

英国におけるリアルワールドの ワクチン（BNT162b2） 有効性評価

- 英国公衆衛生庁（PHE）による検査データを利用した **症例対照研究（test-negative design）の査読前（プレプリント）論文**
- 英国では**12週まで接種間隔を延長してもよい**とされているため、接種間隔による有効性の比較が可能となる
- 10/26-2/21に有症状（発熱、咳嗽、または嗅覚味覚障害）で検査を受けた**80歳以上**を対象とした
- ワクチン接種歴**は全国ワクチン接種レジストリデータを使用し、検査結果と個人レベルでリンクさせた
- 年齢、期間、性別、地域、人種、高齢者福祉施設に居住しているか、index of multiple deprivation (IMD) で調整したところ、**1回のみ接種群において1回目接種から28-34日後の有効性は59% (95%CI 0.46-0.68)、2回接種群において2回目接種から7-13日後の有効性は79% (95%CI 0.68-0.86)**であった
- 観察研究であり、様々なバイアスを考慮する必要**がある。

Table 2: Adjusted odds ratios for confirmed case by interval after vaccination for BNT162b2, vaccinations administered prior to 4th January 2021, age >=80 years

Interval after dose (days)	Vaccinated prior to 4th Jan					
	controls	cases	OR (95% CI)	aOR (95% CI)	OR vs day 4-9	
unvaccinated	15,718	8,988	base	base		
dose 1	d1:0-3	277	167	1.17 (0.96-1.42)	1.22 (1.00-1.48)	
	d1:4-6	241	179	1.26 (1.03-1.54)	1.28 (1.05-1.56)	
	d1:7-9	252	257	1.47 (1.23-1.76)	1.48 (1.23-1.77)	
	d1:10-13	361	284	1.12 (0.95-1.31)	1.13 (0.96-1.33)	0.82 (0.67-1.01)
	d1:14-20	462	336	1.03 (0.89-1.19)	1.06 (0.92-1.23)	0.77 (0.63-0.94)
	d1:21-27	288	118	0.60 (0.48-0.75)	0.64 (0.51-0.79)	0.46 (0.35-0.60)
	d1:28-34	290	72	0.40 (0.30-0.52)	0.41 (0.32-0.54)	0.30 (0.22-0.41)
	d1:35-41	274	65	0.45 (0.34-0.60)	0.49 (0.37-0.66)	0.36 (0.26-0.49)
	d1:42+	396	59	0.34 (0.25-0.47)	0.39 (0.29-0.55)	0.28 (0.20-0.40)
dose 2	d2:0-3	116	45	0.55 (0.39-0.77)	0.59 (0.41-0.83)	0.42 (0.29-0.62)
	d2:4-6	80	30	0.52 (0.34-0.80)	0.57 (0.37-0.88)	0.41 (0.26-0.65)
	d2:7-13	201	28	0.20 (0.13-0.29)	0.21 (0.14-0.32)	0.15 (0.10-0.23)
	d2:14+	634	41	0.13 (0.09-0.18)	0.15 (0.11-0.21)	0.11 (0.07-0.15)

d1= interval after dose 1, d2= interval after dose 2. OR: odds ratios period adjusted by week of onset. aOR: odds ratios adjusted for age, period, sex, region, ethnicity, care home, imd quintile

index of multiple deprivation :
貧困などの複合的剥奪指標

Bernal et al. (2021)

ファイザー社新型コロナワクチン接種間隔延長に関する諸外国の推奨

諸外国・機関ではファイザー社新型コロナワクチンの接種間隔について下記のようなガイダンスが示されている

機関・国名	ガイダンス 発出時期	接種 スケジュール	接種間隔の延長に関する考え方・根拠	接種間隔の 延長範囲
WHO *1	2021/01/08	2回接種 21-28日間隔	暫定的ガイダンス。多くの国が限られたワクチン供給と高い疾病負荷に直面しており、いくつかの国では初回接種率上昇のため2回目接種の延期を考慮。初回接種後14-21日の予防効果は89%に及んだことに基づく。治験では2回の接種間隔は19-42日で実施。中和抗体反応は初回接種後は緩やかで、2回接種後に大幅増加	～42日間 (6週間)
EU諸国*2	実施状況のまとめ 2021/02/01	2回接種 21日間隔	2021/01/28時点でのEMAの推奨は3週間間隔での接種。治験では1回目接種後10-14日後以降、および2回目接種前の時点での有効性が明らかであったことから、一部の国で被接種者数を最大化するために、2回目の投与の延期を検討。治験での接種間隔は19-42日（93.1%は19-23日の間に接種）。EU各国では2か国が延長を決定し、アイルランドは28日間まで、オランダは42日間まで。	延長を決めた国で は最大42日間
英国 *3 [JCVI : ワクチンと予防接種に 関する合同委員会]	2021/01/26	2回接種 21日間隔	初回接種15-21日目の症候性COVID-19予防の有効性が89%（95%CI 52-97%）との推定から、モデルでは最初に広く1回接種することで、少数に2回接種を行うよりもより多くの入院や死亡が予防可能と示唆された。長期有効性維持のために2回接種は重要。ファイザー社、アストラゼネカ社のワクチンともに接種間隔は最大12週間を推奨。	～12週間
米国CDC *4	2021/03/05	2回接種 21日間隔	2回目接種は可能な限り推奨期間：3週間に近い間隔で接種すべき（短縮はしない）。やむを得ず接種間隔があく場合は42日以内に接種。さらに期間をあけて接種したmRNAワクチンの効果についてのデータは現時点で限定的	～42日間 (6週間)
カナダ *5 [NACI : 国の予防接種 諮問機関]	2021/03/03	2回接種 21日間隔	ワクチン供給が限られる状況下で2回の接種間隔を4か月まで延長；新規 population-based データに加え、専門家意見、公平性、倫理、入手可能性、実現可能性、免疫学的なワクチンの原則、公衆衛生の原則、および世界的な大流行の状況における重篤な疾患のリスク軽減の視点に基づく。引き続き有効性を監視し防御効果低下の懸念が生じた場合は必要に応じて改訂。	～4か月

<参考文献> *1 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338484>

*2 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00085-4), <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-of-COVID-19-vaccination-strategies-deployment-plans-in-the-EU-EEA.pdf>

*3 <https://www.gov.uk/government/publications/prioritising-the-first-covid-19-vaccine-dose-jcvi-statement/optimising-the-covid-19-vaccination-programme-for-maximum-short-term-impact>

*4 <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

*5 <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/rapid-response-extended-dose-intervals-covid-19-vaccines-early-rollout-population-protection.html>

WHO : Interim recommendations for use of the Pfizer– BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing Interim guidance 8 January 2021

- Administration (推奨スケジュール)
 - 2回接種 (30 µg、各0.3 mL) 、三角筋に筋肉内接種
 - **接種間隔の推奨は、21～28日間**
 - 2回目接種が1回目から21日以内に誤って接種されても、再接種の必要はない
 - 2回目接種が遅れた場合は、できるだけ早く投与する
- Considerations for deferring the second dose (2回目接種を延期する場合の考慮事項)
 - 多くの国がワクチン供給量の制限と高い疾病負荷
 - 一部の国では、初回接種の接種率を増やすために2回目接種を遅らせることを検討
 - ワクチンの**有効性は初回接種後12日目から始まり、14～21日目には89%**
 - 1回接種の長期有効性に関するデータはない
 - **2回目接種のタイミングは、19～42日の範囲。**
 - **中和抗体反応は、初回接種後は緩やかであり、2回接種後に大幅増加**
 - 利用可能な臨床試験データに基づいて、**WHOが推奨する接種間隔は、最大42日 (6週間) まで延長可能**

EU/EEA・the European Medicines Agency (EMA) :

The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines

(Lancet. 2021; 397: 355-357, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00085-4))

Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA

(<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-of-COVID-19-vaccination-strategies-deployment-plans-in-the-EU-EEA.pdf>)

Comirnaty : EPAR - Product Information (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)

- **ファイザー社製ワクチンの治験では初回接種後10-14日から、21日以降2回目接種前の有効性は明らかであった。(治験での接種間隔の範囲は19-42日間)。**
- **この知見に基づき、いくつかの公衆衛生当局は、初回接種を受けた人の数を最大化するために、2回目の接種時期を遅らせることを検討している。**
- **現時点(2021年1月現在)では治験で実施された接種間隔を超えた場合の予防効果の持続を確実に示す臨床データはない。**
- **また、初回接種で誘導される中和抗体価のレベルは低く、2回目接種を遅らせることで予防効果が減弱する可能性とワクチンの予防効果をすり抜ける変異株SARS-CoV-2がすぐに出現してくる可能性がある。**
- **EU各国でも接種間隔の延長について検討がなされ、ECDCによる2021年1月28日までのデータのまとめによると、14か国は延長せず、2か国は延長、1か国は延長予定、6か国で検討継続。**
- **延長を決定した国における接種間隔は、アイルランドでは~28日間、オランダでは~42日間。**

米国CDC : (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>)
Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States

- ・ **推奨事項**

- ・ **2回目接種は可能な限り推奨期間（Pfizer-BioNTech社製では3週間）に近い間隔で接種すべき**
- ・ **短縮はしない。ただし、猶予期間とした期間より4日早まってしまった場合は有効と考える。**
- ・ **やむを得ず接種間隔があく場合は6週間（42日間）までに接種。**
- ・ **現時点では、それ以上に期間をあけた場合のmRNAワクチンの効果についてのデータは限定的**

英国： (<https://www.gov.uk/government/publications/prioritising-the-first-covid-19-vaccine-dose-jcvi-statement/optimising-the-covid-19-vaccination-programme-for-maximum-short-term-impact>)

Independent report

Optimising the COVID-19 vaccination programme for maximum short-term impact

_Updated 26 January 2021 (主にPfizer-BioNTech社製のワクチンに関する記載を抜粋)

・推奨事項

- ・ **英国 ワクチンと予防接種に関する合同委員会 (JCVI) は、公衆衛生上の効果を短期間でより大きく、予防するCOVID-19による死亡を減らすため、初期に初回接種を優先してワクチンを届けることを推奨する。**

背景として、

- ・ 2020年12月現在、COVID-19患者数の急増の状況にあり、COVID-19により重篤となりうる人々を守るためにワクチンの迅速に届けることが求められている。
- ・ 公表データから、Pfizer-BioNTech社製のワクチンの1回目接種10日目以降の有効性は高く、接種15-21日における症候性COVID-19の予防効果は89% (95%CI : 52-97%) と推定。
- ・ 初期に1回接種を多くの人に実施する方が、少数に2回接種を実施するよりも、死亡、入院をより多く予防できることがモデルにより示唆された。
- ・ **2回目の接種は長期的に予防効果を維持するために依然重要である。現在得られているデータおよび他の多くのワクチンでのエビデンスに基づき、2回接種の間隔は最大12週間を推奨する。**

Government of Canada (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/rapid-response-extended-dose-intervals-covid-19-vaccines-early-rollout-population-protection.html>)

NACI rapid response: Extended dose intervals for COVID-19 vaccines to optimize early vaccine rollout and population protection in Canada

• 推奨事項

- 予防接種に関する全国諮問委員会（NACI）は、限られたCOVID-19ワクチン供給状況においては、**COVID-19ワクチンの2回目接種を初回接種から4か月後まで延長する。**
- この推奨は、emerging population-based データに加えて、専門家の意見と、公平性、倫理、アクセス可能性、実現可能性、免疫学的なワクチンの原則、公衆衛生の原則、および世界的大流行の状況において、**重篤な疾患のリスクを軽減するという視点に基づいている。**
- 現時点のエビデンスからは、**高齢者を含めて、初回接種後数週間の発症および入院に対する高いワクチン有効性が示されている**
- この推奨事項は、**現在カナダでの使用が許可されているすべてのCOVID-19ワクチンに適用される**
- 初回接種の有効性は綿密に監視され、2回目接種を延期する決定は、監視と有効性のデータおよびこれらを実施した後の研究デザインに基づいて継続的に評価される
- **懸念される変異株に対する有効性も綿密に監視され、推奨事項の改訂が必要になるかもしれない**