

(抜粋・要約)

#### ◇背景

SARS-CoV-2感染によるCOVID-19のパンデミックを抑制するため、効果的なワクチンが喫緊に必要とされている。ワクチン候補のAd26.COV2.Sは、完全長安定型SARS-CoV-2スパイク(S)タンパク質をコードする遺伝子組換え複製欠損型アデノウイルス26(Ad26)ベクターワクチンである。本ワクチンは、Wuhan株の最初の臨床分離株(Wuhan 2019)をもとに製造された。Ad26ベクターベースのワクチンは、一般的に安全で、高い免疫原性を有する。本稿では、2つの年齢コホートの健康な成人を対象として、Ad26.COV2.Sの安全性、反応原性、および免疫原性を評価するための多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第I/IIa相臨床試験(COV1001)の中間解析結果を報告する。

#### ◇方法

##### ◇試験デザインおよび参加者

本試験は、18～55歳の成人および高齢者(65歳以上)を対象とし、Ad26.COV2.Sワクチン(低用量群:  $5 \times 10^{10}$  ウイルス粒子/mL, 高用量群:  $1 \times 10^{11}$  ウイルス粒子/mL)またはプラセボを単回投与または2回投与(56日間隔)するスケジュールで、2回投与する参加者は5つのワクチン接種群(1回目低用量/2回目低用量, 低用量/プラセボ, 高用量/高用量, 高用量/プラセボ, プラセボ/プラセボ)のいずれかに1:1:1:1:1の比率で無作為に割り付けた。本稿で報告するデータは、18～55歳では2回目の接種後、高齢者(65歳以上)では1回目の接種後に収集した。参加者および試験責任医師は、試験期間中、試験群の割り付けを知らされていなかった。

##### ◇主要評価項目および副次評価項目

主要評価項目は、各投与スケジュールの安全性および反応原性であった。安全性、反応原性、および免疫原性を評価するための追跡調査は、各コホートにおいてワクチン接種後のDay-7, Day-29, およびDay-71に実施された。非自発報告による有害事象<sup>A</sup>データ(ワクチン接種後7日間)、自発報告による有害事象<sup>B</sup>データ(ワクチン接種後29日間)、および重篤有害事象に関するデータ(各接種後から試験期間中)を収集した。副次評価項目は、SARS-CoV-2のSタンパク質に対する液性免疫および細胞性免疫であった。

#### ◇結果

##### ◇参加者

18～55歳のコホートには405人が登録され、そのうち402人がAd26.COV2.Sの初回接種および2回目の接種を受けた。高齢者(65歳以上)コホートには405人が登録され、そのうち403人がAd26.COV2.Sの初回接種を受けた(2回目の接種後に得られたデータは解析中である)。ベースライン時にSARS-CoV-2 S特異的抗体について

<sup>A</sup> solicited adverse event

<sup>B</sup> unsolicited adverse event

血清学的陽性であった参加者の割合は、18～55歳コホートで2%、65歳以上コホートでは1%であった。参加者のベースライン特性は、各群で概ね同様であった。

#### ◇ワクチンの安全性および反応原性

参加者805人への初回および2回目のワクチン接種後、非自発的報告による有害事象で最も多かったのは、倦怠感、頭痛、筋肉痛、および注射部位疼痛であった。最も高頻度でみられた全身性の有害事象は、発熱であった。全身性の有害事象は、65歳以上コホートでは18～55歳コホートより少なく、低用量群では高用量群より少なかった。2回目の接種後の方が反応原性は低かった。有害事象のために試験を中止した参加者はいなかった。重篤有害事象は5例発生したが、うち4例は試験責任医師によりワクチンとの関連なしと判断され、1例(発熱)のみがワクチン関連と判断された。

#### ◇免疫原性およびセロコンバージョン

野生型ウイルスに対する中和抗体価は、ワクチンの用量や年齢コホートにかかわらず、ワクチン初回接種後のDay-29に参加者の90%以上で検出され〔幾何平均抗体価(GMT)212～354〕、18～55歳コホートではさらに上昇してDay-57には96%に達した(GMT 288～488)。抗体価は、少なくともDay-71まで安定していた。2回目の接種で抗体価は2.6～2.9倍上昇した(GMT 827～1266)。スパイク結合抗体反応についても、中和抗体反応と同様であった。

#### ◇S特異的T細胞応答

S特異的なCD4<sup>+</sup> Th1, CD4<sup>+</sup> Th2細胞, CD8<sup>+</sup> T細胞におけるワクチン誘発応答を、ベースライン時と初回接種後Day-15に参加者のサブグループで評価した。Sペプチドに対するTh1応答は、Day-15に18～55歳コホートの76～83%、65歳以上コホートの60～67%で検出された。測定可能なTh1またはTh2応答を示したすべての参加者で、Th1:Th2比が1を大きく上回っており、ワクチンによりTh1優位な免疫応答が誘発されることを示していた。S特異的CD8<sup>+</sup> T細胞応答は全体的に堅牢であったが、65歳以上コホートでの細胞応答は低かった。

#### ◇考察

初回接種後、高用量ワクチン接種群で非自発的報告による全身性有害事象の発生率が高い傾向がみとめられ、高年齢群では、グレード3の有害事象の発生が明らかに低い傾向がみとめられた。局所性および全身性の反応は接種当日または翌日に発生し、概ね24時間以内に消失した。全身性の反応は解熱薬に非常によく反応したが、予防的使用の必要性はみとめられなかった。18歳～55歳コホートにおいて、2回目の接種後でのグレード3の全身性有害事象(非自発的報告による)の発生率は、低用量群、高用量群ともに、1回目の接種後よりはるかに低かった。これは、mRNAベースのワクチンについての観察結果(2回目の接種でより強い反応原性が引き起こされる)とは対照的である。

#### ◇結論

第 I/IIa 相試験の中間解析の結果、Ad26.COV2.S は、若年層および高齢層のいずれにおいても安全性および免疫原性が示された。この結果から、低用量(5×10<sup>10</sup>ウイルス粒子)Ad26.COV2.Sの単回投与または2回投与の有効性を評価する第 III 相試験の実施が支持される。