



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.13 (2021/06/24)

新型コロナウイルス関連情報

目次

●バキスゼブリア (Oxford/Astra Zeneca COVID-19 vaccine, AZD1222)

- 若年成人および高齢者を対象としたChAdOx1 nCoV-19ワクチン2回接種の安全性と免疫原性(COV002) — 単盲検無作為化比較第II/III相試験
[Lancet. 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993]3
- SARS-CoV-2ワクチンChAdOx1 (AZD1222)の安全性および有効性 — ブラジル, 南アフリカ, および英国での4つの無作為化比較試験の中間解析
[Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):99-111]6
- ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) ワクチンの1回接種, ならびにブースター接種のタイミングが免疫原性と有効性に及ぼす影響 — 4つの無作為化試験のプール解析
[Lancet. 2021 Mar 6;397(10277):881-891]9
- SARS-CoV-2ワクチンChAdOx1 nCoV-19のブースター投与による多機能抗体反応の誘導が第I/II相試験で示される[Nat Med. 2021 Feb;27(2):279-288]11
- 第I/II相臨床試験でChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) ワクチンの単回投与によってT細胞応答および抗体応答が誘導された
[Nat Med. 2021 Feb;27(2):270-278]12
- B.1.351変異株に対するChAdOx1 nCoV-19 COVID-19ワクチンの有効性
[N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1885-1898]13
- SARS-CoV-2の懸念される変異株 (VOC) 202012/01 (B.1.1.7) に対するChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) ワクチンの有効性 — 無作為化比較試験の探索的解析 [Lancet. 2021 Apr 10;397(10282):1351-1362]14
- ChAdOx1 nCoV-19ワクチン接種後の血栓症および血小板減少症(短報)
[N Engl J Med. 2021 Jun 3;384(22):2124-2130]15
- ChAdOx1 nCoV-19ワクチン接種後の血栓性血小板減少症
[N Engl J Med. 2021 Jun 3;384(22):2092-2101]16

- ChAdOx1 nCoV-19ワクチン接種後の血栓症の原因となる抗PF4抗体の産生
[N Engl J Med. 2021 Jun 10;384(23):2202-2211] 18
- COVID-19ワクチン接種後のノルウェーの医療従事者における血小板減少症の有症率および抗PF4/ポリアニオン抗体保有率の特定を目的とした観察研究(短報)
[J Thromb Haemost. 2021 Apr 28] 19
- デンマークとノルウェーにおけるオックスフォード大/アストラゼネカ社ChAdOx1-Sワクチン接種後の動脈イベント, 静脈血栓塞栓症, 血小板減少症, および出血 — 集団ベースコホート研究)
[BMJ. 2021 May 5;373:n1114] 21

<https://www.nihs.go.jp/digCOVID-19/index.html>

↑ COVID-19 治療薬候補ごとの情報をまとめた特設サイトはこちら

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

新型コロナウイルス関連文献情報

[パキスゼブリア \(Oxford/Astra Zeneca COVID-19 vaccine, AZD1222\)](#)

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L01

- 若年成人および高齢者を対象としたChAdOx1 nCoV-19ワクチン2回接種の安全性と免疫原性 (COV002) — 単盲検無作為化比較第II/III相試験

[Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults \(COV002\): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial](#)

Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al.

【Lancet. 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

高齢者(70歳以上)では、COVID-19の重症化および死亡のリスクが高い。加齢による免疫系の老化の結果、ワクチンの免疫原性の低下が往々にしてみられる。WHOが定めるCOVID-19ワクチン候補の基準^Aでは、最も高リスクの集団(高齢者など)を対象とし、安全性プロファイルが良好で、ウイルス学的に確定診断された疾患(感染)の予防において有効性を示し、SARS-CoV-2に対して6か月以上防御効果があることが求められている。

ChAdOx1 nCoV-19(AZD1222)は、完全長SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質遺伝子をコードする複製欠損型チンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである^B。18~55歳の成人を対象としたChAdOx1 nCoV-19の第I/II相臨床試験の予備的結果では、忍容性が良好で、スパイク糖タンパク質に対する頑健な中和抗体および細胞性免疫応答を誘導することが示された。本稿では、ChAdOx1 nCoV-19を2種類の用量で用いた第II/III相多施設共同試験(COV002)^Cの一部である第II相試験から、56~69歳、および70歳以上を含む成人を対象とし、1回接種または2回接種法での安全性および免疫原性に関する結果を示す。

◇方法

◇試験デザイン, 参加者, 無作為化, マスキング

英国内2カ所の臨床研究施設において、18歳以上の健康な成人^Dを18~55歳、56~69歳、および70歳以上の年齢サブグループ別に登録し、ChAdOx1 nCoV-19(低用量群: 2.2×10^{10} ウイルス粒

^A [WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines](#)

^B ヒトウイルス由来ベクターは既存の免疫によって免疫原性が低下する可能性があるため、サルアデノウイルスを用いる。

^C 英国内 20 施設で実施

^D 重症またはコントロール不良の併存疾患を有していない参加者を適格とし、フレイルスコアの高い(Dalhousie 臨床フレイルスケールで4以上)65歳以上の参加者、および登録前にSARS-CoV-2陽性であった参加者は除外した。

子、標準用量群: $3.5 \sim 6.5 \times 10^{10}$ ウイルス粒子)と対照ワクチンの4価結合型髄膜炎菌ワクチン(MenACWY)のいずれかの筋肉内投与を受けるよう、以下の比率で無作為に割り付けた。

- 18～55歳: ChAdOx1 nCoV-19 2回接種またはMenACWY 2回接種に、低用量コホートでは1:1、標準用量コホートでは5:1で割り付け
- 56～69歳: ChAdOx1 nCoV-19 1回接種, MenACWY 1回接種, ChAdOx1 nCoV-19 2回接種, MenACWY 2回接種に3:1:3:1で割り付け
- 70歳以上: ChAdOx1 nCoV-19 1回接種, MenACWY 1回接種, ChAdOx1 nCoV-19 2回接種, MenACWY 2回接種に5:1:5:1で割り付け

1回目と2回目の接種間隔は28日とした。ワクチンの割り付けは、参加者、試験責任医師および臨床検査チームにはマスクングされたが、ワクチン投与スタッフにはマスクングされなかった。

◇アウトカム

第II/III相試験の主要アウトカムは、ウイルス学的に確定された症候性OVID-19症例数により評価した有効性、および重篤有害事象の発現率により評価した安全性とし、副次アウトカムは、56～69歳および70歳以上の高齢者におけるChAdOx1 nCoV-19の安全性、反応原性および免疫原性のプロファイル、重症および非重症COVID-19に対する有効性、死亡等とした。そのうち、本報告(第II相試験)では、ChAdOx1 nCoV-19を低用量または標準用量で1回または2回接種後の局所性および全身性の反応原性、細胞性および液性免疫原性を年齢別で比較し、主なエンドポイントに関して予備的結果を報告する。

◇結果

◇参加者

2020年5月30日～8月8日に参加者560人が試験に登録され、試験ワクチン群または対照ワクチン群に無作為に割り付けられた。内訳は、18～55歳の160人をChAdOx1 nCoV-19に100人、MenACWYに60人割り付け、56～69歳の160人をChAdOx1 nCoV-19に120人、MenACWYに40人割り付け、70歳以上の240人をChAdOx1 nCoV-19に200人、MenACWYに40人割り付けた。解析対象の参加者552人のうち、280人(50%)が女性であった。552人中524人(95%)が白人、540人(98%)が非喫煙者であった。

◇安全性

ChAdOx1 nCoV-19を接種された参加者では、対照ワクチンを接種された参加者よりも局所性および全身性反応(注射部位疼痛、熱感、筋肉痛、頭痛)が多くみられたが、高齢者(56歳以上)の方が若年者と比べて発現率は低かった。試験期間中に全体で13件の重篤有害事象が発生したが、いずれも試験ワクチンと関連しないと治験責任医師は判断した。

◇免疫原性

ワクチン2回接種者では、ブースト接種から28日後のSARS-CoV-2スパイクタンパクに対するIgGの応答はいずれの年齢層でもほぼ同様であった。標準用量接種群でのIgGの中央値は、18～55

歳で20713 AU/mL [IQR: 13898~33550], n=39, 56~69歳で16170 AU/mL [IQR: 10233~40353], n=26, 70歳以上で17561 AU/mL [IQR: 9705~37796], n=47; p=0.68)であった。

Day-28時点のスパイクタンパク質に対するIgG応答は、年齢が上がるにつれて低下していた。ブースト接種後Day-28までの中和抗体価も、ワクチンの用量、年齢にかかわらず、ほぼ同等であった。2回接種群の多くで、Day-42に力価の中央値がピークに達し、Day-42の標準力価には年齢層間で有意差はなかった。ブースト接種後14日目までに、ブースト接種された209人のうち208人(99%超)が中和抗体反応を示した。T細胞反応は、ChAdOx1 nCoV-19標準用量1回接種後Day-14にピークに達した[18~55歳では末梢血単核球100万個あたりのスポット形成細胞(SFC)の中央値1187個[IQR 841~2428], n=24, 56~69歳でのSFC 797個[IQR 383~1817], n=29, 70歳以上でのSFC 977個[IQR 458~1914], n=48]。

◇結論

ChAdOx1 nCoV-19は、高齢者の方が若年成人より忍容性が良好とみられ、ブースト投与後、すべての年齢群にわたって同程度の免疫原性を有していた。すべての年齢層および併存疾患を持つ集団に対する本ワクチンの有効性について、さらなる評価が必要である。

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L02

●SARS-CoV-2ワクチンChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)の安全性および有効性 — ブラジル, 南アフリカ, および英国での4つの無作為化比較試験の中間解析結果

[Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine \(AZD1222\) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK](#)

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al.

【Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):99-111】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

ChAdOx1 nCoV-19ワクチン (AZD1222) は、オックスフォード大学で開発された、SARS-CoV-2 表面スパイク糖タンパク質抗原遺伝子をコードする、複製欠損型チンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。ChAdOx1 nCoV-19の第I相臨床試験 (COV001試験) は英国で、第II/III相試験は、英国 (COV002試験)、ブラジル (COV003試験)、南アフリカ (COV005試験) で実施された。本稿では、これら4つの無作為化比較試験から得られた有効性と安全性に関する中間解析結果を統合して評価したものである。

◇方法

◇試験デザイン, 参加者, 無作為化

18歳以上の参加者を、ChAdOx1 nCoV-19ワクチン群または対照群^Aに1:1で無作為に割り付けた。ChAdOx1 nCoV-19群の参加者は、 5×10^{10} のウイルス粒子を含むワクチンを標準用量 (SD) で2回接種を受けた。英国試験のサブセットでは1回目に半量 (低用量, LD), 2回目に標準用量 (SD) の接種を受けた。

ワクチンの有効性は、COV002とCOV003のデータを統合して事前に解析項目を規定したグローバルなプール解析により評価し、安全性は、4試験すべてのデータを用いて評価した。3試験は単盲検、1試験 (COV005) は二重盲検であった。統計解析プランは、異なる量のワクチンを投与されたグループを解析に組み入れる妥当性を含め、MHRA (英国医薬品・医療機器規制庁) およびEMA (欧州医薬品庁) などの規制当局からの広範なフィードバックを得てまとめられた。

◇評価項目

有効性の一次解析では、2回目のワクチン接種から14日以上経過後にスワブ検体が核酸増幅検査 (NAAT)^B陽性となった、ベースライン時に血清陰性であった参加者での症候性^CCOVID-19を解析対象とした。ワクチンの有効性は、頑健なポアソン回帰モデル (年齢で調整) を用いて“1-

^A 対照群は、COV002ではMenACWY (4価結合型髄膜炎菌ワクチン)、COV003では1回目の接種でMenACWY, 2回目接種に生理食塩水、COV005では生理食塩水を用いた。

^B nucleic acid amplification test

^C 37.8℃以上の発熱, 咳嗽, 息切れ, または無嗅覚/味覚消失のうちいずれか1つでも呈する状態

相対リスク”として計算した。

◇結果

◇登録患者

2020年4月23日～11月4日に、4つの試験で23,848人が登録され、接種を受けた。COV001(英国)で1077人、COV002(英国)で10,673人、COV003(ブラジル)で10,002人、COV005(南アフリカ)では2096人であった。COV002およびCOV003の参加者11,636人が有効性の主解析の組み入れ基準を満たし、そのうち5807人がChAdOx1 nCoV-19の2回接種を受け、5829人が対照の2回接種を受けた。COV002およびCOV003では、大半は18～55歳であり(英国では86.7%、ブラジルでは89.9%)、56歳以上の参加者はコホート全体の12.2%であった(英国では13.3%、ブラジルでは10.1%)。参加者の60.5%は女性であった。英国の参加者の91.4%、ブラジルの参加者の66.6%が白人であった。

◇有効性

ワクチンの2回接種から14日を超えて経過後のLD/SDまたはSD/SD接種者における症候性COVID-19症例131例を有効性の主解析に含めた。ワクチン接種群では5807人中では30例(0.5%)、対照群では5829人中101例(1.7%)であったことから、ワクチンの有効性は70.4%[95%信頼区間(CI)[54.8～80.6]]であった。SD/SD接種者でのワクチンの有効性は62.1%[95%CI[41.0～75.7]];ChAdOx1 nCoV-19群4440人中27人(0.6%) vs 対照群4455人中71人(1.6%)]であったのに対し、LD/SD接種者での有効性は90.0%[(95%CI[67.4～97.0]);ChAdOx1 nCoV-19群1367人中3人(0.2%) vs 対照群1374人中30人(2.2%)、交互作用 $p=0.010$]と高かった。

初回接種から21日目以降にCOVID-19で入院した症例は10例あったが、すべて対照群であり、2例は重症COVID-19に分類され、うち1例は死亡した。

◇安全性

安全性の追跡調査期間は74341人・月(中央値3.4カ月、IQR 1.3～4.8)で、重篤有害事象は168人で175件発生し、ChAdOx1 nCoV-19群で84件、対照群で91件であった。3件がワクチンと関連する可能性があるとして分類された(ChAdOx1 nCoV-19群で1件、対照群で1件、割り付けがマスクングされていた参加者で1件)。4つの試験すべてでワクチンの安全性プロファイルは良好であり、重篤有害事象および特に注目すべき有害事象^Dは試験群間で均衡が取れていた。COVID-19以外の死亡例は4件(対照群で3件、ChAdOx1 nCoV-19群で1件)で、すべてワクチンとの関連性はないとみなされた。

◇考察

◇ワクチンの接種間隔について

ワクチンの1回目接種とブースター接種のタイミングは、試験間で異なっていた。試験進

^D event of special interest

行中にプロトコルの修正が行われ、また、ワクチンの新たなバッチの製造・リリースに時間を要したため、4週間間隔で投与することができなかった。COV002のLD/SD群2741人中1459人(53.2%)が1回目の接種から少なくとも12週間後に2回目の接種を受けており(中央値84日, IQR 77~91), 1回目の接種から8週間以内に2回目の接種を受けたのは22人(0.8%)のみであった。COV002のSD/SD群の投与間隔中央値は69日(50~86日)であった。一方, COV003のSD/SD群4088人中2493人(61.0%)は, 1回目接種から6週間以内に2回目接種を受けた(中央値36日, IQR 32~58日)。探索的サブグループ解析で投与間隔が短い(6週間未満)参加者と長い(6週間以上)参加者を比較したところ, 有効性の評価に有意な差はみとめられなかったが, 投与タイミングについては詳細な調査が必要と考えられる。

◇結 論

ChAdOx1 nCoV-19は, 進行中の臨床試験の中間解析において, 許容できる安全性プロファイルを有しており, 症候性COVID-19に対する有効な防御効果を示すことが見出された。

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L03

- ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) ワクチンの1回接種, ならびにブースター接種のタイミングが免疫原性と有効性に及ぼす影響 — 4つの無作為化試験のプール解析

[Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 \(AZD1222\) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials](#)

Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al.

【Lancet. 2021 Mar 6;397(10277):881-891】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) ワクチンは、4～12週間間隔で標準用量を2回接種するレジメンについて、英国の規制当局MHRA (医薬品・医療機器規制庁) から緊急使用許可を受けている。英国での接種開始計画は、高リスク・カテゴリーに分類された人々に1回目のワクチンを直ちに接種し、12週間後に2回目の接種を実施するとしている。本研究では、予め規定したChAdOx1 nCoV-19臨床試験4報のプール解析と、初回投与とブースター投与間の間隔を延長した場合の免疫原性と有効性への影響に関する探索的解析を行った。さらに、ブースター投与を行う前の初回投与による免疫原性と防御効果についても報告する。

◇方法

本研究では3つの単盲検無作為化比較試験 [英国での第I/II相試験 (COV001), 英国での第II/III相試験 (COV002), ブラジルでの第III相試験 (COV003)], および南アフリカでの1つの二重盲検第I/II相試験 (COV005) のデータを提示する。18歳以上の参加者は、標準用量のChAdOx1 nCoV-19 (5×10^{10} ウイルス粒子) を2回接種される群, または対照ワクチンもしくは生理食塩水^A (プラセボ) を投与される群に無作為に1:1に割り付けられた。英国の試験では、参加者のサブセットは、初回接種時に低用量 (2.2×10^{10} ウイルス粒子) のChAdOx1 nCoV-19を投与された。主要アウトカムはウイルス学的に確定された症候性COVID-19で、この定義は、2回目の接種から14日を超えて経過後、ぬぐい液検体の核酸増幅検査 (NAAT) が陽性であり、かつ適格症状 (37.8°C以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚症または味覚消失) を少なくとも1つ発現したこととした。副次的有効性解析は、1回目の接種から少なくとも22日後に発症した症例を含めた。免疫アッセイおよびシュードウイルス中和によって測定された抗体反応を探索的アウトカムとした。ぬぐい液での検査によりNAAT陽性であったすべてのCOVID-19症例は、マスキングされたエンドポイントレビュー委員会によって解析に含めるか否かを裁定された。主解析には、ベースラインでSARS-CoV-2 Nタンパク質が血清陰性であり、2回目の接種後に少なくとも14日間の追跡調査を受け、ぬぐい液のNAAT検査においてSARS-CoV-2感染歴のエビデンスがなかった参加者をすべて含めた。安全性は、少なくとも1回

^A 英国では MenACWY, ブラジルでは 1 回目 MenACWY, 2 回目生理食塩水, 南アフリカでは生理食塩水のみ。

の接種を受けたすべての参加者で評価した。4つの試験はそれぞれ、ISRCTN89951424 (COV003) およびClinicalTrials.gov [NCT04324606 (COV001), NCT04400838 (COV002), NCT04444674 (COV005)]に登録されている。

◇結果

2020年4月23日～12月6日に参加者24422人(4試験合わせて)が登録され、ワクチン接種を受けた。そのうち17178人が主解析に含められた(8597人はChAdOx1 nCoV-19を接種、8581人は対照ワクチンを接種)。これらの解析のデータカットオフは2020年12月7日であった。332例のNAAT陽性感染例は、2回目の接種から14日を超えて経過後に主要エンドポイント(症候性感染)が生じた。2回目の接種から14日を超えて経過した後のワクチンの有効性は全体で66.7%[95%信頼区間(CI)[57.4～74.0]]であり、主要エンドポイントが生じたのはChAdOx1 nCoV-19群8597人中84例(1.0%)、対照群8581人中248例(2.9%)であった。最初の21日間の除外期間後、ChAdOx1 nCoV-19群ではCOVID-19による入院は発生しなかったが、対照群からは15人が入院した。重篤な有害事象は、ChAdOx1nCoV-19群12282人中108人(0.9%)、対照群11962人中127人(1.1%)でみられた。ワクチン接種とは無関係とみなされた死亡が7例(ChAdOx1 nCov-19群2例、対照群5例)生じ、そのうち1例はCOVID-19関連死亡(対照群)であった。探索的解析で、標準用量のワクチン1回接種後Day-22～Day-90でのワクチンの有効性は76.0%(95%CI[59.3～85.9])であることが示された。本研究のモデリング解析では、最初の3カ月間に防御効果の減衰はみられなかったことが示された。同様に、抗体レベルはこの期間中維持され、Day-90までの減衰は最小限にとどまった[幾何平均比(GMR)0.66;95%CI[0.59～0.74]]。標準用量で2回接種を受けた参加者においては、2回の接種の間隔が短い参加者(間隔が6週間未満でのワクチンの有効性55.1%;95%CI[33.0～69.9])に比べ、間隔が長い参加者(12週間以上でのワクチンの有効性81.3%;95%CI[60.3～91.2])の方が2回目接種後の有効性が高かった。これらの結果は、18～55歳の患者について、接種間隔6週間未満と比較して12週間以上では抗体の結合活性が2倍以上高いことを示す免疫原性データによって裏付けられている(GMR 2.32;95%CI[2.01～2.68])。

◇考察

ChAdOx1 nCoV-19の2回接種に関する主解析結果は、試験の中間解析でみられた結果と一貫性があり、探索的解析で接種間隔によって結果に違いはあったが、ワクチンが有効であることを確認するものであった。3カ月の接種間隔は、パンデミックワクチンの短い接種間隔のプログラムに比べ、供給が不足している時期に可能な限り早く国民の最大数を保護するとともに、2回目の接種後の防御を高める上で、優れている可能性がある。

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L04

●SARS-CoV-2ワクチンChAdOx1 nCoV-19のブースター投与による多機能抗体反応の誘導が第I/II相試験で示される

[Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses](#)

Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, et al.

【Nat Med. 2021 Feb;27(2):279-288】- peer reviewed (査読済み)

(要旨)

SARS-CoV-2による感染の予防を目的として、現在190品目以上のワクチンが開発中である。動物実験では、ウイルスのスパイクタンパク質に対する中和抗体が感染予防に相関する可能性が示される一方、それ以外の抗体機能も感染予防に重要な役割を果たしている可能性がある。我々はこれまでに、18～55歳の健康な成人を対象とした第I/II相無作為化単盲検比較試験 (NCT番号 04324606) で、ウイルスベクターワクチンChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) の免疫原性および安全性に関して得られた初期結果を報告した。その後、その試験のボランティアのサブグループを、ChAdOx1ブースターワクチンを初回接種から56日後に標準用量 (初回:SD^A/ブースター:SD, 接種間隔56日, n=20) 接種する群、または半量 (SD/LD^B, 56日間隔, n=32) 接種する群に割り付けた。この試験から得た本ワクチンの安全性、ならびに液性および細胞性免疫原性に関する探索的結果について説明する。以前に報告した、非盲検下で標準用量の初回ワクチンおよびブースターワクチンを28日間隔で接種された群 (SD/SD D28; n=10) から得られた免疫原性データも比較として示した。さらに、対照ワクチン (MenACWY; n=10) のブースター投与を受けたボランティアの結果も示す。本中間報告で、ChAdOx1 nCoV-19のブースター投与は安全であり、初回接種より忍容性が良好であることを示す。我々は、総合的な血清学的アッセイによるアプローチを用いて、抗体依存性好中球/単球貪食、補体活性化、ナチュラルキラー細胞活性化などを含む、Fcを介する機能的抗体反応も、抗スパイク中和抗体価とともに、ワクチンのブースター投与によってかなり増強されることを実証した。ワクチンのブースター投与では標準用量の方が半量に比べ強い抗体応答が誘導された。ただ、T細胞応答はいずれの用量のブースターでも増加しなかった。これらのデータは、現在第III相臨床試験で評価中のワクチン2回接種法を支持している。

^A standard dose (標準用量)

^B low dose (本試験では半量)

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L05

- 第I/II相臨床試験でChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) ワクチンの単回投与によってT細胞応答および抗体応答が誘導された

[T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 \(AZD1222\) vaccine in a phase 1/2 clinical trial](#)

Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, et al.

【Nat Med. 2021 Feb;27(2):270-278】-peer reviewed (査読済み)

(概要)

COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2は世界的なパンデミックを引き起こしており、安全で効果的なワクチンが緊急に必要とされている。強いTh1優位のT細胞応答により防御的な液性および細胞性免疫応答が誘導され、疾患増悪が低減される可能性がある。細胞傷害性T細胞は、ウイルスに感染した宿主細胞を排除し、感染の制御に寄与する。SARS-CoV-2感染患者に関する研究では、COVID-19からの回復時に液性免疫応答と細胞性免疫応答のいずれも防御的役割を果たすことが示唆されている。ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)は、複製欠損型チンパンジーアデノウイルスに完全長のSARS-CoV-2スパイクタンパク質を発現させて調製されたSARS-CoV-2ワクチン候補である。我々は最近、ChAdOx1 nCoV-19ワクチンを1回または2回投与した第I/II相試験の安全性および免疫原性に関する予備的データを報告した(NCT04400838)。このワクチンは忍容性があり、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する中和抗体および抗原特異的T細胞を誘導した。本試験で、ChAdOx1 nCoV-19の単回接種後8週間までの18~55歳の成人における免疫反応について探索的に解析した結果、CD4+ T細胞によるサイトカイン(IFN- γ およびTNF- α)の分泌と主にIgG1およびIgG3サブクラスの抗体産生を特徴とするTh1優位性反応が誘導されたことを示す。また、CD8+ T細胞(単機能性、多機能性、細胞傷害性)も誘導された。これらの結果から、ChAdOx1 nCoV-19ワクチンは良好な免疫プロファイルを誘導することが示唆され、このワクチン候補について第II/III相試験の有効性評価を行う根拠となる。

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L06

●B.1.351変異株に対するChAdOx1 nCoV-19 COVID-19ワクチンの有効性

[Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 Vaccine against the B.1.351 Variant](#)

Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al.

【N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1885-1898】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇方法

南アフリカでヒト免疫不全ウイルス(HIV)非感染者を対象に、ChAdOx1 nCoV-19ワクチン(AZD1222)の安全性と有効性を評価する多施設共同二重盲検無作為化比較試験を実施した。18歳～65歳未満の参加者を、21～35日間隔で2回、 5×10^{10} ウイルス粒子を含むワクチンを接種する群またはプラセボ(0.9%塩化ナトリウム溶液)を投与する群に1:1の比率で割り付けた。2回目の接種後に参加者25人から得られた血清サンプルを、元株のD614GウイルスおよびB.1.351変異株に対するシュードウイルス中和アッセイおよび生ウイルス中和アッセイによって検査した。主要エンドポイントは、2回目の接種から14日を超えて経過した後における症候性COVID-19(検査で確定)に対するワクチンの安全性と有効性とした。

◇結果

2020年6月24日～11月9日に、2026人のHIV陰性の成人(年齢中央値30歳)を登録した。参加者は、少なくとも1回のプラセボ(1010人)またはワクチン(1011人)の投与を受けた。シュードウイルス中和アッセイおよび生ウイルス中和アッセイのいずれを用いても、ワクチン接種群から得られた血清検体は、プラセボ投与群の検体と比較して、B.1.351変異株に対してより大きな有効性を示した。主要エンドポイントの解析では、プラセボ投与群717人中23人(3.2%)、ワクチン接種群750人中19人(2.5%)が軽度～中等度のCOVID-19を発症し、有効性は21.9%[95%信頼区間(CI)[-49.9～59.8]]であった。COVID-19を発症した42人中39人が、B.1.351変異株による感染であった。この変異株に対するワクチンの有効性(副次エンドポイントとして解析)は、10.4%(95%CI[-76.8～54.8])であった。重篤な有害事象の発生率は、ワクチン群とプラセボ群の間で同等であった。

◇結論

ChAdOx1 nCoV-19ワクチンの2回接種法は、B.1.351変異株による軽度～中等度のCOVID-19に対する防御効果を示さなかった。(ClinicalTrials.gov番号はNCT04444674, パン・アフリカン臨床試験レジストリ番号はPACTR202006922165132。)

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L07

●SARS-CoV-2の懸念される変異株 (VOC) 202012/01 (B.1.1.7) に対するChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)ワクチンの有効性 — 無作為化比較試験の探索的解析

[Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 \(AZD1222\) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 \(B.1.1.7\): an exploratory analysis of a randomised controlled trial](#)

Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al.

[Lancet. 2021 Apr 10;397(10282):1351-1362]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇方法

英国で行われている第II/III相ワクチン有効性試験に登録され、ChAdOx1 nCoV-19ワクチン接種群または対照の4価結合型髄膜炎菌ワクチン (MenACWY) 接種群に無作為に1:1で割り付けられたボランティアの参加者 (18歳以上) から、週1回のペースで上気道スワブ検体の提供を受け、またCOVID-19疾患の症状 (咳嗽, 37.8°C以上の発熱, 息切れ, 無嗅覚, または無味覚) を呈した場合にも上気道スワブ検体の提供を受けた。スワブ検体にはSARS-CoV-2の核酸増幅検査 (NAAT) を行い、陽性であった検体についてはCOVID-19ゲノミクスUKコンソーシアムを通じて塩基配列を決定した。生ウイルスを用いたマイクロ中和アッセイを用いて、B.1.1.7系統および非B.1.1.7系統 (ビクトリア) に対する中和抗体反応を測定した。有効性の解析は、2回目のワクチン接種から14日を超えて経過後の、NAAT陽性で血清学的陰性の参加者における症候性COVID-19について行った。参加者は、接種したワクチンにもとづいて解析された。ワクチンの有効性は、頑健なポアソン回帰モデルを用いて「1-相対リスク」として計算した (ChAdOx1 nCoV-19群とMenACWY群を比較)。本研究は継続中で、ClinicalTrials.gov:NCT04400838, ISRCTN:15281137に登録されている。

◇結果

有効性コホートの参加者は、2020年5月31日～11月13日に募集され、2020年8月3日～12月30日にブースター投与を受けた。主要有効性コホートの参加者8534人のうち、6636人 (78%) が18～55歳で、5065人 (59%) が女性であった。2020年10月1日～2021年1月14日に、参加者のうち520人がSARS-CoV-2感染症を発症した。試験期間中、これらの参加者からNAAT陽性の鼻および喉のスワブを1466本採取した。このうち、311人から採取したスワブ401本の配列決定に成功した。実験室において、ワクチンに誘導された抗体のB.1.1.7変異株に対するウイルス中和活性は、ビクトリア系統に対する中和活性に比べて低かった [幾何平均比8.9, 95%信頼区間 (CI) [7.2～11.0]]。NAAT陽性の症候性感染に対するワクチンの臨床的有效性は、B.1.1.7系統に対しては70.4% (95%CI[43.6～84.5])、非B.1.1.7系統に対しては81.5% (95%CI[67.9～89.4]) であった。

◇考察

ChAdOx1 nCoV-19は、*in vitro*で、B.1.1.7変異株に対する中和活性が非B.1.1.7系統に比べて低かったものの、SARS-CoV-2のB.1.1.7変異株に対する有効性は示された。

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L08

●ChAdOx1 nCoV-19ワクチン接種後の血栓症および血小板減少症(短報)

[Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination \(BRIEF REPORT\)](#)

Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jun 3;384(22):2124-2130】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

COVID-19に対するChAdOx1 nCoV-19アデノウイルスベクターワクチンの初回接種を受けてから7～10日後に静脈血栓症と血小板減少症を呈した5名の患者の所見を報告する。患者は32～54歳の医療従事者であった。全患者が血小板第4因子(PF4)/ポリアニオン複合体に対する高レベルの抗体を有していたが、ヘパリンへの曝露歴はなかった。13万人以上のワクチン接種者の中の5例で発生したものであることから、ワクチン関連でまれに起こる自然発生的なヘパリン起因性血小板減少症の一種と考えられ、我々はこれをワクチン起因性血小板減少症^Aと命名した。

^A vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L09

●ChAdOx1 nCoV-19ワクチン接種後の血栓性血小板減少症

Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jun 3;384(22):2092-2101】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2に対するワクチンは、COVID-19パンデミックと闘うための最も重要な対策である。EMA (欧州医薬品庁)は2020年12月～2021年3月に、無作為化盲検比較試験にもとづき4つのワクチン^Aを承認した。2021年4月7日時点で、EU(欧州連合)では8,200万回以上のワクチン接種が行われており、ドイツではワクチン接種者の約4分の1がChAdOx1 nCov-19ワクチン^Bの接種を受けた。2021年2月下旬から、ChAdOx1 nCov-19のワクチン接種後の患者に、血小板減少症を伴うまれな血栓事象数例が観察されている。

◇方法

ドイツとオーストリアでChAdOx1 nCov-19ワクチン接種後に血栓症または血小板減少症を発症した患者11人について、臨床上および検査値上の特性を評価した。PF4^C-ヘパリン複合体抗体を検出するためには標準的なELISA法を、血小板活性化抗体を検出するためにはPF4増強型血小板活性化試験を、さまざまな反応条件下で実施した。この検査対象は、ワクチン関連血栓症の調査用に採取された患者の血液検体であり、PF4-ヘパリン複合体抗体アッセイのスクリーニングでは28人が陽性であった。

◇結果

最初に対象とした患者11人のうち、9人が女性で、年齢中央値は36歳(範囲, 22～49歳)であった。ワクチン接種の5～16日後より、致死性の頭蓋内出血が生じた1人を除く患者全員に、1件以上の血栓イベントが発生した。1件以上の血栓イベントを呈した患者のうち、9人が大脳静脈血栓症、3人が内臓静脈血栓症、3人が肺塞栓症、4人がその他の血栓症であり、これらの患者のうち6人が死亡した。5人の患者が播種性血管内凝固を発症した。症状の発症前にヘパリンを投与されていた患者はいなかった。PF4-ヘパリン複合体抗体陽性であった28人の患者全員が、ヘパリンと無関係に、PF4の存在下での血小板活性化アッセイで陽性を示した。血小板活性化は、高濃度のヘパリン、Fc受容体阻害モノクローナル抗体、および免疫グロブリン(10 mg/mL)によって阻害された。PF4またはPF4-ヘパリンでアフィニティー精製した患者2人の抗体を用いた追加試験により、患者2人にPF4依存性の血小板活性化が確認された。

^A mRNA ベースの 2 つのワクチン BNT162b2 (Pfizer-BioNTech 社) と mRNA-1273 (Moderna 社)、およびアデノウイルスベクターワクチンの ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca 社) と Ad26. COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen 社)

^B SARS-CoV-2 のスパイクタンパク抗原をコード化する組換えアデノウイルスベクターワクチン

^C 血小板第 4 因子

◇考察

SARS-CoV-2ワクチンChAdOx1 nCov-19の接種から約1～2週間後に発症した中等度～重度の血小板減少症、およびまれな部位での血栓性合併症の臨床像から、重度のヘパリン起因性血小板減少症と臨床的に類似した疾患であることが示唆される。ヘパリン起因性血小板減少症は、カチオン性PF4とアニオン性ヘパリンとの多分子複合体を識別する血小板活性化抗体が引き起こす、よく知られた血栓性疾患である。しかし、ヘパリン起因性血小板減少症における通常の状態とは異なり、これらのワクチン接種者は、血栓症および血小板減少症の発生の原因となるようなヘパリンの投与を受けていなかった。

今回観察された抗体が、ワクチン接種の強い炎症刺激によって生じたPF4に対する自己抗体なのか、あるいはワクチンによって生じた抗体がPF4および血小板と交差反応したもののなのかについては、今後の研究が求められる。

今回の発見には、いくつかの重要な臨床的意味がある。第一に、一部の患者で脳や腹部などの通常ではみられない部位に静脈または動脈血栓症を発症し、それらがワクチン接種から約5～20日後に臨床的に明らかになることを、臨床医は認識すべきである。このような反応が血小板減少を伴う場合は、先行するCOVID-19ワクチン接種による有害事象の可能性もある。これまでのところ、この反応はChAdOx1 nCov-19ワクチンでのみ報告されており、このワクチンは、ドイツではワクチン接種者の約25%、オーストリアでは約30%に使用されている。

第二に、ヘパリン起因性血小板減少症の患者でPF4-ヘパリン複合体抗体を検出するELISAは広く利用可能であり、PF4に対する抗体に関連したワクチン接種後の血小板減少症や血栓症の可能性について患者の調査に用いることが可能である。ヘパリンへの直近の曝露歴のない患者でELISAの結果が強く陽性を示すことは、極めて異常であると言える。

第三に、今回、これらの抗体がPF4を認識すること、PF4の添加により血小板活性化アッセイでの検出性が大幅に増加することが示された。ワクチン接種後にPF4に対する血小板活性化抗体が形成されるという新しく見出された機序にもとづき、PF4依存型ELISAまたはPF4増強型血小板活性化アッセイを使用することで、ワクチン起因性の免疫性血栓性血小板減少症の確定診断が可能になると考えられる。これらのまれな血小板活性化抗体の検出は、症例の特定やChAdOx1 nCov-19および他のワクチンの将来的なリスク・ベネフィット評価に大いに関連すると考えられる。

最後に、ヘパリン起因性血小板減少症との混同を避けるため、本稿で述べてきたこの新規の疾患を「ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症^D(VITT)」と命名することを提案する。

◇結論

ChAdOx1 nCov-19によるワクチン接種は、PF4に対する血小板活性化抗体を介した免疫性血小板減少症をまれに発症させる可能性があり、これは、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)と臨床的に類似している。

^D vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L10

●ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後の血栓症の原因となる抗 PF4 抗体の産生

[Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination](#)

Scully M, Singh D, Lown R, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jun 10;384(23):2202-2211】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇方法

ChAdOx1 nCoV-19ワクチン(アストラゼネカ社)の初回接種から6~24日後に血栓症と血小板減少症を呈した患者23例の所見を報告する。本研究では、症例の臨床上および検査値上の特徴にもとづいて、根底にある新奇メカニズムを特定し、治療上の意義を考察した。

◇結果

血栓形成促進性疾患の既往のない患者22人が急性血小板減少症および血栓症、主に大脳静脈血栓症を呈し、1人の患者が孤発性の血小板減少症および出血傾向を呈した。すべての患者は、症状発現時にフィブリノーゲン値は低いかまたは正常で、d-ダイマー値は上昇していた。血栓性素因または引き金となる事象はみとめられなかった。血小板第4因子(PF4)に対する抗体検査で、患者21人が陽性(うち1人は偽陽性)、1人が陰性であった。これらの患者で観察された病態生理学的特徴にもとづき、血栓症状の進行リスクを考慮して血小板輸血による治療を避けるべきであり、これらの症状の初発時には、非ヘパリン抗凝固薬の投与と免疫グロブリン静注を検討することを推奨する。

◇結論

SARS-CoV-2に対するワクチン接種は、COVID-19パンデミックの制御にとって依然として重要である。ヘパリン使用に関連しない病的PF4依存性症候群が、ChAdOx1 nCoV-19ワクチンの接種後に発生する可能性がある。このまれな症候群の迅速な特定が、治療上非常に重要である。

Vol.19(2021) No.13(06/24)L11

- COVID-19ワクチン接種後のノルウェーの医療従事者における血小板減少症の有症率および抗PF4/ポリアニオン抗体保有率の特定を目的とした観察研究(短報)

[An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination \(BRIEF REPORT\)](#)

Sørvoll IH, Horvei KD, Ernstsens SL, et al.

【J Thromb Haemost. 2021 Apr 28】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇参加者, 方法

AZD1222の初回接種を受けてから間もない医療従事者492人をノルウェーの病院2施設で募集した。研究参加者は、血小板減少症の有無、および抗PF4/ポリアニオン抗体の有無(PF4/PVS IgG ELISA法で測定)についてスクリーニングを受けた。ワクチン接種後の副反応が登録された。

◇結果

大多数の参加者では血小板数は正常であり、ELISA法による検査結果は陰性であった。血小板活性化作用のない抗PF4/ポリアニオン抗体(OD \geq 0.4, 範囲[0.58~1.16])は6人のみで検出されたが、いずれも血小板数は正常であった。重篤な血小板減少症を呈した参加者はいなかった。

◇結論

AZD1222によるワクチン接種後のノルウェーの医療従事者において、血小板減少症の有症率とPF4/ポリアニオン複合体に対する抗体の保有率は、いずれも低いことが判明した。

Vol.19 (2021) No.13 (06/24) L12

- デンマークとノルウェーにおけるオックスフォード大/アストラゼネカ社ChAdOx1-Sワクチン接種後の動脈イベント、静脈血栓塞栓症、血小板減少症、および出血 — 集団ベースコホート研究

[Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study](#)

Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al.

【BMJ. 2021 May 5;373:n1114】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景・目的

デンマークおよびノルウェーにおいて、オックスフォード大/アストラゼネカ社製ワクチンChAdOx1-Sの接種後28日間の心血管イベントおよび血栓イベントの発生率を評価し、一般集団で観察された発生率と比較する。

◇試験デザインおよび参加者

デンマークとノルウェーの全国規模レジストリを用いた集団ベースコホート研究。2021年2月9日～3月11日にChAdOx1-Sワクチンの初回接種を受けた18～65歳の全国民を対象とした。デンマーク(2016～18年)およびノルウェー(2018～19年)の一般集団を比較対象コホートとした。

◇主要評価項目

ワクチン接種を受けた集団において接種後28日間の期間に動脈イベント、静脈血栓塞栓症、血小板減少症/凝固障害、および出血のため病院を受診した割合を、2カ国の一般集団における年齢・性別ごとの背景率にもとづいて想定される割合と比較した。

◇結果

ChAdOx1-Sの初回接種を受けたワクチン接種コホートは、デンマークで148,792人(中央値45歳, 80%が女性)、ノルウェーで132,472人(中央値44歳, 78%が女性)であった。ChAdOx1-Sの接種を受けた281,264人のうち、動脈イベントの標準化罹患比は0.97[95%信頼区間(CI)[0.77～1.20]]であった。静脈血栓塞栓症は、一般集団での発生率から30件と想定されたのに対し、ワクチン接種コホートでは59件観察され、標準化罹患比は1.97(95%CI[1.50～2.54])となり、ワクチン接種10万回あたり11件(95%CI[5.6～17.0])の超過イベント数に相当した。脳静脈血栓症は想定された発生率より高い割合で観察され、標準化罹患比は20.25(95%CI[8.14～41.73])で、ワクチン接種10万回あたり2.5件(95%CI[0.9～5.2])の超過イベント数となった。血小板減少症/凝固障害の標準化罹患比は1.52(95%CI[0.97～2.25])、出血の標準化罹患比は1.23(95%CI[0.97～1.55])であった。想定死亡数は44例であったのに対し、ワクチン接種コホートでの死亡数は15例であった。

◇結 論

ChAdOx1-Sの接種者では、大脳静脈血栓症を含む静脈血栓塞栓症の発生率が上昇した。他の安全性アウトカムについては、血小板減少症/凝固障害および出血の発生率がやや上昇した。これはワクチン接種者に対する監視が強化されたためと考えられるものの、概ね安心できる結果であった。しかしながら、静脈血栓塞栓症の絶対的リスクは小さく、今回の結果の解釈にあたり、ワクチンの有益な効果が証明されていること、各国の状況、および本研究結果を一般化する上での限界を考慮すべきである。

薬剤情報

◎COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])〔コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)、SARS-CoV-2 感染症予防ワクチン、抗ウイルスワクチン〕国内:特例承認済(2021/5/21) 海外:承認済{英国:緊急使用許可(2020/12/30)、欧州:条件付き承認(2021/01/29)、WHO:緊急使用承認(2021/2/15)}

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子