



編集元
Team CO-U-ME
毎月1日発行

こうめちゃんがお届けします。
—つなげる つながる 医療の輪!!—

薬剤部 DI ファーマ^{シー}紙 No. 114

第114号

R3年2月号



DI ファーマ紙 No.114

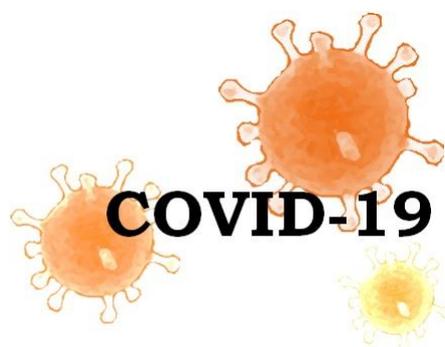
医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますようお願い致します。

TOPICS

新型コロナウイルスワクチンのお話

【はじめに】

終息の気配が見えない新型コロナウイルス感染ですが、やっと、英国や米国においてワクチン接種も始まりだし、これが終息につながることを期待したいところです。そして日本においても早期のワクチン接種に向けて、国と製薬会社が協力し真剣に開発に取り組んでいるところです。そこで、皆さんが気になるCOVID-19 ワクチンの日本における開発状況と開発中の各ワクチンの特徴について紹介したいと思います。



【ワクチンとは】

病気の原因となる病原体（細菌やウイルスなど）が体の中に入ると病気になったり、ひどい場合は死ぬこともあります。しかし、人の体には一度入った病原体が再び体の中に入っても病気にならない、もしくは病気になっても重症化しないようにするしくみがあります。このしくみを（獲得）免疫と言います（図1）。ワクチンはこのしくみを利用し、病原体の毒性を弱めたものや無毒化したものを体の中に入れ、通常の感染のようにその病気を発症させるわけではなく、比較的安全な状態で「免疫」を作り出すものです。

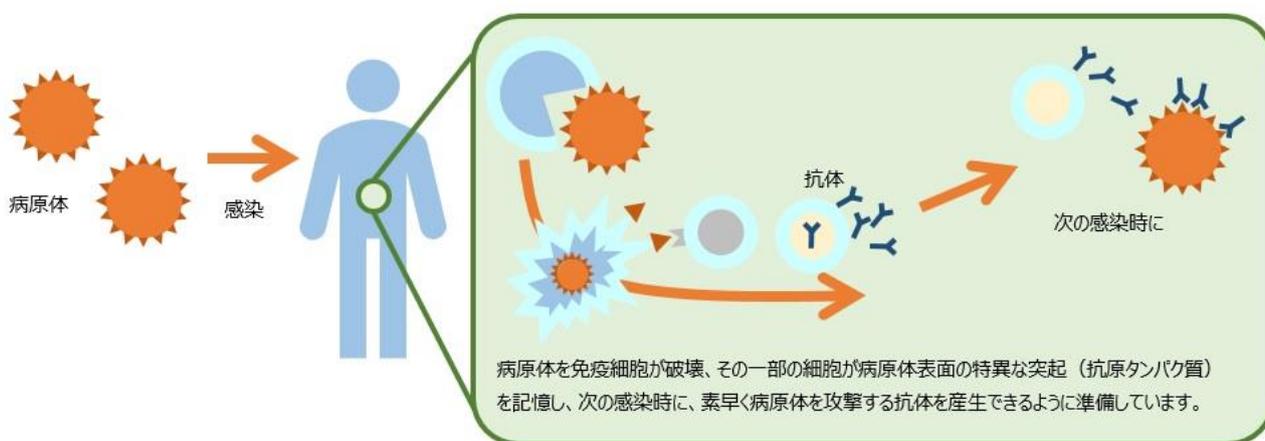


図1 獲得免疫

【ワクチンの開発状況】

現在、開発が進められている新型コロナウイルスワクチンを表2、3に示します。その中でも開発の先頭を走っているのは、先進的ワクチンのメッセンジャーRNA（mRNA）ワクチンやウイルスベクターワクチンです。もちろん、これまでに製造実績のある不活化ワクチンや組み換えタンパク質ワクチンについても着々と開発が進んできています。ここではそれぞれのワクチンの特徴を紹介していきます。

表1 開発が進められている新型コロナワクチンの種類とその特徴

		メリット	デメリット	実用化例
ウイルスやウイルスのタンパクを注射（従来型）	不活化ワクチン	実績がある。	開発に時間がかかる。	インフルエンザワクチン 日本脳炎ワクチン等
	組み換えタンパク質ワクチン	抗原そのものを投与するので、最も免疫が付きやすいと考えられる。	不活化ワクチンではウイルス自体を扱う必要がある。	B型肝炎ワクチン 帯状疱疹ワクチン等
ウイルスの遺伝情報を注射	mRNAワクチン	開発への着手が早い。	実績が乏しい（免疫が付きにくい可能性。）	承認・実用化されたものはない
	DNAワクチン	ウイルスの遺伝情報のみで開発できるため、ウイルス自体を扱う必要がない。	※ウイルスベクターワクチンでは、ワクチン自体に免疫ができ、2度目の投与で効果が出ない可能性。	※臨床試験での投与された実績はあり 例：エボラ出血熱
	ウイルスベクターワクチン			

※新型コロナウイルス感染症対策分科会（第1回）資料（令和2年7月6日）改変

表2 コロナワクチン開発の進捗状況（国内開発）＜主なもの＞

開発元	種類	進捗状況
塩野義製薬 感染症研 UMNファーマ	組換えタンパクワクチン	第I/II相試験を開始（2020年12月）
第一三共 東大医科研	mRNAワクチン	動物を用いた試験で、新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認 最短で2021年3月から臨床試験開始の意向。
アンジェス 阪大 タカラバイオ	DNAワクチン	第I/II相試験を開始（大阪市立大、大阪大） 第II/III相試験を開始（東京・大阪の8施設） 大規模第III相試験を2021年内に開始の意向。
KMバイオロジクス 東大医科研 感染症研 / 基盤研	不活化ワクチン	動物を用いた試験で、新型コロナウイルスに対する抗体価の上昇を確認 最短で2021年1月から臨床試験開始の意向。
IDファーマ 感染症研	ウイルスベクターワクチン	動物を用いた有効性評価を実施中 最短で2021年3月から臨床試験開始の意向。

※厚生労働省HP「新型コロナウイルス感染症のワクチンについて」令和2年12月24日更新から一部改変

表3 コロナワクチン開発の進捗状況（海外開発）＜主なもの＞

開発元	種類	(開発) 状況
ファイザー	mRNAワクチン	国内治験を2020年10月から実施中。 2020/12/18に国内で承認申請。 2020年7月から米などで第Ⅲ相試験（4.4万人規模）を実施中。 英・米・EUなどで接種開始。
アストラゼネカ オックスフォード大	ウイルスベクターワクチン	国内治験を2020年8月下旬から実施中。 2020年5月から英で第Ⅱ/Ⅲ相試験の実施中。 2020年6月から伯で第Ⅲ相試験（1万人規模）を実施中。 2020年8月から米で第Ⅲ相試験（4万人規模）を実施中。 英で接種開始。
モデルナ	mRNAワクチン	国内治験を2021年1月から実施予定。 2020年7月から米で第Ⅲ相試験（3万人規模）を実施中。 米で接種開始。
ジョンソン&ジョンソン (ヤンセン)	ウイルスベクターワクチン	国内治験を2020年9月から実施中。 2020年9月から米などで第Ⅲ相試験（6万人規模）を実施中。 2020年11月から英などで第Ⅲ相試験（3万人規模）を実施中。
サノフィ	組換えタンパクワクチン mRNAワクチン	組換えタンパクワクチンでは、2020年9月から米で第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施中。 2021年2月に第Ⅱb相試験開始を目指す。 mRNAワクチンでは、2021年第1四半期に第Ⅰ/Ⅱ相試験開始を目指す。
ノババックス社	組換えタンパクワクチン	国内治験実施準備中。 2020年9月から英で第Ⅲ相試験（1.5万人規模）を実施中。 2020年12月から米などで第Ⅲ相試験（3万人規模）を実施中。

※厚生労働省HP「新型コロナウイルス感染症のワクチンについて」令和3年1月12日更新から一部改変

(1) 不活化ワクチン

不活化ワクチンとは、培養して増やした病原体を加熱やホルマリン処理、紫外線照射などにより、その病原性を無くしたものを投与し「免疫」を誘導するワクチンです。そのため、不活化ワクチンは生ワクチンのように接種後、体内で増えることがなく、安全性が高いと言えますが、生ワクチンと比較すると「免疫」を高める効果は弱く、複数回の接種やワクチンの効果を高めるアジュバンドと呼ばれる添加剤を加える必要があります。日本においてはKMバイオロジクス/東大医科研/感染研/基盤研が開発を進めており、近々、臨床試験も開始する予定です。

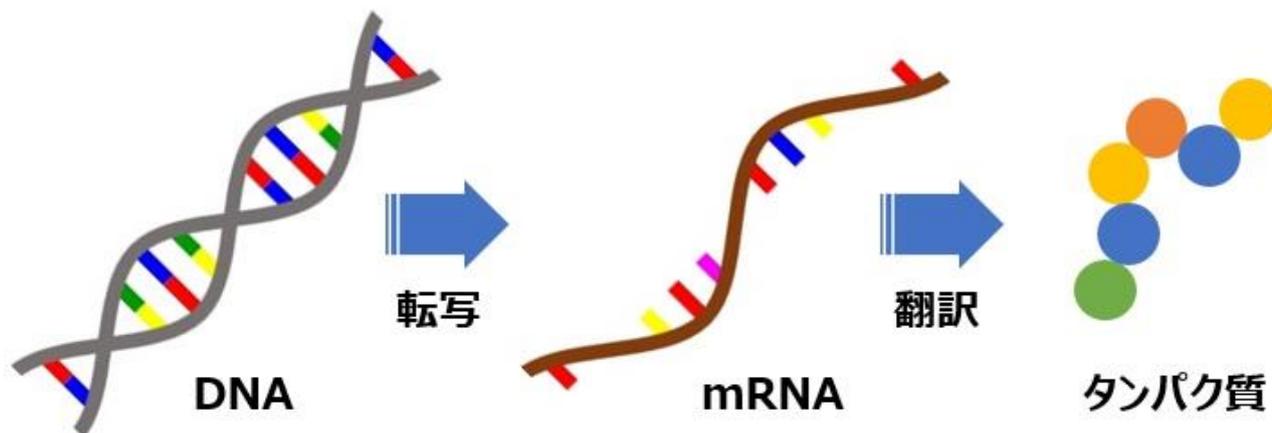
(2) 組み換えタンパク質ワクチン

組み換えタンパク質ワクチンとは、ウイルスの構成成分である抗原タンパク質（免疫細胞の標的となる物質：新型コロナウイルスがヒトの細胞に侵入する時にヒトの細胞と結合する部位のタンパク質）を培養細胞や酵母を使って生成し、このタンパク質を投与し「免疫」を誘導するワクチンです。不活化ワクチンと比べるとウイルスそのものを投与しない分、副反応が起こりにくいというメリットはありますが、こちらも効果を高めるために複数回の接種やアジュバンドの添加が必要になります。日本においては塩野義製薬/感染研/UMNファーマが開発を進めており、臨床試験も開始されています。

(3) メッセンジャーRNA ワクチン

mRNA ワクチンとは、抗原タンパク質を作る情報を持った mRNA を投与することにより、図2で示す体の中でタンパク質を作り出す仕組みを利用し、「免疫」を誘導するワクチンです。mRNA

ワクチンは従来型のワクチンと違いウイルス自体を入手しなくても、ウイルス遺伝情報だけで製造が可能のため、短期間で大量に製造可能というメリットがあります。ただ、RNA 自体が体内や環境中の RNA 分解酵素により簡単に破壊されるため、RNA を安定化させる製薬技術やマイナス 70℃、20℃といった超低温での保管が必要になります。英国や米国で接種が始まったファイザーやモデルナのワクチンがまさにこの mRNA ワクチンになります。



※mRNAワクチンやDNAワクチンの場合は、生成されるタンパク質の一部がウイルスと判断する材料（抗原）となる。

図2 体の中でタンパク質が作られる過程

(4) DNA ワクチン

DNA ワクチンとは、mRNA ワクチン同様に抗原タンパク質を作る情報を持った環状（プラスミド）DNA を投与し、それ自体がアジュバントとして「免疫」を誘導するだけでなく、図 2 で示すように体の中で mRNA に転写され、そして抗原タンパク質を作り出すことにより「免疫」を誘導するワクチンです。DNA ワクチンのメリットは、プラスミド DNA を大腸菌内に入れて、大腸菌を増殖させることで、大量に安価で短期間に製造できる点や mRNA ワクチンと比較して物質として安定という点が挙げられます。一方で、DNA ワクチン特有の潜在的な大きなリスクとして、人の遺伝情報（DNA）の中に不要な遺伝情報が挿入され残存する可能性があることが挙げられます。日本においては DNA ワクチン特有の潜在的リスクを克服した DNA ワクチンをアンジェス/大阪大/タカラバイオが開発を進めており、臨床試験も開始されています。

(5) ウイルスベクターワクチン

先に紹介した mRNA ワクチンや DNA ワクチンの開発上の問題点は、効率よく遺伝情報が細胞内に取り込まれず、結果的に「免疫」を誘導する抗原タンパク質の発現が弱いことが挙げられます。そこで、ウイルスベクターワクチンでは、遺伝情報を効率よく細胞内に運ぶために、ウイルスの強い感染能力を利用し、ヒトに対して病原性のない、または弱毒性のウイルスをベクター（運び手）にして、抗原タンパク質の遺伝情報を効率よく細胞内に挿入させようと考えたものです（図 3）。ベクターとしては、感染力の強いアデノウイルスやレトロウイルスから病原性を無くしたものなどがよく用いられます。一方で、ウイルスベクターワクチンは一般的に 1 回の接種でウイルスベクターに対する抗体（図 1 参照）ができるために、2 回目の接種が難しいと考えられています。しかし、英国で接種が始まったアストラゼネカ/オックスフォード大が開発したワクチンは 2 回投与についても評価しています。

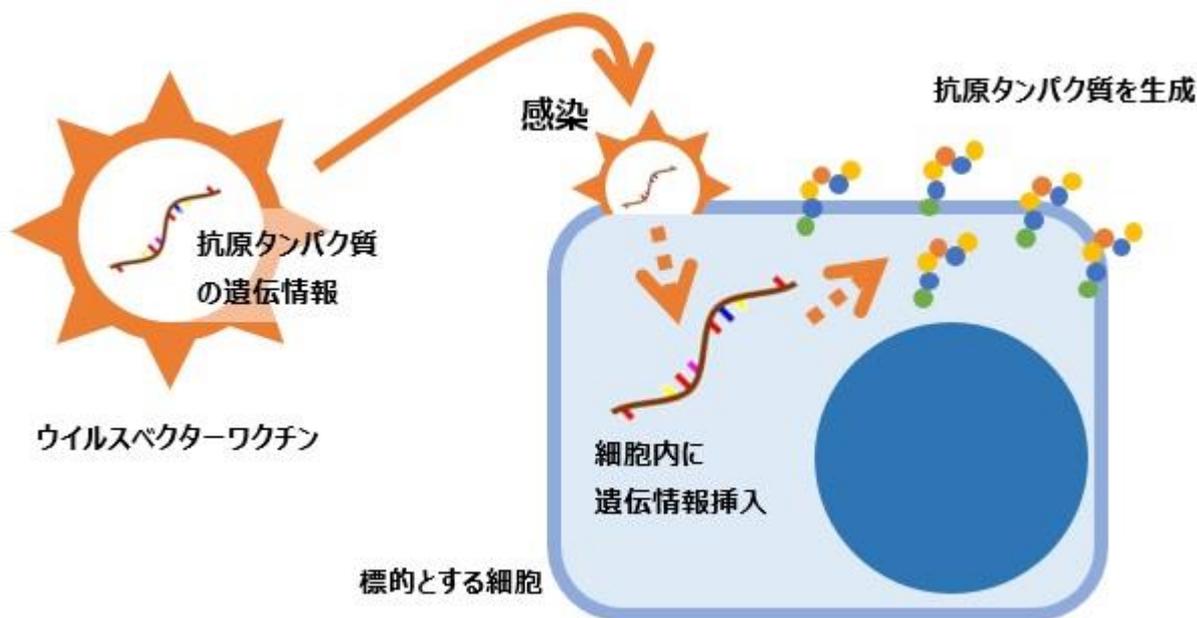


図3 ウイルスベクターワクチンによる抗原タンパク質が作られる過程

【ワクチンの有効性】

期待される COVID-19 ワクチンが続々と開発されていますが、ワクチンも他のお薬と同様に接種することにより好ましくない反応（副反応）を起こす場合があります。そのため、ワクチン接種には病

$$\text{ワクチンの発症予防効果 (有効率)} = \frac{\text{ワクチン接種 無し における感染割合} - \text{ワクチン接種 有り における感染割合}}{\text{ワクチン接種 無し における感染割合}} \times 100\%$$

図4 ワクチン有効性評価

気を予防できる利益が副反応という不利益を上回る必要があります。ただ、現在開発中のどの COVID-19 ワクチンも有効性や安全性の評価を数千人から数万人規模でしか行っていないため、頻度の低い副反応を把握できていない可能性があります。また、評価している期間も 100~150 日間と短期間であるため、免疫がどの程度持続するか評価できていないことも注意しなければなりません。さらに、表 4 のアジア系の割合が示すように、日本人を含むアジア系人種の臨床試験データが非常に少なく、有効性に人種による差がある可能性も頭に入れておく必要があります。

昨年末、「ファイザーの COVID-19 ワクチンの有効率が 95%」とメディアでかなり取り上げられ、これを聞いた多くの方が「このワクチンは 95%の人に効いて、5%の人に効かない」という意味で受け取り、慌てて、多くの医学専門家が「有効率 95%」の意味についてメディアを通して説明した光景がまだ記憶に新しいところだと思います。そこで改めてワクチンの効果（有効性）の評価方法について紹介します。ワクチンの有効性を評価するルールは国が定めたガイドライン⁵⁾で決まっています。それは図 4 の式で表されるように、「ワクチンを接種していないグループが感染する割合」と「ワクチンを接種したグループが感染する割合」を比較し、その低下する割合で評価するということです。すなわち「有効率 95%」と言うのは「接種していない人の発症率よりも接種した人の発症率のほうが 95%少ない」という意味ということになります。

実際に、表4のファイザーの例で計算してみると、接種した人の感染割合は0.04%、接種していない人の感染割合は0.87%、図4の式に当てはめると $(0.87-0.04)/0.87 \times 100 = \text{有効率} 95\%$ ということになります。

話しは戻りますが、この「有効率 95%」がどの程度のインパクトであったかと言うと、2015/16年シーズンの不活化インフルエンザワクチンの有効率が52.9%（65歳未満の成人）と報告されていますので⁶⁾、予想以上のインパクトであったと言えます。

表4 COVID-19ワクチンの臨床試験における有効率

企業	種類	年齢	接種用量	発症者数/接種者数 (%)		有効率%	臨床試験に参加したアジア系の割合
				接種群	非接種群		
ファイザー	mRNA	16歳以上	30 µg (0.3 mL) 2回 (21 日間隔)	8 / 18,198 (0.04%)	160 / 18,325 (0.87%)	95.0%	4.2%
モデルナ	mRNA	18歳以上	100 µg (0.5 mL) 2回 (28 日間隔)	5 / 13,934 (0.04%)	90 / 13,883 (0.65%)	94.5%	4.4%
			1回目 低用量 2回目 標準用量 (28 日間隔)	3 / 1,367 (0.2%)	30 / 1,374 (2.2%)	90.0%	
アストラゼネカ	ウイルスベクター	18歳以上	1回目 標準用量 2回目 標準用量 (28 日間隔)	27 / 4,440 (0.6%)	71 / 4,455 (1.6%)	62.1%	2.6~5.8%

※COVID-19 ワクチンに関する提言（第1版）から引用（一部改変）

【ワクチンの安全性】

ワクチンの副反応とは、ワクチン自体によって起こる健康上の不利益のことですが、これまでに使われてきたワクチンで副反応が無いものはありません。どのようなワクチンでも接種部位の腫脹や疼痛などの局所反応が必ずみられています。また、発熱や倦怠感などの全身症状も一過性にみられています。加えて、ごくまれに、接種直後のアナフィラキシーショックなどの重篤な健康被害も発生しています。当然、COVID-19 ワクチンも同様で、かつ、人では初めての試みになりますので、どのような副反応がどのくらい起こるのか十分な情報が無い状況と言えます。そのため、接種を受ける私たちは、接種後の体調変化に十分に注意することが最も重要となってきます。加えて、ワクチンの短期的な安全性情報として臨床試験の有害事象データは参考になりますので、積極的に情報を得ておくことも大切です。そこで、接種が開始された3社のCOVID-19 ワクチンの公表されている臨床試験の有害事象データをまとめたものを表5、6に示します。

ファイザーやモデルナが開発したmRNA ワクチンでは特に疼痛の頻度が高く、その頻度は70~80%です。なお、私たちがよく知る不活化インフルエンザワクチンの疼痛頻度は、添付文書の記載から見ると注射部位疼痛35~50%⁷⁾となっています。これと比較するとmRNA ワクチンの疼痛頻度が非常に高いことがわかります。また、発熱に関しては1回目の接種ではほとんど見られていませんが、2回目の接種では10~17%に見られ、非接種群ではほとんど見られていないことから、特徴的な副反応と思われるので注意が必要です。その他にも全身反応として倦怠感、頭痛、寒気、嘔吐・嘔気、筋肉痛の有害事象が多く見られており、いずれも2回目の接種で頻度が上がる傾向にあります。一方、アストラゼネカが開発したウイルスベクターワクチンについては、得られ

た情報からでは非接種群との比較はできませんが、全身反応の有害事象がmRNA ワクチンより高い傾向が見られることが特徴として挙げられます。いずれにしても、有効性同様にアジア系人種の割合が少ないため、人種による副反応の違いも頭に入れておく必要があります。

既に英国や米国では多くの方が COVID-19 ワクチンの接種を受けています。それ故に、貴重な有害事象や副反応の情報が日々集積されていきます。そして、重大なものはメディアを通してすぐに私たちの耳に入る状況にもなっています。このような状況下において気を付けることは、重篤な副反応の報道で挙げられるその事象名のインパクトの強さから、無駄に不安を募らせることです。私たちは得られた重篤な副反応の情報を冷静に COVID-19 のリスクとこの副反応のリスクはどちらが高いのか客観視する必要があります。例えば、ワクチン接種後に死亡が報告された場合、COVID-19 で死亡する確率とワクチン接種後の死亡の確率を比較し評価する必要があります。

表5 mRNAワクチンの臨床試験における有害事象頻度

ワクチン		ファイザー BNT162B2				モデルナ MRNA-1273			
種類		mRNA				mRNA			
年齢群 (歳)		16~55		56~		18~64		65~	
接種回数		1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目
局所反応	疼痛	83% (14%)	78% (12%)	71%(9%)	66% (8%)	86.9% (19.1%)	90.1% (18.8%)	74.0% (12.8%)	83.4% (11.9%)
	発赤	5% (1%)	6% (1%)	5% (1%)	7% (1%)	3.0% (0.4%)	9.0% (0.4%)	2.3% (0.5%)	7.4% (0.4%)
	腫脹	6% (0%)	6% (0%)	7% (1%)	7% (1%)	6.7% (0.3%)	12.6% (0.3%)	4.4% (0.5%)	10.8% (0.4%)
全身反応	発熱 ≥38℃	4% (1%)	16% (0%)	1% (0%)	11% (0%)	0.9% (0.3%)	17.4% (0.4%)	0.3% (0.2%)	10.2% (0.1%)
	倦怠感	47% (33%)	59% (23%)	34% (23%)	51% (17%)	38.5% (28.8%)	67.6% (24.5%)	33.3% (22.7%)	58.4% (19.6%)
	頭痛	42% (34%)	52% (24%)	25% (18%)	39% (14%)	35.4% (29.0%)	62.8% (25.4%)	24.5% (19.3%)	24.5% (19.3%)
	寒気	14% (6%)	35% (4%)	6% (3%)	23% (3%)	9.2% (6.4%)	48.3% (5.9%)	5.4% (4.0%)	30.6% (4.1%)
	嘔吐・嘔気★	1% (1%)	2% (1%)	0% (1%)	1% (0%)	9.4% (8.0%)	21.3% (7.3%)	5.2% (4.4%)	11.8% (3.6%)
	筋肉痛	21% (11%)	37% (8%)	14% (8%)	29% (5%)	23.7% (14.3%)	61.3% (12.7%)	19.8% (11.8%)	46.9% (10.8%)
	関節痛	11% (6%)	22% (5%)	9% (6%)	19% (4%)	16.6% (11.6%)	45.2% (10.5%)	16.4% (12.2%)	34.9% (10.7%)

() 内はコントロール群における頻度 ★ファイザー-BNT162B2は嘔吐のみ
 ※COVID-19 ワクチンに関する提言 (第 1 版) から引用 (一部改変)

表6 ウイルスベクターワクチンの臨床試験における有害事象頻度

ワクチン		アストラゼネカ CHADOX1					
種類		ウイルスベクター					
年齢群 (歳)		18~55		56~69		70~	
接種回数		1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目
局所反応	疼痛	61.2%	49%	43.3%	34.5%	20.4%	10.2%
	発赤	0%	2%	0%	0%	2%	2%
	腫脹	0%	0%	0%	0%	4.1%	4.1%
全身反応	発熱 ≥38℃	24.5%	0%	0%	0%	0%	0%
	倦怠感	75.5%	55.1%	50%	41.4%	40.8%	32.7%
	頭痛	65.3%	30.6%	50%	34.5%	40.8%	20.4%
	寒気	34.7%	14.3%	10%	10.3%	4%	0%
	嘔吐・嘔気	26.5%	8.2%	13.3%	20.7%	8.2%	6.1%
	筋肉痛	53.1%	34.7%	36.7%	24.1%	18.4%	18.4%
関節痛	32.7%	6.1%	16.7%	17.2%	14.3%	8.2%	

データが公開されていない為、第 I / II 相の接種群のみ
 ※COVID-19 ワクチンに関する提言 (第 1 版) から引用 (一部改変)

【おわりに】

ワクチン接種には、「個人を守る」と「社会を守る」の2つの役割があります。ワクチン接種を受けるとその病気に対する免疫(抵抗力)がつけられ、その人自身の感染症発症あるいは重症化を予防することができます。また、多くの人が予防接種を受けることで、多くの人が免疫を獲得することができれば、集団の中で感染が発生しても感染症の流行を抑えることができます。さらに、アレルギー体質等でワクチンを接種することができない人を守ることもつながります。その上で、日本でも早ければ2月下旬から接種が開始されると言われています COVID-19 ワクチンの接種について今一度考えてみて下さい。

＜文責 薬剤部＞

参考文献

- 1) COVID-19 ワクチンに関する提言(第1版)
(一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会 2020年12月28日)
- 2) 厚生労働省HP「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)
- 3) 内閣官房HP「新型コロナウイルス感染症対策分科会」
(<https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/yusikisyakaigi.html>)
- 4) ワクチンファクトブック2012
- 5) ワクチンの臨床評価に関するガイドライン(平成22年薬食審査発0527第5号)
- 6) Seki Y, et al. Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. J Infect Chemother 23(9):615- 620, 2017. doi: 10.1016/j.jiac.2017.06.004
- 7) インフルエンザ HA ワクチン添付文書(2020年10月改訂)

【副作用報告】 1月 0件

【輸血副作用報告】 1月 0件