

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業）

研究分担報告書

ワクチン・治療薬に関する有効性・安全性情報の解析と集約、及び提供

研究分担者 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

研究要旨：

新型コロナウイルス感染症のワクチン・治療薬に関し、臨床試験・研究、製造販売後に関して、各種のメディア、規制当局や文献等より収集した情報を、臨床薬理的及び統計学的な観点で、信頼すべき情報を整理して、定期的集約すること、さらにその提供方法の効率的なあり方を検討して、マスギャザリング（オリンピックを含む）における新型コロナウイルス感染症発生回避と発生時の対応において、最新の知見に基づいた感染症対策を速やかに実践しうよう情報を整理することを目的とした。令和3年4月1日から11月15日まで、平日毎日、全国紙、業界紙、医療関係ネットニュース、学術論文、規制当局のホームページ、開発製造販売企業のホームページ、臨床試験データベースを検索し、情報を収集した。またこれらの情報を効率良くまとめ、当該情報を平日毎日、厚生労働省や国立感染症研究所の関連部署に提供した。

研究協力者 佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

研究協力者 青木良子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官

研究協力者 中村亮介 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

筆時点である令和4年1月25日現在、79.0%が2回の接種を終えている。米国や欧州の多くの先進国でも、同様である。本年度に入り、ワクチン接種後の副反応（深部静脈血栓症や心筋症等）等の安全性関連情報、重症化予防や感染予防への効果に関する情報、デルタ株やオミクロン株等の変異株に対する効果に関する情報が集積されてきており、各国で継続して知見を集約しているところである。さらにワクチン接種後の時間経過と共に、感染予防に関する効果の低下が報告されてきている。これらワクチンに関する開発・市販後の有効性・安全性情報は、マスギャザリング時の新型コロナウイルス感染症対策を検討する際に、重要な知見を与えることが期待される。

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症の蔓延対策として、有効な手段は、手指消毒や3密回避、そして疫学調査に基づく濃厚接触者の特定と核酸検査である。さらに本邦では、令和3年2月下旬より医療従事者へのファイザー製新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチンの接種が開始され、その後、モデルナ製を含めて接種が行われた。本報告書の執

また本邦で、令和2年5月にレムデシビルが治療薬として特例承認されており、その後、バリシチニブに関し、令和3年4月に新型コロナウイルス感染症への適応が追加されている。デキサメタゾンについても、重症感染症への適応に基づき、その使用が「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き」に記載されている。さらにカシリビマブ/イムデビマブが7月に、ソトロビマブが9月に、それぞれ特例承認され、12月末にはモルヌピラビルも特例承認された。「PF-07321332/リトナビル (パクスロビド)」等の新薬開発も進んでおり、これら新型コロナウイルス感染症の治療薬等の情報に関しても、マスクギャザリング時の患者発生時に、その有効性・安全性の情報は重要なものとなる。

本分担研究では、新型コロナウイルス感染症のワクチン・治療薬に関し、臨床試験・研究、製造販売後に関し、各種のメディア、規制当局や文献等より収集した情報に関し、信頼すべき情報を整理して、定期的集約する。またその提供方法の効率的なあり方を検討する。即ち、マスクギャザリング (オリンピックを含む) における新型コロナウイルス感染症発生回避と発生時の対応において、最新の知見に基づいた感染症対策を速やかに実践しうるよう情報を整理することを目的として遂行した。

B. 研究方法

本分担研究では、国内外の新型コロナウイルス感染症治療薬 (再生医療等製品を含む)・ワクチンの主として臨床試験・臨床研究及び製造販売後の段階を調査対象に、各種のメディア情報も利用し、重要な論文情

報、規制機関情報、プレスリリース、臨床試験登録サイト等を一定頻度で検索した結果に関して、定期的に情報を集約すると共に、臨床薬理的及び統計学的観点から、信頼性の高い情報を抽出した。さらに、入手した情報を関係者に共有する際に用いる媒体やその様式について、検討を行った。

情報ソースとしては、主として以下を対象とした。また、調査の対象国は主として日米欧とした。

<報道>

1. 全国紙： 日経、読売、朝日
2. 業界紙： 日刊薬業、化学工業日報
3. 医療関係ネットニュース： 日経バイオテク、BioToday

<文献>

4. 学術論文： PubMed でのキーワード検索、Lancet, New England Journal of Medicine, JAMA, Nature Medicine のホームページ等

<規制・開発関連>

5. WHO, 米国 FDA, 欧州 EMA のホームページ
6. 開発製造販売企業のホームページ (プレスリリース等)
7. 臨床試験データベース： UMIN、IyakuSearch、医師会サイト (以上、日本の治験登録サイト)、jRCT (臨床研究法に基づく臨床研究登録サイト)、ClinicalTrials.gov (米国の治験・臨床研究登録サイト)

なお、情報ソースについては、定期的に見直しを行うこととした。

2) 検索方法

新型コロナウイルス感染症＋各治療薬（具体的な医薬品等の一般名及び商品名を含む）＋臨床試験（または臨床研究）*とする。開発状況に応じて、医薬品名及びワクチン名は追加した。

* 治療薬：Clinical Trials, Clinical study, Randomized Control Trial Cohort study

ワクチン：Clinical Trials, Clinical study, Randomized Control Trial Cohort study, Retrospective, Observational study

3) 情報収集頻度

平日に関し、原則1日1回とした。これら個別に収集した情報の集約を、1ヶ月毎に行った。また本集約時には、各情報の信頼性評価を行った。具体的には、臨床薬理学的な評価（臨床試験のデザイン等）及び統計学的な評価（用いた統計手法等）を考慮して、情報を精査し、信頼すべき情報を選択して集約した。さらに集約情報の提供方法（媒体や情報の受領者のレベルに応じた提供等）についても、検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、公開資料のみを対象とした研究であり、特に倫理申請等は不要と考えられた。

C. 研究結果

C-1. 情報の収集及び提供状況

令和3年4月1日から11月15日に調査対象とした新型コロナウイルス感染治療薬及びワクチンのリストを表1に示す。平日の毎日、方法に記載した各種メディアから、開発・規制に関する情報を収集し、情報の信頼性、時

事的な重要度に基づき選別し、規制当局関係者を対象に、集約情報をメールで配信した。メール本文には簡略な更新情報（対象品目名、メディア/文献名、タイトル、概要）をリスト化し、詳細情報（試験デザイン、症例規模、主要評価項目、等）を追加・更新したエクセルファイルを添付して配信した。

令和3年度の調査期間に、規制関係者へ情報提供した件数は、治療薬では、総計1,096件であり、うち、全国紙266件、ネットニュース174件、業界紙223件、規制機関93件、企業・アカデミア等プレスリリース267件、文献は73件であった。調査期間中に国内で承認を取得したバリシチニブ（以降、D-6と記載）については42件、カシリビマブ＋イムデビマブ（以降、D-18と記載）については193件、ソトロビマブ（以降、D-12と記載）については67件の情報があった。また、調査期間後に国内でCOVID-19への適応拡大が認められたトシリズマブ（以降、D-4と記載）については34件、調査期間後に承認されたモルヌピラビル（以降、D-36と記載）については96件の情報を調査期間中に提供した。なお、調査期間以前に承認されたレムデシビル（以降、D-1と記載）については44件、デキサメタゾン（以降、D-2と記載）については19件の情報があり、現在国内で承認申請中のファビピラビル（以降、D-3と記載）については29件、PF-07321332/nirmatrelvir（以降、D-43と記載）については21件の情報があった。これら以外に、イベルメクチン（以降、D-9と記載）に関する情報が41件、S-217622（以降、D-41と記載）については44件あり、比較的多かった。

ワクチンの情報提供件数は、総計2,392件であり、うち、全国紙742件、ネットニュー

ス220件、業界紙338件、規制機関332件、企業・アカデミア等プレスリリース337件、文献は383件であった。調査期間中に、本邦での使用が承認または既承認であった3種のワクチンの情報提供が大半を占め、ファイザー製ワクチンのトジナメラン/BNT162b2（以降、V-1と記載）は1,086件、アストラゼネカ製ワクチンのAZD1222/ChAdOx1 nCoV-19（以降、V-2と記載）は410件、モデルナ製ワクチンのエラソメラン/mRNA-1273（以降、V-3と記載）は720件の情報を提供した。

下記に、情報提供の上でも重要であった国内承認の治療薬及びワクチンの情報について取り上げ、欧米での規制動向や安全性に関する議論等を含め、集約情報の概要を記載する。

C-2. 主な治療薬の開発に関する情報

調査対象の治療薬は43品目あったが、パンデミック初期からこれまでの情報量は品目毎にさまざまであり、本調査期間中に全く情報が収集されなかった治療薬もあった。したがって、本調査期間中に開発情報が比較的多かった治療薬について記載する。

C-2-1. 各国の開発・承認・規制動向

レムデシビルは、エボラ出血熱に対する抗ウイルス薬として既に開発後期段階にあったことから、COVID-19パンデミックの初期に臨床試験が速やかに開始され、2020年5月に米国で緊急使用許可（EUA）承認、その6日後には本邦で特例承認された（表2）。その後、WHOがSOLIDARITY試験やメタアナリシスの結果から、重症度にかかわらず入院患者への使用を推奨しないとする指針を発表した。これを受けて、日米欧の規制当局が、

承認のためのピボタル試験は厳格に行われ、ベネフィットに関する十分なエビデンスが得られていると反論した。この見解の相違には、論拠とした臨床試験デザインの違いが関係している（C-2-2. 主な文献情報の項で後述）。また、承認当初は中等症～重症の患者を対象としていたが、最近では、重症化リスクの高い患者へ発症早期に使用する有効性が検討されており、入院・死亡リスク低減効果が報告されている。

レムデシビルは静注薬であるが、発症早期の軽症/無症状者の重症化防止および曝露後予防のため、外来患者に使用できる経口抗ウイルス薬が求められてきた。開発が最も早く進んだのが、本邦で最近承認されたモルヌピラビル（表3）と現在承認申請中のPF-07321332/リトナビル（表4）である。両薬は、ウイルスの複製に必須の酵素をターゲットにするため有効性が高く、またこれらのターゲット分子には変異が入りにくく、変異株流行の影響を受けにくいことが特徴である。

発症早期に用いられる治療薬として、抗ウイルス薬以外に、SARS-CoV-2スパイクタンパク質特異的モノクローナル抗体製剤がある。バムラニビマブ+エテセビマブ（表5）、カシリビマブ+イムデビマブ（表6）、ソトロビマブ（表7）などが欧米で相次いで承認された。前述した抗ウイルス薬と異なり、ウイルス表面のスパイクタンパク質には変異が入りやすい。実際、日本でも承認されているカシリビマブ+イムデビマブ（販売名：ロナプリーブ）はオミクロン株には有効性が著しく減弱することから、使用しないよう各国規制機関から注意喚起がなされている。

C-2-2. 主な文献情報

パンデミック初期には一刻も早く治療薬を手に入れる必要性から、既承認薬・開発後期段階の治療薬について、COVID-19への転用が多く検討された。臨床現場から多くの結果が論文発表されたが、比較対照のない単群試験や、症例数の少ないエビデンスレベルの低い研究が割合として多かった。

本調査期間になると、COVID-19の病状進行に関する知見が蓄積され、未だ対症療法的な治療が多いものの、病期に応じた標準治療が確立してきた。そこで、標準治療に治療薬を上乗せして効果を判定する大規模な臨床試験が行われた。

その中で最もエビデンスレベルが高いと考えられるのが、開発企業が承認申請を目指して行う無作為化比較試験（RCT、特に二重盲検無作為化プラセボ対照試験）である。一方、臨床試験（特に国際共同治験）に対する新しいアプローチとしてアダプティブデザイン（中間解析結果に基づき、被験者の各群への割り付け割合の変更、目標症例数の見直し、特定の試験群の中止など、進行中の試験デザインに変更を加えられる多段階臨床試験デザイン）がCOVID-19治療薬の評価にも用いられた。前述したWHO主導のSOLIDARITY試験や、英国オックスフォード大学主導のRECOVERY試験、REMAP-CAP試験などがこれにあたる（図1）。注目すべきは、この2種類の試験デザインで結果が異なることがある。前述したように、レムデシビルはRCTであるACTT-1およびACTT-2試験で入院患者の回復を早める効果が実証されたが、アダプティブデザインであるSOLIDARITY試験では有効性がみとめられなかった（主要評価項目は死亡率）。反対に、開発企業による承認

申請を目指したRCTでは良好な結果が得られなかったトシリズマブは、アダプティブデザインのRECOVERY試験で死亡率を低下させる効果が示され、英国政府がCOVID-19肺炎患者での使用を推奨する根拠となった。中間解析結果を重視して、被験者が無益な群に割り付けられる機会を減らすような変更を許容するアダプティブデザインは、今後もCOVID-19治療薬を始めとする種々の被験薬を対象とする臨床試験の評価に用いられると考えられ、ICH E20のテーマとして議論が続いている。試験デザイン毎の特徴を把握しつつデータを読み解くことが重要となる。

C-3. 主なワクチンの開発に関する情報

上述のように、本邦では、令和3年12月末現在、3種のワクチン（V-1, V-2, V-3）の特例承認が得られ、使用が開始されている。以下に、これらのワクチンに関する情報の集約結果を記す。

C-3-1. 各国の承認・規制動向

3種のワクチンについて、英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）及び日本厚生労働省における承認・規制動向を、表8-10に示す。

ファイザー製ワクチン（V-1）は、英国、欧州連合（EU）、米国で2020年12月に暫定的な承認、日本では2021年5月に特例承認が得られ、また米国では2021年6月には正式承認が取得された（表8）。承認時は、いずれも16歳以上が対象であったが、その後、日米EUともに、対象者の年齢は12歳以上へ引き下げられ（2021年5月）、さらに欧米では5-11歳へ

の使用も認可、日本でも特例承認がなされている（2022年1月）。なお、規定の2回接種（プライマリー接種）後の有効性が時間経過と共に減弱することから、9月以降、欧米では、別種類のワクチンの接種も容認する3回目のブースター接種が推奨され、日本でも2021年11月に特例承認された。なお、ブースター接種の対象者や方法は、後述（C-3-3.）のように、様々な議論があり、国ごとに異なる基準が設けられ、頻繁に変更が重ねられている。

アストラゼネカ製ワクチン（V-2）は、英国（2020年12月）、EU（2021年1月）で暫定的に承認され、日本では2021年5月に特例承認された（表9）。対象年齢は18歳以上とされたが、副反応として、稀な脳血栓症・脳静脈洞血栓症が、30-45歳の比較的若い女性により発生することが報告されたことを受けて、英国MHRAでは対象者の年齢を順次引き上げ、40歳以上を推奨とした。EMAでは、希少血栓症を副反応と認めるものの、ワクチン接種の利点の方が上回るとの判断を通したが、後述のように（C-3-3.）、EU各国ではそれぞれ独自の判断で対応がなされた。日本でも、特例承認はなされたものの、当面の公的な接種は見送られたが、7月末より40歳以上の臨時接種使用が承認された。

モデルナ製ワクチン（V-3）は、米国（2020年12月）、英国及びEU（2021年1月）で暫定的承認が下り、日本では2021年5月に特例承認された（表10）。対象年齢は18歳以上であったが、12-17歳への拡大が、日本（2021年7月）、英国及びEU（2021年8月）で承認された。なお、後述のように（C-3-3.）、mRNAワクチン（V-1, V-3）で、特にモデルナ製ワクチン（V-3）については、接種後に若年男性の

心筋炎・心膜炎リスクが高いことが報告されたことから、米国では、若年層への適用承認は見送られた。

C-3-2. 主な文献情報

V-1～V-3の承認後も、プライマリー接種後の抗体価の減弱とともに、世界各地では新たなコロナウイルス変異株が蔓延し始め、これらの変異株に対するワクチン開発や、ブースター接種の有効性に関する研究も加速された。また、治験の対象とならない妊婦や免疫不全者におけるワクチンの安全性・有効性に関する研究成果も蓄積されてきた。有効性のアウトカムとして、中和抗体価を用いる試験が多いことから、症例数規模は比較的小さく、論文形態もレターやショートコミュニケーションが多い傾向にあったが、リアルワールドデータを用いた大規模の疫学研究も増加してきた。本稿では、これらの変異株、ブースター接種、妊婦、及び免疫不全者を対象とした論文情報の集約結果について、以下に概要を記す。

図 2-1. 2-2 に、各論文の主要評価項目、試験デザイン、症例規模、論文形態、結果の概要をまとめた。変異株への効果に関する論文では、有効性指標の主要評価項目としては、多くは中和抗体価であり、また入院や死亡の防御を指標としたものも報告されていた。解析対象とされた「懸念される変異株（VOC）」には、B.1.1.7 系統（アルファ/英国株）、B.1.351 系統（ベータ/南アフリカ株）、P.1 系統（ガンマ/ブラジル株）に加え、B.1.617.2 系統（デルタ/インド株）や、「注目すべき変異株（VOI）」の B.1.427/B.1.429 系統（イプシロン/米国株）や B.1.526（イオタ/米国株）への効果も報告された。ワクチ

ン1回接種では、アルファ変異株、ベータ変異株や VOI への有効性は示唆されたが、デルタ株に対する中和活性が乏しいものの、既感染者では1回接種で、非感染者ではワクチン2回接種により、デルタ変異株への有効性(中和活性、入院防御)も期待できることが報告された(図2-1)。

ブースター接種に関する文献では、ファイザー製ワクチン(V-1)の3回目接種により、COVID-19発症率および重症化率が大幅に低下すること、ファイザー製(V-1)またはモデルナ製(V-3)ワクチンの3回接種により、デルタ変異株を含む各種変異株に対する中和活性が上昇することも示唆された。また、別種のワクチンを追加接種する異種混合接種の効果についても検討されており、アストラゼネカ製(V-2)のワクチン初回接種後に、ファイザー製ワクチン(V-1)を接種することで、変異株を含めて高い中和活性が得られることが示唆されている(図2-1)。

妊婦のワクチン接種の効果に関する研究では、妊婦や胎児への反応原性・有害事象について忍容性が認められ、妊婦のワクチン接種で母体の抗体産生とともに、感染防御効果も確認された。また妊婦の抗体が臍帯血へ移行すること、授乳婦の母乳に抗体が産生されることも報告された。これらの研究成果から、各国にて妊婦のワクチン接種推奨への取り組みが加速された(図2-1)。

臓器移植患者では、ワクチン接種に対する免疫応答が低下し、COVID-19の重症例も報告されていることから、免疫不全者や様々な免疫抑制下にある患者での抗体産生能や、ワクチン追加接種の効果に関する研究が報告されていた。炎症性腸疾患、血液透

析患者、臓器移植を受けた患者、がん患者など、免疫不全者や免疫抑制下の患者では、ワクチン単回接種における抗体陽転率は低いが、追加のワクチン接種により、変異株への応答を含め、中和抗体価が上昇することも示唆された。なお、低中和活性は、免疫抑制をもたらす化学療法やモノクローナル抗体等による治療の種類に依存することも示され、これらの治療とワクチン接種のタイミングを検討する必要性も示唆された(図2-2)。

C-3-3. 各国のワクチン使用規制に関する議論(安全性、ブースター接種等)

ワクチン使用の暫定的承認後における規制上の課題として、ワクチン特異的な副反応の評価、ブースター接種の基準、治験対象外の集団(妊婦、免疫不全者)への接種方針等が議論されてきた。以下に、各国規制当局の対応について概要を記す。

1) ワクチン安全性の懸念と対応

i) 心筋炎/心筋症: mRNAベースのワクチン(ファイザー製及びモデルナ製)の接種により、30歳以下の若者に心筋炎/心膜炎が生じることが明らかとなり、米国(2021年6月)、EU(2021年7月)及び日本(2021年7月)も添付文書等への追記により、警告または注意喚起がなされた。特にモデルナ製の接種後の発症率が高いことから、北欧では接種対象年齢について、制限や停止勧告がなされ、スウェーデンでは30歳以下、デンマークでは18歳未満、フィンランドでは若年の男性に対し、モデルナ製の使用を一時停止し、ファイザー製ワクチンを使用することが推奨された(2021年7月)。日本では、いずれのワクチンも、接種によるベネフィットがリ

スクを上回ると評価され、ただし、10代-20代の男性では、ファイザー製に比べてモデルナ製ワクチンの接種後の心筋炎疑いの報告頻度が高いことから、10代-20代の男性はファイザー製ワクチンを「選択できる」とされた(2021年10月15日；第70回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会)。

ii) 血小板減少症を伴う血栓症：アストラゼネカ製ワクチン接種で、稀に脳血栓症・脳静脈洞血栓症が、30-45歳の比較的若い女性により発生することが報告されたことから、接種対象者を高齢者に限定する動きが欧州で広がった。EU、英国の規制当局からは「接種のメリットが副反応のリスクを上回る」との見解を維持しつつも、まれな血栓の症例と接種との関連の可能性があるとの見方を示された(2021年4月)。英国当局では、40歳未満への接種を推奨しない方針となった(2021年5月)。さらに、イタリア政府は接種対象を60歳以上に限定、フランスでは2回目の接種はmRNAワクチンとする方針、デンマークではアストラゼネカ製の接種を取りやめる方針が出された(2021年4月)。日本においては、5月の特例承認後、血小板減少をとまなう血栓症(TTS)リスクの懸念から使用を見送っていたが、TTSに対する治療手引きがまとまり、ワクチン不足の自治体などからの要請も高まっていることから、原則40歳以上を対象に使用が了承された(2021年7月30日；第65回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会)

2) 妊婦へのワクチン接種

前述のように、妊婦への安全性、およびワクチン接種の有用性を示唆する報告が相次ぎ(図2-1参照)、米国では妊婦への接種の

推奨(2021年4月)から、感染症の重症化リスクを防ぐため、より強い勧告(2021年9月)も出された。日本でも、日本産科婦人科学会より、ワクチン接種を勧める見解が出された(2021年8月)。

3) ブースター接種条件

イスラエルでは2021年8月から60歳以上を対象に、3日目のブースター接種が推奨され、ドイツ、フランスでは9月から高齢者を対象に開始された。一方、世界保健機関や米国FDAでは、当初一般の人へのブースターの必要性はないとの見解を示していた。しかし、ブースター接種が強力な免疫応答を誘導する臨床的エビデンスに基づいて(図2-1参照)、米国では、ファイザー製またはモデルナ製ワクチン(2回接種後、6カ月以上経過した65歳以上や、重症化や感染のリスクが高い18歳以上)、及びジョンソン&ジョンソン製ワクチン(1回接種後の2カ月以上経過した18歳以上)に対しても、対象者の条件を限定した形でブースター接種を緊急使用許可し(2021年10月)、その後も順次年齢を拡大し、12歳以上の緊急使用が承認された(2022年1月)。EMAも、対象者を限定する形でブースター接種を承認し(2021年10月)、また日本ではファイザー製ワクチン(2021年11月)及びモデルナ製ワクチン(2021年12月)のブースター接種について特例承認が得られた(表8-10参照)。

4) 免疫不全者への追加接種

フランス高等保健機構では、免疫抑制状態にある患者に3回目の接種を行うことを推奨し、その有効性を示唆するエビデンスが得られている(図2-2参照)。免疫不全者への追加接種は、上記のブースター接種とは区別され、プライマリー接種として追加

されるものである。免疫不全または免疫抑制状態の人に対する追加接種の推奨条件に関しては、英国 (<https://www.sps.nhs.uk/articles/dosing-information-covid-19-primary-vaccination/>)や米国規制当局(<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>)などが提示している。

D. 考察

本研究では、各種のメディア、規制当局、製薬企業やアカデミアのプレスリリース、及び文献等から毎日情報を収集し、文献等は試験デザイン、症例規模、臨床薬理学的及び統計学的などの観点から選択し、これらの収集情報を、エクセルファイルに更新し、規制当局関係者へ情報を提供した。なお、治療薬及びワクチンの有効性・安全性に関する情報として、承認後も特別な集団(妊婦、免疫抑制状態下の患者、等)の試験結果が、レターやショートコミュニケーション等で数多く発表されていたが、即時性が重視される領域であることから、症例数は限定的ではあるものの、客観的な検査値を用いた時系列的な解析、リスク要因の分析など、学術的にある程度のレベルが保たれていると判断されるものも選択し、情報を集積した。テーマごとに文献情報を集約した結果、上記の集団を含めて、有効性・安全性やそれらに影響する要因について、各研究結果の間で、大きな矛盾はなく、互いに補完する情報を集約できたものとする(図2-1、-2)。

毎日の情報収集の中で、各国のコロナウイルス感染症蔓延の動向変化に応じて、各規制当局の対策の在り方に違いがあること

も明らかとなった。特に、副反応リスクへの対策、ブースター接種の条件等について、承認された治療薬・ワクチンの使用条件(対象者の範囲、用法・用量等)は、国ごとに異なり、また、一つの国内においても、専門家らの間で様々な意見があり、短期間に条件が変更されることも頻繁にあった。これらの動向を、国・地域の感染動向とともに把握、整理することも重要であると考えられた。

また、各国における承認や政策決定の議論の前に、メディアによる結果の予測が報道されるが、決定事項が事前の報道と異なることも頻繁にあった。そのため、規制当局からの発信情報、決定事項の根拠となる文献情報等についても、正確に集約することが重要であると考えられた。

さらに、開発初期の段階では、被験者数が少ない報告が多いが、治療薬・ワクチン承認後はリアルワールドデータを用いた研究成果も増える傾向にあることから、システムティックレビューやメタ解析の情報なども、経時的に更新することが有用であると考えられた。

マスコガザリング時における、感染症対策を効果的に進めるためには、本研究の事例のように、日々の情報から重要な情報を選択し、即時的に規制当局へ情報発信するとともに、本稿の図表で示した例のように、各国における規制動向とともに根拠となる文献情報等も整理・集約し、定期的に情報提供していくシステムの構築が大変重要であると考えられる。

E. 結論

新型コロナウイルス感染症のワクチン・治療薬に関し、臨床試験・研究、製造販売後

の段階に関して、各種のメディア、規制当局や文献等より収集した情報を、臨床薬理的及び統計学的な観点で、信頼すべき情報を整理して定期的に集約すること、さらにその提供方法の効率的なあり方を検討して、マスギャザリング（オリンピックを含む）における新型コロナウイルス感染症発生回避と発生時の対応において、最新の知見に基づいた感染症対策を速やかに実践しうよう情報を整理することを目的とした。各メディアの報道内容や時期等に関する特徴に基づき、信頼性の高い情報を迅速に収集した。また論文等発表に関しても、被験者数やデザインから信頼性の高い情報を選択すると共に、ある検討対象について初期の段階では被験者数が少ない報告が多いことを踏まえ、システムティックレビュー（やメタ解析）の方法を、経時的に更新する形で行うことが有用と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 青木良子、佐井君江、大里智子、阪本康司、勝田由紀子、田中庸一、中村亮介、斎藤嘉朗：新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチンに係る開発情報の収集・評価・提供方法の確立。第42回日本臨床薬理学会学術総会。ポスター。令和3年12月9日、国内（仙台）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

表1 調査対象の治療薬、ワクチン(2021年11月時点)

一般名または開発コード(商品名)		
治療薬		ワクチン
レムデシビル(ベクルリー)	AZD7442	トジナメラン(コミナティ)
デキサメタゾン(デカドロン)	ラナデルマブ(タクジーロ)	AZD1222(バキスゼブリア)
ファビピラビル(アビガン)	ジルコプラン	エラソメラン/mRNA-1273
トシリズマブ(アクテムラ)	高度免疫グロブリン製剤(CoVlg-19)	NVX-CoV2373
サリルマブ(ケブザラ)	アドレノメデュリン	Gam-COVID-Vac(スプートニクV)
バリシチニブ(オルミエント)	MK-7110	CVnCoV
シクレソニド(オルベスコ)	ルキシリチニブ(ジャカビ)	bacTRL-Spike
ナファモスタット(フサン)	アナキンラ(キネレット)	JNJ-78436735/Ad26.COVID2.S
イベルメクチン(ストロメクトール)	ADG20	MT-2766
カモスタット(フオイパン)	AT-527	AG0301-COVID19
ロピナビル・リトナビル(カレトラ)	レグダンビマブ(レッキロナ)	S-268019
VIR-7831, VIR-7832	モルヌピラビル	INO-4800
バムラニビマブ	アサビプラント	VLA2001
エリトラン	エンソビベブ	SCB-2019
アプレミラスト(オテズラ)	TM5614/RS5614	SP0253
BI764198	トファシチニブ(ゼルヤンツ)	KD-414
アスピリン	S-217622	DS-5670
カシリマブ+イムデビマブ	ブデソニド(パルミコート)	mRNA-1283
回復期血漿	PF-07321332(経口),PF-07304814	EXG-5003
コルヒチン(コルヒチン)		VXA-CoV2-1
エクリズマブ(ソリリス)		AZD2816
フルボキサミン(デプロメール・ルボックス)		GRAd-COV2
SNG001		GBP510
AV-001		VLPCOV-01

表2 レムデシビル（ベルクリー）に関する開発・承認・規制情報

日付	WHO、ほか	米国	欧州連合	日本
2020/5/1		緊急使用許可（EUA）を承認*1		
2020/5/7				特例承認*2
2020/6/25			使用条件付き承認	
2020/10/22		正式承認*3		
2020/11/19		バリシチニブとの併用でEUAを承認*4		
2020/11/20	WHOは重症度にかかわらず入院患者への投与を推奨しないと指針*5	FDAはWHOの勧告を受け、有効性のエビデンスは厳格なACTT-1試験で得られており、SOLIDARITY試験結果はベネフィットを論駁しないと反論	EMAはWHOの勧告を受け、メタアナリシスの確実性は低いこと、WHOはコストや静注であることから医療資源への影響も考慮していることに言及	
2020/11/25				PMDAはWHOの指針を受け、「評価を変える必要はない」と発表
2021/1/7				重症患者だけでなく中等症患者にも投与を認めるよう添付文書を改訂*6
2021/8/4				保険適用*7
2021/10/18				一般流通開始

*1: 人工呼吸器使用患者には10日間、非使用患者には5日間、連続投与する

*2: SARS-CoV-2による肺炎を有する成人および小児が対象

*3: 酸素補助を要する肺炎の成人および12歳以上の小児が対象

*4: 酸素吸入、ECMOによる治療を要する2歳以上の小児および成人の入院患者が対象

*5: メタアナリシスおよびWHO主導のSolidarity試験の中間解析で院内生存率などの転帰を改善するエビデンスがみとめられなかったため

*6: 「中等症」という文言は使用せず、新型コロナで肺炎が見られれば投与できるようにした

*7: 指定感染症なので、保険適用後も治療費の患者負担は生じない

表3 モルヌピラビル（ラブゲリオ）に関する開発・規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2021/10/11		緊急使用許可（EUA）申請		
2021/10/26			ローリングレビュー開始	
2021/11/4	条件付き販売承認			
2021/11/19			緊急使用に関する各国規制当局への助言	
2021/11/23			承認申請	特例承認申請
2021/12/3				
2021/12/23		緊急使用許可（EUA）取得*1		
2021/12/24				特例承認

*1: 妊婦、または妊娠している可能性のある女性に対する投与は禁忌。

表4 PF-07321332／リトナビル（パクスロビド）に関する開発・規制情報

日付	米国	欧州連合	日本
2021/11/16	緊急使用許可（EUA）申請		
2021/11/18		販売承認申請	
2021/12/16		緊急使用に関する各国規制当局への勧告およびローリングレビュー開始	
2021/12/22	緊急使用許可（EUA）取得		
2022/1/10		条件付き販売承認の審査開始	
2022/1/14			特例承認申請

表5 バムラニビマブ+エテセビマブに関する開発・承認・規制情報

日付	米国	欧州連合
2020/11/9	バムラニビマブ緊急使用許可 (EUA) *1	
2021/3/2	バムラニビマブ+エテセビマブ併用療法のEUA承認	
2021/3/5		EMAがバムラニビマブ単独投与およびエテセビマブとの併用投与に関する勧告を発表、承認前に各国での抗体の使用をサポートするもの
2021/4/9	バムラニビマブ単独療法に抵抗性を示す変異株の報告が増加	
2021/4/12	米国政府とのバムラニビマブ単独の購入契約を修正、エテセビマブとの組み合わせ製剤を供給に変更	
2021/4/16	バムラニビマブ単独療法のEUA取り消し *2	
2021/11/2		ローリングレビュー終了 (製造業者が承認申請取り下げ) *3

*1: SARS-CoV-2ウイルス検査陽性の12歳以上、体重40kg以上の重症COVID-19への進行・入院のリスクが高い患者を対象。

これには65歳以上または特定の慢性症状を有する患者も含まれる。

*2: 米国においてCOVID-19治療用バムラニビマブ+エテセビマブ併用療法への移行が完了し、バムラニビマブ単独療法のEUA取り消しを要請。

*3: 今回の取り下げは製造業者による決定。これは、EMAがこれらの抗体に関するデータをこれ以上審査せず、今回の審査の結論を出さないことを意味する。

表6 カシリビマブ+イムデビマブ (ロナプリーブ、REGEN-COV) に関する開発・承認・規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2020/10/7		緊急使用許可を申請		
2020/11/21		緊急使用許可 (EUA) を承認*1		
2020/12/10				中外製薬、抗体カクテル療法をロシュから導入
2021/2/21			EMAがローリングレビューを開始	
2021/2/26			使用に関するポジティブな勧告*2	
2021/4/8		NIHガイドラインで高リスク外来患者への使用を強く推奨、特定変異株流行地域での優先的使用を推奨		
2021/4/12		予防試験で感染リスク低減が示される、予防目的の使用を申請する見通し		
2021/6/4		EUA更新 (用量を2,400 mgから1,200 mgに引き下げ)		
2021/6/29				特例承認を申請
2021/7/19				特例承認*3
2021/7/30		EUAを曝露後予防にも適応拡大		
2021/8/13				短期入院、宿泊療養施設でも投与可能に
2021/8/20	条件付き販売承認 (予防および治療を目的) *4			
2021/8/25				自宅療養者が通院で投与を受けられるよう方針変更
2021/11/12			承認*5	
2021/12/24				オミクロン株には推奨せず

*1: 12歳以上の軽度～中等度のCOVID-19患者で、持病があるか高齢のため重症化リスクの高い人が対象。入院患者や酸素療法が必要な患者への投与は認めず

*2: EMAによる販売承認に先立ち、抗体カクテル医薬品使用に関する各国の意思決定の際にヒト用医薬品委員会 (CHMP) のポジティブな意見を活用できる。

*3: 軽症から中等症のCOVID-19患者の治療、原則として入院患者への使用に限る

*4: 既感染患者の治療またはCOVID-19感染予防を適応として承認。この中には、ワクチン接種による免疫応答や防御が期待できない病状の人も含まれる

*5: 酸素補充を必要とせず、疾患重篤化リスクの高い成人および青年 (12歳以上、体重40kg以上) のCOVID-19の治療、および体重40kg以上の12歳以上のCOVID-19の予防 (曝露前または曝露後の予防) を目的とした販売承認を付与

表7 ソトロビマブ（ゼビュディ）に関する開発・承認・規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2021/5/7			EMAがローリングレビューを開始	
2021/5/21			Regulation 726/2004のArticle 5 (3)に基づく肯定的な科学的見解*1	
2021/5/26		緊急使用許可 (EUA) 取得*2		
2021/9/6				特例承認申請
2021/9/27				特例承認*3
2021/12/2	条件付き承認*4			
2021/12/16			CHMPが緊急使用を勧告	

*1: EMAによる承認に先立ち、各国の意思決定の際にヒト用医薬品委員会（CHMP）のポジティブな意見を活用できるようにするため公表、「酸素補充を要しない重症化リスクのある成人および青年（12歳以上、体重40kg以上）のCOVID-19患者に使用することで、臨床的ベネフィットをもたらす可能性がある」

*2: 高リスクの成人および小児患者における軽症から中等症のCOVID-19の治療

*3: 成人および12歳以上かつ体重40kg以上の小児に単回点滴静注、症状発現から速やか（1週間程度まで）に投与、投与対象は入院患者に限定

*4: 重症化リスクの高い軽症から中等症のCOVID-19患者において、入院や死亡のリスクを減らす効果があり、「オミクロン株」にも有効

表8 ファイザー製ワクチン（トジナメラン/BNT162b2）の使用に関する規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2020/12/2	一時使用許可(16歳以上)			
2020/12/11		緊急使用許可 (EUA) (16歳以上)		
2020/12/21			条件付き販売承認 (CMA) (16歳以上)	
2021/2/14				特例承認(16歳以上)
2021/5/10		対象者を12歳以上へ拡大		
2021/5/28			対象者を12歳以上に拡大 (CMA)	
2021/5/31				対象者を12歳以上に拡大
2021/8/12		免疫不全者への3回目接種承認		
2021/8/23		正式承認(16歳以上)		
2021/9/13	12~15歳への単回接種提供を公表			
2021/9/14	3回目接種 ^{*1} の承認を公表			
2021/9/17				ブースター接種(限定) ^{*4} を容認
2021/9/20	対象者を12歳以上へ拡大			
2021/9/22		ブースター接種(65歳以上、重症化 高リスク)の承認(EUA)		
2021/10/4			ブースター接種 ^{*3} の推奨	
2021/10/21		ブースター接種(3種の混合接種 等) ^{*2} の承認 (EUA)		
2021/10/28				ブースター接種(全て) ^{*5} 方針を決定
2021/10/29		対象者5-11歳 (3分の1量を2 回)に拡大 (EUA)		
2021/11/11				3回目ブースター接種 ^{*6} の特例承認
2021/11/19		ブースター接種 (18歳以上、混合 接種)の承認 (EUA)		
2021/11/25			対象者5-11歳 (3分の1量を2回)の推奨	
2021/12/8		ブースター接種 (16-17歳、同種接 種)の承認(EUA)		
2021/12/22	対象者5~11歳への接種開始			
2022/1/3		ブースター接種 (12-15歳、同種接 種)の承認(EUA)		
2022/1/21				対象者5~11歳への特例承認

*1: 50歳以上、医療従事者、16歳以上の基礎疾患があり、2回目から6か月以降。ファイザー製がない場合、半分量のモデルナ製を接種可。mRNAワクチンでアレルギー反応が出る場合、アストラゼネカ製ワクチンを使用。

*2: ファイザーまたはモデルナワクチンを2回接種し6か月以上経過した65歳以上や、重症化や感染リスクの高い18歳以上。J&Jワクチンを1回接種し2か月以上経過後の18歳以上

*3: 18歳以上で2回目接種から少なくとも6か月経過後、免疫不全者で2回目接種から28日以上経過後

*4: 原則同種ワクチン、2回目接種から8か月以上経過後、重篤な副反応の出た場合、異なるワクチンを接種する交互接種も了承(添付文書改訂へ)

*5: 2回目接種後、8か月後を目途に全ての希望者を対象に実施する方針を決定、「交互接種」の是非については議論を継続

*6: 18歳以上、2回目接種から少なくとも6か月経過後

表9 アストラゼネカ製ワクチン（AZD1222）の使用に関する規制情報

日付	英国	欧州連合	日本
2020/12/30	緊急使用許可（18歳以上）		
2021/1/29		条件付販売承認（18歳以上）	
2021/4/7	18-29歳への接種を推奨せず		
2021/4/7		希少血栓症を副反応と判断	
2021/5/7	18-39歳への接種を推奨せず		
2021/5/21		血栓患者への再接種禁止を勧告	
2021/5/21			特例承認（18歳以上）
2021/6/11		毛細血管漏出症候群の既往歴のある人へ使用禁止を勧告	
2021/7/27			添付文書の副反応に「血小板減少」の追加を指示
2021/7/30			40歳以上の臨時接種使用の承認
2021/9/14	ブースター接種（限定） ^{*1} 、 12-15歳への1回接種を決定		
2021/9/17			ブースター接種(限定) ^{*2} を容認
2021/10/28			ブースター接種(全て) ^{*3} 方針を決定

*1: 50歳以上、高齢者施設の入居者・医療関係者、既往症を持つ16～49歳

*2: 原則同種ワクチン、2回接種から8か月以上経過後、重篤な副反応の出た場合、異なるワクチンを接種する交接種も了承

*3: 2回接種後、8か月後を目途に全ての希望者を対象に実施する方針を決定、「交接種」の是非については議論を継続

表 10 モデルナ製ワクチン（エラソメラン/mRNA-1273）の使用に関する規制情報

日付	英国	米国	欧州連合	日本
2020/12/18		緊急使用許可(EUA)(18歳以上)		
2021/1/6			条件付き販売承認 (18歳以上)	
2021/1/8	一時使用許可(18歳以上)			
2021/5/19	ブースター試験（複数社のワクチン）開始を発表			
2021/5/21				特例承認(18歳以上)
2021/7/19				対象者を12歳以上へ拡大
2021/7/23			12～17歳への承認勧告	
2021/8/12		免疫不全者への3回目接種を認可		
2021/8/17	12～17歳の使用を承認			
2021/9/17				ブースター接種(限定) ^{*1} を容認
2021/10/5			ブースター接種(限定) ^{*2} の承認	
2021/10/20		ブースター接種(限定) ^{*3} の承認		
2021/10/25			ブースター接種(18歳以上) の勧告	
2021/10/28				ブースター接種(全て) ^{*4} 方針を決定
2021/11/10			6-11歳での使用の審査開始	
2021/11/19		ブースター接種(18歳以上) 承認		
2021/12/16				3回目接種に関する特例承認 ^{*5}

*1: 原則同種ワクチン、2回接種から8か月以上経過後、重篤な副反応の出た場合、異なるワクチンを接種する交互接種も了承

*2: 12歳以上の重度免疫不全者、2回目接種から28日以上経過後の3回目の接種

*3: 65歳以上、及びCOVID-19感染高リスクの18～64歳、プライマリー投与完了から少なくとも6ヶ月後にmRNA-1273（用量50 μ g）を接種、混合接種を容認

*4: 2回接種後、8カ月後を目途に全ての希望者を対象に実施する方針を決定、「交互接種」の是非については議論を継続

*5: 18歳以上、従来の半量、2回目接種から6カ月経過後

図1 新型コロナウイルス感染症治療薬の有効性・安全性に関する論文の試験デザインと結果（主要医学論文情報より抜粋）

試験デザイン	治療薬記号	主要評価項目	試験名	国	症例規模(全群)	結果	書誌情報
非盲検アダプティブプラットフォーム 無作為化比較試験	D-1, D-11	院内死亡率	SOLIDARITY	30カ国	> 10000	レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロビナビル/リトナビル、インターフェロンは、院内死亡率を低下せず	N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):497-511
	D-4	院内死亡率（28日目）	RECOVERY	英国	> 4000	全身炎症を呈する低酸素症の入院患者において、死亡率を14%低下させた	Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645
	D-18	院内死亡率（28日目）	RECOVERY	英国	～ 10000	COVID-19 入院患者で、カシリピマブ+イムデピマブはベースライン時に抗体陰性であった患者の 28 日間死亡率を低下させた	medRxiv. Jun 16, 2021
	D-4, D-5	院内死亡率（21日目）	REMAP-CAP	米国、英国ほか	> 800	ICUで臓器サポートを受けるCOVID-19重症患者にトシリズマブおよびサリルマブ投与で、生存期間を含む転帰を改善	N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502
二重盲検無作為化プラセボ対照試験	D-1	回復までの日数	ACTT-1	10カ国	> 1000	下気道感染症状を呈するCOVID-19入院患者で、回復までの日数を中央値で5日短縮した	N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826
	D-1, D-6	回復までの日数	ACTT-2	8カ国	> 1000	バリシチニブとレムデシビルの併用は、レムデシビル単独よりもCOVID-19患者の回復時間を短縮した	N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807
	D-4	院内死亡率（28日目）	EMPACTA	6カ国	> 300	人工呼吸未使用のCOVID-19肺炎入院患者では、生存率は改善しなかった	N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30

図 2-1 新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性に関する論文の動向（主要医学論文情報より抜粋）

テーマ	ワクチン記号	主要評価項目	試験デザイン	国	症例規模(全群)	論文形態	結果	書誌情報
変異株への有効性	V-1	中和抗体価		イスラエル	< 10	レター	既感染者へのワクチン1回接種で、変異株 (B.1.1.7, P1, B.1.351) に対する抗体応答が増強	NEJM Apr 7 2021 DOI 10.1056/NEJMc2104036
	V-1	中和抗体価		米国	< 20	レター	ワクチン2回接種で、変異株S遺伝子組み換え体 (USA-WA1/2020, B.1.429, B.1.526) への有効性が示唆	NEJM May 12, 2021 DOI 10.1056/NEJMc2106083
	V-1, V-3	中和抗体価		米国	< 50	レター	変異株 (B.1.617.1, B.1.617.2) への中和活性は、ワクチン接種から時間とともに低下しつつも、3カ月後も維持	NEJM July 7, 2021 DOI 10.1056/NEJMc2109465
	V-3	中和抗体価		フランス	> 100	フルペーパー	ワクチン2回接種後、デルタ変異株 (B.1.617.2) に対する中和活性はアルファ変異株 (B.1.1.7) の1/5~1/3	Nature. 2021 Jul 8. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9
	V-1, V-2	入院・死亡率	試験陰性症例対照研究	カタール	> 800,000	フルペーパー	ワクチン1回接種後より、アルファ変異株 (B.1.1.7) およびベータ変異株 (B.1.351) に対する高い有効性を示す	Nat Med. 2021 Jul 9. doi 10.1038/s41591-021-01446-y
	V-1	入院防御率	後ろ向きコホート	米国	> 3,000,000	フルペーパー	2回目接種後、半年間もデルタ変異株 (B.1.617.2) 感染による入院の93%を予防	LANCET October 04, 2021doi.org/ 10.1016/S0140-6736(21)02183-8
ブースター/混合接種 (変異株への効果を含む)	V-1, V-2	抗体価及び反応原性	多施設共同非盲検無作為化比較	スペイン	> 600	フルペーパー	V-2の初回接種後、2回目のV-1接種により、抗体価が大きく上昇、安全性も許容範囲であることが示唆	Lancet. 2021 Jun 25; doi.org/10.1016/S0140- 6736(21)01420-3
	V-1, V-2	中和抗体価、特異的T細胞 応答		ドイツ	> 100	ショートペーパー	2回目の接種における、変異株 (B.1.1.7, B.1.351およびP1) に対する中和抗体価は、V-1を用いた方がV-2よりも高い	Nat Med. 2021 Jul 14. doi: 10.1038/s41591-021-01449-9
	V-1	COVID-19発症及び重症化	レトロスペクティブ	イスラエル	> 1,000,000	フルペーパー	ブースター (3回目) 接種により、COVID-19発症率および重症化率は大幅に低下	NEJM Sep 15, 2021 DOI 10.1056/NEJMoa2114255
	V-3	中和抗体価、反応原性	多施設共同逐次割り付け非盲検	米国	< 100	フルペーパー	V-3(オリジナル及び変異株用改変) すべてのブースター (3回目) 接種は、野生型及び主要な変異株 (B.1.351, P1, B.1.617.2を含む) に対する中和抗体価を上昇	Nat Med. 2021 Sep 15. doi: 10.1038/s41591-021-01527-y
	V-1	中和抗体価		米国	> 20	レター	3回目接種により、野生型 (USA-WA1/2020) 及び変異株 (デルタ型、ベータ型) への中和抗体価が上昇	NEJM Sep. 15, 2021 DOI 10.1056/NEJMc2113468
妊婦への影響	V-1	母乳中の抗体陽性率、抗体量	前向きコホート研究	イスラエル	< 100	レター	ワクチン接種後の母乳に抗体 (IgA, IgG) が分泌、2回目接種後にIgGは大幅に上昇、妊婦の反応原性は非妊婦と同様	JAMA. April 12, 2021. doi:10.1001/jama.2021.5782
	V-1, V-3	母体、妊娠、胎児への有害反応		米国	> 30,000	フルペーパー	ワクチン接種の妊婦に、明らかな安全性シグナルは示されず	N Engl J Med. 2021 Apr 21. doi 10.1056/NEJMoa2104983
	V-1, V-3	母体と臍帯血の抗体価		米国	> 100	レター	初回接種の5日後に母体に抗体が産生、16日後には胎盤を介して新生児に移行	Obstet Gynecol. 2021 Apr 28. doi: 10.1097/AOG.0000000000004438
	V-1, V-3	中和抗体価、特異的T細胞 応答	探索的、記述的、プロスペクティブコホート	米国	> 100	フルペーパー	ワクチン接種で誘導された抗体は乳児の臍帯血および母乳に移行、変異株への抗体反応は低いがT細胞反応を示す	JAMA. 2021 May 13. doi: 10.1001/jama.2021.7563
	V-1	SARS-CoV-2感染	後ろ向きコホート研究	イスラエル	> 15,000	フルペーパー	ワクチン接種の妊婦では、非接種の妊婦と比較し、SARS-CoV-2感染リスクが有意に低下	JAMA. July 12, 2021. doi:10.1001/jama.2021.11035
	V-1	母乳および血清中の抗体価	前向きコホート研究	スペイン	> 30	レター	ワクチン接種後の母乳に抗体が産生、2回目の接種でレベルが上昇	JAMA Netw Open. 2021;4(8) e2120575
	V-1, V-3	有害事象	プロスペクティブコホート研究	米国	> 15,000	レター	ワクチン接種は、妊娠中、授乳中、または妊娠を計画している人に対し、良好な忍容性を示した	JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2121310

V-1: ファイザー製ワクチン (トジナメラン/BNT162b2)、V-2:アストラゼネカ製ワクチン (AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19)、V-3:モデルナ製ワクチン (エラソメラン/mRNA-1273)

図 2-2 新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性に関する論文の動向（主要医学論文情報より抜粋）

テーマ	ワクチン記号	主要評価項目	試験デザイン	国	症例規模(全群)	論文形態	結果	書誌情報
免疫不全者への影響 (3回目接種、変異株 への効果を含む)	V-1	抗体陽性率、抗体価	レトロスペクティブコ ホート研究	フランス	> 100	レター	固形臓器移植患者へのワクチン3回目の接種により、免疫原性が大幅 に改善	N Engl J Med. 2021 June 23. doi: 10.1056/NEJMc2108861
	V-1, V-3	抗体価	前向き縦断コホート研 究	米国	< 500	フルペーパー	炎症性腸疾患患者は自然感染に対する抗体応答は低い、ワクチン 接種により高い抗体応答を示し、野生型及び変異株に対しても中和 抗体を獲得	Inflammatory Bowel Diseases, 2021, XX, 1-8. doi.org/10.1093/ibd/izab207
	V-1	抗体陽転率、 COVID-19 発症率	コホート研究	イスラエル	> 200	フルペーパー	がん治療患者では、初回ワクチン接種後の抗体反応は低い、2回目 接種で抗体陽転が得られ、有害事象は健康人データと同様であった	JAMA Oncol. 2021 Jul 8. doi 10.1001/jamaoncol.2021.2675
	V-1 V-2	中和抗体価	多施設共同コホート研 究	英国	< 200	レター	血液透析患者への2回ワクチン接種は、野生型及び変異株（B.1.1.7, B.1.351, B.1.617.2）に対する中和抗体を誘導するが、V-2による応 答はV-1より低く、糖尿病や免疫抑制下の患者の反応は弱い	Lancet. 2021 Jul 12;S0140- 6736(21)01854-7
	V-1	抗体価	単一施設コホート研究	カナダ	< 200	フルペーパー	血液透析患者におけるワクチンの単回接種後の免疫原性は低い、2 回目の接種で抗体陽転率が上昇	JAMA Network Open. 2021;4(9)e2123622.
	V-3	抗体価		フランス	> 150	レター	ワクチン2回接種で抗体産生が見られなかった腎移植患者にて、3回 目の接種で約半数に抗体が誘導された。タクロリムス、ミコフェ ノール酸、ステロイドの治療患者では、抗体誘導能が低下	JAMA. Published online July 23, 2021. doi:10.1001/jama.2021.12339
	V-3	抗体陽転率	無作為化試験	米国	> 100	レター	臓器移植患者へのワクチン3回目の接種により、抗体陽転率及び中和 抗体陽性率は、プラセボ群と比較し有意に上昇し、SARS-CoV-2特異 的 T 細胞数も増加した。重篤な有害事象は見られなかった。	NEJM Aug. 11 DOI 10.1056/NEJMc2111462
	V-1, V-3	抗体陽転率、抗体価	プロスペクティブコ ホート	米国、スイス	> 100	フルペーパー	がん患者への2回のワクチン接種による抗体陽転率は、血液がん患者 では固形がん患者よりも有意に低く、抗CD-20抗体治療歴のある患 者では抗体反応が得られず、抗体価は化学療法、モノクローナル抗 体治療群で低かった	Cancer Cell Available online 18 June 2021 doi.org.10.1016 j.ccell.2021.06.009
	V-1 V-2	抗体価 特異的T細胞反応	多施設共同、多疾患、 前向きコホート研究	英国	> 800	プレプリント	免疫不全または免疫抑制下の患者の特定のグループでは、ワクチン 接種後の抗体陽転率が低下した（特にリツキシマブによる治療患 者）	SSRN. 2021 Aug 23. doi: 10.2139/ssrn.3910058
V-1	免疫応答、安全性	観察研究/第1相介入臨 床試験	米国	> 100	フルペーパー	化学療法を受けている固形がん患者への3回目のワクチン接種によ り、中和抗体価が上昇したが、T細胞応答は改善せず、有害事象は軽 微であった	Nat Med. 2021 Sep 30 doi.org/10.1038/s41591-021- 01542-z	

V-1: ファイザー製ワクチン（トジナメラン/BNT162b2）、V-2:アストラゼネカ製ワクチン（AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19）、V-3:モデルナ製ワクチン（エラソメラン/mRNA-1273）

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	該当なし				