



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19日
三重大総診「虎の穴」様
オンライン研修会

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 すべての職種の方にわかりやすく

1. ウイルスと免疫のしくみ
2. 新型コロナワクチンのしくみ
3. 新型コロナワクチンの効果
4. 新型コロナワクチンの副反応
5. 新型コロナワクチンの具体的な接種法
6. 新型コロナワクチンみんなで気を付けること



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

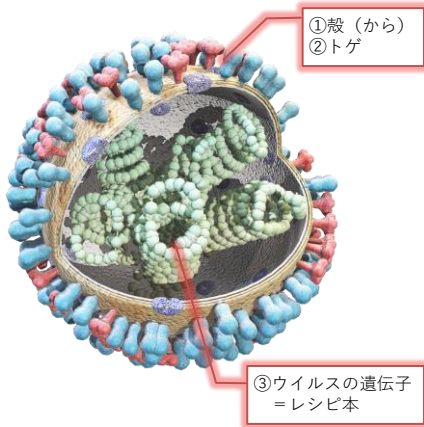


1. ウイルスと免疫のしくみ

6

6

ウイルスのしくみ



① 殻 (から)

- [Redacted]

② トゲ

- スパイク蛋白等の [Redacted]
- ヒト細胞侵入時の [Redacted]

③ 遺伝子

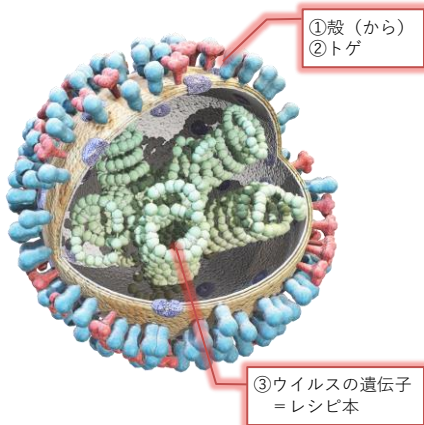
- RNAまたはDNA
- コロナウイルスは [Redacted]

遺伝子とは、 [Redacted] をつくるための
レシピ本

7

7

ウイルスのしくみ



① 殻 (から)

- エンベロープ

② トゲ

- スパイク蛋白等の構造蛋白
- ヒト細胞侵入時のリガンド

③ 遺伝子

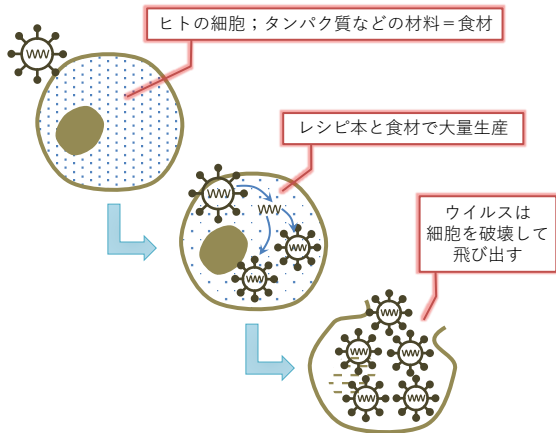
- RNAまたはDNA
- コロナウイルスは1本鎖プラス鎖RNA

遺伝子とは、ウイルス全体をつくるための
レシピ本

8

8

新型コロナウイルスのしくみ

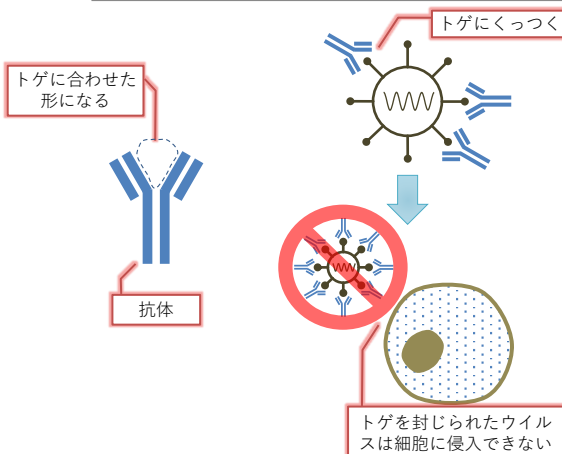


1. ウイルスは**スパイク蛋白**でヒト細胞に結合
2. ヒト細胞はうっかり侵入を許す
3. ウイルスは細胞質内に**ウイルス遺伝子**を放出；そのままmRNAとして機能
4. 細胞質内でウイルス遺伝子からリボソームが**蛋白合成（翻訳）**，ウイルスを**大量複製**
5. 複製ウイルスを分泌しつつ，やがてヒト細胞は**崩壊**
6. 複製ウイルスは**次のヒト細胞**を狙いに

9

9

免疫のしくみ 抗体とは



免疫のしくみは複雑多岐

- **?** 免疫
- **?** 免疫
- **?** 免疫 = **抗体**

とりあえず**抗体の仕組み**を理解すればよい

ウイルスに感染

→トゲのかたち合った**抗体**を産生

- このときリンパ節の**?**で**?**が起きる

ウイルスが再度侵入

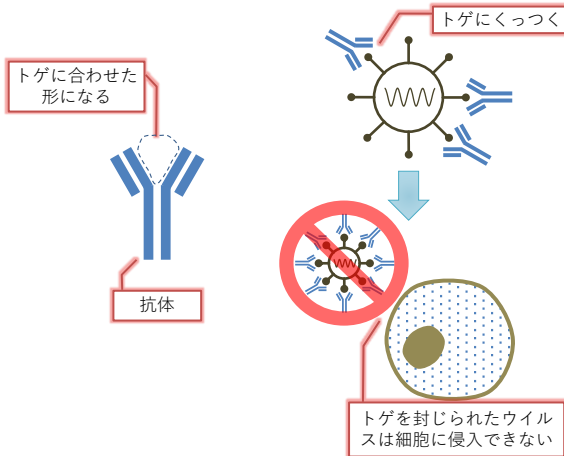
→**抗体がトゲに付着**し細胞侵入を阻止

= 「**免疫獲得**」

10

10

免疫のしくみ 抗体とは



免疫のしくみは複雑多岐

- 自然免疫
- 細胞性免疫
- 液性免疫 = **抗体**

とりあえず**抗体の仕組み**を理解すればよい

ウイルスに感染

→トゲのかたちに合った**抗体**を産生

- このときリンパ節の胚中心 germinal center で親和性成熟 affinity maturation が起きる

ウイルスが再度侵入

→**抗体がトゲに付着**し細胞侵入を阻止

= 「**免疫獲得**」

11

11

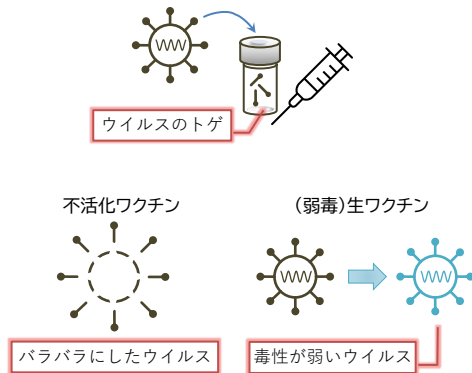


2. 新型コロナウイルスワクチンのしくみ

12

12

新型コロナウイルスワクチンのしくみ スパイク蛋白さえあれば免疫獲得



感染の危険を冒さず免疫を付けるには？
→トゲをヒトの体に入ればよい
→トゲを工場はどう作るかが大問題！

不活化ワクチン

- バラバラにしたウイルス；トゲを含む
- ウイルスの大量培養が必要
- 新型コロナで中国が開発・使用開始（論文未）

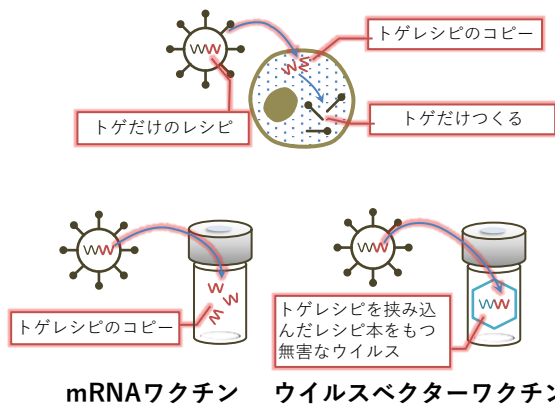
生ワクチン（弱毒生ワクチン）

- 継代培養により偶然弱くなったウイルス
- 偶然に頼るのでいつできるかわからない
- 新型コロナの効果的な弱毒株は未確立

13

13

新型コロナウイルスワクチンのしくみ トゲはヒト自身につくらせよう



工場でトゲをつくるのが難しいなら、
ヒトの細胞につくらせればいじゃん！

ヒト細胞はレシピを見せれば何でもつくる
◦感染ウイルスを大量生産してしまうほど

ウイルス遺伝子から
トゲのレシピのページだけコピー
→ワクチンに入れる

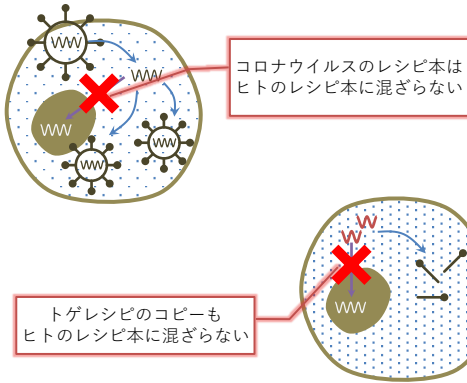
コピーそのまま
= mRNAワクチン

別のウイルスのレシピ本にはさむ
= ウイルスベクターワクチン

14

14

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

「**?**」

- 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

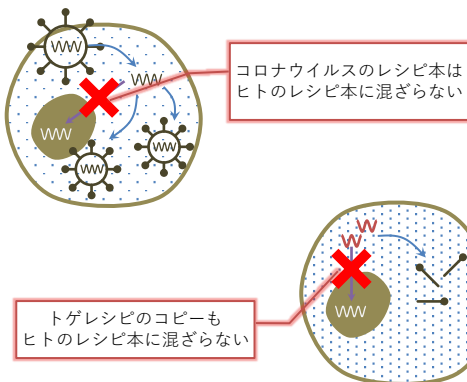
mRNAは不安定

- 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

15

15

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

16

16



3. 新型コロナウイルスワクチンの効果

17

17

日本で使う新型コロナウイルスワクチン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



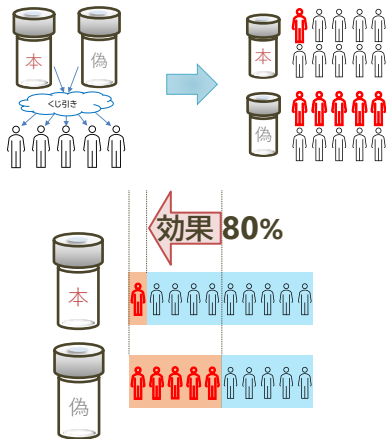
アストラゼネカ社製
(英国)

- 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

18

18

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%**

- または

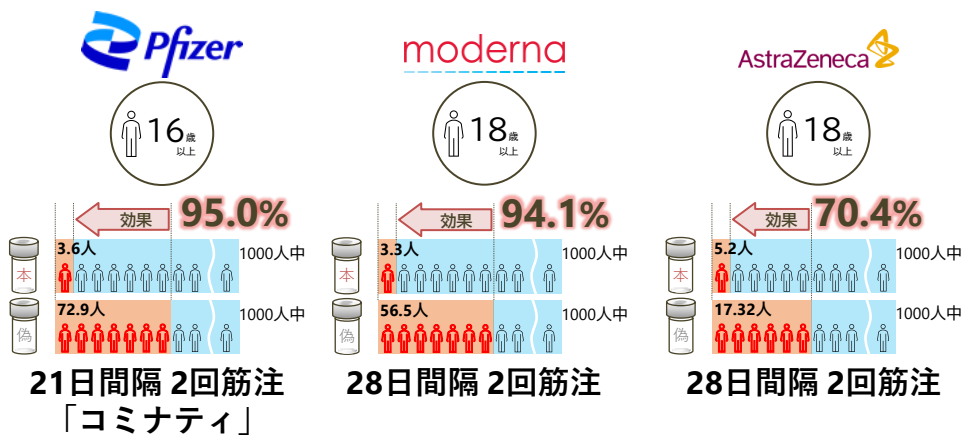
$$(5/10 - 1/10) \div (5/10) = 0.8; \mathbf{80\%}$$

- EBMでいう**相対リスク減少 (RRR)**と同じ

19

19




治験でわかった効果 新型コロナ「発症」の予防



20

20

治験でわかった効果 より詳しく

			
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 1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

21

21



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

22



AstraZeneca治験の注意点2 —効果のheterogeniety

LD/SD群の方がVEが高いのは偶然か？真実か？

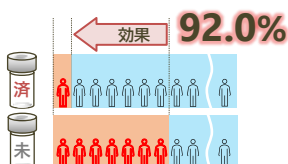
- LD/SD **90.0** (67.4-97.0) vs SD/SD **62.1** (41.0-75.7)
- 論文中では偶然に言及
 - -- possibility that **chance** might play a part --
- 免疫学的機序からは真実の可能性も
 - ブースター接種が遅い方がB細胞の親和性成熟が深化する
 - 初期投与量が少ない方がB細胞の濾胞樹状細胞への競合がより強く働く
 - 初期投与量が少ない方がベクターウイルス自体への免疫が弱かった？

23

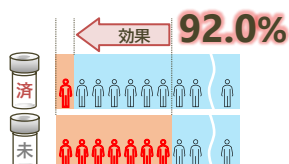
承認後の効果@イスラエル Pfizer コミナティ



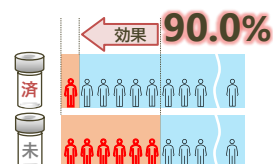
コロナ発症
の
予防



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

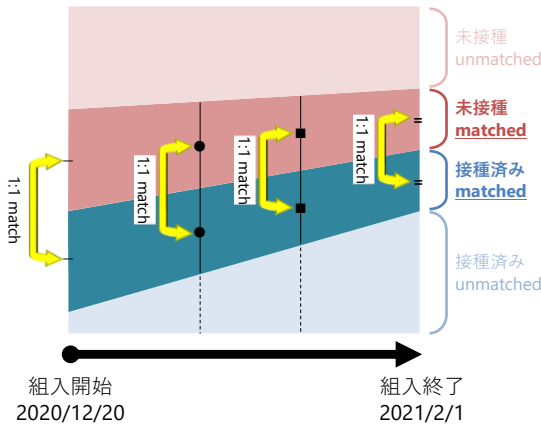
24

24



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

25

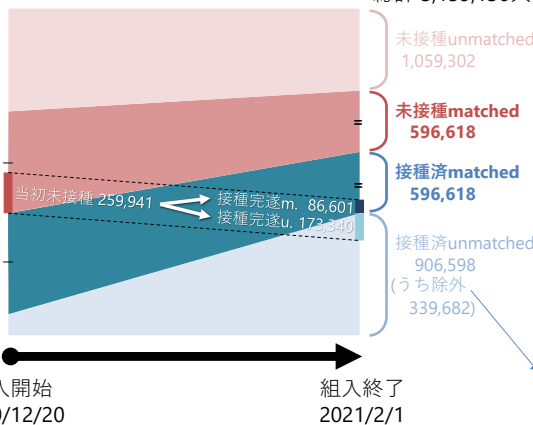
25



イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究

総計 3,159,136人

相対リスク減少（※VEに相当）



	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡	症状報告なし
1回目 14-20 日後	46	57	74	62	72	29
40-51	40-51	50-63	56-86	39-80	19-100	17-39
1回目 21-27 日後	60	66	78	80	84	52
53-66	53-66	57-73	61-91	59-94	44-100	41-60
2回目 7日後 以降	92	94	87	92	N/A†	90
88-95	88-95	87-98	55-100	75-100	N/A	83-94

†イベント発生が両群合計10件以下の場合は解析せず

【除外対象】 曝露リスクまたはアウトカムリスクのばらつきが大きいため適切なマッチングができない集団；医療従事者（例：職種間差異），施設入所高齢者，在宅療養患者，接種前3日以内の受診歴，住所特定困難

26

26



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	59	90	75	N/A	1回目 14-20 日後	22	44	38	50	68
	40-55	50-67	77-98	49-92	N/A		-9-44	19-64	-48-71	-6-76	-31-100
1回目 21-27 日後	58	65	90	92	N/A	1回目 21-27 日後	50	64	49	62	79
	49-67	53-74	77-100	76-100	N/A		19-72	37-83	-87-91	1-92	9-100
2回目 7日後 以降	90	90	N/A	N/A	N/A	2回目 7日後 以降	95	98	N/A	N/A	N/A
	82-95	75-98	N/A	N/A	N/A		87-100	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

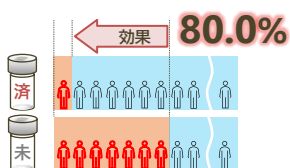
合併症3疾患以上

	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	43	57	67	62	N/A	1回目 14-20 日後	37	62	70	62	64
	32-53	45-66	36-88	9-91	N/A		12-55	43-77	37-90	29-84	-34-100
1回目 21-27 日後	56	62	93	70	N/A	1回目 21-27 日後	37	47	62	81	78
	45-65	47-73	72-100	13-94	N/A		-1-62	11-73	1-92	48-100	14-100
2回目 7日後 以降	95	95	N/A	N/A	N/A	2回目 7日後 以降	86	89	N/A	88	N/A
	88-98	88-100	N/A	N/A	N/A		72-95	68-98	N/A	50-100	N/A

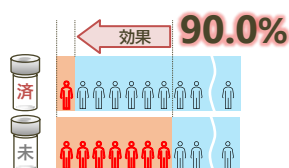
経時的に増大

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

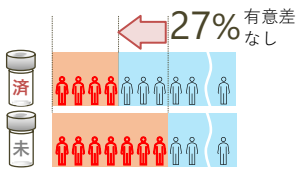
今わかっていること
まだわからないこと

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	?

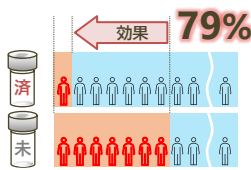
承認後の効果@米国 mRNAワクチン¹接種後の無症状感染

¹ 94% コミナティ
6% Moderna ワクチン

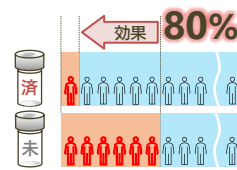
1回目後 ≤ 10日
の
無症状陽性



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

31

31

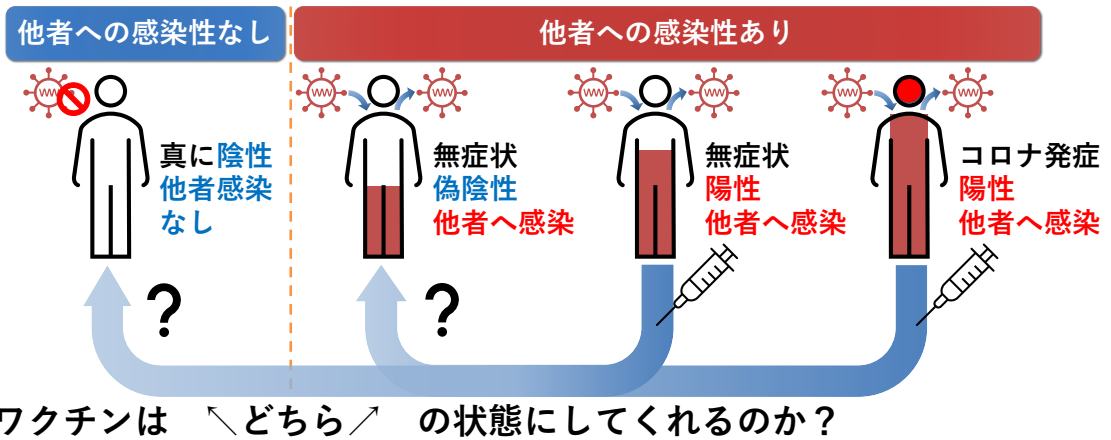
今わかっていること
まだわからないこと

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	?

32

32

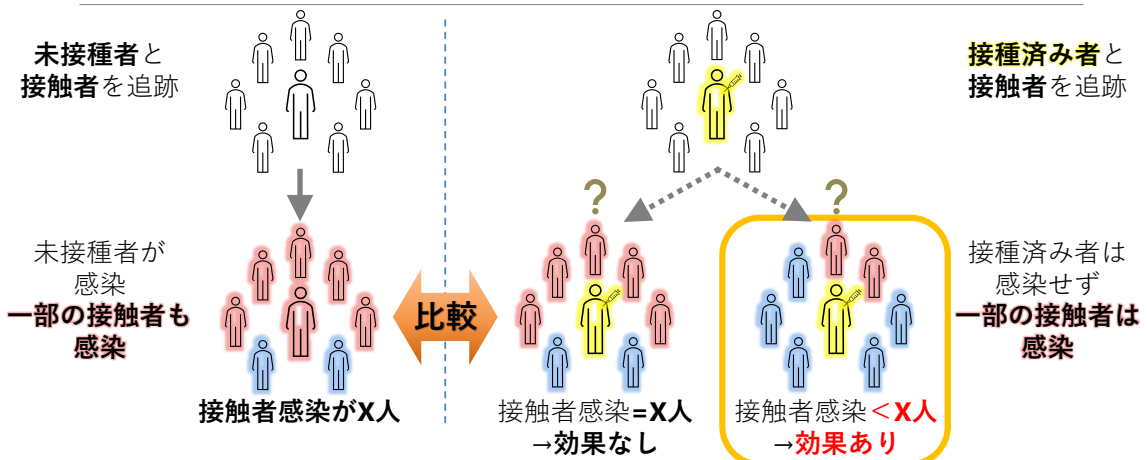
コロナ発症も無症状陽性も予防では他者への感染性は??



33

33

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...



34

34

(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！

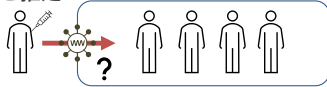
Historical cohort

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

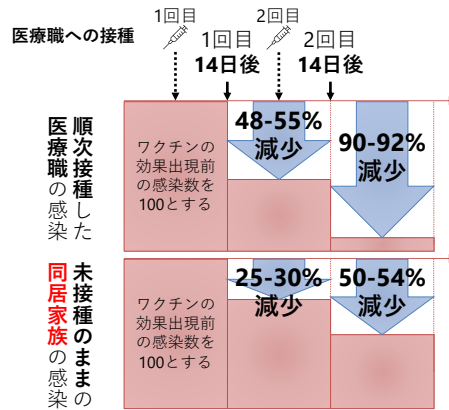
- 接種後14日で区切って集計
(接種後12日程度で効果が出るため)

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

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

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

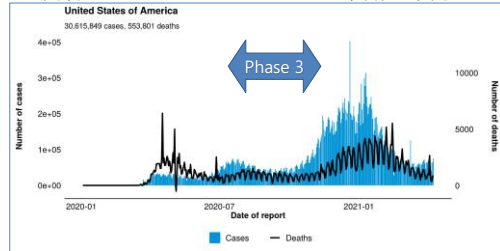


Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA

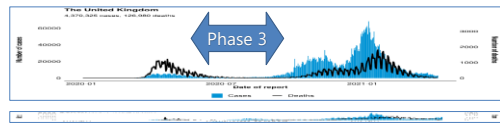
Katalin Kaliko,^{1,2} Michael Buckstein,³ Houping He,² and Drew Weissman¹
¹Department of Neurosurgery
²Department of Medicine
³University of Pennsylvania School of Medicine
 Philadelphia, Pennsylvania 19104

Summary
 DNA and RNA stimulate the mammalian innate immune system through activation of Toll-like receptors (TLRs). DNA containing methylated CpG motifs, however, is not stimulatory. Methylated nucleosides in naturally occurring DNA are often methylated or otherwise modified, but the immunomodulatory effects of these alterations remain unexplored. We show that DNA exposed through human TLRs TLR9 and TLR8, but recognition of methylated nucleosides, mCpG, mCpA, mCpU,

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



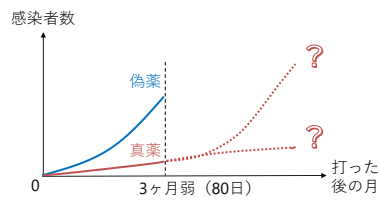
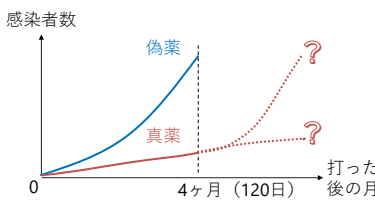
← 英国

← 日本

37

37

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？

38

38

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	?

39

39

DOI: 10.1056/NEJMc2100362

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**

40

40

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	?

41

41



4. 新型コロナウイルスワクチンの副反応

42

42

「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

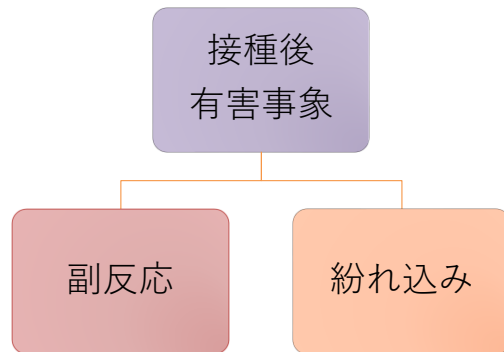
- 接種後有害事象のうち、医学的な検討の結果、ワクチンとの因果関係がある、または否定できないと判断されたもの

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

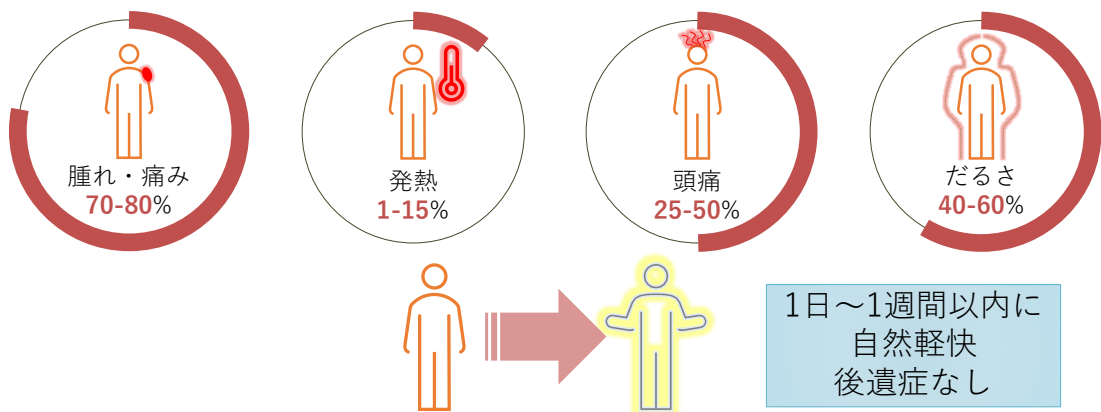
- 特に報道では「有害事象」を誤って「副反応」と表現することがしばしば



43

43

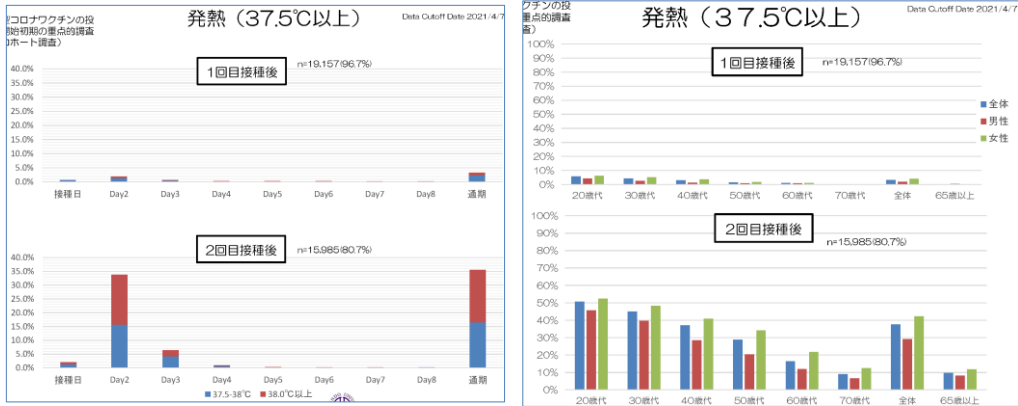
新型コロナワクチンの副反応 治験での通常範囲の副反応



44

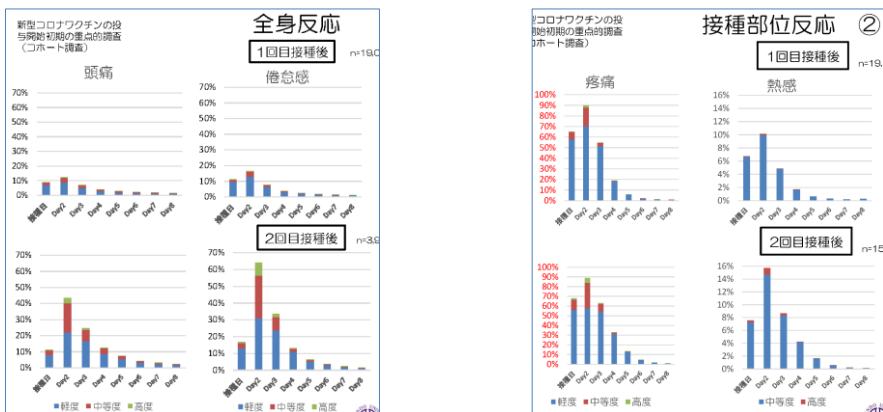
44

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>

47

47

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 DOI:10.1016/j.jaci.2015.07.048
1,000件 DOI:10.1016/j.jaip.2018.06.010
300-4,000件

他のワクチンよりは多めだが、頻用薬よりはずっと低い

48

48

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**

現時点で接種済みは**すべて医療従事者**

↑
アナフィラキシー
と
考えられるもの

【ブ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??

49

49



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

50

50



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)アザンジイル]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	

51

51

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	?

52

52

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

53

53



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

- 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/>

治験での死亡事案

	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

54

54



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な血栓症増加を上回る**

55

55

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件未満**

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」

56

56



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

57

57

今後も重篤な有害事象/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

58

58

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	?

59

59



5. 具体的な接種法

60

60

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)

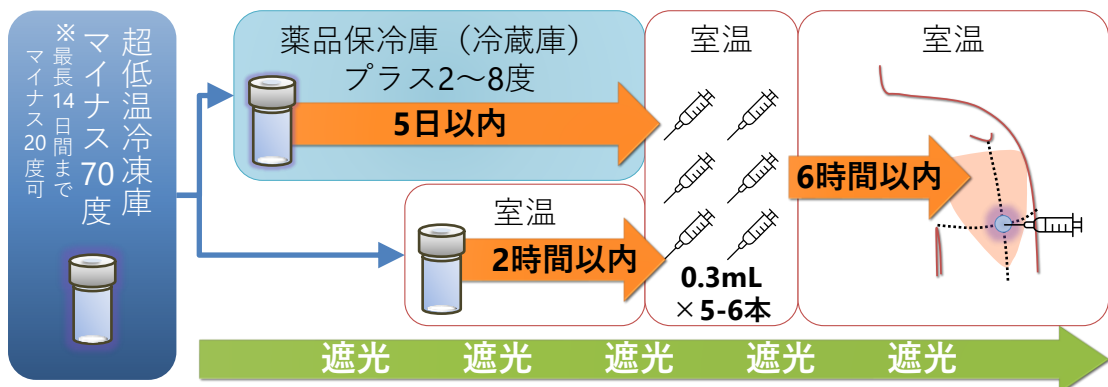
61

61



ファイザー「コミナティ」の取扱い

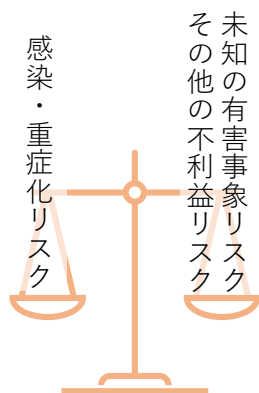
保管 → 解凍 → 希釈分注 → 接種



62

62

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？

63

63

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

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

64

64



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？

Pfizer社が妊婦接種の観察研究を行っており，現時点で否定的な報告はない

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

65

65



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

66

66



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

67

67



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

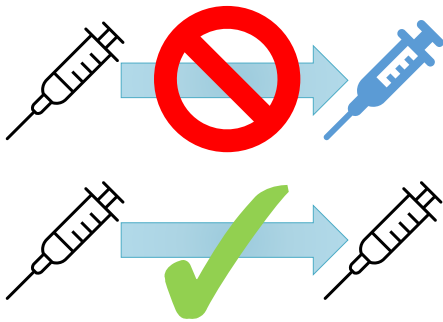
- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00501-8,
- DOI: 10.1056/NEJMc2101667
- 1回目で副反応が辛かった場合に2回目を回避するのは，悪い選択肢ではないかもしれない

68

68



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

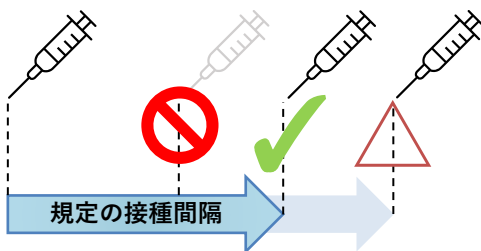
- 1→2回目とも**同じメーカー製剤**になるよう厳しくコントロールすべき

69

69



1→2回目の間隔が規定と異なる場合



- ⊘ 規定の接種間隔よりも**短い**
 - 免疫が十分に付かないので**禁忌**

- ✓ **規定の接種間隔どおり**
 - 規定の接種間隔どおりが**ベスト**

- △ 規定の接種間隔よりも**長い**
 - 教科書的には...
 - 免疫は十分に付くが、1回目から**4週間程度**でいったん免疫が**ゼロ**になる**低下**する；それ以降2回目接種までの間は**感染リスク**が高くなる
 - **新型コロナワクチン**では...
 - 1回目の**4-5週間**後まで**感染リスク**が低下し、以後は感染リスクが**再び上昇**に転ずる
 - DOI: 10.2139/ssrn.3789264
 - 結果的に**感染せず遅れて2回目接種**するのは問題なし

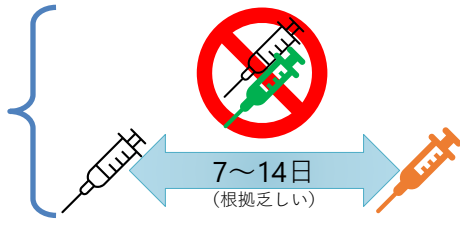
70

70



他のワクチンとの接種間隔等

通常の場合

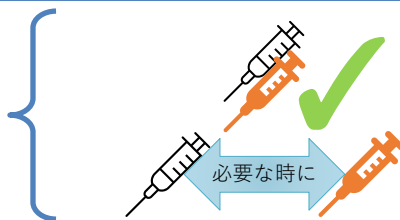


mRNA/ウイルスベクターワクチンと既存ワクチンが免疫学的にどう干渉し合うか全く不明

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

71

71

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	?

72

72



6. みんなで気を付けること

73

73

新型コロナワクチンについて みんなで気を付けること

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

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

- ・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

74

74



おわりに

75

75

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

76

76

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