



COVID-19 ワクチンの普及と開発に関する提言

修正第5版 2021年7月29日

診療ガイドライン検討委員会
COVID-19 expert opinion working group

南学 正臣 (委員長)
門脇 孝 (担当副会長)
西 順一郎 (日本感染症学会)
四柳 宏 (日本感染症学会)
大曲 貴夫 (日本感染症学会)
江木 盛時 (日本集中治療医学会)
佐々木淳一 (日本救急医学会)
坂本 哲也 (日本救急医学会)
長谷川好規 (日本内科学会)
小倉 高志 (日本呼吸器学会)
千葉 滋 (日本血液学会)
野出 孝一 (日本循環器学会)
鈴木 亮 (日本糖尿病学会)
下畑 享良 (日本神経学会)
山口 泰弘 (日本老年医学会)
村島 温子 (日本リウマチ学会)
池田 徳彦 (日本外科学会)
森下英理子 (日本血栓止血学会)
湯沢 賢治 (日本移植学会)
森内 浩幸 (日本小児科学会)
早川 智 (日本産科婦人科学会)
西 大輔 (日本精神神経学会)
入澤 篤志 (日本消化器内視鏡学会)
宮本 俊明 (日本産業衛生学会)
鈴木 英孝 (日本産業衛生学会)
曾根 博仁 (日本疫学会)
藤野 裕士 (日本呼吸療法医学会)
中村 誠司 (日本口腔科学会)

<目次>

はじめに

1. COVID-19 の感染制御に、ワクチンが期待されています。
2. COVID-19 ワクチンのはたらきについて理解が必要です。
3. COVID-19 ワクチンの有効性の確認が重要です。
4. COVID-19 ワクチンの安全性の確認が重要です。
5. mRNA ワクチン接種後のアナフィラキシーについて注意と検証が必要です。
6. 長期的なワクチンによる有害事象の観察が必要です。
7. ワクチンの有効性に影響を与える「変異株」に注意が必要です。
8. 高齢者等の優先接種者へのすみやかな接種が望まれます。
9. 安全なワクチン接種体制を準備しておく必要があります。
10. 接種する医師・看護師は適切な筋肉内注射の方法を熟知する必要があります。
11. 適切なワクチンリスクコミュニケーションが重要です。
12. 手術患者へのワクチン接種には、時期に注意する必要があります。
13. ワクチン接種後も基本的な感染対策が重要です。
14. 安全で有効な国産 COVID-19 ワクチンの開発が求められます。

おわりに

はじめに

一般社団法人日本医学会連合は、「医学に関する科学及び技術の研究促進を図り、医学研究者の倫理行動規範を守ることによって、わが国の医学及び医療の水準の向上に寄与すること」を目的とした学術的な全国組織の連合体であり、日本の国民の健康増進に寄与することを責務としています。

わが国では、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の第3波によろやく減少傾向がみられたとはいえ、まだまだ多くの感染者がみられており予断を許さない状況です。その中、海外で開発されたファイザーのCOVID-19 ワクチン（コミナティ筋注）が2021年2月14日に薬事承認され、医療従事者への先行接種が2月17日から、優先接種が3月から始まり、4月12日からは高齢者への接種が開始されました。また5月21日にはモデルナのCOVID-19 ワクチンモデルナ筋注とアストラゼネカのバキスゼブリア™筋注が薬事承認され、モデルナのワクチンは5月下旬から大学や企業での職域接種が始まり、64歳未満への接種も進んでいます。限られた期間で小児を除く国民すべてに一つのワクチンを接種するのは、過去に例のない国家事業であり、各分野の力を結集して安全に遂行する必要があります。一方、海外のCOVID-19 ワクチンは供給に制限があり、安全で有効な国産ワクチンの開発が望まれています。

本提言は、国民の皆様にごCOVID-19 ワクチンについて正しく理解していただき、わが国でCOVID-19 ワクチンが安全かつ確実に普及することを目的としています。なお、内容の多くは、日本感染症学会の「COVID-19 ワクチンに関する提言（第3版）」¹⁾から引用しており、さらに一部の項目を追加しています。国内外の状況の変化に伴い、今後随時更新してゆく予定です。

1. COVID-19 の感染制御に、ワクチンが期待されています。

ワクチンはこれまで多くの疾病の流行防止と死亡者の大幅な減少をもたらし、現在もたくさんの方の感染症の流行を抑制しています。COVID-19 の感染拡大防止に、ワクチンの開発と普及が重要であることは言うまでもありません。わが国の予防接種に関する基本的な計画では、ワクチンで予防できる疾患はワクチンで予防すること、および施策の推進にあたって科学的根拠にもとづき評価することが定められています²⁾。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して、まだ罹っていないすべての人は免疫を持っていないため、ワクチンがなければほとんどの人が感染するまで流行は収まりません。それには長い年月がかかるとともに、重症化し死亡する高齢者や基礎疾患をもつ方々が多数みられることとなります。

ある集団のほとんどの人が特定の病原体に対する免疫を獲得すると、その病原体はその集団内で広がることができず、免疫のない人もその病原体による病気にかからなくなります。これを集団免疫と言いますが、人から人に広がる感染症は多くの方がワクチンを接種す

れば集団免疫を早く達成することができます。

COVID-19 には幸い有効なワクチンが複数開発されつつあります。自分が発病しないだけでなく、社会での流行を抑制するためにも、接種を検討していただきたいと考えます。

2. COVID-19 ワクチンのはたらきについて理解が必要です。

ワクチンとは、病原体特異的な免疫を獲得させるために投与する弱毒化または死滅させた病原体および病原体の成分を含む生物学的製剤の一種です。特異的な免疫というのは、標的とした病原体だけに有効な免疫という意味です。弱毒化した病原体を用いるものを生ワクチン、死滅させた病原体を用いるものを不活化ワクチン、病原体の成分を用いるものを成分ワクチンと呼び、その他にウイルスベクターワクチンがあります。

ファイザーとモデルナの COVID-19 ワクチンは、成分ワクチンに分類されますが、これまで病原体のタンパク質を用いるワクチンが多かったのに対して、mRNA（メッセンジャーRNA）を用いている点が違います。いずれもヒト細胞への付着に重要なスパイクタンパク質の遺伝子全体を mRNA として含んでいます。ワクチン接種によって筋肉細胞や抗原提示細胞内でスパイクタンパク質が作られ、その結果生体内にスパイクタンパク質に対する特異的抗体が誘導され、ウイルスの細胞内侵入を阻止します³⁾。mRNA はとても不安定な物質ですので、分解を防ぐために脂質でできた脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle, LNP）で包んでいます。

アストラゼネカとジョンソンエンドジョンソンの COVID-19 ワクチンは、ウイルスベクターを用いたワクチンです。それぞれ人体内では増殖できないチンパンジーアデノウイルスとアデノウイルス 26 に、スパイクタンパク質の遺伝子全長を組み込んでいます。mRNA ワクチンと同様に、筋肉内でタンパク質が作られ、免疫が誘導されます³⁾。

ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンは、1 回接種後に比べて 2 回接種後に高い免疫応答が得られますので、それぞれ 21 日後と 28 日後に 2 回接種することが必要です^{4,5)}。もし 2 回目の接種が遅れても十分な免疫は獲得できますので、必ず 2 回目を接種してください。

アストラゼネカのウイルスベクターワクチンもやはり 2 回接種でさらに高い免疫が獲得され、臨床試験では 28 日後に 2 回目を接種していました⁶⁾。しかし、その後の研究で 1 回接種後一定期間の有効性が確認され、2 回目は 3 か月後に接種したほうが高い免疫が誘導されることが報告され⁷⁾、添付文書では 4~12 週後に 2 回目を接種することになっています。ジョンソンエンドジョンソンのワクチンは 1 回接種で十分な免疫が獲得されることから⁸⁾、1 回接種とされています。

3. COVID-19 ワクチンの有効性の確認が重要です。

ワクチンの有効性の評価方法には、①免疫原性、②臨床試験での有効率、③実社会での有効率の 3 つがあります。

①は、被接種者の血液中の抗体レベル（抗体価）を評価します。国内で承認された3つのCOVID-19 ワクチンについては、すでに国内の臨床試験で2回接種後の十分な抗体価が確認されています。

②は、臨床試験において接種群と対照群（非接種者群）のあいだで発症率の差を比較します。ファイザーのワクチンは95.0%⁵⁾、モデルナは94.1%⁴⁾、アストラゼネカは70.4%⁶⁾のいずれも高い有効率が示されています。有効率90%とは、「非接種群の発症率よりも接種群の発症率のほうが90%少なかった」という意味です。発症リスクが、0.1倍つまり10分の1になるとも言えます。ちなみにインフルエンザワクチンの65歳未満の成人での有効率が52.9%（2015/16シーズン）と報告⁹⁾されていることを考えると、きわめて高い有効率です。

有効率は通常その病気を発症するかどうかで評価しますが、重症化率や致死率を指標とすることもあります。いずれのワクチンも発症を防ぐ効果があるので、重症者を減らす効果も期待されます。臨床試験では、重症者数が限られているため、重症者を減らす効果の十分な評価はできていませんが、いずれのワクチンでもCOVID-19重症患者は対照群に多く、接種群には少なかったという結果がみられています。

③は、多くの接種対象者にワクチンが普及したあと、目的の感染症が実際にどのくらい減少したかを評価します。また、接種者と未接種者の発症者を比較して、有効率を計算します。実際に海外諸国では、臨床試験と同等のmRNAワクチンの発症予防効果がみられており、さらに無症状の感染を含めた予防効果も85～92%と報告されています¹⁰⁻¹²⁾。感染を予防できれば知らないうちに人にうつすこともなくなるのが期待されます。一方、アストラゼネカのウイルスベクターワクチンでは、無症状病原体保有者の割合は接種群で1.4%、対照群で1.8%と統計学的な有意差はなく、無症状の感染者を減らす効果は確認されていません⁷⁾。

4. COVID-19 ワクチンの安全性の確認が重要です。

ワクチンは感染症に罹患していない健康人や基礎疾患のある人に接種することから、きわめて高い安全性が求められます。パンデミックのためにワクチン導入の緊急性だけが優先され、安全性の確認がおろそかになってはなりません。

ワクチンの安全性は、臨床試験において接種群と対照群における有害事象（adverse event）の頻度を比較することで評価します。有害事象とは、ワクチン接種後に起こる健康上不利益なことですが、接種後にみられた有害事象がすべてワクチンによるものとは限りません。対照群に比べて、接種群で統計学的に有意に高い頻度で有害事象がみられた場合に、ワクチンによる副反応（adverse reaction）の可能性が高くなります。

ワクチンの副反応とは、ワクチン自体によって誘導された健康上不利益なことまたはそれが疑われるものですが、副反応がまったくないワクチンはありません。接種部位には免疫応答によって腫脹や痛みなど何らかの局所反応が必ずみられますし、一定の頻度で発熱や倦怠感などの全身症状も一過性にみられます。ごくまれに、接種直後のアナフィラキシーなどの重篤な副反応も発生します。

mRNA ワクチンの臨床試験では、疼痛（痛み）が 70～80%台と高い頻度でみられています^{4,5)}。そのうち日常生活を妨げる重度の疼痛は 0.7%～0.9%でした。アストラゼネカのワクチンでも若年者群で疼痛の頻度が高くなっています⁶⁾。この疼痛は接種数時間後から翌日にかけてみられるもので、1～2 日間ほどで軽快します。注射の際の痛みは軽微です。

mRNA ワクチンでは、さらに全身反応の有害事象である倦怠感や発熱が高頻度で見られます^{4,5)}。発熱（38℃以上）は 1 回目では数%、2 回目に 10～17%みられます。とくに高齢者よりも若年群で頻度が高い傾向があります。わが国の臨床試験では、発熱を 37.5℃以上としているため 1 回目が 14.3%、2 回目が 32.8%と高い頻度でした⁹⁾。ただ、発熱者のほぼ半数を 37.5～37.9℃の発熱が占めているため¹⁰⁾、38℃以上の割合は海外の結果と大きな違いはありません。アストラゼネカのワクチン接種後の発熱は、18～55 歳群の 1 回目で 24.5%であった以外はみられていません⁶⁾。

入院を必要とする重篤な有害事象や死亡は、いずれの臨床試験でも 0.6～0.7%みられていますが、その頻度は対照群と同等であり、ワクチンに関連するものはみられていません^{4,6)}。

mRNA ワクチンについては、接種後の心筋炎・心膜炎の有害事象が海外で報告されています。若い男性に多く、多くの患者は完全に回復しています。100 万接種当たり 1 回目接種後で 2.8 人、2 回目接種後で 16.1 人¹³⁾と決して高い頻度ではありませんが、接種後に胸痛、胸部違和感や動悸などを自覚する場合は早めに医療機関を受診することが必要です。

アストラゼネカのワクチンについては、接種後の血小板減少を伴う血栓塞栓症が海外で報告されています¹⁴⁾。European Medicines Agency（EMA）は、2021 年 3 月 22 日時点で 100 万接種当たり 3.4、そのうち 18 例の死亡を報告しています¹⁵⁾。比較的若い成人女性に多くみられています¹⁶⁾。EMA は、本剤接種のベネフィットは有害事象のリスクを依然として上回るとしながらも、関連性は否定できずさらなる評価が必要としています¹⁵⁾。わが国では、日本脳卒中学会と日本血栓止血学会が、「COVID-19 ワクチン接種後の 血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き」を通じて、早期発見・早期治療を啓発しています¹⁷⁾。

5. mRNA ワクチン接種後のアナフィラキシーについて注意と検証が必要です。

mRNA ワクチンではアナフィラキシーの報告が比較的多くみられています。アナフィラキシーは、重度のアレルギーによって起こり、全身の皮膚症状や呼吸器・循環器症状が合わせてみられるものです。ファイザーとモデルナのワクチンに関する米国の調査で、その頻度は 100 万接種当たり 4.5 とされています¹⁸⁾。女性に多く、接種後 15 分以内に 77.4%、30 分以内に 87.1%が発症しています^{19,20)}。この頻度は、すべてのワクチンでの頻度 1.31/100 万接種に比べて高くなっています²¹⁾。

アナフィラキシーの原因物質のひとつに、mRNA ワクチンに含まれるポリエチレングリコール（PEG）があげられています²²⁾。PEG は薬剤や化粧品などに広く使用されているため、これらに対するアレルギーを持っている方ではとくに注意が必要です。

予防接種の副反応の評価にあたっては、情報の効率的集約・評価・検討のために、ブライ

トン分類という標準化された症例定義が国際的に確立されつつあります²³⁾。ブライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義では、Major 症状と Minor 症状の程度に応じて、5 段階に分類され、そのうちレベル 1~3 が対象になります。わが国でもこの分類をもとに、アナフィラキシーの正確な評価が行われており、2021 年 7 月 7 日時点でファイザーのワクチンで 100 万接種あたり 7.4 人、モデルナで 1.0 人確認されています²⁴⁾。わが国での季節性インフルエンザワクチンでの頻度が約 1 件/100 万接種であることを考えると、ファイザーのワクチンではかなり高い頻度です²³⁾。

6. 長期的なワクチンによる有害事象の観察が必要です。

これまでの海外の COVID-19 ワクチン臨床試験での被接種者数は数万人台であり、国内では 160 人です。対象者数が限られるため、ごくまれな健康被害については見逃される可能性があります。新しく導入されるワクチンについては、数百万人規模に接種されたのちに新たな副反応が判明することも考えられます。数年にわたる長期的な有害事象の観察が重要です。

ファイザーとモデルナの COVID-19 ワクチンに含まれる mRNA は、分解されやすいため長期間細胞内に残存することはないと、またヒトの染色体に組み込まれることもないので、比較的安全性は高いことが予想されます。しかしながら、mRNA を今後繰り返し投与する場合の安全性や LNP に含まれる脂質の長期的な安全性はまだ明らかになっていません。いずれの COVID-19 ワクチンもヒトでは初めての試みですので、どのような副反応がどのくらいの頻度でみられるのかを理解し、接種後の健康状態をよく観察してゆくことが重要です。

ウイルスベクターワクチンでは、感染力のあるウイルスを用いていますので、複数回接種したのちにそれに対する抗体ができ、再度の投与でワクチンの効果がみられなくなる可能性も一部では指摘されています。

また将来的に異なる COVID-19 ワクチンを接種する場合の有効性や安全性についても評価が必要です。

また、ワクチンによる直接的な副反応とは言えませんが、接種を受けた人が標的とした病原体による病気を発症した場合に、接種を受けていない人よりも症状が増悪するワクチン関連疾患増悪 (vaccine-associated enhanced disease, VAED) という現象にも注意が必要です²⁵⁾。過去には、RS ウイルスワクチンや不活化麻疹ワクチン導入時に実際にみられています。また Dengue 熱ワクチンでは、ワクチンによって誘導された抗体によって感染が増強する抗体依存性増強 (antibody-dependent enhancement, ADE) という現象の可能性が疑われ、9 歳未満では接種が中止されています²⁵⁾。COVID-19 と同じコロナウイルスが原因である SARS や MERS のワクチンの動物実験でも、一部に VAED を示す結果がみられています²⁶⁾。COVID-19 ワクチンの動物実験や臨床試験では、これまでのところ VAED を示唆する証拠は報告されていませんが、将来的に注意深い観察が必要です。

7. ワクチンの有効性に影響を与える「変異株」に注意が必要です。

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のアミノ酸に変化が起きると、ヒトへの感染性（伝播性）やワクチンで誘導される抗体の中和作用に影響が出てきます。現在、N501Y 変異（スパイクタンパク質の 501 番目のアスパラギンがチロシンに変化した変異）をもつイギリスの変異株（B.1.1.7 系統、アルファ株）がわが国でも広がっています。この変異によって、感染力（伝播力）が 36%から 75%上昇すると推定されていますが、ファイザーのワクチンで誘導される抗体による中和作用には若干の減少がみられるものの、ワクチンの有効性には大きな影響はないとされています²⁷⁾。

一方、わが国でも検出されている南アフリカの変異株（B.1.351 系統、ベータ株）とブラジルの変異株（P.1 系統、ガンマ株）にみられる E484K 変異（484 番目のグルタミン酸がリシンに変異）は、COVID-19 回復期抗体の中和作用から回避する変異であることが報告されており、ワクチンの有効性に影響が出ることを懸念されています。実際に、ファイザーのワクチン 2 回接種後に誘導される抗体の中和活性は、E484K 変異をもつ SARS-CoV-2 では幾何平均で 3~4 分の 1 に低下することが報告されています²⁸⁾。また国内では、E484K 変異を有する新たな B.1.1.316 系統の株（起源国不明）も、関東地方から全国に広がっています²⁹⁾。

さらに、現在アルファ株に置き換わりつつあるインド型のデルタ株（B.1.617.2）には、484 番目のアミノ酸の変異はありませんが、ファイザーのワクチンを接種後の血清の中和活性は従来株の 3~4 分の 1 に低下しています³⁰⁾。しかし、イギリスにおけるファイザーワクチンによるデルタ株の発症予防効果は 87.9%と大きな低下はなく³¹⁾、一定の効果は維持されると考えられます。

COVID-19 ワクチンではスパイクタンパク質の多くのエピトープを認識するポリクローナル抗体が誘導されるため、変異株に対しても一定のレベルの中和活性は維持されることが期待されます。しかしながら、ワクチンの有効性に影響を与える変異をもつ SARS-CoV-2 の今後の感染拡大に注意するとともに、変異株に対するワクチン効果の検証が必要です。

8. 高齢者等の優先接種者へのすみやかな接種が望まれます。

国は、重症化リスクの大きさと医療提供体制の確保等を踏まえ、1) 医療従事者等への接種、2) 65 歳以上の高齢者、3) 高齢者以外で基礎疾患を有する者、および高齢者施設等（障害者施設等を含む）の従事者の順番で接種を進める予定とし、医療従事者等にはほぼ接種が終了し、高齢者の 57.9%が 2 回の接種を受けています（2021 年 7 月 19 日時点）。一方、企業や大学での職域接種が進む中、64 歳未満への接種も進んでいますが、本来優先接種の対象であった高齢者以外の基礎疾患のある人への接種は十分とは言えない状況です。

基礎疾患としては、慢性の呼吸器の病気、慢性の心臓病（高血圧を含む）、慢性の腎臓病、慢性の肝臓病（肝硬変等）、薬物で治療中の糖尿病又は他の病気を併発している糖尿病、重

い精神疾患や知的障害など 14 種類の疾患が挙げられています。BMI (Body Mass Index) 30 以上を満たす肥満の方も対象です。いずれも、COVID-19 に罹患すると重症化する疾患が対象です。基礎疾患の申し出にあたっては、医師の診断書は不要とされており、これらの疾患をもつ方は希望することで優先接種の対象になります。ただし重い精神疾患・知的障害に関しては、特定の要件を満たしている方が優先接種の対象になります。

慢性の呼吸器の病気に含まれる気管支喘息の患者は、COVID-19 にかかりにくいという報告²⁵⁾はありますが、米国 CDC は中等度から重症の気管支喘息をリスクとなる可能性のある疾患に挙げており²⁶⁾、中等度から重症の場合は接種が推奨されると考えます。

高血圧は COVID-19 重症化のリスク因子とされていますが、他の心疾患や糖尿病、慢性腎臓病などの複合的な結果であり、さらに 65 歳未満では高血圧自体が明確なリスク因子であるとは限らないため、軽症の場合は必ずしも接種を優先する必要はないと思われれます。もちろん希望する場合は主治医と相談した上で接種可能です。

糖尿病は COVID-19 重症化のリスク因子であり、インスリン治療を受けている場合や血糖コントロールが不十分な場合などで重症化リスクが高いことが報告されています。

BMI (body mass index) 30 以上の肥満は COVID-19 重症化のリスク因子であり、とくに 60 歳未満では重症化との関連性が高いという報告²⁷⁾があるため、接種が奨められます。

COVID-19 ワクチンは生ワクチンではないため、がんの化学療法や臓器移植後でステロイドなどの免疫抑制剤のために免疫能が低下している方も接種可能です。臨床試験でも数は少ないながら免疫不全者が含まれています。ただ、ワクチン接種で十分な免疫が得られるかどうかについては免疫低下の程度によるため、不明な点があります。しかし、免疫能が低下していても特に副反応が高くなるということはありませんので、接種が推奨されます。

妊婦については、「妊婦および胎児・出生児への安全性」が確認されていないため、現時点では優先接種対象者には含まれていません。また予防接種法による努力義務も課せられていません。国内外の臨床試験において「妊婦等への安全性」が一定の水準で確認された時点で再検討すべきと考えます。なお、日本産科婦人科感染症学会と日本産科婦人科学会は、「流行拡大の現状を踏まえて、妊婦をワクチン接種対象から除外することはしない」としており、「感染リスクが高い医療従事者、重症化リスクがある可能性がある肥満や糖尿病など基礎疾患を合併している方は、ワクチン接種を考慮する」ことを提言しています³²⁾。さらに、両学会と日本産婦人科医会は 2021 年 6 月 17 日に「希望する妊婦は接種することができる」としています。また、当初器官形成期である妊娠 12 週までは接種を避けるように提唱していましたが、諸外国で流産率や催奇形性が増加しないことからこの制限を撤廃しました。さらに接種前後の胎児心拍確認も、通常の妊婦健診を受けている妊婦さんでは省略可能ですが、あらかじめ健診先の医師に接種の相談をしておくことを奨めています³³⁾。

小児科領域のワクチン接種については、12 歳以上であればわが国でも mRNA ワクチンを接種できるようになりました。12 歳未満の COVID-19 ワクチンの臨床試験は現在海外で進められています。小児でも重症化リスクが高い基礎疾患を持っている場合は、12 歳以上

であれば接種が奨められます（注：英国では重症神経学的障害、ダウン症候群、免疫抑制状態、重度の学習障害のある小児への接種を奨めています）。また、このような小児の周りにいる人（例：小児医療関係者や施設職員等）への接種は早急に進める必要があります。

COVID-19 に過去に罹患した方への接種も可能です。COVID-19 罹患者でも獲得する免疫の程度はさまざまあり、どのぐらいの期間再感染を防げるかについても不明です。ワクチンを接種することでさらに高い免疫が誘導されるため、免疫を回避する変異株が出現している状況では回復後に接種する意義はあると考えられます。感染して免疫が獲得されていれば 1 回でも十分な効果があると思われませんが、その程度は不明なためとくに軽症例では 2 回接種が望ましいと考えます。罹患者への接種では、1 回目でも一過性の副反応の頻度が高くなるため³⁴⁾、あらかじめ説明が必要です。

9. 安全なワクチン接種体制を準備しておくことが必要です。

高齢者や基礎疾患のある方は、おもに医療機関や市町村設置会場で接種が行われます。市町村設置会場での集団接種はこれまで実施されておらず、実施体制をあらためて確認しておくことが重要です。また被接種者には、接種の効果、副反応および予防接種健康被害救済制度についてあらかじめ説明しておく必要があるため、説明文書を前もって配布しておくことが望まれます。

接種前には、検温、予診票の確認、問診、診察を行い接種が可能かどうかを医師が確認します。また、集団接種では多くの対象者が想定されますので、被接種者は接種部位である肩をすぐ出せるような衣服にしておくことも必要です。

アナフィラキシーへの緊急対応ができる薬剤の準備等、医療体制整備は欠かせません。薬剤・化粧品やワクチンによる重度のアレルギー既往のある方は 30 分間、それ以外の方でも少なくとも 15 分間の待機が必要です。もしアナフィラキシーが起きても、適切な処置がとられれば命にかかわることはありません。

筋肉内注射では血管迷走神経反射による失神がときにみられます。血管迷走神経反射による失神は、さまざまな要因で交感神経抑制による血管拡張と迷走神経緊張による徐脈が、様々なバランスで生じる結果、失神に至るものです³⁵⁾。失神の持続時間は比較的短く（1 分以内）、転倒による外傷以外には特に後遺症を残さず、生命予後は良好です。接種後の健康観察ができる体制や発生した時に臥床するベッドやソファの準備など、事前の準備が必要です。

10. 接種する医師・看護師は適切な筋肉内注射の方法を熟知する必要があります。

筋肉内注射に関する注意事項については、わが国では小児を対象とした日本小児科学会の資料³⁶⁾、海外では成人も含めた米国 CDC の資料^{37, 38)}が参考になります。

接種部位は上腕外側三角筋中央部で、一般的には成人では肩峰から約 5cm（3 横指）下とされています。一方、肩峰から 4cm までの高さには三角筋下滑液包があり、また腋窩神経

等も存在するため、それより下方の腋窩ひだの上縁の高さのほうが望ましいという意見もあります³⁹⁾。

標準的には 22～25G、長さ 25mm の注射針で、皮膚面に 90 度の角度で注射します。体重 70kg 以上では 32～38mm のものも使用できます。ワクチンに含まれる mRNA はおもに筋肉細胞内でタンパク質に翻訳されるため、筋肉内に確実に到達するよう針の長さには注意が必要です。体格によっては筋肉の厚さが薄く、長すぎる針の場合は骨膜損傷や三角筋下滑液包炎を起こすおそれがあります。

上腕外側三角筋中央部には大きな血管は存在しないため、あえて内筒を引いて血液の逆流を確認する必要はないとされています³⁶⁾。米国 CDC はむしろ、シリンジの吸引は痛みを誘発するためすべきではないと注意しています⁴⁰⁾。接種する腕は、接種部位の疼痛に備えて、利き手ではない側に接種することが望まれます。

上腕三角筋に接種できない場合（皮膚疾患、筋肉萎縮等で）、下腿の外側広筋（大腿部の外側の筋肉）に注射することが勧められています。

接種者は、マスクを着用するとともに、被接種者ごとに接種前後の消毒用アルコールによる手指衛生が必要です。手袋の着用は、わが国の職業感染制御研究会の手引きでは着用が推奨されていますが⁴¹⁾、米国 CDC では、ワクチン接種では体液・血液に曝露するおそれが高いため必ずしも必須ではないとされています⁴⁰⁾。なお、手袋を着用する場合は被接種者ごとに交換が必要であり、手袋着用前と脱いだ後に手指消毒が必須です。

11. 適切なワクチンリスクコミュニケーションが重要です。

ワクチンも他の薬剤と同様にゼロリスクはあり得ません。病気を予防するという利益（ベネフィット）と副反応のリスクを比較して、利益がリスクを大きく上回る場合に接種が推奨されます。国が奨めるから接種するというのではなく、国民一人一人がその利益とリスクを正しく評価して、接種するかどうかを自分で判断することが必要です。そのための正しい情報を適切な発信源から得ることが重要であり、国や地方公共団体および医療従事者はそのための情報発信とわかりやすいリスクコミュニケーションに心がける必要があると考えます³⁶⁾。さまざまな事情でワクチン接種を控える方もおられます。その方々を差別したりすることのないよう、配慮も求められます。職域において、ワクチン接種の有無による業務の変更や異動などを検討する場合は、その合理性を十分に考慮し、かつ本人への不利益が生じないための配慮が必要になります。

ワクチンの安全性を考える上で、ワクチン接種後にみられる有害事象の中には、ワクチンとは関連のないものも含まれるということの理解が重要です。マスコミによる報道ではこの点が混同されやすく、ワクチンとは関連のない有害事象がすべてワクチンによって引き起こされた副反応として報道されることがしばしばみられます。接種後の有害事象がワクチンと関連があるかどうかについては、国の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会で科学的に検討されます。

WHO が 2019 年に発表した「世界的な健康に対する脅威」のトップ 10 のうちの 1 つに「予防接種を受けられるにも関わらず、予防接種を躊躇したり拒否したりすること」を意味する「Vaccine Hesitancy (ワクチン忌避)」が挙げられています⁴²⁾。インターネット上にもたくさんのワクチンに反対する意見がみられますので、その根拠が科学的なものかどうかを判断することが重要です。

SNS を中心に、ワクチンをうつと卵巣に集積して不妊になるとか胎児胎盤を傷害するといった情報が広まっていますが、事実ではありません。既存の他の疾患に対するいずれのワクチンでも不妊となった例はありません。mRNA ワクチンを接種した後に、その成分が体内でどのように拡散するか調べるために、放射性同位元素でラベルした mRNA ワクチンをラットに接種した実験では、接種したワクチンはほとんど卵巣には到達しません(全体の 0.095%以下)。接種したワクチンの多くは接種した局所に留まり、接種部位外では肝臓に多く集まりました。ラットに mRNA ワクチンを接種した後に交配し、妊娠させた実験でも、ワクチン接種群と対照群で妊娠率、出生数に差はありませんでした。「胎盤を形成するシンシチン-1 という蛋白とスパイク蛋白が似ているため、スパイク蛋白の抗体がシンシチン-1 も攻撃する」という噂がありますが、スパイク蛋白とシンシチン-1 のアミノ酸配列に相動性はなく、接種を受けた患者さんの血清でもそのような反応は生じません⁴⁹⁾。

12. 手術患者へのワクチン接種には、時期に注意する必要があります。

COVID-19 ワクチン接種前に手術を受けた方は手術後どれほどの期間をあければ接種可能か、および COVID-19 ワクチン接種後にどれほどの期間をあければ手術が可能か、についてはエビデンスに基づく医学的に明確な基準はありません。

術後には体への侵襲に伴う免疫応答や異化の亢進などの諸々の理由で、ワクチン接種を 2 週間待つことが一般的です。COVID-19 ワクチンについては術後の適切な接種時期を決めるのに参考となる事実がないため、一般的な待機期間である 2 週間が目安ではないかと考えられますが、手術の対象となった疾患や術後経過は異なりますので、接種の可否を主治医に確認するのが安心です。なお、消化器内視鏡を用いた各種治療(腫瘍切除、胆管結石除去等)は、外科的手術に比して侵襲性は低いため、治療処置後の臨床経過に問題がなければワクチン接種は可能と考えられます。しかしながら、施行した内視鏡治療による侵襲を勘案し、状況に応じて 2 週間の待機も検討できます⁴³⁾。

同様に、ワクチン接種後の手術については、一過性の副反応の頻度が少なくなる接種後 3 日目以降であれば手術可能ではないかと考えられます。これは消化器内視鏡治療も同様と考えて良いと思われます⁴³⁾。

なお、COVID-19 ワクチンに関する情報はいまだに乏しいため、これらについては今後エビデンスが蓄積するのに伴って変更される可能性があります。

13. ワクチン接種後も基本的な感染対策が重要です。

臨床試験での COVID-19 ワクチンの有効率は、発症を指標としたものであり、感染を指標としたものではありませんでした。したがって、COVID-19 ワクチン接種者でも不顕性感染が起き、無症状病原体保有者として気道からウイルスを排出して感染源になる可能性が懸念されます。mRNA ワクチンでは実社会での感染予防効果も示されており¹⁰⁻¹²⁾、人につまなくなる可能性も高いことが示されていますが、免疫を回避する変異株が出現している現在、どのくらいの感染予防効果があるかは不明です。また、ワクチンの効果がどのくらいの期間続くかも不明です。

COVID-19 のパンデミックはワクチンだけで制御できるものではありません。ワクチンはたくさんある感染対策のひとつとしてとらえて、COVID-19 の蔓延状況が改善するまでは、マスク、手洗い等の基本的な感染対策はこれまで通り維持する必要があります。

14. 安全で有効な国産 COVID-19 ワクチンの開発が求められます。

現在の海外のワクチンの供給には制限があり、国民への接種が予定通り実施されるのが不確実な状況です。また、海外でも途上国にはワクチンが十分供給されておらず、国による格差が目立っています。COVID-19 の終息の見通しはついておらず、変異株が出現する中、現在の COVID-19 ワクチンの効果についても不明であるため、今後新たな COVID-19 ワクチンの開発と十分な供給が必要です。わが国でも新たな COVID-19 ワクチンの開発が急がれます。

現在、塩野義／感染研／UMN ファーマの組換えタンパク質ワクチン、アンジェス阪大／タカラバイオの DNA ワクチン第一三共／東大医科研の mRNA ワクチン、KM バイオロジクス／東大医科研／感染研／基盤研による不活化ワクチンの国内臨床試験が始まっており、ID ファーマ／感染研によるウイルスベクターワクチンも臨床試験が予定されています⁴⁴⁾。

ワクチンの開発には、基礎研究から臨床試験まで多額の費用が必要であり、米国では、国が主導的な役割を果たして、産学共同でワクチン開発を行う体制が以前からできています⁴⁵⁾。一方わが国では、1960 年代に国が開発委員会を組織し、現在の国立感染症研究所である国立予防衛生研究所と各ワクチンメーカーが協力して、インフルエンザ、ジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT)、麻疹、風疹、日本脳炎等のワクチン開発を行ってきた経緯があります⁴⁵⁾。しかしながら、1992 年の種痘後有害事象に関する東京高等裁判所判決による国の敗訴を契機に、国は積極的なワクチン政策をとらなくなり、予防接種に関して無策であった期間が 10 数年続きました⁴⁶⁾。この間、わが国におけるワクチン開発が進まなかっただけでなく、海外で接種されていた新規ワクチンが認可されず、いわゆる海外とのワクチン・ギャップが生じました。

また、海外では 2002 年の SARS や 2012 年の MERS などの新興感染症の出現に対して、多くの国がワクチン開発研究に力を入れましたが、わが国ではこれらの感染症患者が国内で発生しなかったこともあって、対応が十分ではなかった事情もあります。わが国でも、厚

生労働省によって 2007 年 3 月に「ワクチン産業ビジョン」が策定⁴⁷⁾、同年 11 月にはワクチンの基礎研究を行う研究機関相互の連携を高め、基礎研究の効率的な実施を可能とする共同研究のネットワーク（ワクチン開発研究機関協議会）が設立されています⁴⁸⁾。国立感染症研究所、東京大学医科学研究所、大阪大学微生物病研究所、独立行政法人医薬基盤研究所などを中心に、ワクチン開発の基礎研究はその後着実に進みましたが、大規模な臨床試験を実施しワクチンの実用化につなげる国内のワクチン関連企業の成長は海外と比べて十分とは言えません。mRNA や DNA などの核酸ワクチンやウイルスベクターワクチンなど、新しい技術を用いたワクチンの基礎研究への国による支援と国内ワクチン産業の育成が求められています。

またワクチンの開発にあたっては、感染症ごとの人口ベースの正確なサーベイランスと疾病負担の評価が欠かせません。わが国でも感染症発生動向調査が進められ、多くの疾患で発生頻度の変化は把握されていますが、人口当たりの罹患率の把握は特定の疾患に限られています。どのような疾患のワクチン開発を優先すべきかを判断する上で、効率的なサーベイランス体制の確立がきわめて重要です。

おわりに

これまでのところ、mRNA やウイルスベクターを用いた COVID-19 ワクチンの有効性は高く、副反応も一過性のものに限られ、アナフィラキシーや心筋炎・心膜炎以外には重篤な健康被害はみられていません。長期的な有効性や安全性の点でまだ不明な点はありませんが、わが国においても接種対象になっている方は、わが国で承認された COVID-19 ワクチンを接種することが望まれます。一方、接種が進むとともに副反応等の情報が変わってくる可能性はあり、接種直後の経過観察等を含めた体制構築が準備段階から非常に重要です。COVID-19 の終息に向けて、COVID-19 ワクチンが正しく理解され広く普及してゆくこと、また有効で安全なワクチンが国内でも開発され利用されることを期待します。

引用文献

1. 日本感染症学会ワクチン委員会. CONID-19 ワクチンに関する提言 (第3版) .
https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=43. Accessed July 18, 2021.
2. 厚生労働省. 予防接種に関する基本的な計画.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/. Accessed July 19, 2021.
3. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 580(7805):576-577, 2020. doi: 10.1038/d41586-020-01221-y
4. Polack FP, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383(27):2603-2615, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
5. Baden LR, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 384(5):403-416, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
6. Voysey M, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 397(10269):99-111, 2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1
7. Voysey M, *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 397(10277):881-891, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00432-3
8. Sadoff J, *et al.* Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2034201
9. Seki Y, *et al.* Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother* 23(9):615-620, 2017. doi: 10.1016/j.jiac.2017.06.004
10. Dagan N, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 384(15):1412-1423, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101765
11. Hall VJ, *et al.* COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 397(10286):1725-1735, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00790-x
12. Thompson MG, *et al.* Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among

- Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70(13):495-500, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm7013e3
13. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 10, 2021 Meeting Presentation. <https://www.fda.gov/media/150054/download>. Accessed June 13, 2021.
 14. Greinacher A, *et al.* Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
 15. EMA. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. Published 2021.
 16. EMA. Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf. Accessed June 7, 2021.
 17. 日本脳卒中学会、日本血栓止血学会. アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第2版. https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf. Accessed June 7, 2021.
 18. CDC. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7008e3.htm>. Accessed June 13, 2021.
 19. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70(2):46-51, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1
 20. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70(4):125-129, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm7004e1
 21. McNeil MM, *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol 137(3):868-878, 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048
 22. Turner PJ, *et al.* Covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the world allergy organization anaphylaxis committee. World Allergy Organ J:100517, 2021. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517
 23. 岡田賢司, 他. 【ワクチンのファーマコビジランスの動向】日本における取組み ブライトン分類の導入に向けて. 薬剤疫学 20(2):55-62, 2015. doi:
 24. 厚生労働省. 新型コロナワクチンの副反応疑い報告について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou-utagai

- [houkoku.html](#). Accessed July 19, 2021.
25. Haynes BF, *et al.* Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med* 12(568), 2020. doi: 10.1126/scitranslmed.abe0948
 26. Liu L, *et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 4(4):e123158, 2019. doi: 10.1172/jci.insight.123158
 27. Muik A, *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*, 2021. doi: 10.1126/science.abg6105
 28. Jangra S, *et al.* The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2021.01.26.21250543
 29. 国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター. 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 Spike タンパク質 E484K 変異を有する B.1.1.316 系統の国内流入 (2021 年 2 月 2 日現在) . *IASR* 2021/2/19 速報, 2021. doi:
 30. Wall EC, *et al.* Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* 397(10292):2331-2333, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01290-3
 31. Bernal JL. *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. . *medRxiv* 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>.
 32. 日本産婦人科感染症学会、日本産科婦人科学会. COVID-19 ワクチン接種を考慮する妊婦さんならびに妊娠を希望する方へ (第 2 版) . http://www.isog.or.jp/news/pdf/20210512_COVID19.pdf Accessed June 7, 2021.
 33. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会. 新型コロナウイルス (メッセンジャーRNA) ワクチンについて. http://www.isog.or.jp/news/pdf/20210512_COVID19.pdf Accessed July 19, 2021.
 34. Krammer F, *et al.* Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med* 384(14):1372-1374, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2101667
 35. 日本循環器学会. 失神の診断・治療ガイドライン (2012 年改訂版) . https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2012_inoue_h.pdf. Accessed March 9, 2021.
 36. 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会. 小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂版) . http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/201908_kinnnikunaisesshu.pdf. Accessed Feb 20, 2021.
 37. CDC. Vaccine Administration: Intramuscular (IM) Injection Adults 19 years of age

- and older. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/downloads/IM-Injection-adult.pdf>. Accessed Feb 20, 2021.
38. CDC. Vaccine Administration: Intramuscular (IM) Injection Children 7 through 18 years of age. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/downloads/IM-Injection-children.pdf>. Accessed Feb 20, 2021.
39. Behrens RH, *et al.* Avoiding shoulder injury from intramuscular vaccines. *Lancet* 397(10273):471, 2021. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00192-6
40. CDC. Vaccine Administration in Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (Pink Book) Chapter 6. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>. Accessed Feb 20, 2021.
41. 一般社団法人職業感染制御研究会. 予防接種（筋肉注射）における個人防護具の使い方（改訂版）. http://jrgoicp.umin.ac.jp/ppewg/im/ppeguide_imvaccine_v1.pdf. Accessed June, 2021.
42. WHO. Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Accessed March 10, 2021.
43. 日本消化器内視鏡学会. 新型コロナウイルス感染症に関する消化器内視鏡診療についての Q&A. <https://www.jges.net/medical/covid-19-ga>
44. 厚生労働省. 新型コロナワクチンの開発状況について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html. Accessed July 20, 2021.
45. 神谷元, 他. 【ワクチン 課題解決と新規品への期待】米国のワクチン行政に学ぶ. *日本臨床* 66(10):1858-1864, 2008. doi:
46. 中山哲夫. 日本におけるワクチン開発の課題と展望(上) 日本のワクチン開発を振り返る. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 44(5):394-399, 2013. doi:
47. 厚生労働省. ワクチン産業ビジョン. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0322-13d.pdf>. Accessed July 20, 2021.
48. 厚生労働省. ワクチン開発研究機関協議会について. https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/12/dl/s1225-14h_0001.pdf. Accessed July 20, 2021.
49. 日本産婦人科感染症学会 女性のみなさまへ 新型コロナウイルスワクチン（mRNA ワクチン）Q & A 2021年7月19日
<http://jsidog.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20210719115952-9545C6F329D5CCF13A839D8ABBB7A037010AF6353188232AF1E48356791131D9.pdf>