

COVID-19ワクチンの有効性と安全性

日本学術会議

学術フォーラム「コロナ禍を共に生きる」

新型コロナウイルス感染症の最前線-what is known and unknown #1

「新型コロナウイルスワクチンと感染メカニズム」

2021.5.8

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野

鹿児島大学病院 感染制御部

西 順一郎

本日の内容

- ワクチンの作用機序
- 有効性と課題
- 安全性と課題

鹿児島大学病院



ワクチンと予防接種

ワクチン

弱毒の病原体
病原体の成分
(タンパク質など)
病原体の遺伝子



体内に接種

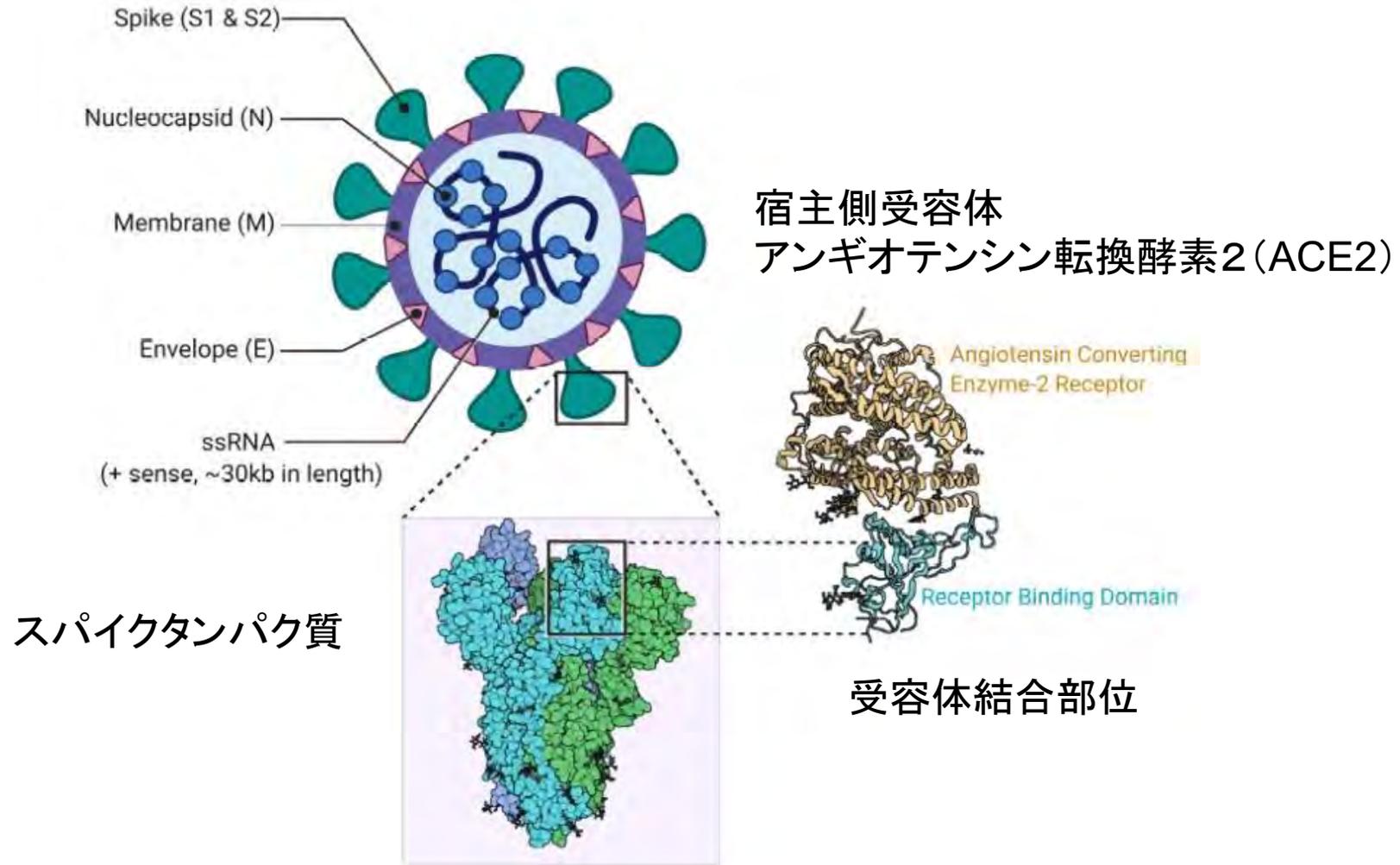
皮下注射
筋肉内注射
経口



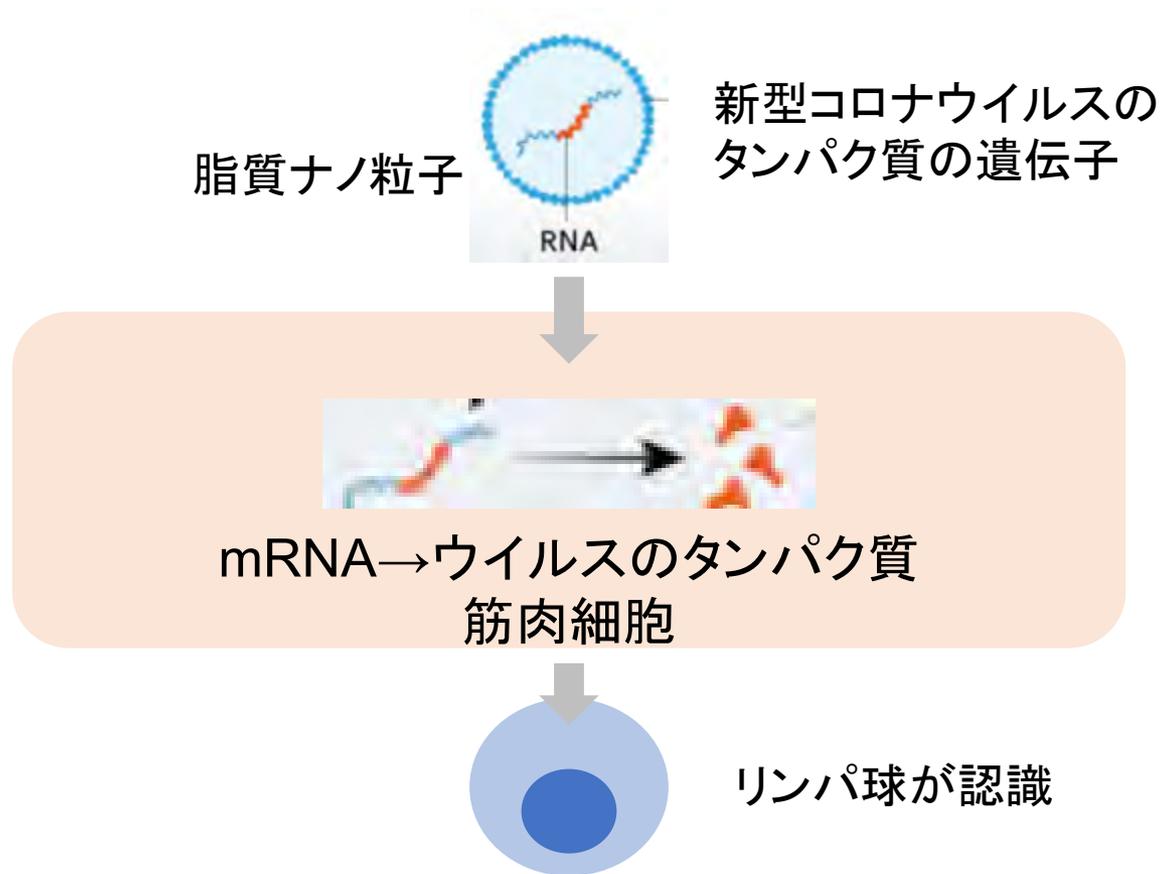
特異的免疫

液性免疫(抗体)
細胞性免疫(リンパ球)

新型コロナウイルス SARS-CoV-2



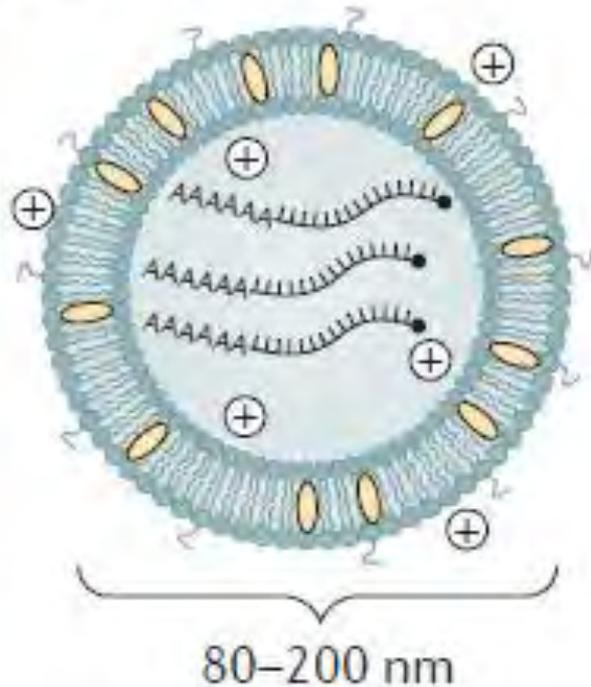
mRNAワクチン



新型コロナウイルスに対する免疫の成立

脂質ナノ粒子 Lipid nanoparticle

Cationic lipid, cholesterol,
PEG nanoparticle



ウイルスRNAの修飾

5'-Cap構造の付加
codon optimization
免疫原性の調節
メチル化、シュドウリジン

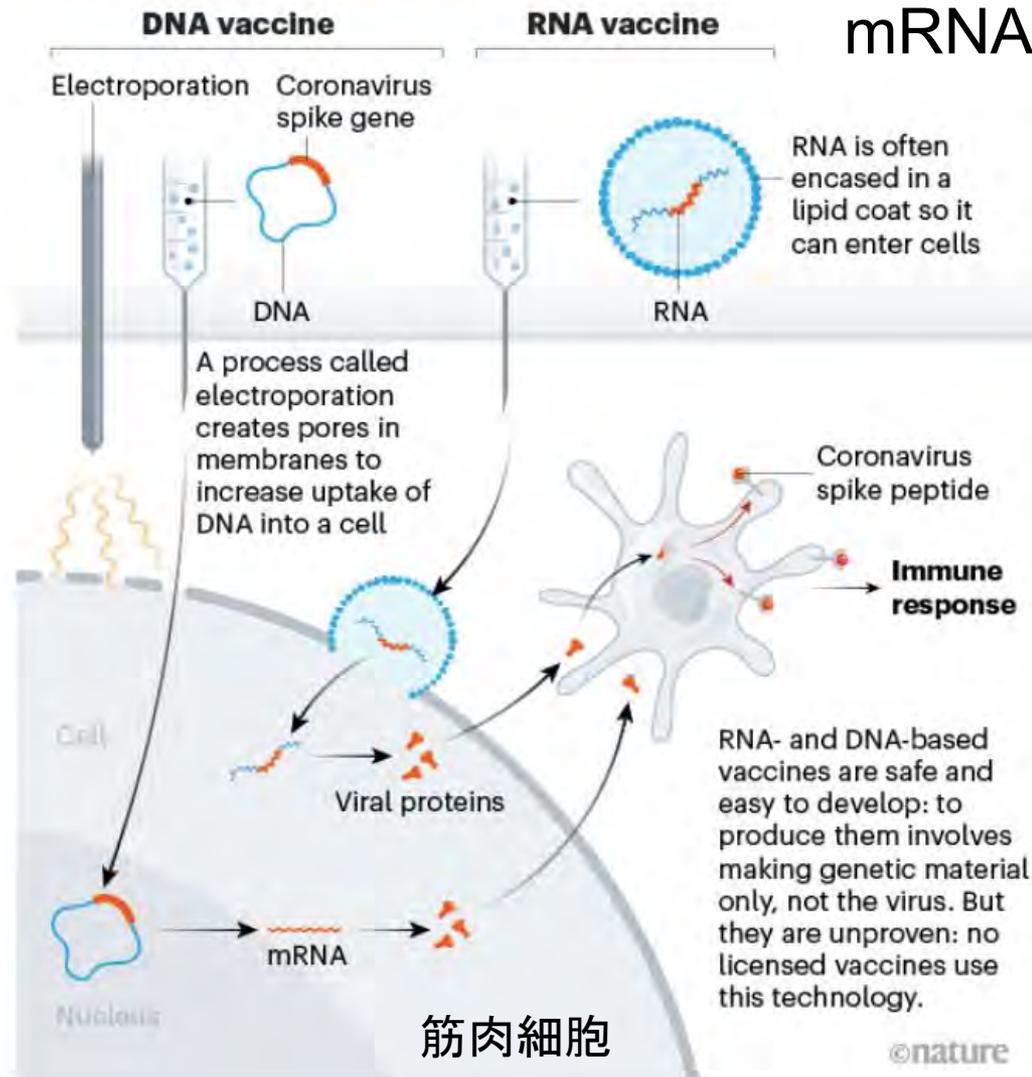
PEG ポリエチレングリコール

まれにアレルギーの原因
IgE抗体の産生
薬剤・化粧品などに含まれる

NUCLEIC-ACID VACCINES

核酸ワクチン

mRNA

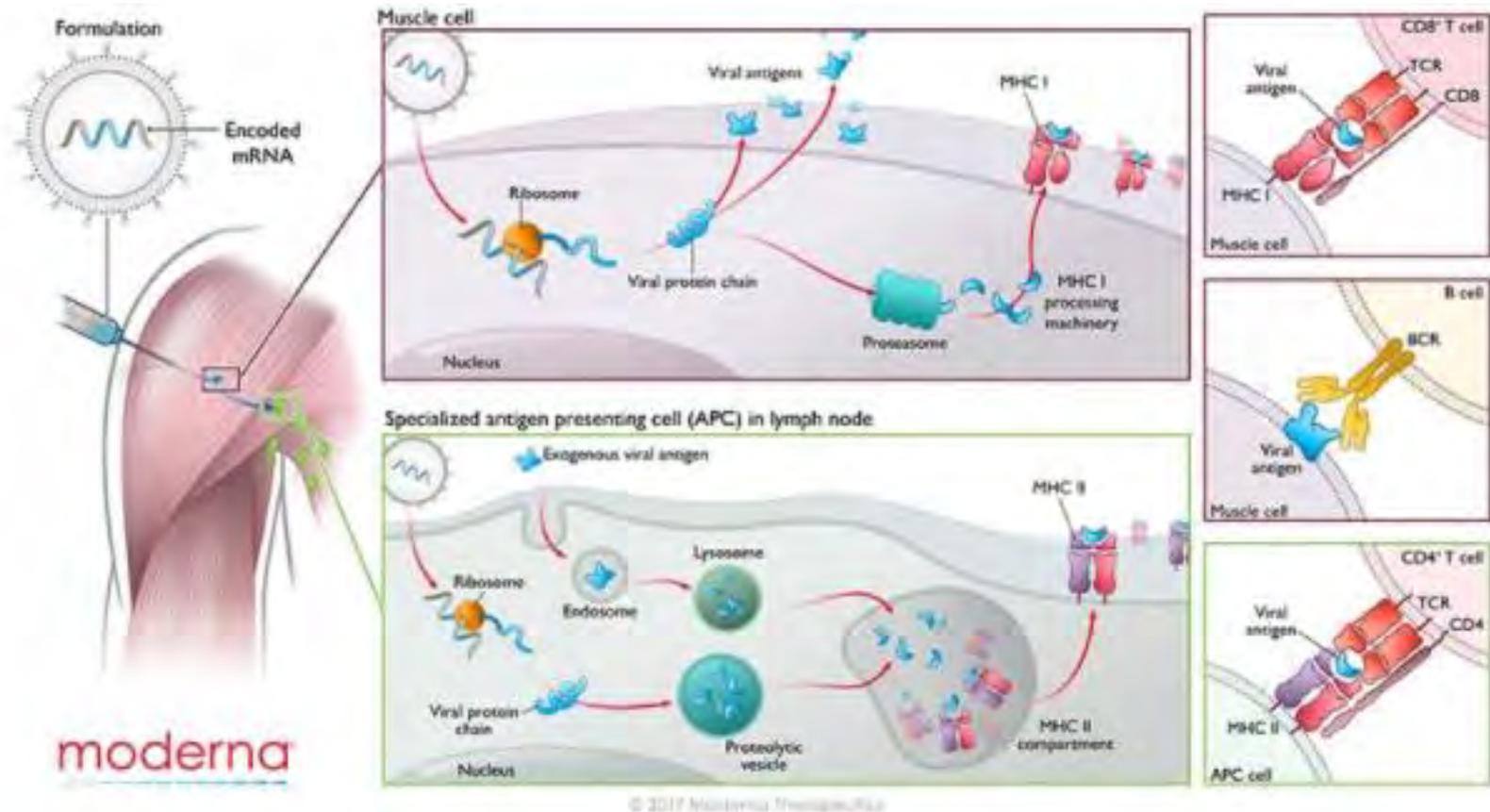


阪大／アンジェス
新型コロナウイルスワクチン
デバイス

<https://news.yahoo.co.jp/articles/399c6a37189aa838918cf7b261d4db0f636b3154>

Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature 580(7805):576-577, 2020

筋肉細胞内でのスパイクタンパク質合成



SARS-CoV-2スパイクタンパク質の全長RNAを用いている

<https://www.modernatx.com/moderna-blog/shedding-light-our-prophylactic-vaccines-moa>

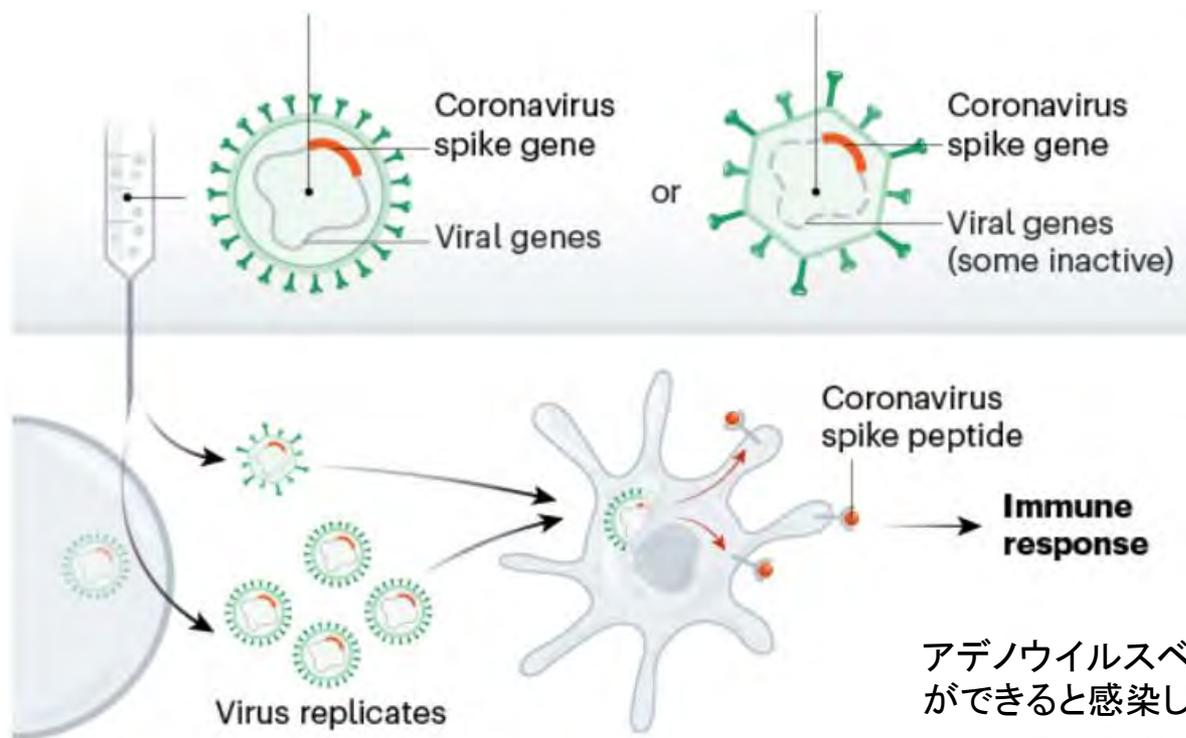
ウイルスベクターワクチン

複製可能型

複製不可能型

エボラウイルスワクチン

アストラゼネカ: チンパンジーアデノウイルス
ジョンソンエンドジョンソン: アデノウイルス26



©nature

COVID-19ワクチン(海外)

国	企業／アカデミア	ワクチンの種類	進行状況
米独	ファイザー／ ビオンテック	mRNA	海外：緊急接種許可または承認 米・英・EU等で接種開始 国内：薬事承認(2/14)
米	モデルナ	mRNA	海外：緊急接種許可、米で接種開始 国内：国内治験開始(武田)、承認申請(3/5)
英	アストラゼネカ／ オックスフォード	ウイルスベクター	海外：承認、英で接種開始 国内：国内治験、承認申請(2/5)
米	ジョンソンエンドジョ ンソン(ヤンセン)	ウイルスベクター	海外：米国で緊急接種許可 国内：第Ⅰ相臨床試験
仏	サノフィ	組換えタンパク質	米で第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験
		mRNA	2021年第1四半期に第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験予定
米	ノババックス(武田)	組換えタンパク	海外：英米で第Ⅲ相臨床試験 国内：武田薬品が製造販売予定、治験中

厚生労働省ホームページ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html

中国：不活化・ウイルスベクターワクチン、ロシア：ウイルスベクターワクチン

COVID-19ワクチン(国内)

国	企業／アカデミア	ワクチンの種類	進行状況
日本	塩野義・感染研／ UMNファーマ	組換えタンパク質	第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験
日本	アンジェス／大阪大／ タカラバイオ	DNA	第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験
日本	第一三共／ 東大医科研	mRNA	第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験
日本	KM バイオロジクス／ 東大医科研／感染研 ／基盤研	不活化	第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験
日本	ID ファーマ／感染研	ウイルスベクター	2021年3月から臨床試験

厚生労働省ホームページ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html

本日の内容

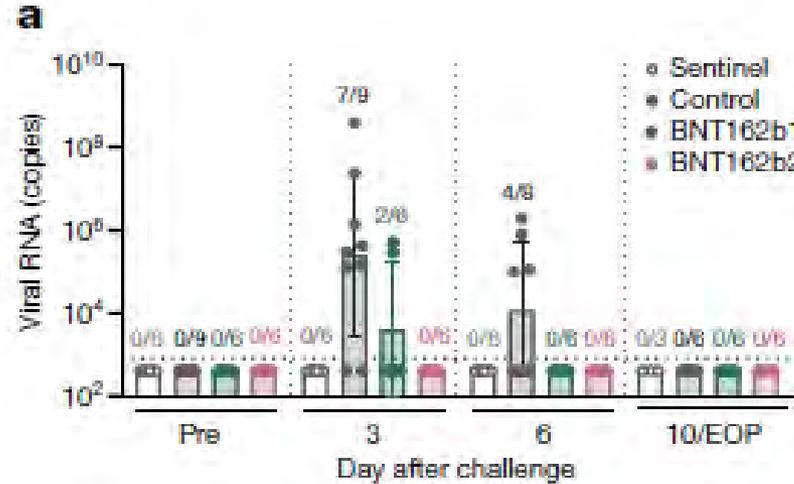
- ワクチンの作用機序
- **有効性と課題**
- 安全性と課題



鹿児島大学病院の航空写真

アカゲザルにおけるmRNAワクチンの有効性 ワクチン接種後にSARS-CoV-2曝露

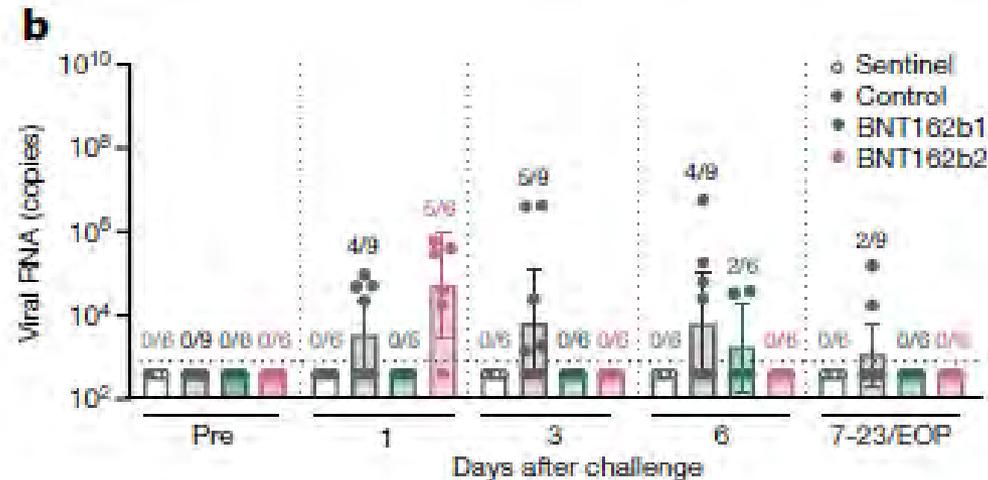
気管支肺胞
洗浄液



ファイザー
BNT162b2

Sentinel: 生理食塩水を曝露
Contol: ワクチン(-) ウイルス曝露

鼻腔スワブ



ヒトにおけるワクチンの有効性の評価

免疫原性 (immunogenicity)

被接種者の血清中の抗体のレベル(抗体価)が感染や発症を防ぐレベルに達した人の割合

臨床試験での有効率 (efficacy)

接種群と対照(コントロール)群との発症率の差を比較

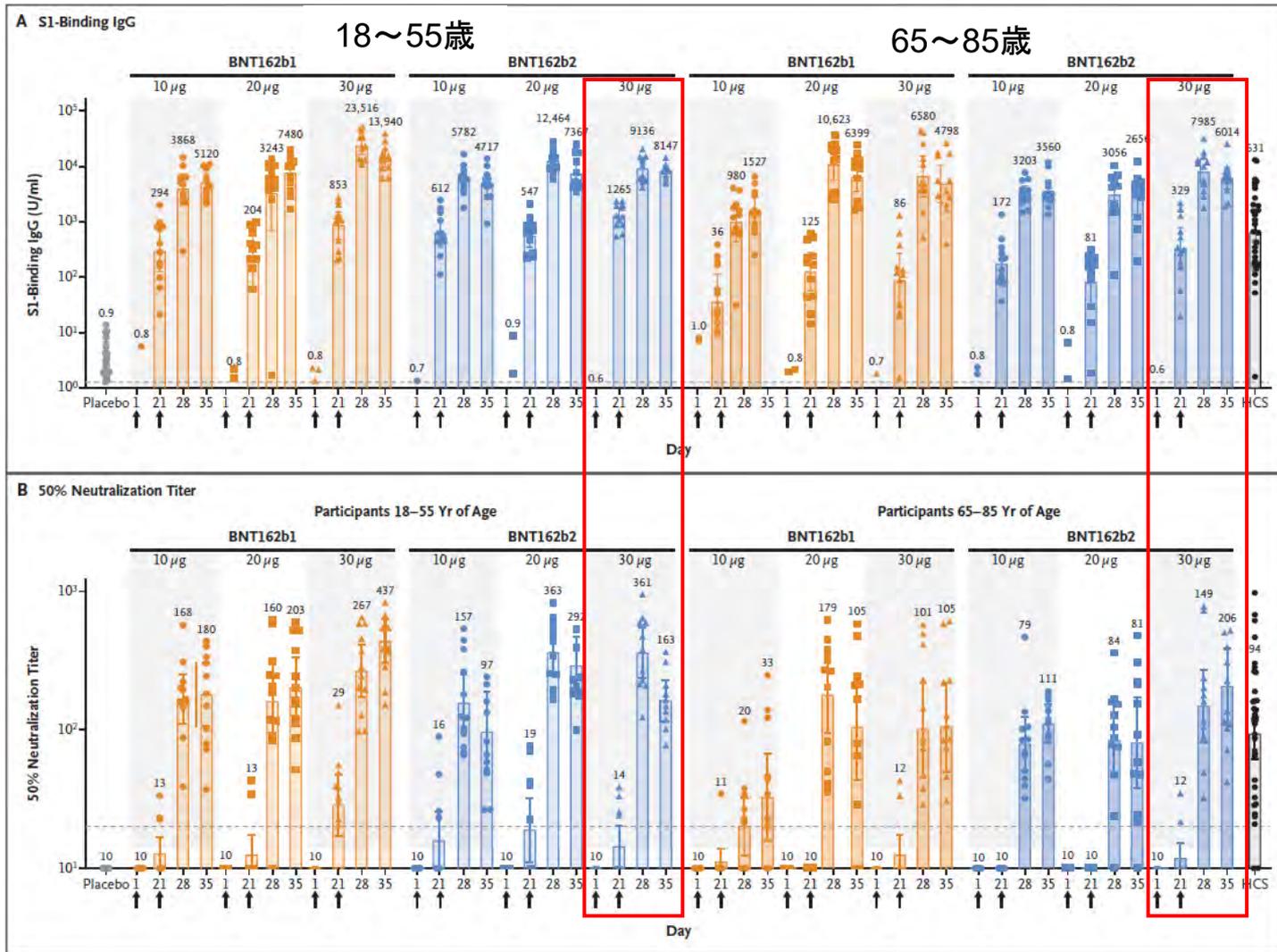
実社会での有効率 (effectiveness)

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

ファイザーmRNAワクチンの免疫原性 海外第1相試験

抗S1抗体価

中和抗体価



ファイザーmRNAワクチン コミナティ筋注® 国内第 I / II 相試験

20～85歳、156人、2回接種後の免疫原性(中和抗体価)

		人数	幾何平均抗体価 ^a (95%CI)	幾何平均上昇倍率 ^b (95%CI)
接種群	全年齢	116	524.5 (459.7-598.4)	51.5 (45.2-58.7)
	20～64歳	94	570.7 (497.6-654.5)	55.8 (48.7-63.9)
	65～85歳	22	365.6 (254.6-525.0)	36.6 (25.5-52.5)
対照群	全年齢	40	10.6 (9.8-11.4)	1.1 (1.0-1.1)

^a2回目接種後1か月

^b2回目接種後1か月／1回目接種前

コミナティ筋注®添付文書から

COVID-19ワクチンの臨床試験における有効率

企業	ワクチン	種類	年齢	接種用量	発症者数/接種者数 (%)		有効率% (95% CI)
					接種群	非接種群 ^a	
ファイザー	BNT162b2	mRNA	≥16	30 µg (0.3 mL) 2回 (21日間隔)	8 / 18,198 (0.04%)	162 / 18,325 (0.87%)	95.0 (90.3–97.6)
モデルナ	mRNA-1273	mRNA	≥18	100 µg (0.5 mL) 2回 (28日間隔)	11 / 14,134 (0.08%)	185 / 14,073 (1.31%)	94.1 (89.3–96.8)
アストラゼネカ	ChAdOx1	ウイルスベクター	≥18	LD ^b /SD	3 / 1,367 (0.2%)	30 / 1,374 (2.2%)	90.0 (67.4–97.0)
				SD ^c /SD	27 / 4,440 (0.6%)	71 / 4,455 (1.6%)	62.1 (41.0–75.7)
				2回 (28日間隔)			

^a ファイザーとモデルナは生理食塩水、アストラゼネカは髄膜炎菌ワクチン、

^b Low dose (低用量): 2.2×10^{10} ウイルス粒子、^c Standard dose (標準用量): 5×10^{10} ウイルス粒子

70.4%

重症例 ファイザー10人(9人は非接種群)、モデルナ30人(すべて非接種群)
アストラゼネカ2人(すべて非接種群)

日本感染症学会 COVID-19ワクチンに関する提言(第2版)

ジョンソンエンドジョンソン ウイルスベクターワクチン(1回接種)

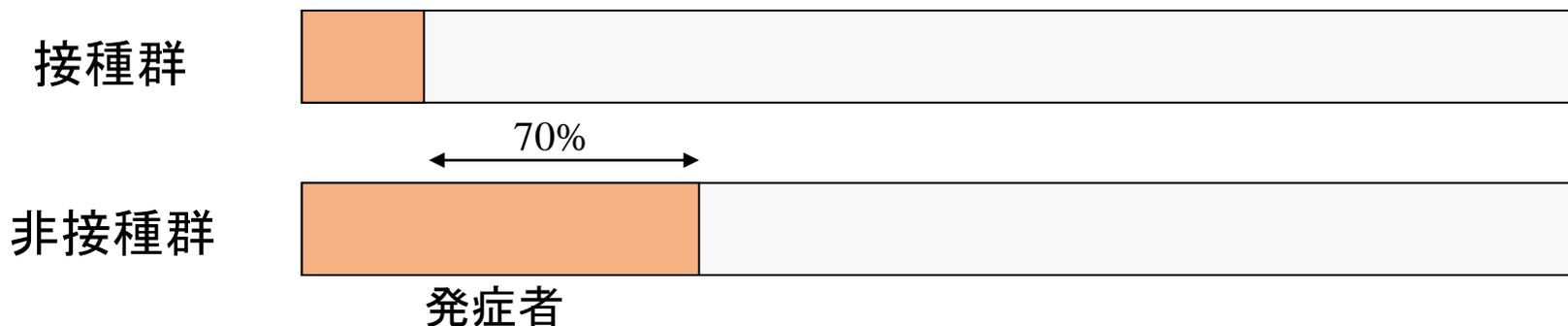
中等症～重症の予防効果 66.9% (95% CI 59.0, 73.4)

重症・重篤例の予防効果 85.4% (95% CI 54.2, 96.9)

ワクチンの有効率

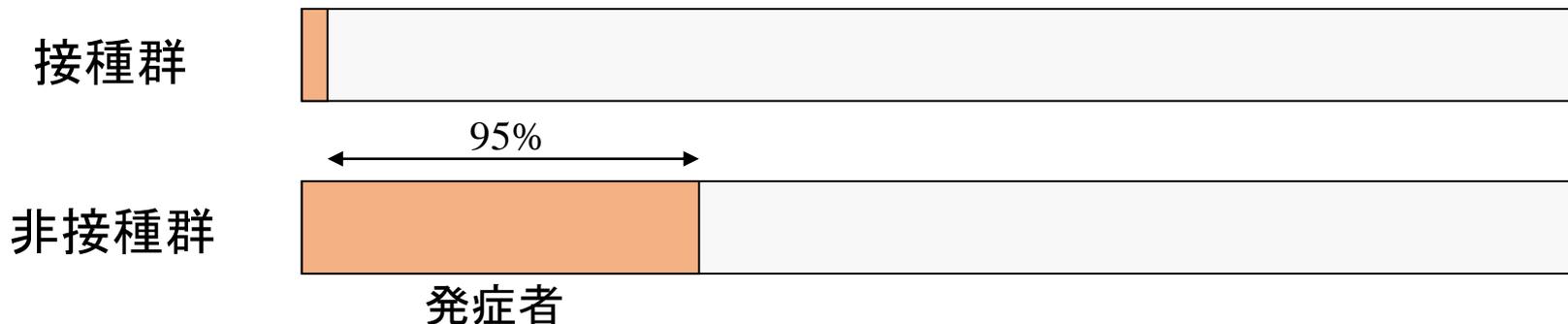
有効率70%とは

- × ワクチンを接種した人の70%は罹らない、30%は罹る
 - 接種しない群に比べて発症する割合が70%減少する
- 接種すれば発症リスクが0.3になる

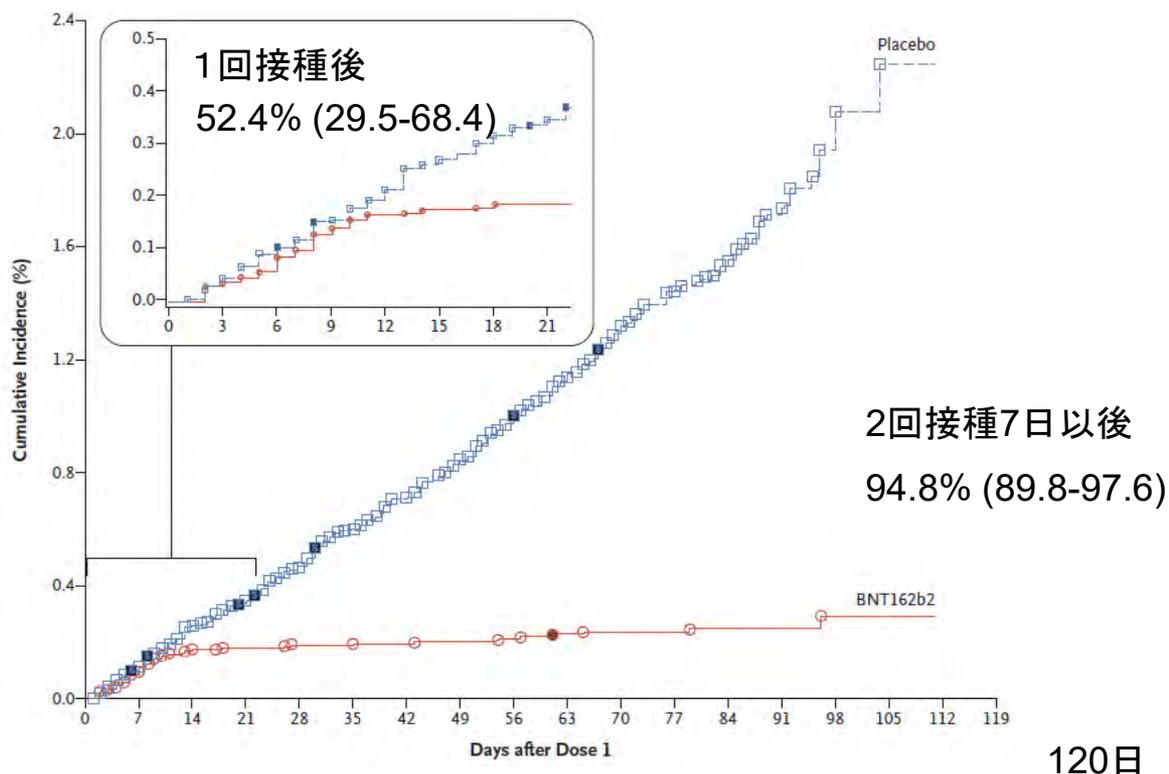


有効率95%

発症リスクが0.05 (1/20)になる



ファイザー-BNT162b2の臨床試験における有効性



実社会での有効率

ファイザーとモデルナのmRNAワクチン

対象3,950人 (2020/12/14~2021/3/13)

2回接種2週後90%、1回接種2週後80% CDCプレスリリース 3/29

<https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0329-COVID-19-Vaccines.html>

65歳以上のCOVID-19患者の入院率

2回接種後94%減少、1回接種で64%減少 CDCプレスリリース 4/28

<https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0428-vaccinated-adults-less-hospitalized.html>

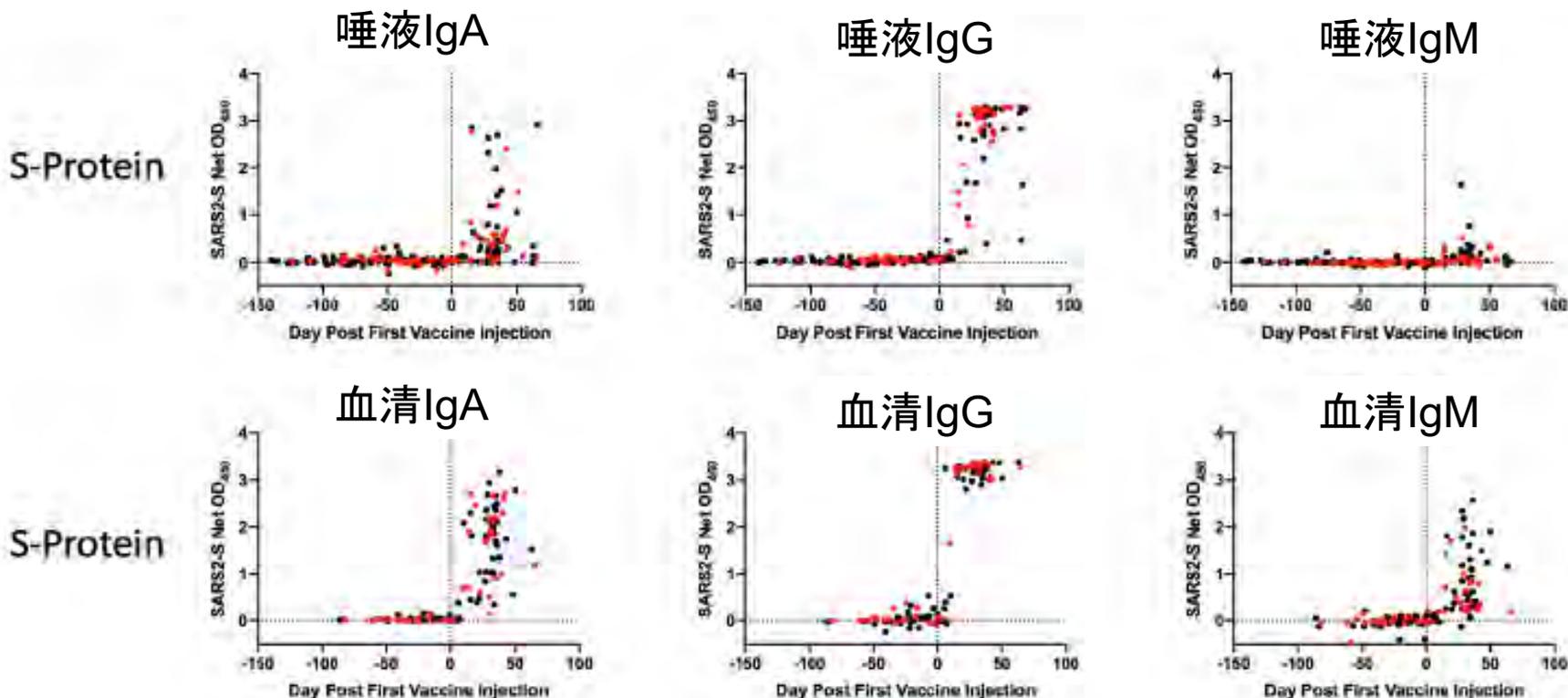
ファイザーmRNAワクチン イスラエル59万人 2回接種後

	1回接種後14~20日	2回接種7日以後
感染率(PCR)	46%減少	92%減少
発症率	57%減少	94%減少
入院率	74%減少	87%減少
重症化率	62%減少	92%減少
致命率	72%減少	-

Dagan N. N Engl J Med 2021

mRNAワクチンによる唾液中のIgA誘導

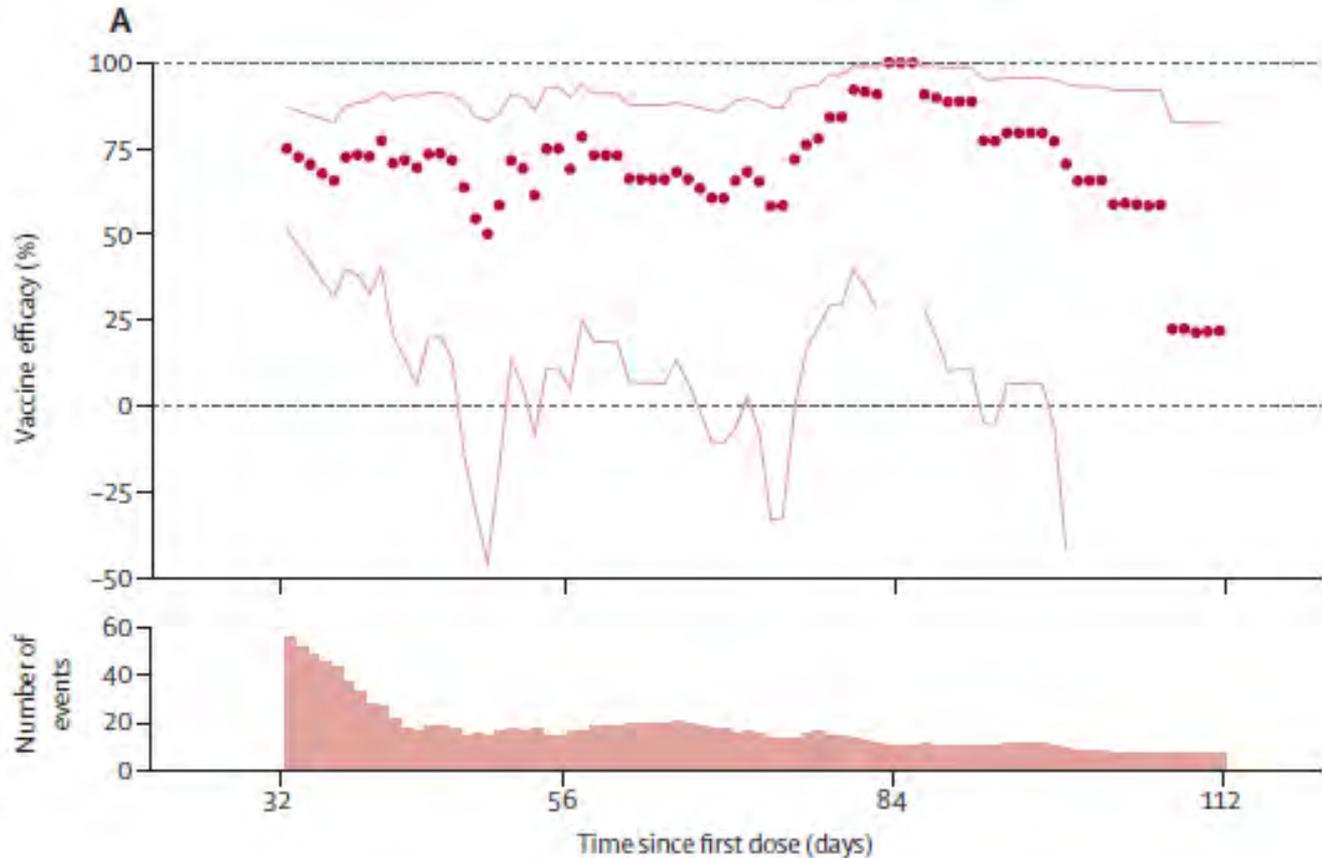
ファイザー モデルナ mRNAワクチン



唾液IgA中和抗体の検出 ファイザー59% (22/37)、モデルナ88% (7/8)

mRNAワクチンでは粘膜免疫が誘導される可能性がある

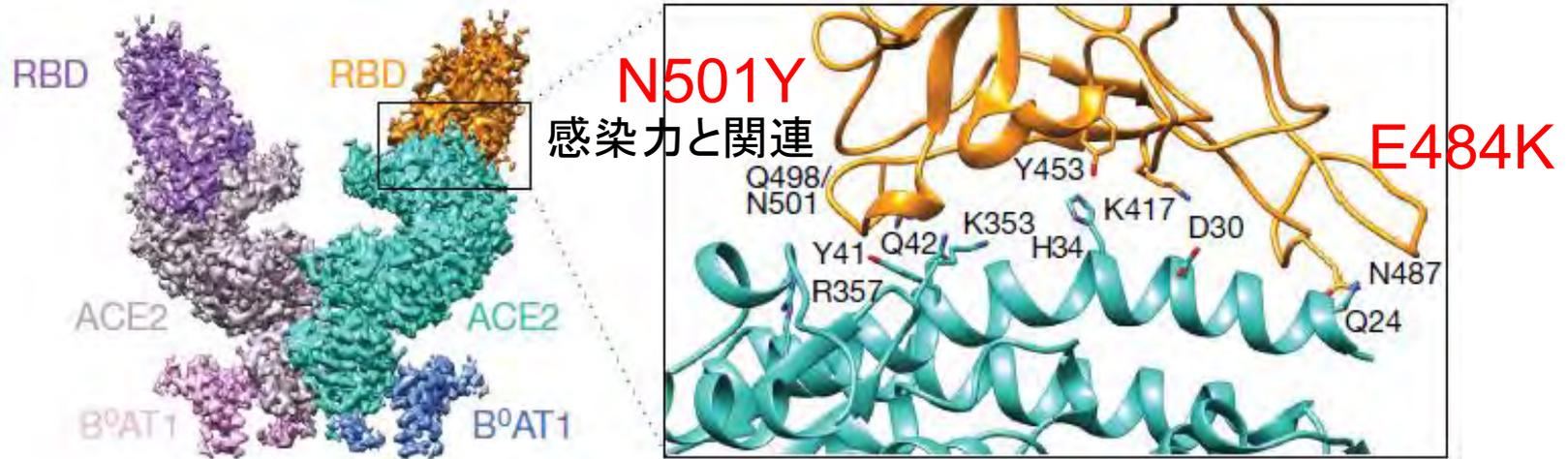
アストラゼネカウイルスベクターワクチンの1回接種後の有効性



1回接種後3か月までは高い有効性が確認される

変異株

スパイクタンパク質のレセプター結合部位のアミノ酸変異

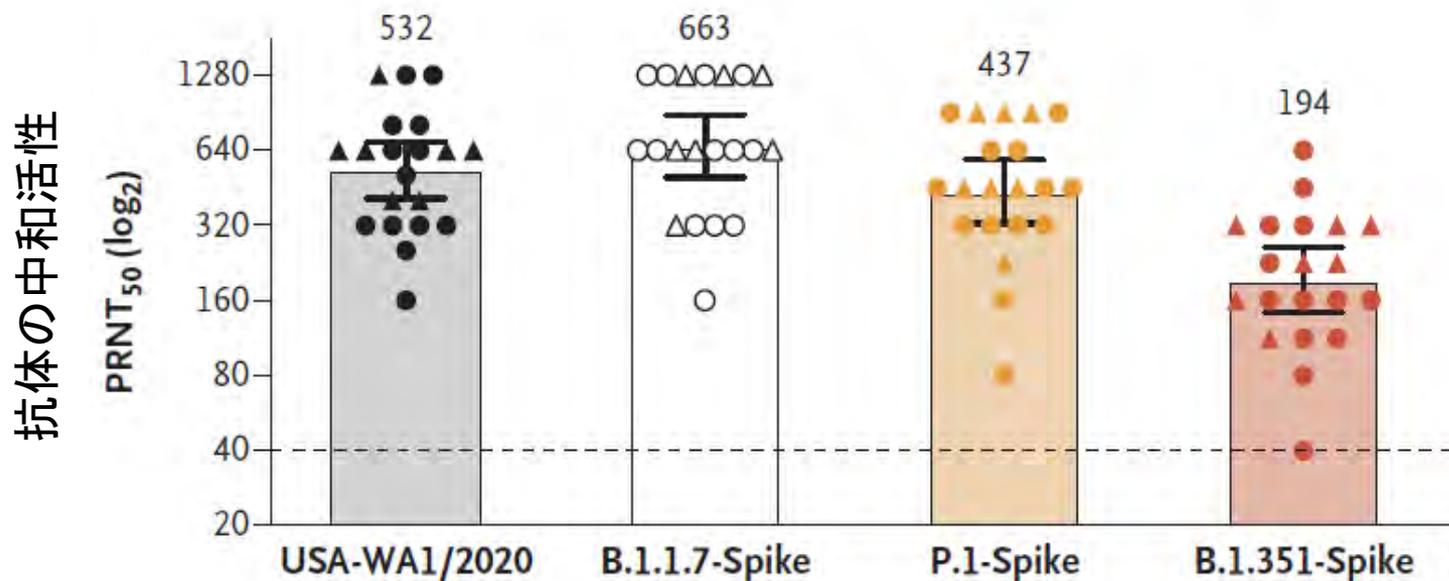


Vogel AB. Immunogenic BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. Nature 2021

	Del68-70	K417N	E484K	N501Y	A570D	D614G	P681H	V1176F
イギリス株	○			○	○	○	○	
南アフリカ株		○	○	○		○		
ブラジル株			○	○		○		○
フィリピン株			○	○		○	○	○
B.1.1.316(日本)			○			○		

E484K変異が中和抗体の活性低下と関連している

変異株に対するワクチンの効果



従来株

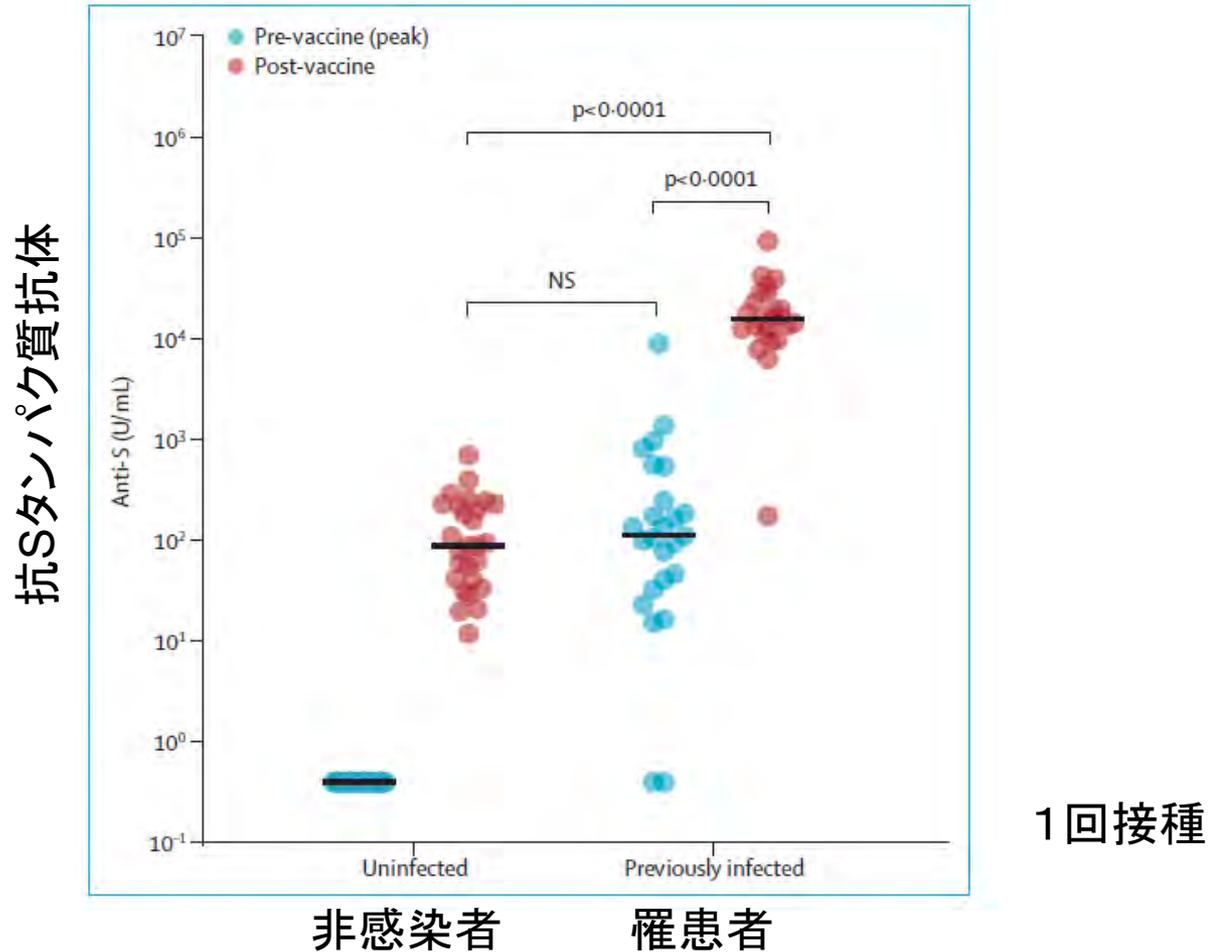
イギリス株

ブラジル株

南アフリカ株

N501Y	○	○	○
E484K	-	○	○

COVID-19罹患者へのワクチン接種



有効性に関する課題

- ワクチンごとの発症予防効果の違い
mRNA>ウイルスベクター>従来の不活化
- 感染予防効果の評価
- 75歳以上の有効性のエビデンス
- 基礎疾患ごとの有効性の評価は不十分
とくに免疫不全者における免疫原性は不明
- 有効性が維持される期間と再接種の必要性
- スパイクタンパク質の変異による有効性の低下

本日の内容

- ワクチンの作用機序
- 有効性と課題
- **安全性と課題**



鹿児島大学病院の病室から

COVID-19ワクチンの臨床試験における1回目接種後の有害事象の頻度

ワクチン		ファイザー BNT162b2		モデルナ mRNA-1273		アストラゼネカ ChAdOx1		
種類		mRNA		mRNA		ウイルスベクター		
年齢群 (歳)		16~55	56~	18~64	65~	18~55	56~69	70~
局所反応	疼痛	83% (14%)	71% (9%)	86.9% (19.1%)	74.0% (12.8%)	61.2%	43.3%	20.4%
	発赤	5% (1%)	5% (1%)	3.0% (0.4%)	2.3% (0.5%)	0%	0%	2.0%
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	6.7% (0.3%)	4.4% (0.5%)	0%	0%	4.1%
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	4% (1%)	1% (0%)	0.9% (0.3%)	0.3% (0.2%)	24.5%	0%	0%
	倦怠感	47% (33%)	34% (23%)	38.5% (28.8%)	33.3% (22.7%)	75.5%	50.0%	40.8%
	頭痛	42% (34%)	25% (18%)	35.4% (29.0%)	24.5% (19.3%)	65.3%	50.0%	40.8%
	悪寒	14% (6%)	6% (3%)	9.2% (6.4%)	5.4% (4.0%)	34.7%	10.0%	4.0%
	嘔吐・嘔気 ^a	1% (1%)	0% (1%)	9.4% (8.0%)	5.2% (4.4%)	26.5%	13.3%	8.2%
	筋肉痛	21% (11%)	14% (8%)	23.7% (14.3%)	19.8% (11.8%)	53.1%	36.7%	18.4%
	関節痛	11% (6%)	9% (6%)	16.6% (11.6%)	16.4% (12.2%)	32.7%	16.7%	14.3%

()内は対照群における頻度。アストラゼネカChAdOx1については、第Ⅲ相臨床試験での安全性に関する数値情報が公開されておらず、第Ⅰ／Ⅱ相のものを用いたため接種群だけの頻度を示す。

^aファイザーBNT162b2では嘔吐のみ。

COVID-19ワクチンの臨床試験における2回目接種後の有害事象の頻度

ワクチン 種類	ファイザー BNT162b2		モデルナ mRNA-1273		アストラゼネカ ChAdOx1			
	mRNA		mRNA		ウイルスベクター			
年齢群 (歳)	16-55	56~	18-64	65~	18-55	56-69	70~	
局所反応	疼痛	78% (12%)	66% (8%)	89.9% (18.7%)	83.2% (12.0%)	49.0%	34.5%	10.2%
	発赤	6% (1%)	7% (1%)	8.9% (0.4%)	7.5% (0.4%)	2.0%	0%	2.0%
	腫脹	6% (0%)	7% (1%)	12.6% (0.3%)	10.8% (0.4%)	0%	0%	4.1%
全身反応	発熱 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	16% (0%)	11% (0%)	17.4% (0.4%)	10.0% (0.1%)	0%	0%	0%
	倦怠感	59% (23%)	51% (17%)	67.6% (24.6%)	58.3% (19.6%)	55.1%	41.4%	32.7%
	頭痛	52% (24%)	39% (14%)	62.8% (25.3%)	46.2% (17.8%)	30.6%	34.5%	20.4%
	悪寒	35% (4%)	23% (3%)	48.6% (6.0%)	30.9% (4.1%)	14.3%	10.3%	0%
	嘔吐・嘔気 ^a	2% (1%)	1% (0%)	21.4% (7.3%)	11.8% (3.6%)	8.2%	20.7%	6.1%
	筋肉痛	37% (8%)	29% (5%)	61.6% (12.9%)	47.1% (10.9%)	34.7%	24.1%	18.4%
	関節痛	22% (5%)	19% (4%)	45.5% (10.7%)	35.0% (10.9%)	6.1%	17.2%	8.2%

()内は対照群における頻度。アストラゼネカChAdOx1については接種群だけの頻度を示す。

^aファイザーBNT162b2では嘔吐のみ。

重篤 (serious) な有害事象はいずれも0.6~1%で、対照群と有意差なし

ファイザーmRNAワクチン コミナティ筋注[®] 国内第I/II相試験

20～85歳 160人

有害事象	1回目		2回目	
	全体	Grade 3以上	全体	Grade 3以上
注射部位疼痛	86.6%	1.7%	79.3%	1.7%
疲労	40.3%	0.8%	60.3%	3.4%
頭痛	32.8%	0.8%	44.0%	1.7%
筋肉痛	14.3%	0%	16.4%	0%
悪寒	25.2%	0.8%	45.7%	1.7%
関節痛	14.3%	0.8%	25.0%	0.9%
発熱(37.5℃以上)	14.3%	0%	32.8%	0.9%

Grade 3: 高度(日常活動を妨げる)

コミナティ筋注[®]添付文書から

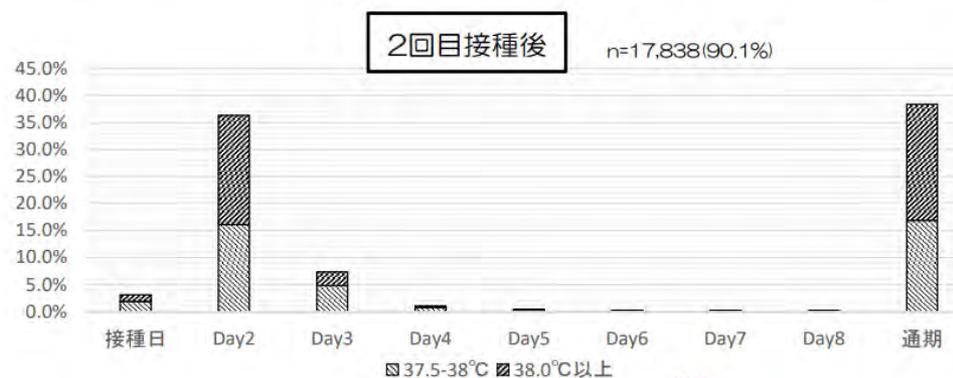
ファイザーmRNAワクチン 先行接種者健康調査

新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

発熱 (37.5°C以上)

Data Cutoff Date 2021/4/27 12:00

19,807人



順天堂大学 コロナワクチン研究事務局

厚生労働省

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html

アナフィラキシー

米国での報告	ファイザー	モデルナ	すべてのワクチン
頻度(100万接種あたり)	11.1	2.5	1.31

女性 94.5%

アナフィラキシーの既往 38.7%

接種後15分以内 77.4%、30分以内87.1%

ほとんどが皮膚症状+呼吸器症状

アナフィラキシーショックを疑わせる血圧低下は1例のみ

アナフィラキシーの頻度は両ワクチン合わせて100万接種あたり**4.5**

日本での報告 ブライトン分類1~3 94件/2,517,045回接種

頻度 **37.3**(100万接種あたり)

PEG(ポリエチレングリコール)に対するアレルギーの可能性

薬品・化粧品などにアレルギーのある人は注意

MMWR 70(2):46-51, 2021

MMWR 70(4):125-129, 2021

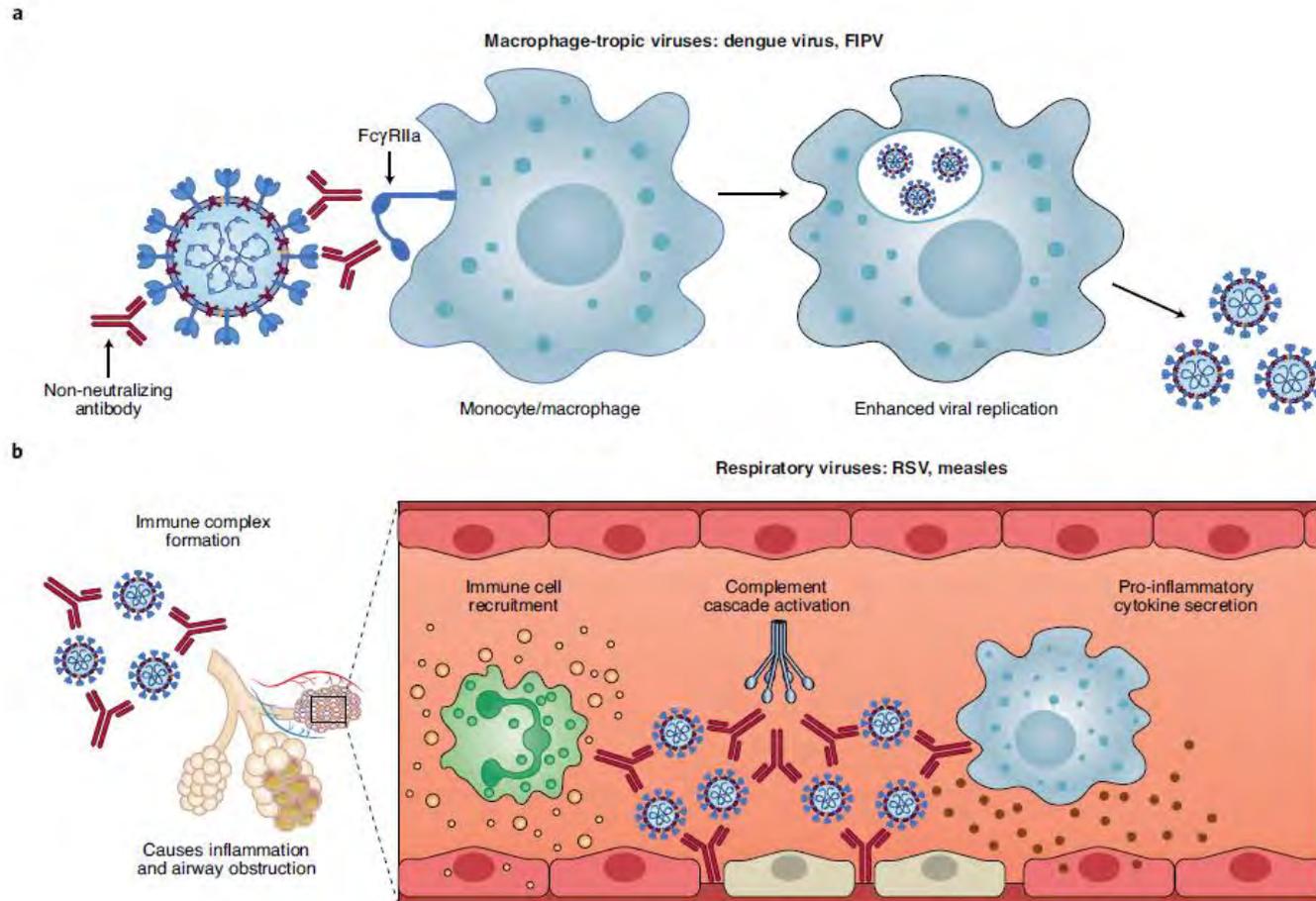
McNeil MM. J Allergy Clin Immunol 137(3):868-878, 2016

長期的な安全性

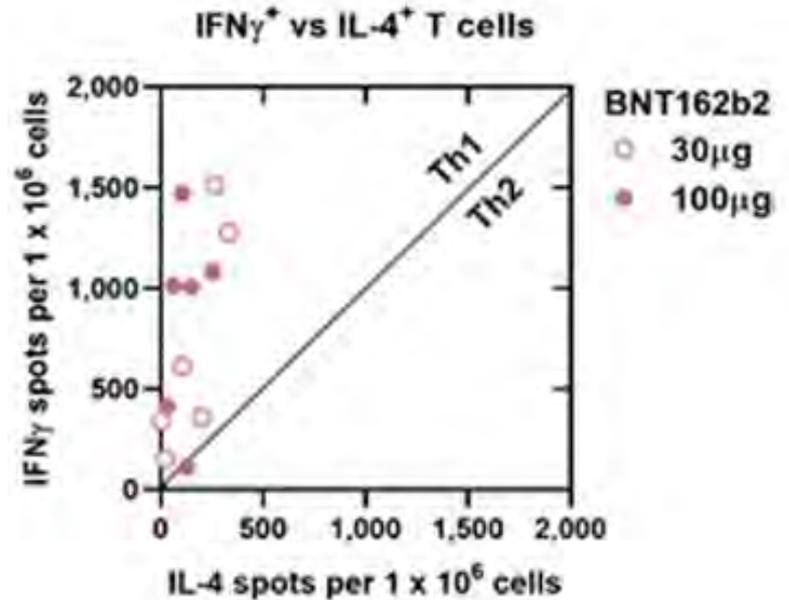
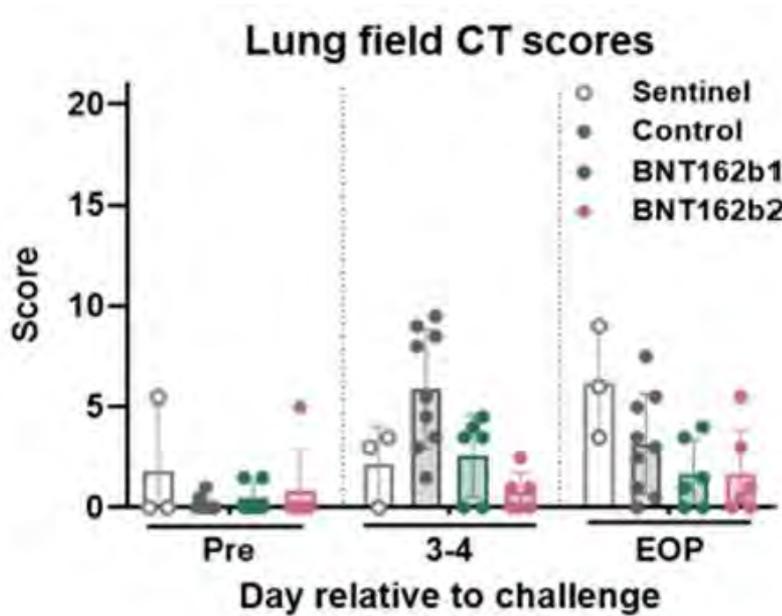
- 臨床試験での被接種者数は数万人台であり、数万人に1人のごくまれな健康被害については見逃される
- ワクチン関連疾患増悪 (vaccine-associated enhanced disease, VAED)
 - RSウイルスワクチンや不活化麻疹ワクチン
 - デング熱ワクチンでの抗体依存性増強 (ADE)
 - SARSやMERSワクチン開発の動物実験で観察
 - COVID-19ワクチンでは現在のところみられていない

抗体依存性增強

Antibody dependent enhancement (ADE)



アカゲザルへのファイザーmRNAワクチン接種後のSARS-CoV-2曝露による変化



接種群のVAEDはみられなかった

ADEはTh2優位の免疫誘導と関連する

Th1>Th2の免疫誘導

安全性に関する課題

- mRNAの繰り返し投与や脂質ナノ粒子(LNP)の長期安全性
- ウイルスベクターの増殖性への懸念
- アジア系民族での安全性
- 75歳以上の高齢者や基礎疾患をもつ人での安全性
- 有害事象の疫学的評価
 - 副反応疑い報告制度(医師)
 - 被接種者からの直接的な報告制度(米国のVAERS)がわが国でも望まれる
- 適切なワクチンリスクコミュニケーション
 - 有害事象と副反応の区別

まとめ

- COVID-19ワクチンの有効性はきわめて高く、一過性の副反応の頻度も比較的高い。
- 長期的な安全性に不明な点はあるが、現時点では接種する意義は大きい
- ワクチンの効果に対する過度な期待は危険であり、基本的な感染対策を継続することが必要
- 海外ワクチンの供給には限界があり、有効で安全な国産ワクチンの普及が望まれる

ご清聴ありがとうございました