

令和4年度赤十字血液シンポジウム
特別講演 広島 2023/01/21



COVID-19ワクチンに関する 最新の知見について

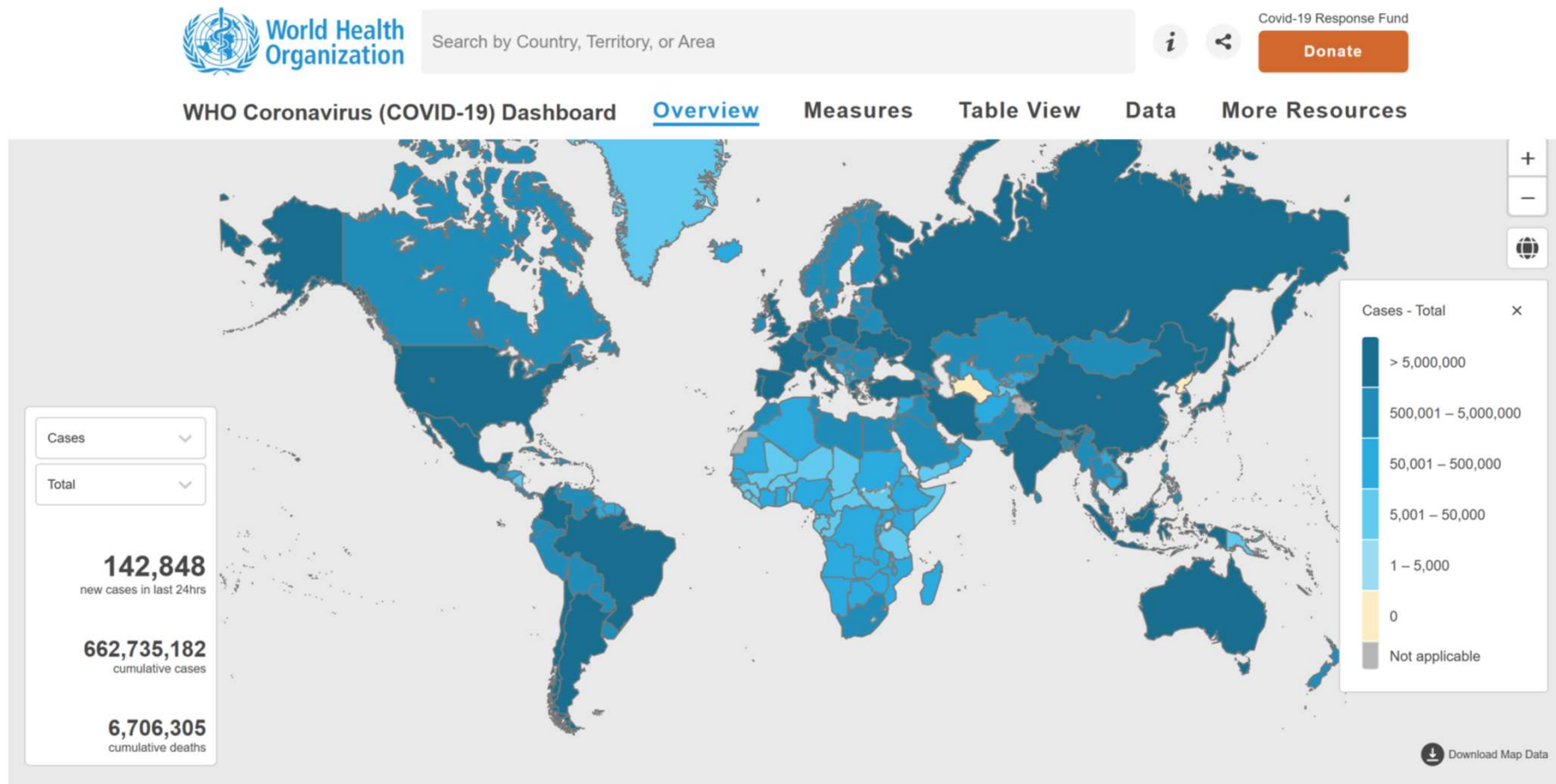
俣野 哲朗
国立感染症研究所副所長



COI開示

キリンホールディングス社：抗ウイルス薬研究に関する共同出願
IDファーマ社：ワクチン研究に関する共同出願

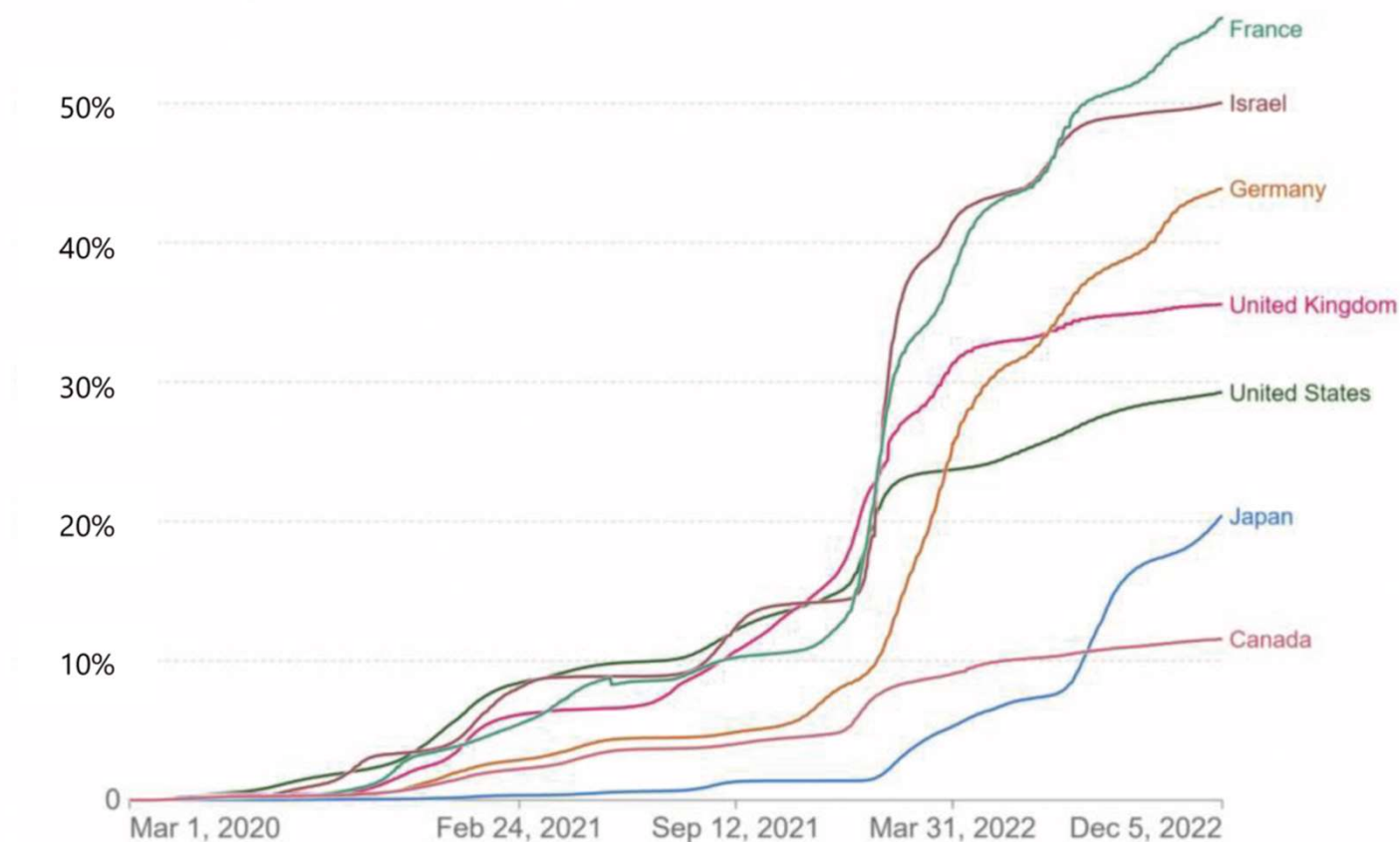
世界のCOVID-19動向



Globally, as of 9:26pm CET, 17 January 2023, there have been 662,735,182 confirmed cases of COVID-19, including 6,706,305 deaths, reported to WHO. As of 5 January 2023, a total of 13,107,022,929 vaccine doses have been administered.

世界のCOVID-19動向

(参考) 新型コロナウイルス感染症の累積の延べ新規陽性者数(人口に対する比)の諸外国との比較

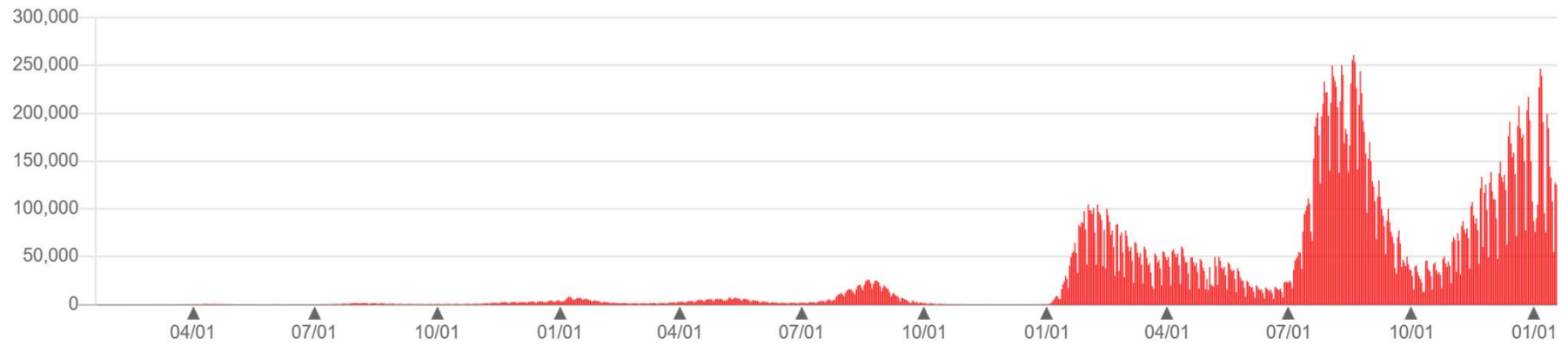


Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

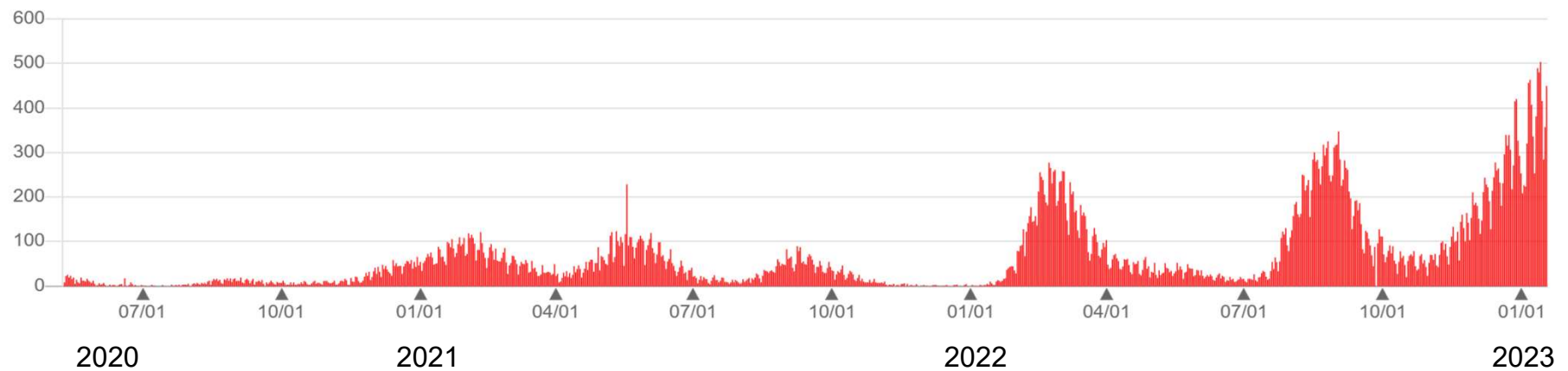
出典：Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Dataから予防接種担当参事官室で改変
※検査が制限されていることから、陽性者数は真の感染者数より少ない。

COVID-19国内動向（感染者数・死亡者数）

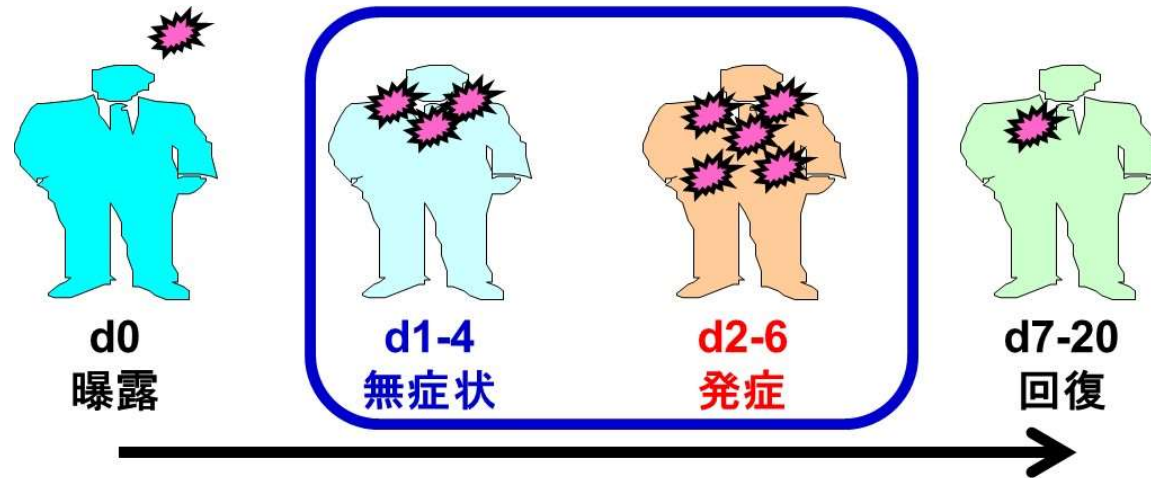
報告日別新規陽性者数



報告日別新規死亡者数



SARS-CoV-2感染症（COVID-19）



無症候感染者からの「みえない」感染拡大

みえない感染拡大 パンデミック

20世紀：結核菌・HIV・肝炎ウイルス

近年：HTLV・HPV / **2020-：SARS-CoV-2**

無症候ウイルス産生者の隔離困難
感染拡大抑制におけるワクチンの重要性

ウイルス感染症に対するワクチン開発

デリバリーシステム最適化

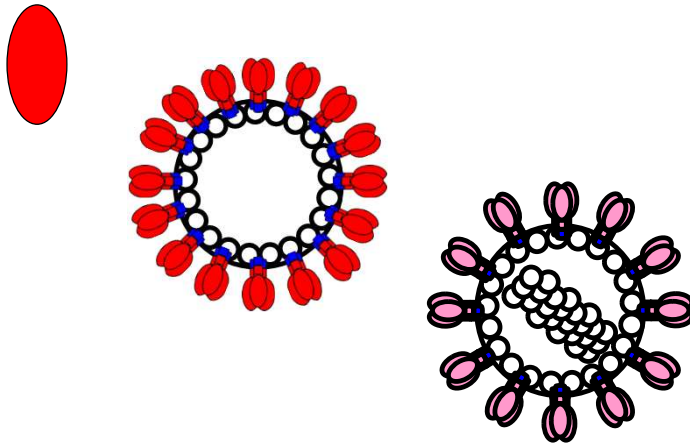
抗原を直接投与

サブユニット（蛋白質）
ウイルス様粒子（VLP）
不活化ウイルス

抗原を体内で発現

核酸（DNA・mRNA）
ウイルスベクター*
弱毒化生ウイルス

抗原最適化



HIVワクチン開発で進展
→ 臨床試験

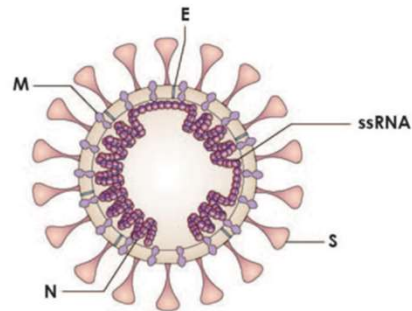
Ebolaワクチン開発に応用
→ 実用化

新規感染症ワクチンに応用
COVID-19ワクチン

抗原：Spike

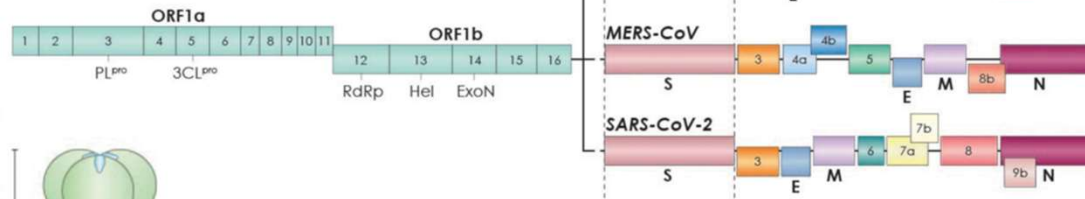
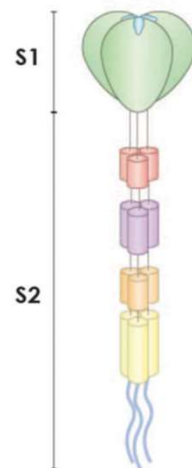
コロナウイルス：SARS-CoV／MERS-CoV／SARS-CoV-2

A.

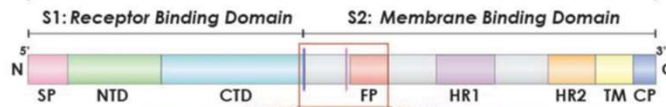


- Enveloped virus
- (+) ssRNA genome (30kb)
- Spikeが特に違う

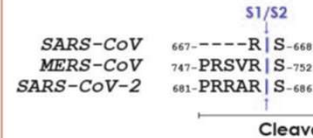
B.



C.



D.



E.



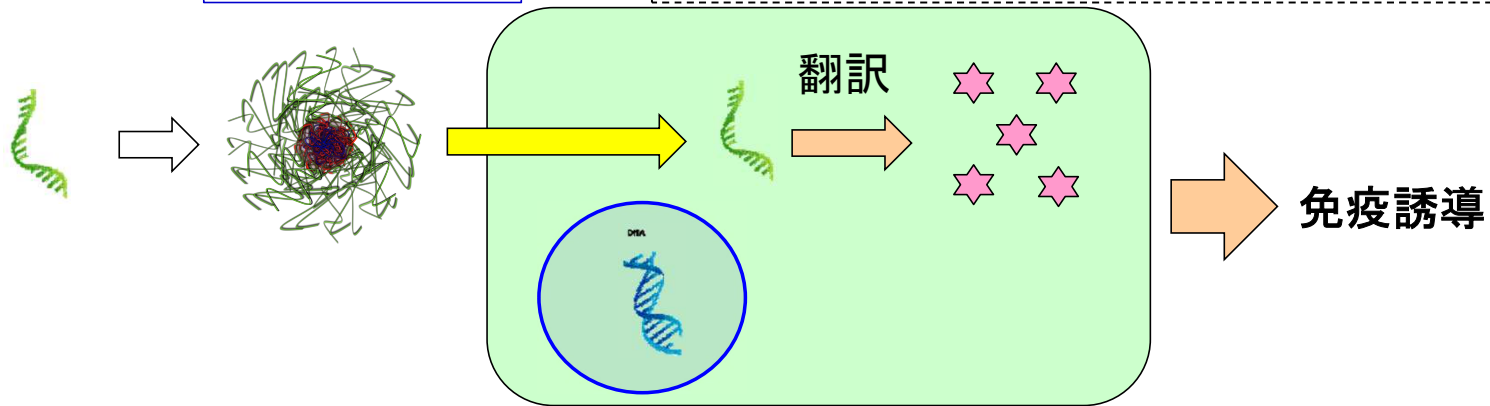
Tang et al, Antiviral Research, 2020.

mRNAワクチン

抗原鋳型
mRNA

mRNA +
ナノキャリア

★翻訳により抗原直接投与より抗原量↑
* RNA複製技術あり

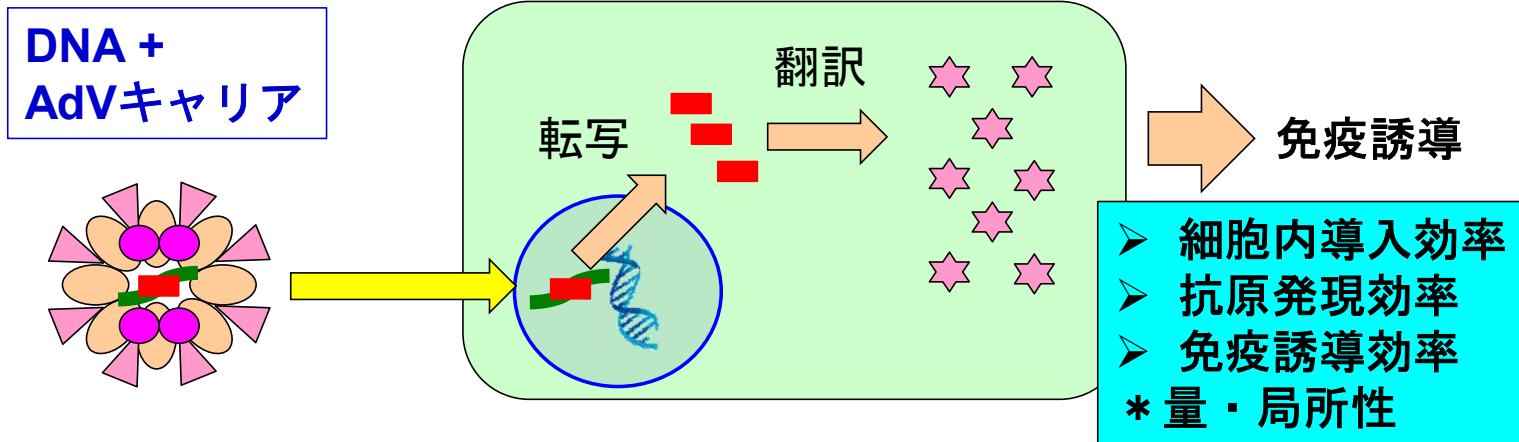


- mRNA修飾・最適化
- ナノキャリア（PEG等）最適化

- 細胞内導入効率
- 抗原発現効率
- 免疫誘導効率
- * 量・局所性

アデノウイルス（AdV）ベクターワクチン

★転写・翻訳により抗原直接投与より抗原量↑



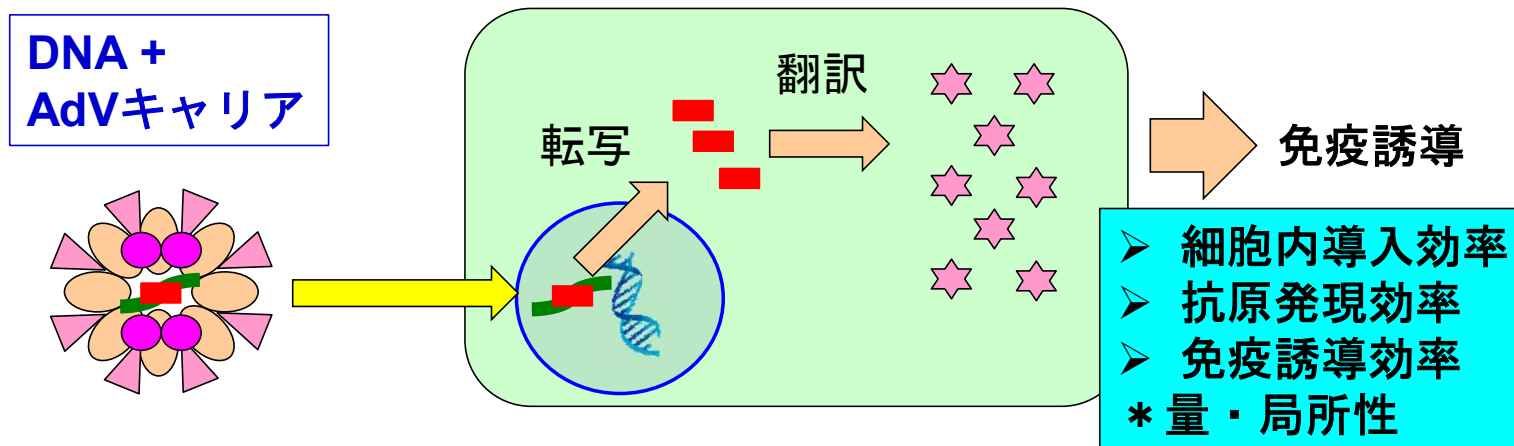
ウイルスベクターワクチン

ヒトへの病原性低・無／抗体保有率低を基盤

- Adenovirus: Ad5, Ad26, Ad35, chimp-Ad
- Poxvirus: MVA, Avian Pox (ALVAC)
- VSV
- Sendai virus : SeV
- Herpesvirus: CMV

アデノウイルス（AdV）ベクターワクチン

★転写・翻訳により抗原直接投与より抗原量↑

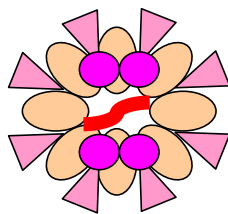


ウイルスベクターワクチン

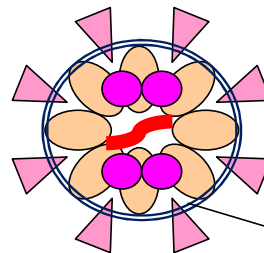
genome	non-enveloped	enveloped	RNA
DNA	Adeno	Pox	発現
RNA		VSV Sendai virus	複製

核酸ワクチン & ウイルスベクターワクチン

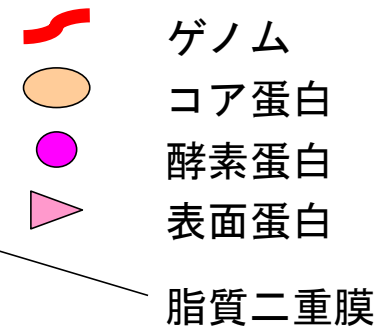
	低温保管の必要性	標的抗原以外に 対する反応
核酸ワクチン		
DNA	+/-	キャリアに対する 反応
mRNA	+++	
ウイルスベクターワクチン		
non-enveloped	+	ベクターウイルス 抗原に対する反応
enveloped	++	



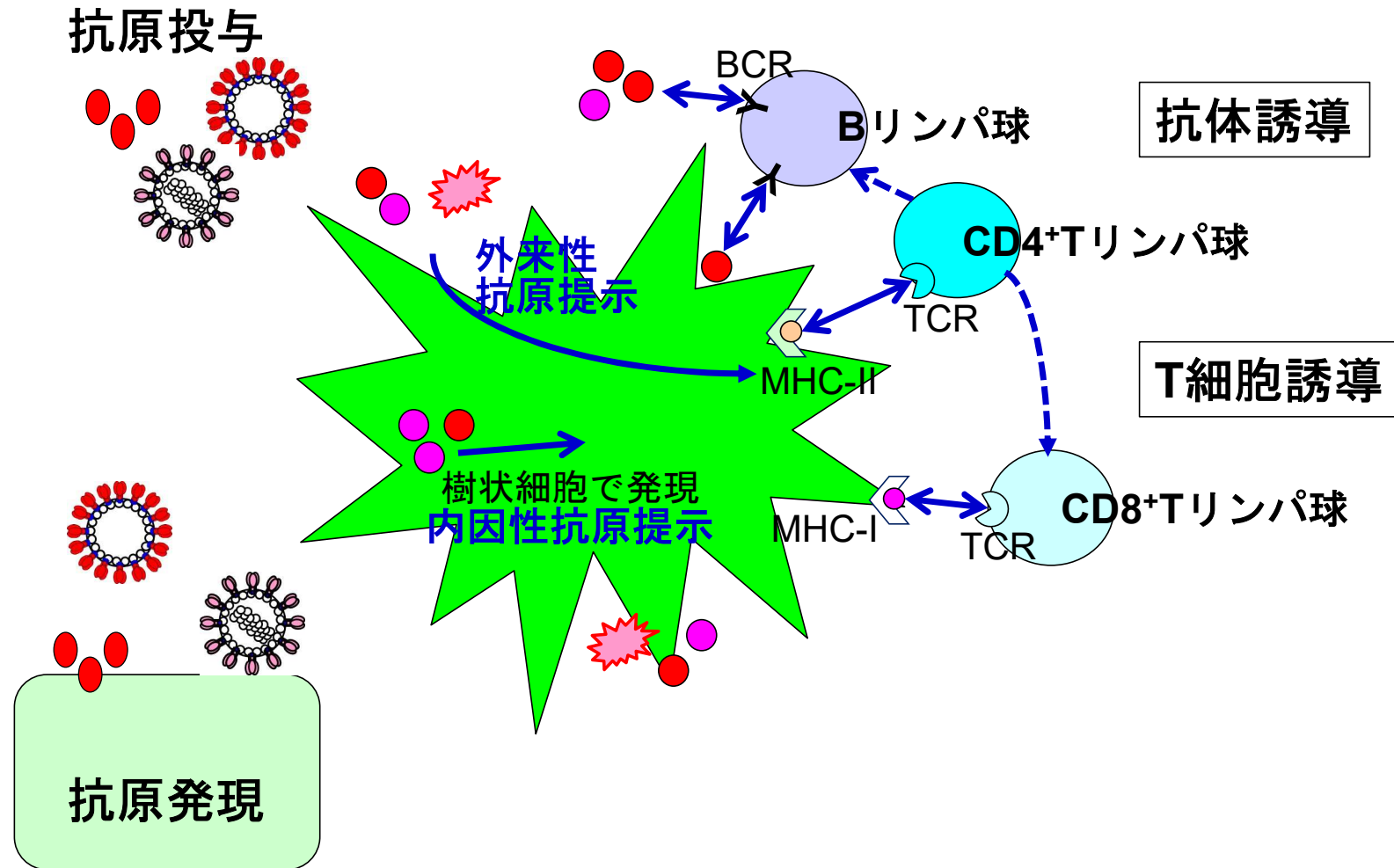
Non-enveloped virus
Adeno



Enveloped virus
Pox, VSV, SeV



ワクチンによる抗体・T細胞誘導機序



COVID-19ワクチン国内接種状況

国内の新型コロナワクチンの接種状況について

これまでの総接種回数： **356,261,640**回（令和4年12月9日公表）※1

増加回数： **+764,841**回（令和4年12月8日比）

（うちオミクロン株対応ワクチン接種： **+753,666**回）

オミクロン株対応ワクチンの接種回数※2

全体		うち高齢者※3	
回数	接種率	回数	接種率
30,263,296	24.0%	13,625,463	37.9%

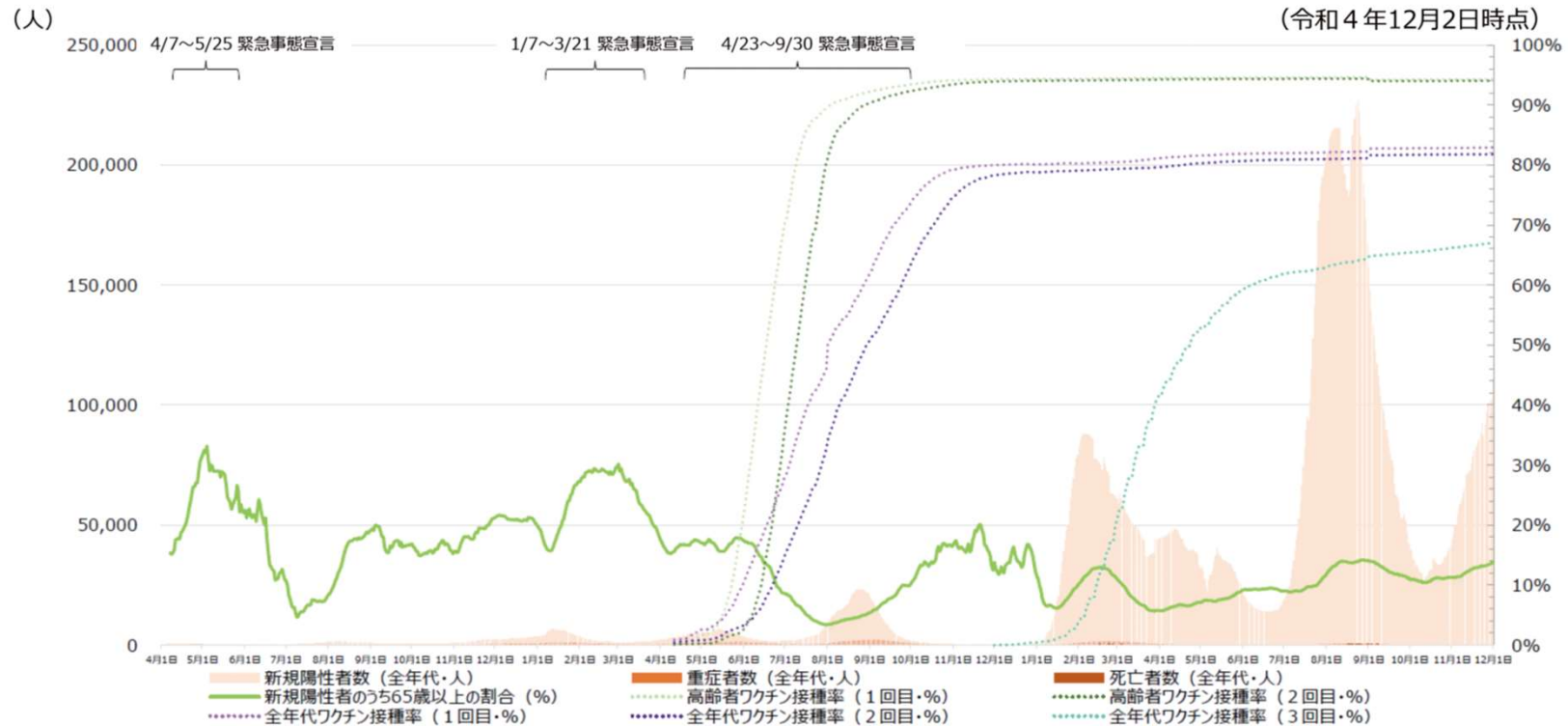
接種回数別の内訳※2

	全体		うち高齢者※3		うち小児接種※4		うち乳幼児接種※5	
	回数	接種率	回数	接種率	回数	接種率	回数	接種率
総接種回数	356,261,640	—	139,813,819	—	3,790,855	—	69,187	—
うち1回以上接種者	104,454,624	81.4%	33,268,815	92.6%	1,708,932	23.4%	61,546	1.4%
うち2回接種完了者	103,023,910	80.4%	33,184,503	92.4%	1,627,074	22.2%	7,641	0.2%
うち3回接種完了者	84,592,445	67.2%	32,648,573	90.9%	454,849	6.2%	0	0.0%
うち4回接種完了者	50,677,599	—	29,163,472	—				
うち5回接種完了者	13,513,062	—	11,548,456	—				

出典：首相官邸ホームページ

COVID-19ワクチン国内接種状況

全国の新規陽性者数等及びワクチン接種率



※新規陽性者数、重症者数及び死亡者数については、令和2年5月8日から(死亡者については同年4月21日から)、データソースを厚生労働省が把握した個票を積み上げたものから、各自治体がウェブサイトで公表している数等を積み上げたものに変更。また、「新規陽性者数のうち65歳以上の割合」はHER-SYSに登録されている陽性者のうち、65歳以上の者の割合。新規陽性者数(全年代)および新規陽性者のうち65歳以上の割合は、直近7日間の移動平均の値。

※高齢者ワクチン接種率の算出においては、VRSへ報告された合計回数を使用。使用回数には、職域接種及び先行接種対象者のVRS未入力分が含まれていない。また、VRSに報告済みデータのうち、年齢が不明なものは計上していない。

※全年代のワクチン接種回数はいずれも首相官邸ウェブサイトの公表データを使用(一般接種(高齢者含む)はワクチン接種記録システム(VRS)への報告を、公表日ごとに累計したものであり、医療従事者等、職域接種はワクチン接種円滑化システム(V-SYS)への報告を、公表日ごとに累計したもの。また、職域接種の接種回数は、V-SYSとVRSで一部重複があるため、総合計の算出に当たっては重複を除外した(職域接種及び重複は、各公表日の直前の日曜日までのもの。)。医療従事者等は、令和3年7月30日で集計を終了しているため、8月3日以降のデータについては、8月2日の公表値(=7月30日までの接種回数)。)。接種率の算出にあたっては、死亡した方の接種回数は除いている。

※各接種率の分母については、令和4年8月31日までのデータでは「全年代ワクチン接種率」に関しては全人口(出典：令和3年住民基本台帳年齢階級別人口(市区町村別))を、「高齢者ワクチン接種率」に関しては65歳以上人口(出典：令和3年住民基本台帳年齢階級別人口(市区町村別))をそれぞれ使用。令和4年9月1日以降のデータでは、令和4年1月1日現在の住民基本台帳に基づくものの分母の人口データを変更。

※高齢者ワクチン接種率(3回目)(令和4年12月4日時点)は90.9%、高齢者ワクチン接種率(4回目)(同日時点)は80.9%(出典：首相官邸ウェブサイト、東京都新型コロナウイルスワクチン接種ポータルサイト)

出典：第109回(令和4年12月7日)新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料2-1

国内COVID-19ワクチン

2022年から供給を受けるもの

武田薬品工業（日本）／モデルナ社（米国）

- 既存の契約に加え、引き続き武田薬品工業株式会社による国内での流通のもと、2022年初頭から半年間で、1バイアル当たり15回追加接種できるものと計算して、7500万回分のワクチンの供給を受ける。（2021年7月20日）
- これに加え、2022年第1四半期に、1バイアル当たり15回計算で、1800万回分の追加供給を受ける。（2021年12月24日）
- さらに、2022年下半期に、7000万回分の追加供給を受ける。（2022年3月25日）
⇒ 2022年内に計1億6300万回分のワクチンの供給を受ける。

武田薬品工業（日本）（※）

国内製造
ワクチン

※ノババックス社（米国）から技術移管を受けて、武田薬品工業が国内で生産及び流通を行う。

- 新型コロナウイルスのワクチン開発に成功した場合、2022年初頭から、概ね1年間で1億5000万回分のワクチンの供給を受ける。（2021年9月6日）

※国内でのワクチン原液製造・製剤化等の体制整備は、「ワクチン生産体制等緊急整備事業」（2次補正）の補助対象

ファイザー社（米国）

- 既存の契約に加え、2022年1月から1億2000万回分のワクチンの供給を受ける。（2021年10月7日）
- これに加え、2022年第1四半期に、1000万回分の追加供給を受ける。（2022年2月14日）
- さらに、2022年下半期に、7500万回分の追加供給を受ける。（2022年3月25日）
⇒ 2022年内に計2億500万回分のワクチンの供給を受ける。

国内COVID-19ワクチン開発進捗状況

コロナワクチン開発の進捗状況(国内開発)＜主なもの＞

開発企業(※1)	基本情報	取り組み状況(※2)	生産体制整備等	研究費(※3)
①塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※組換えタンパクワクチン	ウイルスのタンパク質(抗原)を遺伝子組換え技術で作成し人に投与	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2020年12月) アジュバントを変更した製剤による第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2021年8月) 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始(2021年10月) 第Ⅲ相試験を開始(①発症予防効果検証 2021年12月、②抗体価の比較 2022年1月) ブースター用試験を開始(2021年12月) 青少年(12・19歳)用第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始(2022年5月) 小児(5-11歳)用第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(第1期)を開始(2022年7月) 60歳以上の4回目接種に係る第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始(2022年7月) 成人用初回免疫用・ブースター用ワクチンについて、薬事承認申請(2022年11月24日) 小児(5-11歳)用第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験(第2期)、小児(5-11歳)用ブースター用第Ⅲ相試験を開始(2023年1月)	生産体制等緊急整備事業で476.9億円を補助	- AMED(R1年度) 100百万円 感染研 - AMED(R2年度一次公募) 1,312百万円 塩野義 - AMED(R2年度二次公募) 50百万円(R2)塩野義 4,306百万円(R3)塩野義
②第一三共 東大医科研 ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2021年3月) 第Ⅱ相試験を開始(2021年11月) ブースター用試験を開始(2022年1月) ブースター用試験の第Ⅲ相試験を開始(2022年5月) 第Ⅲ相試験を開始(2022年9月) 成人向けブースター用ワクチンについて、薬事承認申請(2023年1月13日)	生産体制等緊急整備事業で295.7億円を補助	- AMED(R1年度) 150百万円 東大医科研 - AMED(R2年度二次公募) 2,105百万円(R2)第一三共 6,674百万円(R3)第一三共
③アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNAワクチン	ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介して、ウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	2020年6月、9月に第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始し、その後、2020年12月に第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始したが、期待する効果を得られず。 高用量製剤での臨床試験(第Ⅰ/Ⅱ相試験相当)を開始(2021年8月) 主要評価項目が期待する水準に至らず開発中止(2022年9月)	生産体制等緊急整備事業で93.8億円を補助	- 厚労科研(R1年度) 10百万円 大阪大 - AMED(R2年度一次公募) 2,561百万円 アンジェス - AMED(R2年度二次公募) 994百万円(R2)アンジェス 4,100百万円(R3)アンジェス
④KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/基盤研/Meiji Seikaファルマ ※不活化ワクチン	不活化したウイルスを人に投与(従来型のワクチン)	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始(2021年3月) 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始(2021年10月) 第Ⅲ相試験を開始(2022年4月) 小児用第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始(2022年4月)	生産体制等緊急整備事業で285億円を補助	- AMED(R2年度一次公募) 1,094百万円 KMB - AMED(R2年度二次公募) 35百万円(R2)KMB 4,792百万円(R3)KMB
⑤VLPセラピューティクス ※mRNAワクチン(レプリコンワクチン)	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質(抗原)が合成される	第Ⅰ相試験を開始(2021年10月) ブースター用試験を開始(2022年2月) ブースター用試験の第Ⅱ相試験を開始(2022年9月)	生産体制等緊急整備事業で182.9億円を補助	AMED(R2年度二次公募) 1,295百万円(R2)VLPセラピューティクス 7,815百万円(R3)VLPセラピューティクス

※1 生産体制等緊急整備事業で採択された企業を掲載 ※2 取り組み状況については、開発者から聞き取り

国内COVID-19ワクチン

新型コロナワクチン接種に関するこれまでの検討経緯

		令和4														令和5	
		R3.2	～	R3.9	～	R3.12	～	R4.3	～	R4.5	～	R4.7	～	R4.9	～	R4.12	～
流行株の評価	感染力	アルファ株 従来株に比べ推定1.32倍		デルタ株 アルファ株に比べ1.5倍高い可能性		オミクロン株 デルタ株に比べ高い可能性											
	重篤性	アルファ株 従来株に比べ推定1.4倍 入院・死亡リスクが高い可能性		デルタ株 アルファ株に比べ入院リスクが高い可能性		オミクロン株 デルタ株に比べ入院リスク、重症化リスクは低い可能性 (季節性インフルに比べ致死率が高い)											
接種方針		2/17 初回接種開始	9か月半		9/17 検討開始	12/1 3回目接種開始	6か月		3/24 検討開始	5/25 4回目接種開始	4か月		7/22 検討開始	9/20 オミクロン株対応 ワクチン接種開始	対象者 ・12歳～		
		対象者 ・当初：16歳～ ・現行：生後6月～				対象者 ・当初：18歳～ ・現行：5歳～				対象者 ・当初：60歳～+基礎疾患 ・現行：上記+医療従事者等							
有効性の知見	薬事	初回接種開始時 ・発症予防：○（臨床試験で確認） ・重症化予防：－ ※ 重症化予防効果は重症化した例数が不足しており検証が行えなかった。		3回目接種開始時 ・発症予防：－ ・重症化予防：－ ※ 中和抗体価上昇を確認		4回目接種開始時 ・企業による臨床試験ではなく、論文等の情報収集によって議論		オミクロン接種開始時 ・発症予防：－ ・重症化予防：－ ※ 中和抗体価上昇のデータあり (BA.1:臨床 BA.4-5:非臨床)									
	リアルワールドデータ	・感染予防：○※1 ・発症予防：○※2 ・重症化予防：○※2 効果が確認されたものを○としている。(論文の例は以下) ※1 BMJ 2021;373:n1088 ※2 Nat Med 28, 1063-1071(2022)		・感染予防：○※3 ・発症予防：○※4 ・重症化予防：○※5 効果が確認されたものを○としている。(論文の例は以下) ※3 Nat Med 28, 1063-1071(2022) ※4 N Engl J Med 2022; 386:1532-1546 ※5 N Engl J Med 2021; 385:1393-1400		・感染予防：○※6 ・発症予防：○※7 ・重症化予防：○※6 効果が確認されたものを○としている。(論文の例は以下) ※6 NEJM 2022;386:1712-1720 ※7 NEJM 2022;386:1603-1614											

20

COVID-19ワクチン：効果持続期間

新型コロナワクチンの追加接種の持続期間（従来型）に係る新たな知見

新型コロナワクチンの追加接種の持続期間（従来型）について下記に示すように新たな知見が得られている。詳細については、次項以降を参照。いずれもオミクロン株流行期におけるデータ。

文献	接種回数	対象年齢	効果			
			感染予防	発症予防	重症化予防	入院予防
Ferdinands et al, (BMJ, 2022.10.3)	3回目接種	18歳以上		2ヶ月後 83% 4-5ヶ月後 46% 6-7ヶ月後 26% 8ヶ月- 17% ※救急外来受診を防ぐ効果 ※非接種者と比較		2ヶ月後 89% 4-5ヶ月後 66% 6-7ヶ月後 41% 8ヶ月- 31% ※非接種者と比較
Ng et al, (JAMA Network Open, 2022.8.1)	3回目接種	30歳以上	15-60日後 31.7 - 41.3% 5カ月- -2.8 - 14.6% ※2回目接種5カ月後と比較		15-60日後 87.4% 5カ月- 87.2% ※2回目接種5カ月後と比較	
Ridgway et al, (JAMA, 2022.9.23)	3回目接種	記載なし (年齢中央値は 症例70.8歳、 対照67.1歳)				50日未満 76% 50-100日 76% 100-150日 53% 151日- 28% ※2回目接種者と比較

※それぞれの報告は対象となった患者の背景等が異なるので、報告間での数値の単純な比較はできないことに留意。

※ワクチンの有効性に関する報告を整理する目的で一覧化したものであり、結果や結論については各報告を参照する必要がある。

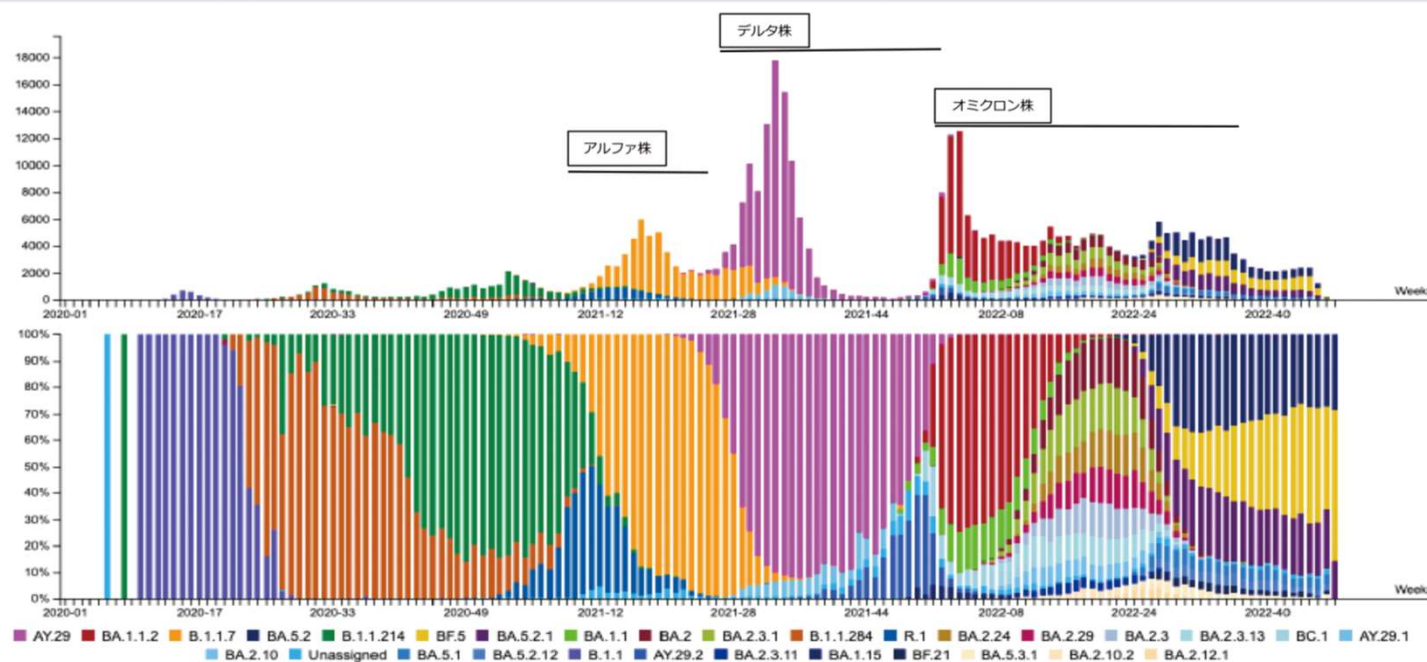
COVID-19ワクチンの現況・課題

- リスクベネフィット
 - 優れた中和抗体IgG誘導能
 - 重症化防御効果、発症防御効果
 - 副作用頻度は高い
- 迅速実用化
 - 臨床試験前倒し
 - 長期データ不十分：安全性・有効性
- 今後の課題
 - 感染拡大抑制効果
 - 免疫持続性／追加接種
 - 多様性・逃避変異対応
 - 低年齢層への接種
 - 新規臨床試験の課題
 - 長期安全性

COVID-19国内動向（変異株）

我が国における新型コロナウイルスの系統の置き換わり

我が国においては、流行する新型コロナウイルスの変異株の系統は、繰り返し置き換わっている。（新型コロナウイルスゲノムサーベイランスによる系統別検出状況）（2022/12/02 現在）



※国立感染症研究所ホームページ>SARS-CoV-2変異株について>「新型コロナウイルスゲノムサーベイランスによる系統別検出状況」から予防接種担当参事官室が改変。

※地方衛生研究所で解析されたゲノム解析結果を含む。

※変異株PCR検査での陽性検体を優先してゲノム解析していたこともあるため、正確な母数でPANGO lineage判定できない可能性がある。

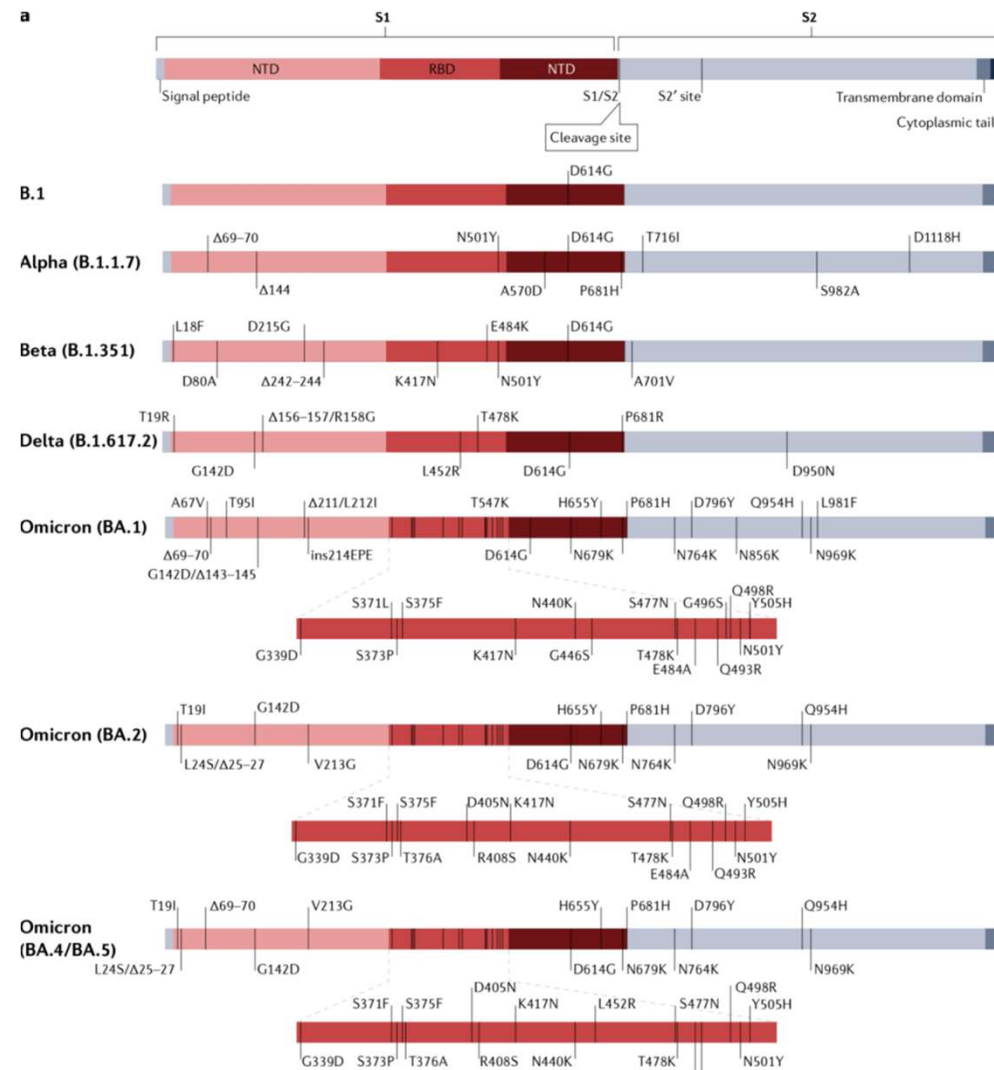
※アルファ株は、PANGO系統のB.1.1.7系統。

※デルタ株は、PANGO系統のB.1.617.2系統とその亜系統にあたるAY系統を含む。

※オミクロン株は、PANGO系統のB.1.1.529系統であるBA.1系統、BA.2系統、BA.3系統及び更にその下位の亜系統(BA.1.1を含む)を含む。

※各都道府県のゲノムサーベイランスの状況については、厚生労働省HPの新型コロナウイルス感染症について/国内の発生状況/変異株に関する参考資料、において公表しています。

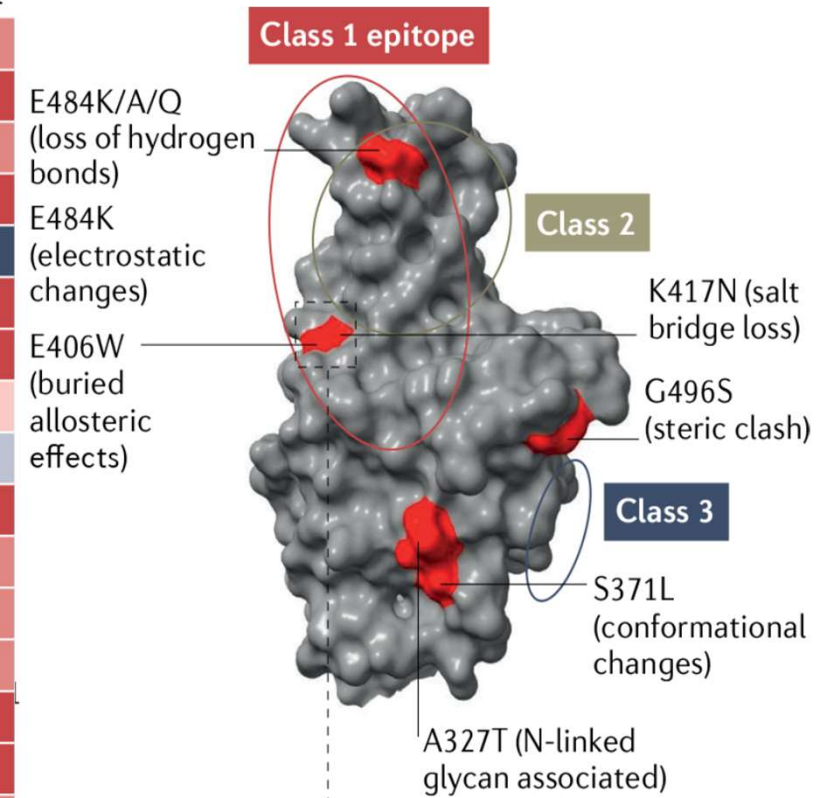
SARS-CoV-2 Variants: S mutations



SARS-CoV-2 Variants: 中和抗体抵抗性

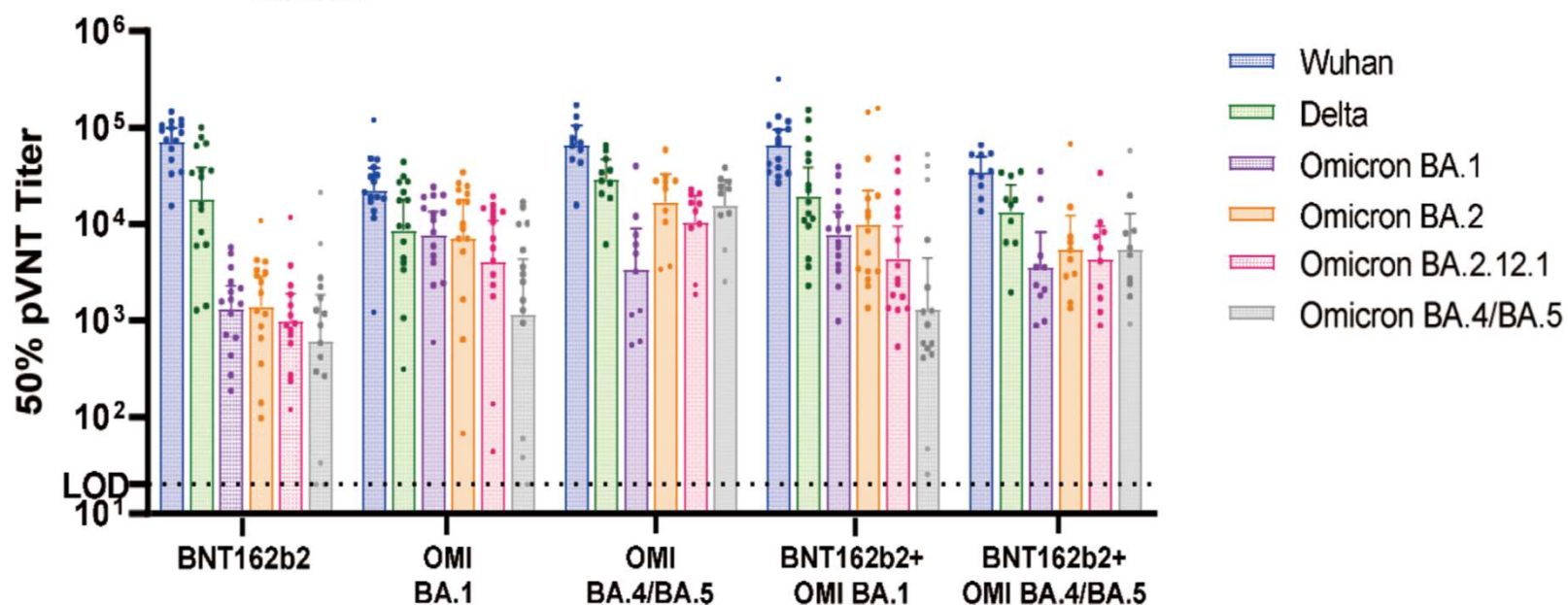
		Alpha	Beta	Delta	Gamma	Variant				
						BA.1	BA.2	BA.1.1	BA.4/BA.5	BA.2.12.1
Class 1	Amubarvimab	0.38	0.62	0.8	0.49	180	200	220	85	97
	Casirivimab	0.91	110	0.71	89	630	670	910	710	1000
	DXP-604	0.75	8.1	1.7	0.55	19	17	18	570	19
	Etesevimab	9.3	320	0.52	270	410	460	530	320	510
	Regdanvimab	1.5	53	37	73	590	830	1000	1000	n.d.
	Tixagevimab	1.4	4.7	1.1	4	360	540	400	860	420
Class 2	Bamlanivimab	1.1	660	650	700	700	660	910	520	580
	Cilgavimab	0.73	1	3.2	0.82	220	2.7	820	11	3.6
Class 3	Bebtelovimab	1	0.84	1.5	1	1.1	0.91	1.1	0.97	1.1
	Imdevimab	0.52	0.62	2.2	0.54	600	230	1000	450	380
	Romlusevimab	0.32	6.7	n.d.	0.7	0.74	8.1	21	27	27
	Sotrovimab	1.8	1	1.1	0.79	3.3	21	2.4	20	18
Cocktails	Amu + Rom	0.89	1.5	2.5	2.5	12	83	200	110	88
	Bam + Ete	1.6	520	1.1	410	740	750	1000	670	740
	Cas + Imd	0.77	2.2	1.1	1.4	840	300	1000	730	620
	Cil + Tix	0.95	2.1	0.93	0.99	75	7.3	310	74	21

<1
<3
<10
<100
>100
n.d.



COVID-19ワクチン：誘導中和抗体の変異株への交差性

Figure 4. Neutralizing Antibodies Elicited by Immunization of BNT162b2-Experienced Mice With Omicron BA.1 and BA.4/BA.5 Variant-modified Monovalent and Bivalent modRNA Vaccines as a 3rd Dose Booster



COVID-19ワクチン：誘導中和抗体の変異株への交差性

モデルナ社及びファイザー社が開発中の「オミクロン株（BA.1）対応ワクチン」のデータまとめ

			オミクロン株（BA.1） に対する中和抗体価 GMR※1（95%CI）	武漢株に対する 中和抗体価 GMR※1 （95%CI）	オミクロン株 （BA.4/5） に対する 中和抗体価 の上昇	（参考）	
企業	被験者の 対象年齢	接種したワクチン （いずれも、3回の従来型 ワクチン接種に続いて 接種）	$\frac{\text{（4回目接種「オミクロン株（BA.1）対応ワクチン」の接種後の抗体価）}}{\text{（4回目接種従来型ワクチンの接種後の抗体価）}}$	$\frac{\text{（4回目接種「オミクロン株（BA.1）対応ワクチン」の接種後の抗体価）}}{\text{（4回目接種従来型ワクチンの接種後の抗体価）}}$		武漢株に 対する 中和抗体価 GMFR※2 （95%CI） （接種後の抗体価） （接種前の抗体価）	オミクロン株 （BA.4/5） に対する 中和抗体価 GMFR※2 （95%CI） （接種後の抗体価） （接種前の抗体価）
ファイザー社	18-55歳	オミクロン株（BA.1） 対応単価ワクチン （30μg）	1.75 （1.39-2.22）	1.00 （0.84-1.18）	-	-	-
	56歳-	オミクロン株（BA.1） 対応単価ワクチン （30μg）	2.23 （1.65-3.00）	-	オミクロン株 （BA.1）に対す る中和抗体価の 上昇より低い	4.3 （2.5-7.7）	-
		オミクロン株（BA.1） 対応単価ワクチン （60μg）	3.15 （2.38-4.16）	-	オミクロン株 （BA.1）に対す る中和抗体価の 上昇より低い	6.7 （3.5-12.8）	-
		従来株+オミクロン株（BA.1） 対応2価 ワクチン（15μgずつ）	1.56 （1.17-2.08）	-	オミクロン株 （BA.1）に対す る中和抗体価の 上昇より低い	6.9 （4.1-11.7）	-
		従来株+オミクロン株 （BA.1）対応2価 ワクチン（30μgずつ）	1.97 （1.45-2.68）	-	オミクロン株 （BA.1）に対す る中和抗体価の 上昇より低い	8.8 （6.3-12.2）	-
モデルナ社	18歳-	従来株+オミクロン株 （BA.1）対応2価ワクチン （25μgずつ）	1.75 （1.49-2.04）	1.22 （1.08-1.37）	-	-	5.44 （5.01- 5.92）

※1 幾何平均比（Geometric Mean Ratio） ※2 幾何平均上昇倍率（Geometric mean fold rise）

※ それぞれの企業の臨床試験においては、接種後の抗体測定タイミング等、手法に差があることに留意が必要

19

COVID-19ワクチンの現況・課題

- リスクベネフィット

- 優れた中和抗体IgG誘導能
- 重症化防御効果、発症防御効果
- 副作用頻度は高い

- 迅速実用化

- 臨床試験前倒し
- 長期データ不十分：安全性・有効性

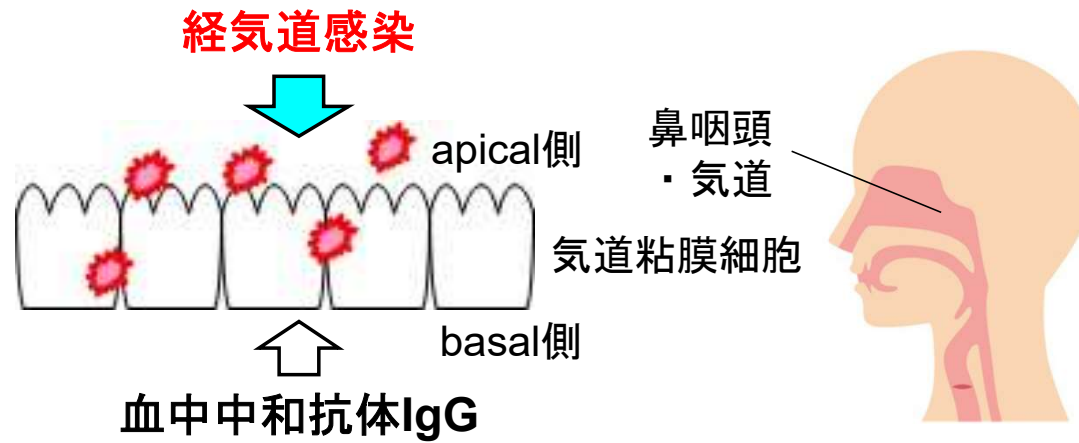
- 今後の課題

- 感染拡大抑制効果
- 免疫持続性／追加接種
- 多様性・逃避変異対応
- 低年齢層への接種
- 新規臨床試験の課題
- 長期安全性

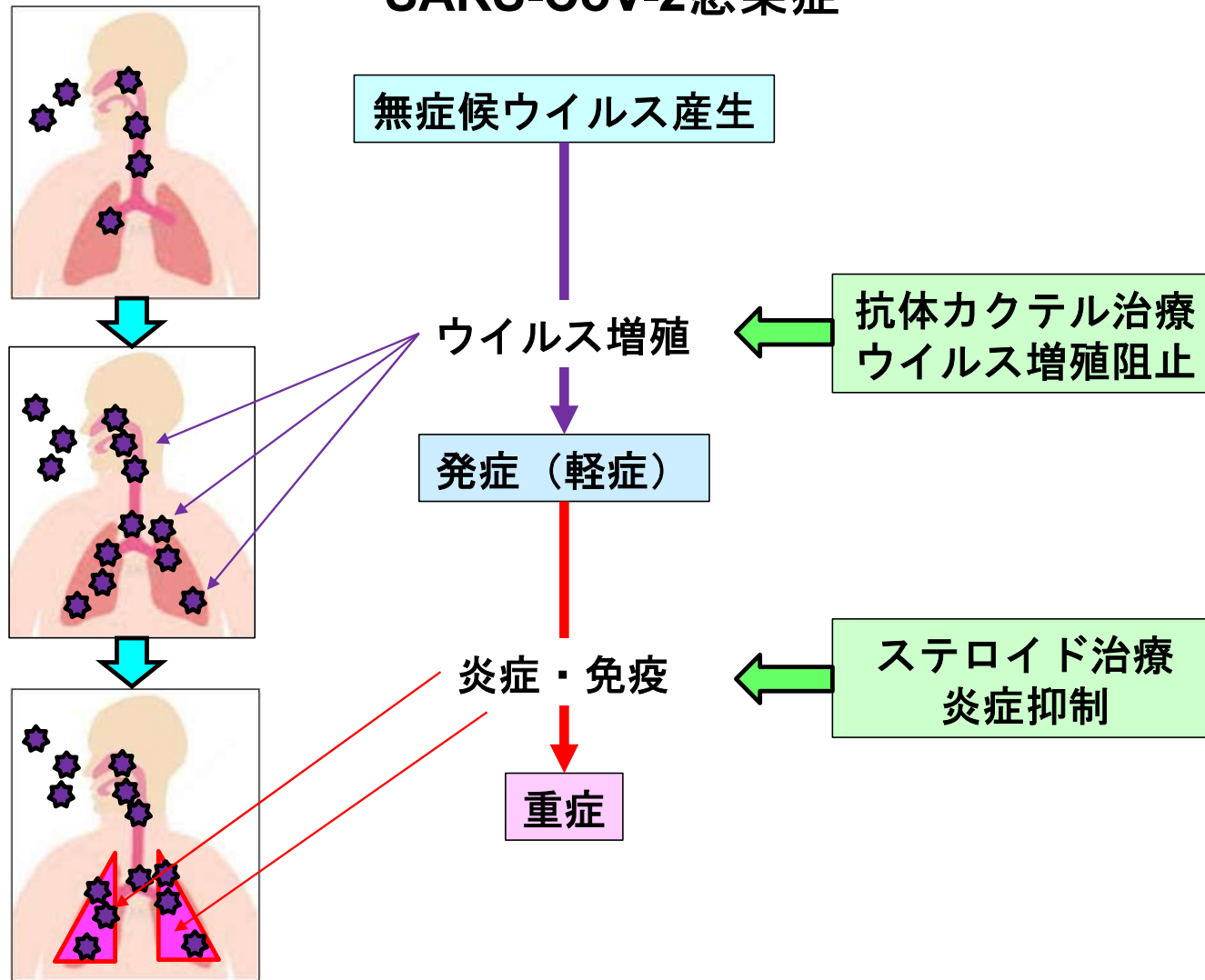
- 誘導機序？
- 防御制御機序??

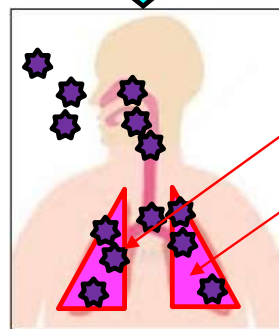
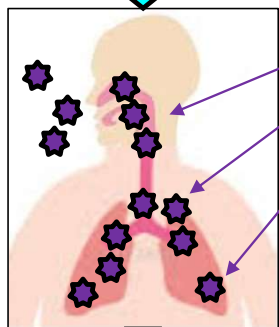
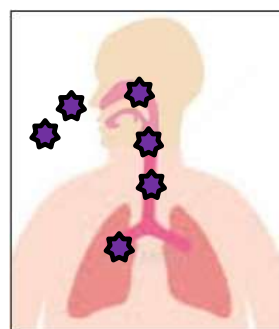
COVID-19ワクチン

中和抗体IgG誘導 → 有効性機序？



SARS-CoV-2感染症





無症候ウイルス産生

ウイルス増殖

発症（軽症）

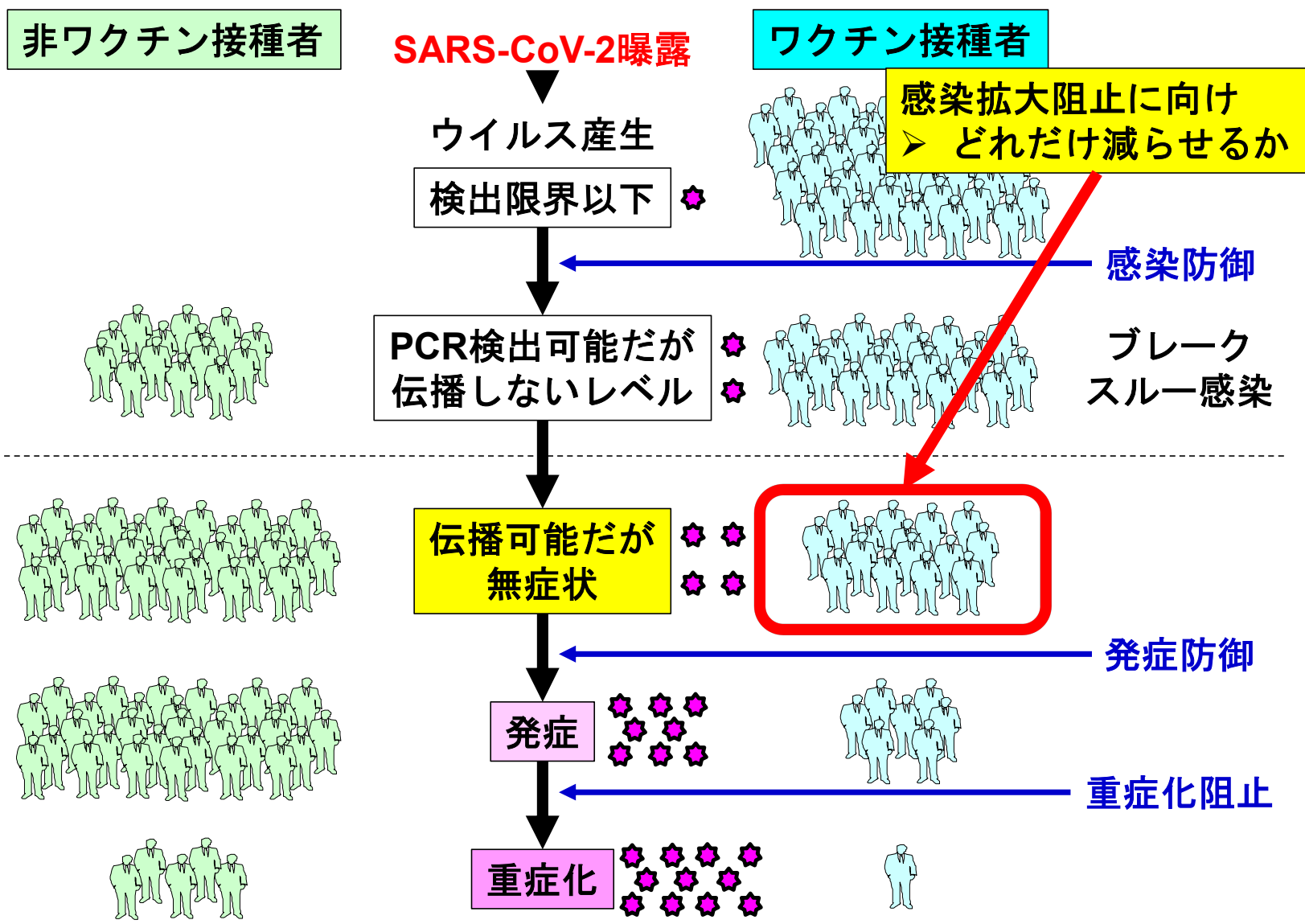
炎症・免疫

重症

ワクチン接種者
SARS-CoV-2曝露



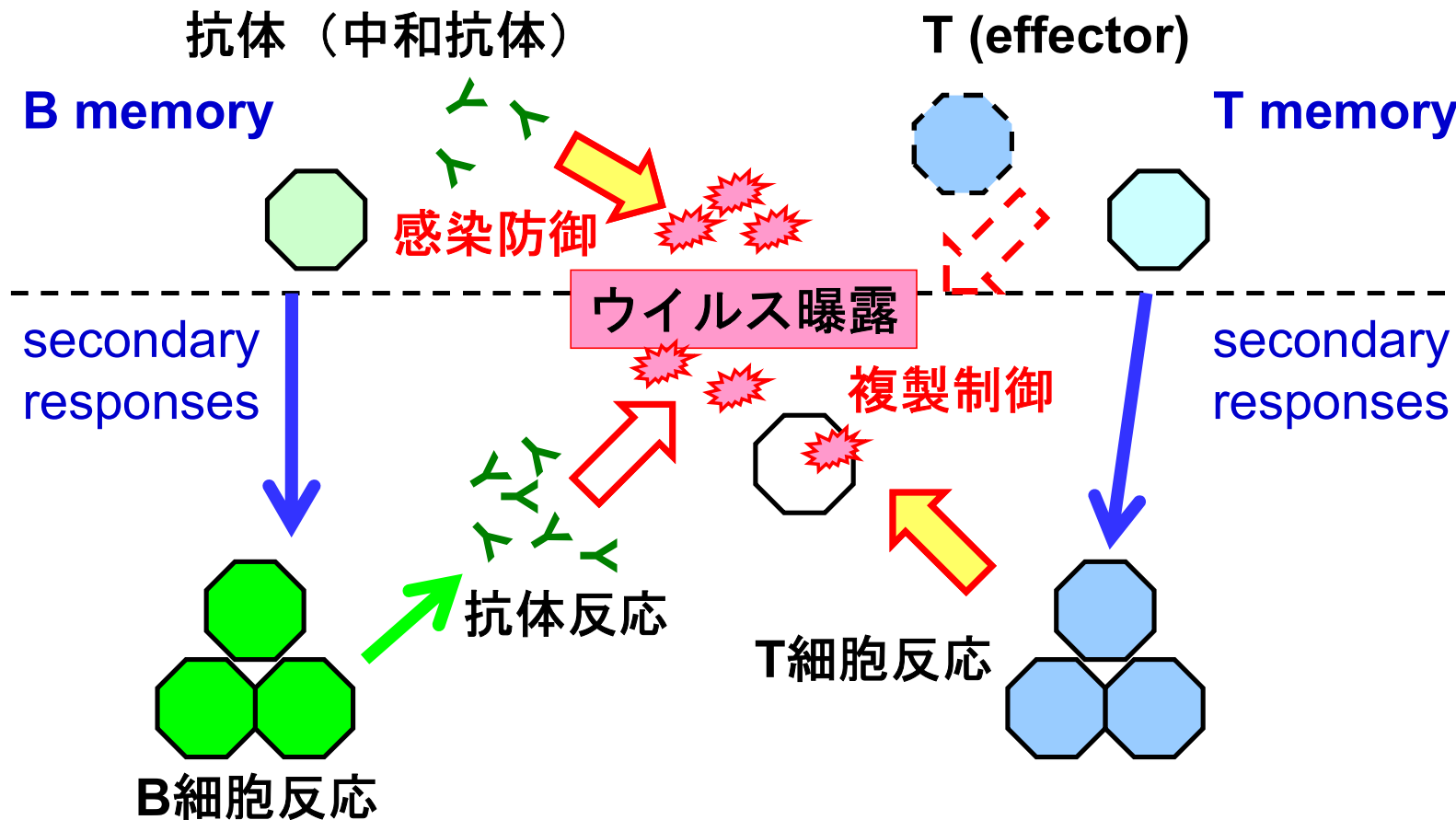
中和抗体による
ウイルス増殖抑制



ワクチン誘導免疫によるウイルス感染防御・複製制御機序

ワクチン接種

何が感染防御に中心的役割？



Systemic

- 中和抗体
- ADCC
- Memory B
- Memory CD4 T
- Memory CD8 T

Local

- 中和抗体
- ADCC
- Memory B
- Memory CD4 T
- Memory CD8 T

S抗原非依存性（中和抗体非依存性）感染防御の可能性の検証

SARS-CoV-2 N/M/E発現 経鼻センダイウイルスベクター（SeV-NME）ワクチン

Cell Reports Medicine

CellPress
OPEN ACCESS

N/M/E特異的CD4⁺/CD8⁺ T細胞反応誘導

Report

Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8⁺ T cell responses

Hiroshi Ishii,^{1,9} Takushi Nomura,^{1,9} Hiroyuki Yamamoto,¹ Masako Nishizawa,¹ Trang Thi Thu Hau,¹ Shigeyoshi Harada,¹ Sayuri Seki,¹ Midori Nakamura-Hoshi,¹ Midori Okazaki,¹ Sachie Daigen,¹ Ai Kawana-Tachikawa,^{1,2,3} Noriyo Nagata,⁴ Naoko Iwata-Yoshikawa,⁴ Nozomi Shiwa,⁴ Tadaki Suzuki,⁴ Eun-Sil Park,⁵ Maeda Ken,⁵ Taishi Onodera,⁶ Yoshimasa Takahashi,⁶ Kohji Kusano,⁷ Ryutaro Shimazaki,⁷ Yuriko Suzuki,⁸ Yasushi Ami,⁸ and Tetsuro Matano^{1,2,3,10,*}

¹AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 162-8640, Japan

²Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan

³Joint Research Center for Human Retrovirus Infection, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811, Japan

⁴Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 162-8640, Japan

⁵Department of Veterinary Science, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 162-8640, Japan

⁶Research Center for Drug and Vaccine Development, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 162-8640, Japan

⁷ID Pharma Co., Ltd., Ibaraki 300-2611, Japan

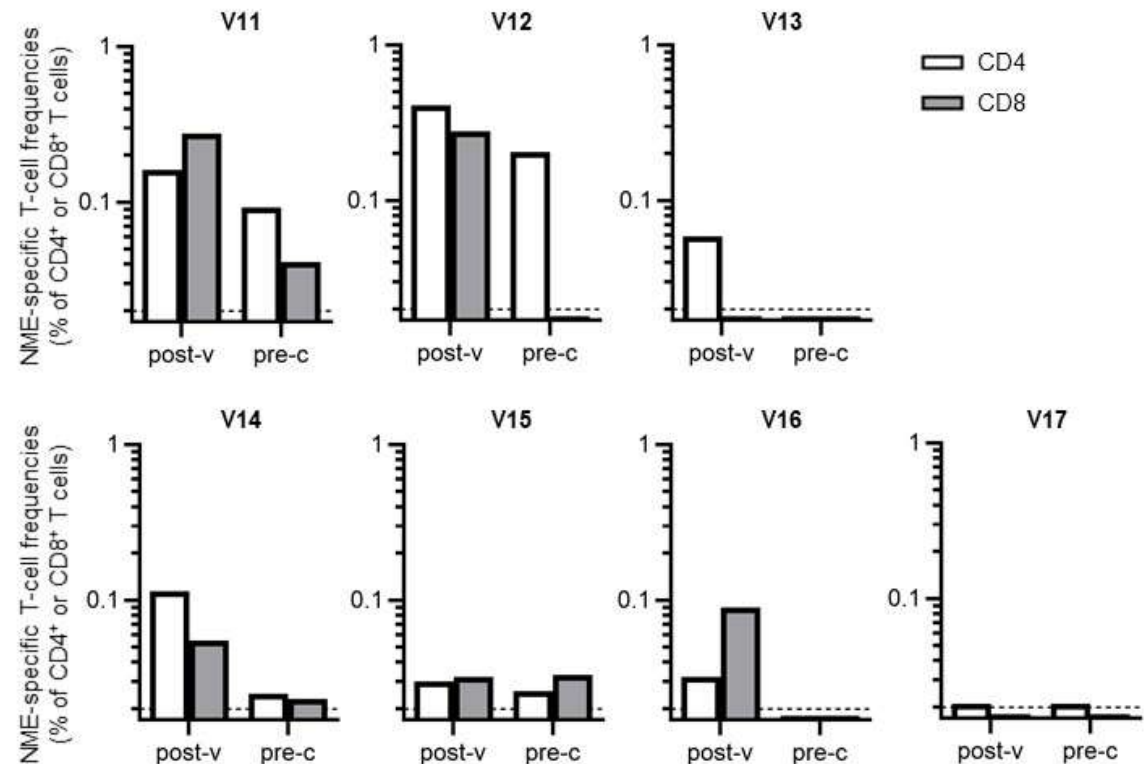
⁸Management Department of Biosafety, Laboratory Animal, and Pathogen Bank, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 162-8640, Japan

⁹These authors contributed equally

¹⁰Lead contact

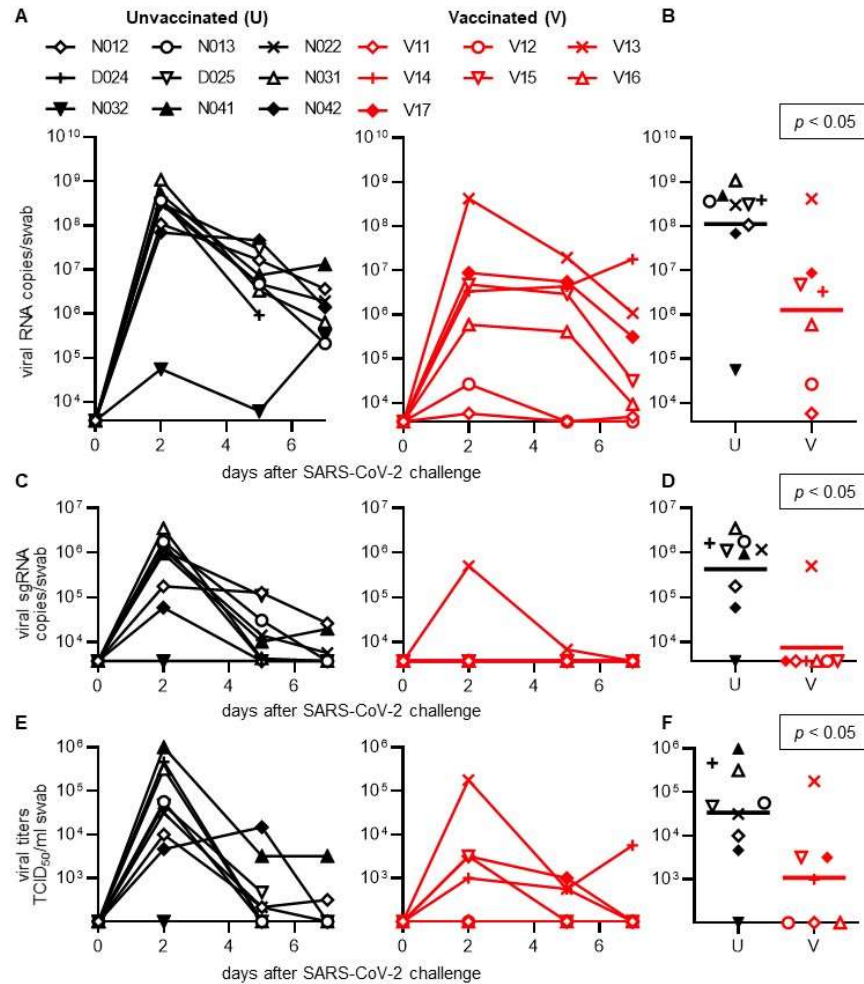
*Correspondence: tmatano@nih.go.jp

<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100520>



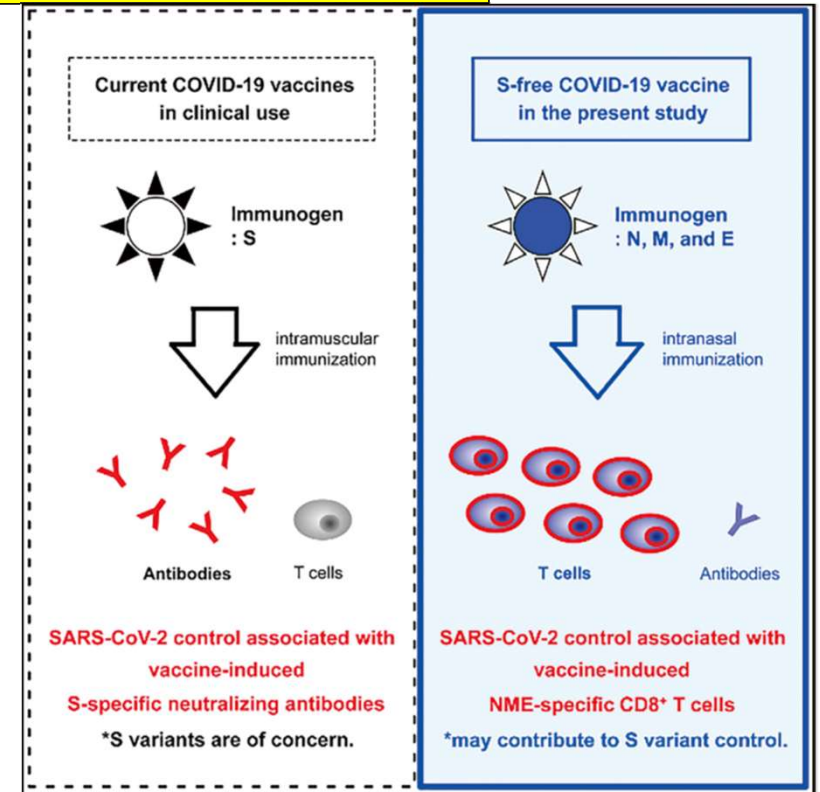
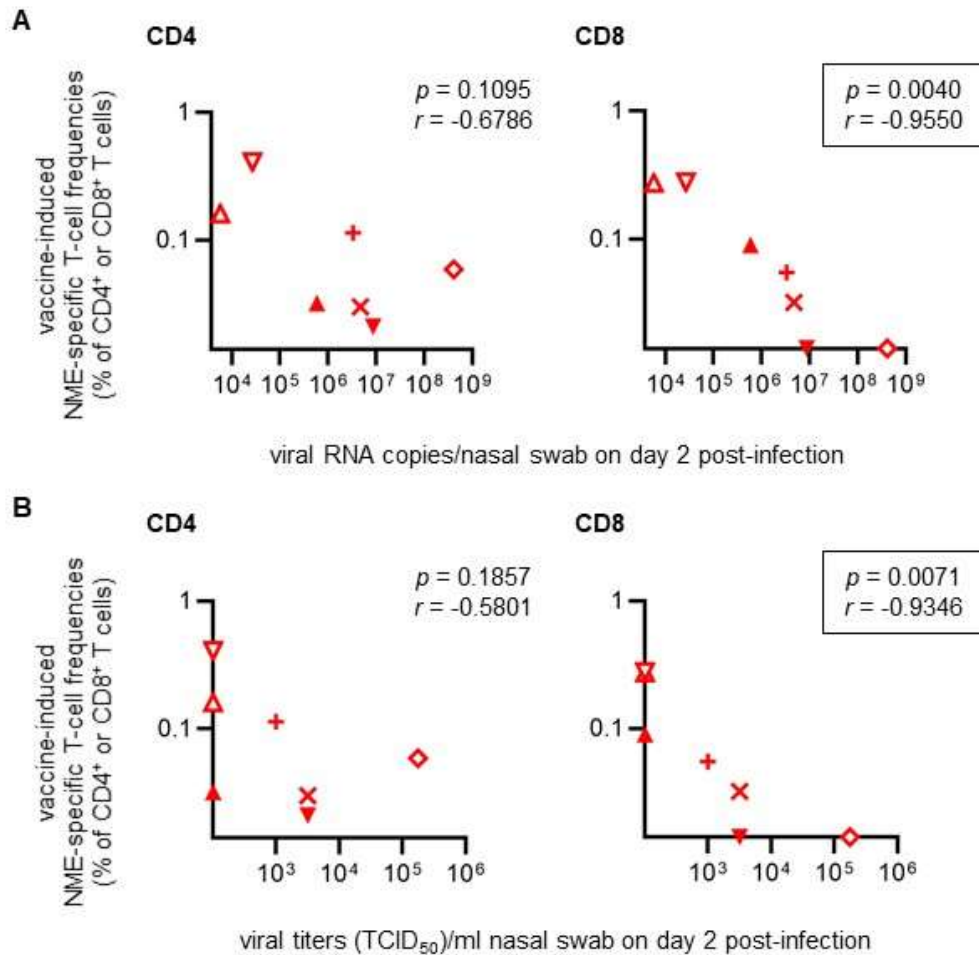
SeV-NMEワクチン接種サルへのSARS-CoV-2経鼻チャレンジ

ワクチン非接種群と比較して鼻咽頭ウイルス量（RNA）の有意な低下



ワクチン誘導NME特異的CD8⁺T細胞レベルと チャレンジ後の鼻咽頭ウイルス量（day 2）の有意な逆相関

NME特異的CD8⁺T細胞誘導ワクチンの感染防御効果



ワクチンによる粘膜CD8⁺T細胞誘導
→Spike非依存性の感染防御
⇒SARS-CoV-2変異株制御への貢献

COVID-19ワクチンの現況・課題

- リスクベネフィット
 - 優れた中和抗体IgG誘導能
 - 重症化防御効果、発症防御効果
 - 副作用頻度は高い
- 迅速実用化
 - 臨床試験前倒し
 - 長期データ不十分：安全性・有効性
- 今後の課題
 - 感染拡大抑制効果
 - 免疫持続性／追加接種
 - 多様性・逃避変異対応
 - 低年齢層への接種
 - 新規臨床試験の課題
 - 長期安全性

未知の感染症パンデミックに対する ワクチン開発体制構築

―― 平時 ――

ワクチン プラットフォーム

- ・ 技術革新
- ・ 人材・施設

感染症基礎研究

- ・ 感染免疫動態解明
- ・ 評価系構築
- ・ 人材・施設

感染症・ワクチン理解

- ・ 国民・行政・医療
- ・ 教育・啓発
- ・ 情報発信・共有体制

―― アウトブレイク時 ――

防御機序解明・評価系構築
ワクチン開発・非臨床評価

製造
臨床試験

許認可
導入・接種