

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<sup>A</sup>に1:1で無作為に割り付けた。ChAdOx1 nCoV-19群の参加者は、 $5 \times 10^{10}$ 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)<sup>B</sup>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<sup>C</sup>COVID-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-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。

<sup>A</sup> 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。

<sup>B</sup> nucleic acid amplification test

<sup>C</sup> 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

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、割り付けがマスキ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<sup>D</sup>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。

---

<sup>D</sup> event of special interest