

オミクロン株対応ワクチンについて（第二次取りまとめ）

令和4年8月24日

新型コロナウイルスワクチンの製造株に関する検討会

1. オミクロン株対応ワクチンの導入について

- 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会了解の下で設置された新型コロナウイルスワクチンの製造株に関する検討会（以下「検討会」という。）では、今秋のオミクロン株対応ワクチンの導入の考え方について、「従来の武漢株とオミクロン株との間の抗原性の差と比較すれば、オミクロン株の中での亜系統間での抗原性の差は大きくないため、株の種類にかかわらず、わが国で利用可能となるオミクロン株の成分を含むワクチンへなるべく早く切り替えることが妥当である」とされた。
- ワクチン製造販売業者（以下「企業」という。）等からの情報を踏まえた結果、わが国でいち早く利用可能となる、武漢株とオミクロン株を含む2価のワクチン（以下「2価のオミクロン株対応ワクチン」という。）のうち、「BA.1対応型」で開始することが提案された（令和4年8月4日）。
- 第34回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会（令和4年8月8日開催）において、2価のオミクロン株対応ワクチン（BA.1対応型）の導入は令和4年10月半ば以降となることを見込んで、初回接種を終了した全ての者に対する接種の準備を進めることとされた。
- その後、企業と調整を進める中で、2価のオミクロン株対応ワクチン（BA.1対応型）の輸入が前倒しされる等、薬事承認を前提に、令和4年9月半ばには当該ワクチンから順次国内配送が見込まれることとなった。
- こうした事情を受け、検討会では、オミクロン株対応ワクチンの導入方針を以下のとおり修正し、分科会へ提案する。すなわち、
- ・ 初回接種を終了した全ての者に対する2価のオミクロン株対応ワクチンの接種について、国と自治体は、接種の準備を引き続き行い、令和4年10月半ばを目途としつつ、準備でき次第開始する。
 - ・ それまでの間、重症化リスクが高い等の理由で現在、接種が行われている4回目接種の対象者に対して使用が認められているワクチンを、これまでの1価の従来型ワクチン（武漢株）から、同年9月半ばから順次配送され、わが国でいち早く利用可能となる2価のオミクロン株対応ワクチン（BA.1対応型）へ早期に切り替えること。

2. オミクロン株対応ワクチンの効果に関する考え方

(1) 確認されている事実

- 1 価の従来型ワクチン（武漢株）の3回目接種には、オミクロン株に対して、高い重症化予防効果に加え、一定の感染予防効果及び発症予防効果があり、初回接種（1、2回目接種）の後、経時的に低下する各種予防効果を回復させることが報告されている。
- 1 価の従来型ワクチン（武漢株）の4回目接種には、オミクロン株に対して、一定期間継続する重症化予防効果が報告されている。
- 2 価のオミクロン株対応ワクチンについて、現時点で得られる臨床、非臨床データからは、1 価の従来型ワクチン（武漢株）に対する中和抗体価の優越性が報告されている。

(2) 海外の状況

- 米国FDA¹は、令和4年6月30日に、2 価のオミクロン株対応ワクチン（BA.4/5 対応型）のワクチンの開発を要請する声明を発表。
- 英国JCVI²は、令和4年8月15日に、「BA.4/5 対応型ワクチンが潜在的に利用可能になる可能性があるからといって、今秋の追加接種を遅らせるべきではない。」とし、BA.1 対応型ワクチンを秋の追加接種プログラムで使用するよう勧告した。

(3) 考察

現時点の医学的知見に基づき、1 価の従来型ワクチン（武漢株）と2 価のオミクロン株対応ワクチンの免疫原性を比較すると、以下のように考えられる。

① オミクロン株の成分を含むことから考えられること

（重症化予防効果）

- 追加接種後に測定した血中の中和抗体価が短期間で低下するにも関わらず、1 価の従来型ワクチン（武漢株）の追加接種により、オミクロン株に対する重症化予防効果が一定期間継続する事

¹ Food and Drug Administration. 米国食品医薬品局。

² Joint Committee on Vaccination and Immunisation. 英国ワクチン及び予防接種に関する合同委員会。

実は、重症化予防効果の維持に、ウイルス曝露前に存在する抗体価以外の免疫も寄与していることを示唆する。抗体価以外の免疫機能には、記憶 T リンパ球が関与する細胞性免疫や、記憶 B リンパ球や記憶 T リンパ球（ヘルパー）が関与する感染後に新たに作られる抗体によるウイルスの排除が考えられる。記憶リンパ球は、血中の中和抗体価よりも持続性に優れていることが確認されている。しかし、これら記憶リンパ球を評価するためのコマーシャルベースの一般的な測定方法は確立しておらず、重症化予防効果の免疫機能を直接測定することは一般的には困難である。

- オミクロン株の成分を含むワクチンは、1 価の従来型ワクチン（武漢株）と比較し、オミクロン株に反応する記憶リンパ球をより強く誘導することが期待される。これにより、例えば、オミクロン株対応ワクチンを接種した後にオミクロン株に感染した場合、中和抗体が減衰した場合でも記憶 B リンパ球や記憶 T リンパ球（ヘルパー）が反応して、オミクロン株に対する抗体がより早く、より多く作られることが期待される。1 価の従来型ワクチン（武漢株）の 3、4 回目接種でも、オミクロン株に対して、一定期間（数ヶ月程度）継続する重症化予防効果が示されており、2 価のオミクロン株対応ワクチンによる追加接種は、ワクチンの亜系統の違いに関わらず、オミクロン株に対して、こうした 1 価の従来型ワクチン（武漢株）を上回る重症化予防効果があることが期待される。

（感染・発症予防効果）

- オミクロン株の成分を含むワクチンによるオミクロン株に対する中和抗体価の上昇は、気道粘膜における免疫応答の増強や、ウイルスが体内に侵入した際の初期応答において有益であると考えられ、短い期間である可能性はあるものの、オミクロン株に対する感染予防効果や発症予防効果も期待される。
- 感染予防効果及び発症予防効果に関連すると考えられる抗体価で示された抗原性については、従来の武漢株と現在流行しているオミクロン株との間の抗原性と比較すると、亜系統間の差は大きくないことが示唆されている。そのため、オミクロン株に対する感染予防効果や発症予防効果は、ワクチンに含まれる亜系統によって大きな影響を受ける可能性は低いと考えられる。

② オミクロン株と武漢株の 2 つの成分を含むことから考えられること

2 価のオミクロン株対応ワクチンは、1 価の従来型ワクチン（武漢株）に比較し、抗原性の異なる 2 種類の抗原が提示されることになり、誘導される免疫（①に記載した、重症化予防効果や感

染・発症予防効果に寄与するそれぞれの免疫を指す)も、より多様な新型コロナウイルスに反応することが期待される。そのため、今後の変異株に対しても、重症化予防効果及び感染・発症予防効果において、より有効である可能性が、1価の従来型ワクチン(武漢株)より高いと期待される。

2.(3)で記載したワクチンの有効性については、現時点で得られる科学的知見に基づいた専門的な検討によるものであり、今後、新たに得られる知見等に基づき継続的な検討が必要であることに留意すべきである。

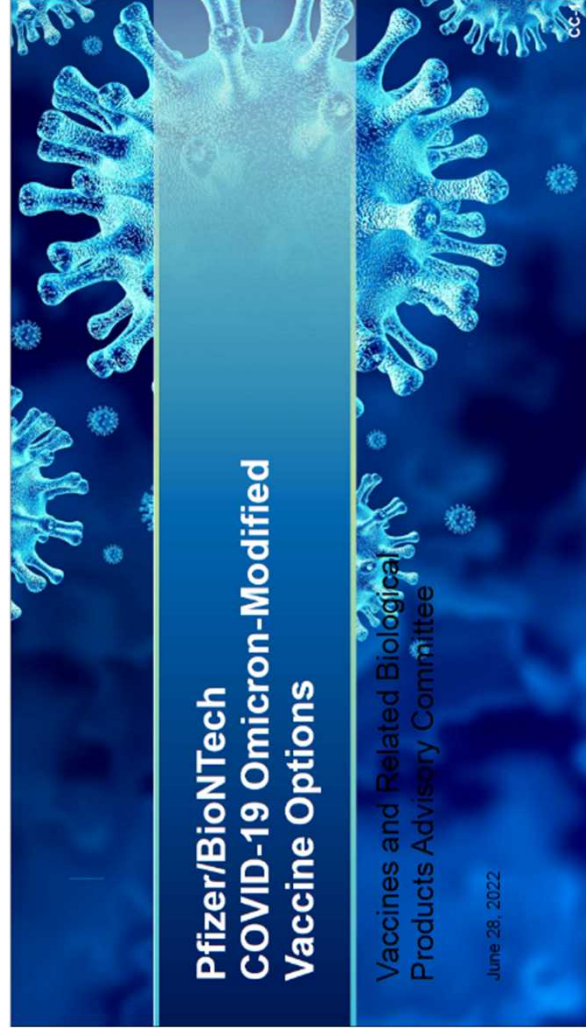
以上

オミクロン株対応ワクチンについて (第二次取りまとめ) ＜参考資料＞

2～3ページ	ワクチン製造販売業者の開発状況
4～7ページ	関連する免疫学的知見
8～9ページ	海外の状況

ファイザー社及びモデルナ社が開発中の「オミクロン株対応ワクチン」について

ファイザー社及びモデルナ社が、「オミクロン株対応ワクチン」（オミクロン株のスライクタンパクを成分として含んだワクチン、従来型ワクチンとの2価ワクチンを含む）を開発中であり、2022/6/28のFDA諮問委員会に臨床試験等の結果を報告している。



ファイザー社

A presentation slide with a white background and a blue horizontal line at the bottom. The text on the slide reads: "mRNA-1273.214 Moderna COVID-19 Investigational Bivalent Vaccine (Original + Omicron) Moderna, Inc. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 28, 2022".

mRNA-1273.214
Moderna COVID-19 Investigational Bivalent Vaccine
(Original + Omicron)
Moderna, Inc.
Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee
June 28, 2022

モデルナ社

モデルナ社及びファイザー社が開発中の「オミクロン株（BA.1）対応ワクチン」のデータまとめ

企業	被験者の対象年齢	接種したワクチン (いずれも、3回の従来型 ワクチン接種に続いて 接種)	オミクロン株 (BA.1) に対する中和抗体価 GMR※1 (95%CI)	武漢株に対する 中和抗体価 GMR※1 (95%CI)	オミクロン株 (BA.4/5) に対する 中和抗体価 の上昇	(参考)	
			$\left(\frac{\text{4回目接種「オミクロン株(BA.1) 対応ワクチン」の接種後の抗体価}}{\text{4回目接種従来型ワクチンの接種後の抗体価}} \right)$	$\left(\frac{\text{4回目接種「オミクロン株(BA.1) 対応ワクチン」の接種後の抗体価}}{\text{4回目接種従来型ワクチンの接種後の抗体価}} \right)$	オミクロン株 (BA.4/5) に対する 中和抗体価	武漢株に 対する 中和抗体価 GMR※2 (95%CI) (接種後の抗体価) (接種前の抗体価)	オミクロン株 (BA.4/5) に対する 中和抗体価 GMR※2 (95%CI) (接種後の抗体価) (接種前の抗体価)
ファイザー社	18-55歳	オミクロン株 (BA.1) 対応単価ワクチン (30µg)	1.75 (1.39-2.22)	1.00 (0.84-1.18)	-	-	-
		オミクロン株 (BA.1) 対応単価ワクチン (30µg)	2.23 (1.65-3.00)	-	オミクロン株 (BA.1) に対する 中和抗体価の上昇より低い	4.3 (2.5-7.7)	-
		オミクロン株 (BA.1) 対応単価ワクチン (60µg)	3.15 (2.38-4.16)	-	オミクロン株 (BA.1) に対する 中和抗体価の上昇より低い	6.7 (3.5-12.8)	-
モデルナ社	18歳-	従来株+オミクロン株 (BA.1) 対応2価 ワクチン (15µgずつ)	1.56 (1.17-2.08)	-	オミクロン株 (BA.1) に対する 中和抗体価の上昇より低い	6.9 (4.1-11.7)	-
		従来株+オミクロン株 (BA.1) 対応2価 ワクチン (30µgずつ)	1.97 (1.45-2.68)	-	オミクロン株 (BA.1) に対する 中和抗体価の上昇より低い	8.8 (6.3-12.2)	-
モデルナ社	18歳-	従来株+オミクロン株 (BA.1) 対応2価ワクチン (25µgずつ)	1.75 (1.49-2.04)	1.22 (1.08-1.37)	-	5.44 (5.01- 5.92)	3

※1 幾何平均比 (Geometric Mean Ratio) ※2 幾何平均上昇倍率 (Geometric mean fold rise)
※ それぞれの企業の臨床試験においては、接種後の抗体測定のみならず、接種後の抗体測定の上昇に留意が必要

記憶リンパ球の持続性

新型コロナウイルス（武漢株）により誘導される記憶リンパ球は、血中の抗体価と比較して長期間維持されることが示されている。

Zhang et al¹ (Cell, 2022)

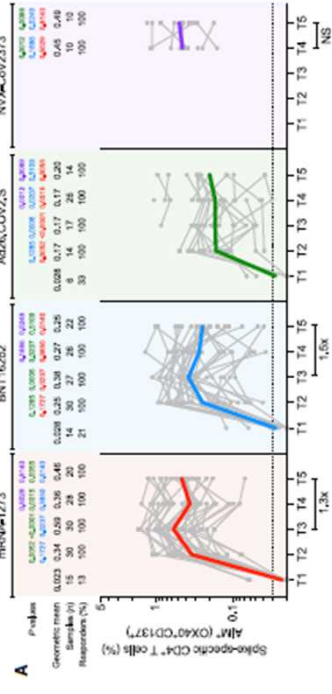
方法： mRNA-1273（モデルナ社ワクチン）、BNT162b2（ファイザー社ワクチン）、AD26.COV2.S（ヤンセン社ワクチン）、NVX-CoV2373（ノババックス社ワクチン）をそれぞれ2回接種した群について、血中の中和抗体価及び記憶リンパ球を6ヶ月程度追跡した。

結果：

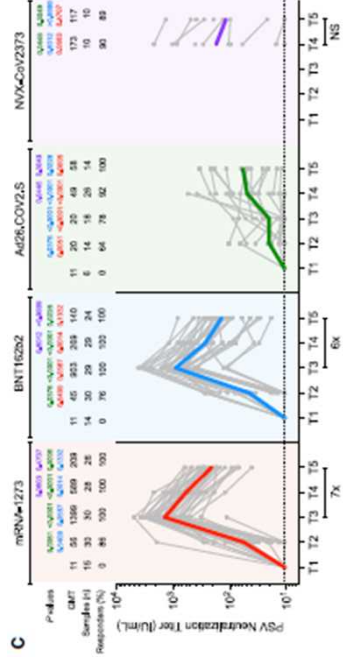
抗体価は接種後45日程度まで上昇し、その後速やかに減弱する。

一方で、スパイク特異的な記憶Tリンパ球（ヘルパー）、記憶Tリンパ球、記憶Bリンパ球は、比較的長期間維持された。

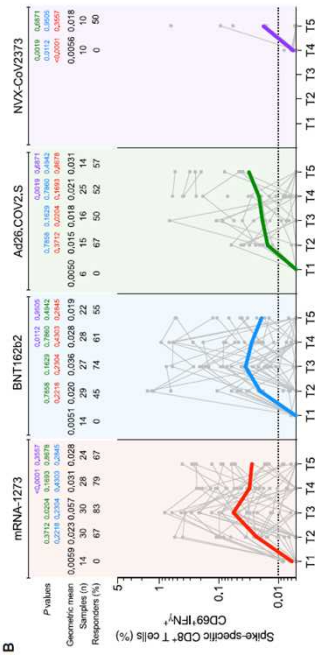
スパイク特異的CD4⁺細胞の割合の推移 (記憶Tリンパ球 (ヘルパー))



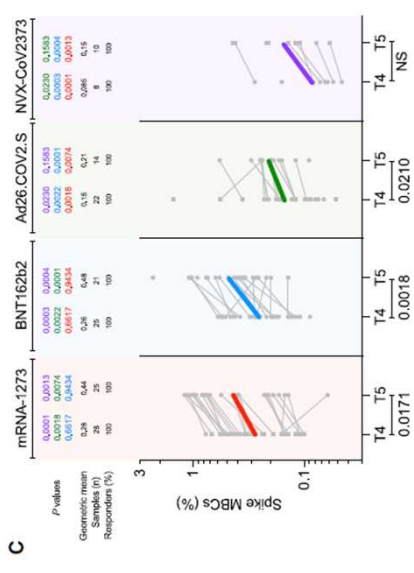
PSV¹中和抗体価の推移



スパイク特異的CD8⁺細胞の割合の推移 (記憶Tリンパ球)



記憶Bリンパ球の割合の推移



※ T1: ワクチン接種前 T2: 接種後15±4日 T3: 45±6日 T4: 105±6日 T5: 185±9日 ※ 1 pseudo virus

1. Zhang Z, Mateus M, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. Cell 185, 2434-2451, July 7, 2022

免疫原性とワクチン効果の相関関係

ウイルス中和抗体および結合抗体の抗体価とワクチン効果(VE)(感染予防効果)に強い相関関係が認められた。

Earle et al¹ (Vaccine, 2021)

方法: 7種類のワクチン※¹の第Ⅲ相試験において、免疫原性※²および有効性のデータを収集し、免疫原性とワクチン効果(感染予防効果)に相関関係があるか解析した。

結果: ヒト回復期血清の力価に対してアッセイを校正したのち、ウイルス中和抗体の抗体価(VNA)とVE、結合抗体価とVEに、強い相関が見られた。

VNA比率とVE 相関係数 ($\rho = 0.79$)

結合抗体価比率とVE 相関係数 ($\rho = 0.93$)

各バイオマーカー候補とVEとの関係をモデル化し、バイオマーカー反応に基づいて各ワクチンのVEを予測した。

VNAについてはアストラゼネカとガマレヤ、結合抗体についてはシノバックを除くすべてのワクチンで、観測されたVEはモデル予測の95%信頼区間内に収まっていた。

著者らは、今回報告された結果は、ワクチン接種後の抗体価を保護の相関 (correlate of protection) の基礎として使用することを支持するものである、と報告している。

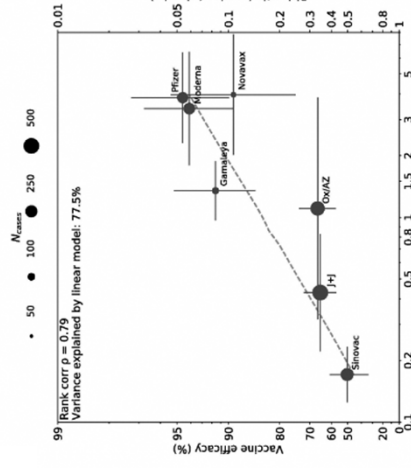
※1 ファイザー社、モデルナ社、ガマレヤ社、アストラゼネカ社、シノバック社、ノババックス社、ジョンソン・エンド・ジョンソン社の7社のワクチン。

※2 各試験で中和抗体価の測定に用いたアッセイが異なるため、ヒト回復期血清でキャリブレーション後。

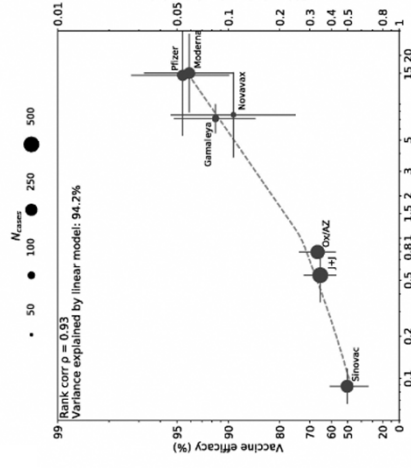
※3 leave-one-out交差検証を用いて検証。

免疫原性とVEの相関関係

VNA比率

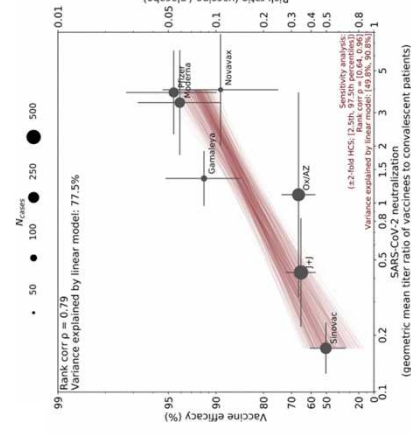


結合抗体価比率

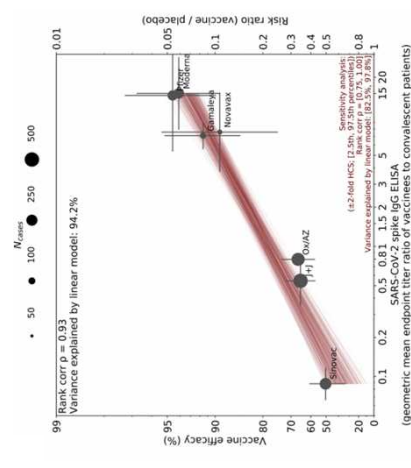


免疫原性を用いたVE予測※³

中和抗体価



結合抗体価



中和抗体価と発症予防効果の相関性

中和抗体価と臨床的なワクチン有効性に関する研究からの公表データを分析すると、各変異株に対する中和抗体価と発症予防効果の間に有意な相関がみられた。

Cromer et al¹ (Lancet Microbe, 2022)

研究内容：変異株において、中和抗体価が臨床的なワクチン有効性の予測因子となるか検証することを目的としたメタアナリシス。まず、野生株と変異株に対する中和抗体価の相関性を調べるため、中和抗体価と臨床的なワクチン有効性に関する24の研究からの公表データを分析した。この分析結果を、野生株のデータを基に構築された中和抗体価と臨床的なワクチン効果を関連付けた既存の統計モデル²に統合することで、変異株に対する臨床的なワクチン有効性の推定可能性を検証した。さらに、この統計モデルを用いて追加接種に関するデータを分析することで、変異株に対する臨床的なワクチン有効性に与える追加接種の影響を予測した。

結果：特定の変異株に対する中和抗体価は、野生株に対する中和抗体価と強く相関していた一方で、免疫の獲得方法（感染またはワクチン接種）や接種したワクチンの種類との間には有意な相関がみられなかった^{※1}。

また、変異株に対する臨床的なワクチン有効性を示している研究を分析すると、研究デザインにばらつき^{※2}があったにも関わらず、各変異株に対する中和抗体価と発症予防効果の間に有意な相関がみられた ($r_s=0.81$, $p=0.0005$)。

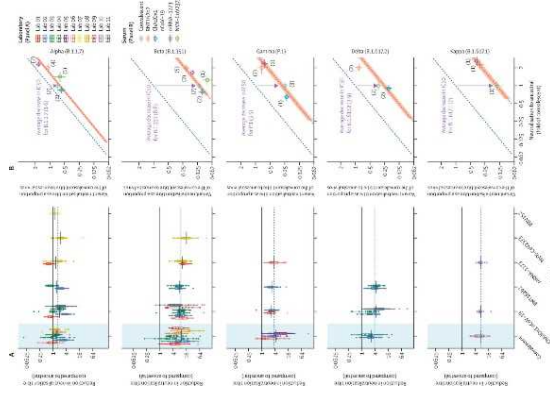
※1 変異株及び実験室で調整した。

※2 無作為化対象試験と観察的ケースコントロール研究の両方を含む。

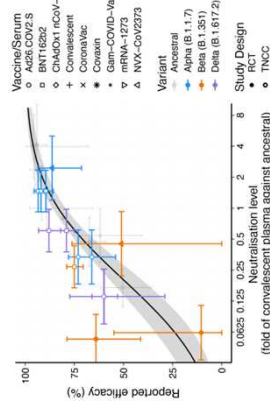
※3 各変異株に対する中和抗体価は、野生株に対する中和抗体価からの低下を考慮して調整した。

1. Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Kent SJ, Triccas JA, Khoury DS, Davenport MP. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2022 Jan;3(1):e52-e61.
2. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Subbarao K, Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1205-1211.

各変異株に対する中和抗体価の 接種したワクチンの種類との相関（左図）と 野生株に対する中和抗体価との相関（右図）



中和抗体価と発症予防効果の相関性^{※3}

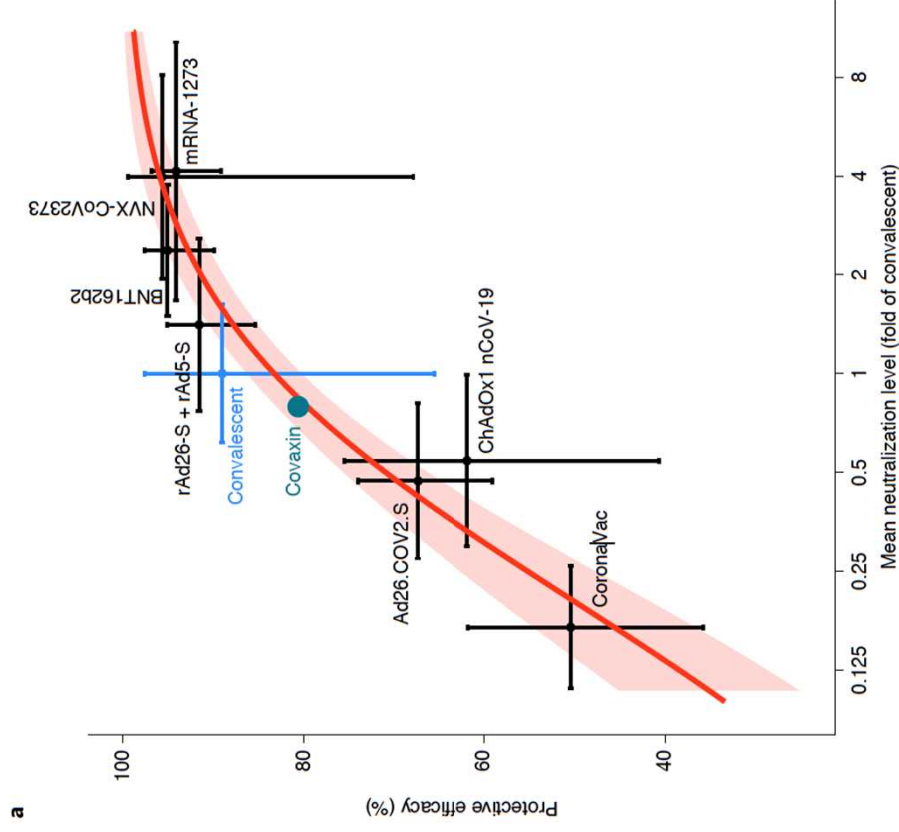


中和抗体価によるワクチン有効性の推定について

第3回新型コロナウイルスの製造株に関する検討会

2022(令和4)年8月24日

高橋構成員
提出資料



- 1) 異なるワクチンで誘導された中和抗体価と有効性には一定の相関が確認されている（オミクロン株発生前の評価結果による）。
- 2) 中和抗体価以外の免疫記憶（記憶B細胞、T細胞）も予防効果に関与すると考えられる。
- 3) 中和抗体価は時間と共に減衰する一方、他の免疫記憶細胞は比較的減衰しづらいため、ワクチン接種後の時間によって中和抗体の寄与度が変化する可能性についても考慮が必要である。

Khoury et al., Nat Med. 2021 Jul;27(7):1205-1211.
doi: 10.1038/s41591-021-01377-8.

2022年秋以降の新型コロナウイルス追加接種の諸外国の見解

2022年8月20日時点

オミクロン株対応ワクチンについて、WHO、米国FDA及び欧州EMAは次のような見解を示している。

WHO（世界保健機関）による暫定的な見解¹（抄、仮訳）[2022年6月17日]

- さらなる変異に関する不確実性を踏まえれば、重症化及び死亡への予防効果を維持しながら、流行している、又は新たに発生する変異株への幅広い免疫を獲得していくことが堅実であると考えられる
- 従来株より免疫学的に最も遠いオミクロン株を、改良型の新型コロナウイルスの構成として含み、初回接種をすでに実施した者を対象に追加接種を実施することが、有益である可能性がある。

FDAの見解²（抄、仮訳）[2022年6月30日]

- 2022/6/28の会議において、大多数の委員が、2022年秋に実施する追加接種に使用されるワクチンに、オミクロン株の成分を含めることに賛成した。
- FDAは、製造販売業者に対して、オミクロン株（BA.4/5）の成分を含む2価の追加接種用ワクチンを開発するよう、COVID-19ワクチンを改良することを検討するよう勧告した。これにより、改良されたワクチンが、2022年秋の初めから中頃に利用できるようになる可能性がある。

EMAの見解（抄）[2022年7月22日]

- オミクロン株対応ワクチンについて、二価ワクチンに加えるオミクロン株の亜系統（BA.1, BA. 4/5等）によって大きな差があるとは認識しておらず、現時点で絞り込みは行っていない。
- オミクロン株BA.1亜系統と武漢株を含む二価ワクチンの評価を開始している³。

いずれも予防接種室による仮訳。英文は参考資料を参照

1 WHO, 2022. Interim statement on the composition of current COVID-19 vaccines <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-the-composition-of-current-covid-19-vaccines> [Accessed June 17, 2022].

2 FDA, 2022. FDA STATEMENT Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Recommends Inclusion of Omicron BA.4/5 Component for COVID-19 Vaccine Booster Doses <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-recommends-inclusion-omicron-ba45-component-covid-19-vaccine-booster> [Accessed July 4, 2022].

3 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax> [Accessed August 2, 2022].

英国JCVIの見解（2022年8月15日）

2022年8月15日に英国JCVI(The Joint Committee on Vaccination and Immunization, 保健省の助言機関)が発表した内容は以下のとおり。

JCVIステートメント 2022年秋のCOVID-19追加接種プログラムに関するJCVIステートメント¹（抄、仮訳）

- 以下の対象者に秋の追加接種を勧める。高齢者向け介護施設の入居者とスタッフ、第一線の医療・社会福祉従事者、50歳以上の者、5-49歳のハイリスク者、免疫抑制者と家庭内接触のある5-49歳の者、16-49歳の介護者。
- 秋のCOVID-19追加接種プログラムの主な目的は、2022年から2023年にかけての冬期において重症化リスクが高い人たちの免疫力を高めることである。
- 適切なタイミングでワクチン接種を行うことは、使用するワクチンの種類よりも重要である。秋のプログラムの重要な優先事項は対象者に追加接種を行い、重症COVID-19（入院と死亡）に対する免疫力を高めることであるべき。
- 二価ワクチンの導入が大幅に遅れる可能性がある場合、従来型mRNAワクチンのような単価ワクチンを使用して適切なタイミングで接種することを優先させるべき。
- ワクチンの供給や配備に制約がある場合、高齢者など重症化リスクが高い人に優先的に接種する必要がある。
- 二価ワクチンは、ワクチンにより誘導される免疫の幅を広げ、変異株に対する防御力を向上させる可能性がある。英国ではBA.1対応型ワクチンは2022年秋に使用可能となる見込み。BA.4/5対応型ワクチンは2022年秋に使用できるようになる可能性は低く、順次検討される。BA.4/5対応型ワクチンが潜在的に利用可能になる可能性があるからといって、秋のプログラムを遅らせるべきではない。

※ 予防接種室による仮訳。英文は参考資料を参照

1. JCVI, 2022. JCVI statement on the COVID-19 booster vaccination programme for autumn 2022: update 15 August (<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccines-for-autumn-2022-jcvi-advice-15-august-2022>)