

**Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa : final results of a phase 3, individually randomized, controlled trial**

**LANCET**

**MSGR 2015.11.30**

**研修医 2年目 深沢 正成**

# 背景

- RTS,S/AS01ワクチンの18ヶ月間のフォローアップにおける有効性と安全性については以前に検証されている。
- 今回は同じ第Ⅲ相試験のなかでブースター投与の有効性を含む最終結果を報告した。

# 方法

- 対象

- サハラ以南アフリカのマラリア流行地域7ヶ国・11施設

- 生後6-12週の乳児 (**Infants**) : 6537人

- 5-17ヶ月の乳幼児 (**Children**) : 8922人

# 方法

ランダム化し1:1:1で以下の3群に割り当て

①0,1,2ヶ月目にRTS,S/AS01ワクチン。20ヶ月目にRTS,S/AS01ワクチンブースト(**R3R群**)

②0,1,2ヶ月目にRTS,S/AS01ワクチン。20ヶ月目に髄膜炎菌ワクチン追加接種(**R3C群**)

③0,1,2ヶ月に髄膜炎菌ワクチン。20ヶ月目に髄膜炎菌ワクチン追加接種(**C3C群**)

[③にてChildrenは狂犬病ワクチンを追加接種]

# 方法

## 【参加者 (Infants)】

- 7200人がEntry
- ITT population: 6537人
- Per-protocol population: 5997人 → 追跡率92%

## 【参加者 (Children)】

- 10267人がEntry
- ITT population: 8922人
- Per-protocol population: 6918人  
→ 追跡率78%

# 方法

- 追跡期間の中央値
  - Infants : 38ヶ月
  - Children : 48ヶ月
- 試験期間中も現行の予防策は継続(約80%で殺虫剤処理した蚊帳を使用)

# マラリア発症の定義

## 【臨床的マラリア】

血液中のマラリア原虫5000/mm<sup>3</sup>以上かつ  
37.5°C以上の発熱を伴うとき、  
もしくは重症マラリアの基準を満たしたとき。

# マラリア発症の定義

## 【重症マラリア】

血液中のマラリア原虫  
5000/mm<sup>3</sup>以上かつ、  
右の症状にあてはまり  
併存症を除外できたとき。

AND one or more marker of disease severity:

- Prostration
- Respiratory distress
- Blantyre score  $\leq 2$
- Seizures 2 or more
- Hypoglycaemia  $< 2.2$  mmol/L
- Acidosis: base excess  $\leq -10.0$  mmol/L
- Lactate  $\geq 5.0$  mmol/L
- Anaemia  $< 50$  g/L

AND without diagnosis of a co-morbidity:

- Radiographically proven pneumonia
- Meningitis on CSF examination
- Positive blood culture
- Gastroenteritis with dehydration

# 結果

## 追跡期間中の全死亡率

### -Infants

- **158/8922人 (1.8% 95%CI 1.5-2.1%)**

### -Children

- **148/6537人 (2.3% 1.9-2.7%)**

# 臨床的マラリアに対する有効性

- 全期間でのVE (Vaccine Efficacy) [Children]は
  - R3R群で36.3% (95%CI 31.8 to 40.5 p値 <0.0001)
  - R3C群で28.3% (23.3 to 32.9 <0.0001)
- 33ヶ月-終了時でのVEは
  - R3R群で12.3% (3.6 to 20.1 0.0062)
  - R3C群で2.9% (-6.4 to 11.4 0.53)

# 臨床的マラリアに対する有効性

- 全期間でのVE (Vaccine Efficacy) [Infants]は
    - R3R群で25.9% (95%CI 19.9 to 31.5 p値 <0.0001)
    - R3C群で18.3% (11.7 to 24.4 <0.0001)
  - 33ヶ月-終了時でのVEは
    - R3R群で10.5% (0.2 to 19.7 0.046)
    - R3C群で4.4% (-6.7 to 14.3 0.42)
- ブースターあるほうが効果の減衰が少ない。
- Childrenのほうが有効性は高い。

# 臨床的マラリアに対する有効性

- R3RとR3Cの間でブースターを追加したことによる有効性の変化は

## 【Children】

- Incremental Efficacy = 25.6% (18.2 to 32.3 <0.0001)

## 【Infants】

- Incremental Efficacy = 22.3% (14.0 to 29.8 <0.0001)

〔ブースター投与から12ヶ月間(21-32ヶ月まで)〕

# 重症マラリアに対する有用性

全期間で少なくとも1回は重症マラリアに感染  
(Children)

- R3R: 116/2976 (3.89%)
- R3C: 169/2972 (5.69%)
- C3C: 171/2974 (5.75%)

全期間でのC3Cに対するVE (Children)

- R3R: VE = 32.2% (95%CI 13.7 to 46.9 p値 0.0009)
- R3C: VE = 1.1% (-23.0 to 20.5 0.96)

# 重症マラリアに対する有用性

少なくとも1回は重症マラリアに感染 (Infants)

- R3R: 96/2180 (4.4%)
- R3C: 104/2178 (4.76%)
- C3C: 116/2179 (5.32%)

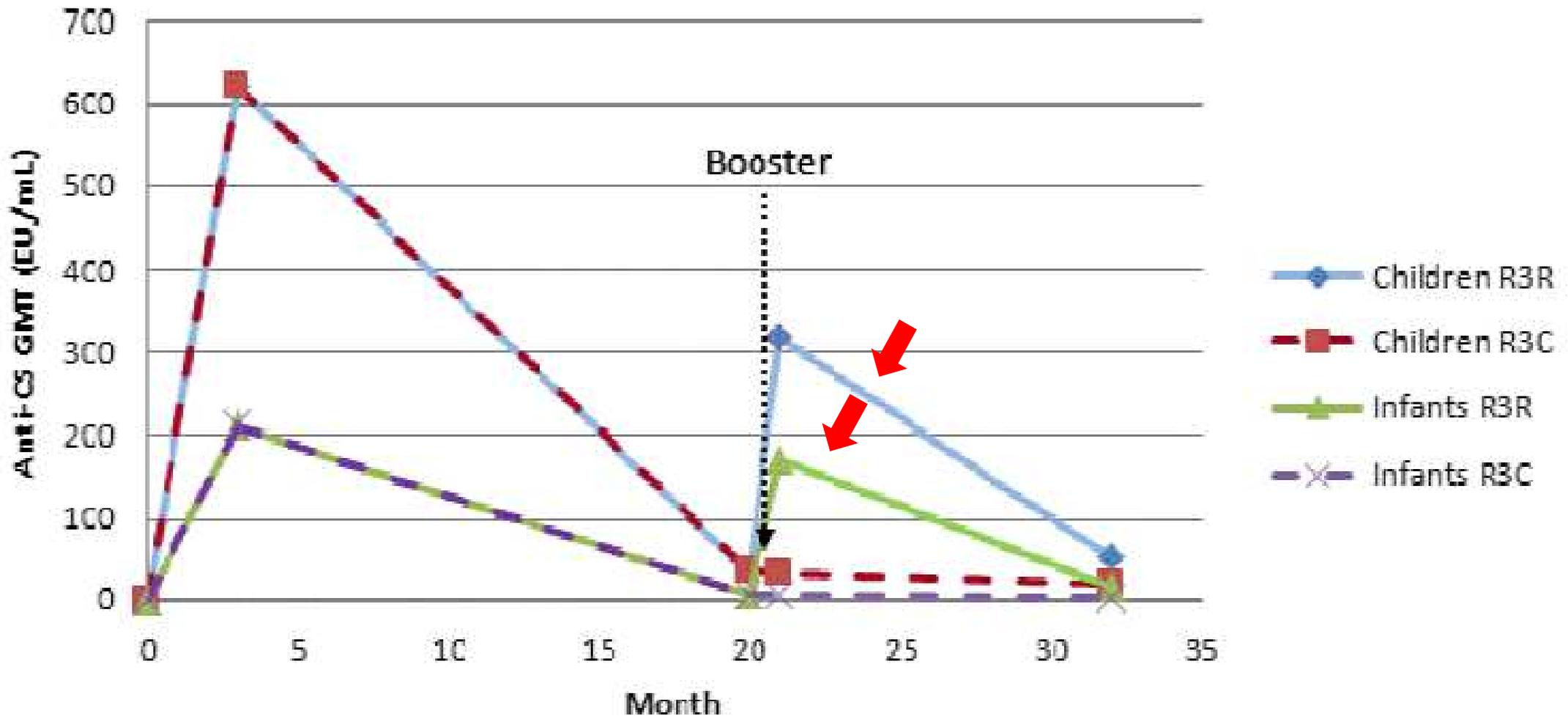
全期間でのC3Cに対するVE (Infants)

- R3R: VE = 17.3% (95%CI -9.4 to 37.5 p値 0.16)
- R3C: VE = 10.3% (-17.9 to 31.8 0.45)

→ Infantsでは重症マラリアに対する有効性は高くない。

# 抗Anti-circumsporozoite抗体

Figure S12. Anti-CS geometric mean titres in each age category (per-protocol population for immunogenicity).



# Adverse Events (有害事象)

Adverse Event	Intensity grade	Parameter
Pain at injection site	0	Absent
	1	Minor reaction to touch
	2	Cries/protests on touch
	3	Cries when limb is moved/spontaneously painful
Swelling at injection site	0	Absent
	1	<5 mm
	2	5-20 mm
	3	>20 mm
Redness at injection site	0	Absent
	1	<5 mm
	2	5-20 mm
	3	>20 mm
Fever	0	<37.5°C
	1	37.5-38°C
	2	>38-39°C
	3	>39°C
Irritability/Fussiness	0	Behaviour as usual
	1	Crying more than usual/ no effect on normal activity
	2	Crying more than usual/ interferes with normal activity
	3	Crying that cannot be comforted/ prevents normal activity
Drowsiness	0	Behaviour as usual
	1	Drowsiness easily tolerated
	2	Drowsiness that interferes with normal activity
	3	Drowsiness that prevents normal activity
Loss of appetite	0	Appetite as usual
	1	Eating less than usual/ no effect on normal activity
	2	Eating less than usual/ interferes with normal activity
	3	Not eating at all

# Adverse Events (有害事象)

- ブースター投与7日以内でのAdverse Events(有害事象)はR3R群が最も多い。
- Grade3の反応はまれである。(発熱以外)

## 【Grade3の発熱( $>39^{\circ}\text{C}$ )】

-Children: 34/641 (5.3% CI 3.7-7.3)

-Infants: 9/608 (1.5% CI 0.7-2.8)

# Serious Adverse Events

- 全体として3群間で有意差は認めなかった。
- しかし、Childrenにおいて髄膜炎の発症がブースター投与群が多かった。

# Serious Adverse Events

## 髄膜炎 (Children) 全22例

- R3R:11人 → 2例はブースター投与後
- R3C:10人 → 3例はブースター投与後
- C3C:1人

## 髄膜炎 (Infants) 全18例

- R3R:5人 → 2例はブースター投与後
- R3C:7人 → 3例はブースター投与後
- C3C:6人

# 結果のまとめ

- RTS,S/AS01は接種後のマラリア予防の効果がある。
- 有効性はブースター投与により増大する。
- 有効性は**Children** > Infants
- 重大な副作用は全体として有意差はなかったが、Childrenのワクチン投与群で髄膜炎の発症は多かった。

# Discussion

- ブースターの有効性は**Children**のほうがInfantsより高い結果となった。
- ワクチンによって自然免疫の獲得を阻害してしまい、ワクチン効果が切れた時の子供の感受性が上昇したのかもしれない。

# Discussion

- ブースター投与後の抗体価は初回3回のワクチン投与後に比べて減っている。
- ブースター効果は一時的なものであった。  
→免疫学的メモリーを獲得するとは断定できない。

# Discussion

- **Serious Adverse EventsはChildrenの1/4に発症。**
  - ワクチン関連は0.3%
- **Childrenの髄膜炎に関してはコントロール群と比べて違いを認める。**
  - 髄膜炎菌ワクチンを投与したから？
- **Infantsは髄膜炎の差なし。**
  - 発売後の研究を。

# 結語

- RTS,S/AS01は接種後3-4年間マラリア予防の効果がある。
  - 有効性はブースター投与により増大する。
- このワクチンは既存の方法とともにマラリア感染の予防に貢献する可能性があると言える。