

(抜粋・要約)

SARS-CoV-2ワクチンのBNT162b2およびmRNA-1273の標準的な接種間隔は、それぞれ21日、28日である。ChAdOx1アデノウイルスワクチン、およびその他の非増殖型ワクチンでは、接種間隔の延長により効果が高まることがデータから示唆されているが、mRNAワクチンに関してはほとんどデータがない。本研究では、mRNAワクチンの接種間隔を延長した場合の免疫原性を調査・検討した。

◇方 法

2021年1月25日～7月14日にカナダ人のパラメディックから被験者を募集し、書面による同意を得た上で、コホート研究^Aを実施した。血液検体を登録時において、または1回目接種から170～190日後に提出し、かつmRNAワクチンの2回接種を受けた参加者を本研究の解析に組み入れた。COVID-19の感染記録のある参加者は除外した。

ワクチン接種間隔、およびワクチン接種と研究登録とのタイミングにばらつきがみられたことから、ワクチン接種間隔が異なる参加者を選択し、採血のタイミングを変えて2回別個に調査を行った。

1回目の調査では、2回目接種後にほぼ同じ期間において採取した検体の抗体レベルを比較した。接種間隔が短い(28日以下)群 vs 中程度(42～49日)の群の比較では、ワクチンの種類、参加者の年齢、性別、および併存疾患によりマッチングし、2回目接種から検体採取までの期間がほぼ同じという条件で、各群から30検体(登録時に採取)を選択した。

2回目の調査では、1回目接種から標準的な期間(170～190日)において採取した検体の抗体レベルを比較した。接種間隔が短い(36日以下)群と長い(100～120日)群を比較するため、同様にワクチンや参加者の特性についてマッチングし、各群から30検体を選択した。

主要評価項目は、Wuhan株の生ウイルスに対する中和抗体価の逆数とした。副次評価項目は、マルチプレックスアッセイで測定したスパイクタンパク質および受容体結合ドメイン(RBD)に対するIgG抗体、モノプレックスアッセイで測定したスパイクタンパク質に対する抗体、およびWuhan、アルファ、ベータ、デルタ、ガンマの各変異株由来のRBDへのACE-2結合阻害活性とした。

これらの評価項目は、マッチングした2群間におけるウィルコクソン符号順位検定による幾何平均〔幾何SD (GSD)〕の比較として報告した。両側 p 値で <0.05 を統計的有意とみなした。

◇結 果

1回目の調査では、接種間隔の短い群(範囲:18～28日)の平均年齢は39歳(女性43%)で、接種したワクチンは70%がBNT162b2、30%がmRNA-1273であった。接種間隔が中程度の群(範囲:42～49日)の平均年齢は41

^A “COVID-19 Occupational Risks, Seroprevalence and Immunity among Paramedics in Canada” 「カナダのパラメディックにおけるCOVID-19の業務上リスク、血清陽性率、および免疫」

歳(女性47%), 接種したワクチンは60%がBNT162b2, 40%がmRNA-1273であった。2回目接種からの経過期間〔平均値によるマッチングで56日(SD:26)〕を揃えて免疫原性を比較した結果, ウイルス中和抗体価の幾何平均は, 接種間隔の短い群で54.6(GSD:3.0) vs 中程度の群で230.8(GSD:2.0)であった($p<0.001$)。

モノプレックスアッセイで測定したスパイク抗体濃度は, 接種間隔の短い群で1697 U/mL(GSD:1.7) vs 中程度の群で2476 U/mL(GSD:1.0) ($p<0.001$)であった。ベータ変異株に対するACE-2阻害率は, 接種間隔の短い群で11.2 U/mL(GSD:1.6) vs 中程度の群で14.7 U/mL(GSD:1.8)であった($p=0.04$)。Wuhan, アルファ, およびガンマの各変異株間の比較は, 統計的に有意ではなかった。

2回目の調査では, 平均年齢は41歳(女性60%)で, 接種間隔の短い群(範囲:21~36日)と長い群(範囲:102~118日)のいずれも, 接種したワクチンは87%がBNT162b2, 13%がmRNA-1273であった。1回目接種からの経過日数〔接種間隔の短い群で平均179日(SD:4.0), 長い群で平均180日(SD:5.7)〕を揃えて免疫原性を比較した結果, ウイルス中和抗体価の幾何平均は, 接種間隔の短い群で41.8(GSD:2.8) vs 長い群で302.3(GSD:2.4)であった($p<0.001$)。

モノプレックスアッセイを用いて測定したスパイク抗体の幾何平均は, 接種間隔の短い群で928.4 U/mL(GSD:2.1) vs 長い群で1154 U/mL(GSD:5.0; $p=0.002$)であった。ACE-2阻害活性の幾何平均は, アルファ変異株に対しては短い群で7.7 U/mL(GSD:1.7) vs 長い群で22.8 U/mL(GSD:2.3; $p<0.001$), ベータ変異株に対しては5.4 U/mL(GSD:3.1) vs 15.5 U/mL(GSD:2.0; $p<0.001$), ガンマ変異株に対しては4.9 U/mL(GSD:1.5) vs 14.3 U/mL(GSD:2.1; いずれも $p<0.001$)であった。

◇考 察

mRNAワクチン接種間隔の長い群で高い免疫原性が示されたが, これは1回目接種から採血まで, および2回目接種から採血までの期間を揃えて測定した場合で一貫していた。これらのデータから, 接種間隔の延長は特にデルタ変異株に関して利点があると考えられる。

2回目接種を遅らせる戦略により, ワクチン供給量が限られていた状況で, より多くの国民により迅速に部分的防御を付与することができた。モデリング研究から, 2回目接種遅延が長期的なワクチンの有効性にベネフィットをもたらす可能性を考慮に入れなかったとしても, 1回目接種後の部分的防御を考慮すれば, 2回目接種遅延により全体的な死亡率が低下することが推定されている。しかしながら, それと引き換えに, 1回目接種後の個々の免疫防御が低いことは, リスクのある集団において, あるいはCOVID-19蔓延状態においては, 望ましくないと考えられる。

本研究の限界として, 無作為化していないこと, 小規模であったこと, 中年成人を中心としたことがある。抗体による中和は疾患からの防御と相関するが, ワクチン接種間隔を延長することで, ワクチンによる防御免疫がより長期に維持されるか否かは, 研究により検証すべきである。