



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.18 (2021/09/02)

### 新型コロナウイルス関連情報

#### 目次

●妊婦・授乳婦への新型コロナウイルスワクチン接種の有効性・安全性	
● 妊婦および授乳婦におけるCOVID-19ワクチンの反応 [Am J Obstet Gynecol. 2021 Mar 26;S0002-9378(21)00187-3] .....	3
● COVID-19ワクチン接種後の授乳婦の母乳に検出されるSARS-CoV-2特異的抗体 [JAMA. 2021 May 18;325(19):2013-2014] .....	4
● 妊婦でのmRNA COVID-19ワクチンの安全性に関する予備的結果 [N Engl J Med 2021 Jun 17; 384(24):2273-2282] .....	6
● 妊婦および授乳婦におけるCOVID-19 mRNAワクチンの免疫原性 [JAMA. 2021 Jun 15;325(23):2370-2380] .....	7
● 妊婦のCOVID-19 mRNAワクチン接種に対する抗体反応と臍帯血への経胎盤移行 [Obstet Gynecol. 2021 Aug 1;138(2):278-280] .....	8
● 妊婦におけるBNT162b2ワクチン接種とSARS-CoV-2感染率との関連 [JAMA. 2021 Aug 24;326(8):728-735] .....	10
● mRNAワクチンを接種した授乳婦の母乳中のSARS-CoV-2に対する特異的抗体の定量化 [JAMA Netw Open. 2021 Aug 2;4(8):e2120575] .....	11
● 妊娠中のCOVID-19ワクチン接種 — 接種率と安全性 [Am J Obstet Gynecol. 2021 Aug 10;S0002-9378(21)00873-5] .....	13
● COVID-19ワクチン接種第一陣での妊婦および授乳婦における短期の副反応 [JAMA Netw Open. 2021 Aug 2;4(8):e2121310] .....	14

<https://www.nihs.go.jp/digCOVID-19/index.html>

↑ COVID-19 治療薬候補ごとの情報をまとめた特設サイトはこちら

---

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

●[妊婦・授乳婦への新型コロナウイルスワクチン接種の有効性・安全性](#)

Vol.19(2021) No.18(09/02) L01

●妊婦および授乳婦における COVID-19 ワクチンの反応

[Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study](#)

Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al.

**【Am J Obstet Gynecol. 2021 Mar 26:S0002-9378(21)00187-3】-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

◇背景・目的

初期のCOVID-19ワクチン臨床試験では、妊婦および授乳婦は除外されていた。そのため、ワクチン投与決定の指針となるデータが不足している。本研究では、妊婦および授乳婦でのCOVID-19 mRNAワクチン接種に伴う免疫原性および反応原性を、(1)非妊婦から成る対照群、および(2)SARS-CoV-2に自然感染した妊婦と比較して評価することを目的とした。

◇方 法

妊娠可能年齢のワクチン接種者計131人(妊婦84人, 授乳婦31人, 非妊婦16人)が2カ所の大学関連医療センターにおいて前向きコホート研究に登録された。参加者の血清(n=131), および母乳(n=31)中のSARS-CoV-2のスパイクおよび受容体結合ドメインに対するIgG, IgA, およびIgMの力価を、ベースライン時, 2回目ワクチン接種時, 2回目ワクチン接種から2~6週間後, および分娩時に, Luminexアッセイで測定した。分娩時には臍帯血血清(n=10)の力価を評価した。これらの力価をELISAにより測定し, 自然感染後4~12週間の妊婦(n=37)の力価と比較した。シュードウイルス中和アッセイを用いて, 試験期間中に出産した妊婦から成るサブセットについて中和抗体価を測定した。ワクチン接種後の症状は質問票を用いて評価した。多重比較について補正し, Kruskal-Wallis検定と混合効果モデルを用いて群間差を評価した。

◇結 果

ワクチンに誘導された抗体価は, 妊婦および授乳婦では, 非妊婦と比較して同等であった〔妊婦では中央値5.59(四分位範囲[4.68~5.89]);授乳婦では中央値5.74(四分位範囲[5.06~6.22]);非妊婦では中央値5.62(四分位範囲[4.77~5.98]); $p=0.24$ 〕。これらの力価はすべて, 妊娠中のSARS-CoV-2感染によって誘導された力価より有意に高かった( $p<0.0001$ )。すべての臍帯血と母乳の検体にはワクチンにより産生された抗体が存在していた。ワクチンの2回目接種(ブースト投与)により母体血および母乳中のSARS-CoV-2特異的IgGレベルが上昇したが, IgAは上昇しなかった。反応原性については群間で差はみられなかった。

## ◇結論

COVID-19 mRNAワクチンは、妊婦および授乳婦において頑健な液性免疫を生成し、免疫原性および反応原性は非妊婦と同程度であった。ワクチンにより誘導された免疫応答は、自然感染への応答よりも統計的に有意に高かった。新生児への免疫移行は、胎盤および母乳を介して行われていた。

### Vol.19 (2021) No.18 (09/02) L02

●COVID-19 ワクチン接種後の授乳婦の母乳に検出される SARS-CoV-2 特異的抗体(リサーチレター)

[SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women \(Research Letter\)](#)

Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, et al.

【JAMA. 2021 May 18;325(19):2013-2014】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

## ◇背景

2020年12月20日に、イスラエルは全国的なCOVID-19ワクチン接種プログラムを開始した。優先接種対象集団の1つが医療従事者であり、この集団には授乳婦も多く含まれていた。ワクチンの臨床試験には授乳婦は含まれておらず、その他のワクチン関連の安全性データも公表されていなかったが、リスクグループに属する授乳婦にはワクチン接種が奨励されていた。米国疾病管理予防センター (CDC) も、ワクチン接種ターゲット集団に含まれる授乳婦には接種を推奨している。本研究で、母親のワクチン接種によって母乳中にSARS-CoV-2抗体が分泌されるかを調査し、授乳婦および乳児において、ワクチン接種との関連が疑われる有害事象を評価した。

## ◇方法

ワクチン接種ターゲット集団に属する授乳婦を便宜的標本集団<sup>A</sup>として抽出し、前向きコホート研究を実施した。参加者は、2020年12月23日～2021年1月15日に、広告およびソーシャルメディアを通じてイスラエル全土から募集した。参加者全員がワクチン(ファイザー社/ビオンテック社)を21日間隔で2回接種を受けた。母乳検体は、ワクチン接種前および初回接種後の6週間にわたって週1回採取した。

## ◇結果

女性84人が試験を完了し、母乳検体504件を提供した。女性の平均年齢は34(±4 SD)歳、乳

---

<sup>A</sup> convenience sample

児の平均月齢は10.32(±7.3 SD)カ月であった。母乳中の抗SARS-CoV-2特異的IgA抗体レベルの平均値は、1回目のワクチン接種後急激に上昇し、2週目に有意に高値となり(比率2.05;  $p<0.001$ )、その時点で検体の61.8%がIgA抗体陽性と判定されたが、4週目(2回目のワクチン接種後1週目)には陽性の割合が86.1%に上昇し、追跡調査期間中も高値を維持して6週目では65.7%の検体が陽性であった。抗SARS-CoV-2特異的IgG抗体は、最初の3週間は低値のままであったが、4週目に上昇し(20.5 U/mL;  $p=0.004$ )、その時点で検体の91.7%が陽性であり、5週目と6週目には97%まで上昇した。

試験期間中、重篤な有害事象は、母親、乳児ともにみとめられなかった。ワクチン関連の有害事象は、1回目接種後に47例(55.9%)、2回目接種後に52例(61.9%)報告され、局所的な疼痛が最も多かった。授乳婦のワクチン接種後7日目、12日目、15日目、20日目の調査期間中に、4人の乳児が発熱した。この全員が咳嗽、鼻閉などの上気道感染の症状を呈したが、1人を除き、治療を受けることなく回復した。この1人は月齢の故、新生児発熱評価のために入院し、培養検査結果を待つ間、抗菌薬による治療を受けた。他の有害事象は報告されなかった。

#### ◇考察

本研究で、ワクチン接種後6週間にわたって、SARS-CoV-2特異的IgAおよびIgG抗体が母乳中に確かに分泌されることが示された。IgAの分泌はワクチン接種後2週目に顕著となり、4週間後(2回目のワクチン接種後1週目)にIgGの急激な上昇がみられた。他のいくつかの研究により、COVID-19に罹患した授乳婦で同様の結果が示されている。これらの授乳婦の母乳中に検出された抗体は強い中和作用を示したことから、乳児での感染に対して防御効果を有する可能性が示唆される。

本研究には限界がある。まず、機能的アッセイが実施されなかった。しかしながら、これまでの研究では、本研究で測定したものと同一抗体の中和能が示されている。第二に、血清抗体検査もSARS-CoV-2リアルタイムRT-PCR検査<sup>B</sup>も実施しなかったが、もし実施していたら興味深い相関関係が得られた可能性がある。

---

<sup>B</sup> real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction testing

Vol.19(2021) No.18(09/02)L03

●妊婦でのmRNA COVID-19ワクチンの安全性に関する予備的結果

[Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons](#)

Shimabukuro TT, Kim, SY, Myers TR, et al.

【N Engl J Med 2021 Jun 17; 384(24):2273-2282】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

#### ◇背景

米国では多くの妊婦がmRNA COVID-19ワクチンの接種を受けているが、妊娠中のワクチン接種の安全性に関するデータは限られている。

#### ◇方法

2020年12月14日～2021年2月28日に”v-safe after vaccination health checker”サーベイランスシステム, v-safe pregnancy registry, およびVaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)のデータを用いて、妊婦におけるmRNA COVID-19ワクチンの初期安全性を解析した。

#### ◇結果

v-safeの参加者から、計35,691人(16～54歳)が妊婦として特定された。注射部位の疼痛は、非妊婦に比べ、妊婦の方が多く報告されていたが、頭痛、筋肉痛、悪寒、発熱の報告頻度は妊婦の方が低かった。v-safe pregnancy registryに登録された3958人のうち、827人が妊娠期間を終了しており、そのうち115人(13.9%)が流産し、712人(86.1%)が生児を出産した(多くは妊娠第三三半期にワクチンを接種した参加者)。新生児の有害転帰として、早産(9.4%)、在胎不当過小児<sup>A</sup>(3.2%)などがみられたが、新生児死亡の報告はなかった。直接的な比較ではないが、COVID-19ワクチンを接種して妊娠期間を終了した参加者における有害な妊娠転帰および新生児の有害転帰の割合は、COVID-19パンデミックの前に実施された妊婦対象の研究で報告された発生率と同等であった。VAERSに報告された221件の妊娠関連の有害事象のうち、最も多く報告された有害事象は自然流産(46例)であった。

#### ◇結論

予備的な結果によれば、mRNA COVID-19ワクチンを接種した妊婦で、明らかな安全性シグナルは示されなかった。しかしながら、母体、妊娠、乳児での転帰を知るためには、妊娠初期にワクチンを接種したより多くの妊婦に関する追跡調査を含め、さらに長期的な追跡調査が必要である。

---

<sup>A</sup> small for gestational age (SGA)

Vol.19 (2021) No.18 (09/02) L04

●妊婦および授乳婦における COVID-19 mRNA ワクチンの免疫原性

[Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women](#)

Collier AY, McMahan K, Yu J, et al.

【JAMA. 2021 Jun 15;325(23):2370-2380】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

妊娠中はCOVID-19罹患リスクおよび死亡リスクが高まるが、妊婦はCOVID-19ワクチンの第III相試験から除外されてきた。そのため、妊婦の集団におけるワクチンの安全性および免疫原性に関するデータは限られている。本研究では、妊婦および授乳婦におけるCOVID-19 mRNAワクチンの免疫原性を、SARS-CoV-2の新規の懸念される変異株(VOC)<sup>A</sup>に対する効果も含めて評価する。

◇方法

◇設計, セッティング, および参加者

2020年12月～2021年3月にCOVID-19ワクチンの接種を受けた女性103人と、2020年4月～2021年3月にSARS-CoV-2感染の確定診断を受けた女性28人を、探索的、記述的、前向きコホート研究に登録した(最終追跡調査日は2021年3月26日)。本研究では、COVID-19ワクチンとしてmRNA-1273(モデルナ社)またはBNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社)のいずれかを接種した妊婦30人、授乳婦16人、非妊婦/非授乳婦57人と、SARS-CoV-2感染歴があり、ワクチン非接種の妊婦22人、非妊婦6人を登録した。

◇主要アウトカムおよび評価指標

妊婦、授乳婦、および非妊婦において、SARS-CoV-2受容体結合ドメイン結合抗体、中和抗体、および機能的抗体反応(中和活性以外)をワクチン接種後に評価した。スパイク特異的T細胞応答は、IFN- $\gamma$  ELISpotアッセイとマルチパラメーター細胞内サイトカイン染色アッセイを用いて評価した。オリジナルのSARS-CoV-2 USA-WA1/2020株、およびB.1.1.7変異株とB.1.351変異株に対する液性および細胞性免疫応答を評価した。

◇結果

本研究では、COVID-19 mRNAワクチンを接種した18～45歳の女性103人(66%は非ヒスパニック系白人)を登録した。2回目のワクチン接種後、発熱が報告されたのは、妊婦4人(14±6% SD)、授乳婦7人(44±12% SD)、非妊婦27人(52±7% SD)であった。ワクチン接種後の妊婦、授乳婦、非妊婦において、結合抗体、中和抗体、および機能的抗体反応(中和活性以外)、ならびにCD4およびCD8 T細胞応答がみとめられた。また、乳児の臍帯血および母乳内にも、結合抗体と中和

---

<sup>A</sup> variant of concern

抗体がみとめられた。SARS-CoV-2のVOCであるB.1.1.7およびB.1.351に対する結合抗体価および中和抗体価は低下したが、T細胞応答はウイルス変異株に対して保持されていた。

#### ◇結果と関連性

便宜的標本<sup>B</sup>を対象としたこの探索的解析で、COVID-19 mRNAワクチンの接種は妊婦において免疫原性を示し、ワクチンによって誘導された抗体は乳児の臍帯血および母乳に移行していた。ワクチンを接種した妊婦および非妊婦は、SARS-CoV-2のVOCに対して交差反応性の抗体反応およびT細胞応答を示した。

#### Vol.19 (2021) No.18 (09/02) L05

- 妊婦の COVID-19 mRNA ワクチン接種に対する抗体反応と臍帯血への経胎盤移行 (リサーチレター)

#### [Antibody Response to Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) Messenger RNA Vaccination in Pregnant Women and Transplacental Passage Into Cord Blood \(Research Letter\)](#)

Prabhu M, Murphy EA, Sukhu AC, et al.

【Obstet Gynecol. 2021 Aug 1;138(2):278-280】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19ワクチンの初期臨床試験では、妊婦は除外されていた。そのため、妊娠中のワクチン接種に対する免疫学的反応や母親の抗体の経胎盤移行に関する知見は限られている。

#### ◇方法

2021年1月28日～3月31日に、単一の大学関連医療施設において、出産時に臍帯血が入手可能であった妊婦122人を調査した。mRNAベースのCOVID-19ワクチンの接種を1回または2回受けたことを自己申告し、単胎児(在胎35週0日～41週2日)を出産した女性を本研究に組み入れた。ワクチンに应答して産生された抗体の同定には母親の末梢血の臨床検査後の残余血清を、受動免疫の調査には臍帯血の残余血清を用いて、S-受容体結合ドメインに対する抗体の半定量的検査を行った。また、過去のSARS-CoV-2感染による抗体ではないことを確認するため、ヌクレオカプシドタンパク質抗原に対する抗体検査において陰性であった女性のみを組み入れた。IgG抗体レベルと時間との関係を分散分析で調べた。母体のIgGレベルと臍帯血のIgGレベルの関係、およびIgG経胎盤移行(新生児/母体)率と時間との関係を、ピアソン相関解析および線形回帰を用いて調べた。

<sup>B</sup> convenience sample

## ◇結果

出産までに、55人の妊婦がmRNAワクチンの接種を1回受け、67人が接種を2回受けていた。85人の妊婦はファイザー社ビオンテック社製のワクチンを、37人の妊婦はモデルナ社製のワクチンを接種した。全員が鼻咽頭ぬぐい液を用いたRT-PCR検査でSARS-CoV-2感染が陰性であり、妊婦と新生児はすべて、出生時および退院時まで無症状であった。

出産時に検査した妊婦のうち87人はIgG応答を、19人はIgMとIgG両方の応答を示し、16人は検出可能な抗体反応を示さなかったが、この16人は初回接種から4週間以内であった。ワクチン接種後、週を追うごとに、抗体反応を示した女性、および新生児に受動免疫を付与した女性が増加した。1組を除き、すべての女性とその臍帯血サンプルで、初回接種の4週間後までに検出可能なIgG抗体がみとめられた。新生児に抗体が移行していなかった1組は、初回接種から10週目、2回目の接種から6週目であった。母体での抗体が最も早く検出されたのは初回接種から5日後であり、臍帯血中で抗体が最も早く検出されたのは初回接種から16日後であった。ワクチンを1回のみ接種した女性の臍帯血サンプルでは、44%(24/55)で検出可能なIgGがみとめられたのに対し、2回のワクチン接種を受けた女性の臍帯血サンプルでは、99%(65/67)で検出可能なIgGがみとめられた。

母体のIgGレベルは、初回接種から2週間経過以降、週を追うごとに(2週目と3週目の間で $p=0.005$ , 3週目と4週目の間で $p=0.019$ )、また2回接種後1週目と2週目の間においても( $p=2e-07$ )、有意に上昇した。母体のIgGレベルは臍帯血のIgGレベルと線形関係がみられた( $R=0.89$ ,  $p<2.2e-16$ )。経胎盤移行率は、母体のワクチン2回接種後の経過週数と相関していた( $R=0.8$ ,  $p=2.6e-15$ )。

## ◇考察

妊婦がmRNAベースのCOVID-19ワクチンの接種を受けると、初回接種から5日後には母体で抗体が産生され、初回接種から16日後には胎盤を介して新生児に受動免疫が移行する。母体のIgGレベルが経時的に上昇し、また経胎盤IgG移行率も経時的に上昇していることから、出産予定日を考慮したワクチン接種のタイミングは妊婦のワクチン接種戦略において考慮すべき重要な要素であると考えられる。抗体の移行にはばらつきがあり、1人の新生児では移行しなかったことを考えると、IgG抗体の経胎盤移行に影響を与える要因、ならびにこれらの抗体の防御的性質を理解するためには、さらなる研究が必要である。

Vol.19 (2021) No.18 (09/02) L06

●妊婦における BNT162b2 ワクチン接種と SARS-CoV-2 感染率との関連

[Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women](#)

Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, et al.

【JAMA. 2021 Aug 24;326(8):728-735】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

妊婦における BNT162b2 mRNA ワクチン (ファイザー社/ビオンテック社) の有効性および安全性に関するデータは、妊婦が第 III 相試験から除外されていたため、現時点で不足している。妊婦における BNT162b2 mRNA ワクチン接種と SARS-CoV-2 感染リスクとの関連を評価することを目的とした。

◇方 法

◇設計, セッティング, および参加者

本研究は、イスラエルの大規模な国民健康保険機構の妊娠レジストリ内で行われた後ろ向きコホート研究である。2020年12月19日～2021年2月28日にワクチンの初回接種を受けた妊婦とワクチン非接種の妊婦を、年齢、妊娠期間、居住地域、人口統計学的サブ集団<sup>A</sup>、出産歴、およびインフルエンザの予防接種状況にもとづいて1:1でマッチングさせた。追跡調査は2021年4月11日に終了した。

◇曝 露

BNT162b2 mRNA ワクチンによる接種を受けた状態を曝露と定義した。同等性を保つため、非曝露であったが後にワクチン接種を受けた女性は、マッチングのペアとともに、曝露から10日後に除外した。

◇主要アウトカムおよび評価指標

主要アウトカムは、ワクチンの初回接種後28日目以降における SARS-CoV-2 感染 (PCR で確定) とした。

◇結 果

コホートにはワクチン接種を受けた妊婦7530人と、マッチングされたワクチン非接種の妊婦7530人が含まれ、46%が妊娠第2三半期、33%が妊娠第3三半期であり、平均年齢は31.1 (±4.9 SD) 歳であった。主要アウトカムに関する追跡調査の中央値は37日間 (四分位範囲 [21～54日]; 範囲 [0～70日]) であった。SARS-CoV-2 に感染したのは、ワクチン接種群で118人、非接種群で202人であった。感染した妊婦のうち、有症状者は、ワクチン接種群で105人中88人 (83.8%)、ワクチン非接

---

<sup>A</sup> 超正統派ユダヤ教徒, 非超正統派ユダヤ教徒, イスラエルのアラブ系市民の各サブグループ

種群では179人中149人(83.2%)であった( $p \geq 0.99$ )。追跡調査期間(28~70日間)中の感染は、ワクチン接種群で10人、非接種群で46人であった。感染ハザードはワクチン接種群0.33%、非接種群で1.64%であり、絶対差は1.31%[95%信頼区間(CI)[0.89~1.74]]、調整後のハザード比は0.22(95%CI[0.11~0.43])であった。ワクチン関連の有害事象は68人から報告があったが、重度の有害事象はなかった。最も多く報告された症状は、頭痛( $n=10$ , 0.1%)、全身の筋力低下( $n=8$ , 0.1%)、詳細不明の疼痛( $n=6$ , 0.1%未満)、および胃痛( $n=5$ , 0.1%未満)であった。

#### ◇結論

妊婦を対象としたこの後ろ向きコホート研究で、BNT162b2 mRNAワクチンの接種は、非接種と比較して、SARS-CoV-2感染リスクを有意に低下させた。この研究結果の解釈には、観察的デザインによる限界がある。

#### Vol.19(2021) No.18(09/02)L07

●mRNA ワクチンを接種した授乳婦の母乳中の SARS-CoV-2 に対する特異的抗体の定量化(リサーチレター)

#### [Quantification of Specific Antibodies Against SARS-CoV-2 in Breast Milk of Lactating Women Vaccinated With an mRNA Vaccine \(Research Letter\)](#)

Esteve-Palau E, Gonzalez-Cuevas A, Guerrero ME, et al.

【JAMA Netw Open. 2021 Aug 2;4(8):e2120575】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19のパンデミックは、授乳中に乳児にウイルスが伝播する可能性があること、また最近では、授乳婦のワクチン接種による潜在的なリスクおよびベネフィットの面からも、授乳婦に問題を投げかけている。これまでの研究で、COVID-19に感染した授乳婦の母乳中には抗SARS-CoV-2抗体が存在することが報告されており、最近では、mRNAベースのワクチンを接種した授乳婦で、ワクチン接種後に産生された抗体が母乳中に移行することがいくつかの研究で示されている。2021年2~3月にスペインの都市部にあるParc Sanitari Sant Joan de Déu病院で実施された本研究では、mRNAワクチンの接種を受けた授乳婦の母乳中における特異的SARS-CoV-2抗体レベルの経時的变化を、血清抗体レベルとの相関関係とともに明らかにすることを目的とした。

#### ◇方法

本研究は、STROBE<sup>A</sup>の報告ガイドラインにもとづいて実施された前向きコホート研究であり、

<sup>A</sup> Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology(疫学における観察研究の報告の強化)

SARS-CoV2に対するファイザー社/ビオンテック社製のCOVID-19ワクチン接種を受けた18歳超の授乳婦を組み入れた。

血清と母乳のサンプルは同時に、各参加者から3つの時点で採取された。1回目のワクチン接種から2週間後(時点1)、2回目のワクチン接種から2週間後(時点2)、および2回目のワクチン接種から4週間後(時点3)である。参加者全員は、鼻咽頭ぬぐい液によるSARS-CoV-2迅速抗原検査(Ag-RDT, アボット社製)を受けた。各サンプルについて、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質(S1サブユニット)およびヌクレオカプシド(NC)に対するIgG抗体レベルを測定した。ワクチン接種はヌクレオカプシドに対する抗体応答を誘導しないため、IgG-NCが陽性であれば感染歴ありとみなした。

#### ◇結果

本研究には参加者33人が組み入れられ、平均年齢は37.4(±3.3 SD)歳、出産後の期間は17.5(±10.1 SD)カ月であった。ワクチン接種前および研究期間中にSARS-CoV-2感染の確定診断を受けた参加者はいなかった(IgG-NCおよびAg-RDTの検査結果が全員陰性)。33人から93検体の血清および母乳のサンプルを採取し、分析した。時点1のサンプルは、1回目のワクチン接種から14(範囲[12~17])日後(中央値)に採取し、時点2および3のサンプルは、2回目のワクチン接種からそれぞれ14[14~15]日後および28[28~30]日後に採取した。

各時点での血清-母乳ペアのIgG(S1)レベルの中央値[四分位範囲]は、時点1で血清519[234~937]に対して母乳1[0~2.9]AU/mL、時点2で血清18644[9923~29264]に対して母乳78[33.7~128]AU/mL、時点3で血清12478[6870~20801]に対して母乳50.4[24.3~104]AU/mLであった。母乳と血清のIgG(S1)レベルのピアソン相関係数は0.7であった。

#### ◇考察

今回の結果から、mRNAベースのファイザー社/ビオンテック社のワクチンを接種した授乳婦の母乳には、特異的な抗SARS-CoV-2 IgG(S1)抗体が含まれていることが示唆される。さらに、2回目の接種後、母乳中のIgG(S1)レベルが上昇し、対応する母体の血清レベルと正の相関関係が示された。

## Vol.19 (2021) No.18 (09/02) L08

## ●妊娠中の COVID-19 ワクチン接種 — 接種率と安全性

[COVID-19 Vaccination During Pregnancy: Coverage and Safety](#)

Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, et al.

【Am J Obstet Gynecol. 2021 Aug 10;S0002-9378(21)00873-5】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

## ◇背景

市中のCOVID-19患者数の増加, 社会的規制の緩和, ワクチン忌避などに伴い, 妊婦でのCOVID-19が急増する可能性があるとの懸念が生じている。現在, 英国では妊婦全員にCOVID-19ワクチン接種が推奨されているが, 接種状況および安全性に関するデータは限られている。

## ◇目的および研究デザイン

本研究は, 2021年3月1日~7月4日に英国ロンドンのセントジョージ大学病院(NHSファウンデーション・トラストが運営)で出産した妊婦を対象としたコホート研究である。主要アウトカムは, COVID-19ワクチン接種率とその決定要因とした。副次アウトカムは, 周産期の安全性に関する転帰とした。データは, COVID-19ワクチンの接種率, ワクチンの種類, および接種時の妊娠週数, ならびに年齢, 出産歴, 民族, 重複剥奪指標<sup>A</sup>スコア, 併存疾患などの母親の特性について収集した。さらに, 周産期の転帰に関し, 死産(妊娠24週以降の胎児死亡), 早産, 胎児異常/先天性異常, 分娩時の合併症などのデータも収集した。ワクチンを接種した妊婦と, 傾向スコアでマッチングした妊婦のコホートとで転帰を比較した。周産期の転帰に対するワクチン接種の効果の大きさを, 平均差またはオッズ比とそれらの95%信頼区間で報告した。出産前のワクチン接種に関連する因子は, ロジスティック回帰分析で評価した。

## ◇結果

1,328人の妊婦のデータが得られ, そのうち141人は出産前に少なくとも1回のワクチン接種を受けており, 1,187人は未接種であった。ワクチンを接種した妊婦のうち, 85.8%は妊娠第3半期に接種し, 14.2%は第2半期に接種していた。ワクチンの種類は, 128人(90.8%)がmRNAワクチン, 13人(9.2%)がウイルスベクターワクチンであった。若年女性( $p=0.002$ ), 剥奪度が高い女性(すなわち, 5段階の重複剥奪指標で5番目,  $p=0.008$ ), およびアフロカリビアン系またはアジア系の女性では, 白人系の女性と比較して( $p<0.001$ ), ワクチン接種率が低いというエビデンスが示された。妊娠前から糖尿病があった女性はワクチンの接種率が高かった( $p=0.008$ )。単変量解析で有意な効果を示した変数について調整した多変量モデルでは, 5段階の剥奪指標で5番目(剥奪度が最も

<sup>A</sup> Multiple deprivation index: 重複剥奪指標。所得, 雇用, 健康, 教育, 住環境, サービスへのアクセス等の複数の分野で貧困実態などを測定する指標

高い)に属することは、出産前の低ワクチン接種率と有意に関連していた(調整済みOR 0.09; 95%CI[0.02~0.39]; $p=0.002$ )。一方で、妊娠前から糖尿病を有することは、出産前の高ワクチン接種率と有意に関連していた(調整済みOR 11.1;95%CI[2.01~81.6]; $p=0.008$ )。

傾向スコアでマッチングしたコホートにおいて、妊娠中にCOVID-19ワクチンを少なくとも1回接種した女性133人での有害な妊娠転帰の発生割合は、ワクチン未接種の妊婦と同程度であった。すなわち、死産はワクチン接種群0.0% vs 未接種群0.3%, 胎児異常は2.2% vs 2.7%, 分娩時発熱は3.7% vs 1.5%, 分娩後出血は9.8% vs 9.5%, 帝王切開は30.8% vs 30.6%, 在胎不当過小児は12.0% vs 15.8%, 母体の高度治療室(HDU)または集中治療室(ICU)への入室は6.0% vs 3.5%, 新生児集中治療室(NICU)への入室は5.3% vs 5.4%であった(以上すべて $p>0.05$ )。混合効果Cox回帰から、ワクチン接種が妊娠40週未満の早産と有意に関連していないことが示された(ハザード比0.93;95%CI[0.71~1.23],  $p=0.630$ )。

#### ◇結 論

COVID-19ワクチン接種可能な妊婦のうち、妊娠中にCOVID-19ワクチン接種を受け入れたのは3分の1未満であったが、妊娠転帰は非接種の妊婦とほぼ同じであった。若年女性、白人系以外の女性、および社会経済的背景の低い女性で、接種率が低かった。本研究は、妊娠中のCOVID-19ワクチンの接種は周産期の転帰に影響しないという従来の一連のエビデンスを支持する結果を示した。ワクチン忌避への対応策とともに、ワクチンの安全性に関し、妊婦と医療従事者の意識を向上するための明確なコミュニケーションが必要である。例えば、妊娠転帰、特に妊娠第1三半期のワクチン接種後の転帰に関し、さらなるデータを収集するためのワクチン接種後のサーベイランス、ならびに乳児の長期追跡調査などが必要である。

#### Vol.19 (2021) No.18 (09/02) L09

●COVID-19 ワクチン接種第一陣での妊婦および授乳婦における短期の副反応(リサーチレター)

[Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout \(Research Letter\)](#)

Kachikis A, Englund JA, Singleton M, et al.

【JAMA Netw Open. 2021 Aug 2;4(8):e2121310】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背 景

SARS-CoV-2ワクチンは、COVID-19の予防に非常に有効である。COVID-19は妊娠中の有害事象発現に関連することが研究で明らかになっている。そのため、初期の臨床試験の対象に含まれていなかったにもかかわらず、妊婦および授乳婦でのSARS-CoV-2ワクチン接種が推奨事項に

含まれている。現在までのところ、妊婦および授乳婦のSARS-CoV-2ワクチン接種について、ワクチンと妊娠転帰に関するデータは限られている。本研究は、妊婦および授乳婦においてCOVID-19ワクチン接種後の経過を調査することを目的とした。

#### ◇方 法

2021年1月に、COVID-19ワクチン接種時に妊婦または授乳婦であったか、妊娠を計画していた、米国を主な居住地とする成人を対象としたオンラインの前向きコホート研究を開始した。(中略)縁故法(chain-referral sampling)と雪だるま法(snowball sampling)を用いて、ワシントン大学のCOVID-19 Vaccine in Pregnancy and Lactation Registryにオンラインで募集・登録された人に参加を求めた。電子書面によるインフォームド・コンセントを得て、自己申告による人口統計学的データ(人種・民族を含む)、妊娠、ワクチン接種に対する認識、およびアウトカムデータ(接種後1日目の副反応の報告など)を調査し、入力した。両側検定で $p \leq 0.05$ を有意とした。2021年1~3月のデータを解析対象とした。

#### ◇結 果

2021年3月16日時点で、COVID-19ワクチンを少なくとも1回接種している妊婦17,525人が本研究に登録された。性別データのある17,418人のうち、女性は17,364人(99.7%)であり、年齢データのある17,518人の平均年齢は33.6(±3.6 SD)歳、全参加者のうち白人は15,361人(87.6%)であった。データに欠損があったため、参加者の特性に関するパーセンテージは、その特性のデータが存在する参加者のみでのパーセンテージを示している。初回接種時に妊婦であった7,809人(44.6%)、授乳婦であった6,815人(38.7%)、妊婦でも授乳婦でもなかったが近い将来に妊娠を計画していた2,901人(16.5%)の3つのグループに分類された。ワクチンの種類に関するデータのあった参加者17,431人のうち、10,790人(61.9%)がファイザー社/ビオンテック社製のBNT162b2ワクチン、6,592人(37.8%)がモデルナ社製のmRNA-1273ワクチンの接種を受けていた。参加者の多くは米国内に居住し、医療関係の仕事に就いており、大学レベルの教育を修了していた。全参加者のうち、15,055人(85.9%)が2回接種したと回答していた。

全参加者のうち、17,005人(97.0%)が初回接種後に何らかの副反応を報告しており、最も多かった副反応は、注射部位疼痛16,019人(91.4%)および倦怠感5,489人(31.3%)であった。2回目接種後の副反応の発生頻度は初回接種後よりも高かった[例えば、2回目の接種後、10,399人(69.2%)で倦怠感が生じた]が、各症状の分布はほぼ同じであった。いくつかの副反応のオッズは、妊婦では、妊婦でも授乳婦でもない人に比べて、統計的に有意に低かった[例えば、BNT162b2の2回目接種後の発熱のORは0.44(95%CI[0.38~0.52]; $p < 0.001$ )、mRNA-1273の2回目接種後の発熱のORは0.48(95%CI[0.40~0.57]; $p < 0.001$ )]。自己申告による最高体温の平均は、初回接種後に発熱した499人(妊婦131人を含む)で38.1(±0.6 SD)°C、2回目接種後に発熱した3,293人(妊婦1,051人を含む)で38.2(±0.6 SD)°Cであった。ワクチン接種後に医療機関を受診したのは、初回接種後では100人(0.6%) (うち妊婦は50人)、2回目接種後では221人(1.5%) (うち妊婦は156人)

であった。

妊婦の参加者のうち、産科的な症状が報告されたのは、初回接種後では7,809人中346人(4.4%)、2回目接種後では6,444人中484人(7.5%)であった。データ解析の時点で、6,586人(84.3%)の妊婦が2回目の接種を報告済みであった。このうち、2回目の接種時には、6,244人(94.8%)が妊娠継続中、288人(4.3%)が出産、49人(0.7%)が流産したことを報告していた。授乳婦では、接種後に授乳を中断したと報告したのは、初回接種後では6,815人中155人(2.3%)、2回目接種後では6,056人中130人(2.2%)、母乳量が短時間減少した(24時間未満)と報告したのは、初回接種後では339人(5.0%)、2回目接種後では434人(7.2%)、接種後の授乳による乳児への懸念を報告したのは、初回接種後では208人(3.0%)、2回目接種後では267人(4.4%)であった。

#### ◇考察

この大規模な前向きコホート研究で、COVID-19ワクチンは、妊婦、授乳婦、あるいは妊娠を計画していた女性において良好な忍容性を示した。本研究の強みは、妊婦および授乳婦と、同程度の年齢で妊婦でも授乳婦でもないが妊娠の意図を持っている女性との間で、ワクチンの副反応とワクチンに対する認識を比較できたことである。ワクチン接種後1日目の副反応はグループ間で類似しており、これまでに報告された妊婦に関する結果とほぼ同じであった。BNT162b2およびmRNA-1273ワクチンの2回目接種後では、すべてのグループで副反応の報告が増加した

本研究の限界として、参加者が接種後の副反応を自己申告する便宜的標本集団<sup>A</sup>から抽出された点、周産期のアウトカムの評価が限られていた点などがある。これは、進行中の本研究の時点で、ワクチン接種の優先度にもとづいて、ワクチン接種の第一陣には主に医療従事者が参加した状況を反映している。そのため、本研究の結果にはバイアスのリスクがあり、すべての集団に対して一般化できない可能性がある。また、本研究と類似した他の研究との間で参加者が重複している可能性がある。妊婦および授乳婦におけるCOVID-19ワクチン接種後のアウトカムを調査するため、さらなる研究が進行中である。

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子

---

<sup>A</sup> convenience sample