness (VE) varied widely, ranging from symptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection to severe outcomes. The findings indicated a high VE (>90%) against severe outcomes during the pre-Omicron period, which relatively decreased during the Omicron-predominant period. The results confirmed the effectiveness of booster vaccination and greater effect of bivalent vaccines for Omicron variants against symptomatic SARS-CoV-2 infection compared with the monovalent vaccine for the ancestral strain. Immunogenicity was generally favorable among special populations, although an insufficient immune response was occasionally reported. Our results support the real-world effectiveness of the BNT162b2 vaccine in Japan and highlight the need for routine vaccination and continuous vaccine adaptation to newly emerging variants.

(受理日：2024年9月24日)