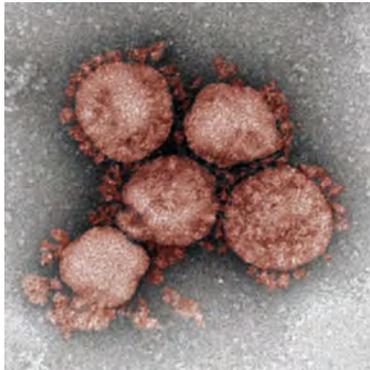


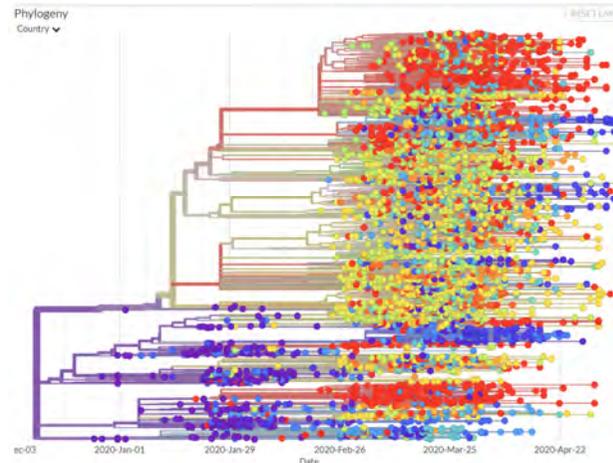
# 新型コロナウイルスワクチン開発の現状と展望



京大 ウイルス・再生研 野田研究室撮影

## Genomic epidemiology of novel coronavirus - Global subsampling

Maintained by the Nextstrain team. Enabled by data from GISAID  
Showing 4957 of 4957 genomes sampled between Dec 2019 and May 2020.



<https://nextstrain.org/>

京都大学ウイルス・再生医科学研究所  
朝長啓造

# Family: *Coronaviridae* (コロナウイルス科)

## ■ アルファコロナウイルス属

- ・ ヒトコロナウイルス229E (風邪) ・ ヒトコロナウイルスNL63 (風邪)
- ・ ブタ伝染性胃腸炎ウイルス(胃腸炎) ・ ブタ流行性下痢ウイルス(胃腸炎)
- ・ イヌコロナウイルス(腸炎) ・ ネコ伝染性腹膜炎ウイルス(致死性血管炎)
- ・ コウモリコロナウイルスHKU6 (不明)

## ■ ベータコロナウイルス属

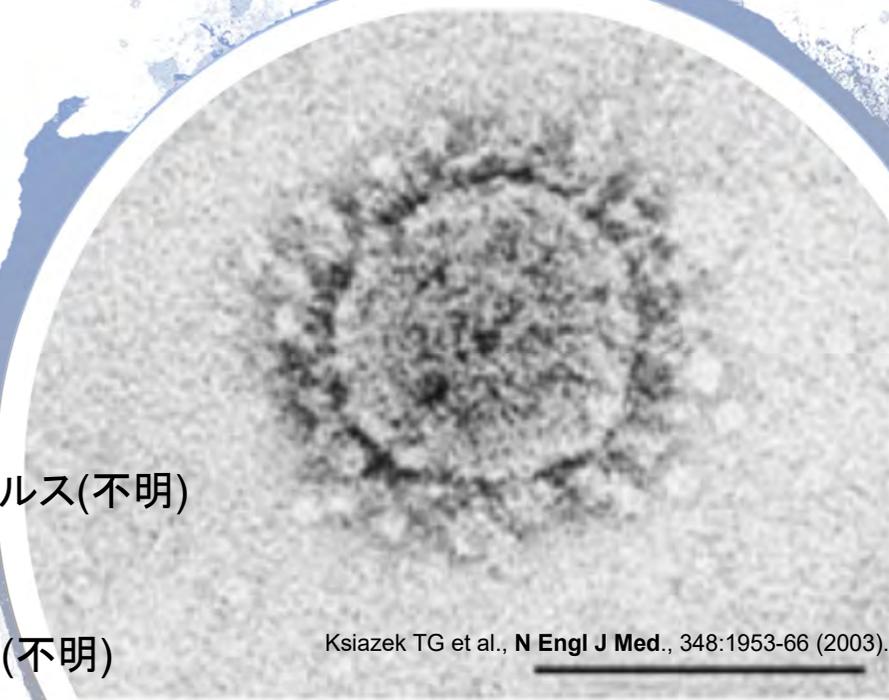
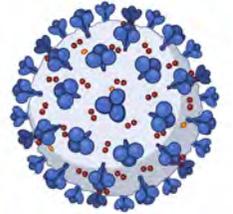
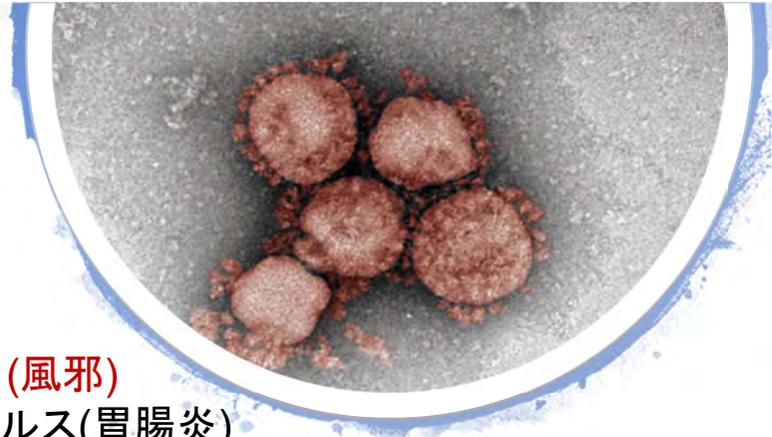
- ・ SARSコロナウイルス(肺炎) ・ MERSコロナウイルス(肺炎)
- ・ 2019新型コロナウイルス(SARSコロナウイルス2)(肺炎)
- ・ ヒトコロナウイルスHKU1 (風邪) ・ ヒトコロナウイルスOC43 (風邪)
- ・ マウス肝炎ウイルス(肝炎) ・ ウシコロナウイルス(腸炎)
- ・ コウモリコロナウイルスHKU4 (不明) ・ ウマコロナウイルス(腸炎)

## ■ ガンマコロナウイルス属

- ・ ニワトリ伝染性気管支炎ウイルス(気管支炎) ・ シロイルカコロナウイルス(不明)

## ■ デルタコロナウイルス属

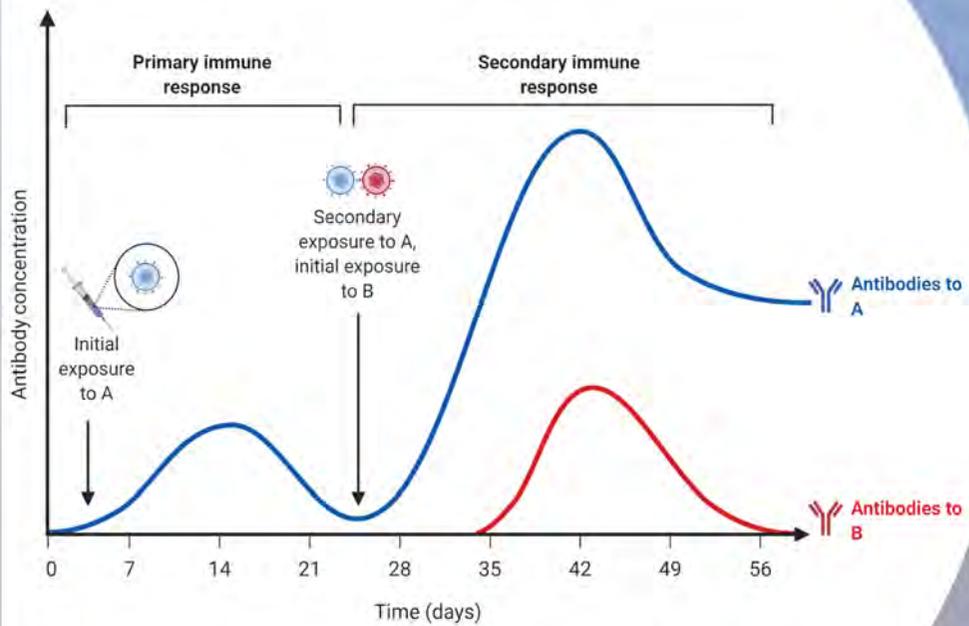
- ・ ブタデルタコロナウイルス(胃腸炎) ・ コウモリコロナウイルスHKU16 (不明)





COVID-19

ヒトのコロナウイルスに対する  
ワクチンは**実用化されていない**



ワクチンとは？

# ワクチン (Vaccine)

## ■ ワクチンとは

- ワクチンとは、病原体(ウイルスや細菌)の感染を模擬的に起こさせるもの。体に病原体の感染に対抗するための**免疫**(自己でないものを排除する防衛機構)を作り出させる。
- ワクチンは、病原体の毒性を弱めたり(**弱毒**)、バラバラにして無毒化(**不活化**)したりして**安全な状態**で製造する。
- ワクチンの役割は、感染しても発症しないようにする、もしくは発症しても軽症ですむようにすること。また、周りの人々に感染を広げないようにする**公衆衛生的**な意味合いもある。



Wikipediaより



Wikipediaより

# ワクチン (Vaccine)

## ■ ワクチンの種類(ウイルス)

### • 生ワクチン

生きているウイルスの**毒性や発病力を弱めた**ワクチン。弱毒生ワクチンともいう（はしか、風しん、水痘、おたふくかぜ、ロタウイルスなど）。

### • 不活化ワクチン

ホルマリンや紫外線などで処理をし、感染力や**毒性をなくした**病原体や免疫を誘導する**成分のみ**を精製して作ったワクチン。（ポリオ、日本脳炎、B型肝炎、インフルエンザ、ヒトパピローマウイルスなど）。

### • 遺伝子ワクチン

病原体のタンパク質を作る遺伝子を**DNA**もしくは**RNA**の形で接種するもの。**脂質ナノ粒子**や**ウイルスベクター**に搭載して使用する。



Wikipediaより

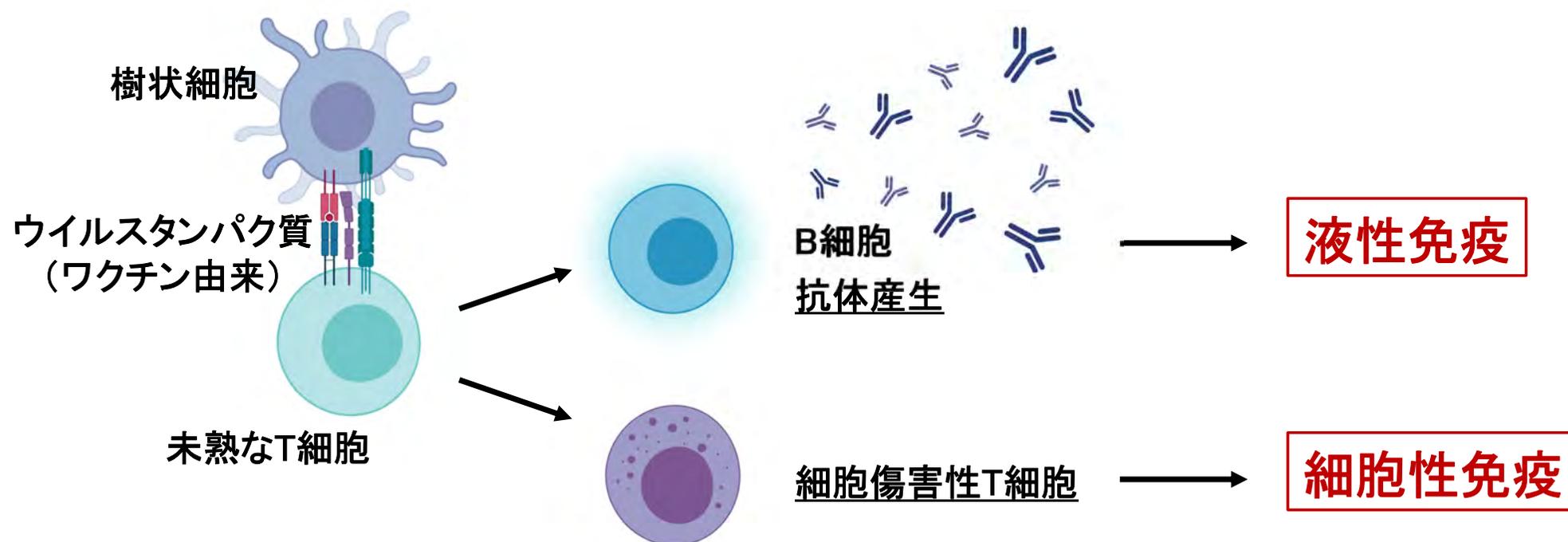
# ワクチン (Vaccine)

## ■ ワクチンによる獲得免疫

**獲得免疫** 個々の病原体に特異的に働く免疫



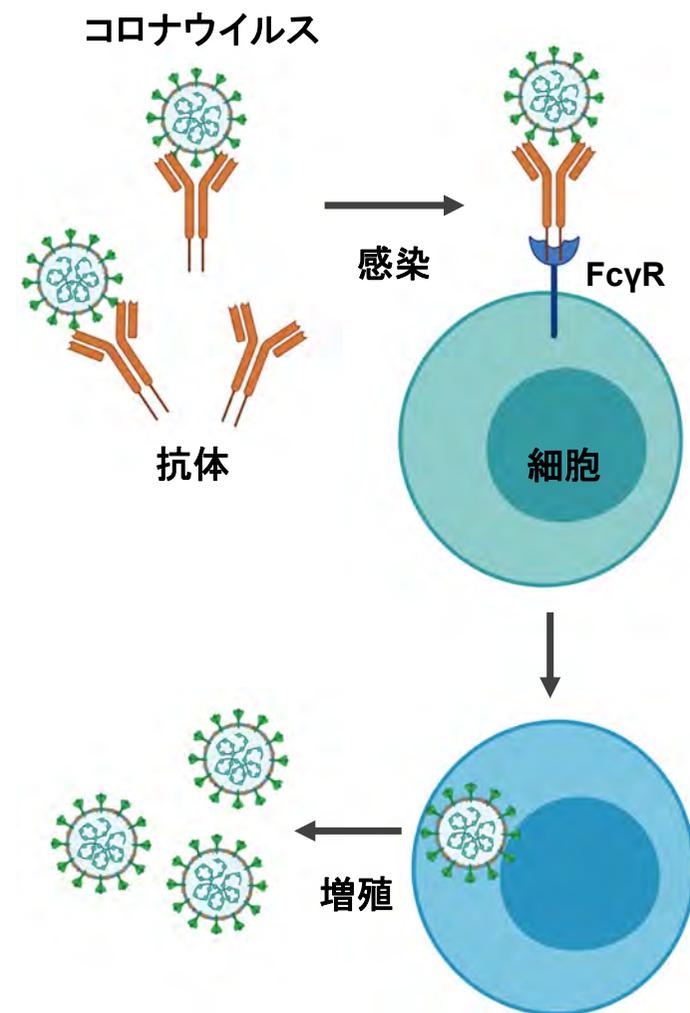
Wikipediaより



# コロナウイルスワクチン

## ■ 既存のコロナウイルスワクチン

- 世界では、**ペット(犬・猫)、家畜(牛、豚)、家禽(鶏)**のコロナウイルスに対する弱毒生および不活化ワクチンが開発されている。
- **日本**では家畜と家禽に対するワクチンが許可されている。
- 動物コロナウイルスに対するワクチンの**有効性**は確認されている。
- 「**細胞性免疫**」誘導の重要性も示されている。
- 猫コロナウイルスでは**抗体介在性感染増強(ADE)**が確認されており、ワクチンの**副作用**が問題となっている。





COVID-19

# 新型コロナウイルスワクチン

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ 開発が進むワクチン

2020年11月20日現在

- 新型コロナウイルスに対するワクチンは、世界各国で164種類もの**研究開発**が進んでいる。
- 87のワクチン候補で**前臨床試験**が行われている。
- 54のワクチン候補がヒトを対象に**臨床試験**を開始した。
- **第 I 相臨床試験**が37、**第 II 相臨床試験**が17、**第 III 相臨床試験**が13、**限定使用認可**が6つのワクチンがある。
- 中国とロシアでは第 III 相臨床試験の結果を待たず認可して限定許可したワクチンがある。

## Coronavirus Vaccine Tracker

By Jonathan Corum, Sui-Lee Wee and Carl Zimmer Updated November 20, 2020



The New York Times  
<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>



<https://www.bbc.com/japanese/55042328>

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ ワクチンの臨床試験

### • 第Ⅰ相臨床試験

小規模試験であり、ワクチンの**安全性と免疫原性の探索**を目的として実施される。第Ⅱ相試験以降に用いる接種量や接種方法はこの試験の結果に基づいて検討される。

### • 第Ⅱ相臨床試験

第Ⅲ相試験に使用するワクチンの**接種量や接種スケジュール等を確立**ために、年齢、性別など様々なグループに分け数百人単位で接種する。**免疫応答**について多方面より評価する。

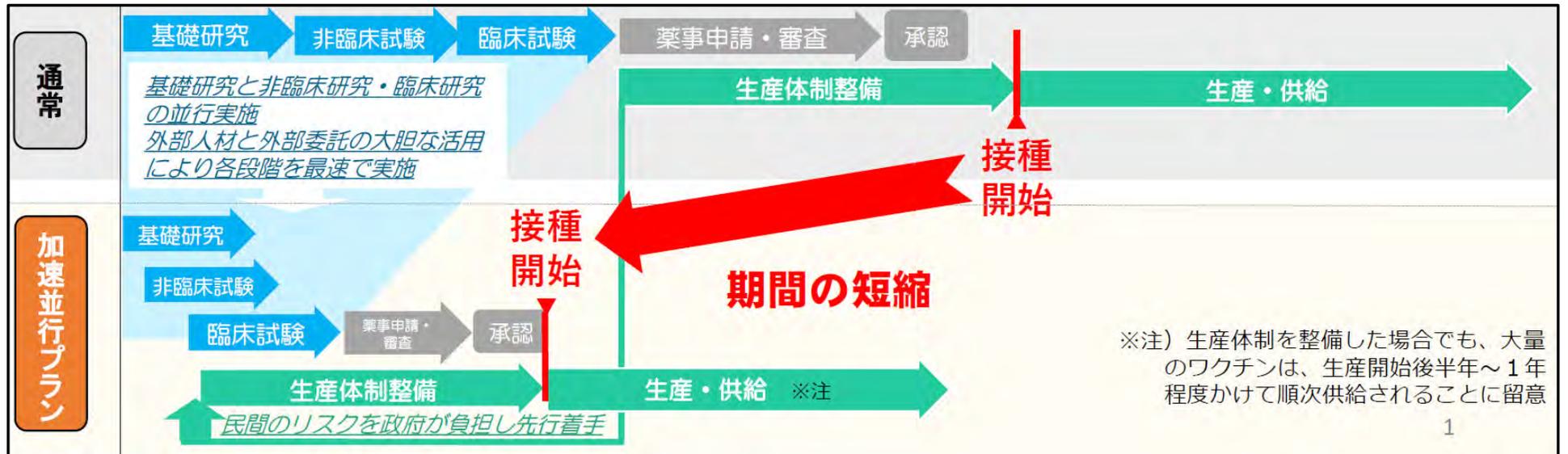
### • 第Ⅲ相臨床試験

ワクチンの**有効性と安全性を評価**するために、実際の接種条件で試験を行う。プラセボ群を含め通常は数千～数万人の大規模集団で実施される。**リスクとベネフィットの検討**から有用性を示す。

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ スピード開発と試験期間

- ワクチン開発「**加速並行プラン**」厚生労働省：「2021年前半に接種開始」との目標
- 米政府のワクチン開発促進策「**オペレーション・ワープ・スピード・プログラム**」
- 通常は基礎研究から実用化まで10年以上かかるところを並行試験で短縮する。



# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ ワクチン候補の種類

- 不活化ワクチン
- 組換え蛋白質ワクチン
- ペプチドワクチン
- mRNAワクチン
- DNAワクチン
- ウイルスベクターワクチン

## コロナワクチン開発の進捗状況（国内開発）＜主なもの＞

	基本情報	取り組み状況	目標 <small>(時期は開発者からの聞き取り)</small>	生産体制の見通し	研究費
①塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※組換えタンパクワクチン	ウイルスのタンパク質(抗原)を遺伝子組換え技術で作成し人に投与	動物を用いた試験で、新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2020年内の臨床試験開始の意向。	21年末までに3000万人分の生産体制構築を目標 生産体制等緊急整備事業で223億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMED(R1年度) 100百万円 感染研</li> <li>• AMED(R2年度一次公募) 1,309百万円 塩野義</li> <li>• AMED(R2年度二次公募)</li> </ul>
②第一三共 東大医科研 ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	動物を用いた試験で、新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2021年3月から臨床試験開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で60.3億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMED(R1年度) 150百万円 東大医科研</li> <li>• AMED(R2年度二次公募)</li> </ul>
③アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNAワクチン	ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介して、ウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	第1/2相試験を開始済み(大阪市立大、大阪大)	次の臨床試験を2020年内に開始の意向。	タカラバイオ・AGC・カネカ等が生産予定 生産体制等緊急整備事業で93.8億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 厚労科研(R1年度) 10百万円 大阪大</li> <li>• AMED(R2年度一次公募) 2,000百万円 アンジェス</li> <li>• AMED(R2年度二次公募)</li> </ul>
④KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/基盤研 ※不活化ワクチン	不活化したウイルスを人に投与(従来型のワクチン)	動物を用いた試験で、新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2020年11月から臨床試験開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で60.9億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMED(R2年度一次公募) 1,061百万円 KMバイオロジクス</li> <li>• AMED(R2年度二次公募)</li> </ul>
⑤IDファーマ 感染研 ※ウイルスベクターワクチン	コロナウイルスの遺伝情報をセンダイウイルスに載せ、経鼻または注射で投与するワクチン 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	動物を用いた有効性評価を実施中	最短で2021年3月から臨床試験開始の意向。		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMED(R2年度一次公募) 124百万円 IDファーマ</li> </ul>

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ ワクチン候補の種類

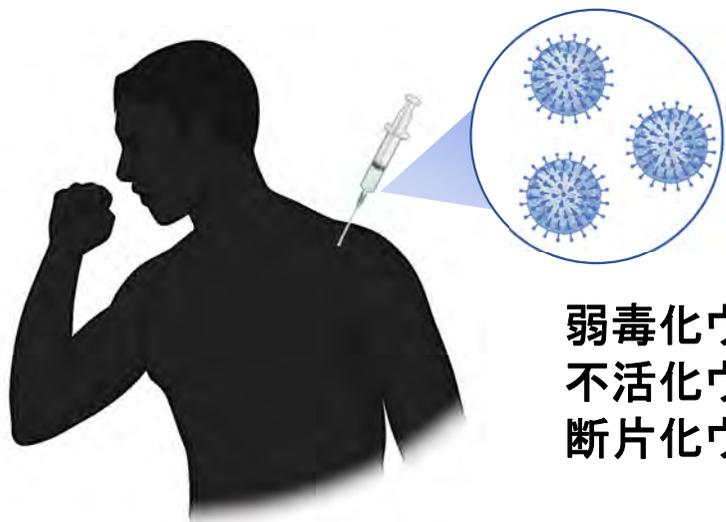
- 不活化ワクチン
- 組換え蛋白質ワクチン
- ペプチドワクチン
- mRNAワクチン
- DNAワクチン
- ウイルスベクターワクチン

## コロナワクチンに関する状況（海外開発）＜主なもの＞

	進捗状況	生産・供給見通し	日本国内の状況
<b>A</b> <b>ファイザー社（米）</b> ※mRNAワクチン	mRNAワクチンを4種開発中。2020年7月に3万人規模での第2/3相試験を開始。	2020年中に100万人規模～2021年中に数億人規模を目指す。	ワクチン開発に成功した場合、日本に2021年6月末までに1.2億回分を供給する基本合意。日本国内でも第1/2相試験を開始。
<b>B</b> <b>アストラゼネカ社 オックスフォード大（英）</b> ※ウイルスベクターワクチン	第1相試験完了、英で第2/3相試験を開始。2020年8月に米で第3相試験(3万人規模)を開始。	全世界に20億人分を計画、米に3億人分、英に1億人分、欧州に4億人分、新興国に10億人分を供給予定としている。	ワクチン開発に成功した場合、日本に1.2億回分、うち3000万回分は2021年3月までに供給する基本合意。海外からの原薬供給のほか、国内での原薬製造をJCRファーマと提携。充填等を国内4社と提携。厚労省が国内での原薬製造及び製剤化等の体制整備に162.3億円を補助（生産体制等緊急整備事業）。日本国内でも第1/2相試験を8月下旬より開始。
<b>C</b> <b>モデルナ社（米）</b> ※mRNAワクチン	第2相試験が進捗。2020年7月に3万人規模で米で第3相試験開始。	全世界に5～10億回分/年の供給を計画。生産ラインの完成が2020年12月になると報道あり。	武田薬品工業株式会社による国内での流通のもと来年上半年期に4000万回分、来年第3四半期に1000万回分の供給を受けることについて契約を締結。AMED(R2年度二次公募)で武田薬品工業を採択。
<b>D</b> <b>ジョンソン&amp;ジョンソン社（ヤンセン社）（米）</b> ※ウイルスベクターワクチン	2020年9月に第3相試験を開始。	2021年から大量供給（順次、世界で年10億人規模）を目指す。	日本国内でも第1相試験を9月1日より開始。
<b>E</b> <b>サノフィー社（仏）</b> ※組換えタンパクワクチン、mRNAワクチン	組換えタンパクワクチンに関して2020年第4四半期に米で第1相試験開始を目指す。mRNAワクチンに関しては2021年初頭に第1相試験開始を目指す。	組換えタンパクワクチンに関して、上手くいけば2021年下半年に実用化の見込み、と発表。	
<b>F</b> <b>ノババックス社（米）</b> ※組換えタンパクワクチン	2020年9月に第3相試験を開始（英国）。	2020年遅くに1億回分/年の生産が目標。	タケダが原薬から製造し販売予定。タケダが1年間で2.5億回分を超える生産能力を構築すると発表。生産体制に厚労省がタケダに301.4億円を補助（生産体制等緊急整備事業）。AMED(R2年度二次公募)で武田薬品工業を採択。

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ mRNAワクチン



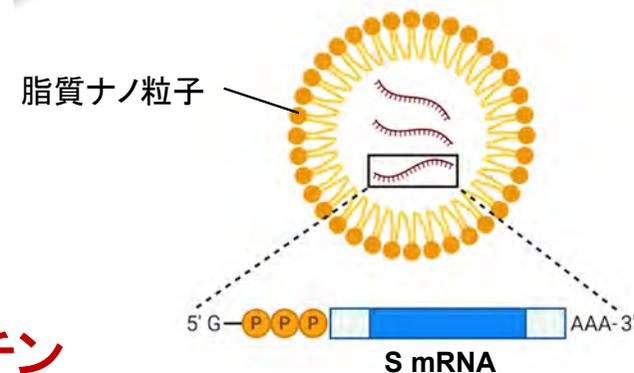
弱毒化ウイルス  
不活化ウイルス  
断片化ウイルス



通常のワクチン



新型コロナウイルスの蛋白質  
情報を持つRNA (mRNA)



mRNAワクチン

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ mRNAワクチン

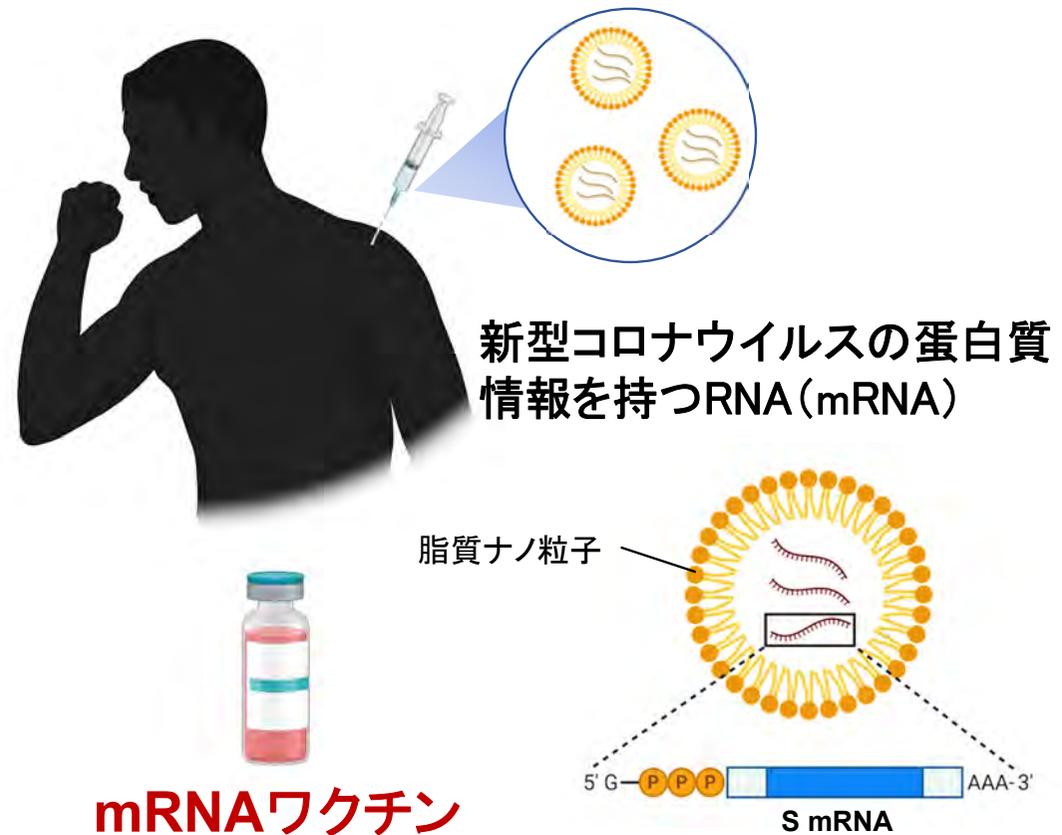


### ✓ 利点

- 細胞性免疫と液性免疫の両方を活性化できる
- 早く製造できる
- 安価に製造できる

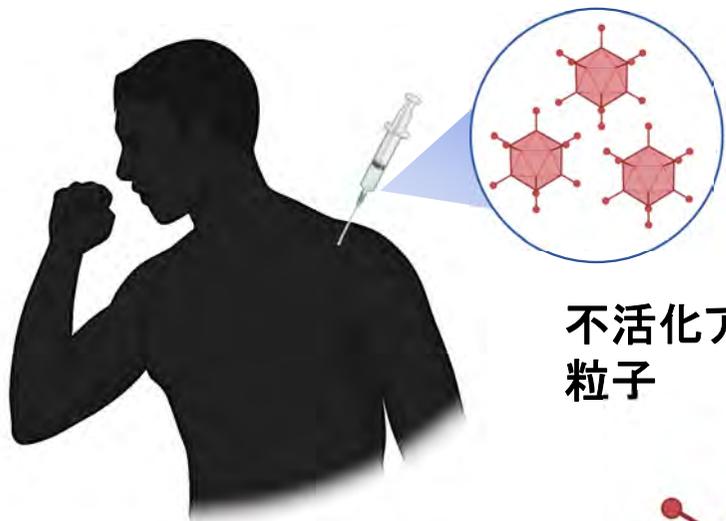
### ✓ 欠点

- ヒトへの適用例がない
- mRNAの毒性が不明
- 壊れやすい(長期保存が難しい)

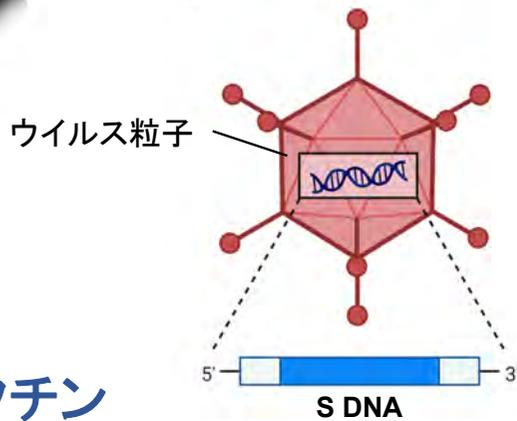


# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ ウイルスベクターワクチン



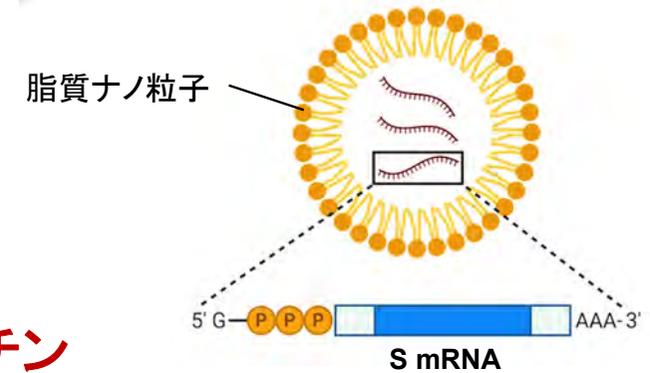
不活化アデノウイルス  
粒子



ウイルスベクターワクチン



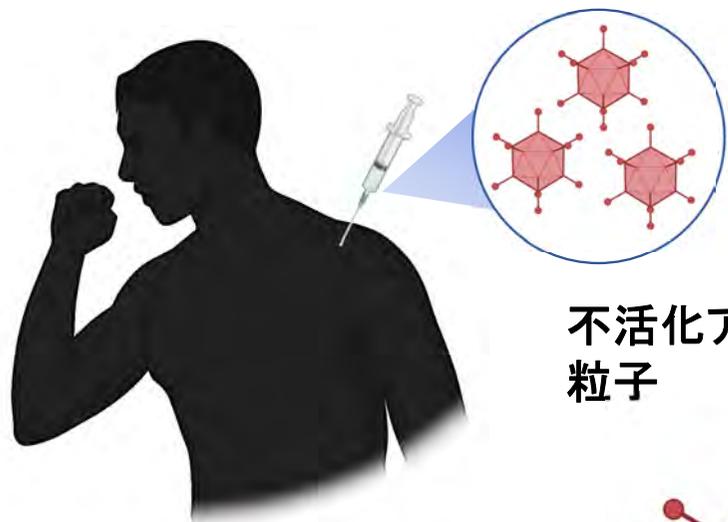
新型コロナウイルスの蛋白質  
情報を持つRNA (mRNA)



mRNAワクチン

# 新型コロナウイルスワクチン

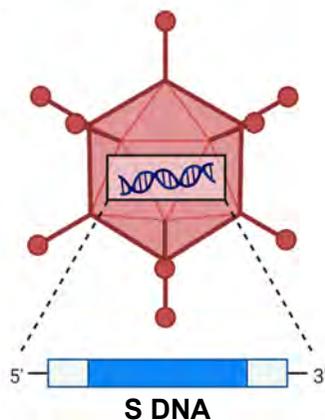
## ■ ウイルスベクターワクチン



不活化アデノウイルス  
粒子



ウイルスベクターワクチン



### ✓ 利点

- 細胞性免疫と液性免疫の両方を活性化できる
- 壊れにくい
- 安価に製造できる

### ✓ 欠点

- ウイルスの毒性
- 複数回の投与に適さない
- 安定製造が難しい

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ 新型コロナワクチンの有効性



95%

moderna

94.5%

AstraZeneca

62~90%

(参考)

季節性インフルエンザワクチン

30~60%

12歳もしくは18歳以上の3万人~4万人  
(アストラゼネカ18歳以上の約1万人)



ワクチン接種者



偽薬接種者(プラセボ)

2回目(21もしくは28日目)のワクチンまたはプラセボ接種後2週間経過時点での一定数の新規感染者を対象として分析



感染者	8例	162例
重症者	1例	10例



感染者	5例	90例
重症者	0例	11例

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ 新型コロナウイルスワクチンの有効性



95%

moderna

94.5%

AstraZeneca

62~90%

いまだ暫定的な報告であり、詳細な基礎データは示されていない。



ワクチン接種者



偽薬接種者(プラセボ)

### 安全上の懸念



倦怠感: 3.8%

頭痛: 2%

moderna

倦怠感: 9.7%

筋肉痛: 8.9%

関節痛: 5.2%

頭痛: 4.5%

# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ 新型コロナウイルスワクチンの今後の問題点

### • 保存方法

製造会社	保存温度	保存期間
	-60~-80℃	6ヵ月
	2~8℃	5日
	-20℃	6ヵ月
	2~8℃	30日
	2~8℃	6ヵ月

### • 免疫持続性

現時点では長くても3ヶ月までの効果である。半年後、1年後に免疫応答が持続しているかは今後の研究による。自然感染でも、長期的な**抗体価の低下**や**再感染**が報告されている。

### • 安全性

ワクチンは健康人に接種するため安全性の確認と担保が重要である。人数、観察期間、年齢層など増やして**慎重に検討**する必要がある。**小児**に対する安全性の検討も必要である。**ADE**を起こす可能性(デング熱ウイルスワクチンの例)。



# 新型コロナウイルスワクチン

## ■ 日本で接種は？



来年6月末までに**6,000万人**分(2回接種)



来年6月末までに**2,000万人**分(2回接種)



来年3月末までに**1,500万人**分(2回接種)

ワクチンが私たちに届くのはまだ先である。

## コロナワクチン開発の進捗状況（国内開発）＜主なもの＞

	基本情報	取り組み状況	目標 <small>(時期は開発者からの聞き取り)</small>	生産体制の見通し	研究費
①塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※組換えタンパクワクチン	ウイルスのタンパク質(抗原)を遺伝子組換え技術で作成し人に投与	動物を用いた試験で新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2020年内の臨床試験開始の意向。	21年末までに3000万人分の生産体制構築を目標 生産体制等緊急整備事業で223億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> <li>AMED(R1年度) 100百万円 感染研</li> <li>AMED(R2年度一次公募) 1,309百万円 塩野義</li> <li>AMED(R2年度二次公募)</li> </ul>
②第一三共 東大医科研 ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	動物を用いた試験で新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2021年3月から臨床試験開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で60.3億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> <li>AMED(R1年度) 150百万円 東大医科研</li> <li>AMED(R2年度二次公募)</li> </ul>
③アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNAワクチン	ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介して、ウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	第1/2相試験を開始済み(大阪市立大、大阪大)	次の臨床試験を2020年内に開始の意向。	タカラバイオ・AGC・カネカ等が生産予定 生産体制等緊急整備事業で93.8億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> <li>厚生科研(R1年度) 10百万円 大阪大</li> <li>AMED(R2年度一次公募) 2,000百万円 アンジェス</li> <li>AMED(R2年度二次公募)</li> </ul>
④KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/基盤研 ※不活化ワクチン	不活化したウイルスを人に投与(従来型のワクチン)	動物を用いた試験で新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認	最短で2020年11月から臨床試験開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で60.9億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> <li>AMED(R2年度一次公募) 1,061百万円 KMバイオロジクス</li> <li>AMED(R2年度二次公募)</li> </ul>
⑤IDファーマ 感染研 ※ウイルスベクターワクチン	コロナウイルスの遺伝情報をセンダイウイルスに載せ、経鼻または注射で投与するワクチン 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	動物を用いた有効性評価を実施中	最短で2021年3月から臨床試験開始の意向。		<ul style="list-style-type: none"> <li>AMED(R2年度一次公募) 124百万円 IDファーマ</li> </ul>

厚生労働省HPより

## AnGes「第2/3相臨床試験」

2020年11月～2021年3月の間に2週間間隔での2回接種完了予定。4週間間隔での2回接種の2群系500名(うちプラセボ100名)。