

新型コロナウイルスワクチン3製剤 今わかっていること まだわからないこと

2021年1月31日 保健医療職有志勉強会向け
守屋章成

おことわり及びCOI開示

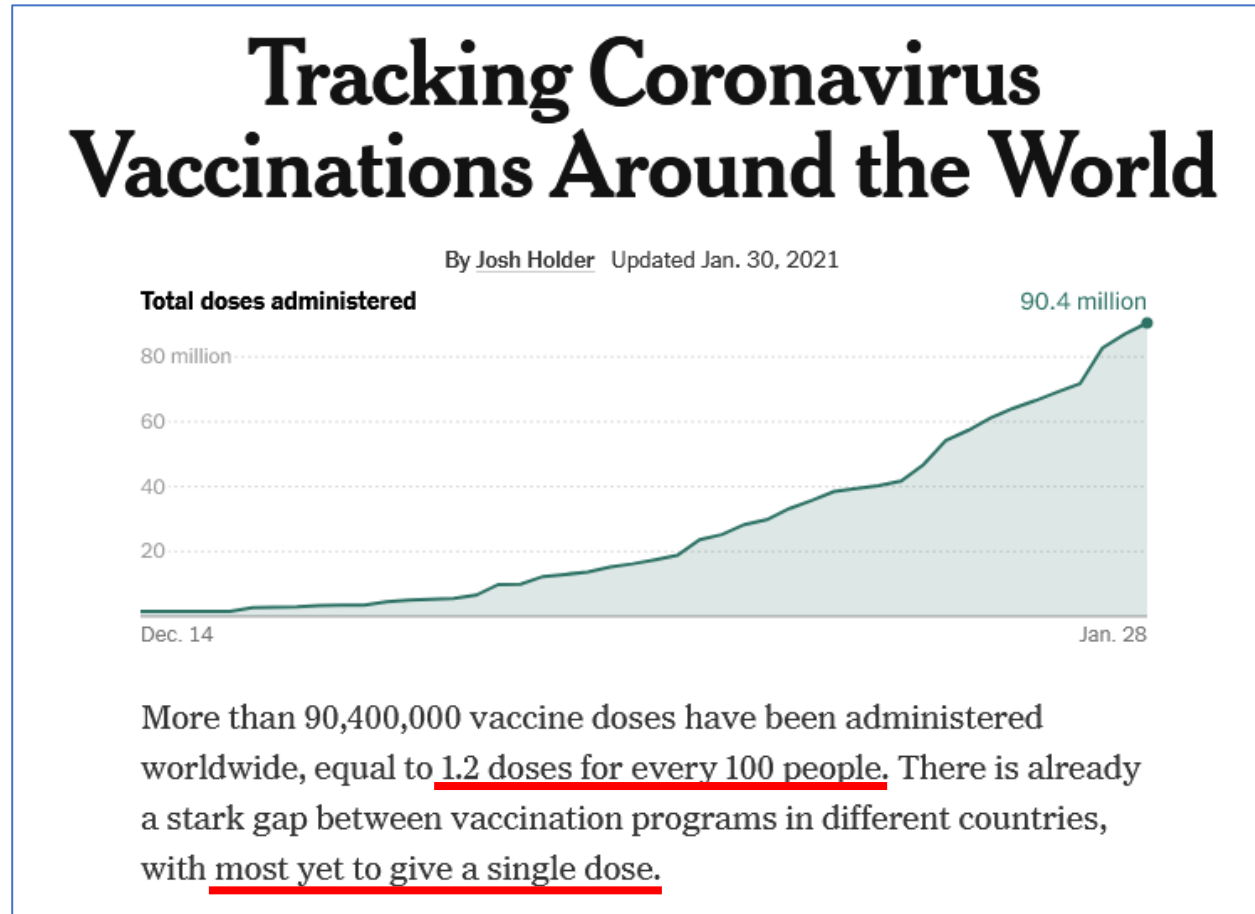
本演題の内容はすべて個人の見解であり、
所属組織を代表するものではありません

本演題にかかわらず、すべての製薬会社及び医療
機器関連会社との間にfinancial COIはありません

新型コロナウイルスワクチン3製剤

開発元	Pfizer社 BioNTech社	Moderna社 NIAID – NIH	AstraZeneca社 Oxford大学
開発国・主な治験国	米国	米国	英国
ワクチン製法	mRNA	mRNA	ウイルスベクター
開発コード名	BNT162b2	mRNA-1273	AZD1222
治験論文(doi)	10.1056/NEJMoa2034577	10.1056/NEJMoa2035389	10.1016/S0140-6736(20)32661-1
認可	米国緊急使用認可 - 2020/12/11 英国緊急使用認可 - 2020/12/2	米国緊急使用認可 - 2020/12/18 英国通常認可 - 2021/1/8	英国通常認可 - 2020/12/30
	イスラエル, オーストラリア, ノルウェー, スウェーデン, シンガポール等, 続々と認可及び接種開始		

2021年1月28日現在の世界総接種数 9,040万件（※人数ではない）

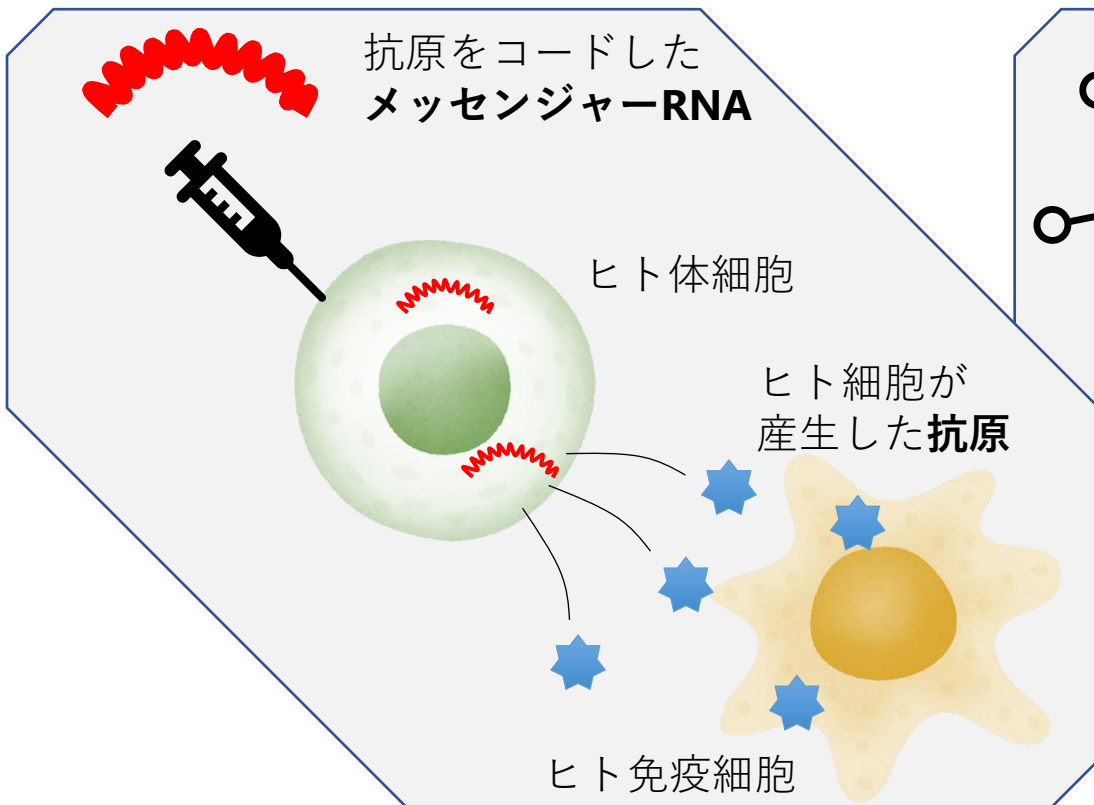


New York Times Covid-19 Vaccine Trackerより
©2021 守屋章成 MORIYA Akinari

mRNAワクチンとは ウイルスベクターワクチンとは

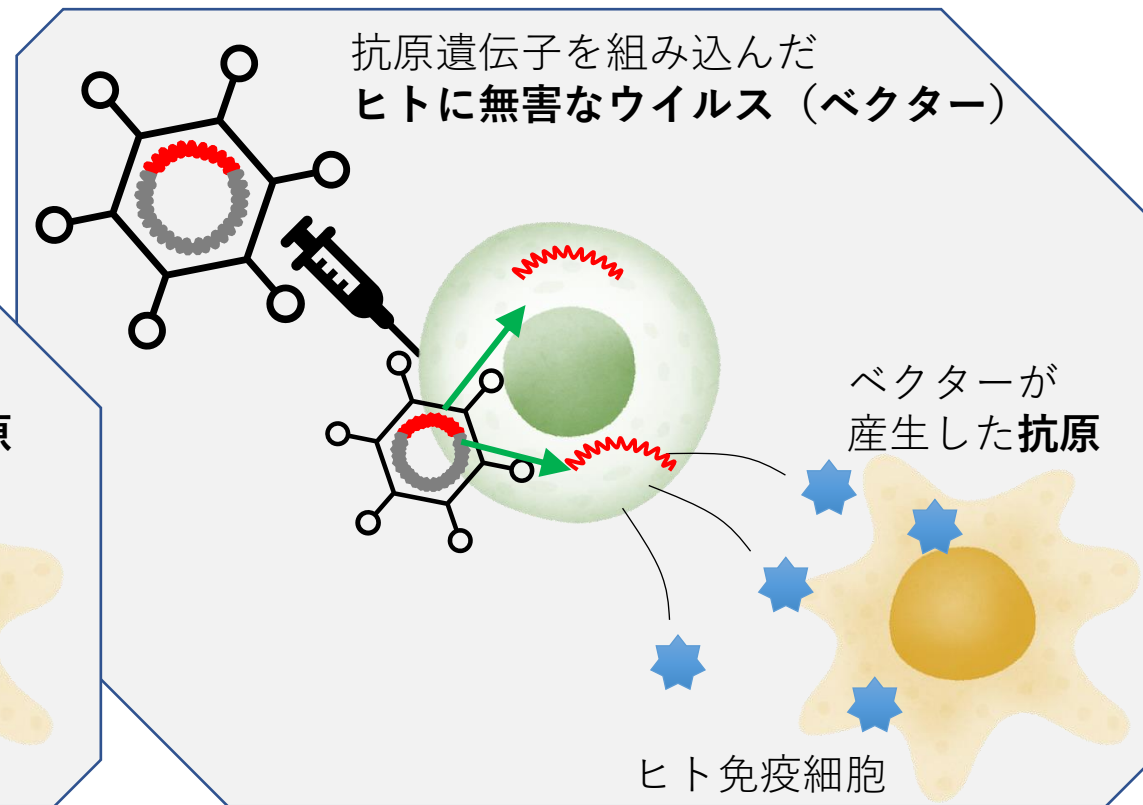
mRNAワクチン

※ヒト実用化は初めて



ウイルスベクターワクチン

※エボラワクチンで実績あり



3
ワクチンともスパイク
蛋白領域コードを再現

3ワクチン治験結果

	Pfizerワクチン	Modernaワクチン	AstraZenecaワクチン
参加者	<ul style="list-style-type: none"> 16-89歳：中央52歳 ≥55歳 42.3% 	<ul style="list-style-type: none"> 18-95歳：平均51歳 ≥65歳 24.7% 	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上 ≥70歳 3.8%
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> 実薬：30μg/0.3mL プラセボ：生食 2回: 21日間隔 筋注（三角筋） 	<ul style="list-style-type: none"> 実薬：100μg/0.5mL プラセボ：生食 2回: 28日間隔 筋注（三角筋） 	<ul style="list-style-type: none"> 実薬：LD/SD, SD/SD プラ：Men-ACWY 2回: 4-12週以上間隔 ※次スライド参照
効果	<ul style="list-style-type: none"> 2回目7日後以降のCOVID発症 VE 95.0% (90.3-97.6) <ul style="list-style-type: none"> 8/2214人年 vs 162/2222人年 	<ul style="list-style-type: none"> 2回目14日後以降のCOVID発症 VE 94.1% (89.3-96.8) <ul style="list-style-type: none"> 3.3/1000人年 vs 56.5/1000人年 	<ul style="list-style-type: none"> 2回目14日後以降のCOVID発症 LD/SD 90.0% (67.4-97.0) SD/SD 62.1% (41.0-75.7)
有害事象	<ul style="list-style-type: none"> 反応性症状が実薬群で多い 重篤有害事象増えず 	<ul style="list-style-type: none"> 反応性症状が実薬群で多い 重篤有害事象増えず 	<ul style="list-style-type: none"> 反応性症状が実薬群で多い 横断性脊髄炎1例

AstraZeneca治験の注意点1

—投与量の途中変更と接種間隔延長

実薬ロット検定不良による投与量の途中変更

- 治験開始後にウイルス量を再検定
→分光光度法 2.2×10^{10} vs 定量PCR法 5.0×10^{10}
- 初期の実薬群でワクチン反応性症状が想定より少なかった
- 検証過程で、添加剤が分光光度計測定を阻害することが判明
- やむを得ず**治験途中で**ウイルス量検定を定量PCR法に変更

検証と治験計画変更による接種間隔の延長

- 治験計画変更前の参加者は2回目接種が大幅遅延，一部は1回目投与量が低下
→Low dose/Standard dose (**LD/SD**) 群 vs Standard dose/Standard dose (**SD/SD**)群

AstraZeneca治験の注意点2

—効果のheterogeneity

LD/SD群の方がVEが高いのは偶然か？真実か？

- LD/SD **90.0** (67.4-97.0) vs SD/SD **62.1** (41.0-75.7)
- 論文中では偶然に言及
 - -- possibility that **chance** might play a part --
- 免疫学的機序からは真実の可能性も
 - ブースター接種が遅い方がB細胞の親和性成熟が深化する
 - 初期投与量が少ない方がB細胞の濾胞樹状細胞への競合がより強く働く
 - 初期投与量が少ない方がベクターウイルス自体への免疫が弱かった？

治験でわかったこと

- **16 or 18歳以上の成人**において、
- **Pfizer/Modernaワクチン**は、2回接種の7 or 14日後以降に、**COVID発症を約95%予防する**
- **AstraZenecaワクチン**は、2回接種14日後以降に、**COVID発症を約60% (SD/SD) or 90% (LD/SD) 予防する**
 - しかし無症COVID-19は予防しなかった
- いずれのワクチンも**重症COVIDを有意に予防する**
- 発熱、疼痛等の一般的なワクチン由来副反応は比較的多く出現するが、**重篤なものは観察されなかった**
- **接種者は接種直後にはCOVID「発症」から高確率で守られる**

治験ではまだわからないこと

- **16 or 18歳未満の小児**での効果と安全性は不明
- **妊婦，免疫抑制下**での効果と安全性は不明
- **高齢者**に限定した真の効果と安全性は不明
- mRNAワクチンが無症COVID-19を予防するかは不明
- いずれのワクチンも，**他人への感染性**を減少させるか
= 接種者を起点にしたクラスターを予防するか
= **集団免疫**が得られるかは不明
- 接種後数ヶ月以降の**長期間**でも予防するかは不明
 - 平均追跡期間は約45-85日（※人年から逆算）
 - プラセボ群に長期間実薬を接種しないことの倫理性が問われるため，長期間観察が不可能になるおそれもある

認可後の報告

- アナフィラキシー
 - Pfizer ワクチン 11.1件/100万接種（米国）
 - 21件/1,893,360接種
 - Moderna ワクチン 2.5件/100万接種（米国）
 - 10件/4,041,396接種
- 施設入所高齢者23人が接種後1週間以内に死亡（ノルウェー）
 - ノルウェー政府が現時点での因果関係を否定
- 接種後3日目の血小板減少性紫斑病（米国）
 - ※報道のみ；接種との関連は不明；検証中

3ワクチンに対する守屋の見解

COVID発症による**社会への影響が大きい職種**と、
COVID発症で**重症化や生命の危険がある人々**は、
特に優先的に接種すべきである

様々なシナリオ

楽観的	<ul style="list-style-type: none">ワクチンにより感染爆発国が、やがては世界的に、コントロールに向かう
ハードル	<ul style="list-style-type: none">十分な人口に行き渡るまでに数年はかかる可能性高所得国とそれ以外で普及に大きな時間差が生じる可能性感染者数が少ない国・地域ではワクチンの効果を実感しにくい可能性
悲観的	<ul style="list-style-type: none">数ヶ月～1年で予防効果が減弱・消失する可能性変異ウイルス株に対する予防効果が減弱・消失する可能性重篤な有害事象，COVID重症化（抗体依存性免疫増強 ADE）が今後報告される可能性有害事象等により広範なワクチン忌避が生じる可能性国際渡航その他の場面で接種を事実上強要される可能性接種による油断で感染予防策を無視する市民が増える可能性

日本での新型コロナワクチン接種

- 厚生労働省
「新型コロナウイルス感染症のワクチンについて」
 - https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html
- 米英ワクチンの入手
 - 正式契約済み：**Moderna** 計5000万dose, **AstraZeneca** 計1億2000万dose
 - 協議・合意済み：**Pfizer** 計1億2000万dose
- 予防接種法を改正済み：令和2年法律第75号, その他
 - **臨時接種**として**国の費用負担**による実施
 - 実施主体は**各自治体**
 - 他の定期接種に課されている「**受ける努力義務**」を免除

日本での接種対象及び順位

厚生労働省「接種についてのお知らせ」

接種の対象や、受ける際の接種順位

全国民分のワクチンの数量の確保を目指しています。大量のワクチンは、徐々に供給が行われることとなりますので、一定の接種順位を決めて、接種を行っていきます。現時点では、次のような順でワクチンを受けていただく見込みです。

- (1)医療従事者等
- (2)高齢者（令和3年度中に65歳に達する、昭和32年4月1日以前に生まれた方）
- (3)高齢者以外で基礎疾患を有する方や高齢者施設等で従事されている方
- (4)それ以外の方

なお、妊婦を優先するかどうかや、子どもが接種の対象となるかどうかなどは、安全性や有効性の情報などを見ながら検討されます。

日本でのロジスティクス

- 守屋は不勉強です...
- むしろ現場の皆さま方の現状をお教えてください

医療関係者が迫られる判断

- 自分は接種を受けるべきか？
- 接種を迷う個人からの相談にどう回答すべきか？
- 自分が責任を持つ/関係する集団に対して接種を推奨すべきか否か？
- 上記を判断するための医学的根拠を持ち得るか？