

新型コロナワクチンについて（2021年11月7日現在）

国立感染症研究所

2021年11月7日現在、国内ではファイザー製、武田/モデルナ製、アストラゼネカ製の新型コロナワクチン（以下、ワクチン）が使用されています。ファイザー製と武田/モデルナ製の接種対象は12歳以上で、アストラゼネカ製の接種対象は原則40歳以上です。米国では11月2日に開催された予防接種の実施に関する諮問委員会（Advisory Committee on Immunization Practices：ACIP）で、5～11歳の小児に対するファイザー社製ワクチンの接種推奨が決まりましたが（1）、国内ではまだ12歳未満の小児に接種可能なワクチンはありません。

11月5日現在の国内での総接種回数は1億9,104万4,946回で、このうち高齢者（65歳以上）は6,525万152回、職域接種は1,907万8,083回でした。11月5日時点の1回以上接種率は全人口（1億2,664万5,025人）の77.8%、2回接種完了率は73.1%で、高齢者の1回以上接種率は、65歳以上人口（3,548万6,339人）の91.6%、2回接種完了率は90.8%でした。11月1日公表時点の年代別接種回数別接種者数と接種率/完了率（図1）を示します。また、新規感染者数と累積接種割合についてまとめました（図2）。

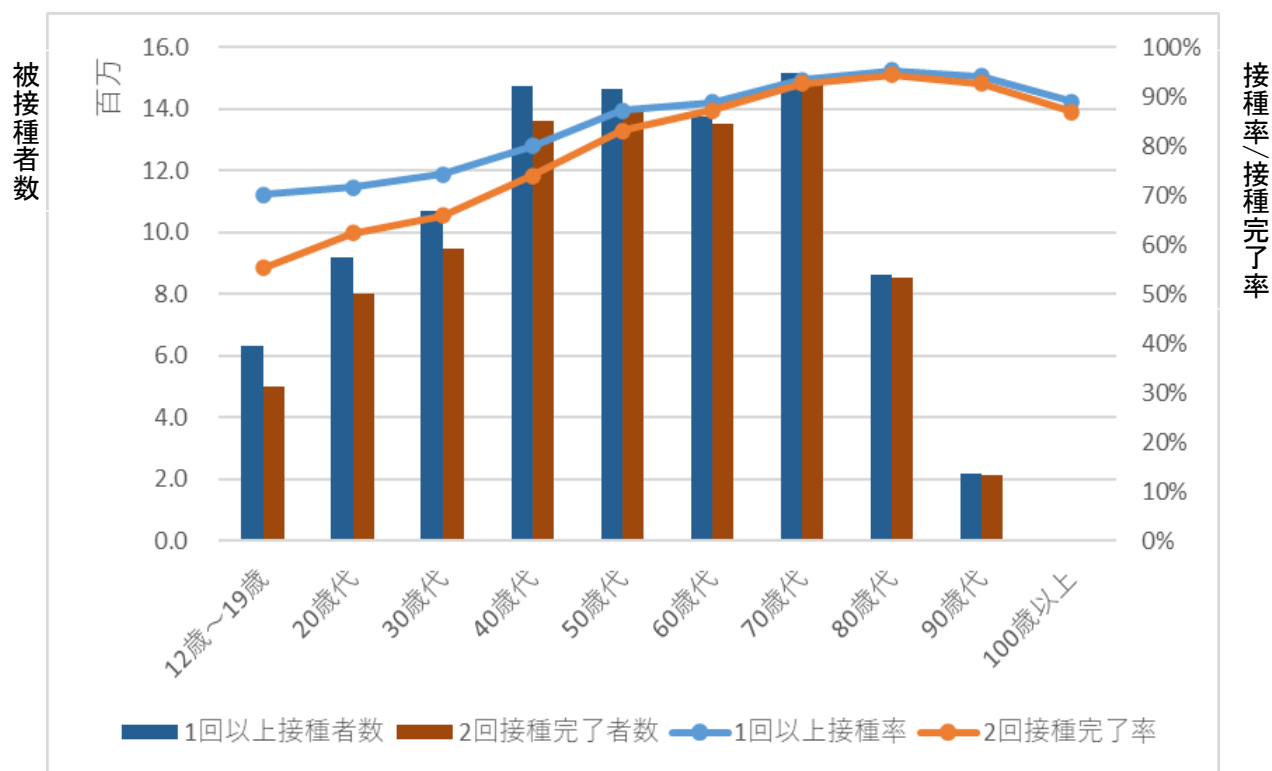


図1 年代別接種回数別被接種者数・接種率/接種完了率（首相官邸ホームページ公表数値より作図）：
2021年11月1日公表時点

注）接種率は、VRSへ報告された、一般接種（高齢者を含む）と先行接種対象者（接種券付き予診票で接種を行った優先接種者）の合計回数を使用されており、使用回数には、首相官邸HPで公表している総接種回数のうち、職域接種及び先行接種対象者のVRS未入力分である約1000万回分程度が含まれておらず、年齢が不明なものは計上されていません。また、年齢階級別人口は、総務省が公表している「令和3年住民基本台帳年齢階級別人口（市区町村別）」のうち、各市区町村の性別及び年代階級の数字を集計したものが利用されており、その際、12歳～14歳人口は10歳～14歳人口を5分の3したものが使用されています。

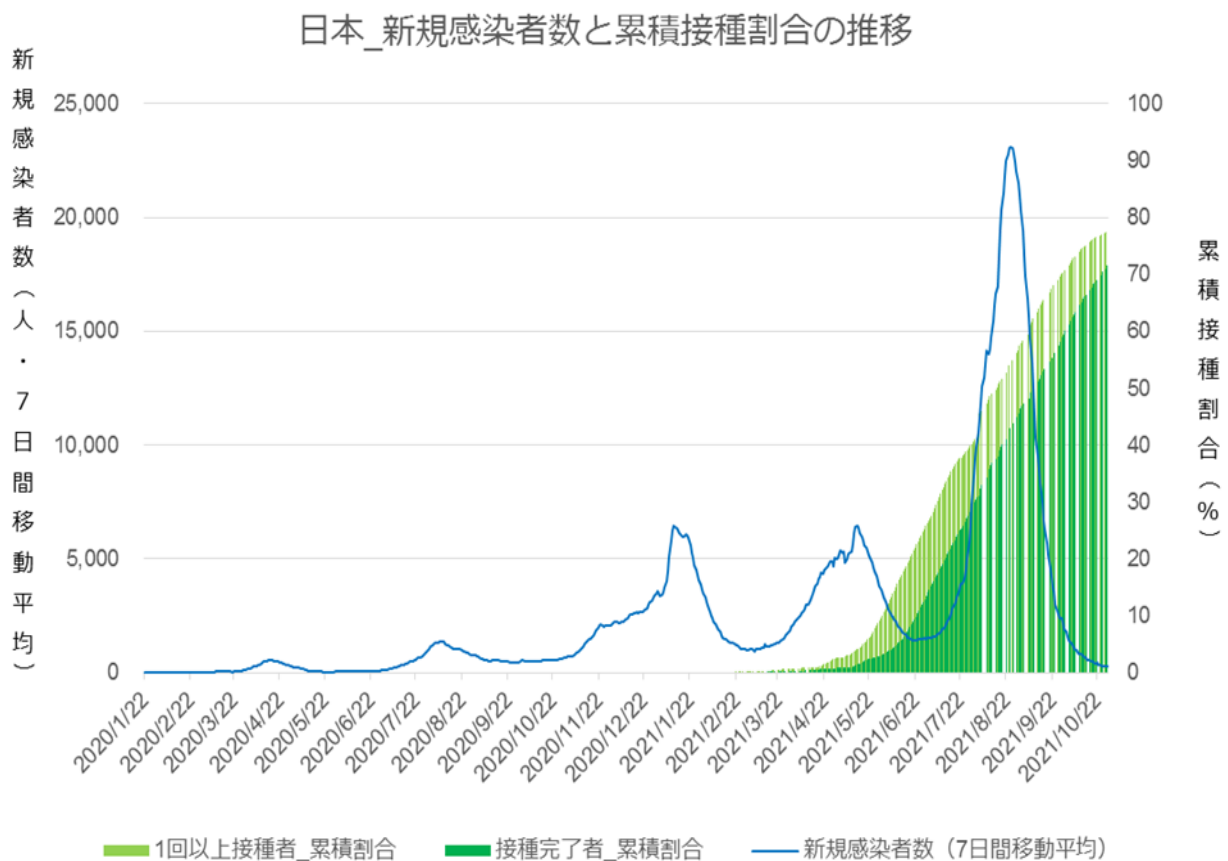


図2 日本_新規感染者数と累積接種割合の推移 [データ範囲: 2020年1月22日~2021年10月29日] 下記データより作図. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E and Hasell J. (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource] (閲覧日 2021年11月3日)

参考文献

1. 米国 Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP):
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html> (閲覧日 2021年11月7日)

今回は、下記の内容について、最近のトピックスをまとめました。

【本項の内容】

- 海外のワクチン接種の進捗と感染状況の推移 3
- ワクチン接種後の免疫力の低下について 9
- 懸念される変異株 (VOCs) に対するワクチン有効性について 10
- ワクチン接種後発症の心筋炎関連事象について 14
- 様々なモダリティのワクチンについて~組換えタンパクワクチン 17

海外のワクチン接種の進捗と感染状況の推移

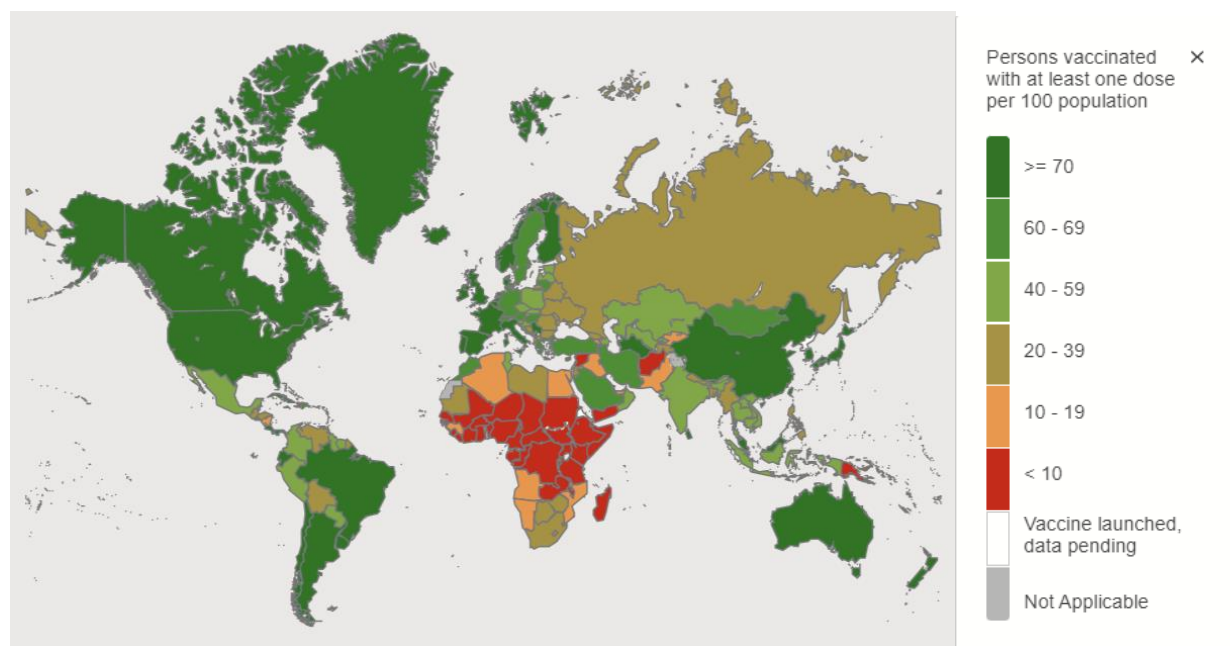


図3 各国のワクチン1回以上接種者数（100人あたり）
2021年11月2日時点



WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/> (1) より引用

世界全体でワクチンの接種が進んでおり、11月2日現在、世界の人口の49.6%が1回以上の接種を受けました(2)。一方で各国の接種状況はさまざま、低所得国における1回以上接種率は、3.7%にとどまっています。

本項では、早期に接種が進められた3か国（イスラエル、米国、英国）について、接種の進捗と感染状況の推移を公表データからまとめました。

イスラエル

イスラエルでは2020年12月20日からファイザー製のワクチンを用いてワクチンキャンペーンが実施されました。2021年7月30日からは3回目接種が開始されています(3)。全人口の2回接種率は62%、(60歳以上の各年齢群：80~89%、20~59歳の各年齢群：75~85%、16~19歳：75%、12~15歳：46%)、3回接種率も全体で43%まで上昇しました(図5)(4)。3回目の接種は2回目接種後5か月経過した12歳以上の人を対象に実施されています(5)。

接種開始当初、新型コロナウイルス(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：SARS-CoV-2)新規感染者数は減少し、3月7日にロックダウンが解除された後も発生率は低く維持されていましたが、6月以降増加に転じていました。以降9月中旬をピークに報告数は減少し、10月31日現在、直近7日間の新規感染者数は人口10万人あたり49.8人となっています(2)。

過去1か月は新規感染者数の3分の1が10歳未満となっており(累積では全体の20%)、今後は5~11歳の小児に対するワクチン接種に関する議論が始められる模様です(6)。

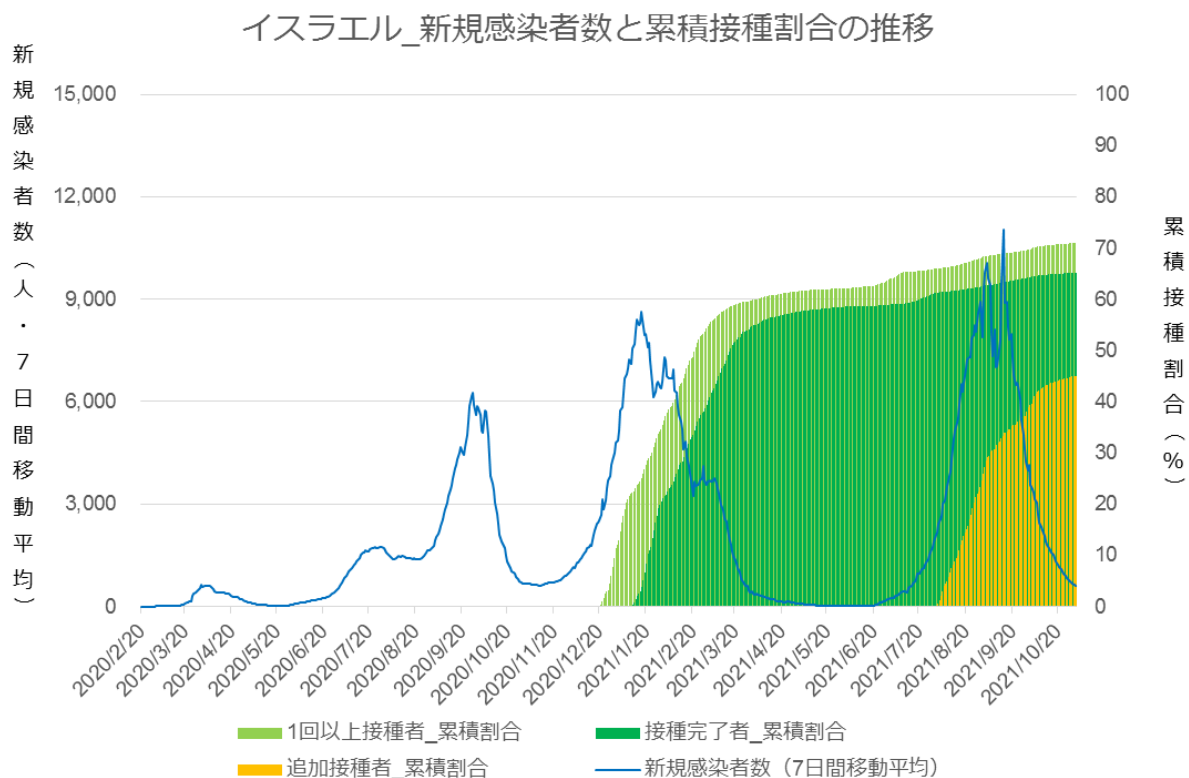


図4 イスラエル_新規感染者数と累積接種割合の推移 [データ範囲：2020年2月20日~2021年11月1日] 下記データより作図(アクセス日：2021年11月3日)。

Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource] (2)

米国

米国では、2020年12月14日にワクチン接種が開始されました。2021年10月29日、ファイザー製ワクチンの5～11歳への接種が緊急使用許可（Emergency Use Authorization：EUA）として承認されました（7）。また、米国では3回目の接種がファイザー製ワクチン、モデルナ製ワクチンを用いて、固形臓器移植後、もしくは、同等の免疫不全者に対して接種が可能となっています（8）。加えて65歳以上、ならびに18～64歳の施設入所者、基礎疾患を有する人、職業上あるいは施設の状態からSARS-CoV-2への曝露および伝播リスクの高い仕事に従事する人、また、そうした環境に暮らす人に、2回目接種から6か月以上経過時点での接種が認可されています（9）。ジョンソン・エンド・ジョンソン製ワクチンの被接種者（18歳以上）に関しても、10月27日現在、米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）は接種から2か月以上経過した人にブースター接種を行うことを推奨しています（9, 10）。

米国内では11月2日までに全人口の67%が1回以上の接種を受け、58%が接種を完了しました（65歳以上85%、12歳以上68%）。接種完了者の10%が追加接種を受けています。（11）。

SARS-CoV-2新規感染者数、COVID-19新規入院者数、死亡者数の最近の動向は、11月2日現在いずれも減少傾向となっていますが、直近7日間の新規感染者数は10万人あたり158人（検査陽性率5%）とまだ高い水準で推移しています（10）。なお、年齢群別には8月中旬から9月は成人よりも16～17歳、12～15歳の人口10万人あたりの発症者数が高値でした。10月から発症率は減少傾向にありますが、10月24日～10月30日までの1週間では各年齢群の発症率（10万人あたり）は5～11歳117.1、次いで30～39歳115.8、40～49歳103.1が上位となっています（12）。

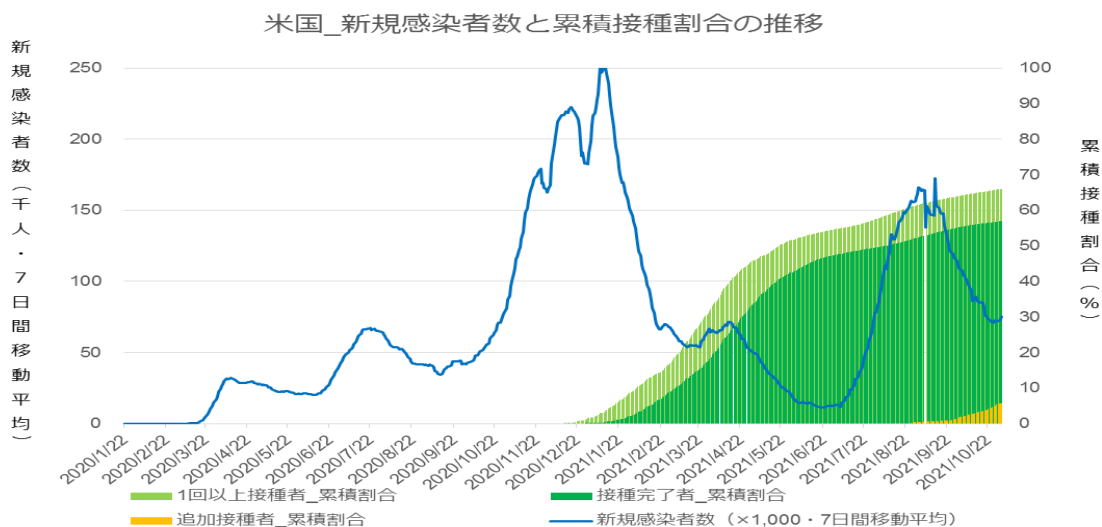


図5 米国_新規感染者数と累積接種割合の推移 [データ範囲：2020年1月22日～2021年11月1日] 下記データより作図（アクセス日：2021年11月3日）。

Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource] (2)

英国

英国では、2020年12月8日からファイザー製ワクチン、2021年1月4日からアストラゼネカ製ワクチンの接種が開始され、7月30日からモデルナ製ワクチンを併せた計3種類のワクチンが用いられています（ジョンソン・エンド・ジョンソン製ワクチンも承認済）。18歳以上は2回接種、12～17歳は現状1回接種が実施されています（13, 14）。

11月3日現在、12歳以上人口の87%が1回以上の接種を受け、79.5%が接種を完了しました。3回目接種／ブースター接種を受けた人も14.5%に上昇しています(15)。

英国においても新規感染者数は1月上旬以降の減少から転じて、5月中旬から全国的に増加しました。接種率は上昇してきていますが、11月2日時点の直近7日間新規報告者数は人口10万人あたり416.9人（59.6人/日）と高い水準で推移しています（16）。9月12日～10月11日の1か月間に英国国内の新規感染者から検出されたウイルスは引き続き大多数がデルタ株となっています（塩基配列が決定された株の99.8%、遺伝子型が判明した91.4%）（17）

Public Health England（PHE）の17歳以上の血清提供者における血清疫学調査では、第33～41週（8月16日～10月10日）の調査時点で感染の既往を示すヌクレオカプシドタンパク質に対する抗体保有割合は18.7%（95%CI; 17.7-19.8%）、感染またはワクチン接種による抗体獲得を示すスパイクタンパク質に対する抗体保有割合は98.0%（95%CI; 97.7-98.3%）に到達しています（16）。

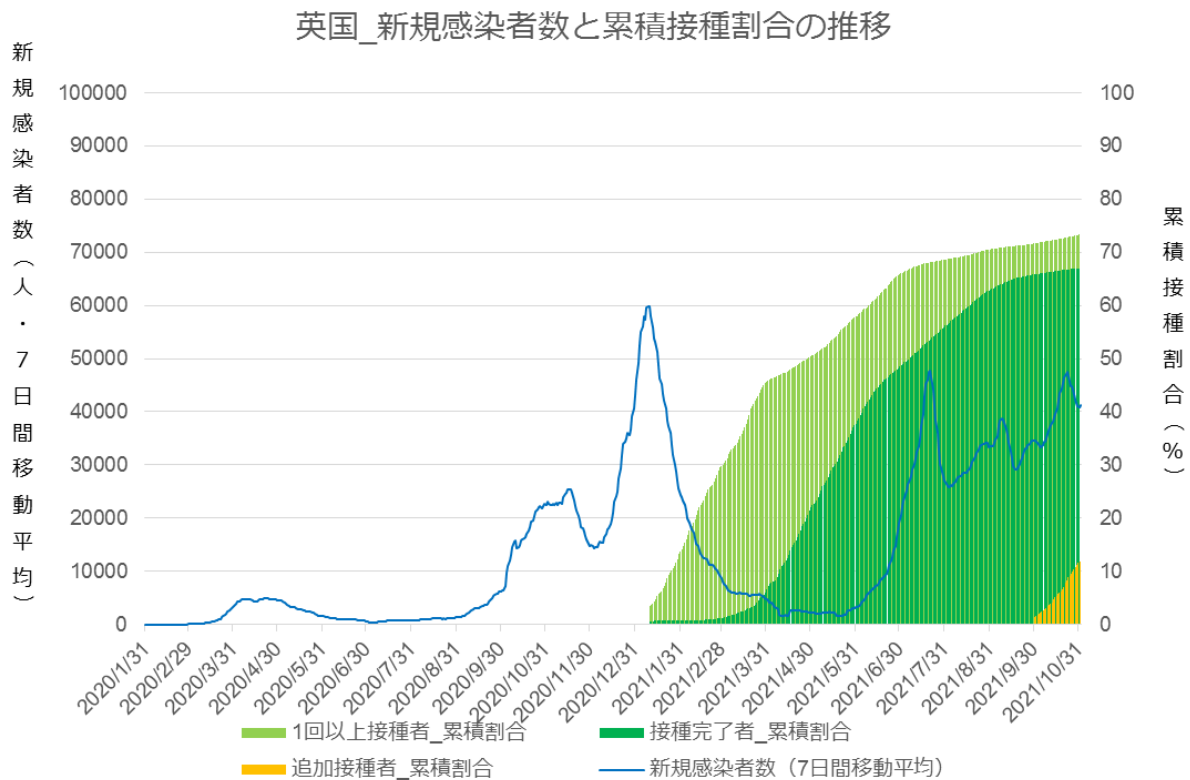


図6 英国_新規感染者数と累積接種割合の推移 [データ範囲：2020年1月31日～2021年11月1日] 下記データより作図（アクセス日：2021年11月3日）。

Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource] (2)

参考文献

1. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
2. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E and Hasell J. (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource] (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
3. Israel Ministry of Health. Press Releases The Vaccination Advisory Committee Presented Data and Recommended the Administration of a Third Dose to Older Adults. Publish Date 30.07.2021. <https://www.gov.il/en/departments/news/29072021-04> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
4. Israel Ministry of Health. Israel COVID-19 Data Tracker. https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general?utm_source=go.gov.il&utm_medium=referral (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
5. Israel Ministry of Health. Press Releases. The Ministry of Health Director General Has Approved the Recommendation to Administer a Third Vaccine Dose to 50-Year-Olds and Older and to Other Populations. <https://www.gov.il/en/departments/news/13082021-01> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
6. Israel Ministry of Health. Press Releases. Panel Open for the Public Regarding the Vaccination of Children Ages 5-11 against COVID-19. <https://www.gov.il/en/departments/news/29102021-01>. (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
7. 米国 FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine letter of authorization. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/media/150386/download> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
8. Moderna US, Inc. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS) EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE MODERNA COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) <https://www.fda.gov/media/144637/download> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
9. 米国 CDC. COVID-19 Vaccine Booster Shots. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
10. 米国 CDC. COVID DATA TRACKER WEEKLY REVIEW [Updated 2021/10/01] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
11. 米国 CDC. COVID Data Tracker. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
12. 米国 CDC. COVID Data Tracker. COVID-19 Weekly Cases and Deaths per 100,000 Population by Age, Race/Ethnicity, and Sex. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime> (閲覧日 2021 年 11 月 4 日)
13. 英国 National Health Service (NHS). Coronavirus (COVID-19) vaccines.

<https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine/> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)

14. 英国 National Health Service (NHS). Coronavirus (COVID-19) vaccine for children aged 12 to 15. <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine-for-children-aged-12-to-15/> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
15. GOV.UK. Vaccinations in United Kingdom.
<https://coronavirus.data.gov.uk/details/vaccinations> (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
16. Public Health England. COVID-19 vaccine surveillance report Week 43.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1029606/Vaccine-surveillance-report-week-43.pdf (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)
17. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 25. 15 October 2021
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1025827/Technical_Briefing_25.pdf (閲覧日 2021 年 11 月 3 日)

ワクチン接種後の免疫力の低下について (1)

イスラエルは世界に先駆けて大規模なワクチン接種を開始した国の一つですが、成人人口の半数以上が2020年12月から3か月以内に2回のワクチン接種(2,3)を受け、その後急激な新規感染者数の減少が観察されています(4頁参照)。しかしながら、6月から新規感染者数が再び増加し、ワクチン既接種者にも新規感染者の発生が観察されるようになりました。6月以降のイスラエルにおける新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) 患者は98%以上がデルタ株による感染であることが確認されています。

そこで、ファイザー製ワクチンの接種を2回受け、2回目接種後7日以上経過した集団におけるワクチン効果の評価が実施されました(1)。研究期間は7月11日～7月31日で、527万9,926人のうち、解析可能な479万1,398人のデータを用いて解析が実施されました。このうち、1万3,426人がPCR検査で陽性となり、403人が重症のCOVID-19を発症しました。対象者を16-39歳群、40-59歳群、60歳以上群に層別化し、ワクチン接種を受けた期間と感染(PCR検査で陽性)の有無、重症化率を比較しました。重症化の定義は、安静時呼吸数が30回以上/分、室内気での酸素飽和度が94%未満、吸入酸素比に対する動脈酸素分圧の比率が300未満の場合、あるいは死亡例とされました。全ての年齢群において、2回接種からの時間経過とともに新規感染者数、重症化率が上昇し、1,000人当たりの重症化率は、60歳以上の年齢群において2回ワクチン接種後2～3か月経過した時点では約0.12/1,000人程度であったものが、6か月経過すると0.34/1000人まで上昇し、ワクチン効果が低下することが観察されました。

1. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al.: Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021. doi:10.1056/NEJMoa2114228.
2. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al.: BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 384:1412-1423, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2101765.
3. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al.: Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet.* 397: 1819-1829, 2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8.

懸念される変異株（VOCs）に対するワクチン有効性について

ウイルスのヒトへの感染・伝播のしやすさ、あるいは、すでに感染した人・ワクチン被接種者が獲得した免疫の効果に影響を与える可能性のある遺伝子変異を有する SARS-CoV-2 変異株（Variant of Concerns；VOCs）として、特に B.1.1.7 系統（アルファ株）、B.1.351 系統（ベータ株）、P.1 系統（ガンマ株）、B.1.617.2 系統（デルタ株）が世界的に流行しています。

これらの変異株に対するワクチンの有効性について、WHO の Weekly Epidemiological Update (1)を元に、日本で薬事承認されているワクチン毎にまとめました。結果の解釈上の制限としては、ランダム化比較試験などの臨床試験結果においては発症患者数が少なく、追跡期間が短いと考えられること、コホート研究や症例対照研究などのリアルワールドでの観察研究結果においては、観察研究で一般的に問題となる様々なバイアスの考慮が必要であり、追跡期間が臨床試験同様に短いことなどが挙げられます。さらに、各研究における有効性の具体的なデータは、流行状況の違いや研究デザインの違いなどから、単純に比較することが難しい点には注意が必要です。

次に、ワクチンによって誘導された抗体について、従来株と比較した VOCs に対する中和能の違いを、WHO の Weekly Epidemiological Update (1)をもとに、同様に表にまとめました。一般的に *in vitro*（試験管内）での評価結果は *in vivo*（生体内）で起こる現象を正確に反映しないこともあり、解釈には注意が必要です。また、現時点では各変異株における感染・発症防御に必要なとされる中和抗体レベルは不明であり、ワクチンで誘導される中和能の低下の臨床的意義も明らかではありません。また、中和能の程度は測定系が標準化されていないことを一因として報告間のばらつきが大きいいため、幅のある表現となっています。

各変異株については、国立感染症研究所「感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される SARS-CoV-2 の新規変異株について（第 14 報）2021 年 10 月 28 日 12:00 時点 <https://www.https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10743-covid19-62.html> をご参照下さい。

表. SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOCs）に対するワクチンの有効性（規定の接種回数完了後）（2021 年 10 月 21 日時点；参考文献 2-20）

	Pfizer BioNTech (Comirnaty)	Moderna (mRNA-1273)	AstraZeneca (Vaxzevria)
アルファ株			
ワクチンの有効性	重症、発症、感染に対して不変		
- 重症	↔	↔	↔
- 発症	↔	↔	↔～↓
- 感染	↔	↔	↔～↓
抗体の中和能	↔～↓	↔～↓	↔～↓
ベータ株			
ワクチンの有効性	発症に対して減弱の可能性のあるものの、重症化に対しては不変		

- 重症	↔	↔	不明
- 発症	↔	↔	↔~↓↓↓
- 感染	↓	↔	不明
抗体の中和能	↓~↓↓	↓~↓↓	↓~↓↓

ガンマ株

ワクチンの有効性 明らかになっていない

- 重症	↔	↔	↔
- 発症	↔	↔	↔
- 感染	不明	不明	不明
抗体の中和能	↔~↓	↓	↔~↓

デルタ株

ワクチンの有効性 発症と感染に対して減弱の可能性があるものの、重症化に対しては不変

- 重症	↔	↔	↔
- 発症	↔~↓	↔	↓~↓↓
- 感染	↓	↔	↔~↓
抗体の中和能	↔~↓	↓	↓

ワクチンの有効性

↔; <10%減少または VE>90%、↓; 10%以上-20%未満減少、↓↓; 20%以上-30%未満減少、↓↓↓; 30%以上減少

抗体の中和能

↔; 2倍未満の低下、↓; 2倍以上~5倍未満の低下、↓↓; 5倍以上~10倍未満の低下、↓↓↓; 10倍以上の低下

参考文献 (4,5,7-9,11,12,16,17 は査読前のプレプリント論文)

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---19-october-2021> (閲覧日 2021年10月21日)
2. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 397(10282):1351-1362, 2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)00628-0
3. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 384(20):1885-1898, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2102214.
4. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. medRxiv. Published online July 28, 2021. doi:10.1101/2021.07.28.21261159

5. Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against Delta, Mu, and other emerging variants. medRxiv. Published online October 01, 2021.
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.29.21264199>
6. Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Miqueleiz A, et al. Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021. *Euro Surveill.* 26(39):2100894, 2021. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100894
7. Eyre DW, Taylor D, Purver M, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission. medRxiv. Published online September 29, 2021.
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264260>
8. Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. medRxiv. Published online September 21, 2021.
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>
9. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. medRxiv. Published online August 27, 2021.
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.25.21262584>
10. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Six-Month Effectiveness of BNT162B2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Large US Integrated Health System: A Retrospective Cohort Study. Preprints with LANCET. Posted August 23, 2021.
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3909743
11. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, et al. BNT162b2 and MRNA-1273 COVID-19 Vaccine Effectiveness against the Delta (B.1.617.2) Variant in Qatar. medRxiv. Published online August 11, 2021. doi:10.1101/2021.08.11.21261885
12. Carazo S, Talbot D, Boulianne N, et al. Single-dose mRNA vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 in healthcare workers extending 16 weeks post-vaccination: a test-negative design from Quebec, Canada. medRxiv. Published online July 22, 2021. doi:10.1101/2021.07.19.21260445
13. Lopez BJ, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 385(7):585-594, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2108891. Epub 2021 Jul 21.
14. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med.* 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01446-y.
15. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021. doi: 10.1093/cid/ciab687.

16. Nasreen S, Chung H, He S, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against Variants of Concern in Ontario, Canada. medRxiv. Published online July 16,2021. doi:10.1101/2021.06.28.21259420
17. Stowe J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant - Public library - PHE national - Knowledge Hub.https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZlEig/view/479607266
18. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 397(10293):2461-2462, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1.
19. Chung H, He S, Nasreen S, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes in Ontario, Canada.:test negative design study. *BMJ*.2021. doi:10.1136/bmj.n1943
20. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*. 385(2):187-189, 2021. doi: 10.1056/NEJMc2104974.

ワクチン接種後発症の心筋炎関連事象について

国立感染症研究所が7月2日現在としてまとめた「新型コロナワクチンについて」でご紹介したように、先行してワクチン導入が進んだ諸外国からは、ワクチン接種後に心筋や心臓周囲を覆っている心膜に炎症が起こる心筋炎・心膜炎（以下、心筋炎関連事象）を呈する例が報告されていました。最近、こうした事象に関する知見が蓄積されてきています。

ベイラー医科大学のBozkurtらは、米国心臓学会雑誌にワクチン接種後発症の心筋炎関連事象に関する総説を発表しました(1)。12の論文・症例報告からの61人のまとめによると、これらは全て入院例で、98%が男性であり、平均年齢は26歳、1人以外はmRNAワクチン接種後、89%が2回目接種後、接種から平均2.4日で発症していました。全ての症例に胸痛がみられ、平均入院期間は4.6日であり、89%が軽快したと報告しています（軽快していなかった症例は、MontgomeryらがJAMA Cardiology誌に報告した23人中の7人であり、報告時点では、胸部不快感を訴えフォロー継続中とされていました(2)）。

イスラエル保健省のデータベースを利用した研究からは、16歳以上の国民のうち約500万人がファイザー社ワクチンを2回接種した時点で、ブライトン分類Level1または2の心筋炎が136件探知されたとの結果が、New England Journal of Medicine誌に発表されました(3)。ワクチン導入前と比較したワクチン接種後の心筋炎発生比率は、2回目接種後の16～19歳の男性で最も高かったとされています(13.60; 95% CI, 9.30 to 19.20)。臨床症状として、胸痛(95%)、発熱(46.7%)、呼吸困難(12.5%)があり、検査所見としてトロポニンI/T上昇(100%)、C反応性蛋白上昇(86.7%)、心電図異常(69%)がみられ、心エコーにおける心拍出量は4人を除いて正常から軽度減少し、48人に施行したcardiac magnetic resonance imaging (cMRI)では心筋障害を示唆する軽度～中等度の後期ガドリニウム増強等を認めたと報告されました。平均入院期間は3～4日であり、ほとんどの患者が非ステロイド系抗炎症薬で治療可能でした。136件中129人(95%)が軽症と判断されましたが、それ以外の7人は、中等症以上の左室機能不全や、心室性不整脈、臨床的な心不全を呈したと報告され、トロポニンTが250,000以上まで上昇する劇症型心筋炎を呈して診断後24時間以内に死亡が確認された22歳の1人も含まれていました。

使用されるワクチンの種類によって、心筋炎関連事象の報告頻度に差がみられるかの検討もなされてきています。カナダ・オンタリオ州は9月29日のステートメントにおいて、18～24歳、特に男性において、ファイザー社ワクチンと比べてモデルナ社ワクチン接種後に心筋炎関連事象の増加がみられたとして、この年代の者にはファイザー社ワクチンの接種を推奨すると発表しました(4)。オンタリオ州政府の公表資料によると、10月24日までにmRNAワクチン接種後の心筋炎関連事象が480件（ファイザー社：292件、1.9件/100万回接種、モデルナ社：188件、3.3件/100万回接種）報告されました(5)。最も報告率が高かったのは、18～24歳の2回目接種後の男性とされています(171.0件/100万回接種)。

スウェーデン公衆衛生庁は10月6日のステートメントにおいて、暫定的な分析の結果、心筋炎の報告率の増加が、主に2回目接種後に、また若い男性において確認され、さらに心筋炎のリスクは、ファイザー社ワクチンの2回目接種後よりもモデルナ社ワクチンの2回目接種後の方が高いとして、予防的観点に基づいて、12月1日まで、1991年以降に生まれた者全てを対象としてモデルナ社ワ

クチンの使用を一時停止し、ファイザー社ワクチンを推奨すると発表しました(6)。スウェーデン医療製品庁では、心膜炎を含めたより詳細な分析が進行中であり、ワクチン接種後の心筋炎関連事象の発生は非常に稀であるため、これらのワクチンのベネフィットは副反応のリスクを上回る、と同日に発表されたステートメント内で述べています(7)。

米国では、10月21日に開催されたACIPにおいて、Vaccine Safety Datalinkを通じて報告されたワクチン接種後の心筋炎関連事象について議論されました(8)。地域、年齢、性別、民族、疫学週を調整した2回目接種後7日以内の18~39歳の心筋炎関連事象の報告頻度は、モデルナ社ワクチンは、ファイザー社ワクチンに比して、2.72倍高く、男性に限定すると2.26倍でした。心膜炎を除外した解析では、2.28倍であり、男性に限定すると2.14倍でした。現段階では、これらの解析結果に基づくモデルナ社ワクチン使用の年齢制限等の判断はなされていません。

日本では、10月15日に開催された第70回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、令和3年度第19回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)において、同年10月3日までに製造販売業者から報告された心筋炎関連事象について議論されました(9)。ワクチン接種後の心筋炎関連事象は253件(ファイザー社:160件、モデルナ社:93件、アストラゼネカ社:0件)報告され、最も報告率が高かったのは、20~29歳の2回目接種後の男性であり、ファイザー社で10.74件/100万回接種、モデルナ社で31.48件/100万回接種でした。10代男性(日本で接種可能な年齢は12歳以上)の2回目接種後の報告率は、ファイザー社で2.89件/100万回接種、モデルナ社で43.21件/100万回接種でした。ファイザー社ワクチンが医療従事者の先行接種に、モデルナ社ワクチンが職域接種に多く使用されたという被接種者の属性等が異なることに留意が必要です。10代・20代の男性が適切にワクチンの選択ができるよう、厚労省のWebサイト(Q&A)の更新やリーフレットによる情報の周知と、ワクチン接種後4日程度の際に胸痛や息切れが出現した場合の速やかな医療機関受診の重要性について、注意喚起を行っています(10)。なお、本人がモデルナ社ワクチンの接種を希望する場合は、COVID-19に合併する心筋炎関連事象の発生頻度よりは低いことから、接種可能とされています。

参考文献

1. Bozkurt B, Kamat I, and Hotez PJ.: Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 144(6): 471-484. 2021. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
2. Montgomery J, Ryan M, Engler R et al.: Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol*. 6(10):1202-1206, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2833.
3. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2109730
4. Government of Ontario. Ontario Recommends the use of Pfizer BioNTech COVID 19 Vaccine for Individuals Aged 18 24 Years Old. <https://news.ontario.ca/en/statement/1000907/ontario-recommends-the-use-of-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-for-individuals-aged-18-24-years-old> (閲覧日 2021年11月2日)

5. Public Health Ontario. Adverse Events Following Immunization (AEFIs) for COVID-19 in Ontario: December 13, 2020 to October 24, 2021. https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-ae-fi-report.pdf?sc_lang=en (閲覧日 2021 年 11 月 2 日)
6. Public Health Agency of Sweden. Användningen av Modernas vaccin mot covid-19 pausas för alla som är födda 1991 och senare. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/oktober/anvandningen-av-modernas-vaccin-mot-covid-19-pausas-for-alla-som-ar-fodda-1991-och-senare/> (閲覧日 2021 年 11 月 2 日)
7. Swedish Medical Product Agency. Fortsatta analyser av mycket sällsynta biverkningar för covid-19-vaccinerna Comirnaty och Spikevax. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/fortsatta-analyser-av-mycket-sallsynta-biverkningar-for-covid-19-vaccinerna-comirnaty-och-spikevax> (閲覧日 2021 年 11 月 2 日)
8. ACIP. ACIP Presentation Slides: October 20-21, 2021 Meeting, Myocarditis Analyses in the Vaccine Safety Datalink: Rapid Cycle Analyses and “Head-to-Head” Product Comparisons. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf> (閲覧日 2021 年 11 月 2 日)
9. 厚生労働省, 第 70 回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、令和 3 年度第 19 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) 資料 1-1-1.<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844075.pdf> (閲覧日 2021 年 11 月 2 日)
10. 厚生労働省, 10 代・20 代の男性と保護者の方へのお知らせ:新型コロナワクチン接種後の心筋炎・心膜炎について. <https://www.mhlw.go.jp/content/000844011.pdf> (閲覧日 2021 年 11 月 2 日)

様々なモダリティのワクチンについて～組換えタンパクワクチン

現在、様々なモダリティのワクチンが開発されています。不活化ワクチン、組換えタンパクワクチン、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等がありますが、11月5日付の厚生労働省発表によると、国内で開発されている主なワクチンは5種類で、塩野義製薬・感染研/UMN ファーマ製の組換えタンパクワクチン、第一三共・東大医科研製の mRNA ワクチン、アンジェス・阪大/タカラバイオ製の DNA ワクチン、KM バイオロジクス・東大医科研/感染研/基盤研製の不活化ワクチン、VLP セラピューティクス製の mRNA ワクチンです(1)。また、10月1日付の厚生労働省発表によると、海外開発の主なワクチンとして、ファイザー製の mRNA ワクチン、アストラゼネカ・オックスフォード大製のウイルスベクターワクチン、モデルナ製の mRNA ワクチン、ジョンソン&ジョンソン（ヤンセン）製のウイルスベクターワクチン、サノフィ製の組換えタンパクワクチン、ノババックス製の組換えタンパクワクチンがあります(1)。

国内で使用されているワクチンについてはこれまでも紹介してきましたが、国内で使用されていないワクチンについても、上記の主なワクチンについては、今月版から順次紹介していきます。今回は、組換えタンパクワクチンについて紹介します。NVX-CoV2373 はノババックス製の組換えタンパクワクチンで、Matrix-M アジュバントとプレフュージョン（膜融合前）型の完全長の組換えスパイク（S）タンパク質抗原を含有するサブユニットワクチンです。今までもワクチンに応用されてきた技術で、現在国内で使用されている B 型肝炎ワクチンも組換えタンパクワクチンの一つです。

NVX-CoV2373 の安全性と有効性については、2020年9月～11月に英国の33施設で実施された第Ⅲ相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験の結果が9月に公表されました(2)。18～84歳の成人を1:1の割合で、5 μ g の NVX-CoV2373 群とプラセボ（生理食塩水）群に割り当て、いずれも21日間隔で2回筋肉内接種しました。対象者は14,039人（NVX-CoV2373 群 7,020人、プラセボ群 7,019人）で、両群の基本属性に有意な差はなく、両群とも年齢中央値は56歳（範囲：18～84歳）で18～64歳が72%、男性51%、白人94%、米国 CDC が COVID-19 の重症化のリスク因子としている基礎疾患を有する割合が44%でした。有効性評価は、ベースライン時に血清学的検査で陰性（過去に SARS-CoV-2 感染歴がない）の参加者において、2回目接種から7日以降に PCR 検査で確認された軽症、中等症、重症の COVID-19 症例としています。2回目接種から7日以降に NVX-CoV2373 群で10人、プラセボ群で96人が発症し、NVX-CoV2373 の有効性は89.7%（95%信頼区間[CI], 80.2-94.6%）でした。NVX-CoV2373 群で発症した10人に入院例や死亡例はなく、報告された重症者5人はすべてプラセボ群でした。事後解析では B.1.1.7 系統変異株（アルファ株）に対する有効性は86.3%（95%CI, 71.3-93.5%）、B.1.1.7 系統以外の変異株に対する有効性は96.4%（95%CI, 73.8-99.5%）でした。接種後の反応は、プラセボ群より NVX-CoV2373 群の方が、1回目接種後より2回目接種後の方が頻度、程度ともに大きいものの概して軽度かつ一過性でした。重篤な有害事象の発生率は低く、両群で同等でした。

また、2020年12月～2021年2月に米国とメキシコで実施された第Ⅲ相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験の結果（査読前のプレプリント論文）によると、18歳以上の成人約3万人を NVX-

CoV2373 群：プラセボ群 2：1 に割り当て、上述の英国での第Ⅲ相試験と同様の安全性と有効性の検討がなされました(3)。1 回以上接種した 29,582 人（年齢中央値 47 歳、NVX-CoV2373 群 19,714 人、プラセボ群 9,868 人）において、発症者は NVX-CoV2373 群で 14 人、プラセボ群で 63 人であり、発症に対する NVX-CoV2373 の有効性は 90.4%（95%CI, 82.9-94.6%）、中等症～重症に対する有効性は 100%（95%CI, 87.0-100%）でした。ウイルス遺伝子検査が実施された発症者のうち多く（48/61, 78.7%）は懸念される VOC または VOI で、88.6%は B.1.1.7 系統変異株でした。VOC/VOI に対するワクチン有効性は 92.6%（95%CI, 83.6-96.7%）でした。

ノババックス社は 10 月 28 日以降、英国、オーストラリア、カナダ、欧州医薬品庁、ニュージーランドに承認申請を行い、今年の年末までに米国 Food and Drug Administration (FDA) に承認申請を行う予定としています(4)。11 月 2 日には世界で初めてインドネシア政府が本ワクチンの緊急使用を許可しました。国内では、武田薬品工業がノババックス社から技術移管を受けて国内で生産及び流通を行うこととし、日本の自社工場において TAK-019 (NVX-CoV2373) の生産能力の整備を進め、2022 年初頭の供給開始を目指すとしています(5)。

なお、上述の 2 つの論文のデータはデルタ株流行以前の 2020 年 9 月～2021 年 2 月のものです。NVX-CoV2373 の安全性、有効性に関するデータは現時点ではまだ限られており、世界で広く使用された際の安全性、有効性について継続したモニタリングが必要です。

参考文献（3 は査読前のプレプリント論文）

1. 厚生労働省：新型コロナワクチン開発状況について。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html（閲覧日 2021 年 11 月 7 日）
2. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al.: Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. NEJM. 385:1172-1183, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107659
3. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al.: Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. medRxiv. Posted October 10, 2021.
doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.05.21264567>
4. Novavax. Press Releases & Statements. <https://ir.novavax.com/press-releases>（閲覧日：2021 年 11 月 4 日）
5. 武田薬品工業. 日本政府による当社が製造する Novavax 社の新型コロナウイルス感染症ワクチン候補 1 億 5,000 万回接種分の購入について（2021 年 9 月 7 日）
<https://www.takeda.com/jp/newsroom/newsreleases/2021/20210907-8288/>