

新型コロナウイルス ワクチンについて

奈良県立医科大学

感染症センター 小川 拓

現在流通しているワクチン

- ▶ 名称

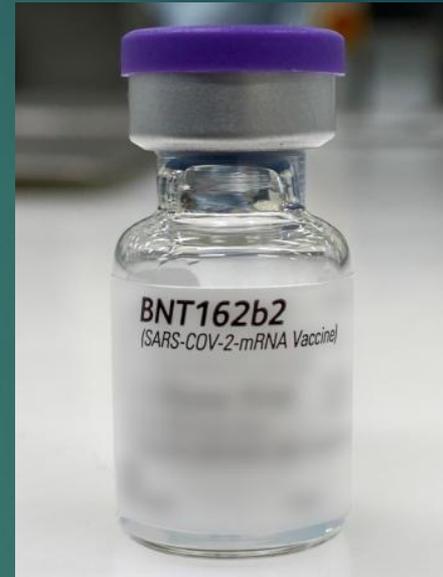
- ▶ コミナティ筋注

- ▶ 製造販売元



- ▶ 技術提供

The BIONTECH logo, consisting of the word 'BIONTECH' in a bold, uppercase, sans-serif font.



今回の講演は本ワクチンに関する情報のみです。
他のワクチンが承認されると、それぞれのワクチンの特性について適宜確認をお願いします。

- 
- ▶ 弱毒生ワクチンと不活化ワクチン
 - ▶ mRNAワクチンの作用機序
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの効果
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの有害事象
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチン接種にあたっての注意点
 - ▶ 注意点概要
 - ▶ 妊婦
 - ▶ 自己免疫疾患患者
 - ▶ 悪性腫瘍患者
 - ▶ 抗血小板・抗凝固療法患者
 - ▶ まとめ

弱毒生ワクチン

- 活性を維持した病原体が含まれる
- 免疫応答は「実際に罹った」と同じ様に起きる
 - T細胞への抗原提示○→エフェクターT細胞発生→メモリーT細胞○
 - メモリーT細胞はリンパ節で長年持続
 - B細胞への抗原提示も起きる→メモリーB細胞もできる
 - ブースター効果がかかりやすい
- 不免疫接種不適當者
 - 担癌患者（化学療法、造血幹細胞移植患者など含む）
 - 免疫抑制剤使用中（ステロイド含む）
 - 妊娠中



速い反応
+ 長持ち



不活化ワクチン



長持ちせず
弱いです

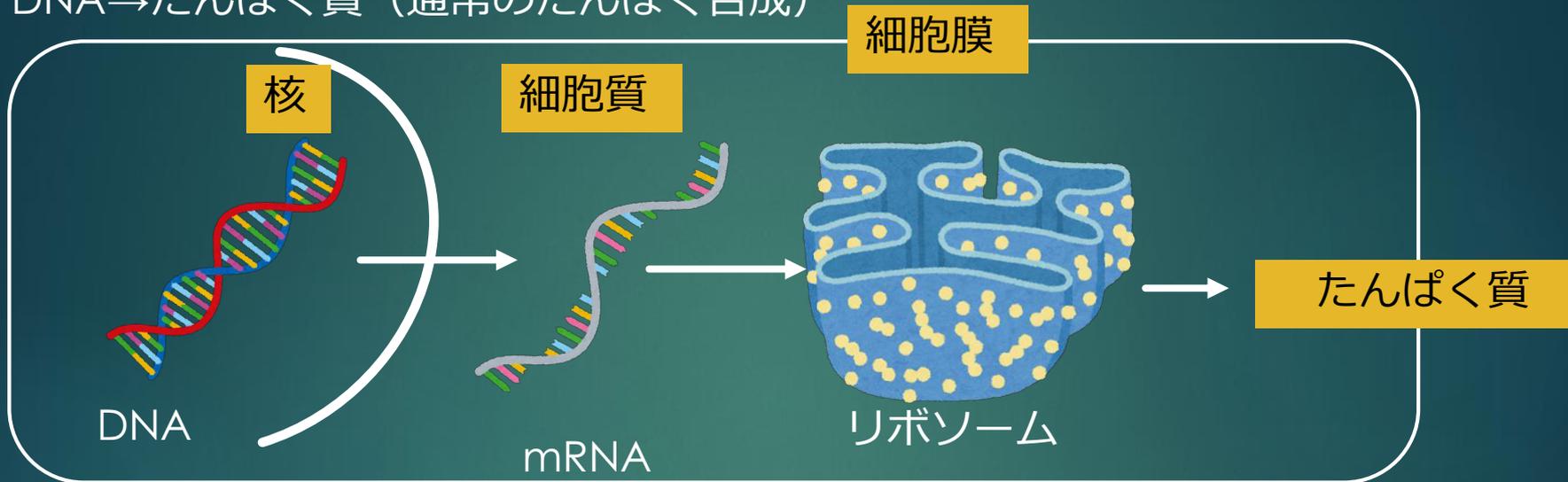
- ▶ 病原微生物を化学処理しており生きた微生物はいない
 - ▶ 一部又は全粒子を精製したもの
- ▶ 微生物の部品だけなので
 - ▶ T細胞への抗原提示は弱く、メモリーT細胞はできにくい→効果が短い
 - ▶ B細胞による貪食は行われ、液性免疫は誘導、メモリーB細胞はできる
- ▶ 感染細胞は出現しない
 - ▶ 免疫抑制状態の患者さんにも投与可能
 - ▶ 免疫応答が弱いので、免疫誘導効果は下がるかもしれない
- ▶ 2歳未満の小児には効果が薄い
 - ▶ 液性免疫が未熟であるため

本ワクチンにはこちらです

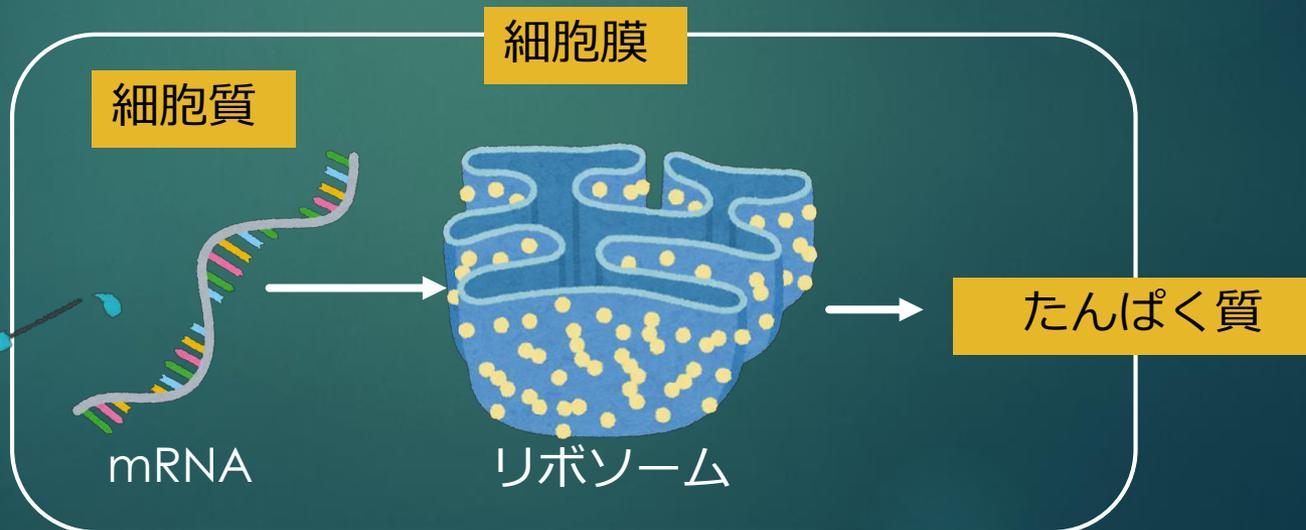
- 
- ▶ 弱毒生ワクチンと不活化ワクチン
 - ▶ mRNAワクチンの作用機序
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの効果
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの有害事象
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチン接種にあたっての注意点
 - ▶ 注意点概要
 - ▶ 妊婦
 - ▶ 自己免疫疾患患者
 - ▶ 悪性腫瘍患者
 - ▶ 抗血小板・抗凝固療法患者
 - ▶ まとめ

mRNA医薬品の概念

DNA→たんぱく質（通常のたんぱく合成）



mRNA→たんぱく質



mRNA医薬品のメリット

- ▶ 合成できるたんぱく質
 - ▶ mRNA のデザイン次第で様々なたんぱく質を作れる
 - ▶ 今回はSARS-CoV-2のスパイク蛋白に対する抗体を作るようデザインしている
- ▶ ゲノムに遺伝子が組み込まれない
 - ▶ mRNAは核膜を通過して核に侵入できない
- ▶ 生ワクチンの利点を持っている
 - ▶ 細胞質に遺伝子を導入するのは生ワクチンの利点であるが、mRNAなら不活化ワクチンなのに可能
- ▶ 再設計が用意
 - ▶ スパイク蛋白の変異などに対して迅速に対応できる

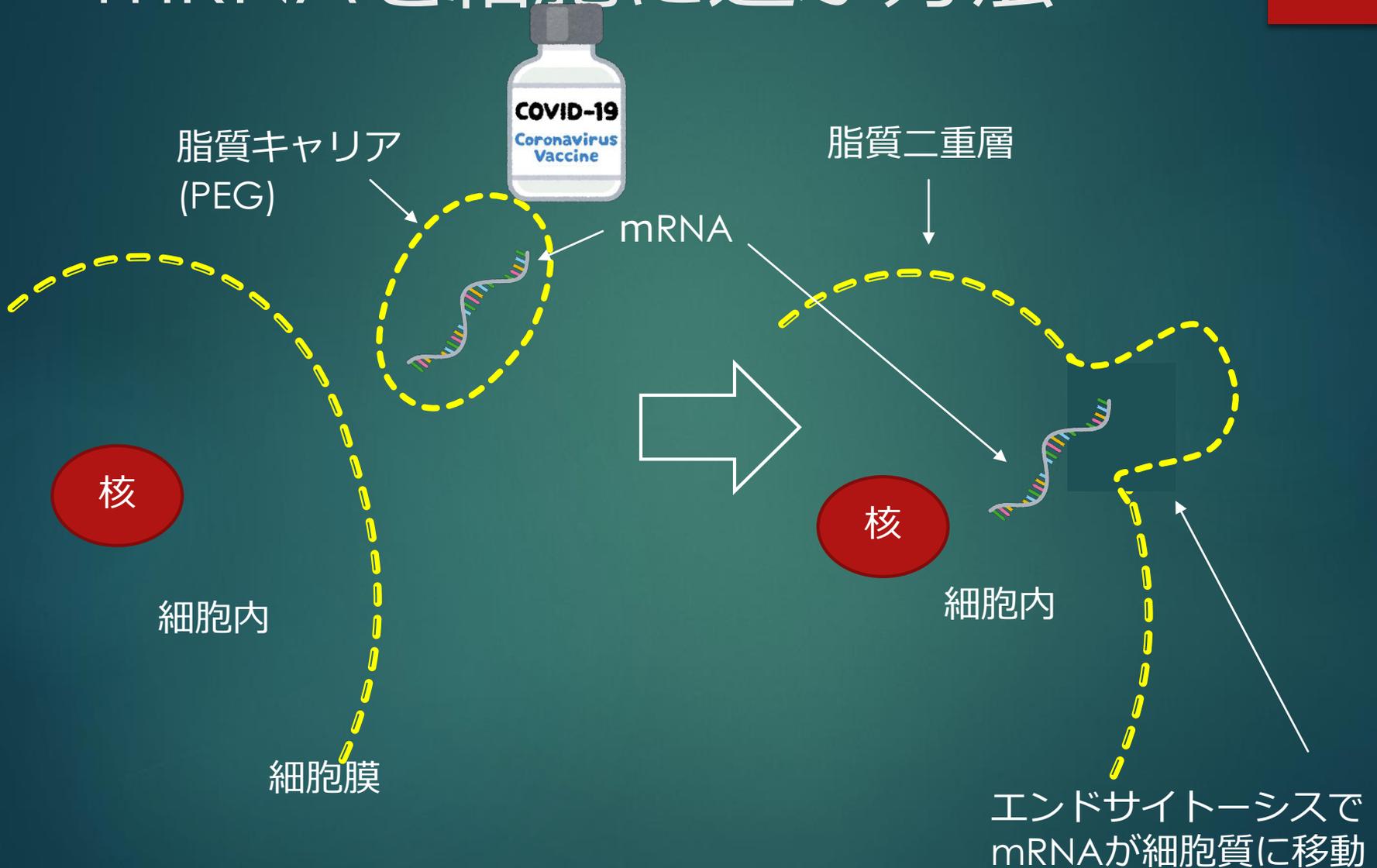
mRNA医薬品の問題点

- ▶ きわめて不安定である
 - ▶ 運搬・保管に超低温を要する
 - ▶ 接種後細胞内に入るまでの運搬手段が特殊（後述）
- ▶ 接種後異物と認識されやすい
 - ▶ mRNA単独を接種するとmRNA自体が異物と認識され、抗原提示の対象になりかねない
 - ▶ 確実に細胞内に侵入させなければかえって毒性を発揮する可能性がある



実はmRNAを細胞内に運び入れる技術は、
10年以上前から研究が続けられていた

mRNAを細胞に運ぶ方法



- 
- ▶ 弱毒生ワクチンと不活化ワクチン
 - ▶ mRNAワクチンの作用機序
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの効果
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの有害事象
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチン接種にあたっての注意点
 - ▶ 注意点概要
 - ▶ 妊婦
 - ▶ 自己免疫疾患患者
 - ▶ 悪性腫瘍患者
 - ▶ 抗血小板・抗凝固療法患者
 - ▶ まとめ

本ワクチンの効果

C4591001 Clinical Trial

(プラセボ対照観察者盲検有効性試験)

本ワクチン2回接種された群
18,189人

プラセボを注射された群
18,325人

2回目の接種完了後1週間後以降の
COVID-19を発症者の人数を比較した

8人がCOVID-19を発症
(重症者1例)

162人がCOVID-19を発症
(重症者9例)

発症を95.0%減少

年齢・体形による効果の差

| 年齢・体形 | ワクチン効果 |
|-------------|--------|
| 16～64歳 肥満なし | 95.2% |
| 16～64歳 肥満あり | 94.9% |
| 65歳以上 肥満なし | 91.9% |
| 65歳以上 肥満あり | 100% |
| 全体 | 95.0% |

年齢や体形によらず90%以上の効果がある
性別・民族などサブグループ解析でも
90%以上のVE(vaccine efficacy)を確保

- 
- ▶ 弱毒生ワクチンと不活化ワクチン
 - ▶ mRNAワクチンの作用機序
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの効果
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの有害事象
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチン接種にあたっての注意点
 - ▶ 接種禁忌の疾患はほとんどない
 - ▶ 接種要注意者
 - ▶ 妊婦
 - ▶ 自己免疫疾患患者
 - ▶ 悪性腫瘍患者
 - ▶ 抗血小板・抗凝固療法患者
 - ▶ まとめ

有害事象と副反応

▶ 有害事象

- ▶ ワクチン接種後に起きた体にとって好ましくない事象や出来事
- ▶ ワクチンとの因果関係が無くても含まれる。



▶ 副反応

- ▶ ワクチンとの因果関係が明白で、ワクチン接種後に起きた体にとって好ましくない事象や出来事。



ワクチンの「有害事象」

▶ 発熱 38.0°C以上

| 16-54歳 | ワクチン接種 | プラセボ接種 |
|--------|--------|--------|
| 1回目 | 4% | 1% |
| 2回目 | 16% | 0% |
| 55歳以上 | ワクチン接種 | プラセボ接種 |
| 1回目 | 1% | 0% |
| 2回目 | 11% | 0% |

▶ 全身倦怠感

| 16-54歳 | ワクチン接種 | プラセボ接種 |
|--------|--------|--------|
| 1回目 | 47% | 33% |
| 2回目 | 59% | 23% |
| 55歳以上 | ワクチン接種 | プラセボ接種 |
| 1回目 | 34% | 23% |
| 2回目 | 51% | 17% |

プラセボでも倦怠感が多数出ている！

「有害事象」はワクチンと関係ない症状を大量に含んでいる

アナフィラキシー

- ▶ インフルエンザワクチンと比較すると

- ▶ 本ワクチンの頻度は 11.0/100万¹⁾
- ▶ インフルエンザワクチンは 1.4/100万²⁾

インフルより高い

- ▶ 奈良県のCOVID-19感染者数

- ▶ 毎日6.3人/100万人³⁾

- ▶ COVID-19感染者100万人あたり死亡率⁴⁾

- ▶ 20歳代 2人/58346人 → 34/100万
- ▶ 30歳代 10人/39432人 → 253/100万
- ▶ 40歳代 32人/36735人 → 871/100万
- ▶ 50歳代 97人/33344人 → 2902/100万
- ▶ 60歳代 293人/21428人 → 13673/100万
- ▶ 70歳代 839人/18466人 → 45435/100万

コロナは世の中からなくならない・・・今後ずっと逃げ切ることができない・・・

1) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):46-51.

2) Vaccine. 2020 May 8;38(22):3869-3880.

3)奈良県発表データより演者が計算

4)厚生労働省.新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 (速報値)

- 
- ▶ 弱毒生ワクチンと不活化ワクチン
 - ▶ mRNAワクチンの作用機序
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの効果
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの有害事象
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチン接種にあたっての注意点
 - ▶ 接種禁忌の疾患はほとんどない
 - ▶ 接種要注意者
 - ▶ 妊婦
 - ▶ 自己免疫疾患患者
 - ▶ 悪性腫瘍患者
 - ▶ 抗血小板・抗凝固療法患者
 - ▶ まとめ

主治医への接種可否確認

▶ 予診票の記載

| | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| 現在、何らかの病気にかかって、治療(投薬など)を受けていますか。 病名： <input type="checkbox"/> 心臓病 <input type="checkbox"/> 腎臓病 <input type="checkbox"/> 肝臓病 <input type="checkbox"/> 血液疾患 <input type="checkbox"/> 血が止まりにくい病気 <input type="checkbox"/> 免疫不全 <input type="checkbox"/> その他() | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |
| 治療内容： <input type="checkbox"/> 血をサラサラにする薬() <input type="checkbox"/> その他() | | |
| その病気を診てもらっている医師に今日の予防接種を受けてよいと言われましたか。 | <input type="checkbox"/> はい | <input type="checkbox"/> いいえ |

- ▶ 原則として基礎疾患がある場合、主治医に接種の可否を確認することになっています。
- ▶ 主治医としては、受け持ち患者から問い合わせられた際、適切に回答できるように準備する必要があります。

接種禁忌の基礎疾患はほとんどない

- ▶ 生・不活化ワクチンの「いいとこどり」である
 - ▶ 生ワクチンの様に細胞質に遺伝子を導入して細胞性免疫を誘導できる
 - ▶ 液性免疫は当然誘導できる
 - ▶ 不活化ワクチンの様に、遺伝情報が宿主細胞に組み込まれない
 - ▶ 免疫抑制状態であっても接種できる



接種禁忌者は

- ① 本ワクチンの成分に対して過敏症の既往が有るもの
- ② 発熱を呈している者
- ③ 重篤な急性疾患にかかっている者

接種要注意者の対応

※アレルギー歴と接種中止・要注意者リスト 資料1,2 から一部改変

| | ワクチン接種を中止 | 要注意者 | 接種可能者 |
|--------|---|---|---|
| アレルギー歴 | <p>以下の既往歴のある人は、mRNA COVID-19ワクチンの接種は禁忌</p> <p>① 本剤の成分（成分は別紙参照、ポリエチレングリコール（PEG）を含む）に対する過敏症・<u>即時型アレルギー反応（重症度は問わない*）</u>の既往がある方</p> <p>② 1回目接種で重度の過敏症を呈した方</p> <p>③ ポリソルベートに対する過敏症・<u>即時型アレルギー反応（重症度は問わない*）</u>の既往がある方</p> <p>重度の過敏症とは、例えば以下のような状態です。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アナフィラキシー ・ 全身性の皮膚・粘膜症状、喘鳴、呼吸困難、頻脈、血圧低下等のアナフィラキシーを疑わせる複数の症状 | <p>禁忌に相当する事項のない人の中で、以下の既往歴のある人</p> <p>① 他のワクチンまたは注射剤に対する過敏症・即時型アレルギー反応（重症度は問わない）の既往がある方</p> <p>② 1回目の接種で軽度・中等度の過敏症を呈した方</p> | <p>禁忌（赤）又は注意（黄）に相当する事項のない人のうち、以下の既往歴のある人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ （他のワクチンまたは注射剤を除いた）内服薬や食品に対する過敏症・即時型アレルギー反応（重症度は問わない）の既往がある方 ・ 食品、ペット、昆虫、毒物、環境、ラテックスなどのアレルギー ・ アレルギーの家族歴 <p>過敏症・即時型アレルギー反応（重症度は問わない）の既往があるとは、例えば以下のような状態です。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>内服薬や食べ物で突然、アナフィラキシーやアナフィラキシーを疑う蕁麻疹、顔面紅潮、喘鳴などの症状が出たことがある人</u> |
| 判断 | <ul style="list-style-type: none"> ・ ワクチン接種の中止 | <ul style="list-style-type: none"> ・ リスク評価（禁忌項目に該当していないかの確認、全身状態の評価）を行う。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ アナフィラキシーや即時型アレルギーの既往がある場合にはワクチン接種後、30分間の状態観察を行う。 |

※資料1（ファイザー社、適正使用ガイド）では本剤の成分に対して重度の過敏症のみ既往のみ禁忌、軽度・中等症の過敏症の既往については要注意者されていますが、即時型アレルギー反応は1回目は軽度であっても次回は重篤になる可能性を考慮して、本剤の成分や本剤の成分であるPEGと交差反応性のあるポリソルベートに過敏症・即時型アレルギー反応の既往がある方については、特に集団接種会場では、接種を控えるべき対象として扱っています。

- 
- ▶ 弱毒生ワクチンと不活化ワクチン
 - ▶ mRNAワクチンの作用機序
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの効果
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチンの有害事象
 - ▶ SARS-CoV-2ワクチン接種にあたっての注意点
 - ▶ 接種禁忌の疾患はほとんどない
 - ▶ 接種要注意者
 - ▶ 妊婦
 - ▶ 自己免疫疾患患者
 - ▶ 悪性腫瘍患者
 - ▶ 抗血小板・抗凝固療法患者
 - ▶ まとめ

妊婦における接種

- ▶ 妊娠中にワクチンを接種してもよいか
 - ▶ 妊娠中の安全性に関するデータは蓄積されていない
 - ▶ 動物実験のレベルでは胎児に危険が及ぶという結果は得られていない
 - ▶ 厚生労働省は妊婦が本ワクチンを接種する「努力義務」を課していない
 - ▶ 日本産科婦人科学会では、「感染リスクが高い医療従事者、重症化リスクがある可能性がある肥満や糖尿病など基礎疾患を合併している方は、ワクチン接種を考慮する」としている。
 - ▶ 一方で、ワクチン接種前後でエコーを用いて胎児心拍をチェックすることを推奨している。
 - ▶ 妊娠12週までの器官形成期の接種は行ってはならないとされている。



接種は可能であるが、産科主治医が可能と判断した場合に接種とする。

自己免疫疾患患者への接種

- ▶ 免疫抑制剤を内服していますが、本ワクチンを接種してもよいですか？
 - ▶ 接種自体は推奨されている¹⁾²⁾！
 - ▶ ワクチンによって原疾患が悪化する可能性は？
 - ▶ 現時点でリウマチ性疾患が本ワクチンのため悪化した報告はない。³⁾
 - ▶ 欧州リウマチ学会は「データがまだ不足している」としている。²⁾
 - ▶ 免疫抑制剤により効果が減弱する可能性
 - ▶ 米国リウマチ学会では一部の免疫抑制剤の投与スケジュール変更を推奨→次スライド参照
 - ▶ 日本リウマチ学会は免疫抑制剤やステロイドについては継続を推奨

1)



2)



| 免疫抑制剤 | 対応方法 |
|--|--|
| ヒドロキシクロロキン,IVIG,グルココルチコイド(プレドニゾン相当量20mg/日) | 免疫抑制薬、ワクチン接種時期のいずれも変更なし |
| スルファサラジン,MMF,AMP,CPM（経口剤）,TNF阻害薬,IL-6R,IL-1,IL-17,IL-12/23,IL-23阻害薬,ベリムマブ,経口カルシニューリン阻害剤,グルココルチコイド(プレドニゾン相当量 \geq 20mg/日) | 免疫抑制薬、ワクチン接種時期のいずれも変更なし |
| MTX | ワクチン接種後1週間後にMTXを投与する（疾患が良好に管理されている場合）。 |
| JAK阻害薬 | JAK阻害薬を各ワクチン接種後1週間後まで見合わせる→接種時期の変更はしない。 |
| アバタセプト | 1回目の接種がアバタセプト点滴後4週間後に行われるようにワクチン投与を行い、その後のアバタセプト点滴を1週間延期（すなわち、合計で5週間の間隔）する。 |
| リツキシマブ | 予定されているリツキシマブサイクルの約4週間前にワクチンシリーズが開始されるようにワクチン接種を行い、ワクチン接種後、疾患活動が許すならば、2回目のワクチン接種後にRTXを2~4週間遅らせる。 |



悪性腫瘍患者への接種

- ▶ ガン治療中ですが、本ワクチンを接種してもよいですか？
 - ▶ 日本肺癌学会のステートメントが「悪性腫瘍全体」を対象にワクチンについて記載している
 - ▶ 接種することを推奨している。骨髄抑制、特に血小板減少については注意が必要と繰り返し述べられている。
 - ▶ 化学療法中の患者に対しては、骨髄抑制の時期を外して接種することが推奨されている。
 - ▶ 分子標的治療薬投与中の患者に対しては、骨髄抑制の問題さえクリアできれば接種時期は問わない旨記載されている。
 - ▶ 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)投与中の患者に対しても、接種を推奨しており、ICI投与を前後させる必要はとぼしいが、ワクチンの有害事象が多い接種後数日間ICIを見合わせる方が良いとしている。



抗血小板・抗凝固療法中 患者への接種

- ▶ 抗血小板・抗凝固療法患者に接種する際の注意事項
 - ▶ 有害事象として血種形成は挙がっていない
 - ▶ 止血が確認できるまで圧迫を継続する

まとめ

- ▶ 本ワクチンはmRNAを脂質キャリアで包みこんだ構造をしている。
- ▶ mRNAは脂質キャリアによって細胞質に運ばれ、リボソームによって翻訳されたたんぱく質を作る。
- ▶ 作られたたんぱく質は抗原提示され、細胞性・液性免疫を不活化し免疫記憶が形成される。
- ▶ 脂質キャリアがポリエチレングリコールを含んでおり、アナフィラキシーの原因になりうる。
- ▶ そのため、過去に即時型アレルギーの既往が有るものは、接種後厳重に経過観察する必要がある。
- ▶ 本ワクチンの接種禁忌となる基礎疾患はない。
- ▶ 免疫抑制剤については、接種とタイミングを調整すべきものがいくつかある。