

令和2年度 希少感染症診断技術研修会
令和2年12月22日（火）



COVID-19ワクチンについて

国立感染症研究所
インフルエンザウイルス研究センター
長谷川秀樹

1

COI 開示

発表者：長谷川秀樹

演題発表に関連し共同研究を行っている企業

- ・ 塩野義製薬株式会社
- ・ UMNファーマ株式会社
- ・ KMバイオロジクス株式会社

2

本日も話すること

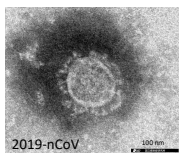
1. COVID-19ワクチン開発について
2. mRNAワクチンの概要と歴史
3. COVID-19におけるmRNAワクチンと臨床試験の結果
4. ウイルスペクターワクチンの概要と歴史
5. COVID-19におけるウイルススペクターワクチンと臨床試験の結果
6. まとめ

3

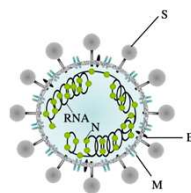
1. COVID-19ワクチン開発について

4

SARS-CoV-2の分類と構造タンパク



Order *Nidovirales*
Family *Coronaviridae*
Subfamily *Orthocoronavirinae*
Genus *Betacoronavirus*



(図1) 2019-nCoVの粒子構造

5

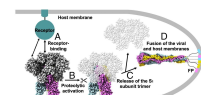
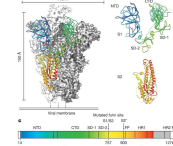
コロナウイルスワクチンの主な標的タンパク

スパイク (s) タンパク

一本のスパイクは三量体
分子番号: 128026 のクラス1の fusion 蛋白

S1: 受容体結合ドメイン

S2: 膜融合ドメイン



Proposed model of coronavirus entry.
Alexandra C. Walls et al. PNAS 2017;114:421157-1162

PNAS

Structure of the HKU1 pre-fusion spike ectodomain
R N Kirshenbar et al. Nature 531, 118-121 (2016) doi:10.1038/nature17200

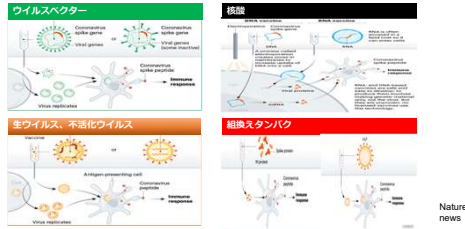
nature

6

5

6

SARS-CoV-2に対して作成されている
主なワクチンの種類



7

SARS-CoV-2に対して作成されている
主なワクチンの種類

ワクチン種類	利点	欠点	他のワクチン例
ウイルスベクター	開発しやすい、論的には安全	理実績乏しい(高齢者、妊婦、小児等含)	(エボラ、遺伝子治療で使用)
核酸ワクチン	開発しやすい、論的には安全	理実績乏しい(高齢者、妊婦、小児等含)	なし
不活化ウイルスワクチン	実績最もあり	ワクチン依存性病態増悪の可能性 アジュバント必要?	インフルエンザなど多くのワクチン
弱毒生ウイルスワクチン	実績あり	安全性の担保が難しく開発困難 生ワクチンは妊婦に原則禁忌	麻疹、風疹、ムンプス、水痘、ポリオ、インフルエンザなど
組換えタンパク	実績あり、比較的安全、比較的製造しやすい	アジュバントが必要なが多い	Hib、B型肝炎、HPV、肺炎球菌、髄膜炎菌

<https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types> 一部改変

8

SARS-CoV-2ワクチン国内での開発

ワクチン候補	社名・研究機関名	開発段階
DNAプラスミドワクチン AG0301-COVID19	大阪大学/アンジェス/タカラバイオ	臨床試験第1/2相
組換えタンパクワクチン	感染研/UMNファーマ 塩野義製薬株式会社	臨床試験第1/2相
mRNAワクチン	東大医科研/第一三共株式会社	Preclinical (最速で2021年3月に臨床試験開始)
全粒子不活化ワクチン	KMバイオロジクス株式会社/東大医科研/感染研/基盤研	Preclinical (2021年早期に臨床試験開始)
ウイルスベクターワクチン	IDファーマ/感染研	Preclinical (最速で2021年3月に臨床試験開始)

9

SARS-CoV2ワクチン開発の課題

- ・類似のコロナウイルス (SARS・MERS)に対するワクチンが存在しない。
- ・適切なワクチン抗原の作製・不活化方法・精製方法が明らかでない。ウイルスの取り扱いがBSL3である。
→ウイルス粒子を大量に増やす施設は限られる。
- ・動物モデルがまだ存在しない。
→ACE2 Tgマウス・カニクイザル等を検討
- ・類似のコロナウイルス (SARS・MERS)ワクチンでワクチン接種後の症状増悪現象が確認されている。
→過去にRSワクチン、デングワクチン等で問題となっている。
- ・ワクチン共通の課題として健康な人に接種するので安全面に最大限の注意が必要。
- ・短期間で大量に安価での供給が必要
→臨床開発(治験を含む)を行う企業へのスムーズな橋渡し

10

COVID-19ワクチン開発に必要な事

- ・ワクチン有効性を示すアッセイ系の確立
- ・ワクチンの有効性・安全性の検証が可能な動物モデル
 - ・ SARS-CoV-2のワクチン免疫においてもSARS-CoVやMERS-CoVと同様のワクチン関連疾患増悪が起こるのか?
 - ・ 再感染後あるいは他のコロナウイルスの感染履歴による肺炎増悪は起こるのか?

11

COVID-19ワクチン開発に必要な事

- ・ワクチン有効性を示すアッセイ系の確立
- ・ワクチンの有効性・安全性の検証が可能な動物モデル
 - ・ SARS-CoV-2のワクチン免疫においてもSARS-CoVやMERS-CoVと同様のワクチン関連疾患増悪が起こるのか?
 - ・ 再感染後あるいは他のコロナウイルスの感染履歴による肺炎増悪は起こるのか?

12

感染研で実施中のSARS-CoV-2感染動物モデル

モデル系	動物種	ウイルス	利点	欠点
非ヒト霊長類	カンファザル	患者由来 分離株	ヒトに最も近い免疫応答・病態像	高価・取り扱い煩雑 大型施設
中・小動物モデル	フェレット	患者由来 分離株	ウイルス排泄量あり ミンクで自然感染例	比較的高価・取り扱い煩雑 大型施設 解剖ツール少ない
	ネコ	患者由来 分離株	ウイルス排泄量あり 自然感染例あり	比較的高価・取り扱い煩雑 大型施設 解剖ツール比較的少ない
	ハムスター	患者由来 分離株	一過性の体重減少 急性肺炎	解剖ツール少ない
マウスモデル	遺伝子改変マウス (CC10-hACE2)	患者由来 分離株	一過性の体重減少 急性肺炎 解剖ツールが整っている	プロモーターの選択によっては肺炎>肺炎
	野生型マウス (BALB/c)	マウス離代株	体重減少、重症化 急性肺炎、肺水腫 解剖ツールが整っている	馴化が必要

2021/1/18 13

13

SARS発症モデルを用いたワクチンの副反応の検討
Iwata-Yoshikawa et al., J Virol, 2014. 88:8597-614

水酸化アルミニウム添加不活化SARS-CoV免疫マウスに認められた感染後の好酸球浸潤

免疫によって個体の免疫がTh2側に傾くと感染後にTh2側の過剰な免疫応答が誘導され肺炎が増悪する可能性がある

2021/1/18 14

14

SARS発症モデルを用いたワクチンの副反応の検討
Iwata-Yoshikawa et al., J Virol, 2014. 88:8597-614

TLRアゴニスト添加ワクチンはSARS-CoV感染後の重症化の防御に必要な免疫を誘導し、肺内の好酸球浸潤も抑制する

アジュバント
バランス良く

2021/1/18 15

15



16

- COVID-19ワクチン開発に関するまとめ
- ・ ワクチン有効性評価のための抗体価測定系の確立
 - ・ ワクチンの有効性・安全性の検証が可能な動物モデル
 → マウス～非ヒト霊長類まで多種多様な動物モデルを確立した。
 使用目的に応じて使い分ける。
 - ・ SARS-CoV-2のワクチン免疫においてもSARS-CoVやMERS-CoVと同様のワクチン関連疾患増悪が起こるのか？
 → 少なくともマウスモデルでは同様の現象が起こりえる事を確認した。
 今後、非ヒト霊長類でも検証予定である。
 臨床試験においては比較的中長期のフォローアップが必要とされる。
 - ・ 再感染後あるいは他のコロナウイルスの感染履歴による肺炎増悪は起こるのか？
 → 現在までのところ、動物モデルにおいて確認されていない。
 臨床現場も含め、今後もデータ収集が必要である。
 - ・ 候補ワクチンの動物モデルによる有効性の評価。
- 2021/1/18 17

17

2. mRNAワクチンの概要と歴史

2021/1/18 18

18

mRNAワクチン

- mRNAワクチンは、脂質ナノ粒子などのキャリア分子にカプセル化された mRNA
- 細胞内まで到達し、細胞内で mRNAが翻訳されて、抗原となるタンパク質が産生される
- ModernaやBioNTechPfizerの開発するmRNAワクチンのmRNAはスパイクタンパクをコードしている

Nature News

19

mRNAワクチンの作用

Wadhwa et al. (2020) Pharmaceutics

20

パンデミック前のmRNAワクチンの臨床試験

Table 3 mRNA 医薬の臨床治験実施例			
開発企業	標的疾患	投与方法	開発段階
感染症 Argos Therapeutics	HIV	皮内投与	フェーズ II
eTheRNA	HIV	鼻腔内投与	フェーズ II
BioNTech	ヒトパピローマウイルス感染症	皮内投与	フェーズ II
CureVac	狂犬病	皮内投与	フェーズ I
Moderna	サイトメガロウイルス感染症	筋注/皮内投与	フェーズ I
Moderna	インフルエンザ (複数のバイプライン)	筋注/皮内投与	フェーズ I
Moderna	ジカ熱	筋注/皮内投与	フェーズ I
Moderna	チクンヅニア熱	筋注/皮内投与	フェーズ I

位高ら (2019)

- 承認されたワクチンはパンデミック前には存在しなかった

21

3. COVID-19におけるmRNAワクチンと臨床試験の結果

22

BioNTech/Pfizer BNT162b2

Polack et al. (2020) NEJM

- BNT162b2 30µg: 膜貫通型のスパイク蛋白全長をコード
- プラセボ対照・単盲検・ランダム化比較試験 (16歳以上)

23

BNT162b2 試験フローチャート

Polack et al. (2020) NEJMを改変

24

BNT162b2 局所の副反応

	18-55歳		56歳以上	
	1回目接種から7日間	2回目接種 (1回目から21日後) から7日間	1回目接種から7日間	2回目接種 (1回目から21日後) から7日間
	実薬 N=2238 n (%)	プラセボ N=2248 n (%)	実薬 N=2045 n (%)	プラセボ N=2053 n (%)
疼痛				
Any	1904 (83.1)	322 (14.0)	1632 (77.8)	245 (11.7)
Mild	1170 (51.1)	308 (13.4)	1039 (49.5)	225 (10.7)
Moderate	710 (31.0)	12 (0.5)	568 (27.1)	20 (1.0)
Severe	24 (1.0)	2 (0.1)	25 (1.2)	0 (0.0)
発赤				
Any	104 (4.5)	26 (1.1)	123 (5.9)	14 (0.7)
Mild	70 (3.1)	16 (0.7)	73 (3.5)	8 (0.4)
Moderate	28 (1.2)	6 (0.3)	40 (1.9)	6 (0.3)
Severe	6 (0.3)	4 (0.2)	10 (0.5)	0 (0.0)
腫脹				
Any	132 (5.8)	11 (0.5)	132 (6.3)	5 (0.2)
Mild	88 (3.8)	3 (0.1)	80 (3.8)	3 (0.1)
Moderate	39 (1.7)	5 (0.2)	45 (2.1)	2 (0.1)
Severe	5 (0.2)	3 (0.1)	7 (0.3)	0 (0.0)

米国FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting (12/10/2020)

25

米国FDAによる副反応グレード

Local Reaction to Injectable Product	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Pain	Does not interfere with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever > 24 hours or interferes with activity	Any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	Emergency room (ER) visit or hospitalization
Tenderness	Mild discomfort to touch	Discomfort with movement	Significant discomfort at rest	ER visit or hospitalization
Erythema/Redness *	2.5 - 5 cm	5.1 - 10 cm	> 10 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Induration/Swelling **	2.5 - 5 cm and does not interfere with activity	5.1 - 10 cm or interferes with activity	> 10 cm or prevents daily activity	Necrosis

* In addition to grading the measured local reaction at the greatest single diameter, the measurement should be recorded as a continuous variable.
** Induration/Swelling should be evaluated and graded using the functional scale as well as the actual measurement.

FDA: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials

26

BNT162b2 全身の副反応

	18-55歳		56歳以上	
	1回目接種から7日間	2回目接種 (1回目から21日後) から7日間	1回目接種から7日間	2回目接種 (1回目から21日後) から7日間
	実薬 N=2238 n (%)	プラセボ N=2248 n (%)	実薬 N=2045 n (%)	プラセボ N=2053 n (%)
発熱				
>38.0°C	85 (3.7)	20 (0.9)	331 (15.8)	10 (0.5)
>38.0°C to 38.4°C	64 (2.8)	10 (0.4)	194 (9.2)	5 (0.2)
>38.4°C to 38.8°C	15 (0.7)	5 (0.2)	110 (5.2)	3 (0.1)
>38.8°C to 40.0°C	6 (0.3)	3 (0.1)	26 (1.2)	2 (0.1)
>40.0°C	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感				
Any	1085 (47.4)	767 (33.4)	1247 (59.4)	479 (22.8)
Mild	591 (25.1)	46 (2.0)	442 (21.1)	248 (11.8)
Moderate	455 (19.9)	289 (12.6)	708 (33.7)	217 (10.3)
Severe	83 (3.4)	11 (0.5)	97 (4.6)	14 (0.7)
頭痛				
Any	350 (14.9)	775 (33.7)	1085 (51.2)	506 (24.1)
Mild	628 (27.4)	505 (22.3)	538 (25.6)	321 (15.3)
Moderate	308 (13.4)	251 (10.9)	480 (22.9)	170 (8.1)
Severe	23 (1.0)	19 (0.8)	67 (3.2)	15 (0.7)
骨痛				
Any	321 (14.0)	146 (6.4)	737 (35.1)	79 (3.8)
Mild	230 (10.0)	111 (4.8)	359 (17.1)	66 (3.1)
Moderate	82 (3.6)	33 (1.4)	333 (15.8)	14 (0.7)
Severe	9 (0.4)	2 (0.1)	45 (2.1)	0 (0.0)

米国FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting (12/10/2020)

27

米国FDAによる副反応グレード

Systemic (General)	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Nausea/vomiting	No interference with activity or 1 - 2 episodes/24 hours	Some interference with activity or > 2 episodes/24 hours	Prevents daily activity, requires outpatient IV hydration	ER visit or hospitalization for hypotensive shock
Diarrhea	2 - 3 loose stools or < 400 gms/24 hours	4 - 5 stools or 400 - 800 gms/24 hours	6 or more watery stools or > 800 gms/24 hours or requires outpatient IV hydration	ER visit or hospitalization
Headache	No interference with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever > 24 hours or some interference with activity	Significant, any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Fatigue	No interference with activity	Some interference with activity	Significant, prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Myalgia	No interference with activity	Some interference with activity	Significant, prevents daily activity	ER visit or hospitalization
Fever (°C) **	38.0 - 38.4	38.5 - 38.9	39.0 - 40	> 40
Illness or clinical adverse event (as defined according to applicable regulations)	No interference with activity	Some interference with activity, use of outpatient medical intervention	Prevents daily activity and requires medical intervention	ER visit or hospitalization

FDA: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials

28

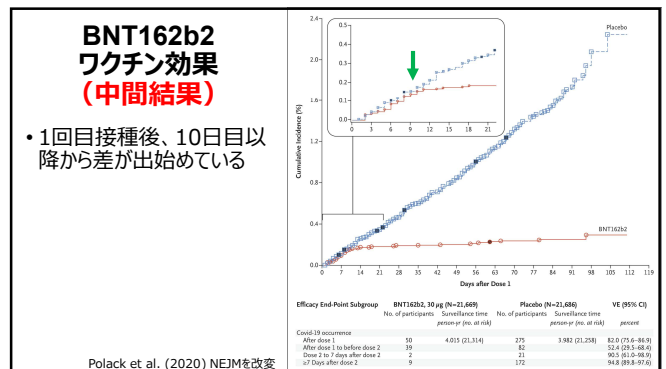
BNT162b2 ワクチン効果 (中間結果)

Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*

Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% Credible Interval)†	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%)‡
	No. of Cases	Surveillance Time (n)†	No. of Cases	Surveillance Time (n)†		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	8	2,214 (1,741)	162	2,222 (1,511)	95.0 (90.3-97.6)	>0.9999
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	9	2,332 (1,859)	169	2,345 (1,808)	94.6 (89.9-97.3)	>0.9999

Polack et al. (2020) NEJMを改変

29



30

ウイルスベクターワクチン (アデノウイルスベクターワクチンに フォーカスして)

31

4. ウイルスベクターワクチンの 概要と歴史

32

ウイルスベクターワクチン

- ヒトに対して無毒性または弱毒性のウイルスベクターに目的の抗原をコードする遺伝子を組み込んだ組換えウイルスを使用
- 複製可能または複製不可能のものがある
 - 複製不可能なものは複製に関連する遺伝子をウイルスゲノムからノックアウトしている

VIRAL-VECTOR VACCINES

Replicating viral vector (such as weakened measles)
The newly approved Ebola vaccine is an example of a viral-vector vaccine that replicates within cells. Such vaccines tend to be safe and provoke a strong immune response. Existing immunity to the vector could blunt the vaccine's effectiveness, however.

Non-replicating viral vector (such as adenovirus)
No licensed vaccines use this method, but they have a long history in gene therapy. Boosters which can be needed to induce long-lasting immunity. US-based drug giant Johnson & Johnson is working on this approach.

© 2017 Nature News

33

チンパンジーアデノウイルス (ChAd) ベクターワクチン が作成されている感染症と進捗状況

Table 5. Status of chimpanzee adenovirus vector (ChAd) vaccine development for a range of outbreak pathogens at the Jenner Institute, University of Oxford (as May 2017). The genetic background for all vectors is ChAdOx1 (a species E modified chimpanzee adenovirus based on isolate Y25).²⁷ Antigens are inserted at the E1 locus via Gateway[®] recombination. For preclinical immunogenicity testing, mice typically receive a single-dose of 10⁸ infectious units (intramuscular).

Pathogen	ChAd construct made	Immunogenicity demonstrated in mice	Neutralising antibody activity demonstrated	Animal efficacy demonstrated	GMP production funded	Phase I/II evaluation commenced
Pandemic Influenza virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rift Valley Fever virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MERS CoV	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zika virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Chikungunya virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Crimean Congo Haemorrhagic Fever virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lassa virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zaire ebolavirus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sudan ebolavirus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zaire + Sudan ebolavirus + Marburg	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Yersinia pestis	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Nipah Virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SARS CoV	✓	✓	✓	✓	✓	✓

GMP, good-manufacturing practice.

Ewer et al. (2017)

34

5. COVID-19におけるウイルスベクターワクチンと 臨床試験の結果

35

Oxford/AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 の臨床試験

- MenACWY対照・単/2重盲検・ランダム化比較試験 (18歳以上)
- すでに各国で承認されている髄膜炎菌ワクチン (MenACWY) を対照群として使用している (A, C, Y, W-135群の莢膜多糖体抗原を各種蛋白に結合した製剤 (ウイルスベクターワクチンではない))

36

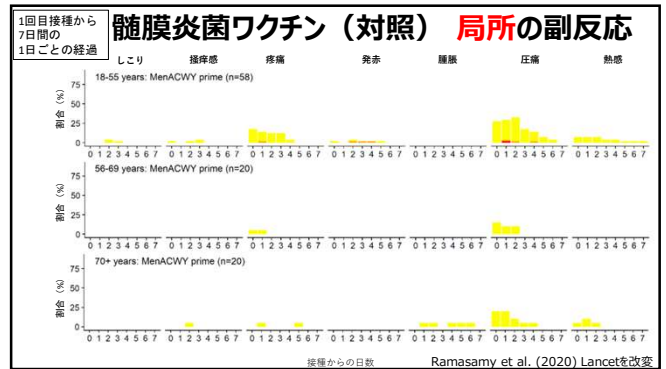
ChAdOx1 nCoV-19 : 2群の属性

	COV002 (UK, 10/20, N=2743)		COV002 (UK, 10/20, N=4387)		COV003 (Brazil, all 10/20, N=4018)	
	ChAdOx1 nCoV-19 (n=2361)	MenACWY (n=382)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=3727)	MenACWY (n=660)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=3952)	MenACWY plus saline (n=1066)
Age, years						
18-59	1357 (100.0%)	1324 (100.0%)	1373 (79.9%)	1332 (20.1%)	1343 (83.3%)	1821 (80.5%)
60-69	0	0	285 (16.3%)	1393 (21.3%)	299 (19.3%)	381 (19.2%)
≥70	0	0	213 (12.8%)	215 (3.6%)	118 (7.4%)	51 (2.3%)
Sex						
Female	886 (16.4%)	827 (67.5%)	1378 (68.0%)	1437 (21.0%)	1361 (85.3%)	1058 (47.7%)
Male	471 (13.6%)	447 (37.5%)	593 (42.0%)	593 (9.0%)	802 (50.7%)	863 (42.3%)
Body height	25.2 (22.8-28.7)	25.3 (22.7-28.8)	25.4 (22.9-28.7)	25.5 (22.9-29.1)	25.4 (22.8-29.1)	25.4 (23.1-29.6)
Ethnicity						
White	132 (10.2%)	1278 (93.9%)	213 (12.8%)	214 (3.6%)	137 (8.8%)	1366 (61.3%)
Black	4 (0.4%)	1 (0.1%)	17 (1.0%)	14 (0.2%)	28 (1.8%)	28 (1.4%)
Asian	26 (2.0%)	58 (4.3%)	137 (8.0%)	138 (2.3%)	54 (3.4%)	53 (2.6%)
Mixed	19 (1.4%)	22 (1.6%)	48 (3.0%)	42 (0.7%)	40 (2.6%)	38 (1.8%)
Other	9 (0.7%)	12 (0.9%)	21 (1.3%)	21 (0.3%)	12 (0.8%)	10 (0.5%)
Health and social care setting	1238 (90.4%)	1213 (91.7%)	1441 (86.4%)	1513 (23.0%)	1813 (89.9%)	1775 (81.7%)
Comorbidities						
Cardiovascular disease	354 (2.6%)	52 (4.3%)	264 (15.6%)	268 (4.0%)	271 (1.7%)	244 (11.3%)
Respiratory disease	338 (24.6%)	176 (14.8%)	285 (16.4%)	188 (2.8%)	265 (16.8%)	202 (9.4%)
Diabetes	18 (1.3%)	15 (1.1%)	58 (3.4%)	60 (0.9%)	59 (3.7%)	60 (2.9%)

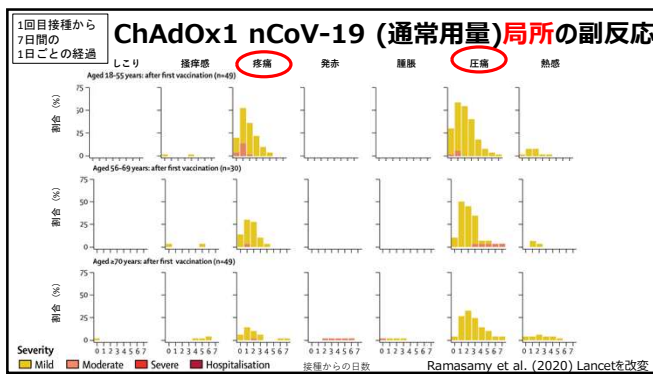
Data are n (%), median (IQR). The primary efficacy population (COV002 and COV003) includes randomly assigned participants who were seronegative at baseline and received COV002 or COV003 in the corresponding control group, who were included in study from day 14 after the second dose without having had previously serologically confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. In addition, for groups in COV002, only efficacy groups 1a, groups 4, 5, and 10 are included. COV002-low dose primary plus standard dose boost. COV003-low standard dose vaccine plus MenACWY conjugate vaccine group A. MenACWY conjugate vaccine 100 µg, 0.5 mL, 1 dose.

Voysey et al. (2020) Lancetを改変

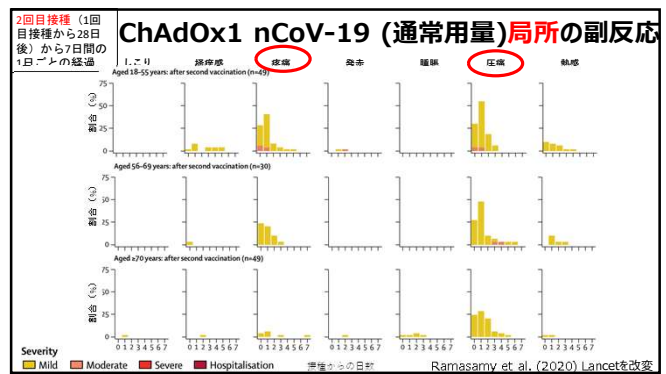
37



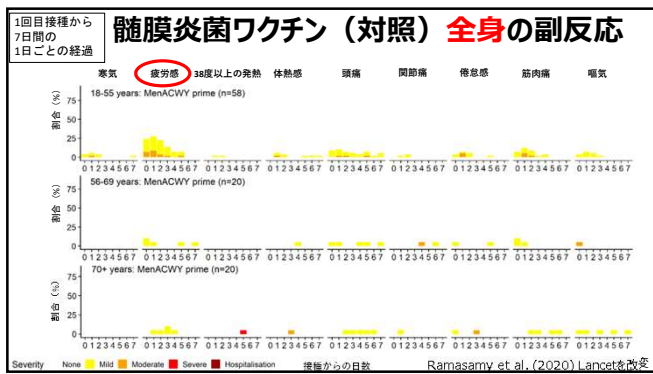
38



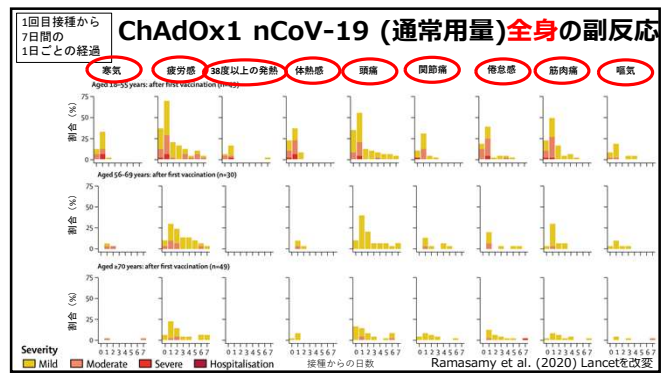
39



40



41



42

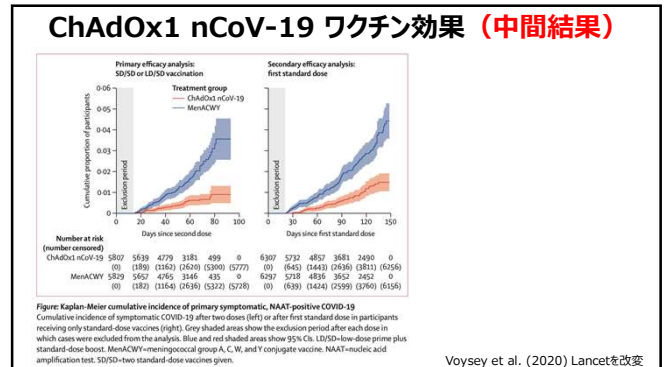
ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン効果 (中間結果)

	ChAdOx1 nCoV-19		Control		Vaccine efficacy (%)
	n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	
All (SD/SD and 1SD/SD)	131	303(87 (0.5%))	441	1248 (2.8%)	70.4% (54.1 to 80.6)†
COVID-19 cases	86	18(13.4 (0.5%))	68(804 (11.7%))	1467 (12.4 (0.4%))	73.5% (55.1 to 84.2)
SD/SD recipients	33	3(15.0 (0.2%))	30(370 (10.3%))	1092 (7.7 (0.9%))	80.0% (67.4 to 87.0)†
1SD/SD recipients	53	15(28.3 (0.6%))	38(434 (12.2%))	1475 (10.7 (0.7%))	69.2% (58.1 to 78.0)
COVID-19 (break all 1SD/SD)	45	10(22.2 (0.6%))	37(70 (19.7%))	1570 (16.7%)	64.2% (50.1 to 75.0)
All 1SD/SD recipients	58	27(46.6 (0.5%))	71(446 (14.2%))	1488 (13.2 (0.9%))	52.1% (40.8 to 79.4)
Other non-primary symptomatic COVID-19 cases‡	58	10(20.0 (0.5%))	10(148 (9.9%))	183 (2.0 (0.2%))	86.4% (76.8 to 91.0)
Any asymptomatic COVID-19 cases‡	149	37(87 (0.6%))	113(819 (11.9%))	1655 (2.0 (0.2%))	67.3% (52.3 to 77.0)
Asymptomatic or symptoms unknown (SD/SD)	69	29(32.0 (0.9%))	69 (105 (6.7%))	460 (15.2 (3.8%))	77.3% (62.3 to 84.9)
1SD/SD recipients	34	21(32.0 (0.6%))	41 (61 (7.8%))	100 (6.6 (7.8%))	58.9% (40.6 to 80.0)
SD/SD recipients	45	22(22.0 (0.5%))	28(222 (11.4%))	919 (20.4 (0.8%))	3.8% (-2.4 to 46.3)
Any NAAT positive result	211	68(32.2 (1.2%))	390(148 (3.8%))	1016 (10.2 (2.0%))	50.0% (40.1 to 64.0)

Vaccine efficacy was calculated from the relative hazard model. The primary efficacy population (1SD/SD and SD/SD) includes individuals assigned to either vaccine who were seronegative at baseline and received 1SD/SD or SD/SD or were in a corresponding control group, and remained in study more than 14 days after their second dose without having had a previous serologically confirmed SARS-CoV-2 infection. In addition, for groups 1SD/SD, only efficacy population groups A, B, and Y are included. SARS-CoV-2 were with respiratory symptoms consistent with COVID-19 after primary plus standard dose boost. 1SD/SD=low-dose prime plus standard dose boost. SD/SD=low-dose prime plus standard dose boost. NAAT=nucleic acid amplification test. *P < 0.05 unless indicated otherwise. †95% CI used for primary analysis. Vaccine efficacy calculated from randomised clinical trial model that was not adjusted for age. All other models included an adjustment for age. ‡P value for interaction term comparing 1SD/SD with SD/SD is p=0.005. †§§ Other non-primary symptomatic COVID-19 cases include cases who have symptoms of COVID-19 but have not been confirmed by NAAT. †§§ Other non-primary symptomatic COVID-19 cases include cases who have symptoms of COVID-19 but have not been confirmed by NAAT. †§§ Other non-primary symptomatic COVID-19 cases include cases who have symptoms of COVID-19 but have not been confirmed by NAAT. †§§ Other non-primary symptomatic COVID-19 cases include cases who have symptoms of COVID-19 but have not been confirmed by NAAT.

Voysey et al. (2020) Lancetを改変

43



44

6. まとめと今後について

45

- ### 新しいプラットフォームのワクチンへの理解
- ワクチンの副反応と効果 (中間報告) についてお話した
 - 提示したワクチンは程度は違えど短期的には有効である可能性が高い (100%ではない)
 - 安全性については、直後 (1週間以内)、短期 (3ヶ月以内)、長期 (それ以降) とそれぞれにおける副反応の機序は異なるため、分けて考える必要がある
 - 長期的に、免疫が減衰してきたときにdisease enhancementが起こる可能性についてはいずれも不明
 - 先行するワクチンの臨床試験については、盲検解除される可能性が懸念されており、長期的な安全性と有効性についてはデータが得られない可能性がある

46

- ### 新しいプラットフォームのワクチンへの理解
- 当局が安全かつ有効と認めたものは導入されることとなるが、その時点ではワクチンの性質がすべて明らかになっているとは限らない
 - 市販後調査で重大な副反応を認める可能性はある
 - 欧米ではあくまでも緊急使用許可であり、正式承認ではない
 - 欧米の市販後調査での副反応のデータが待たれる
 - 医療や公衆衛生に従事する者は新しいプラットフォームのワクチンについて、適切に理解し、接種に向けた準備をすべきである
 - 筋肉注射、副反応による欠勤の可能性の考慮 (段階的接種など)
- 単に安全性に懸念がある、という漠然とした理解ではなく、各ワクチンでどのような副反応がどのような頻度で起こるかを事前に被接種者に伝え、同意の上で接種する「リスクコミュニケーション」が重要である

47

謝辞

(敬称略)

国立感染症研究所
 COVID-19病理解析チーム
 COVID-19 動物モデル開発チーム

感染制御部
 永田代、岩田奈織子、相内 暁、佐野 秀、志和 希、新堀雄士、鈴木忠樹
 インフルエンザウイルス研究センター
 浅沼秀樹、渡邊真治、白倉雅之、岸田典子、有田知子、鈴木康司、長谷川秀樹
 安全管理管理課
 網 康至、須崎百合子、原田俊彦、河合康弘
 エイズ研究センター
 新村拓也、山本 浩之、石井洋、中村慧、関谷由里、西澤雅子、俣野智明
 観光学部
 朴ワンスル、宇田晶彦、前田 健

国立国際医療センター研究所 岡村匡史
 京都大学 ウイルス・再生医学科学研究所 橋口孝夫

UMN ファーマ株式会社、塩野義製薬株式会社
 KMバイオロジクス株式会社

2021/1/18 45

48