

自由民主党政務調査会
新型コロナウイルス感染症対策本部・社会保障制度調査会

新型コロナウイルスに関する ワクチン対策プロジェクトチーム

関連する科学的根拠

	第1・2試験	第3相試験	有害事象
<p>BNT162b2 (ビオンテック/ファイザー)</p> <p>mRNAワクチン (spikeタンパク全長をコード)</p> <p>21日間隔2回接種</p>	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19回復者血清を上回る抗体価(平均和抗体価は3.3倍) Spike特異的CD8+T細胞(91.9%)と(TH1)CD4+T細胞(1型ヘルパーT細胞)が増殖(100%) 	<ul style="list-style-type: none"> 95%の発症予防効果 概ね90-100%の効果がどの年齢層(75歳以上を含む)でも認められた。 最初の投与後に発症した重症COVID-19の10症例は、9例が対照群で、1例がワクチン群。 1回目接種と2回目接種の間に、ワクチン群で39例に、対照群で82例の発症例が認められ(ワクチンの有効性52%)、1回目の接種から12日以後で効果が認められた。 	<p>接種部位の疼痛はワクチン群で対照群よりも多く、55未満で、55歳以上よりも多かった(初回接種時83%対71%)。</p> <p>全身の反応も55歳未満で、55歳以上よりも多く、2回目接種でより多くなる場合が多かった(2回目接種時: 疲労と頭痛は55歳未満でそれぞれ59%及び52%、55歳以上で51%と31%)。</p> <p>重篤な有害事象の発生率は低く、ワクチン群と対照群で同様だった。</p>
<p>mRNA-1273(モデルナ)</p> <p>mRNAワクチン (spikeタンパク全長をコード)</p> <p>28日間隔2回接種</p>	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19回復者血清の平均値を上回る中和抗体価(18~55歳, 56~70歳, 71歳以上の全年齢層) 1型ヘルパーT細胞を含む強いCD4サイトカインを誘導 	<ul style="list-style-type: none"> 94.1%の発症予防効果(65歳以上では84.6%) 重症COVID-19は30人の参加者に発生し1人が死亡したが、30人全員が対照群。 1回目の投与と2回目の接種の間に、ワクチン群で7例に、対照群で46例の発症例が認められた(ワクチンの有効性84.8%)。 	<ul style="list-style-type: none"> 接種部位の有害事象はワクチン群でより頻度が高く(2回目接種時88.6%対18.8%)、ワクチン接種後の全身性の有害事象もより頻繁だった(2回目接種時79.4%対36.5%)。 接種部位と全身性の有害事象は、18歳以上65未満の参加者で、65歳以上の参加者より頻繁だった。 重篤な有害事象は稀で、その発生率は両群で同様だった。
<p>ChAdOx1 nCov-19 (オックスフォード大/アストラ・ゼネカ)</p> <p>チンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチン(spikeタンパク全長をコード)</p> <p>4~12週間隔2回接種</p>	<ul style="list-style-type: none"> 2回接種後28日目までに全ての年齢群(18~55歳, 56~69歳, 70歳以上)にわたって同様の中和抗体価 1回接種後でSpikeタンパクに特異的なT細胞を誘導 	<ul style="list-style-type: none"> 62.1%の発症予防効果 1回目の接種後21日からの解析でも64.1%の発症予防効果 無症候感染予防効果では有意差無し(3.8%) 最初の接種後21日目からCOVID-19で入院する症例が10例あったが、全て対照群。 	<ul style="list-style-type: none"> 局所と全身の反応は、ワクチン群で対照ワクチン群よりも頻繁で、若年成人より高齢成人(56歳以上)で頻度が低かった。 局所反応は、18~55歳群で88%, 56~69歳群で73%, 70歳以上群で61%。 全身反応は、18~55歳群で86%, 56~69歳群で77%, 70歳以上群で65%。 重篤な有害事象は、対照群と同等だった。

●SARS-CoV-2を含むコロナウイルスの再感染は起こるが、再感染時は軽症

- ① 抗体検査後6ヶ月後のPCR検査で、抗spike抗体陰性の医療従事者(HCW)では11364中223人(10,000日で1.09のリスク)、抗spike抗体陽性のHCWでは1265人中2人で陽性(10,000日当たり0.13のリスク)だった(補正発生率比0.11, $p=0.002$)。抗spike抗体の有るHCWで症候性感染は認められなかった。[N Engl J Med, December 23 (online), 2020]
- ② 133,266人の検査で確認されたSARS-CoV-2症例の追跡調査では、再感染リスクは0.02%(95%CI:0.01-0.02), 再感染の発生率は10,000人・週ごとに0.36(95%CI:0.28-0.47)と計算された。再感染例と考えられる54例のうち31例(57.4%)は、無症状だった。1人だけが入院し、翌日退院した。[Clin Infect Dis, December 14 (online), 2020]
- ③ 35年以上健常成人では、同じ季節性コロナウイルスへの感染が、感染後12ヶ月で頻繁に起こる。
[Nature Med, 26, 1691-1693, November 2020]
- ④ 4つの風邪コロナウイルスの抗感染防御免疫は短い、重症化防御免疫は強く、再感染での症状は軽微である。
[Science, January 12 (first release), 2021]

●感染後は抗体が徐々に減衰しても、免疫記憶は維持される。

(感染後の抗体の持続性に関する詳細はスライド13)

- ⑤ mRNA-1273(モデルナ)の第1相試験における34人の健常参加者の初回接種後119日目(2回目接種後の90日目)の解析では、全参加者で結合・中和抗体は経時的にやや減衰するものの、上昇したレベルを維持し、平均中和抗体価はCOVID-19から回復した対照者の中央値を上回っていた。[N Engl J Med, 384, 1, 80-82, January 7, 2021]
- ⑥ COVID-19回復した患者では、SARS-CoV-2に特異的な記憶B細胞、記憶T細胞が持続していて、抗ウイルス機能を発揮していた。SARS-CoV-2に特異的な記憶B細胞は時間の経過とともに増加していた。
[Cell, 184, 1, 169-183, January 2021; Science, January 6 (first release), 2021; Nature, January 18 (online), 2021]
- ⑦ SARS-CoV-2は強く広範な高度に機能を持つ記憶T細胞応答を誘導しており、SARS-CoV-2特異的T細胞は、抗体陰性の暴露された家族や無症状や軽症COVID-19の回復期患者でも検出可能だった。
[Cell, 183, 1, 158-168, October 1, 2020]
- ⑧ SARSから回復した23人の患者は、記憶T細胞を17年後でもまだ持っていた。[Nature, 584, 457-462, August 20, 2020]

ウイルスの変異と免疫の効果

3つのワクチンに用いられている遺伝子は、spikeタンパクの全長をコードしており、多様な抗原を認識する抗体が産生されると考えられるため、免疫逃避は起き難いと考えられている。

① 第2相試験において、BNT162b2(ファイザー)の誘導する血清は、広範なSARS-CoV-2 Spike変異を持つ擬似ウイルスを中和した。

[medRxiv Preprint, December 9, 2021]

② BNT162b2(ファイザー)ワクチン接種者20人の血清は、N501(野生型)とY501(英国・南ア変異型)と遺伝的に同質のSARS-CoV-2に対しても、同等の中和抗体力価を持つ。[bioRxiv Preprint, January 7, 2021]

③ mRNA-1273(モデルナ)は、野生タイプ(D614)とD614G変異(欧州変異型)の両方のSARS-CoV-2に中和抗体応答とCD8 T細胞応答を誘導し、マウスにおいて、SARS-CoV-2の感染に対する防御を果たした[Nature, 586, 567-571, October 22, 2020.]

<感染後>

④ 感染後6ヶ月で、Spikeタンパクの受容体結合領域(RBD)に対するIgG抗体価は有意に減少し、血漿の中和活性はで5倍減少したが、RBD特異的記憶B細胞は不変だった。記憶B細胞はRBDの変異に対して強さと抵抗性が増加していて、液性応答の持続的な進化を示していた。[Nature, January 18 (online), 2021]

●小児はCOVID-19の影響を受け難く、健常小児では重症化は稀で、死亡率はほぼゼロ%。

① SARS-CoV-2陽性と判定された171人の6歳未満の小児では、入院中に3人の患者がICU管理を要し人工呼吸器が装着されたが、全て合併症があった(1人が死亡)。21人は安定した状態で一般病棟に入院していて、149人が退院した。

[N Engl J Med, 382, 17, April 23, 2020]

② COVID-19確定例100人の小児(18歳未満)の研究では、21%が無症状、58%が軽症、19%が中等症、1%が重症、1%危篤で、重症・危篤症例は、合併症のある患児だった。死亡は報告されていない。38%が重症度に関係なく、症状のため入院した。[N Engl J Med, 383; 2, 187-190, July 9, 2020]

③ 20歳未満の感染致死率は0.00%。20～29歳で0.01%。[BMJ 2020;371:m4509, November 27, 2020]

④ 幼稚園(1～6歳)と学校(6～16歳)を閉校しなかったスウェーデンでのCOVID-19流行期の1～16歳の小児(2019年12月31日時点で1,951,905人)の全死因死亡の数は、流行前と同程度だった(2019年11月～2020年2月の前COVID-19期間では65人で、COVID-19が流行した2020年3月～6月は69人)。2020年3月～6月に1～6歳で4人が(10万人当たり0.54)、7～16歳で11人が(10万人当たり0.90)ICUに入院し、死亡例は無かった。[N Engl J Med, January 6 (online), 2021]

●妊婦は重症化し易い。

⑤ 妊婦のCOVID-19では、妊娠可能年齢の妊娠していない女性のCOVID-19に比較して、有意に集中治療、人工呼吸を受け易かった。[BMJ 2020;370:m3320, September 1 (online), 2020]

重症併存疾患のある人やフレイル傾向の高齢者での効果と安全性

⑥ 造血幹細胞移植や細胞療法を受けている7人の重度の免疫不全患者では、少なくとも2ヶ月の生きた感染性ウイルスの排出が認められている[N Engl J Med, 383, 26, December 24, 2020; N Engl J Med, 383, 23, 2291-2293, December 3, 2020; Cell, 183, 7, 1901-1912, December 23, 2020]。

⑦ ノルウェーでは昨年12月末にBNT162b2(ファイザー)新型ウイルスワクチンの接種を開始して以来、1回目の接種を受けた高齢者のうち33人が死亡した。公衆衛生当局は、死亡とワクチンの因果関係は証明されていないとした一方、体力の衰えた高齢者については、接種前に健康全般を考慮するよう医師らに勧告した。(ノルウェーの老人ホームでは、毎日平均45人が死亡している。)

BNT162b2 (ファイザー) 接種後のアナフィラキシー (2020年12月14日～23日の21例)
[MMWR Morb Mortal Wkly Rep, January 6 (online), 2021]

2020年12月14日～23日にBNT162b2の1,893,360人の初回接種が行われ、アナフィラキシーの診断基準に該当する症例が21例認められ (詳細はスライド12)、100万人の接種当たり11.1人に該当した。4人 (19%) が入院した (3人は集中治療室)。アナフィラキシーによる死亡は報告されていない。

- ・ ワクチン接種から発症までの時間の中央値は13分 (2分～150分) で、15人 (71%) の患者は15分以内、18人 (86%) は30分以内に起こった。
- ・ 最も多い症状及び徴候は蕁麻疹, 血管浮腫, 発疹, 喉頭の閉塞感だった。
- ・ 21人のうち17人 (81%) に、薬剤, 食品, 虫刺されなどへのアレルギーの既往があり、7人 (33%) は他のワクチン接種などでアナフィラキシーの既往があった。

* BNT162b2接種後のアナフィラキシーの発生は、インフルエンザワクチンの100万人接種当たり1.3人と比べると約10倍の頻度で起こる。

BNT162b2とmRNA-1273では、mRNAを包含する脂質ナノ粒子を安定化させるためにポリエチレン・グリコール (PEG) が用いられているが、PEGはアナフィラキシーを起こすことが知られている。

[M. C. Castells, et. al. N Engl J Med, December 30 (online), 2020.]

* アナフィラキシーへの対応としては、特に、

- ① 事前に満たしたシリンジまたは自己注射用エピネフリンなど、アナフィラキシーへの対応の必要な物の供給を確保する、
- ② スクリーニングで、禁忌や注意すべき人を同定する、
- ③ アレルギーの既往に応じて、ワクチン接種後15分～30分の経過観察を推奨する、
- ④ 医師や他の医療従事者が、早期にアナフィラキシーの徴候や症状を認識出来るようにする、
- ⑤ アナフィラキシーが疑われたら、直ちにエピネフリンを筋注する

(アナフィラキシーは急激に致死的となるため、エピネフリン投与に禁忌は無い)
ことが重要。

[T. Shimabukuro, et. al. JAMA, January 21 (online), 2021]

参 考

- スライド8 BNT162b2の臨床試験の結果
- スライド9 mRNA-1273の臨床試験の結果
- スライド10 ChAdOx1 nCoV19の臨床試験の結果
- スライド11 前臨床試験の結果
- スライド12 BNT162b2接種後のアナフィラキシー
- スライド13 感染後の抗SARS-CoV-2抗体レベルの変化
- スライド14 風邪コロナウイルスとの交差免疫
- スライド15 臨床開発中(開発された)の他のワクチン
- スライド16 ワクチンの受容, ワクチンの優先順位

BNT162b2の臨床試験の結果(2021年1月26日時点, 論文ベース)

第1/2相試験

- ・ ワクチン接種群での有害事象は対照群より多く、また、55歳以下では65歳以上より多かった。接種部位の痛み(初回接種時18～55歳で100%, 65～85歳で75%), 熱(初回接種時18～55歳で75%, 65～85歳で33%), 疲労(初回接種時18～55歳で83%, 65～85歳で67%), 悪寒(初回接種時18～55歳で67%, 65～85歳で17%)などが多かった。
- ・ 若年層と高齢層の両方で、両ワクチンとも、同様のSARS-CoV-2回復者血清パネルと同等か上回るSARS-CoV-2中和幾何平均力価を、用量依存性に誘導した。

[N Engl J Med, 383, 25, 2439-2350, December 17, 2020]

- ・ 19～55歳の健常成人を対象とした第1/2相試験において、BNT162b2は強い抗体応答で、2回目接種後7日のSARS-CoV-2血清中和力価は、COVID-19回復者検体パネルの3.3倍だった。BNT162b2の誘導する血清は、広範なSARS-CoV-2 Spike変異を持つ擬似ウイルスを中和した。SARS-CoV-2特異的CD4+T細胞は37人の参加者全員で検出され、接種前との比較が可能だった34人中30人において、de noveの(接種前には無かった)SARS-CoV-2のS1とS2の両方に対する応答が認められた。ワクチンに誘導されたSpike特異的CD8+T細胞は37人中34人(91.9%)で検出され、de novo応答も33人で認められた。

[medRxiv preprint, December 9, 2020]

第3相試験

- ・ ワクチン接種群では、2回目接種後の少なくとも7日目以後に8例のCOVID-19が起こったが、対照群では162例で、BNT162b2はCOVID-19を95%の有効性で予防した。同様のワクチンの効果(概ね90-100%)が年齢, 性, 人種, 民族, 接種時のBMI, 併存疾患によるサブグループでも認められた。

1回目の投与と2回目の投与の間に、ワクチン接種群で39例に、プラセボ群で82例の発症例が認められ、ワクチンの有効性は52%で、1回目の接種から12日以後での早期の防御効果が認められた。

- ・ 最初の投与後に発症した重症COVID-19の10症例は、9例がプラセボ接種群で、1例がワクチン群だった。

- ・ 接種部位の疼痛はワクチン群で対照群よりも多く、55未満で、55歳以上よりも多かった(初回接種時83%対71%)。全身の反応も55歳未満で、55歳以上よりも多く、2回目接種でより多くなる場合が多かった(2回目接種時: 疲労と頭痛は55歳未満でそれぞれ59%及び52%、55歳以上で51%と31%)。重篤な有害事象の発生率は低く、ワクチン群と対照群で同様だった。

[N Engl J Med, 383, 2603-2615, December 31, 2020]

第1/2相試験

- ・ 2回目の接種後、血清中和活性は、対照とした回復者血清検体の上位半分と概ね同程度だった。有害事象は参加者の半数以上で起こり、疲労、悪寒、頭痛、筋痛、接種部疼痛などだった。全身性の有害事象は、2回目の接種後により多く、特に最高用量で多かった。

[N Engl J Med, 383, 20, 1920-1931, November 12, 2020]

- ・ 非自発的報告における有害事象は、主に軽度または中等度で、多くが疲労、寒気、頭痛、筋肉痛、接種部の疼痛などだった。こうした有害事象は、用量依存性で、2回目の接種後に一般的だった。2回目の接種後、全参加者において血清中和活性が認められ、結合抗体と中和抗体の応答は、56~70歳及び71歳以上で、18~55歳と同様で、回復期血清を供血した対照者パネルの中央値を上回っていた。ワクチンは、1型ヘルパーT細胞を含む強いCD4サイトカイン応答を誘導した。

[N Engl J Med, 383, 25, 2427-2438, December 17, 2020]

- ・ 第1相試験における34人の健常参加者(18-55歳, 56-70歳, 71歳以上)の初回接種後119日目(2回目接種後の90日目)の解析では、全参加者で結合・中和抗体は経時的にやや減衰するものの、2回目接種後3ヶ月の間上昇したレベルを維持していた。119日目において、結合・中和抗体価はCOVID-19から回復した対照者の中央値を上回っていた。ワクチンに関連していると考えられた新たな有害事象は無かった。

[N Engl J Med, 384, 1, 80-82, January 7, 2021]

第3相試験

- ・ 症候性COVID-19は対照群で185人に(1000人年当たり56.5)、ワクチン群で11人に(3.3)確認され、ワクチンの有効性は94.1%だった($p < 0.001$)。ワクチンの効果は、初回接種から14日目以後の評価(対照群222例 vs ワクチン群11例, 有効性95.2%)、接種時にSARS-CoV-2感染の所見があった参加者を含めた解析(対照群187例 vs ワクチン群12例, 93.6%)、65歳以上の参加者での解析(対照29/3552 vs 4/3583, 86.4%)などの重要な2次解析にわたって同様だった。

[2回目の接種を行う前に、mRNA-1273群では7例、プラセボ群で46例、2回目の接種後2週間目までにmRNA-1273群で7例、プラセボ群で65例が確認されている。]

- ・ 重症COVID-19は30人の参加者に発生し1人が死亡したが、30人全員がプラセボ群だった。

- ・ 接種部位の有害事象はワクチン群で対照群より頻度が高かった(初回接種84.2%対19.8%, 2回目接種88.6%対18.8%)。ワクチン接種後の中等度の一過性の反応原性はワクチン群で対照群より頻繁だった(自発性の全身性有害事象は初回接種54.9%対42.2%, 2回目接種79.4%対36.5%)。接種部位と全身性の自発的有害事象は、両方とも18歳以上65未満の参加者で、65歳以上の参加者より頻繁だった。重篤な有害事象は稀で、その発生率は両群で同様だった。

[N Engl J Med, December 30 (online), 2020]

第1/2相試験

- ・反応はワクチン群で多く、接種部位痛、熱感、悪寒、筋痛、頭痛、不快感などで、ワクチンに関係する重篤な有害事象は認められなかった。
- ・ワクチン群では、spikeタンパクに特異的なT細胞応答が14日目にピークとなり、SARS-CoV-2に対する中和抗体応答は、単回接種で91%~100%に、2回目接種後は、全参加者で認められた(2回目接種で増強)。

[Lancet, 396, 10249, 467-478, August 15, 2020]

- ・56日間隔接種では、2回目接種は、1回目接種より安全で、被検者の耐性はより良好だった。抗体系の検査では、抗spike中和抗体価と、各種機能性抗体応答が2回目接種後に増強した。T細胞応答の大きさは、2回目接種では増えなかった。

[Nature Med, December 17 (online), 2020]

- ・単回投与群における8週間までの免疫応答の解析では、CD4+T細胞によるサイトカイン分泌を伴うTh1に優位の応答の誘導と、IgG1とIgG3優位の抗体産生が認められた。単機能性、多機能性、細胞傷害性のCD8+T細胞も誘導された。

[Nature Med, December 17 (online), 2020]

- ・局所と全身反応は、ワクチン群で対照ワクチン群よりも頻繁で、若年成人より高齢成人(56歳以上)で頻度が低かった(局所反応は、18~55歳群で88%, 56~69歳群で73%, 70歳以上群で61%; 全身反応は、18~55歳群で86%, 56~69歳群で77%, 70歳以上群で65%) ワクチンに関連する重篤な有害事象は無かった。

- ・2回目接種後28日目の中和抗体価は、全ての年齢群にわたって同様で、2回目接種後の14日目までに99%以上で中和抗体応答が認められた。T細胞応答は、1回投与後14日目にピークとなった

[Lancet, 396, 10267, 1979-1993, December 19, 2020]

第3相試験

- ・2回の通常用量の接種(SD/SD)を受けた参加者では、ワクチンの効果は62.1%(ChAdOx1 nCoV-19群0.6%[27/4440]vs対照群1.6%[71/4455])で、1回目に低用量を2回目に通常用量の接種(LD/SD)を受けた参加者では効果は90.0%(ChAdOx1 nCoV-19群0.2%[3/1367]vs対照群2.2%[30/1374], $p_{\text{interaction}}=0.010$)。両群にわたる全体ではワクチンの効果は70.4%(0.5%[30/5807]vs 1.7%[101/5829])だった。

- ・最初の通常量の接種後21日以後のワクチンの効果は64.1%(0.8%[51/6307] vs 2.2%[141/6297])だった。

- ・無症候感染や報告されない症状についてのワクチンの効果はSD/SD群で3.8%(95%CI: -72.4-46.3), LD/SD群では58.9%(1.0-82.9)だった。

- ・最初の接種後21日目からCOVID-19で入院する症例が10例あったが、全て対照群だった。

- ・175重症有害事象が起き、84事例はワクチン群, 91事例は対照群だった。

[Lancet, 397, 10269, 99-111, January 9, 2021]

前臨床試験の結果

BNT162b2

* BNT162b2は、マウスへの1回接種で、用量依存性に、ウイルスの侵入を妨げる高い力価での抗体応答と、強いTh1 CD4+及びIFN γ +CD8+ T細胞応答を誘導した。マカク猿への2回接種では、SARS-CoV-2回復期患者血清パネルの8.2-18.2倍のSARS-CoV-2中和幾何平均力価を引き出した。BNT162b2は、SARS-CoV-2の暴露からマカク猿を防御し、ウイルスRNAの存在していても、下気道で疾患の進展所見は認められなかった。[bioRxiv preprint, December 11, 2020.]

mRNA-1273

* mRNA-1273ワクチンのマカク猿に対する投与では、mRNA-1273は、回復期のヒト血清を上回る抗体レベルを誘導し、生ウイルス相互50%阻止希釈(ID₅₀)の幾何平均力価は、100- μ g用量群で3831だった。ワクチンは、1型ヘルパーT細胞(Th1)に偏ったCD4 T細胞応答と低いか検出不能なTh2またはCD8 T細胞応答を誘導した。ワクチン接種群の8匹のうち7匹ではSARS-CoV-2暴露後2日までに気管支肺洗浄液におけるウイルス複製は検出されなくなり、8匹全てでSARS-CoV-2暴露後2日目までに鼻腔のウイルス複製が検出されなくなった。[N Engl J Med, 383, 16, 1544-1555, October 15, 2020.]

* mRNA-1273は、野生タイプ(D614)とD614G変異の両方のSARS-CoV-2に中和抗体応答とCD8 T細胞応答を誘導し、マウスの肺と鼻腔において、免疫病理原性無くSARS-CoV-2の感染に対する防御を果たした。[Nature, 586, 567-571, October 22, 2020.]

ChAdOx1 nCoV19

* ChAdOx1 nCoV-19は、マカク猿において強い液性・細胞性免疫応答を引き出した。この応答は、IgGのクラスとサイトカイン発現のプロファイルから、Th1優位と認められた。ChAdOx1 nCoV-19(初回単独投与及び2回投与)によるワクチン接種は、マカク猿でTh1とTh2の均衡した液性・細胞性免疫応答を誘導した。SARS-CoV-2暴露を受けた、ワクチン接種を行ったマカク猿の気管支肺胞洗浄液と下方呼吸器組織のウイルス量は、対照群に比べ、有意に減少しており、ワクチン接種群では肺炎を認めなかった。[Nature, 586, 578-582, October 22, 2020.]

* ChAdOx1 nCoV-19のマウスへの単回接種により、spike特異的Th1細胞, 調節性T細胞, 多機能性spike特異的CD8 T細胞, CD8エフェクター細胞が産生された。ワクチンの単回接種は高齢マウスでも同様の免疫応答を産生したが、若年マウスよりも減少した大きさだった。2回目の接種は高齢マウスにおいて、このワクチンに対する免疫応答を増強した。高齢者においては2回接種法が免疫原性を強めるのに合理的であると考えられた。[Med, December 16 (online), 2020.]

BNT162b2接種後のアナフィラキシー（2020年12月14日～23日の21例）
 [MMWR Morb Mortal Wkly Rep, January 6 (online), 2021]

年齢	性	アレルギー／アナフィラキシーの既往	反応開始時間(分)	徴候及び症状	治療場所	エピネフリン投与	診断確度	報告時帰結
27	女	トロピカル・フルーツ	2	びまん性紅斑様発疹, 喉頭閉塞感	外来	有	2	回復
35	男	無	5	びまん性紅斑様発疹, 舌の浮腫	入院	有	1	帰宅
55	女	狂犬病ワクチン(アナフィラキシー)	5	全身の蕁麻疹, 喘鳴	入院	有	1	帰宅
52	女	サフファ剤(アナフィラキシー)	7	喘鳴, 吸気性喘鳴, 嘔気	入院	有	1	帰宅
30	女	蜂刺され	8	全身の蕁麻疹, 喘鳴	入院	有	1	回復
32	女	無	10	びまん性紅斑様発疹, 呼吸困難	外来	有	2	帰宅
60	女	卵, 牛乳, サルファ剤 クラゲ刺され(アナフィラキシー)	10	びまん性紅斑様発疹, 嘔声	外来	有	2	回復
29	女	甲殻類, 卵	10	全身の蕁麻疹, 唇と舌の浮腫脹	外来	有	1	帰宅
52	女	メトプロロール, クラリスロマイシン	10	全身の蕁麻疹, 吸気性喘鳴, 喘鳴	外来	有	1	回復
49	女	ヨード造影剤	13	全身の蕁麻疹, 喉頭浮腫	外来	有	1	回復
36	女	無	13	全身の蕁麻疹, 嘔気	外来	有	2	不明
40	女	サルファ剤, クルミ(アナフィラキシー)	14	全身の蕁麻疹, 嘔気	外来	有	2	帰宅
33	女	スズメバチ刺され	15	びまん性紅斑様発疹, 唇の浮腫	外来	有	1	回復
41	女	プロクロルペラジン(アナフィラキシー)	15	びまん性紅斑様発疹, 持続性の乾性咳	外来	有	2	帰宅
57	女	ペニシリン, アジスロマイチン アナフィラキシーの既往(特定されていない)	15	びまん性掻痒性発疹, 嘔声	外来	有	2	回復
45	男	無	23	全身の蕁麻疹, 気道浮腫	外来	有	2	帰宅
46	女	ヒドロコドン, 種実	25	びまん性紅斑様発疹, 嚥下障害	外来	有	2	帰宅
30	女	猫, 犬	30	全身の掻痒感, 喘鳴	外来	無	2	帰宅
44	女	インフルエンザAワクチン(アナフィラキシー)	34	全身の蕁麻疹, 唇の浮腫	外来	有	1	帰宅
29	女	サルファ剤	54	全身の蕁麻疹, 持続性の咳	外来	有	2	回復
29	女	ステロイド	150	びまん性掻痒性発疹, 唇の浮腫	外来	有	1	帰宅

(診断確度は1が最も高い確からしさ、2と3が、順に低いレベルの確からしさ)

感染後の抗SARS-CoV-2抗体レベルの変化

抗体が早期に減衰するとする研究

- * 無症状者の40%(12/30), 有症状者の12.9%(4/31)が回復期早期に抗体陰性になった。
[Nature Med, 26, 1200-1204, August 2020]
- * 34人の軽症COVID-19患者の抗SARS-CoV-2抗体の研究では、IgGレベルの半減期は約36日だった。
[N Engl J Med, 383, 11, September 10, 2020.]
- * 国際医療センターの81人のCovid-19患者(46人は軽症, 19人は中等症, 16人は重症)では、軽症例だけでなく、中等症や重症の患者でも、発症60日後には抗体価は減少していた。[N Engl J Med, 383, 17, 1694-1698, October 22, 2020]
- * 成人COVID-19患者に直接接触している医療従事者について、2020年4月と6月(60日後)に抗体検査のための採血を行った研究では、抗体陽性率は4月ベースラインの7.6%(19/249)から60日後には3.2%(8/249)へ変化し、4月に抗体陽性だった19人(11人は症候性)全員で60日目には抗体が低下した。[JAMA, 324, 17, 1781-1782, November 3, 2020]

抗体が比較的長期に維持されるとする研究

- * SARS-CoV-2に対する抗ウイルス抗体は診断後4ヶ月減衰しなかった。
[N Engl J Med, 383, 18, 1724-1734, October 29, 2020]
- * ドイツの研究における151人の供血者から得た回復期血漿検体における抗SARS-CoV-2 IgA及びIgG抗体の経時的なプロフィールでは、発症後50-60日まではIgAは高レベルを維持し、IgGも上昇したままで、発症後120日目でも僅かに下がる程度だった。[N Engl J Med, 383, 17, 1694-1698, October 22, 2020]
- * 軽症～中等症のCOVID-19患者の大部分はウイルスのspikeタンパクに対する強いIgG抗体応答を起こしており、抗体価は約5ヶ月間、相対的に安定しており、抗spike結合能力は、正規のSARS-CoV-2の中和と有意に相関していた。抗体陽性となった人の90%を超えて、中和抗体応答が検出された。これらの力価は感染後数ヶ月間、相対的に安定を維持した。
[Science, 370, 6521, 1227-1230, December 4, 2020]
- * 抗RBD IgG応答の減衰は90日に渡って緩徐で、この間に343人中3人の抗体陽性者が再陰性化しただけだった。SARS-CoV-2 RBDに対するIgG抗体は抗S中和抗体の抗体価と強く相関し、抗S中和抗体は発症後75日にわたってほとんど減少しなかった。[Science Immunol, 5, 53, eabe0367, October 8 (first release), 2020]

風邪コロナウイルスとの交差免疫

細胞性免疫

* SARS-CoV-2に反応するCD4+T細胞は、ウイルス未感染の健常人の40-60%に認められ、市中の風邪コロナウイルスとSARS-CoV-2の間で交差反応するT細胞の認識が示された。

[Cell, 181, 7, 1489-1501.e15, June 25, 2020]

* SARS-CoV-2に暴露されていない健常人対照者の10人中2人で、低いレベルのSARS-CoV-2に反応するT細胞を認め、“風邪コロナウイルス”の過去の感染による交差反応と考えられた。

[Science Immunol, 5, 48, eabd2071, June 26 (first release), 2020]

* SARSやCOVID-19の既往が無く、患者との接触の無い37人の個人に、頻繁にSARS-CoV-2に特異的なT細胞を検出した。[Nature, 584, 457-462, August 20, 2020]

* SARS-CoV-2に暴露されていない健常供血者から産生されたSpikeタンパクに反応するT細胞株は、地域性ヒト・コロナウイルスである229EとOC43とSARS-CoV-2のC末端に同様に反応した。Spikeタンパクに交差活性を持つT細胞の存在が認められ、地域性コロナウイルスに遭遇した間に産生されたと考えられた。

[Nature, 587, 270-274, November 12, 2020.]

液性免疫

* 48人の健常人からCOVID-19流行前に集められた未感染のB細胞のレパートリーの中にも、SARS-CoV-2に対する抗体・中和抗体の前駆体(全48人に、少なくとも1つのκ鎖と1つのλ鎖)が認められ、重鎖と軽鎖のペアは14人の健常人からの9抗体で認められ、そのうち3つは中和抗体だった。[Cell, 182, 4, 843-854, 2020]

* 新型コロナウイルスに未感染・未暴露であるが、最近ヒト・コロナウイルス(HCoV)に感染した人の血清において、SARS-CoV-2 Spike (S)タンパクと反応する抗体が認められ、特に子供と青年で保有率が高かった。SARS-CoV-2に未感染の供血者の血清では、SARS-CoV-2 Sタンパクに結合するIgGレベルに応じて、また、COVID-19患者の血清に匹敵する効果で、SARS-CoV-2及びSARS-CoV-2 Sの擬似ウイルスに対する特異的中和活性が認められた。

[Science, 370, 6522, 1339-1343, December 11, 2020]

臨床開発中(開発された)の他のワクチン

第1/2相試験で科学的に良好な結果が報告されたワクチン

<p>NVX-CoV2373 (米ノババックス/ タケダ)</p> <p>21日間隔2回接種</p>	<p>全長のspikeタンパクとアジュバントから成る組み換えナノ粒子ワクチン</p>	<p>第1/2相試験では、重篤な有害事象は認められなかった。ほとんどの参加者で反応原性は無いが軽度で、短期間(平均2日以下)だった。アジュバントの付加は、必要な抗原量を低下させ、免疫応答を増強し、ヘルパー1T細胞(Th1)応答を誘導した。アジュバントを付加した5 µgの2回接種で、中和抗体応答は、多くが症候性のCOVID-19患者からの回復期血清における平均の4 ~6倍大きかった。</p> <p>[N Engl J Med, 383, 24, 2320-2332, December 10, 2020]</p>
<p>Ad26.COV2.S (ジョンソン・アンド・ジョンソン)</p> <p>1回または56日間隔の2回接種</p>	<p>アデノウイルスベクター・ワクチン (全長のspikeタンパクをコード)</p>	<p>第1/2相比較試験では、最も頻繁に認められる有害事象は疲労、頭痛、筋痛、接種部位の疼痛、熱だった。全身性の有害事象は、65歳以上において18~55歳よりも少なく、低用量(5×10^{10}ウイルス粒子)で高用量(1×10^{11}ウイルス粒子)よりも少なかった。反応原性は、2回目の接種後では、より低かった。中和抗体の抗体価は、1回目接種の29日後において全参加者の90%以上で検出され、57日目にはより高い力価で100%に達した。抗体価は、少なくとも71日目まで安定していた。14日目に、18~55歳の76-83%及び65歳以上の60-67%で、1型ヘルパーT細胞をに偏したCD4+T細胞応答が検出された。全体としてCD8+T細胞応答は強かったが、65歳以上では低かった。</p> <p>[N Engl J Med, January 13 (online), 2021]</p>

他国で既に実用化されているワクチン

<p>Sputnik V (ロシアのガマレヤ国立研究センター)</p> <p>21日間隔2回接種</p>	<p>26型及び5型非相同アデノウイルス・ベクター・ワクチン</p>	<p>第2相試験では、最も多い有害事象は接種部位の疼痛(58%)、高体温(50%)、頭痛(42%)、無力症(28%)、関節痛(24%)だった。重篤な有害事象は検出されなかった。42日目に、全参加者でSARS-CoV-2 Spikeタンパクに対する抗体産生が認められ、誘導されたIgG応答は、COVID-19回復者で報告されているより有意に高い平均力価だった。細胞仲介性応答は28日目に全参加者で検出された。</p> <p>(非相同ワクチンは、初回ワクチン接種における抗ベクター抗体の出現を考慮して設計された。)</p> <p>[Lancet, 396, 10255, 887-897, September 26, 2020.]</p>
<p>CorobnaVac (中国シノバック社)</p> <p>14日または28日間隔2回接種</p>	<p>不活性化ワクチン</p>	<p>第2相試験では0日目と14日目の接種群の有害事象の発生率は33%(40/120)、0日目と28日目接種群では19%(23/120)、0日目と14日目の接種群の中和抗体の陽性率は92%(109/118)、0日目と28日目の接種群では97%(114/117)だった。事後解析では、ワクチン接種を受けた全患者で、ワクチン2回投与後の中和抗体の抗体価は、COVID-19に回復患者117人よりも低かった。</p> <p>[Lancet Infect Dis, November 17 (online), 2020.]</p>

ワクチンの受容

* 19カ国の13,426人の研究では、政府の情報源からの情報を信じる程度が高い参加者で、ワクチンを受け容れ、また雇い主のワクチンを打てとの助言を受け入れる傾向があった。

[Nature Med, October 20 (online), 2020.]。

* 全米のCOVID-19ワクチンを受けるか否かについての、8167人の8ヶ月追跡調査では、12月に自己報告されたCOVID-19ワクチンを打つ可能性は、女性で男性より低く(51%対62%)、65歳以上の成人で18-49歳の成人より高く(69%対51%)、少なくとも学士の学位のある人で高校以下の教育しか無い人より高かった(70%対48%)。4月と12月の間で、ワクチンを受けると答えた割合は低下し、ワクチンを受ける可能性の経時的な有意な低下は、男女両性、全年齢層、全人種・民族、全教育グループで認められた。

[JAMA, December 29 (online), 2020.]

ワクチンの優先順位

* 5つの年齢(子供とティーン・エイジャー, 20歳~49歳, 20歳以上, 60歳以上の成人, 全年齢層)で階層化したワクチン接種の優先順位付け戦略を比較した研究では、20~49歳を優先するワクチン接種は伝染を防御するのに高度に有効で、累積発生数を最小化した。死亡率と生命・年の損失は、60歳を超える成人のワクチン接種を優先する場合に最小化した。個人レベルの抗体検査を行い、抗体陰性の人に接種を行うようにすると、接種の効果の向上は僅かだったが、COVID-19の影響の既存の不均一性を減少させる可能性があった。

[Science, January 21 (first release), 2021.]