

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年11月6日

## 鼻腔内投与ワクチンのトライアルが不成功

### 【松崎雑感】

11月2日のコロナ情報では、鼻腔噴霧する薬剤（ワクチンではない）で、新型コロナウイルスの感染をブロックする情報をお伝えしました。

今回は、注射で投与されてきたワクチンを鼻腔にスプレーすることで、ウイルスの侵入口を完全にブロックできないかどうかのトライアルの成績をお伝えします。とりあえずは、今のところ「ノー」でした。今後の研究が望まれます。

## 鼻腔内投与ワクチンのトライアルが不成功

Carvalho T. **Intranasal COVID-19 vaccine fails to induce mucosal immunity** [published online ahead of print, 2022 Nov 3]. *Nat Med*. 2022;10.1038/d41591-022-00106-z. doi:10.1038/d41591-022-00106-z

オクスフォード大学のアレクサンダー・ダグラス氏のチームは、アストラゼネカワクチンの鼻腔内投与第 I 相トライアルが不本意な結果となったことを報告した。

このワクチンは、不活化したチンパンジーアデノウィルスベクターとして、新型コロナウイルススパイク蛋白をエンコードしたワクチンで、通常は筋注によって投与され、重症化と死亡リスクを低下させる効果大きい。

しかし、ウイルスの感染そのものをブロックできるワクチンは今のところ見つからない。粘膜ワクチン（鼻腔や上気道に直接投与されるワクチン：松崎）は、ウイルスの侵入そのものをブロックできると考えられている。

ダグラス氏は「呼吸器に感染するさまざまなパンデミックウイルスの感染を防ぐことを、安全な方法で、多くの人々に投与できる手法の開発が緊急に必要とされている」と記者会見で語った。

ダグラス氏のチームがeBiomedicineに投稿した鼻腔内投与アストラゼネカワクチンに関する論文には、多くのことが書かれている。

このトライアルには42名が参加した。これまでにワクチン接種歴のない30名を投与量で3群に分けた。

さらにこのうち14名には1回目鼻腔内投与の28日後にブースター投与を行った。

アストラゼネカワクチンあるいはファイザーワクチン接種歴のある人々には、ブースターとして最高用量の鼻腔内投与が行われた。

今回のトライアルの第一目的は、ワクチン鼻腔内投与の安全性と耐容性を確認することだった。これはクリアされた。最も多い副反応は、咽頭痛、鼻汁、頭痛、倦怠感だった。

第二の目的は免疫賦活度の評価であり、新型コロナウイルススパイクに対する血液中と粘膜の抗体反応度を調査した。

残念なことに、初回鼻腔内投与後に新型コロナウイルススパイク蛋白に対するIgAあるいはIgGレベルが粘膜細胞で十分に増加していることが観察されたのは、過去にワクチン接種歴のない人々のうちごく少数の人々だけだった。

これは投与量に関連がなかった。血液中にこれらの抗体レベルが増加していた者はやはり少なく、そのレベルも低かった。

28日後のブースター投与の効果については、交絡因子が多いため、解釈が難しかった。トライアル参加者のうち12名は、1回目の鼻腔内投与の後に、mRNAワクチンの筋肉内投与を受けたため、11名で粘膜IgGの十分な増加、5名で粘膜IgAの増加が観察された（12番目の参加者の抗体データは公表されていない）。

しかし、鼻腔内にアストラゼネカワクチンを投与されたワクチン接種歴のない人々の多くでは、粘膜IgAもIgGも増加していなかった。

以前ワクチン接種を受けた12名でも、アストラゼネカワクチン鼻腔内投与による強力な粘膜抗体の反応は見られなかった。

中～高用量投与を受けた7名では、トライアル期間中に有症状コロナ感染が発生した。入院例は見られなかった。

したがって、安全性には問題が見られなかったが、第Ⅱ相トライアルの実施は中止された。

最近Nature誌に開発中の鼻腔内投与ワクチンの種類が100を超えており、20の臨床トライアルが進行中であると報道された。

2022年9月には、中国製のワクチンConvideciaの吸入タイプが中国当局から承認され、現在上海で投与中である。

以前CoronaVac2回接種済の人々420名にConvideciaを吸入投与した結果、中和抗体レベルは、3回目も筋注投与された人々よりも大きく増加していたという。

インドの企業も鼻腔スプレーワクチンを開発したが、臨床結果の報告は未だなされていない。

ハムスターやアカゲザルに対するアストラゼネカワクチンの鼻腔内投与は、良好な免疫反応をもたらしたという。Altimmune社のAdCOVIDもまたアデノウイルスベクターワクチンだが、鼻腔スプレー投与の治験が進んでいるという。

動物実験では良好な粘膜免疫を引き出すことに成功しているのに、ヒトでは失敗している。これは、粘膜免疫に関するしっかりした臨床前モデルを確立することが必要であることを示しているだろう。

中国などの当局がスパイク蛋白をターゲットとしたタイプの粘膜ワクチンを承認していることは重要である。

しかし、抗体反応が増加しても、臨床的に感染を防止する効果があるのかどうかを確認する必要がある。

新型コロナへの自然感染も、筋注ワクチンも I g A 反応を引き出すことは明らかになっているが、再感染防止にどれくらい効果があるのかも確認する必要がある。

注射でなく吸入で投与可能という利点も重要だ。ただし、鼻腔スプレーワクチンが新型コロナ感染をブロックできるかどうかについては、新たなブレークスルーが必要だろう。