



新薬学者集団 2022 年度講演会

「最近の医薬品行政の問題点： HPV ワクチン・新型コロナワクチンを中心に」(その 2)

佐藤嗣道

新薬学者集団 2022 年度講演会 (2022 年 6 月 19 日, オンライン) でお話した内容を, 一部加筆または省略してご報告いたします。今回は, 下記の講演内容の 3 の前半 (新型コロナワクチンの有効性まで) について記します。

講演内容

1. はじめに：予防接種による健康被害の歴史
2. HPV ワクチンの有効性・安全性の評価
3. 新型コロナワクチンの有効性・安全性の評価
4. 特例承認制度, 緊急承認制度の問題点
5. 薬学教育モデル・コアカリキュラム改訂
6. おわりに

3. 新型コロナワクチンの有効性・安全性の評価

感染とは「病原体が宿主に侵入し, 定着・増殖すること」を意味します。新型コロナウイルスについて言えば, ヒトの肺の細胞内に侵入し, 定着・増殖するようになった状態が感染です。この状態に至れば, 多くの場合は何らかの症状が現れる (すなわち発症する) のではないかと思います。

新型コロナウイルス感染の有無を調べるために PCR 検査が用いられていますが、PCR 検査陽性は必ずしも感染を意味しません。感染と伝播を区別して対策を考えることが重要だと思います。PCR 検査は鼻または喉の粘膜に当該ウイルスと共通の遺伝子が存在するかを調べますが、新型コロナウイルスと共通の遺伝子を持つ他のウイルス（例えば従来のコロナウイルス）が存在する場合も陽性となり得ます。

また、当該遺伝子の断片やウイルスの死骸（ヒトの抵抗力が勝って撃退され不活化したウイルスの残骸）が存在する場合も陽性となり得ます。ウイルスが鼻または喉の粘膜に付着した状態（感染ではなく伝播）でも陽性となります。この状態からウイルスが肺の細胞に侵入し、増殖・定着すれば感染となりますが、感染に至るには相当多数のウイルスに曝露されることが必要です。ウイルス量が少なければ、あるいは身体の抵抗力（防御機能）が十分であれば、感染の手前でウイルスは撃退されると思われます。

PCR 検査では、ごく少量のウイルスが付着しただけで感染には至らない場合も陽性となります。無症状の検査陽性の多くは、感染ではなく伝播に過ぎないのではないのでしょうか。

1) COVID-19 の疫学

新型コロナウイルス感染症（以下、「COVID-19」）は、日本においてどの程度、公衆衛生上の脅威なのでしょう。講演時（2022年6月）は第6波が収束してきた時期でした。内閣官房のサイト¹⁾によると、第6波の検査陽性者数はピーク時に1日あたり約6万人で、第5波の1日あたり約2万人を大きく上回りましたが、重症者数は第5波が1日あたり約3千人であったのに対して第6波では約2千人と減少しています。現在（2022年10月）は第7波が収束に向かっていますが、第7波の検査陽性者数はピーク時で1日あたり約14万人に対して重症者数は約2千人です。このように重症化する割合は、ウイルスの変異が進むにつれて低くなっています。

一方、死亡者数は、東洋経済オンライン²⁾によると、第5波ではピーク時で1日あたり約50～90人だったのが、第6波では200～250人、第7波では250～350人と増加し、重症者数の推移と矛盾する数字になっています。この理由として、厚生労働省（以下、「厚労省」）の通知（2020年6月18日）³⁾の影響を挙げることができます。この通知にはQ & Aとして「『新型コロナウイルス感染症患者が死亡したとき』については、厳密な死因を問いません」、「新型コロナウイルス感染症の陽性者であって、入院中や療養中に亡くなった方については、厳密な死因を問わず、「死亡者数」として全数を公表するようお願いいたします」と記載されています。

そのため、都道府県が公表している死亡者数には、COVID-19が死因でない死亡が含まれています。例えば、心筋梗塞等で救急搬送された場合、病院で最初にPCR検査をするようですが、そこで陽性と判定され亡くなった場合もカウントされます。また、死後の検査で陽性となった方もカウントされるようです。このことについてはマスコミでも、「第6波のコロナ死者、3割の死因がコロナ以外」⁴⁾などと報道されました。別の報道⁵⁾によれば、事故で死亡した10代の方がカウントされています。

したがって、検査陽性者の数が増加すると、それに比例して COVID-19 が死因ではない陽性者の死亡数も増えると推察されます。PCR 検査陽性者が重症化する割合は変異を重ねるごとに減少していることから、COVID-19 の公衆衛生上の脅威は、第 1 波、第 2 波の頃とは異なり、現在はインフルエンザと比較してどちらが重大かという程度になっているように思います。

2) 新型コロナワクチンの概要と接種状況

新型コロナワクチンには、メッセンジャーRNA (以下、「mRNA」) ワクチン、DNA ワクチン、組換えタンパクワクチンの 3 つのタイプがあります。日本では、mRNA ワクチンはファイザー社製 (コミナティ[®]筋注) とモデルナ社製 (スパイクバックス[®]筋注) が、DNA ワクチンはアストラゼネカ社製 (バキスゼブリア[™]筋注) とヤンセンファーマ社製 (ジェコビデン[®]筋注) が、組換えタンパクワクチンは武田社製 (ヌバキソビッド[®]筋注、ノババックス社が開発) が承認されています (講演後の承認を含む)。

mRNA ワクチンと DNA ワクチンの仕組みについては、岡田正彦新潟大学医学部名誉教授が分かりやすい動画⁶⁾で解説されています。また、岡田先生のウェブサイト⁷⁾に最新情報がまとめられています。いずれも新型コロナワクチンの特徴であるスパイクタンパクの遺伝情報を持つ遺伝子が有効成分です。mRNA ワクチンは、スパイクタンパクがコードされた mRNA を脂質ナノ粒子で包んだもので、mRNA がヒトの細胞内に取り込まれスパイクタンパクが生成されます。岡田先生は、mRNA ワクチンの問題点として、mRNA が体内に残存する期間が不明であること (長期的な影響の可能性)、添加剤 (ポリエチレングリコールなど) によるアナフィラキシーショックのリスクを指摘しています。

DNA ワクチンは、スパイクタンパクの DNA を組み込んだアデノウイルスをベクター (運び屋) とするものです。mRNA は細胞の核内には入らないのに対して、DNA は核内に入りヒトの DNA に組み込まれて遺伝子組み換えが起こります。

岡田先生は DNA ワクチンの問題点として、スパイクタンパクの DNA がヒトの遺伝子のどこに組み込まれるのか制御できないため、がん促進遺伝子に組み込まれて発がんを促す可能性を指摘しています。また、岡田先生は両方のワクチン共通の問題として、ワクチンが新型コロナウイルスの変異を促す可能性を挙げています。さらに、岡田先生の別の動画⁸⁾では、生成されたスパイクタンパクが血小板と結合して血小板が破壊され出血が起こりやすくなるリスクおよび自己免疫疾患につながる可能性を解説しています。

これらの新型コロナワクチンの日本での接種状況は、首相官邸⁹⁾によると 2022 年 9 月 16 日時点で、1 回以上接種者 104,184,141 人 (81.5%)、2 回接種者 102,772,415 人 (80.4%)、3 回接種者 82,001,502 人 (65.1%)、4 回接種者 32,079,480 人 (接種率の記載なし) です。このうち、小児 (5~11 歳) の接種者は、1 回以上 1,623,694 人 (22.2%)、2 回接種 1,512,335 人 (20.7%) です。

3) 新型コロナワクチンの有効性

新型コロナワクチンの有効性を評価した研究報告を 5 つの観点からレビューしました。

- (1) 発症予防効果、(2) 重症化・死亡の予防効果、(3) 変異型に対する発症予防効果、(4)

感染予防効果, (5) 効果の持続期間。

以下, 講演で言及した研究報告を中心に紹介します。

(1) 発症予防効果

新型コロナワクチンの有効性は, 発売当初に約 95% と言われました。この数字は当時の武漢型のウイルスによる発症予防効果を検証した臨床試験の結果に基づいています。ファイザー社のワクチンの結果を表 1 に示します。有効性 95% は確かに高いのですが, プラセボ (生理食塩水) 群でも 18,325 人中 18,163 人 (99.1%) は発症しなかったことを示しています。でも 18,325 人中 18,163 人 (99.1%) は発症しなかったことを示しています。

表 1. ファイザー社のワクチンによる COVID-19 発症予防効果 (2 回接種後)

	発症 (人)	発症せず (人)	計 (解析対象者)	有効性 (95%信頼区間)
本剤群	8	18,190	18,198	95.0% (90.3-97.6%)
プラセボ群	162	18,163	18,325	

「コミナティ筋注」添付文書より筆者作成, 有効性 = (1-発生率) × 100

実は, この臨床試験の方法には, 注意すべき重大な問題点があります。それは, 二重盲検法ではなかったことです。臨床試験の結果が論文¹⁰⁾として公表されていますが, そのプロトコール (論文掲載サイトで公表) を見ると "Observer-blinded" (観察者盲検) と記されています。すなわち, ワクチンか生理食塩水のどちらなのか, 評価者には知らされなかったが, 接種した医師は知っており, ファイザー社の担当者も知っていました。被験者も, 接種部位の反応や副反応などからどちらか推測できたと思われま。

この試験では 371 人がプロトコールの規定からはずれるとして解析対象から除かれたのですが, その内訳はプラセボ群 60 人に対しワクチン群では 311 人と 5 倍も多く除外されています。この問題に関して, 生データを公表せよとのコメントが BMJ opinion¹¹⁾に掲載され, さらに臨床試験の実施現場で盲検が破られていたとの内部告発の記事が BMJ¹²⁾に掲載されています。

モデルナ社のワクチン (有効性 94.1%) もファイザー社のワクチンと同様に, 観察者盲検でした¹³⁾。アストラゼネカ社のワクチン (有効性 66.7%) については, 4 つの試験のうち 3 つが単盲検 (被験者盲検) でした¹⁴⁾。したがって, ワクチン有効性 95% という結果が正しいのか疑問を持たざるを得ません。

しかし, これらのワクチンの発症予防効果については, イングランドの 70 歳以上を対象とした実臨床 (リアルワールド) での観察的疫学研究においても示されており (有効性: ファイザー社 57%, アストラゼネカ社 73%)¹⁵⁾, その程度はともかく発症予防効果自体はあるものと思われま。この研究では, test negative case-control study (検査陰性症例対照研究) という手法が用いられました。COVID-19 の症状があり検査を受けた人を研究対象とし, 陽性者を case (症例), 陰性者を control (対照) として接種割合を比較します。症状があれば,

ほぼ全員が PCR 検査を受けるため、新型コロナワクチンの効果の研究において検出バイアス (PCR 検査を受ける頻度が 2 群で異なることにより生じる結果の偏り) を避ける優れた研究デザインです。

(2) 重症化・死亡の予防効果

重症化の予防効果については、臨床試験では効果を示唆するデータが出ていますが、試験のエンドポイントではなく、また重症化した症例が少なかったために十分な評価は行われませんでした。その後、リアルワールドでの複数の観察的疫学研究で重症化予防効果を示唆する結果が報告されています。例えば、スコットランドの研究¹⁶⁾では、COVID-19 による入院を指標とした 1 回接種後の有効性はファイザー社 91%、アストラゼネカ社 88%でした。同様にイングランドの研究 (80 歳以上を解析対象)¹⁵⁾でも、1 回接種後の入院を指標とした有効性はファイザー社 43%、アストラゼネカ社 37%でした。イスラエルの研究¹⁷⁾では入院と重症を区別し、ファイザー社のワクチン 2 回接種後の有効性が入院、重症の各々について 87%、92%であったことが報告されています。

COVID-19 による死亡のリスクを低下させる効果についても、イングランド¹⁵⁾およびイスラエル¹⁷⁾の研究で、ファイザー社のワクチン 1 回接種後の有効性が各々 51%、72%と報告されています。

(3) 変異型に対する発症予防効果

変異型に対する発症予防効果についても、観察的疫学研究により評価されています。イングランドの研究¹⁸⁾でデルタ変異型に対する効果が観察的疫学研究により評価され、2 回接種後の COVID-19 発症を指標とした有効性はファイザー社 88%、アストラゼネカ社 67%でした。

オミクロン変異型に対しては、2 回接種の効果と 3 回接種の効果がイングランドで調査されました¹⁹⁾。2 回接種者では接種後 2~4 週間は有効性 50~70%程度ですが、その後時間経過とともに低下し、20~24 週にはゼロから 10%程度になりました。3 回接種者については、接種から 4 週間は約 70%の有効性があったものの、10 週間には約 40~50%となり、時間経過とともに有効性が低下することが報告されました。もともと武漢型のスパイクタンパクの遺伝子をコードしたワクチンなので、変異が進んだオミクロン型に対する効果はやや低下しているように思います。

日本では、最近 (2022 年 8 月) になって、国立感染症研究所のグループが test negative case-control study (検査陰性症例対照研究) により、デルタ変異型とオミクロン変異型に対する発症予防効果を評価した結果が論文²⁰⁾として公表されました。デルタ変異型に対する有効性は 2 回接種後 14 日~3 か月で 88%、4~6 か月で 87%でした。オミクロン変異型に対しては 2 回接種後 14 日~3 か月 56%、4~6 か月 52%で、3 回接種後 14 日以降で 74%でした。

(4) 感染予防効果

新型コロナワクチンの感染予防効果については、臨床試験では評価項目に含まれておらず、検証されていません。感染予防効果についてはランダム化比較試験のエビデンスはないので

す。観察的疫学研究については、感染予防効果があったとする報告がありますが、最近の研究および日本でのデータから、効果は時間経過とともに減少し、数か月でなくなることが示唆されます。

感染予防効果を示唆する観察的疫学研究は、イングランド²¹⁾とイスラエルの研究¹⁷⁾で、いずれも接種者と非接種者を比較したコホート研究です。しかし、両研究とも観察期間が1回目の接種期間にあたる2020年12月から2021年2月までの2か月間でした。接種者は接種後しばらくの間はPCR検査を受ける頻度が低いのに対し、非接種者は陰性証明を得るために検査を頻繁に受けることが予想され、検出バイアスにより感染予防効果が過大に評価された可能性が高いと考えられます。実際に、英国(UK)、イスラエルともに、多くの国民が1回目接種を終えた後に感染爆発が起きています。

最近、スウェーデンで行われた接種者と非接種者を比較したコホート研究²²⁾では、2回接種者と非接種者が9か月間追跡されました。接種後2か月までは感染予防の有効性が80%以上でしたが時間経過とともに低下し、8か月目に有効性が0%に、9か月目にはマイナスに転じてしまいました。

英国(UK)で行われたCOVID-19発症者とその接触者の調査²³⁾では、ワクチンの感染予防効果に有意な差はなかったことが報告されています。デルタ変異型が流行した2021年5月から9月にCOVID-19を発症した者138人とその家族内接触者204人を調査した結果、家族内接触者がPCR検査陽性であった割合は、発症者が2回接種者である場合(25%)と未接種者である場合(23%)で差がありませんでした。すなわち、接種者が発症後に家族内接触者に感染(正確には伝播)させるリスクは未接種者と変わらなかったのです。また、家族内接触者が2回接種者の場合の検査陽性の割合は25%で、未接種者の38%より低かったものの統計的に有意な差ではありませんでした。

日本で感染予防効果を評価した論文は筆者の知る限りありませんが、厚労省の「新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードの資料等」^{24,25)}によると、10万人あたりの新規陽性者数は、ワクチン2回接種者と未接種者では80歳以上を除いて概ね同じであり、3回接種者では2022年5月²⁴⁾は未接種者の1/2程度でしたが、8月²⁵⁾にはその差はわずかになっています。この資料については、厚労省のシステムに接種歴が入力されていない場合には2022年4月までは未接種として集計されており、5月に問題が指摘され修正されたものです²⁶⁾。

以上のデータを総合的に考えると、他者に感染させないための「思いやりワクチン」は、十分な根拠のある言説とは言えないと思います。

(5) 効果の持続期間

新型コロナワクチンの効果が持続する期間は、上記の研究報告から数か月程度と思われる。厚労省は2022年7月に4回目接種の対象を医療従事者等に拡大しましたが、その効果の持続期間もおそらく長くはないでしょう。ワクチンに依拠した感染予防対策には限界があると思われる。

参考文献

- 1) 内閣官房. 新型コロナウイルス感染症対策, 各種データ.
<https://corona.go.jp/dashboard/>
- 2) 新型コロナウイルス国内感染の状況. 東洋経済オンライン.
<https://toyokeizai.net/sp/visual/tko/covid19/>
- 3) 厚生労働省, 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部. 新型コロナウイルス感染症患者の急変及び死亡時の連絡について.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000641629.pdf>
- 4) 第6波の「コロナ死者」, 3割の死因がコロナ以外…高齢者の持病悪化や老衰目立つ.
2022年3月15日. 読売新聞オンライン.
<https://www.yomiuri.co.jp/national/20220314-0YT1T50264/>
- 5) 東京, 新規感染248人コロナ, 10代含む8人死亡. 2021年9月28日. 山陽新聞 digital. <https://www.sanyonews.jp/article/1180239>
- 6) 岡田正彦. コロナワクチンの仕組みとその問題点について.
<https://rumble.com/vlhdufp-stop-covid-19-vaccination-.html>
- 7) 岡田正彦. 新型コロナのエビデンス. <https://okada-masahiko.sakura.ne.jp/>
- 8) 岡田正彦. Q14 なぜ mRNA ワクチンは致命的な自己免疫病を起こすのか?
<https://okada-masahiko.sakura.ne.jp/palletelet.mp4>
- 9) 首相官邸. 新型コロナワクチンについて.
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>
- 10) Polack FP et al. N Engl J Med. 2020, 383, 2603-15.
- 11) Doshi P BMJ opinion. January 4, 2021.
<https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>
- 12) Thacker PD BMJ. 2021, 375, n2635.
- 13) Baden LR et al. N Engl J Med. 2021, 384, 403-16.
- 14) Voysey M et al. Lancet. 2021, 397, 99-111.
- 15) Bernal JL et al. BMJ. 2021, 373, n1088.
- 16) Vasileiou E et al. Lancet. 2021, 397, 1646-57.
- 17) Dagan N et al. N Engl J Med. 2021, 384, 1412-23.
- 18) Bernal JL et al. N Engl J Med. 2021, 385, 585-94.
- 19) Andrews N et al. N Engl J Med. 2022, 386, 1532-46.
- 20) Arashiro T et al. Clin Infect Dis. 2022 Aug 3, ciac635.
- 21) Hall et al. Lancet. 2021, 397, 1725-35.
- 22) Nordström P et al. Lancet. 2022, 399, 814-23.
- 23) Singanayagam A et al. Lancet Infect Dis. 2022, 22, 183-95.
- 24) 厚生労働省. 第87回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード (2022年6月

8日), 資料2-4 全国の新規陽性者数等及び高齢者のワクチン接種率等.

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000948578.pdf>

25) 厚生労働省. 第97回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード (2022年8月31日), 資料2-5 全国の新規陽性者数等及び高齢者のワクチン接種率等.

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000983444.pdf>

26) 入力なしをワクチン未接種と分類 厚労省「多く見せる意図なかった」. 朝日新聞デジタル. 2022年5月31日.

<https://www.asahi.com/articles/ASQ5Z64BPQ5ZUTFL010.html>

(東京理科大学薬学部准教授 さとう・つぐみち)