

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2023年7月10日

JAMA:

今秋のコロナワクチンはオミクロン派生株XBBをターゲットとしているが、誰に接種すべきか、何時接種するのは未定

【松崎雑感】

ワクチン処方方が、一価ワクチン（祖先株）→二価ワクチン（祖先株＋オミクロン株）→一価ワクチン（最新オミクロン株）と目まぐるしく変わっています。ほぼリアルタイムでワクチン処方方が改訂できるのも、免疫科学の進歩によるものでしょう。ただし予防可能感染症が増えるにつれて、ワクチン接種の種類と回数が増えることも覚悟しなければならないでしょう。

今秋のコロナワクチンはオミクロン派生株XBBをターゲットとしているが、誰に接種すべきか、何時接種するのは未定

Rubin R. **This Fall's COVID-19 Vaccines Will Target Omicron XBB Subvariants, but Who Needs Them Remains to Be Seen** [published online ahead of print, 2023 Jul 5]. **JAMA**. 2023;10.1001/jama.2023.10053. doi:10.1001/jama.2023.10053

この秋に米国では、XBB.1.5. をターゲットとしたコロナワクチンが接種されることは疑いない。しかしどのような人々に接種すべきかが決まっていない。

6月15日にFDAのVaccine and Related Biological Products Advisory Committee (ワクチンおよび関連生物学的製剤諮問委員会：VRBPAC)は、無記名投票により、XBBに対応した一価ワクチンを推奨することが決められた。

6月16日、FDAはワクチン製造企業にXBB.1.5.をターゲットとしたワクチン製造をもとめた。モデルナ、ノババックス、ファイザー社の専門家はFDAとその諮問委員会に、この仕様のワクチンならば、7月末から秋には製造が完了すると回答した。

FDAは、ワクチンのターゲットを決めたが、どのような人々に接種するかを決めるのはCDCの役割である。

FDAがXBB.1.5.にゴーサインを出したことを受けて、バンダービルト大学医学部予防医学教授ウィリアム・シャフナー氏は「Advisory Committee on Immunization Practicesが接種対象者を決めるための特別会合を開催するだろう。おそらくそこで、接種対象者をどうするかについて詳細な議論が交わされるだろう」と述べた。

Advisory Committee on Immunization PracticesはCDCの諮問委員会であり、シャフナー氏は国立感染症財団の医師の代表者として連携を進める役割を持っている。

XBB.1.5.ワクチンとはどのようなものか

これまでに製造された二価ワクチンは、2019年に武漢で流行した祖先株と、スパイク蛋白が同じであるオミクロン派生株BA4.BAをターゲットとしている。昨年9月の時点で、オミクロン派生株に押しのけられて祖先株は消失している。

CDCの専門家ナタリー・ソーンブルク氏は、VRBPACの会合で「新型コロナウイルスは出現の当初から変異を続けてきた」と述べている。

しかし、祖先株をターゲットとした一価ワクチンは、変異株流行時でも重症化と死亡を十分に防ぐ力があり、さらに、ウイルス変異の方向が予測できないため、昨年6月に、FDAとVRBPACは、祖先株とオミクロン派生株をターゲットとした二価ワクチンを投与することが理にかなっていると考えて二価ワクチン製造を決定した。

メルボルのWHO協力センターインフルエンザモニタリング研究主任カンタ・スバラオ氏は、二価ワクチンが作られてから1年も経たないうちに、ターゲットとしたBA4とBA5が流行メニューから消え去ったと諮問委員会で述べた。

祖先株ベースの一価ワクチン3回接種者の中で、二価ワクチンを接種した者あるいは、最近のオミクロン派生株に感染した人々は、XBBに対する中和抗体を獲得していることが明らかとなった。しかし、二価ワクチン接種によるXBB中和抗体の増加量は、それ以外のオミクロン派生株に対する抗体レベルよりも低かったと、カンタ氏は指摘した。

T細胞の反応レベルにも違いがあることが分かった。T細胞は新型コロナウイルスによる重症化と死亡リスクを防ぐ長期的免疫反応を担っている。「中和抗体レベルが免疫力の強さを示しているのは言うまでもないが、それだけで免疫力が左右されるわけではない」とスバラオ氏はVRBPAC会合で指摘した。

一方、FDAの専門家ジェリー・ウィアー氏は、新型コロナのスパイク蛋白ベースで製造されたワクチンでは、中和抗体レベルが高いほど免疫力が高くなると述べた。

「中和抗体レベルを上げるかどうか、ワクチン選択の最大のカギだ。T細胞機能が免疫力とどのように関連するかは、今後の検討の課題となろう」と。

しかし、彼は、T細胞機能の研究は、ワクチン接種による中和抗体の研究よりも困難であることも指摘した。ウィアー氏は、モデルナ、ノババックス、ファイザー社が開発したXBB一価ワクチンの前臨床データによれば、祖先株をターゲットとして組み込んでも、現在流行中の変異派生株に対する免疫力が高まらないことが明らかにされていると指摘した。

祖先株とその近縁の変異株は、すでにヒトの間で流行しておらず、スバラオ氏が議長を務めるWHOの新型コロナワクチン処方に関する技術諮問委員会の5月の会合では、祖先株を処方から除外すべきだという結論が出された。そのかわりに、諮問委員会はXBB派生株に対する中和抗体を誘導する新たなワクチンを作るべきだとされた。

本年3～4月の時点で、XBB.1.5. は米国の流行株の80%以上を占めていたが、6月末には、25%程度に減った。そのかわり、XBB全体（1.5と9など）が96%を占めるようになった。XBBファミリーはほとんど抗原性が等しいため、XBB.1.5. ターゲットのワクチンでほとんどカバーできるとWHOの委員会が指摘している。

新ワクチン処方から祖先株を除外することで、現在流行中の株に対する容量を増やすことができ、免疫力が高まると考えられる。

さらに、二価ワクチンからこの一価ワクチンに変更することのメリットがもう一つある。祖先株をターゲットとしたワクチンの投与回数が増えるほど、「免疫刻印」現象が増強して、現在流行中の新型コロナウイルス株に対する免疫力が低下する。XBBに特化したワクチンはこの免疫刻印現象を防止することができると考えられる。

ただしこれは細胞実験での結果であり、リアルワールドでその利点が証明されるかどうかは明らかになっていない。

XBB1.5ワクチンをだれに投与するのが良いのか

この3年数か月の経験から何が言えるか。CDCのソーンブルク氏は「パンデミックが始まって以来、免疫状態が大きく変化する現実を経験してきた」と語る。

CDCの疫学専門家ジェファーソン・ジョーンズ氏は、（アメリカで）感染免疫あるいはワクチン免疫を持つ人々が増加していると語った。

ワクチンと感染の両方の免疫を持つ状態を「ハイブリッド免疫」と言い、いずれか一方の免疫しか持たない人々よりも、重症化と死亡リスクが大きく低下することが分かっている。

VRBPAC委員のマーク・ソーヤー氏は「ハイブリッド免疫がなぜ優れているのか、その理由は不明だ」と語っている。

2022年の秋までに、米国の献血者14万3千人の96.4%に感染免疫あるいはワクチン免疫が付与されていることが分かった（MMWR6月版）。ソーヤー氏は、アメリカ国民のほとんどが1～2回感染を経験しているはずだと語る。

ポール・オフィット氏は、国民の新型コロナウイルス抗体保有率が高いことを踏まえて、「CDCはXBB1.5ターゲットワクチンを接種する対象を絞る勧告を出すのではないかと述べている。

米国政府は、昨年、半年ごとに生後6か月以上のすべての国民にワクチン接種を行うという方針を出した世界でただ一つの国であるとオフィット氏（ペンシルベニア大学ペレマン医学部ワクチン学主任）は述べた。

オフィット氏は、CDCがXBB1.5をターゲットとした新しい一価ワクチンを、重症化リスクを抱え、入院リスクの高い人々、具体的には75才以上あるいは免疫低下疾患を持つ人々、妊娠中の人々に絞って投与すべきだという勧告を出すだろうと考えている。

XBB1.5ワクチンを何時投与するか

VRBPACの6月15日の会合では、FDAが「periodic updated COVID-19 vaccines」とか「the 2023-2024 vaccination campaign」という用語を使うことに疑問が寄せられた。つまり、インフルエンザワクチンのように、毎年秋に定期的に接種する必要があると考えているのかということである。

UCSDの小児科学授ソーヤー氏も「毎年一定の季節に接種すると決めるのは時期尚早ではないか。確かに他のコロナウイルスは主に冬に流行するという季節性を持っている。新型コロナも、どちらかと言えば冬から春にかけて、今より多く流行していた。しかし、季節性があるかどうかを見極めるには、もう少し時間が必要だ。このウイルスは、われわれがこれまでに経験したウイルスと極めて大きく違っているようだ。過去を引き合いに出して、今後を予測することは危ないと考える」と述べている。

シャフナー氏は「新型コロナがインフルエンザほど季節性流行をもたらさないようだが、FDAは新型コロナワクチンをインフルエンザワクチンの様に定期接種ワクチンとしたい意向を持っていることは認識している」と述べた。

この秋に60才以上の人々にどのワクチンの接種を勧めるべきかの方針は、1年前に比べて揺れ動いているとシャフナー氏は語る。

6月のACIP定例会合において、高齢の人々には、医師や薬剤師（米国の薬剤師pharmacistは、日本より業務範囲が広く、予防接種業務を担う州もある）のアドバイスのもとにRSウイルスワクチン接種を勧める選択もあるという勧告が出された。

この5月に、FDAは高齢者向けのRSウイルスワクチン2剤を承認した。

RSウイルス感染症もインフルエンザと同様に冬期間に流行する疾患であり、製造元のグラクソスミスクライン社はACIP委員に対して、RSウイルスワクチン Arexvy®の効力が2年間続くという第Ⅲ相トライアルの結果を伝えて、高齢の人々に隔年でこのワクチン投与をすべきだと提言している。

シャフナー氏は次のように述べた。

「高齢者ほどワクチン接種を受け入れやすい。米国における新型コロナ緊急事態宣言が解除された5月11日に発表されたCDCの調査では、65才以上の人々は若年の人々よりも新型コロナ二価ワクチン接種率が高かったという（高齢者43.3%、全年齢17%）。それでは、この秋に3種のワクチン接種（インフル、コロナ、RSV）をやるのが良いのだろうか？これはとても困難なチャレンジだ。インフルとコロナワクチンに加えて、すべての高齢者にRSワクチンを接種した方が良いと言う科学的エビデンスが提示されていないからだ」

ACIP会合でCDCの医学専門家委員が提示したプレゼンテーションでは、RSウイルスワクチンとインフルエンザワクチンの両方を投与された症例の臨床データしか公表されておらず、RSウイルスワクチン+コロナワクチンなどの同時投与された症例のデータは公表されていない。

FDA's Center for Biologics Evaluation and Research（FDA生物製剤評価研究センター）の所長ピーター・マークス氏はVRBPACの会合で、二価ワクチンが通常の認可でなく、緊急使用認可と言う制限付き状態で接種可能となったため、このワクチン接種率が減ったのではないかと述べている。

マークス氏は、米国における新型コロナウイルス感染症緊急事態が解除されたにもかかわらず、FDAはワクチンと治療薬剤を緊急承認というカテゴリーで承認するにとどまっていると述べている。

それに対して、彼は、「ワクチンや薬剤が公的に承認されると、人々の信頼性が高まることは、コロナパンデミックの3年で痛いほど分かった。現在検討中の新ワクチンなども、是非とも通常のフォーマルな使用承認を得られるように頑張りたい」と語った。