

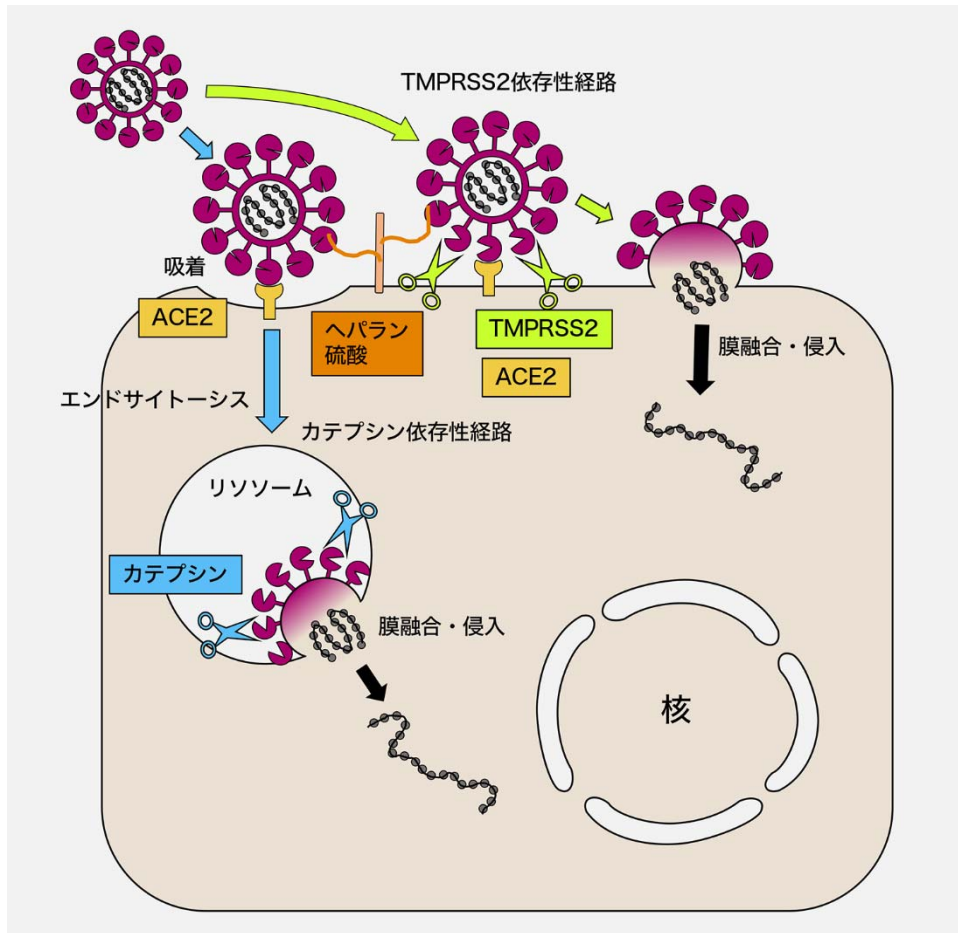
新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対するワクチンは、国内での製造販売承認を経て、2021年2月中旬から接種が始まろうとしています。国内での接種開始にあたり、現在得られている知見を概要として下記にまとめました。今後の情報をもとに、随時更新していく予定です。

- 新型コロナウイルスの感染成立のメカニズムについて
- 日本で使用が検討されている新型コロナウイルスの種類、組成、ベクターについて
- 海外での臨床試験における評価項目、臨床試験成績について
- 有効性の持続期間と今後の接種スケジュールの展望について
- 新規変異株に対するワクチン有効性について

## 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染成立のメカニズムについて

新型コロナウイルス Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) はコロナウイルス科  $\beta$  コロナウイルス属に属する新しいコロナウイルスで、ゲノム配列は SARS コロナウイルス (SARS-CoV) と約 80%、MERS コロナウイルス (MERS-CoV) と約 50%の相同性が報告されています (1, 2)。直径は約 50~200nm でエンベロープを有し、プラス鎖の 1 本鎖 RNA をゲノムにもちます。ウイルス粒子は、ゲノム RNA と 4 つの構造タンパク (スパイク(S)、ヌクレオカプシド (N)、膜 (M)、エンベロープ (E)) から構成され、このうち、スパイク(S)タンパクは、宿主細胞への侵入に重要な役割を果たします。

宿主細胞への侵入は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパクが細胞側のレセプターであるヘパラン硫酸、アンジオテンシン変換酵素 2 (angiotensin converting enzyme 2: ACE2) に結合することから始まります。1)膜貫通プロテアーゼセリン 2 (TMPRSS2) による S2' 部位の切断、または、2)エンドサイトーシスの後に、リソソーム内のカテプシン L により切断を受けて、効率的に宿主細胞に侵入します。これらの侵入メカニズムを介して、ウイルスの RNA ゲノムは細胞質内に放出されます (下図)。



#### 参考文献

1. Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*.579:270–273,2020
2. . Lu R, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*.395:565–574, 2020.

## 日本で使用が予定されている新型コロナワクチンの種類、組成、ベクターについて

COVID-19 に対して日本での使用が検討されているワクチンを示します(表1)。

表1 日本で使用が検討されている新型コロナワクチン

開発企業・企業体	Pfizer/BioNTech	Moderna/NIAID*	Oxford University/ AstraZeneca
プラットフォーム	mRNA	mRNA	ウイルスベクター
接種回数	2回	2回	2回
接種間隔	21日	28日	28日
接種方法	筋肉内投与	筋肉内投与	筋肉内投与
タイプ	RNA/脂質ナノ粒子組み込み	RNA/脂質ナノ粒子組み込み	ウイルスベクター チンパンジーアデノウイルスベース
ワクチン名	BNT162b2	mRNA-1273	AZD1222(以前の開発番号 ChAdOx1nCoV-19)
接種部位/ 推定抗原発現部位	筋肉/ 抗原提示細胞、筋肉細胞	筋肉/ 抗原提示細胞、筋肉細胞	筋肉/ 抗原提示細胞、筋肉細胞
利用されたウイルス遺伝子	SARS-CoV-2 スパイク遺伝子	SARS-CoV-2 スパイク遺伝子	SARS-CoV-2 スパイク遺伝子
保存	-60~-90℃	-20℃	2-8℃
文献			
ワクチンの開発等	N Engl J Med. 2020 Dec 17; 383(25):2439-50.	Nature 2020; 586(7830): 567-71. (1)	Lancet. 2020 Aug 15; 396: 467-78. (4)
効果	N Engl J Med 2020; 383:2603-2615. (2)	N Engl J Med 2021; 384:403-416. (3)	Lancet 2021; 397: 99-111. (5)
第I相試験	2020-001038-36 NCT04368728 (第I/II相)	NCT04283461	NCT04324606, NCT04444674 (第I/II相)
第II相試験		NCT04405076	NCT04400838 (第II/III相)
第III相試験	NCT04368728	NCT04470427	

BNT162b2 (Pfizer/BioNTech)が薬事承認され、ChAdOx1nCoV-19 (Oxford University/AstraZeneca)が承認審査中、mRNA-1273 (Moderna/NIAID)が国内臨床試験による検討段階にあります。それぞれのワクチンには特許情報等があり、完全な情報が開示されている

わけではありませんが、概要は以下となります。

BNT162b2 (Pfizer/BioNTech)と mRNA-1273 (Moderna/NIAID) は、SARS-CoV-2 のスパイク遺伝子を用いたメッセンジャーRNA (mRNA) を基にしたワクチンで、mRNA を脂質ナノ粒子に内包させて、mRNA を細胞内に取り込むことを可能としたワクチンです。接種部位である筋肉組織等の抗原提示細胞 (antigen presenting cell: APC) に mRNA を内包した脂質ナノ粒子が取り込まれ、mRNA が細胞質に放出されます。翻訳されたスパイクタンパク、または翻訳後プロセッシングされたスパイクタンパク由来ペプチドが所属リンパ節にて T 細胞や B 細胞に提示され、細胞性免疫と液性免疫が誘導されるようにデザインされています。

ChAdOx1nCoV-19 (Oxford University / AstraZeneca) は、チンパンジーのアデノウイルスをベクターとして用いており、SARS-CoV-2 のスパイク遺伝子を筋肉細胞に発現させ、免疫を誘導するようにデザインされています。アデノウイルスは、遺伝子を細胞に導入するベクターとして広く研究で利用されており、これまでの基礎研究のデータを基にいち早く開発が進められました。今回、COVID-19 に対するワクチンの基礎的な部分は、Zika virus に対するワクチンとして開発されている技術が多く利用されています(6)。mRNA-1273 (Moderna/NIAID)、ChAdOx1nCoV-19 (Oxford University./AstraZeneca) はいずれも Zika virus ワクチン開発に利用されている技術が利用されています。

#### 参考文献

- 1 Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 2020; 586(7830): 567-71.
- 2 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2603-15.
- 3 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 403-16.
- 4 Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):467-78.
- 5 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 2021; 397(10269): 99-111.
- 6 Castanha PMS, Marques ETA. A Glimmer of Hope: Recent Updates and Future Challenges in Zika Vaccine Development. *Viruses* 2020; 12(12).

## 各ワクチンの海外での臨床試験における評価項目

いずれのワクチンの臨床試験もPCR等の核酸増幅検査でウイルス学的に確定診断された症候性のCOVID-19の発症を有効性に関する主要評価項目としています(評価対象期間: 2回目の接種後7日後もしくは14日以降)(表2)。また、無症状の感染者を把握するための調査も併行して実施されていますが、詳細な報告は今後なされることが記されています。いずれのワクチンも、接種後の対象者の観察は継続中です。

表2 各ワクチンの臨床試験における評価項目

開発企業・企業体	Pfizer/BioNTech (1)	Moderna/NIAID* (2)	Oxford University/ AstraZeneca (3,4)
<b>&lt;有効性&gt;</b>			
主要評価項目	COVID-19の罹患歴のない人の2回目接種後7日以降のCOVID-19発症予防効果	SARS-CoV-2感染歴のない人の2回目接種後14日以降のCOVID-19発症予防効果	ウイルス学的に確定されたCOVID-19に対する予防効果
COVID-19の定義	FDA基準に従う  SARS-CoV-2の核酸増幅検査陽性になった前後4日以内に下記症状(*1)を1つ以上認めた場合	少なくとも1つ以上の検体でPCR検査によるSARS-CoV-2陽性、および、少なくとも2つ以上の下記(*2)の全身症状を伴う	スワブ検体の核酸増幅検査陽性  および、  下記の症状(*3)の少なくとも1つ以上を呈する
<p>*1 :発熱, 咳嗽の出現・増加, 息切れの出現・増加, 悪寒, 筋肉痛出現・増強, 嗅覚・味覚の消失, 咽頭痛, 下痢, 嘔吐</p> <p>*2:発熱(≥38°C), 悪寒, 筋肉痛, 頭痛, 咽頭痛, 嗅覚・味覚異常の出現, もしくは、少なくとも1つ以上の下記の呼吸器症状を伴う(咳嗽, 息切れ・呼吸困難, もしくは臨床診断・画像診断に基づく肺炎)</p> <p>*3:発熱(≥37.8°C), 咳嗽, 息切れ, 味覚・嗅覚異常</p>			

＜安全性＞			
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・指定の特異的局所反応・全身反応 7(14)日間</li> <li>・接種後7日以内の解熱鎮痛剤の使用歴</li> <li>・指定された以外の有害事象 2回目接種後1か月間</li> <li>・指定された以外の重篤有害事象 2回目接種後6か月間</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・指定の特異的局所反応・全身反応 7日間</li> <li>・指定された以外の有害事象 各回接種後28日間</li> <li>・医学的に注目される有害事象 全研究期間</li> <li>・指定された以外の重篤有害事象 全研究期間</li> <li>・妊娠・周産期の転帰</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・指定の特異的局所反応・全身反応 7日間</li> <li>・重篤有害事象</li> <li>1年間</li> </ul>

### 海外での臨床試験成績

各ワクチンの第Ⅲ相臨床試験については、下記の通り報告されています(表3)。

表3 新型コロナワクチンの臨床試験成績

開発企業・企業体	Pfizer/BioNTech (1)	Moderna/NIAID (2)	Oxford University/ AstraZeneca (3)
研究デザイン	ランダム化プラセボ対照三重盲検試験	ランダム化プラセボ対照四重盲検試験	ランダム化プラセボ対照単盲検試験
介入内容	新型コロナワクチン投与群とプラセボ(生理食塩水)投与群を1:1で割り付け、21日間隔で2回投与	新型コロナワクチン投与群とプラセボ(生理食塩水)投与群を1:1で割り付け、28日間隔で2回投与	新型コロナワクチン投与群とプラセボ(4価髄膜炎菌ワクチンまたは生理食塩水)投与群を1:1で割り付け、2回投与 ・新型コロナワクチン投与群は標準量(5×10 <sup>10</sup> ウイルス粒子)と低用量(標準量の半量)の2群

対象者	16 歳以上	18 歳以上	18 歳以上
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・COVID-19 発症に対する効果</li> <li>・局所および全身の有害事象頻度と重症度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・COVID-19 発症に対する効果</li> <li>・COVID-19 重症化に対する効果</li> <li>・局所および全身の有害事象頻度と重症度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・COVID-19 発症に対する効果</li> <li>・局所および全身の有害事象頻度と重症度</li> </ul>
<b>結果</b>			
参加者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・米国、アルゼンチン、ブラジル、南アフリカ、ドイツ、トルコで実施</li> <li>・ワクチン投与群 21,720 人、プラセボ投与群 21,728 人</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・米国で実施</li> <li>・ワクチン投与群 15,210 人、プラセボ投与群 15,210 人</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・英国、ブラジル、南アフリカで実施</li> <li>・ワクチン投与群 5,807 人、プラセボ投与群 5,829 人</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・COVID-19 を発症した 170 人中、ワクチン投与群は 8 人、プラセボ投与群は 162 人</li> <li>・COVID-19 発症に対する有効性は 95% (95%信頼区間 90.3-97.6)</li> <li>・年齢、性別、人種、BMI、基礎疾患別の有効性も同等の結果(有効性 90-100%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・COVID-19 発症者はワクチン投与群で 11 名 (1,000 人年あたり 3.3、95%CI 1.7-6.0)、プラセボ投与群で 185 名 (1,000 人年あたり 56.5、95%CI 48.7-65.3)</li> <li>・COVID-19 発症に対する有効性は 94.1% (95%信頼区間 89.3-96.8)</li> <li>・COVID-19 を発症し重症化した人は 30 人で、全てプラセボ群(有効性 100%)</li> <li>・年齢、性別、人種、重症化リスクの有無別の有効性も同等の結果(有効性 86-98%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・COVID-19 を発症した 131 人中、ワクチン投与群は 30 人、プラセボ投与群は 101 人</li> <li>・COVID-19 発症に対する有効性は 70.4% (95%信頼区間 54.8-80.6)</li> <li>・標準量 2 回投与群における有効性は 62.1% (95%CI 41.0-75.5)</li> <li>・初回は低用量、2 回目は標準量を投与された群における有効性は 90.0% (95%CI 67.4-97.0)</li> <li>・1 回目と 2 回目の接種間隔別の有効性は、6 週未満の群で 53.4% (95%CI</li> </ul>

			-2.5-78.8)、6 週以上の群で 65.4% (95%CI 41.1-79.6)
安全性	<p>・37,706 人における 2 回目接種後 2 か月間の安全性データを若年群(16-55 歳)と高齢群(56 歳以上)について集計</p> <p>・有害事象の報告頻度は、ワクチン投与群(27%)の方がプラセボ投与群(12%)より高く、若年群で高齢群より多かった</p> <p>・接種部位の症状のうち報告が多かったのは痛み(66-83%)であり、日常生活に支障が出る重症例は 1%未満</p> <p>・接種部位の症状の報告頻度は、1 回目接種後と 2 回目接種後で同等であり、全身症状の報告頻度は 1 回目接種後より 2 回目接種後で多かった</p> <p>・全身症状のうち報告が多かったのは疲労感(34-59%)と頭痛(25-52%)で、日常生活に支障が出る重症</p>	<p>・2 回目接種後、中央値として 63 日(範囲 0-97 日)追跡された結果を集計</p> <p>・有害事象の報告頻度は、ワクチン投与群(接種部位の症状: 84-89%、全身症状: 55-79%)の方がプラセボ投与群(接種部位の症状: 19-20%、全身症状: 37-42%)より高く、若年群(18-64 歳)の方が高齢群(65 歳以上)より多かった</p> <p>・治療を要する重症例の報告は、ワクチン投与群(71 人、0.5%)の方がプラセボ投与群(28 人、0.2%)より多かった</p> <p>・接種部位の症状のうち報告が多かったのは痛みであった</p> <p>・全身症状の重症度は、ワクチン投与群において 1 回目接種後より 2 回目接種後で高かった</p>	<p>・追跡期間は 74,341 人月(中央値 3.4 か月、IQR 1.3-4.8)時点の報告数</p> <p>・重篤な有害事象として 168 人、175 件が報告、うちワクチン投与群が 84 件、プラセボ投与群が 91 件</p> <p>・このうち、ワクチンと関連ありと判断されたのは 3 人で、1 人がワクチン投与群、1 人がプラセボ投与群、1 人が群不明</p> <p>・ワクチン投与群において横断性脊髄炎 2 人が報告され、専門家によってワクチン接種との関連は否定的と判断された</p>



	<p>例は疲労感が 3.8%、頭痛が 2%、その他の症状が 2%未満</p> <p>・2 回目接種後の発熱は若年群で 16%、高齢群で 11%</p> <p>・重篤な有害事象報告の頻度は、ワクチン投与群とプラセボ投与群で同等</p>	<p>・重症例と、有害事象のため医療機関を受診した症例の報告頻度はワクチン投与群とプラセボ投与群で同等</p>	
--	--	---	--

### 参考文献

- 1 Polack, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383, 2603–2615, doi:10.1056/NEJMoa2034577 (2020).
- 2 Baden, L. R. et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 384, 403–416, doi:10.1056/NEJMoa2035389 (2021).
- 3 Voysey, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* (London, England) 397, 99–111, doi:10.1016/s0140-6736(20)32661-1 (2021).
- 4 Ramasamy M. N., et al., Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1979–93. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1

### 有効性の持続期間と今後の接種スケジュールの展望

2021 年 2 月時点で、第Ⅲ相のランダム化比較試験で短期的な有効性が示されたワクチンは複数ありますが、これらの結果はすべて中間報告であり暫定的な結果であることを念頭に置く必要があります。高い有効性を示した Pfizer/BioNTech や Moderna/NIAID の第Ⅲ相の臨床試験の中間報告において、2 回目接種後からの追跡期間は中央値で 2 か月程度と短期間であり(1, 2)、有効性の持続期間については、現行のランダム化比較試験を継続して評価するのが理想的です。しかし、プラセボ群に割り付けられた被験者の盲検をいつまで維持するかについて議論となっており(3)、Pfizer/BioNTech や Moderna/NIAID は 2020 年 12 月に、早期にプラセボ群の被験者の盲検を解除した上、実薬を提供するようにプロトコルを改訂したと発表しています(4, 5)。

有効性の持続期間に関する間接的なエビデンスとして、再感染や抗体価があります。

SARS-CoV-2 の再感染(感染して回復・体内からのウイルス排除後に再度感染すること)の報告は、科学的な証明が難しいこともあり、世界で数十例程度と非常に少ないですが、核酸検査(PCR等)や抗体保有割合などを用いたコホート研究の結果からは、この頻度は感染後から半年程度では非常に稀であることが示唆されます(6, 7)。また、Moderna/NIAID のワクチンにおいては、2回目接種3か月後の抗体価が報告されており、若干の低下があるものの一定程度は維持されることがわかっています(8)。しかし、B細胞やT細胞の関与を含めて、免疫学的パラメーターと感染・発症防御との相関については不明点が多いです。このため、今後は、臨床試験のようにコントロールされた条件下ではない現実世界(リアルワールド)における有効性(vaccine effectiveness)を経時的に評価することで、有効性の持続期間を割り出し、今後の接種スケジュールを検討していく必要があると考えられます。

世界的なワクチンの供給との兼ね合いで、2クール目の接種を1クール目の接種(1クール=臨床試験で用いられた接種回数)の完了)が終了していない国や地域を差し置いて、開始するのが妥当かどうかという議論も国際的には必要となります。また、現時点で、有効性が示されているワクチンの多くは21-28日の接種間隔を置いた2回接種後の有効性であり、1回接種のみや、1回目と2回目の接種間隔を延長しての有効性の評価が一部で行われています。もう一つの問題点が、南アフリカやブラジルからの免疫逃避が疑われる変異株の出現であり、これについては後述します。

#### 参考文献:

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
3. Friesen P, Caplan AL, Miller JE. COVID-19 vaccine research and the trouble with clinical equipoise. *Lancet.* 2021;S0140-6736(21)00198-7. doi:10.1016/S0140-6736(21)00198-7
4. Moderna. Moderna's Statement on Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Protocol Update. December 29, 2020. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-statement-statement-mrna-1273-clinical-protocol-update>.
5. Pfizer/BioNTech. Vaccine Transition Option. December 31, 2020. [https://www.covidvaccinestudy.com/participants?utm\\_source=vto&utm\\_medium=vurl&utm\\_campaign=vto&mpt=vurl&fbclid=IwAR015FfX7x5XcQUjV368xnO42NscqP3qpJx9lbaJiFQnaiSKGsURG9bTr7I#vaccine-transition-option](https://www.covidvaccinestudy.com/participants?utm_source=vto&utm_medium=vurl&utm_campaign=vto&mpt=vurl&fbclid=IwAR015FfX7x5XcQUjV368xnO42NscqP3qpJx9lbaJiFQnaiSKGsURG9bTr7I#vaccine-transition-option).
6. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-540. doi:10.1056/NEJMoa2034545
7. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA. Prior SARS-CoV-2 infection is associated

with protection against symptomatic reinfection. J Infect. 2020;S0163-4453(20)30781-7.

doi:10.1016/j.jinf.2020.12.023

8. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(1):80-82.

doi:10.1056/NEJMc2032195

## 新規変異株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性・伝播のしやすさや、すでに感染した者・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複数の SARS-CoV-2 の新規変異株として、特に VOC-202012/01、501Y.V2、501Y.V3 の流行が世界的に懸念されています。これらの新規変異株のワクチン有効性に関連して現在わかっていることをまとめました。

### 1. 英国で最初に検出された VOC-202012/01

VOC-202012/01 は、英国で 2020 年 12 月上旬にロンドンを含むイングランド南東部で COVID-19 患者の急速な増加を認めたことから見つかった変異株であり、2021 年 2 月 9 日時点で、80 か国以上で渡航者等から検出されています(1, 2)。パンデミックの最も初期に認めた武漢株と比較して、抗原性を規定するのに重要と考えられるスパイクタンパクの変異を 9 か所有しています。VOC-202012/01 の最大の懸念点として、感染・伝播性が増加していると考えられていますが、これに最も影響を与えているのは、スパイクタンパクの N501Y 変異であるとされています。

現時点では、VOC-202012/01 のワクチンの有効性への影響は不明な点も多いですが、以下のデータがあります。Oxford University/AstraZeneca のウイルスベクターワクチンは、英国で、実薬群 4,236 人、コントロール群 4,270 人で 2 回目接種後 14 日後以降の発症を比較する第Ⅲ相の臨床試験が行われており、変異株による発症を実薬群で 7 人、プラセボ群で 27 人認めており、暫定的な有効性は野生株に対して 84.1% (95%CI 70.7-91.4)、VOC-202012/01 に対して 74.6% (95%CI 41.6-88.9)でした(3)。ただし、臨床試験結果において、発症患者数は少なく、追跡期間は非常に短いと考えられます。

また、間接的なエビデンスとして、in vitro (試験管内) での評価において、VOC-202012/01 と同じ変異をスパイク蛋白に持つシュードタイプウイルス (スパイクタンパク以外は、SARS-CoV-2 よりも扱いの安全なウイルスに置き換えたウイルス) と、スパイクタンパクに変異をもたないシュードタイプウイルスとを比較すると、Pfizer/BioNTech の mRNA ワクチンで誘導される中和抗体で同等に中和されるという報告と、若干中和されにくいことが示唆される報告とがあります(4, 5)。

## 2. 南アフリカで最初に検出された 501Y.V2

501Y.V2 は、南アフリカ国内で 2020 年 12 月中旬に COVID-19 患者の急速な増加を認められた際に、ウイルスゲノム解析されている検体において、この割合が急増したことから見つかった変異株です (1, 2)。2021 年 2 月 9 日時点で、35 か国以上で渡航者等から検出されています。パンデミックの最も初期に認めた武漢株と比較して、抗原性を規定するのに重要と考えられるスパイク蛋白の変異を 8 か所有しています。英国で検出された VOC-202012/01 と同様の N501Y を認めますが、系統としては進化的関連を認めません。501Y.V2 の最大の懸念点である抗原性の変化に最も影響を与えているのは、スパイクタンパクの E484K 変異であるとされています。

南アフリカにおいて、Oxford University/AstraZeneca のウイルスベクターワクチンの臨床試験を実施しているウィットウォーターズランド大学は、501Y.V2 に対して有効性を示さなかったと発表しました(6)。また、間接的なエビデンスとして、501Y.V2 と同じ変異をスパイクタンパクのレセプター結合部位に持つシュードタイプウイルスが、変異をもたないシュードタイプウイルスと比較して、Pfizer/BioNTech や Moderna/NIAID の mRNA ワクチンで誘導される中和抗体により、若干中和されにくいことが示唆される報告があります(7)。各社は 501Y.V2 のスパイクタンパクをもとにしたブースターワクチンの開発を開始または検討しています (8)。

## 3. ブラジルからの帰国者において日本で最初に検出された 501Y.V3

501Y.V3 は、日本で 2021 年 1 月 2 日にブラジルから到着した渡航者 4 人から最初に検出された新規変異株で、2021 年 2 月 9 日時点で、10 か国以上で渡航者等から検出されています(1, 2, 9)。パンデミックの最も初期に認めた武漢株と比較して、抗原性を規定するのに重要と考えられるスパイクタンパクの変異を 12 か所有しています。感染性の増加が懸念される変異株の VOC-202012/01 や 501Y.V2 と同様に、N501Y 変異を認めるほか、抗原性の変化が懸念される 501Y.V2 と同様に E484K 変異を認めます。現時点では、501Y.V3 のワクチンの有効性への影響に関する直接的なデータはありません。

最新の情報については、国立感染症研究所のウェブサイトで適宜アップデートされるリスクアセスメントをご参照ください。

参考文献 ( 3, 7 は査読前のプレプリント論文 ):

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk Assessment: Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA –first update. January 21, 2021.  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

3. Emary KRW, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). SSRN. doi: 10.2139/ssrn.3779160.
4. Muik A, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science. 2020. doi: 10.1126/science. abg 6105.
5. Collier DA, et al. Impact of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Spike variant on neutralisation potency of sera from individuals vaccinated with Pfizer vaccine BNT162b2. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2021.01.19.21249840.
6. University of Witwatersrand. Oxford Covid-19 vaccine trial results. February 7, 2021.  
<https://www.wits.ac.za/covid19/covid19-news/latest/oxford-covid-19-vaccine-trial-results.html>.
7. Wang Z, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. bioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2021.01.15.426911.
8. Science. Vaccine 2.0: Moderna and other companies plan tweaks that would protect against new coronavirus mutations. January 26, 2021. Vaccine 2.0: Moderna and other companies plan tweaks that would protect against new coronavirus mutations.
9. 国立感染症研究所. ブラジルからの帰国者から検出された新型コロナウイルスの新規変異株について. 2021年1月10日.  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/10107-covid19-33.html>