

B.1.351 変異株に対する NVX-CoV2373 COVID-19 ワクチンの有効性

Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant

Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al.

【N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1899-1909】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

ワクチン接種は、COVID-19パンデミック制御戦略の要となっている。現在のワクチンは、プロトタイプ株(武漢株)をベースとし、主にSARS-CoV-2のスパイクタンパク質を標的としている。mRNAワクチン(BNT162b2およびmRNA-1273)は、COVID-19(重症度を問わず)の予防において94~95%の有効性を示しており、一方、ベクターベースワクチンの中等症~重症COVID-19の予防における有効性は、ChAdOx1 nCoV-19(英アストラゼネカ)が70%、Gam-COVID-Vac(露ガマレヤ研究所)が92%、Ad26.COV2.S(ヤンセン)が67%と報告されている。NVX-CoV2373 COVID-19ワクチン(ノババックス)は、バキュロウイルス発現系を用いて作製した完全長SARS-CoV-2三量体スパイク糖タンパク質(プロトタイプWuhan-Hu-1配列)を抗原とする組換えSARS-CoV-2ナノ粒子ワクチンである。B.1.1.7(英国型)^A、P1(ブラジル型)^B、B.1.351(N501Y.V2)(南アフリカ型)^Cなどの新規変異株に関する最近の報告から、ウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)およびN末端ドメイン(NTD)の重要な抗原決定部位に変異が生じていることが確認されている。そこで、B.1.351変異ウイルスが流行中の南アフリカでNVX-CoV2373の無作為化観察者盲検プラセボ対照第IIa/b相試験を実施した。

◇方法

◇試験デザイン、参加者、試験手順

2020年8月17日~11月25日に、南アフリカの16施設で、HIV陰性の健康な成人(18~84歳)、または医学的に安定したHIV陽性の成人(18歳~64歳)を登録した^D。試験登録時に抗スパイクIgG抗体を測定してベースライン時のSARS-CoV-2血清状態を判定し、ワクチン有効性解析の一助とした。

参加者は、NVX-CoV2373ワクチン(組換えスパイクタンパク質5 µg+Matrix-M1アジュバント50 µg)またはプラセボを2回投与する群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けられた。

◇主要エンドポイント

主要エンドポイントは、ワクチンの安全性および有効性とした。安全性のエンドポイントは、35日目までのすべての自発報告による有害事象^E(受診を要した事象、重篤な事象、注目すべき事象^Fを含む)、および各ワクチン接種後7日間に発生した局所および全身性の非自発報告による有害事象(反応原性を記録した日誌により評価)とした。有効性のエンドポイントは、SARS-CoV-2感染歴のない参加者における2回目接種後7日以上経過した時点(すなわち28日目以降)での症候性(軽症、中等症、または重症)COVID-19の発症確定とした。安全性の追跡調

^A アルファ株(WHOの命名法による)

^B ガンマ株(WHOの命名法による)

^C ベータ株(WHOの命名法による)

^D 主な除外基準は、妊娠、長期の免疫抑制治療、自己免疫疾患または免疫不全疾患(医学的に安定したHIV感染症を除く)、COVID-19確定または疑いの既往、ワクチンまたはプラセボの初回投与前5日以内にスクリーニングの一環として実施された核酸増幅検査(NAAT)でSARS-CoV-2感染確定などであった。

^E unsolicited adverse event

^F adverse event of special interest

査は12カ月目まで継続した。有効性の調査は、8日目から12カ月間、COVID-19が疑われる症状について、積極的サーベイランス(試験施設から参加者への2週間ごとの電話連絡)および受動的サーベイランス(参加者から試験施設への随時の電話連絡)を行った。

◇統計解析

安全性解析には、少なくとも1回のNVX-CoV2373またはプラセボ接種を受けたすべての参加者を含めた。

有効性解析の対象集団は、ベースライン時にSARS-CoV-2陰性で、割り付けられたNVX-CoV2373またはプラセボの2回接種を受け、2回目の接種から7日以内(すなわち28日目以前)にSARS-CoV-2感染のエビデンスがなく、有効性の主要アウトカムに影響を与えるような重大なプロトコル違反がなかった参加者とし、per-protocol解析を行った。

ワクチンの有効性(%)は、 $(1-RR) \times 100$ と定義した(RRは、ワクチン接種群のプラセボ群に対するCOVID-19発症の相対リスク)。

◇結果

◇参加者

スクリーニングを受けた参加者6324人のうち、4387人が少なくとも1回のNVX-CoV2373またはプラセボの接種を受け(ワクチン群:2199人、プラセボ群:2188人)、4332人が2回接種を受けた。人口統計学的特性とベースライン特性は、両群でバランスが取れていた。全参加者の平均年齢は32.0歳、65～84歳の参加者が各群の4.2%を占めていた。参加者の約57%が男性で、ほとんどがアフリカ系黒人(95.3%)であった。参加者の20%は肥満、5.6%は高血圧、1.6%が2型糖尿病を有していた。参加者の約30%は、ベースライン時に抗スパイクIgG抗体検査で血清陽性であった。

◇有効性

ベースライン時に抗スパイクIgG抗体陰性であった2684人(94%がHIV陰性、6%がHIV陽性)のうち、ワクチン接種群の15人とプラセボ群の29人に主に軽症～中等症の^GCOVID-19が発症した[ワクチン有効性49.4%(95%信頼区間(CI)[6.1～72.8])^H。HIV陰性かつベースライン時に血清陰性の参加者でのワクチン有効性は60.1%(95%CI[19.9～80.1])、ベースライン時に血清陽性であった参加者では52.2%(95%CI[–24.8～81.7])であった。ベースライン時にHIV陽性かつ血清陰性であった参加者では、ワクチン群76人中4人、プラセボ群72人中2人に症候性COVID-19が観察され、ベースライン時にHIV陽性で血清陽性を示した参加者では、COVID-19の症例はみられなかった^I。

ベースライン時に血清陰性で、症候性COVID-19を発症した44例のうち、41例(93%)でウイルス株の配列決定が行われ、そのうち38例(93%)でB.1.351変異株が確認された。事後解析でのB.1.351変異株に対するワクチン有効性は、HIV陰性者(ワクチン群11人、プラセボ群22人)で51.0%(95%CI[–0.6～76.2])、HIV陰性者14人とHIV陽性者24人を合わせた集団では43.0%(95%CI[–9.8～70.4])であった。

◇安全性

局所性および全身性の有害事象(非自発報告)は、主に軽度～中等度で一過性であり、プラセボ群よりワクチン群で多くみられた。非自発報告で最も多かった局所性の有害事象は注射部位疼痛であり、全身性有害事象は、頭痛、筋肉痛、倦怠感であった。

^G プラセボ群に重症例が1例あり。

^H この結果により、第IIb相試験の主要解析における有効性基準を達成した。

^I 本試験の参加者のうちHIV陽性者は少数であり、有効性を評価する検出力は不十分であった。

◇考 察

本試験では、プラセボ接種者に関する追跡調査から、プロトタイプ(B.1.351出現以前に流行した第一波)に類似したウイルスへの感染歴があっても、B.1.351変異株への感染リスクは低下しないと思われる。この結果は予備的なものであるが、パンデミックのモデリング、抑制戦略、ワクチンの開発・展開の取り組みにおいて公衆衛生上の意味があると考えられる。今回の観察結果から、プロトタイプ配列のNVX-CoV2373ワクチンを接種することで、免疫逃避型変異株に対してある程度の交差防御能が得られることが示唆される。

本試験にはいくつかの限界がある。有効性の結果は予備的なものであり(追跡期間の中央値は初回接種後66日, 2回目接種後45日), その対象は主要エンドポイントと主要エンドポイントのサブグループ解析, およびB.1.351変異株シーケンシング・データの事後解析に限られていた。HIV陽性コホートは試験集団に比して人数が少ないため, 自然免疫とワクチン有効性に関する結果を解釈する際には注意が必要である。重症COVID-19に対するワクチンの有効性については未だ報告するまでに至っていない。追加の追跡調査により, プロトタイプに類似したウイルスに対して自然獲得された免疫が, 変異ウイルスによる感染症の重症度を左右するかどうか明らかになる可能性がある。

本研究で, B.1.351変異株を主流とするパンデミックにおいて, プロトタイプの遺伝子配列にもとづいて作製されたNVX-CoV2373ワクチンが有効であり, 注目すべき交差防御能が誘導されることが示された。

◇結 論

NVX-CoV2373 ワクチンは COVID-19 の予防に有効であり, HIV 陰性の参加者ではより高いワクチン有効性がみとめられた。感染の多くは B.1.351 変異株によるものであった。