



新型コロナワクチン
今わかっていること
まだわからないこと

2021年4月24日
草津栗東医師会様
特別講演会

医師 守屋章成

名古屋検疫所 中部空港検疫所支所
日本プライマリ・ケア連合学会ワクチンチーム

自己紹介

1998年医師免許取得

北海道家庭医療学センターで家庭医研修
以後、家庭医として各地の診療所で勤務

2007年ごろからワクチン/渡航医学に注力

2017年中部空港検疫所に転職

2020年元日～コロナ真っ最中

2021年4月非常勤+長崎大学で勉強中

※ Financialおよびacademic COIなし

※ すべて個人の見解であり、所属学会、
検疫所および厚生労働省を代表するもの
ではありません



新型コロナワクチンまとめページ公開中
<http://vaccipedia.jp/>

今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

【おことわり】

効果等はすべて **医学論文** または **公的機関発表** だけを参照しています
製薬会社のプレスリリースや報道は参照していません

3

3

最初に結論

【接種を受ける側として】

効果は高く、安全性も満点近いです

全体として極めて稀で（100万分の1等）、
特定の集団で稀な（集団内で1万分の1等）、
未知の有害事象の可能性には心構えを

医療保健介護職が安心して受ければ、一般
市民も安心して受ける

私も早く受けたい！

【接種を提供する/説明する側として】

高い効果があることを理解する

現在わかっている副反応はワクチンとしての
通常範囲であることを理解する

アナフィラキシーには万全に備える

安全な筋注手技を遵守する

未知の要素があることを理解する

確率で考えることを理解する

接種に疑問や不安を抱く人と適切にコミュ
ニケーションする

4

4

本日の流れ

1. 新型コロナウイルスワクチンの製法
2. 新型コロナウイルスワクチンの効果
3. 新型コロナウイルスワクチンの副反応
4. 新型コロナウイルスワクチンの具体的な接種法
5. 新型コロナウイルスワクチン接種にまつわる配慮



←このマークの付いたスライドはスキップします；プレゼン後の質問に応じてご説明します

5

5

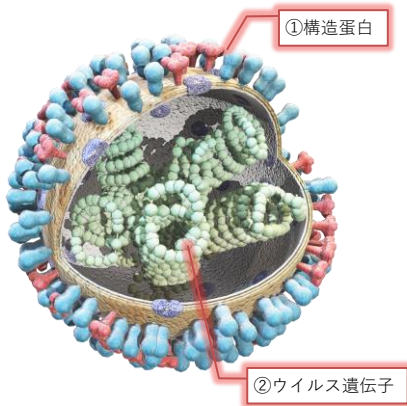


1. 新型コロナウイルスワクチンの製法

6

6

ウイルスの構造



① 構造蛋白

- 一部はヒト細胞に侵入する際のリガンド（“鍵”）として働く
- 新型コロナウイルスの侵入リガンド：**スパイクタンパク（S蛋白）**
- **S蛋白**がワクチン製造時の**標的抗原**

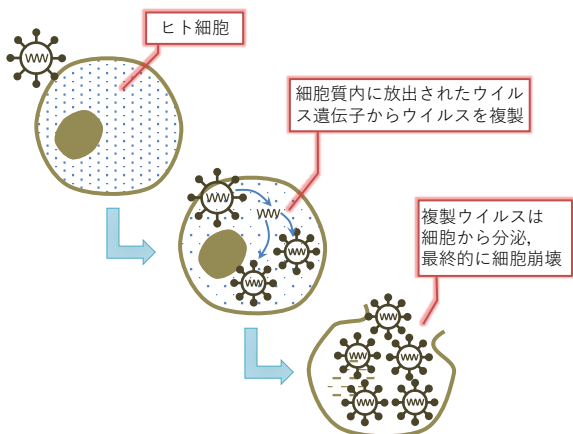
② 遺伝子

- RNAまたはDNA
- コロナウイルスは1本鎖プラス鎖RNA

7

7

ウイルスの細胞感染



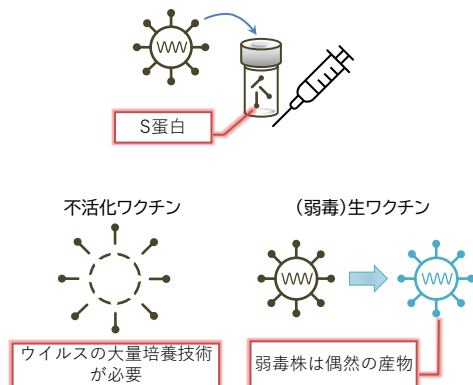
1. ウイルスは**S蛋白**でヒト細胞に結合
2. ヒト細胞はうっかり**侵入**を許す
3. ウイルスは細胞質内に**ウイルス遺伝子**を放出；そのままmRNAとして機能
4. 細胞質内でウイルス遺伝子からリボソームが**蛋白合成（翻訳）**，ウイルスを**大量複製**
5. 複製ウイルスを分泌しつつ，やがてヒト細胞は**崩壊**
6. 複製ウイルスは**次のヒト細胞**を狙いに

8

8

新型コロナウイルスワクチンの製法

標的抗原 = S蛋白の大量生産が必要



抗体 + 細胞性免疫を誘導するために、S蛋白をどのように大量生産するか？

不活化ワクチン

- 化学処理・物理刺激でウイルスを分解
- ウイルスの**大量培養**が必要
- やや遅れて中国が開発・使用開始（論文未；効果はやや劣る？）

生ワクチン（弱毒生ワクチン）

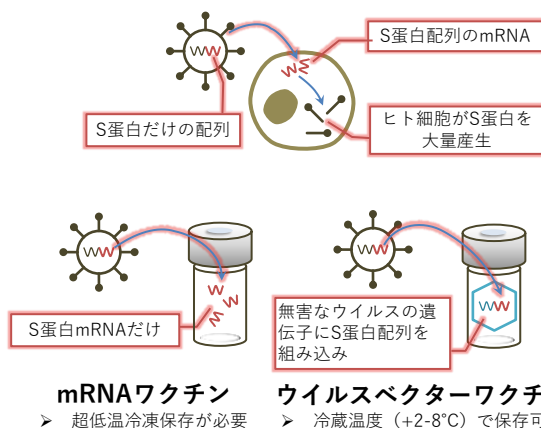
- 種々の条件で継代培養を繰り返して**偶然誕生する弱毒株**を利用
- **偶然に頼る**のでいつできるかわからない
- 新型コロナウイルスの効果的な弱毒株は未確立

9

9

新型コロナウイルスワクチンの製法

S蛋白の産生：製薬工場→ヒト細胞



生体外 = 製薬工場での**産生着手に時間を要する**
 生体内 = **ヒト細胞に産生させればすぐ可能**

ヒト細胞は遺伝子配列さえ与えれば何でもつくる

- そもそも、侵入ウイルスを細胞内で大量複製させられてしまうのがウイルス感染の本態

「ウイルス遺伝子からS蛋白をコードした塩基配列だけ切り出してワクチンに入れる」という発想

mRNAそのまま = mRNAワクチン

無害ウイルスの遺伝子に組込 = ウイルスベクターワクチン

- AstraZeneca：チンパンジーアデノウイルスを使用
- Johnson&Johnson, SputnikV：アデノウイルス5, 26を使用
- 増殖能は欠失させてある

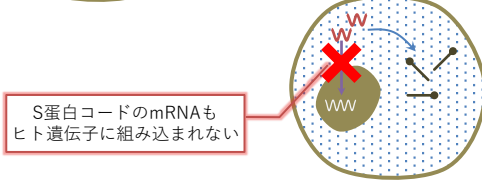
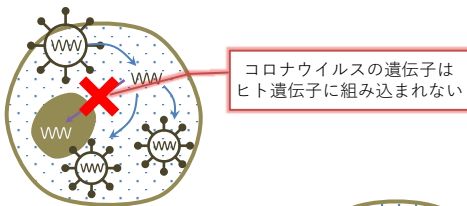
➢ 超低温冷凍保存が必要

➢ 冷蔵温度 (+2-8°C) で保存可能

10

10

デマ 「ウイルス遺伝子が自分の遺伝子に！」



コロナウイルスに感染しても、ウイルス遺伝子はヒト遺伝子に組み込まれない

- 遺伝子→（一方向）→蛋白
「セントラルドグマ」
- ウイルス全般に目を向ければ、発癌性ウイルスやHIVなど一部の例外はある

コロナウイルス遺伝子の一部をワクチンとして接種しても、ヒトの遺伝子には組み込まれない

mRNAは不安定

- 数分～数日以内に分解
- マイナス70°C保管が必要なぐらいに不安定

11

11



2. 新型コロナウイルスワクチンの効果

12

12

下記も各国で承認済み・接種展開中
 ・ ウイルスベクター：米国1, ロシア1, 中国1
 ・ 不活化：中国3

日本で使う新型コロナワクチン3種



ファイザー社製 (米国)

- ファイザー社とビオンテック社の共同開発
- mRNAワクチン
- ✓ 2021/2/14 特例承認
「コミナティ筋注」



モデルナ社製 (米国)

- モデルナ社と国立アレルギー感染症研究所の共同開発
- mRNAワクチン
- 2021年2月5日承認申請
- 現在審査中



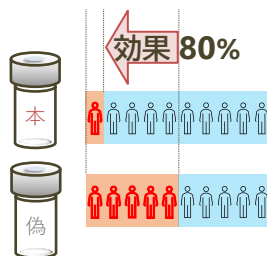
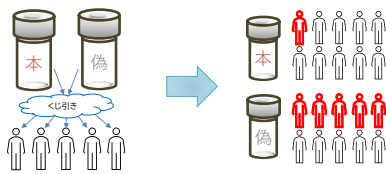
アストラゼネカ社製 (英国)

- アストラゼネカ社とオックスフォード大学の共同開発
- ウイルスベクターワクチン
- 2021年3月5日承認申請
- 現在審査中

13

13

新型コロナワクチンの効果 そもそもワクチンの効果とは



治験はランダム化比較試験 (RCT)

- 真薬 (本物のワクチン) vs 偽薬 (プラセボ)

真薬群での感染率 vs 偽薬群での感染率

真薬群で10人中1人感染 vs
偽薬群で10人中5人感染

- 偽薬群が真薬を接種すれば5人中4人は防げた

「真薬ならば防げた割合」が
ワクチンの効果 (VE, vaccine efficacy)

$4/5=0.8$; ワクチンの効果 **80%**

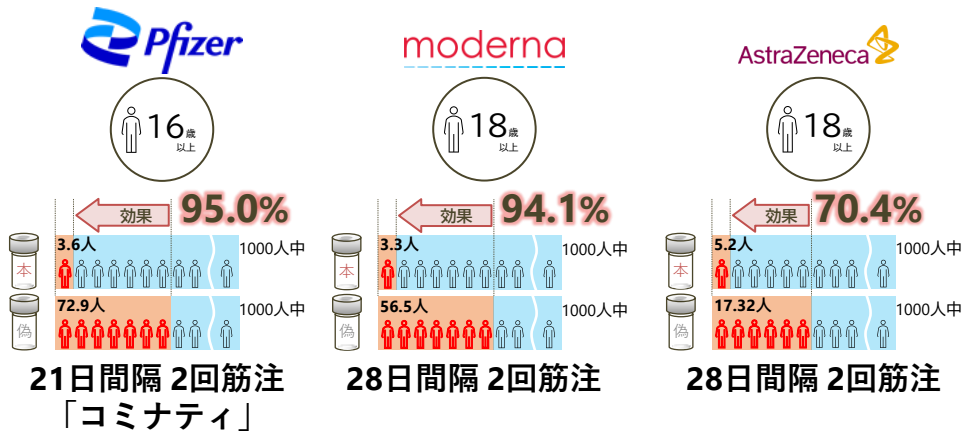
EBMでの表現：

- $1 -$ (Incidence Rate Ratio)
- Relative Risk Reduction で算出することもある

14

14

治験でわかった効果 新型コロナ「発症」の予防



15

15

治験でわかった効果 より詳しく

	Pfizer	Moderna	AstraZeneca
発症：すべて	95.0% (90.0-97.9)	94.1% (89.3-96.8)	70.4% (54.8-80.6)
発症：合併症患者	95.3% (87.7-98.8)	90.9% (74.7-96.7)	—
発症≥65歳すべて	—	86.4% (61.4 -95.2)	—
発症≥65 合併症なし	100.0% (29.0 -100)	—	—
発症≥65 合併症あり	91.7% (44.2 -99.8)	—	—
重症コロナ	88.9% (20.1 -99.7)	100.0% 算出不能	0人 vs 2人
無症状感染	—	—	27.3% (-17.2 -54.9)
1低用量→2標準量	—	—	90.0% (67.4-97.0)
1標準量→2標準量	—	—	62.1% (41.0-75.7)

DOI: 10.1056/nejmoa2034577

DOI: 10.1056/nejmoa2035389

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1

16

16



AstraZeneca治験の注意点1 —投与量の途中変更と接種間隔延長

実薬ロット検定不良による投与量の途中変更

- 治験開始後にウイルス量を再検定
→分光光度法 2.2×10^{10} vs 定量PCR法 5.0×10^{10}
- 初期の実薬群でワクチン反応性症状が想定より少なかった
- 検証過程で、添加剤が分光光度計測定を阻害することが判明
- やむを得ず**治験途中で**ウイルス量検定を定量PCR法に変更

検証と治験計画変更による接種間隔の延長

- 治験計画変更前の参加者は2回目接種が大幅遅延，一部は1回目投与量が低下
→Low dose/Standard dose (**LD/SD**) 群 vs Standard dose/Standard dose (**SD/SD**)群

17



AstraZeneca治験の注意点2 —効果のheterogeneity

LD/SD群の方がVEが高いのは偶然か？真実か？

- LD/SD **90.0** (67.4-97.0) vs SD/SD **62.1** (41.0-75.7)
- 論文中では偶然に言及
 - -- possibility that **chance** might play a part --
- 免疫学的機序からは真実の可能性も
 - ブースター接種が遅い方がB細胞の親和性成熟が深化する
 - 初期投与量が少ない方がB細胞の濾胞樹状細胞への競合がより強く働く
 - 初期投与量が少ない方がベクターウイルス自体への免疫が弱かった？

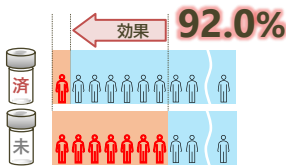
18



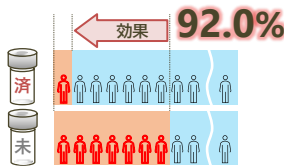
承認後の効果@イスラエル Pfizer コミナティ



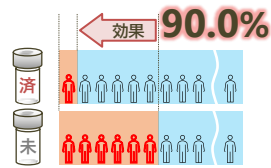
コロナ発症
の
予防



重症コロナ
の
予防



無症状感染(*)
の
予防



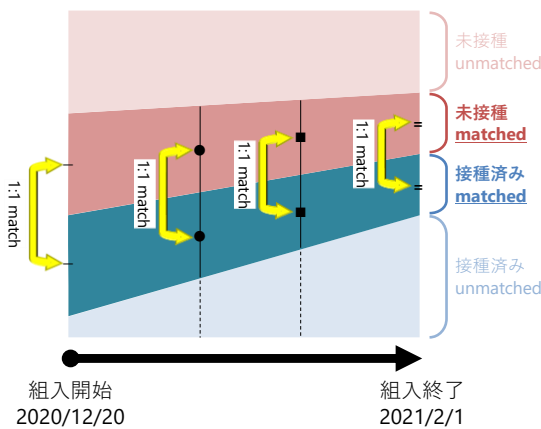
*厳密には「診療データに症状が記録されていない者」の減少

DOI: 10.1056/NEJMoa2101765



イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究

DOI: 10.1056/NEJMoa2101765



イスラエル最大のHMOの登録患者

- イスラエル人口の53% 470万人が登録

コロナ既往のない16歳以上を組入れ

アウトカムイベントは次のいずれか

- PCR陽性（無症含む）、有症コロナ、コロナ入院、重症コロナ、コロナ死亡

接種済み者 vs 未接種者で1:1厳格match

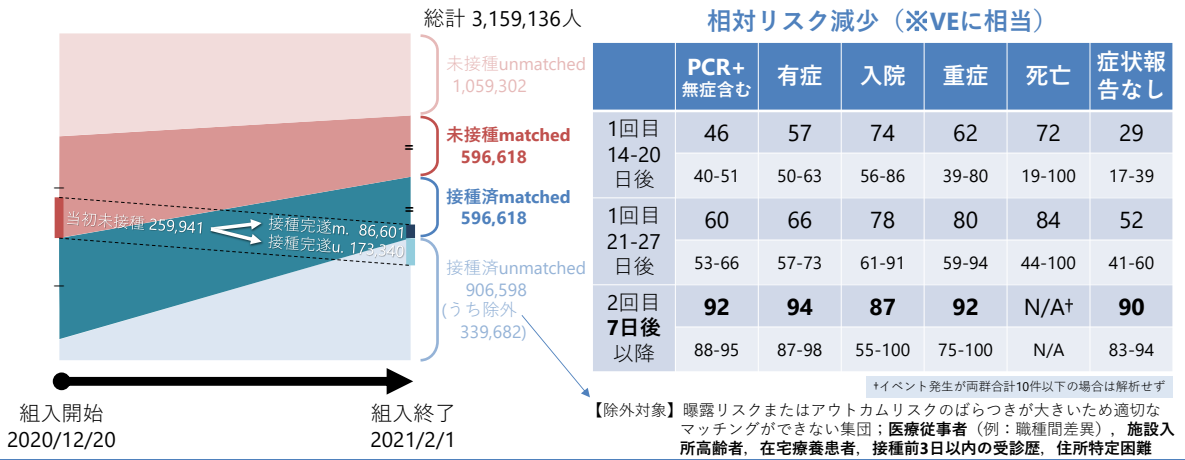
- 年齢、性別、宗教信条、居住地、直近5年flu shot回数、妊娠中、合併症数

観察打ち切りcensorはmatch者のどちらかで次のいずれかが発生したとき

- アウトカムイベント、非コロナ死亡、未接種者が接種、観察期間終了



イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究



イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究

40-69歳						70歳以上					
	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡		PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	47 40-55	59 50-67	90 77-98	75 49-92	N/A	1回目 14-20 日後	22 -9-44	44 19-64	38 -48-71	50 -6-76	68 -31-100
1回目 21-27 日後	58 49-67	65 53-74	90 77-100	92 76-100	N/A	1回目 21-27 日後	50 19-72	64 37-83	49 -87-91	62 1-92	79 9-100
2回目 7日後 以降	90 82-95	90 75-98	N/A	N/A	N/A	2回目 7日後 以降	95 87-100	98 90-100	N/A	N/A	N/A

経時的に増大



イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort研究

合併症1-2疾患

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	43	57	67	62	N/A
	32-53	45-66	36-88	9-91	N/A
1回目 21-27 日後	56	62	93	70	N/A
	45-65	47-73	72-100	13-94	N/A
2回目 7日後 以降	95	95	N/A	N/A	N/A
	88-98	88-100	N/A	N/A	N/A

合併症3疾患以上

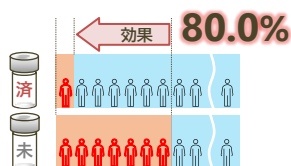
	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	37	62	70	62	64
	12-55	43-77	37-90	29-84	-34-100
1回目 21-27 日後	37	47	62	81	78
	-1-62	11-73	1-92	48-100	14-100
2回目 7日後 以降	86	89	N/A	88	N/A
	72-95	68-98	N/A	50-100	N/A

経時的に増大

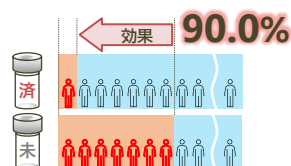


承認後の効果@米国 mRNAワクチン2種；医療職に毎週検査

1回接種のみ
14日後以降での
コロナ陽性



2回接種完遂
14日後以降での
コロナ陽性



DOI: 10.15585/mmwr.mm7013e3

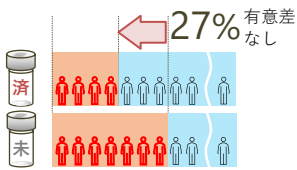


承認後の効果@米国

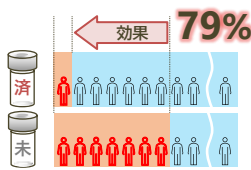
↑ 94% コミナティ
6% Moderna ワクチン

mRNA ワクチン¹接種後の無症状感染

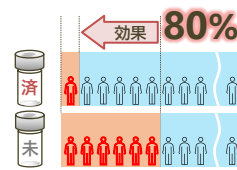
1回目後 ≤ 10日
の
無症状陽性



1回目後 > 10日
の
無症状陽性



2回目後以降
の
無症状陽性



DOI: 10.1093/cid/ciab229

25

25

承認後の市中での効果（まとめ）

DOI	発表時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	発症	入院	重症	陽性	無症
10.1056/NEJMoa2101765	2/24	イスラエル	Historical cohort	コミナティ	一般市民 120万人	92%	87%	92%	-	90%
10.1093/cid/ciab229	3/10	米国	Historical cohort	コミナティ Moderna	無症状 受診者 39156人	-	-	-	-	80%
10.15585/mmwr.mm7013e3	3/29	米国	Prospective cohort	コミナティ Moderna	医療職 3950人	-	-	-	90%	-

※他にも同程度の予防効果を報告している
査読前論文が複数あり

26

26

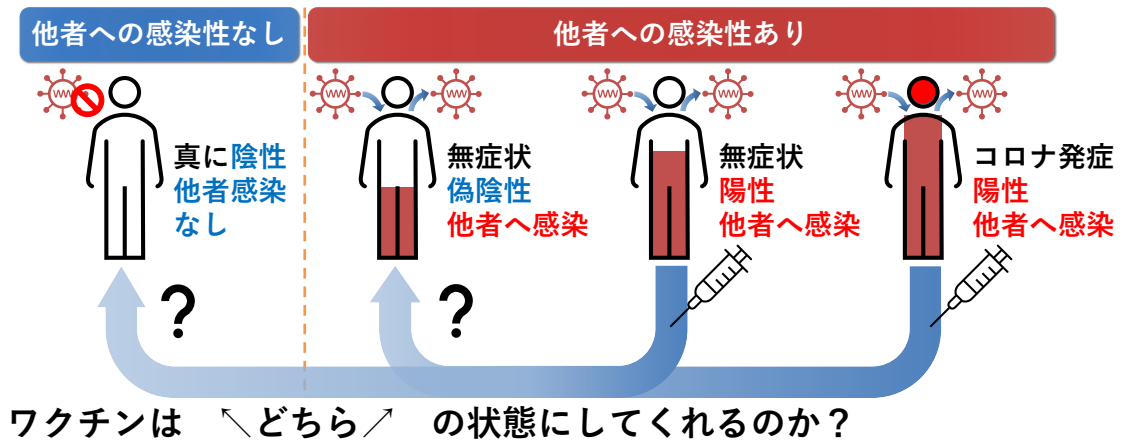
今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

27

27

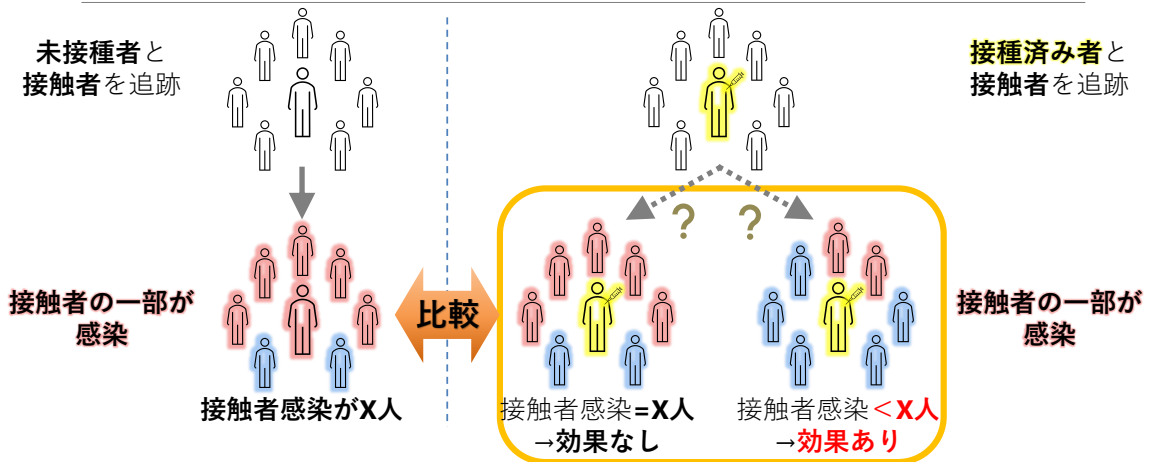
コロナ発症も無症状陽性も予防 では他者への感染性は??



28

28

ワクチンが他者への感染も予防することを証明するには...



29

29

(参考：査読前論文@英国) 接種後に家庭内感染が減少

査読前なので
 まだ鵜呑みに
 できません！

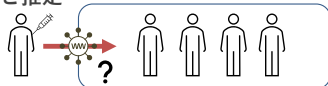
Historical cohort

コミュニティまたはAstraZenecaワクチンを順次接種していった医療職の感染数を、接種前後の時期ごとに集計

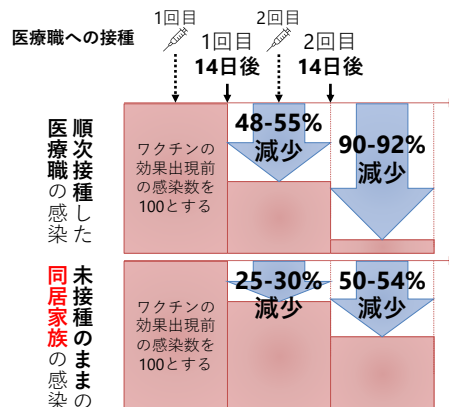
- 接種後14日で区切って集計 (接種後12日程度で効果が出るため)

その医療職と同居しているが未接種のままの家族の感染数を、同じ時期で集計

- 接種時期とロックダウンが重なったため、家族の感染は主として同居医療職が“持ち帰った”ものと推定



結果：未接種の同居家族の感染も減少



ワクチンは他者への感染も予防するかもしれない

medRxiv論文 DOI: 10.1101/2021.03.11.21253275

30

30

今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

31

31

デマ 「1年足らずで実用化？フェイクだ！」

DR. KALIKÓ KATALIN 2005年の研究等20年来の基礎研究の積み重ねが ついにコロナで開花



Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA

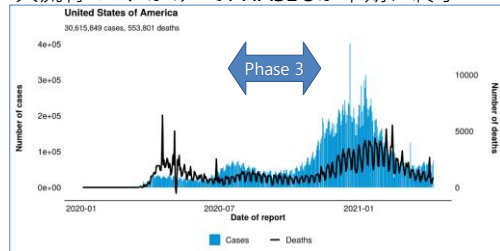
Katalin Kaliko, Michael Buckstein, Hooping M. Dew
Department of Neurosurgery
Department of Medicine
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania 19104

Summary

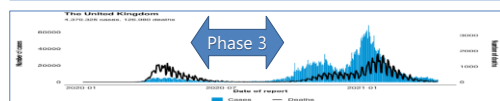
DNA and RNA stimulate the mammalian innate immune system through activation of Toll-like receptors (TLRs). DNA containing unmethylated CpG motifs, even in the absence of distinct recognition motifs, naturally occurring RNA are also methylated or otherwise modified that has immunomodulatory effects of these alterations remains unstated. We show that RNA signals through human TLR3, TLR7 and TLR8 had incorporation of modified nucleosides, m5C, m5U, m5G, m5A, m5U.

Specific natural compounds (B-204 [Liu et al., 2010], but a natural ligand has not been identified). It has been known for decades that selected DNA and RNA molecules have the unique property to activate the immune system. It was discovered only recently that activation of interferon in response to DNA is mediated by unmethylated CpG motifs acting upon TLR9 present in plasmacytoid cells [Hemmi et al., 2005]. For years, bacterial and eukaryotic DNA were postulated as having the same chemical structure, which hampered the understanding of any one bacterial, but not mammalian, DNA to immunogenic. Recently, however, the sequence and structure, at the molecular level, of DNA has come to be appreciated. For example, methylated cytosines in CpG motifs of DNA has proven to be the structural basis of recognition for the innate immune system. In light of this finding and given that multiple TLRs respond to RNA, a question emerges as to whether the immunorecognition of RNA is under the con-

治験として一切手順の省略はない
大流行の“おかげ”でPHASE 3が早期に終了



← 米国



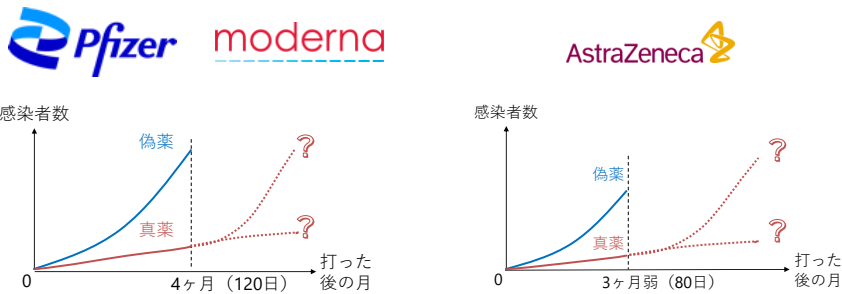
← 英国

← 日本

32

32

大流行の“おかげ”で早期開発 →そのため長期的な効果は未確定



接種3-4ヶ月後以降の実薬群は…

- 引き続き感染者数の増加は低いまま？
- どこかのタイミングで次第にor急激に増加＝効果減弱？
- 追加接種（ブースター接種）が必要/不要？有効/無効？

33

33

今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

34

34

変異株に対する効果は減弱する？

	感染力 (再生産数)	重症化率 致死率	Pfizer コミナティ	Moderna	AstraZeneca
B.1.1.7 (英国) ・ N501Y等	・ 1.5-2.0倍	・ 上昇	・ 中和抗体価 1/2	・ 中和抗体価 1/1.8	・ 不明
B.1.351 (南ア) ・ N501Y ・ E484K等	・ 1.5倍	・ 上昇	・ 中和抗体価 1/6.5以下	・ 中和抗体価 1/8.6以下	・ 実際に予防 効果なし DOI: 10.1056/nejmoa2102214
P.3 (フィリピン) ・ N501Y ・ E484K等	・ 1.4-2.2倍	・ 不明	・ 中和抗体価 1/6.7	・ 中和抗体価 1/4.5	・ 不明

- ・ 中和抗体価の強弱だけで実際の感染予防効果を推定することは難しい；参考にしかならない
- ・ たとえ真の感染予防効果に変異株に対して減弱するとしても，**接種しない理由にはならない**

35

35

今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

36

36

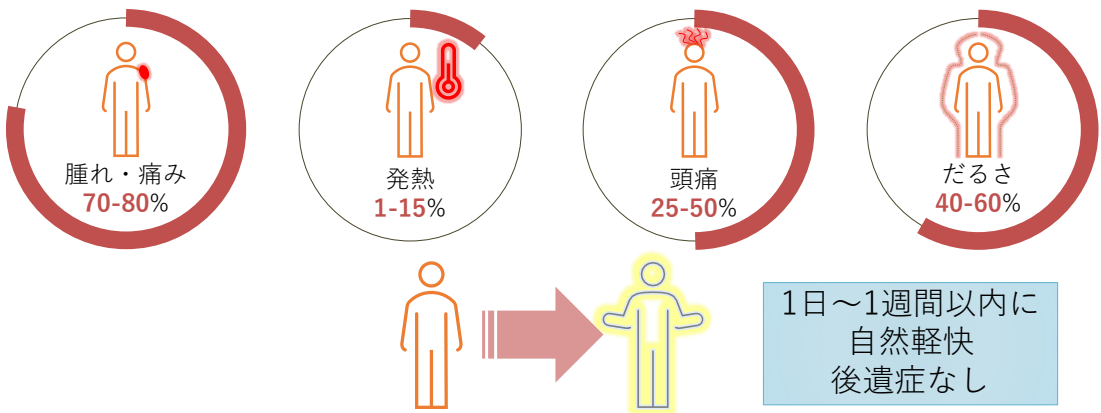


3. 新型コロナウイルスワクチンの副反応

37

37

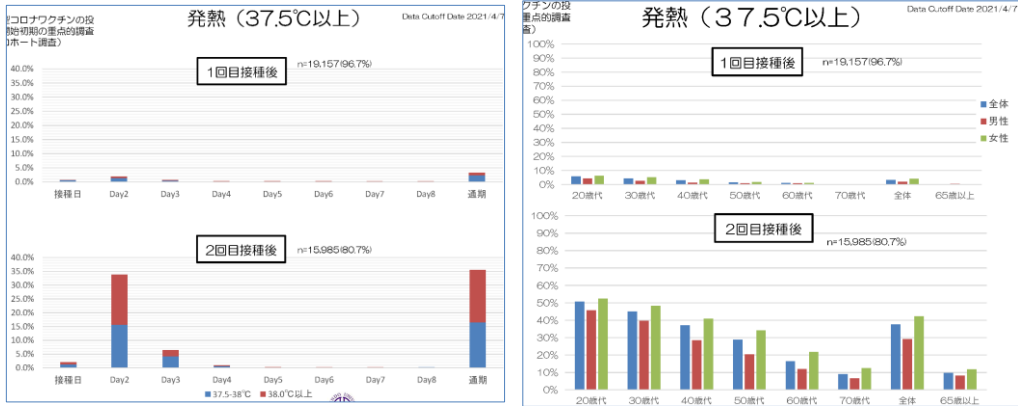
新型コロナウイルスワクチンの副反応 治験での通常範囲の副反応



38

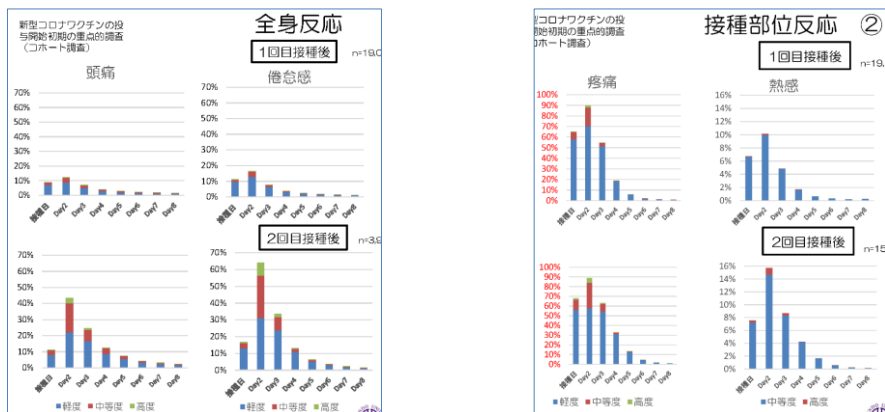
38

新型コロナウイルスワクチンの副反応 日本での通常範囲の副反応



厚生労働省2021年4月7日現在公表データ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html

新型コロナウイルスワクチンの副反応 日本での通常範囲の副反応



厚生労働省2021年4月7日現在公表データ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkoujoukyoutyousa.html



新型コロナワクチンの副反応 一般的な副反応への医学的対応

接種からの期間	症状	医学的対応
1週間以内	局所：接種部位の腫れ、痛み等	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自制内なら経過観察 ・ 強ければ診察、治療
	全身：発熱、倦怠感等	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新型コロナ、他疾患との鑑別を丁寧に評価 <ul style="list-style-type: none"> ・ 接種直後の感染判明あり DOI: 10.3201/eid2704.210016 ・ 副反応と判断したら解熱剤服用可
1週間～1ヶ月	症状の内容を問わない	<ul style="list-style-type: none"> ・ 未知の副反応、新型コロナ発症、他疾患すべての可能性を丁寧に評価 ・ 未知の副反応が否定できなければ報告¹
1ヶ月後以降	症状の内容を問わない	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワクチンとの関係は基本的でない <ul style="list-style-type: none"> ・ ワクチンへの生体反応は通常1ヶ月以内 ・ 新型コロナ、他疾患を丁寧に評価 ・ 未知の副反応が否定できなければ報告¹

¹厚生労働省通知「定期の予防接種等による副反応の報告等の取扱いについて」を参照 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp250330-1.html>

41

41

新型コロナワクチンの副反応 欧米でのアナフィラキシー



100万接種中
4.7件

ほとんどが接種後15分以内
DOI: 10.1001/jama.2021.1967



100万接種中
2.5件

ほとんどが接種後15分以内



100万接種中
約9件

ほとんどが接種後15分以内

ワクチン全般

NSAIDs（鎮痛薬）

抗菌薬（抗生物質）

100万接種中

100万接種中

100万接種中

1.3件

1,000件

300-4,000件

DOI:10.1016/j.jaci.2015.07.048

DOI:10.1016/j.jaip.2018.06.010

他のワクチンよりは多めだが、頻用薬よりはずっと低い

42

42

新型コロナワクチンの副反応 日本でのアナフィラキシー

2021年4月9日薬事審議会資料
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000767203.pdf>

解釈に注意

100万接種中**72件**

4月9日時点の接種済みは**すべて医療従事者**

↑
アナフィラキシー
と
考えられるもの

【プライトン分類レベル】	報告件数	1回目接種時			2回目接種時			不明
		1回目接種時	2回目接種時	不明	1回目接種時	2回目接種時	不明	
1	14件	14件	0件	0件	0件	0件	0件	
2	57件	53件	4件	0件	0件	0件	0件	
3	8件	8件	0件	0件	0件	0件	0件	
4	268件	257件	10件	1件	0件	0件	1件	
5	3件	3件	0件	0件	0件	0件	0件	
合計	350件	335件	14件	1件	0件	0件	1件	

医療従事者は報告が多い？

- DOI:10.1001/jama.2021.3976
- Mass General Brigham (MGB)の医療従事者
100万接種中**2470件** (!)

日本の事例**79例中71例が女性**

- CDC報告, MGB研究でも**90%以上が女性**
- mRNAワクチンと一般的な化粧品に共通する
ポリエチレングリコールが原因か??

43

43

アナフィラキシーとアレルギー既往

既往		共通する 添加剤	対応
アナフィラキシー	新型コロナワクチン 1回目	—	• 2回目接種は 禁忌 (ファイザー⇔モデルナも禁忌)
	他のワクチン, 薬剤, 食物	あり	• 接種は 禁忌
	他のワクチン	なし	• 未知の機序 によるアナフィラキシーのリスクを 充分説明 • 接種する場合はアナフィラキシーへの 万全な備え を
	他の薬剤, 食物	なし	• アナフィラキシー 既往がない場合と同程度の注意 で接種 • アナフィラキシーへの備えは常に
アナフィラキシーではない アレルギー; 花粉症etc		なし	• アレルギー 既往がない場合と同程度の注意 で接種 • アナフィラキシーへの備えは常に

44

44

一部の凝固因子製剤、一部の緑内障点眼薬、一部の降圧薬、複数種の皮膚外用剤、etc. (PMDA添付文書サイトで検索)；化粧品、食品にも種々含有
交叉抗原性のあるポリソルベート含有薬剤も同様に禁忌

ファイザー「コミナティ筋注」添加剤

添付文書上の記載	種別	備考
2- [(ポリエチレングリコール)-2000]-N,N-ジテトラデシルアセトアミド	ポリエチレングリコール (PEG)	アナフィラキシー原因物質 doi:10.1016/j.jaip.2020.09.029 doi:10.1016/j.jaip.2018.12.003
[(4-ヒドロキシブチル)アザンジール]ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(2-ヘキシルデカン酸エステル)	薬剤添加剤	ワクチン・薬剤のアナフィラキシー既往では、当該薬剤の添加剤と照合が必要
1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン	薬剤添加剤	
コレステロール	生体内物質	
精製白糖	ショ糖；砂糖の主成分	
塩化ナトリウム	食塩；生体内物質	アナフィラキシー原因物質としてほぼあり得ない
塩化カリウム	生体内物質	
リン酸水素ナトリウム二水和物	食品添加物	
リン酸二水素カリウム	食品添加物	

45

45

今わかっていること
 まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

46

46

重大な事案の報告時には要注意 接種後有害事象・副反応・紛れ込み

接種後有害事象

- 接種後に生じた疾病等で、担当医が報告の必要があると考えて**報告されたもの全て**

副反応

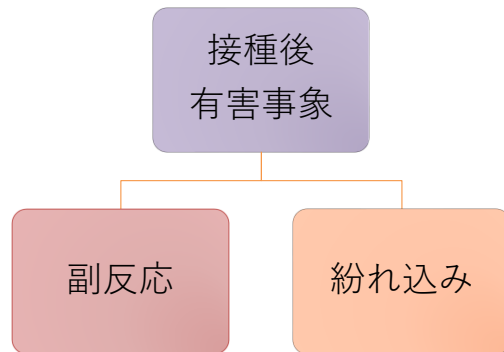
- 接種後有害事象のうち、医学的な検討の結果、**ワクチンとの因果関係がある、または否定できないと判断されたもの**

紛れ込み

- 接種後有害事象のうち、ワクチンとの因果関係がなく**偶発的に生じたもの**

何か報告/報道されたときは要注意

- 特に**報道では「有害事象」を誤って「副反応」と表現**することがしばしば



47

47

接種後死亡の報告

2021年4月9日薬事審議会資料

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000767201.pdf>
- <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000767202.pdf>

4月9日現在接種後死亡は6例/159万接種

亡くなられた方およびご家族に心からのお悔やみを申し上げます

出血性脳卒中による死亡頻度比較

- 一般人口 **0.97件/100万人・日**
- 接種済み者 0.12件/100万人・日**

専門家「情報不足により因果関係評価不能」

- 死亡時の病理解剖や画像等の情報が不足

年齢性別	死因	回数	日数
61歳女性	クモ膜下出血	1回目	3日後
26歳女性	小脳出血 クモ膜下出血	1回目	4日後
72歳女性	脳出血	1回目	3日後
65歳男性	急性心不全	1回目	19日後
62歳男性	溺死	2回目	1日後
69歳女性	脳出血	1回目	9日後

48

48



海外での接種後死亡事案

ノルウェーで、施設入所の高齢者に順次接種したところ、23人が接種後1週間以内に死亡

治験での死亡事案

ノルウェー政府公式発表2021年1月21日

- 23人の死亡と新型コロナワクチン接種の間に、因果関係を示唆するものはなかった
- 23人の高齢者全員に重い合併症があった
- 統計学的解析により、ワクチンが死亡増加の原因とは言えなかった
- ノルウェーの高齢者施設では毎週300人超が亡くなっている
- <https://www.regjeringen.no/en/aktuelt/no-indication-of-causal-relationship-between-covid-19-vaccination-and-death/id2829481/>

	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ
実薬群	2人 ・動脈硬化 ・心停止	2人 ・心肺停止 ・自殺	1人 ・真菌性肺炎
偽薬群	4人 ・原因不明×2 ・脳出血 ・心筋梗塞	3人 ・腹腔内穿孔 ・心肺停止 ・慢性白血病悪化	3人 ・交通事故 ・鈍的外傷 ・殺人

49

49



欧州におけるAstraZenecaワクチンと血栓症の関連

2021年3月中旬に欧州の複数国がAstraZenecaワクチンによる血栓症の多発を懸念して一時使用を中断

3月18日付で欧州医薬品局EMAが声明を発表

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
- 3/16までに英国及びEEA（欧州経済領域）の市民2,000万人超がAstraZenecaワクチンを接種
- うち播種性血管内凝固症候群(DIC)が7例、脳静脈洞血栓症(CVST)が18例；DIC/DVST計25例
- ワクチン承認前のDIC/CVST頻度に比して、接種者全体のDIC/CVST頻度はより低い
- しかし、25例中9例が死亡しており、9例の殆どが55歳未満で、大半が女性
- コロナ流行前のデータに基づく「50歳未満の接種14日以内のDICの頻度」の期待値は1例未満だったが、実際には5例発生している；同じくCVST頻度は期待値1.35例に対し12例発生
- 以上よりAstraZenecaワクチンは、被接種者全体では血栓症発生に寄与していないが、若年集団では血栓症発生にごく低頻度で寄与している可能性が否定できない
- ただしコロナ自然感染自体で血栓症が多発するため、接種による利益は若年集団での潜在的血栓症増加を上回る

50

50

mRNAワクチンで血小板障害は起きないのか？

2021年3月米国血液学会誌

- DOI: 10.1002/ajh.26132

米国で**2,000万接種以上**実施された時点で、**接種後に特発性血小板減少症（ITP）が20例**報告

- 22-73歳；中央値41歳
- 女性11例，男性9例
- 20例中19例が1回目接種後
- 発症は接種後1-23日；中央値5日
- 頻度：**100万接種中1件未済**

発生頻度を年換算すると、**米国の年間ITP発生頻度と同じ**

- 発生頻度からはワクチンが原因とは言えない

現時点で**否定もできない理由**：

- 完全に偶然なら1回目接種後と2回目接種後にはばらつくはず

仮に因果関係があるとしたら...

- 特殊な大量の核酸投与治療後の血小板減少の報告はある
- 血小板に作用する何らかの自己抗体を偶然持っていた一部の人で、mRNAワクチンの刺激で自己抗体が大量に活性化された可能性
- 臨床的に問題にならない程度の潜在的なITPその他血小板障害を持っていた人が、mRNAワクチンの刺激で悪化した可能性

いずれにせよ、**コロナ感染自体の障害・死亡リスクの方が遙かに高い**

著者意見「**ITP治療後の人は接種直前に血小板数を測っておくのが良さそう**」

51

51



ADE 抗体依存性感染増強の可能性

Antibody-dependent enhancement; ADE
抗体依存性感染増強

1. 自然感染またはワクチンで抗体産生
2. 次の感染時に**抗体とウイルスの結合体**が**かえって悪化の原因**になる

デングウイルスが代表的

- 4血清型あり（近年5型目報告）
 - それぞれの血清型には終生免疫
 - 他の血清型との交叉免疫なし
- **2回目感染時にADEリスクあり**

2017年フィリピンでDengvaxiaでの**ADE報告**

- **大規模なワクチン忌避**
- **麻疹の大アウトブレイク**

【Pros】

- ネココロナウイルス（ネコ感染性腹膜炎ウイルス）はADEを起こす
 - doi:10.1292/jvms.18-0702
- SARSコロナウイルスのワクチン開発でサルへの接種後にT細胞レベルの理論的ADEリスク
 - 10.1016/j.vaccine.2004.11.075

【Cons】

- ヒトコロナウイルス7種で明らかなADE報告なし
- 3治験とも実薬群重症例は増えず、むしろ激減

仮に報告されるとしても、**1億人以上接種後に「接種」を曝露因子とした重症例の症例対照研究でオッズ比が僅かに高くなる、程度？**

- 個人へのインパクトはほぼない
- パニックと忌避による公衆衛生インパクトあり

52

52

今後もしも重篤な有害事象/副反応は報告されるのか？

2021年4月9日現在，世界で全8製剤合わせて7億5,400万回接種済み(New York Times)
 確率pの独立事象をn回試行して1回以上事象が起きる確率=1 - (1 - p)ⁿ

仮に，**100万分の1**の確率で起きる重篤有害事象が隠れていたとして，世界中で**1億回接種**された場合に，それが実際に**1件以上発生する確率**は，

$$1 - \left(1 - \frac{1}{1,000,000}\right)^{100,000,000} = 99.999 \dots 999\%$$

100万分の1の極めて稀な有害事象でも1億回接種されれば**必ず発生しているはず**
 意図的に隠蔽しない限りは**報告されているはず**

- ・ 実際，AstraZenecaワクチンとJohnson & Johnsonの極めて稀な血栓症は報告された
- ・ 他ワクチンの経験上，100万分の1よりも小さい確率の重篤有害事象はない

接種者全体では発見されなくても，**特定の人口集団で今後発見される可能性**はまだある

- ・ 実際，AstraZenecaワクチンの血栓症も若年かつ発症後に血小板第4因子陽性が判明

DOI: 10.1056/NEJMoa2104882

53

53

今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

54

54



4. 具体的な接種法

55

55

より安全な三角筋筋注手技 YouTubeを是非ご覧ください！

日本プライマリ・ケア連合学会 予防医療・健康増進委員会 ワクチンチーム
としての啓発活動



<https://www.youtube.com/watch?v=tA96CA6fJv8>
(14分13秒)

<https://www.youtube.com/watch?v=TwoMs0Bjldk>
(7分02秒)

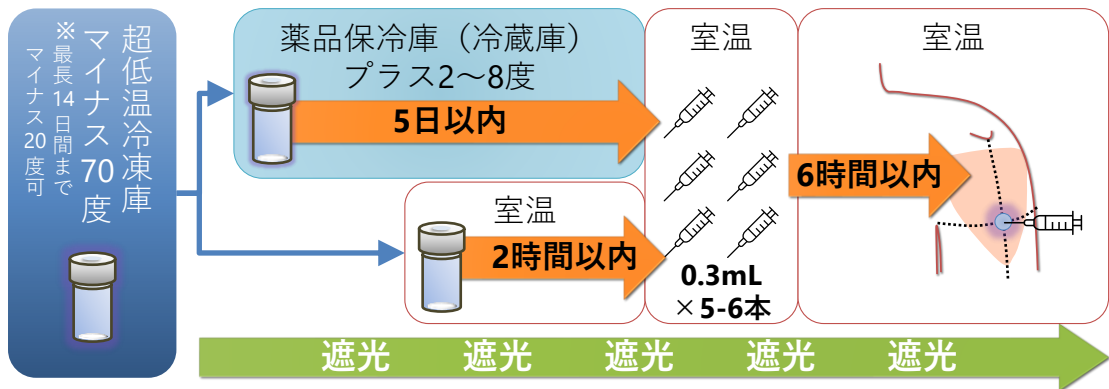
56

56



ファイザー「コミナティ」の取扱い

保管 → 解凍 → 希釈分注 → 接種



57

57

効果/安全性が未検証の対象者への接種をどうすべきか

妊婦，妊活中女性，授乳婦，小児，
免疫抑制状態，悪性腫瘍，超高齢者 etc...

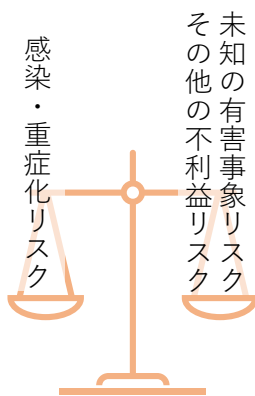
接種の是非の考え方

感染（発症）リスク
重症化リスク

⇕

未知の有害事象リスク
その他の不利益のリスク

その人ではどちらを優先するか？



58

58

超高齢者への接種



接種に積極的になる理由

高齢であるほど**重症化・死亡リスク**が高くなる

治験および承認後に世界中で一定数の超高齢者が接種しているはずだが、超高齢者特有の有害事象は報告されていない

接種に慎重になる理由 丁寧な説明が必要な理由

十分に免疫獲得されない（接種しても**感染リスクが若年者より高い**）リスクがある

- 慎重になる理由にはならないが、接種前に丁寧な説明は必要

発熱等の副反応で**QOLが著しく低下**するリスクがある

紛れ込みとしての接種直後死亡があり得る

- 「打った直後に亡くなる人がいます」と説明すると無用な誤解を招く
- 誤解を招かない事前説明は難しいが、万一の死亡時には丁寧な対応が肝要

59

59



免疫低下状態、悪性腫瘍での接種



接種に積極的になる理由

mRNAワクチンには免疫低下状態での副反応の**理論的リスクはない**

- ウイルスベクターワクチンは不明？

感染リスク・重症化リスク共に上昇する可能性が高い

接種に慎重になる理由

十分に免疫獲得されない（接種しても**感染リスクがより高い**）リスクがある

- 慎重になる理由にはならないが、接種前に丁寧な説明は必要

発熱等の副反応で**QOLが著しく低下**するリスクがある

- 特に抗癌治療中

免疫低下状態特有の**重篤有害事象**が今後報告される可能性が残っている

60

60



妊娠，妊活中女性，授乳中の接種



接種に積極的になる理由

mRNAワクチンには妊婦・胎児・授乳児のいずれにも副反応の**理論的リスクはない**

- ウイルスベクターワクチンは不明？

4月21日論文：**接種済み妊婦での妊娠合併症および分娩の頻度は、コロナ流行前の一般妊婦の頻度に比べて、変化なし**

- DOI: 10.1056/NEJMoa2104983

医療介護従事者等で感染リスクが高い

妊婦は**感染リスク・重症化リスク共に上昇**することが示唆されている

- DOI: 10.1152/physrev.00024.2020

接種に慎重になる理由

流早産・先天異常の自然確率が高いため、**紛れ込み時に「結び付けて考えてしまう」心理的リスク**がある

- 本人だけでなく**パートナーや親族の心情も重要**

妊活中・授乳中女性は接種後に**一時中断する選択肢**もあるが...

- **中断期間のエビデンスはない**；4週間？
- **中断によるデメリット**も考慮が必要
- 特に4週間の授乳中断はそのまま断乳に

61

61



小児への接種



接種に積極的になる理由

Pfizer社が12歳以上を組み込んだ治験を実施中で、中間解析で小児の発症予防が100%かつ安全性も良好と発表

- ※まだ論文化されていないため詳細不明

重篤な呼吸器合併症がある小児で特に積極的に検討したい

接種に慎重になる理由

小児は**感染リスクも他者伝播リスクも低い**

ワクチン供給が圧倒的に不足しているため小児の優先順位が最も低い

小児特有の**重篤有害事象**が今後報告される可能性が残っている

62

62



既感染者への接種は原則問題なし

新型コロナ感染後の**再感染事例**は確かにある

- DOI:10.1136/bmj.n99
- さらに少数ながら、再感染時の方が重症となった症例もある

初めて感染するリスクを100とすると、**再感染するリスクは16-20** (80-84%低下)

- DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00575-4
- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00675-9
- 再感染するリスクは**ゼロからは程遠い!**

新型コロナは終生免疫を得られない
→可能な限り再感染から守られるべき

3製剤とも治験中に「結果的に感染後に接種したことが判明した」被験者が数%あり

- 安全性評価対象に組み入れられ、**有害事象は増えていない**

一般論として、どんなワクチンでも既感染者に接種しても**有害事象は増えない**

- そもそも接種前に既感染かどうか検査すらしな

ただし日本でのanecdotalな経験で、発熱・倦怠感・疼痛の訴えが多い傾向がある

既感染者は**1回接種の段階で、2回完遂者と同程度の抗体応答**がある

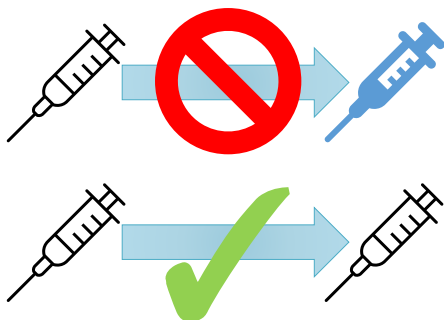
- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00501-8,
- DOI: 10.1056/NEJMc2101667
- 1回目で副反応が辛かった場合に2回目を回避するのは、悪い選択肢ではないかもしれない

63

63



1→2回目は必ず同じメーカーの製剤



一般に、スケジュール途中で異なるメーカーの製剤を接種するべきではない

- どうしてもやむを得ない場合のみ、仕方がなく異なるメーカー製剤を接種する
- 異なるメーカー製剤間での**互換性 interchangeability**を検証したエビデンスはない

新型コロナワクチンも同様

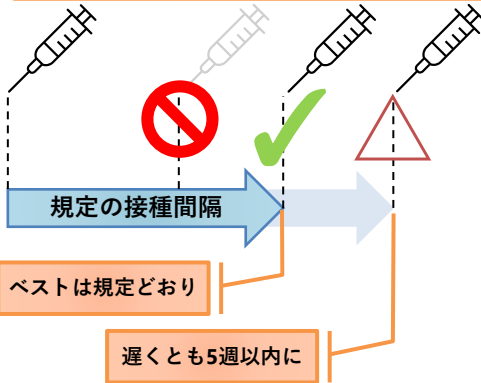
- 1→2回目とも**同じメーカー製剤**になるよう厳しくコントロールすべき

64

64

コナチィ： 接種間隔はベスト3週・遅くとも5週

コナチィは**21日（3週）**間隔



短い 免疫が十分に付かないので禁忌

規定
どおり 規定の接種間隔どおりがベスト

ワクチン学の一般論として：

- 遅れて接種しても免疫獲得は十分
- ただし1回目から4週間程度でいったん免疫が低下
- それ以降2回目までに感染リスク↑

長い コナチィでは：

- 1回目の**4-5週間後（28-34日後）**まで予防効果が上昇
- **5週経過（35日後）**以後から予防効果が減少に転ずる
 - DOI: 10.2139/ssrn.3789264

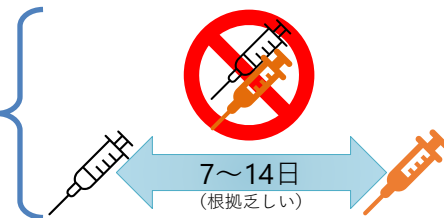
65

65



他のワクチンとの接種間隔等

通常の場合

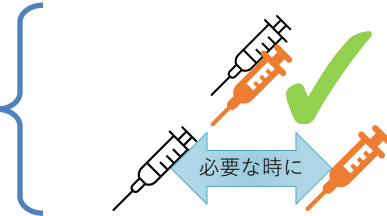


mRNA/ウイルスベクターワクチンと既存ワクチンが免疫学的にどう干渉し合うか全く不明

念のため、他ワクチンとは一定期間空け、同時接種は避ける

- 米国指針：互いに**14日以上**空ける
 - 免疫応答が14日ぐらいであらかた治まるので
- 英国指針：互いに**7日以上**空ける
 - どちらの副反応なのか区別しやすくするために

緊急時



他ワクチンとの優先順位は、それぞれの病原体の個人における感染リスクを天秤にかける

緊急時は他ワクチンとの間隔は無視

- 例：コロナワクチン接種3日後に家族内で水痘発生、水痘ワクチンの曝露後接種が必要に

66

66

今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?



国内開発の状況

	基本情報	取り組み状況	目標	生産体制の見直し	研究費
1 塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※非滅菌タンパクワクチン	ウイルスのタンパク質（抗原）を遺伝子遊換え技術で作成し人に投与	第1/Ⅱ期試験を開始（2020年12月）		2021年末までに3000万人分の生産体制構築を目標 生産体制構築緊急償還事業で223億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED（R1年度）100百万円 感染研 AMED（R2年度一次公募）1,300百万円 塩野義 AMED（R2年度二次公募）
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1/Ⅱ期試験を開始（2021年3月）		生産体制構築緊急償還事業で60.3億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED（R1年度）150百万円 東大医科研 AMED（R2年度二次公募）
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	第1/Ⅱ期試験を開始（大阪府立大、大阪大） 第Ⅱ/Ⅲ期試験を開始（東京・大阪の8施設）	大規模前臨床試験を2021年内に開始の意向。	タカラバイオ・AGC・カネカ等が生産予定 生産体制構築緊急償還事業で93.8億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> 医学科研（R1年度）10百万円 大阪大 AMED（R2年度一次公募）2,000百万円 アンジェス AMED（R2年度二次公募）
4 KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/基礎研 ※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1/Ⅱ期試験を開始（2021年3月）		生産体制構築緊急償還事業で60.9億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED（R2年度一次公募）1,061百万円 KMバイオロジクス AMED（R2年度二次公募）

※生産体制構築緊急償還事業で採択された企業を掲載



今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

69

69



5. 接種にまつわる配慮

70

70

接種にまつわる要配慮事項

2回接種が済んでも感染対策は変わらず継続

- 接種完了したからと家族外会食やカラオケや人混みへの旅行はしない

- 米国もチリも、国民の過半数が接種済みにもかかわらず感染が再拡大
- 諸外国の「接種済み者の制限緩和」は接種を促進する狙いもあるか

どうしても接種の不安が拭えない人に圧力や無理強いをしない

- 知識の伝達と十分なコミュニケーションをしたら、待つ
- 未だ証明されていない集団免疫を理由に接種を迫るのは、科学的に不誠実

接種しないまま感染してしまう人を責めない

- どんな理由・事情があっても、感染した人を責めるのは絶対ダメ

進学、就職、結婚等に際して接種を条件付けない、差別しない

- 「将来必要になるかもしれませんよ」と誘導するのは医療職による差別の助長

重篤有害事象のマスコミ報道に振り回されない

- 「有害事象=後で起きただけ」と「副反応=因果関係あり」を冷静に区別する

71

71



おわりに

72

72

今わかっていること まだわからないこと

効果：コロナ発症予防	👍👍	副反応：当然予想されるもの	👍👍
効果：重症コロナ予防	👍👍	副反応：予想外のもの	👍
効果：無症候感染予防	👍	人口集団別の効果・副反応	?
効果：感染伝播予防/集団免疫	?	接種法：異なる製剤間/互換性	?
効果：長期効果/追加接種要否	?	接種法：他種ワクチンとの間隔	?
効果：対変異株	?	日本：国産ワクチンの開発	?

まだわかっていないことも
今後順次わかっていくことでしょう

73

73

もう一度結論

【接種を受ける側として】

効果は高く，安全性も満点近いです

全体として極めて稀で（100万分の1等），
特定の集団で稀な（集団内で1万分の1等），
未知の有害事象の可能性には心構えを

医療保健介護職が安心して受ければ，一般
市民も安心して受ける

私も早く受けたい！

【接種を提供する/説明する側として】

高い効果があることを理解する

現在わかっている副反応はワクチンとしての
通常範囲であることを理解する

アナフィラキシーには万全に備える

安全な筋注手技を遵守する

未知の要素があることを理解する

確率で考えることを理解する

接種に疑問や不安を抱く人と適切にコミュ
ニケーションする

74

74