



新型コロナウイルスワクチンの概況

(2021年3月15日現在)

寺岡章雄

新型コロナウイルスワクチン開発のガイドライン

1. 世界保健機関 (WHO)

WHO は、2020年5月、研究開発設計図 (R&D Blueprint) 「新型コロナウイルス COVID-19 に対するワクチン候補の国際ランダム化臨床試験」を出版した。そこでは基本方針として、以下の項目が挙げられている。

- 多数の予防ワクチン候補のベネフィットとリスクのすみやかな同時評価を可能にする複数のサイトでの大規模な国際的ランダム化臨床試験をデザインする。
- 異なった時点で候補ワクチンが逐次臨床試験に加わる。
- 加わってから3~6か月以内に主な有効性 (efficacy) 結果判明を期待する。
- プラセボ/対照群を共有した共通のコアプロトコールを作成する。
- 有効性をしっかりと評価できるよう科学的に厳格な高度の水準 (standard) を保持する。
- パンデミック (世界的大流行) の実地治療に役立つよう有効性と安全性をしっかりと評価する。

この試験デザインは Adaptive design (適応力のあるデザイン) と呼ばれ、その特徴は以下のとおりである。

- 試験は複数のワクチンを迅速に評価するために、十分な数の参加者をすみやかに登録する。
- 試験のデザインには、予防とケアの基準 (standards) の変化、候補ワクチンの利用可能性 (availability) の変化、さまざまな地域や集団における流行病 (epidemic) の経過の不確実性に対応する適応機能が組み込まれている。
- 高い登録率が期待されており、さまざまな適応策により、試験があらかじめ定められた短い期間で結果を達成できるようになっている。

2. 米国食品医薬品庁 (FDA)

FDA は、2020年6月、「COVID-19を予防するワクチンの開発と認可 (licensure) -製薬企業のためのガイダンス」を出版した。そこでは基本方針として、以下が挙げられている。

- ワクチン開発は adaptive and seamless な (適応力があってとぎれのない) 臨床試験デザインの利用で促進できる。

- ・プラセボコントロールの「有効性は少なくとも 50%以上」であることが必要である。
- ・安全性面でワクチン接種にともなう呼吸器疾患増強 (enhanced respiratory disease: ERD) のリスクに関するデータへの十分な配慮が必要である。
- ・ワクチンの緊急な必要性から、正式承認に先立ち緊急使用許可 (Emergency Use Authorization: EUA) が考慮される。

3. 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

PMDA は 2020 年 9 月, COVID-19 ワクチンの評価に関する考え方を出版した。この文書では, 「SARS-CoV-2 による発症予防を目的とするワクチン」を「SARS-CoV-2 ワクチン」としている。

(1) 非臨床試験における評価について

1) 薬理試験 免疫原性の評価

- ・抗原特異的抗体の産生を確認する。
- ・中和抗体の産生を確認する。
- ・惹起される免疫応答の特性 (抗原特異性抗体価/中和抗体価, IgG サブクラス分画, サイトカイン発現量等) が解析されていることが必要である。
- ・SARS-CoV-2 に対する細胞性免疫誘導を確認する。

2) 薬理試験 感染防御/発症予防効果の評価 感染動物モデル

- ・ウイルス曝露 感染防御/発症予防効果を評価する。
- ・抗原特異的抗体価, 中和抗体価, 細胞性免疫等の免疫応答の指標との相関を評価する。
- ・臨床試験開始前までに免疫原性を評価する。
- ・疾患増強リスクの見積もりを行うため免疫応答の特性を解析する。
- ・感染動物モデルを用いた感染防御/発症予防効果の評価は早期の臨床試験と並行実施で差し支えない。

3) 非臨床安全性試験

- ・非臨床安全性試験を臨床試験と並行して実施することが受け入れられる場合がある。
- ・アジュバントが使われる場合その安全性評価が必要である。
- ・反復投与毒性・生殖毒性は各毒性試験の中で評価可能である。
- ・遺伝毒性は新規のアジュバント自体を用いた評価が必要である。

4) 薬物動態試験

- ・新規のアジュバントが含まれる場合は, その新規物質について薬物動態試験が必要な場合がある。

(2) ワクチン接種で引き起こされる疾患増強について

- ・疾患増強の存在の可能性 リスクの見積もりが必要である。
- ・臨床試験開始前に実施すべきだが, 低リスクと見積もられる場合は疾患モデル動物の開発と並行して早期の臨床試験実施は止むを得ない。

(3) カタルヘナ法への対応について

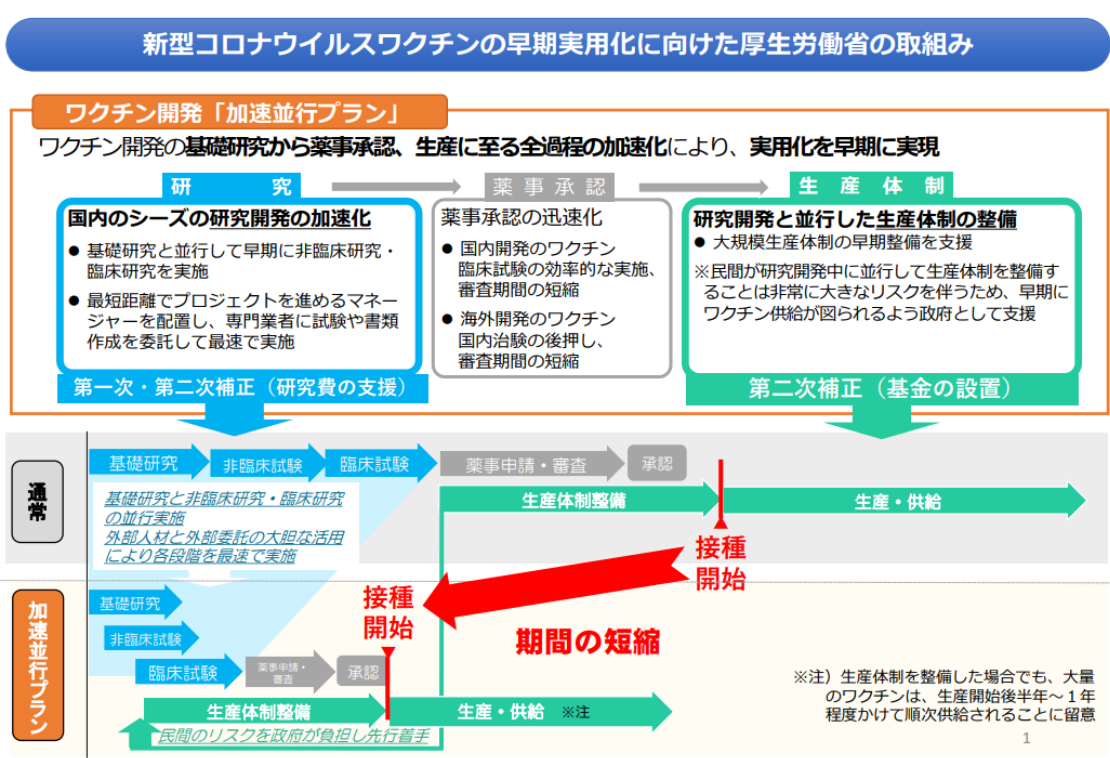
- ・ 遺伝子組み換え生物等の使用がある場合は必要である。

(4) 臨床試験における評価について

- ・ ベネフィットリスクの判断が各国・地域の状況によって異なる可能性、民族的要因の差が影響する可能性があり、これらから国内臨床試験の必要性は高い。
- ・ 国内開発型と海外開発型で必要な内容が異なる。
- ・ 海外開発型であっても原則として国内において臨床試験実施が必要である。

厚生労働省 ワクチン開発「加速並行プラン」

今回コロナワクチンの開発を非常に急いだ、それを一目で把握可能な図が、2020年6月1日、厚生労働省のホームページで公表された。新型コロナウイルスワクチン開発で基礎研究から薬事承認、生産までの全過程を加速化する「加速並行プラン」である。



日本でワクチン接種が急がれない固有の事情

COVID-19の大きな特徴として、人種や地域によって罹患数や死者数に大きな差が存在する。日本の人口当たり死亡者は米国や英国と比較してけた違いに少ない。

ワクチンの有用性は得られるベネフィット（益）と害とを天秤にかけて決まる。有用性をみる疫学的指標として利益を得るための必要治療数(Number Needed to Treat to Benefit: NNTB)と害に至る治療必要数 (Number Needed to Treat to Harm: NNTH)の比較考量がある。死者数が米国や英国と桁違いの日本では、ワクチンの有用性が米英とは大きく違っている。

ここに、いずれワクチンを接種するとしても、実用化を拙速に急いだCOVID-19ワクチンの接種成績を見極めてという考え方が成り立つ。

ワクチン接種には十分な情報提供のもとで自己決定権保証が重要

コロナワクチンは拙速に開発されたので、国民に安全性への不安がある。現在不安払しょくへの努力が一定実施されているが、より一層の努力が必要である。

今回の予防接種法改正では、新たなタイプのワクチンを国が接種を勧奨し国民に努力義務を課すことの是非が問題となった。努力義務は入ったものの、両院の付帯決議に次の文言が明記された。「接種の判断に必要な情報を迅速かつ的確に公表するとともに、接種するかしないかは国民自らの意思に委ねられるものであることを周知すること」

接種は COVID-19 患者に接触する医療従事者が先行する。医療現場では、「接種するよう同調圧力がある」と報じられている。医療現場で働く人がワクチン接種をしなければ業務に従事できないなど、自己決定権侵害の危惧が存在する。この付帯決議は重要である。

先行接種に用いられているメッセンジャーRNA ワクチン

ファイザーとドイツのベンチャー企業ビオンテックが開発したワクチンで、ウイルス抗原の遺伝子情報 (mRNA) を脂質ナノ粒子に封入して筋肉内注射して、ヒトの細胞内で抗原タンパクを作らせる、これまで実用例のない新機序のワクチンである。

有効性については、プラセボとの大規模なランダム化臨床試験成績で 95% の有効性が報告され、期待できそうである。安全性については、現時点で世界の接種者数が著しく増加し、データが増えつつある。これまでになかったワクチンであり、十分な監視が必要である。これに同じ mRNA ワクチンの米国モデルナ社のワクチンが続いている。mRNA ワクチン以外の新しい機序のワクチンの安全性有効性の評価はこれからと言ってよい。

mRNA ワクチンは、従来のワクチンと比較して極めて短期間でワクチンが製造できるのも大きな長所である。科学技術の重要な成果であり、「急を要する事態への見事な対応」とも評されている。

安全性では、同じく従来にないタイプの別の疾患のワクチンである HPV (ヒトパピローマウイルスワクチン) の経験があり、接種後 28 日間でなく、遅発性の自己免疫疾患や神経系障害など長期の害に注意が必要である。また、集団が均質と仮定してリスク推測するだけでなく、遺伝子要因の影響を受ける少数の集団での自己免疫性の副反応などに目を向けることが必要である。

日本でのワクチン研究開発の遅れ

「技術立国」をめざしている日本でのワクチン研究開発の遅れが明白になった。現在、コロナワクチン接種は海外からの導入に全面依存の状況にある。日本では接種を急がない一面もあるとはいえ、全国民の接種目標を自主的に立てられない状況である。

2021 年 1 月 8 日、ノーベル賞受賞の大隈良典、大村智、本庶佑、山中伸弥の 4 氏が共同声明を発表し、「今後の新たな感染症発生の可能性を考え、ワクチンや治療薬等の開発原理を生み出す生命科学、およびその社会実装に不可欠な産学連携の支援を強化する。科学者の勧告を政策に反映できる長期的展望に立った制度を確立する」などを政府に要望した。

コロナ治療剤・ワクチンで「特例承認」が乱用されている。特例承認(薬機法 14 条の 3)は先進国で販売されている医薬品について、日本での承認審査規定によらず承認を与える制度である。日本は技術立国をめざす先進国であり、この特例承認については製薬協も問題点としてあげている。

ワクチンの安全性監視のシステム

日本にはワクチンの効果的な市販後安全監視の制度がないのが大きな問題である。一般社団法人日本薬剤疫学会、同日本疫学会、同日本臨床疫学会、日本ワクチン学会の 4 学会が 2020 年 11 月、「新型コロナウイルスワクチンの安全性確保に関する 4 学会共同声明」を発表した。共同声明は従前の安全性監視の方法論では不十分で、ワクチン被接種者全員を登録、追跡するシステムを構築し、接種記録の共有と接種後の転帰の確認が必須としている。そして、

- 1) ワクチンレジストリを構築し、ワクチン接種時には登録義務を課し、データ利用の同意を得ること、
- 2) 医療情報データベースとの個人レベルでの突合せを可能とし、疫学的な解析を行うことを通じリアルタイムでのワクチンの有効性安全性の疫学的評価を可能とすること。それが困難な場合は次善策としてワクチン接種をレセプト情報に含める方策を検討すること、
- 3) それらの臨床情報をワクチンと健康障害との個別因果関係評価に活用すること、を提案している。ワクチンの安全監視システムとして重要な提案と考える。

なお、関連情報として、コロナワクチンレジストリではないが、国立国際医療研究センターが中心となって新型コロナ入院症例レジストリ (COVIREGI-JP) を立ち上げ、2020 年 11 月 30 日時点で 17,197 例が登録されていることが報じられている。

米国 CDC(疾病管理予防センター)2021.3.8 行動指針

新型コロナウイルス感染症は収束が見通せない状況にあり、「コロナ疲れ」とも言われる閉塞した社会状況にある。そうした中で、米国 CDC(疾病管理予防センター)が 2021 年 3 月 8 日、「コロナワクチン完了者対象の行動指針」を改定した。

現時点でマスク着用、physical distance の維持など「これまで通り続ける必要のあること」も強調しながら、接種完了者が「できるようになったこと」を述べ、ワクチン接種を呼び掛けている。後者については Science Brief (科学的な概要、討議のための要約書)で根拠を示し、Science Brief については種々の研究が進展中で、新たな知見が得られ次第、改定をするとしている。

CDC が、ワクチン接種で生活上できるようになることを科学的根拠とともに市民に示し、接種を呼びかけている。コロナワクチンは安全性データがまだ途上であり、日本で同じ立場はとれないが、学ぶべき面があり紹介する。

- 接種完了者 (ワクチン接種 2 週間後) 同士であれば、マスクを着用せず小規模な集まりが可能である。
- 接種完了者は、COVID-19 重症化リスクが高い同居人がいない場合は、マスクを着用せず他の 1 世帯の未接種者と室内で集まることが可能である。

- 最後のワクチン接種から2週間経過した人は、症状のない感染をしたり、他の人を感染させたりする可能性は低いとのエビデンスからの判断である。
- JAMA 誌はこのCDCの行動指針に対し「重要な最初の一歩」との論説を掲載した。
- 医薬品監視団体パブリックシティズン・ヘルスリサーチグループは、ワクチンのベネフィットがリスクを上回るとの判断から、この行動指針を歓迎し、ワクチン接種を呼び掛けている。

(てらおか・あきお 医薬情報センターあさひ・東京大学大学院薬学系研究科)
連絡先 (E-mail : teraoka@carrot.ocn.ne.jp)