

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:2.2×10¹⁰ウイルス粒子、標準用量群:3.5~6.5×10¹⁰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、ChAdOx1nCoV-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キングされたが、ワクチン投与スタッフにはマスキングされなかった。

^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。

◇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COVID-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。