

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。イムノ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

^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。

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、ChAdOx1 nCoV-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。