

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの  
有効性と安全性に関する前向きコホート研究

研究分担者	中島 啓	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	石田 正之	社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者	松居 宏樹	医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床研究支援室
研究協力者	永井 達也	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	吉田 千尋	医療法人鉄蕉会亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	白神 実	社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者	中岡 大士	社会医療法人近森会近森病院呼吸器内科
研究協力者	大塚 喜人	医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床検査部
研究協力者	加来奈津子	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	仁田原裕子	大阪市立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	中釜 悠	大阪公立大学大学院医学研究科寄生虫学
研究協力者	城戸 康年	大阪公立大学大学院医学研究科ウイルス学 / 寄生虫学分野
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

#### 研究要旨

化学療法中の肺がん患者を対象に、BNT162b2 mRNA ワクチンの免疫原性と安全性を評価した。化学療法中の肺がん患者と非がん患者を登録し、全例に BNT162b2 ワクチンを 2 回接種した。ワクチン接種前、1 回目接種後、2 回目接種 1 ヶ月後、2 回目接種半年後に血液検査を行った。受容体結合ドメインに対する IgG 抗体（anti-severe respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) receptor-binding domain spike protein IgG : 抗 RBD 抗体価）は、Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant および Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S にて測定された。ワクチン接種 1 ヶ月後の解析では、肺がん患者 53 名と非がん患者 38 名が含まれた。肺がん患者では、幾何平均抗体濃度の有意な上昇が認められたが、1 回目のワクチン接種後（30 vs. 121 AU/mL,  $p < 0.001$  on Architect; 4.0 vs. 1.2 U/mL,  $p < 0.001$  on Elecsys）、2 回目のワクチン接種後（1632 vs. 3472 AU/mL,  $p = 0.005$  on Architect; 213 vs 573 A/mL,  $p = 0.002$  on Elecsys）であり、非がん患者より有意に低下していた。Seroprotection の調整オッズ比（aOR）は、肺がん患者では非がん患者よりも有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。化学療法の内容別に解析したところ、殺細胞薬を投与された肺がん患者では、seroprotection の aOR が有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。また、肺がん患者で副反応の増加は認められなかった。2 回目のワクチン接種半年後の解析では、肺がん患者、非がん患者ともに半年後に抗体価の減衰を認めしたが、Elecsys より Architect で減衰は顕著だった。相関分析では、1 回接種後、2 回接種 1 ヶ月後、半年後のいずれのタイミングにおいても、2 つの免疫測定法で評価した抗 RBD 抗体価は高い相関を認めた。重回帰分析では、1 回目接種後、2 回目接種後、2 回目接種半年後において、非がん患者と比較して、肺がん患者の抗体価は有意に低かった。治療内容別の重回帰分析では、1 回目接種後、2 回目接種後、2 回目接種半年後において、殺細胞薬投与中の肺がん患者が非がん患者と比較して、有意に抗体価が低かった。化学療法中の肺がん患者に対する BNT162b2 ワクチン接種は、抗体価を有意に上昇させ（ $p < 0.05$ ）、許容できる安全性を示した。しかし、化学療法中の肺がん患者の免疫原性は、非がん患者と比較して不十分な可能性が示唆された。

## A. 研究目的

2019年12月に中国で発生した新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) は、その後全世界に拡大し、未曾有の影響をもたらしている<sup>1)</sup>。そして、COVID-19の流行は、がん患者の管理にも様々な影響を及ぼしている<sup>2)</sup>。先行研究で、がん患者は、COVID-19の予後不良のリスク因子であることが報告されている<sup>2)</sup>。そして、がん患者は高齢者が多いため、がん以外の基礎疾患も有しており、さらに抗がん剤治療により免疫が抑制されていることが多く易感染性であり、入院、集中治療室への入室、死亡など、COVID-19による重篤な合併症を発症するリスクが高くなる<sup>3-6)</sup>。COVID-19を発症したがん患者においては、COVID-19の治療が優先されるため抗がん剤治療が延期される<sup>2)</sup>。したがって、がん患者におけるCOVID-19の予防は極めて重要である。

COVID-19予防の主要な手段としてワクチンの開発が進められており、2020年11月以降、複数の製剤が上梓された<sup>7-9)</sup>。悪性腫瘍はCOVID-19の予後不良因子であるため、がん患者は、世界的に新型コロナウイルスワクチンの優先接種対象となっている<sup>10)</sup>。海外の先行研究で、固形がん患者の抗体価は、2回のワクチン接種で十分な抗体反応が得られるものの、健常な対照群と比較して抗体反応が低下していることが報告されている<sup>11)</sup>。また、固形がん患者における新型コロナワクチンの安全性は許容範囲内と報告されている<sup>12)</sup>。しかし、化学療法中の肺がん患者に特化した新型コロナウイルスワクチンの免疫原性および安全性に関する研究はまだ十分ではない。そして、投与される抗がん剤の種類による免疫原性の違いも明らかではない。さらに、肺がん患者において2種類の免疫測定法を用いて測定された受容体結合ドメインに対するIgG抗体 (anti-severe respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) receptor-binding domain spike protein IgG : 抗RBD抗体価) の相関は不明である。

今回、多施設共同前向きコホート研究で、化学療法中の肺がん患者における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性・安全性を評価する。がん患者および対照群の抗RBD抗体価を測定するために、2種類の免疫測定法を使用した。

## B. 研究方法

### 1. 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究 (亀田総合病院, 近森病院)

## 2. 研究の対象

### 適格基準 (Eligibility criteria)

#### ● 選択基準 (Inclusion criteria)

以下1)-4)の全てを満たすもの

- 1) 以下a, bのいずれかに該当するもの
  - a 50歳以上の化学療法中の肺がん患者
  - b 50歳以上の基礎疾患を有する者 (担がん患者を除く)
- 2) 研究実施医療機関 (医療法人鉄蕉会亀田総合病院, 近森病院) に通院中の者
- 3) 自由意思で新型コロナウイルスワクチンを接種する者
- 4) 研究参加について本人の自由意思による文書同意を得た者

#### ● 除外基準 (Exclusion criteria)

- 1) ワクチン接種の禁忌に該当する者
- 2) 過去に新型コロナウイルス感染症に罹患した者、あるいは、新型コロナウイルスワクチンを接種したことがある者 (治験あるいは臨床試験・臨床研究への参加を含む)
- 3) 全身性ステロイド・免疫抑制剤を投与中 (抗がん剤の制吐剤としての投与を除く) の者
- 4) 治療中の自己免疫疾患のある者
- 5) 過去1カ月以内に抗菌薬やステロイドを必要とする急性疾患を経験した者
- 6) ワクチン接種時に発熱している者、急性重症疾患を呈している者
- 7) 研究責任医師又は研究分担医師が研究対象者として不適当と判断した者

## 3. 観察・検査項目及び報告すべき治療情報

登録時に、参加者は生年月日、性別、年齢、アレルギー歴などの自記式質問票を記入した。さらに研究責任医師または分担医師は、標準化された質問票により、参加者から以下の情報を収集した：性別、年齢、基礎疾患、Eastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンスステータス。肺がん患者については、肺がんの組織型、がんの病期、抗がん剤治療の内容などを評価した。

## 4. COVID-19ワクチン

すべての試験参加者に BNT162b2 mRNA

COVID-19 ワクチン (COMIRNATY®, 筋肉内注射, Pfizer, New York, USA) が投与された。3～4 週間の間隔をあけて 2 回接種した。

## 5. 抗体価の測定

接種前の抗体価測定用の血液試料は、COVID-19 ワクチンの初回接種前 14 日以内 (S0) に試験参加者から採取し、接種後の抗体価測定用の血液試料は、2 回目の接種前 7 日以内 (S1) および 2 回目の接種後 4 ± 1 週間 (21-35 日) (S2) 後、2 回目の接種半年後 (S3) に採取した。採取した血清試料は各病院の検査室で -20°C にて保存した。

SARS-CoV-2 抗 RBD 抗体 および 抗 SARS-CoV-2 ナクレオカプシド抗体 (抗ナクレオカプシド抗体) の力価を以下のアッセイを使用して測定した<sup>13,14</sup>。Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant, SARS-CoV-2 IgG (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) および Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, Anti-SARS-CoV-2 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)。Architect では、抗 RBD 抗体 (定量範囲: 0～40,000 AU/mL), 抗 SARS-CoV-2- ナクレオカプシド抗体のカットオフ値は、それぞれ  $\geq 50$  AU/mL,  $\geq 1.4$  index であった。Elecsys では、抗 RBD 抗体 (定量範囲: 0.4-2,500 U/mL), 抗ナクレオカプシド抗体のカットオフ値はそれぞれ  $\geq 0.8$  U/mL,  $\geq 1.0$  COI であった。血清陽性 (seropositive) は抗 RBD 力価が各測定の陽性カットオフ値以上とした。

## 6. 安全性

COVID-19 ワクチン接種に伴う有害事象を評価した。1 回目と 2 回目のワクチン接種後 7 日以内に、注射部位の局所反応だけでなく、その他の全身性反応にも評価した。半年間の新型コロナウイルス感染症の発病、有害事象 (免疫チェックポイント阻害薬 [immune checkpoint inhibitor: ICI] による免疫関連有害事象を含む) を評価した。

## 7. 統計解析

### 解析対象

研究参加者のうち、ワクチン接種の採血前に新型コロナウイルス感染症を発症したものは SARS-CoV-2- 抗ナクレオカプシド抗体陽性のものは免疫原性の解析からは除外した。

## 新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

### 1) 2 回目接種 1 ヶ月後までの解析

免疫原性は、幾何平均抗体濃度 (geometric mean antibody concentration: GMC), GMC 比を用いて評価した。

先行研究に基づき、血清防御 (seroprotection) のカットオフ値を次のように設定した。1) COVID-19 アデノウイルスワクチン ChAdOx1 の臨床試験から推定された症候性 COVID-19 に対する 70% のワクチン有効性指標に基づく  $\geq 165$  BAU/mL<sup>15</sup>, 2) mRNA ワクチンの臨床試験で報告された症候性 COVID-19 に対する 90% のワクチン効果閾値に基づく  $\geq 775$  BAU/mL<sup>16</sup>。世界保健機関 (WHO) が発表した抗 SARS-CoV-2 免疫グロブリンの国際基準によると<sup>17</sup>, メーカーは異なるアッセイ間の相互比較を可能にする BAU/mL のアッセイ固有の変換係数を提供している<sup>18</sup>。この換算係数を用いて、165 BAU/mL の値を, Architect および Elecsys ではそれぞれ 1,162 AU/mL (BAU/mL  $\times$  7.042) および 160 U/mL (BAU/mL  $\times$  0.971) に、775 BAU/mL は 5,458 AU/mL (BAU/mL  $\times$  7.042) および 753 U/mL (BAU/mL  $\times$  0.971) に換算して、各アッセイの換算を行った。データ処理の際、Architect では抗 RBD 抗体価 0 AU/mL を 0.1 AU/mL とみなした。Elecsys では、0.4 AU/mL 未満および 2,500 以上の抗 RBD 抗体価は、それぞれ 0.4 および 2,500 とみなした。

層別解析を行い、以下の潜在的交絡因子の影響を調べた: 年齢 (70 歳未満, 70-74 歳, 75 歳以上), 性別, 基礎疾患 (肺がん, 非がん), 抗がん剤の種類。カテゴリー間の比較は、Wilcoxon rank-sum test または Kruskal-Wallis test を用いて行った student's test, fisher's exact test, Jonckheere-Terpstratetest, Cochran-Armitagetest を適切に用いた。さらに、潜在的な交絡因子が免疫原性に及ぼす独立した影響をロジスティック回帰分析で評価した。seropositive または seroprotection を従属変数とし、上記の潜在的交絡因子を説明変数として、モデルを構築した。オッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (CI) が算出された。

### 2) 2 回目接種半年後までの解析

#### [免疫原性]

免疫原性は、幾何平均抗体濃度 (geometric mean

antibody concentration: GMC), GMC 比を用いて評価した。基礎疾患別, 治療内容別に層別解析を行った。

[相関分析]

Architect で測定した抗 RBD 抗体価 (対数変換値) と Elecsys で測定した抗 RBD 抗体価 (対数変換値) の相関を Pearson の相関係数を用いて評価した。

[多変量解析]

各時点での抗 RBD 抗体価 (対数変換値) を目的変数とし, 年齢, 性別, 基礎疾患 (肺癌 vs 非がん) あるいは治療内容を説明変数として重回帰分析を行った。

すべての解析は R version 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing; <http://www.r-project.org>) を用いて行った。p<0.05 を有意と判断した。

(倫理面への配慮)

本研究は, 博多クリニック臨床試験審査委員会承認された。

### C. 研究結果

肺癌患者 55 例, 基礎疾患を有する者 38 例を登録し, 2 例が除外となり, 接種前, 1 回接種後, 2 回接種 1 ヶ月後の免疫原性の評価を 91 例に行った (肺癌 53 例, 非がん 38 例)。そして, 8 例が除外となり, 2 回接種半年後の免疫原性評価を 83 例 (肺癌 47 例, 非がん 36 例) に行った。

[2 回目接種 1 ヶ月後までの解析]

肺癌患者と基礎疾患を有する者の特性比較を表 1 に示す。年齢の平均値は肺癌患者 73.1 歳, 基礎疾患を有する者 71.2 歳で両群に差は認めなかった。男性の割合 (肺癌患者 53% vs 基礎疾患を有する者 40%), アレルギー歴 (28% vs 32%), Performance status についても, 両群で差は認めなかった。基礎疾患で頻度が高いものは, 呼吸器疾患 (100% vs 97%), 高血圧 (59% vs 45%), 脂質異常症 (34% vs 34%) であり, いずれの基礎疾患も両群で差は認めなかった。肺癌の組織型は, 腺癌が 44 例 (83%) で最も多かった。化学療法の内容別では, 分子標的薬が 20 例 (38%) で最も多く, 次に免疫チェックポイント阻害薬が 11 例 (21%) で多かった。

表 2 は, 年齢, 性別, 群, 抗がん剤治療の種類に応じた GMC と GMC 比を示したものである。全

対象者において, BNT162b2 ワクチンの GMC は, 1 回目の接種後, Architect で 54 AU/mL ( $p < 0.001$ ), Elecsys で 2.0 U/mL ( $p < 0.001$ ), 2 回目の接種後は Architect で 2,237 AU/mL ( $p < 0.001$ ), Elecsys で 322 U/mL ( $p < 0.001$ ) となり, 有意に増加した。基礎疾患を考慮した層別解析では, 肺癌患者の GMC は, 1 回目接種後, 2 回目接種後ともに非がん患者より有意に低値であった。図 1 は, 非がん患者と肺癌患者の抗 RBD 抗体価 (GMC) の推移を示す。化学療法の治療内容別の解析については, 肺癌患者では, Architect と Elecsys の両方で, すべての治療において BNT162b2 ワクチンの 2 回接種後にそれぞれ GMC の有意な増加 ( $p < 0.05$ ) が観察された。特に細胞障害性薬剤を投与された肺癌患者は Architect と Elecsys でそれぞれ 818 AU/mL と 72 U/mL という低い値が示された。GMC 比 ( $S_2/S_0$ ) は, Elecsys では抗がん剤治療の種類により有意差が認められたが ( $p = 0.002$ ), Architect では有意差は認められなかった ( $p = 0.145$ )。2 回目のワクチン接種 ( $S_2$ ) 後に測定した Architect の GMC では, 非がん患者と殺細胞薬を投与されている肺癌患者で 4.2 倍の差 ( $3472$  [AU/mL]/ $818$  [AU/mL]) が認められた。しかし, Elecsys では, その差はさらに 8 倍 ( $573$  [U/mL]/ $72$  [U/mL]) に拡大した。肺癌患者における免疫原性の低下は, Architect と比較して, Elecsys でより顕著であった。図 2 は, 化学療法の治療内容別の抗 RBD 抗体価の推移を示したものである。

表 3 に年齢, 性別, 群, 抗がん剤治療の種類別の seropositivity および seroprotection を示す。全対象者のうち, Architect および Elecsys の seropositivity は, 1 回目接種後 54% および 58%, 2 回目接種後 99% および 99% であり, 2 回目接種後の seropositivity は, 1 回目接種後 54% および 58%, 2 回目接種後 99% および 99% であった。基礎疾患については, 1 回目のワクチン接種後 ( $S_1$ ), 肺癌患者は非がん患者と比較して有意に低い seropositivity を示した (Architect では 38% vs 76%,  $p < 0.001$ , Elecsys では 45% vs 76%,  $p = 0.005$ )。2 回目のワクチン投与後, seropositivity の肺癌患者と非がん患者の割合に差は認めなかった (Architect では 98% vs 100%,  $p = 1.000$ , Elecsys では 98% vs 100%,  $p = 1.000$ )。しかし, 肺癌患者の seroprotection は, Architect では 1,162

AU/mL 以上 (62% vs 87%,  $p=0.016$ ), Elecsys では160 U/mL 以上 (64% vs 90%,  $p=0.007$ ) で非癌患者より低かった。また、化学療法の治療内容別の解析では、2回目接種後の seroprotection に有意差が認められた ( $p<0.05$ )。特に、細胞障害性薬剤を投与された肺癌患者の seroprotection は低かった (Architect で1,162 AU/mL 以上で43%, 5,458 AU/mL 以上で0%, Elecsys で160 U/mL 以上で50%, 5,458 AU/mL 以上で0%)。ICI を投与された肺癌患者では、非癌患者と同様に高い値 (Architect では1,162 U/mL 以上で73%, Elecsys では160 U/mL 以上で82%) であった。

表4は、BNT162b2ワクチン接種後の seropositivity と seroprotection の調整オッズ比 (OR) を示す。肺癌患者における seropositivity の OR は、初回接種後、非癌患者よりも有意に低かった ( $p<0.05$ ) (Architect では0.20, 95% CI 0.08-0.55; Elecsys では0.29, 95% CI 0.11-0.75)。肺癌患者において、2回目のワクチン接種後の seroprotection の OR は、Architect では1,162 AU/mL 以上、Elecsys では160 U/mL 以上で、それぞれ0.22 (95% CI 0.07-0.69), 0.20 (95% CI 0.06-0.68) と有意に減少した ( $p<0.05$ )。化学療法のうち、殺細胞薬を投与された肺癌患者における seroprotection の OR は有意に減少していた。一方、2回目の接種後に ICI を投与された肺癌患者の OR は、Architect で1,162U/mL 以上で0.39 (0.06-2.28), Elecsys で160U/mL 以上で0.59 (95% CI 0.08-4.23) となり、非癌患者と比較して有意差 ( $p\geq 0.05$ ) はなかった。

新型コロナウイルスワクチン接種の副反応を表5に示す。1回接種後の眼・呼吸器症状、局所反応 (48時間以内, 48時間~1週間以内)、全身反応 (48時間以内, 48時間~1週間以内) において、いずれも肺癌患者と基礎疾患を有する者で有意差を認めなかった。副反応は、日常生活に支障をきたした例も一部に認めたが、多くは軽症例であった。1回接種48時間後の局所反応は全体で肺癌患者79%, 基礎疾患を有する者80%であった ( $p=1.000$ )。1回接種48時間以内の局所反応では、疼痛が最も頻度が高かった (肺癌患者72%, 基礎疾患を有する者78%,  $p=0.624$ )。1回接種48時間以内の全身反応は、全体で肺癌患者42%, 基礎疾患を有する者47%であった ( $p=0.666$ )。1回接種後の全身反応としては、筋肉痛 (肺癌患者25% vs 基礎疾患を有する者32%,  $p=0.477$ ) や倦怠感 (肺癌患者

19% vs 基礎疾患を有する者19%,  $p=1.000$ ) の頻度が高かった。2回接種後の副反応については、48時間以内の痒みが基礎疾患を有する者で多かったことを除いては、いずれも有意差を認めなかった。局所反応 (48時間以内) は全体として1回目より増加していた (肺癌患者83%, 基礎疾患を有する者84%,  $p=1.000$ )。全身反応 (48時間以内) も全体として1回目より増加していた (肺癌患者65%, 基礎疾患を有する者68%,  $p=1.000$ )。特に、発熱 (肺癌患者27%, 基礎疾患を有する者19%,  $p=0.454$ )、倦怠感 (肺癌患者36%, 基礎疾患を有する者43%,  $p=0.516$ )、筋肉痛 (肺癌患者26%, 基礎疾患を有する者38%,  $p=0.259$ ) の頻度が高かった。多くは、日常生活には影響を認めず、軽症例であった。

[2回目接種半年後までの解析]

基礎疾患別の抗 RBD 抗体価 (GMC) を表6 (Architect)、表7 (Elecsys) に示す。Architect では、非癌患者、肺癌患者ともに、1回目接種後、2回目接種1ヶ月後で有意な抗体上昇を認め、半年後には有意に低下をした。そして、いずれのタイミングにおいても、肺癌患者のほうが有意に抗体価が低い結果となった。Elecsys でも同様であったが、半年後の抗体価の減衰は、Elecsys よりも Architect で顕著であった。基礎疾患別の抗 RBD 抗体価の推移を図3示す。

次に治療内容別の抗 RBD 抗体価 (GMC) を表8 (Architect)、表9 (Elecsys) に示す。Architect では、肺癌患者は、いずれの治療内容においても、1回目接種後、2回目接種後で、有意な抗体上昇を認め、半年後には有意に低下した。半年後の抗体価の減衰は、Elecsys よりも Architect で顕著であった。治療内容別の、抗 RBD 抗体価の推移を図4に示す。

相関分析の結果を図5に示す。1回接種後、2回接種1ヶ月後、半年後のいずれのタイミングにおいても、2つの免疫測定法で評価した抗 RBD 抗体価は高い相関を認めた。

基礎疾患別の重回帰分析の結果を表10に示す。抗 RBD 抗体価の対数変換値を目的変数としており、それぞれの係数は、抗 RBD 抗体価の %difference を意味する。よって、係数  $\beta$  に対して指数変換をして計算した %difference を提示した。Architect では、1回目接種後、2回目接種後、2回目接種半年

後において、非がん患者と比較して、肺がん患者の抗体価は有意に低かった。Elecsysでも同様で、肺がん患者は非がん患者と比較して、抗体価が有意に低かった。

治療内容別の重回帰分析の結果を表11に示す。Architectでは、1回目接種後、2回目接種、2回目接種半年後において、殺細胞薬投与中の肺がん患者が非がん患者と比較して、有意に抗体価が低かった。Elecsysでも同様の結果であり、殺細胞薬投与中の肺がん患者が、非がん患者と比較して、有意に抗体価が低くなった。また、ArchitectでもElecsysでも、分子標的薬投与中の肺がん患者が非がん患者と比較して、2回目接種後のおいてのみ抗体価が有意に低くなった。

2回目接種半年後までの評価で、新型コロナウイルス感染症の発症は両群で認めなかった。ICIによる新規の免疫関連有害事象は6.4% (3例/47例)であった。

#### D. 考察

ワクチン1回接種後、2回接種4週間までの新型コロナウイルスワクチンの免疫原性と安全性において、肺がん患者においても、GMCの有意な上昇を認めたが、基礎疾患を有する者(担がん患者を除く)と比較すると、GMCは有意に低かった。多変量解析においても、新型コロナウイルスワクチン接種の抗体保有に対する調整ORは、肺がん患者で有意に低下した。化学療法の内容別の解析では、殺細胞薬投与中の肺がん患者で調整ORは有意に低下した。また、肺がん患者において、基礎疾患を有する者と比較して、副反応の増加は認めなかった。2回目接種半年後までの解析においても、肺がん患者は非がん患者と比較して、GMCは低値であった。重回帰分析でも、肺がん患者は非がん患者と比較して、抗体価は低かった。新型コロナウイルス感染症の発症は両群で認めず、ICIによる免疫関連有害事象は6.4%であった。

#### [2回目接種1ヶ月後の解析について]

1回接種のがん患者において、十分な抗体反応が得られないことが報告されている<sup>11,19,20)</sup>。特に血液がん患者や抗CD20抗体投与患者では、抗スパイクIgG抗体の血清変換率が低いことが報告されている。逆に、固形がん患者においては、2回のmRNAワクチン接種で十分な血清変換率が得られ

る可能性がある<sup>19,21,22)</sup>。今回と同じArchitectを用いた研究では、2回接種した固形がん患者はカットオフ値50 AU/mL以上で90-98%のseropositivityを示すと報告されている<sup>11,19,21,23)</sup>。我々も化学療法中の肺がん患者のArchitectでカットオフ値50 AU/mL以上で98%のseropositivityを確認できた。しかし、固形がん患者は、ワクチン2回接種後であっても、健常者に比べて抗スパイクIgG抗体が低いことが報告されている<sup>11,23,24)</sup>。本研究でも、肺がん患者におけるGMCは非がん患者よりも有意に低いことが確認された。

これまでの研究で、固形がん患者において殺細胞薬がCOVID-19ワクチンの免疫原性を低下させることが報告されている<sup>23-27)</sup>。本研究では、先行研究と同様に、殺細胞薬投与中の肺がん患者では、2回のワクチン接種後に、Architectは1,162 AU/mL、Elecsysは160 U/mL以上におけるseroprotectionのORが有意に低下していた。また、分子標的薬がCOVID-19ワクチンの免疫原性に影響を与えるかどうかに関するデータは限られている<sup>23,25)</sup>。本研究で使用したArchitectを用いて胸部悪性腫瘍患者を評価した研究では、分子標的薬は健常群と比較してBNT162b2 COVID-19ワクチンへの抗体反応の低下と関連していた<sup>23)</sup>。同様に、本研究では、2回のワクチン接種後のArchitectで1,162 AU/mL以上、Elecsysで160 AU/mL以上の調整ORは、有意ではないものの、TKI治療を受けた患者で減少する傾向があった( $p \geq 0.05$ )。複数の研究により、免疫チェックポイント阻害薬はCOVID-19ワクチンの免疫原性を低下させないことが報告されている<sup>21,28)</sup>。本研究でも、ICI投与患者におけるseroprotectionの調整ORが、2回目のワクチン接種後にArchitectで1,162 U/mL以上で0.39 (0.06-2.28)、Elecsysで160 U/mL以上で0.59 (95% CI 0.08-4.23)で、非癌患者と比較して低下しなかった。

S2/S0のGMC比は、Elecsysでは基礎疾患別および治療内容別の比較で有意差があったが、Architectでは有意差は認めなかった。また、2回目ワクチン接種後、非がん患者と殺細胞薬を投与された肺がん患者の間で、Elecsysの抗体価の差がより誇張されて観察された。第一に、これは検出限界以下の値のアッセイ固有の処理とゼロ値ベースラインの設定を反映していると考えられる。メーカーの定義による検出限界は、Elecsysでは0.35 U/mL、Architectアッセイでは6.8 AU/mLに設定されて

いる。第二に、Elecsys は二重抗原サンドイッチ法<sup>16)</sup>を使用しており、他の研究では、2ステップのArchitectと比較して、より高いアビディティ<sup>29,30)</sup>の抗体をよく検出することが示されている<sup>15)</sup>。第3に、2つのアッセイが標的とするエピトープの違いも測定した力価に影響を与えている可能性がある。

化学療法中のがん患者におけるCOVID-19ワクチンの短期的な安全性は、健常者と同等であると報告されている。7件の研究（血液悪性腫瘍患者を含む研究3件、固形がん患者を含む研究2件、両方のがん患者を含む研究2件）のレビューにおいて、著者らは部分接種および完全接種後の局所および全身反応の頻度はがん患者および健常者で差がなかったと報告している<sup>24)</sup>。固形がん患者1,094名と血液がん患者89名を含む1,753名の患者を評価した大規模コホート研究では、がん患者と非がん患者の副反応頻度にほとんど差がなかった<sup>31)</sup>。本研究でも、肺がん患者において、初回接種後、2回接種後ともに副反応の増加は観察されなかった。

[2回目接種半年後の解析について]

ArchitectでもElecsysでも、非がん患者、肺がん患者ともに、1回目接種後、2回目接種1ヶ月後で有意な抗体上昇を認め、半年後には有意に低下した。どのタイミングにおいても、肺がん患者の方が有意に抗体価が低かった。ただし、半年後の抗体価の減衰は、ArchitectよりもElecsysで小さかった。健常者を対象にした研究でも同様の結果が報告されている<sup>32)</sup>。

相関分析では、1回接種後、2回接種1ヶ月後、半年後のいずれのタイミングにおいても、2つの免疫測定法で評価した抗RBD抗体価は高い相関を認めた。先行研究でも同様の結果が報告されている<sup>32)</sup>。

基礎疾患別の重回帰分析では、肺がん患者は非がん患者と比較して、抗体価が有意に低かった。治療内容別の重回帰分析では、殺細胞薬投与中の肺がん患者が、非がん患者と比較して、有意に抗体価が低くなった。

半年後までの評価で、新型コロナウイルス感染症の発症は両群で認めなかった。ICIによる新規の免疫関連有害事象は6.4%（3例/47例）で高くはなかった。最近の研究でもCOVID19ワクチン接種はICIの免疫関連有害事象を増やさないと報告されている<sup>33)</sup>。

## E. 結論

化学療法中の肺がん患者に対する新型コロナウイルスワクチン接種は、有意な抗体上昇を認め、安全性も許容されるものと考えられた。ただし、基礎疾患を有する者（担がん患者を除く）と比較すると、化学療法中の肺がん患者の免疫原性は不十分な可能性がある。

## 参考文献

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-733.
- 2) The Lancet O. COVID-19: global consequences for oncology. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):467.
- 3) Desai A, Gupta R, Advani S, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer*. 2021;127(9):1459-1468.
- 4) Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):335-337.
- 5) Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783-791.
- 6) Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA oncology*. 2020.
- 7) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020;383(27):2603-2615.
- 8) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2021;384(5):403-416.
- 9) Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an

- interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
- 10) Ribas A, Sengupta R, Locke T, et al. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. *Cancer Discovery*. 2021;11(2):233-236.
  - 11) Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA oncology*. 2021;7(8):1133.
  - 12) Di Noia V, Pimpinelli F, Renna D, et al. Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine BNT162b2 for Patients with Solid Cancer: A Large Cohort Prospective Study from a Single Institution. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(24):6815-6823.
  - 13) Abbott ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent -Instructions for Use- US Food and Drug administration. <https://www.fda.gov/media/146371/download> [accessed on 23 September 2022].
  - 14) Elecsys Anti-CoV-2 S -Instructions for Use- US Food and Drug administration <https://www.fda.gov/media/137605/download> (accessed on 1 May 2022) . .
  - 15) Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 2021;27(11):2032-2040.
  - 16) Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science (New York, N.Y.)*. 2022;375(6576):43-50.
  - 17) First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-136.pdf> 21, Sep, 2022 accessed.
  - 18) Knezevic I, Mattiuzzo G, Page M, et al. WHO International Standard for evaluation of the antibody response to COVID-19 vaccines: call for urgent action by the scientific community. *The Lancet Microbe*. 2022;3(3):e235-e240.
  - 19) Becerril-Gaitan A, Vaca-Cartagena BF, Ferrigno AS, et al. Immunogenicity and Risk of SARS-CoV-2 Infection after COVID-19 Vaccination in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European journal of cancer*. 2021.
  - 20) Barrière J, Chamorey E, Adjoutah Z, et al. Impaired immunogenicity of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients treated for solid tumors. *Annals of Oncology*. 2021;32(8):1053-1055.
  - 21) Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(8):1081-1090.e1082.
  - 22) Takakuwa T, Nakagama Y, Yasugi M, et al. Discrepant Antigen-specific Antibody Responses Causing SARS-CoV-2 Persistence in a Patient Receiving B-cell-targeted Therapy with Rituximab. *Internal medicine*. 2021;60(23):3827-3831.
  - 23) Gounant V, Ferré VM, Soussi G, et al. Efficacy of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Vaccine in Patients With Thoracic Cancer: A Prospective Study Supporting a Third Dose in Patients With Minimal Serologic Response After Two Vaccine Doses. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(2):239-251.
  - 24) Tran S, Truong TH, Narendran A. Evaluation of COVID-19 vaccine response in patients with cancer: An interim analysis. *European journal of cancer*. 2021;159:259-274.
  - 25) Corti C, Antonarelli G, Scotté F, et al. Seroconversion rate after vaccination against COVID-19 in cancer patients—a systematic review. *Annals of Oncology*. 2021.
  - 26) Palich R, Veyri M, Marot S, et al. Weak immunogenicity after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in treated cancer patients. *Annals of Oncology*. 2021;32(8):1051-1053.
  - 27) Buttiron Webber T, Provinciali N, Musso M, et al. Predictors of poor seroconversion and

- adverse events to SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in cancer patients on active treatment. *European journal of cancer*. 2021;159:105-112.
- 28) Ma Y, Liu N, Wang Y, et al. Immune checkpoint blocking impact and nomogram prediction of COVID-19 inactivated vaccine seroconversion in patients with cancer: a propensity-score matched analysis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(11):e003712.
- 29) Nakagama Y, Nitahara Y, Kaku N, Tshibangu-Kabamba E, Kido Y. A Dual-Antigen SARS-CoV-2 Serological Assay Reflects Antibody Avidity. *J Clin Microbiol*. 2022;60(2):e0226221.
- 30) Pichler D, Baumgartner M, Kimpel J, et al. Marked Increase in Avidity of SARS-CoV-2 Antibodies 7-8 Months After Infection Is Not Diminished in Old Age. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;224(5):764-770.
- 31) Shulman RM, Weinberg DS, Ross EA, et al. Adverse Events Reported by Patients With Cancer After Administration of a 2-Dose mRNA COVID-19 Vaccine. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(2):160-166.
- 32) Matsuura T, Fukushima W, Nakagama Y, et al. Kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody titer in healthy adults up to 6 months after BNT162b2 vaccination measured by two immunoassays: A prospective cohort study in Japan. *Vaccine*. 2022;40(38):5631-5640.
- 33) Mei Q, Hu G, Yang Y, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the use of PD-1 inhibitor in treating patients with cancer: a real-world study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022;10(3):e004157.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nakashima K, Ishida M, Matsui H, Yoshida C, Nagai T, Shiraga M, Nakaoka H, Otsuka Y,

Nakagama Y, Kaku N, Nitahara Y, Kido Y, Hirota Y. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccine in lung cancer patients receiving anticancer treatment: A prospective multicenter cohort study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Nov 30;18(6):2140549. doi: 10.1080/21645515.2022.2140549. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369871; PMCID: PMC9746471.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表 1. 特性比較

	肺がん (N = 53)	非がん (N = 38)	P 値*
年齢, 歳 (平均値±SD)	73.1 (±7.9)	71.2 (±7.5)	0.242
男性	28 (53)	15 (40)	0.287
アレルギー歴	15 (28)	12 (32)	0.817
<b>Performance status</b>			
1	43 (81)	31 (82)	0.627
2	8 (15)	7 (18)	
3	2 (4)	0 (0)	
<b>基礎疾患</b>			
高血圧	31 (59)	17 (45)	0.210
糖尿病	13 (25)	10 (26)	1.000
脂質異常症	18 (34)	13 (34)	1.000
脳卒中	4 (8)	5 (13)	0.483
心疾患	9 (18)	4 (11)	0.384
呼吸器疾患(肺がんを含む)	53 (100)	37 (97)	0.418
消化器疾患	5 (9)	7 (19)	0.214
肝疾患	8 (15)	4 (11)	0.755
腎疾患	5 (9)	2 (5)	0.695
神経筋疾患	1 (2)	2 (5)	0.569
<b>肺がんの組織型</b>			
腺癌	44 (83)		
扁平上皮癌	4 (8)		
小細胞癌	5 (9)		
<b>肺がんの病期</b>			
Stage 3	10 (19)		
Stage 4	30 (57)		
Relapse after surgery	13 (25)		
<b>化学療法(1回目ワクチン接種時)</b>			
<b>投与ライン</b>			
1st	34 (60)		
2nd	15 (28)		
3rd	4 (8)		
4th 以降	2 (4)		
<b>内容</b>			
殺細胞薬	14 (26)		
二剤(プラチナ系含む)	8 (11)		
単剤	6 (11)		
分子標的薬	20 (38)		
殺細胞薬 + 免疫チェックポイント阻			
害薬	8 (15)		
免疫チェックポイント阻害薬	11 (21)		
血管新生阻害薬併用	7 (11)		

\*年齢以外は, 患者数 (%) で表示.

†p 値の算出には Student t-test, Fisher's exact test を適切に使用

表 2. 年齢, 性別, 基礎疾患, 抗がん剤治療内容に応じた GMC と GMC 比 (2 回目ワクチン接種 1 カ月後までの解析)

	Anti-RBD titer (Architect)						Anti-RBD titer (Eiaesys)								
	GMC [AU/mL]			GMC ratio			GMC [U/mL]			GMC ratio					
	S0	S1	S2	S1/S0	S2/S0	S0	S1	S2	S1/S0	S2/S0	S0	S1	S2	S1/S0	S2/S0
全体	91	2.8	54	2237	19 (p < 0.001)	794 (p < 0.001)	0.40	2.0	322	5.0 (p < 0.001)	799 (p < 0.001)				
年齢															
<70	24	2.0	69	2937	35 (p < 0.001)	1484 (p < 0.001)	0.40	2.1	371	5.2 (p < 0.001)	928 (p < 0.001)				
70-75	34	3.7	61	2316	17 (p < 0.001)	633 (p < 0.001)	0.41	2.9	315	7.0 (p < 0.001)	771 (p < 0.001)				
≥75	33	2.8	39	1771	14 (p < 0.001)	637 (p < 0.001)	0.40	1.3	297	3.4 (p < 0.001)	742 (p < 0.001)				
		p = 0.693	p = 0.130	p = 0.221	p = 0.183	p = 0.135	p = 0.974	p = 0.181	p = 0.796	p = 0.178	p = 0.796				p = 0.796
性別															
男性	43	3.1	36	1908	12 (p < 0.001)	612 (p < 0.001)	0.40	1.9	248	4.8 (p < 0.001)	621 (p < 0.001)				
女性	48	2.6	78	2580	30 (p < 0.001)	1002 (p < 0.001)	0.41	2.1	406	5.1 (p < 0.001)	1001 (p < 0.001)				
		p = 0.373	p = 0.042	p = 0.184	p = 0.019	p = 0.099	p = 0.355	p = 0.212	p = 0.143	p = 0.221	p = 0.152				
基礎疾患															
非がん	38	3.1	121	3472	39 (p < 0.001)	1120 (p < 0.001)	0.41	4.0	573	9.8 (p < 0.001)	1404 (p < 0.001)				
肺がん	53	2.6	30	1632	11 (p < 0.001)	621 (p < 0.001)	0.40	1.2	213	3.1 (p < 0.001)	533 (p < 0.001)				
		p = 0.141	p < 0.001	p = 0.005	p = 0.003	p = 0.093	p = 0.247	p < 0.001	p = 0.002	p < 0.001	p = 0.002				
治療内容別															
非がん	38	3.1	121	3472	39 (p < 0.001)	1120 (p < 0.001)	0.41	4.0	573	9.8 (p < 0.001)	1404 (p < 0.001)				
肺がん(殺細胞薬)	14	2.9	13	818	4.6 (p = 0.011)	280 (p < 0.001)	0.40	0.6	72	1.6 (p = 0.100)	181 (p = 0.002)				
肺がん(分子標的薬)	20	2.4	59	1584	24 (p < 0.001)	646 (p < 0.001)	0.40	2.1	254	5.3 (p < 0.001)	636 (p < 0.001)				
肺がん(殺細胞薬+ICI)	8	2.2	48	2467	22 (p = 0.008)	1146 (p = 0.008)	0.40	2.4	319	5.9 (p = 0.059)	797 (p = 0.008)				
肺がん(ICI)	11	3.0	18	3074	5.9 (p = 0.007)	1019 (p = 0.007)	0.40	0.6	455	1.6 (p = 0.059)	1137 (p < 0.001)				
		p = 0.481	p < 0.001	p = 0.006	p = 0.003	p = 0.145	p = 0.845	p < 0.001	p = 0.002	p < 0.001	p = 0.002				

\*p 値の算出には Wilcoxon Rank-Sum test, Wilcoxon Signed-Rank test, Fisher's exact test, Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage test を適切に使用

ICI, immune checkpoint inhibitor

表3 Seropositivityとseroprotection (2回目ワクチン接種1カ月後までの解析)

	Anti-RBD titer (Architect)						Anti-RBD titer (Eitestys)						
	Seropositivity ≥50 [AU/mL]		Seroprotection ≥1,162 [AU/mL]		Seroprotection ≥5,458 [AU/mL]		Seropositivity ≥0.8 [U/mL]		Seroprotection ≥160 [U/mL]		Seroprotection ≥753 [U/mL]		
	N	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2
全体	91	49 (54)	90 (99)	1 (1)	66 (73)	0 (0)	25 (27)	53 (58)	90 (99)	1 (1)	68 (75)	0 (0)	27 (30)
年齢													
<70	24	17 (71)	24 (100)	0 (0)	21 (88)	6 (25)	6 (25)	15 (63)	24 (100)	1 (4)	20 (83)	7 (29)	7 (29)
70-75	34	21 (62)	34 (100)	1 (3)	22 (65)	10 (29)	10 (29)	22 (65)	34 (100)	0 (0)	24 (71)	10 (29)	10 (29)
≥75	33	11 (33)	32 (97)	0 (0)	23 (70)	9 (27)	9 (27)	16 (49)	32 (97)	0 (0)	24 (73)	10 (30)	10 (30)
		p = 0.004	p = 0.249	p = 0.899	p = 0.176	p = 0.875	p = 0.249	p = 0.251	p = 0.249	p = 0.159	p = 0.402	p = 0.923	p = 0.923
性別													
男性	43	19 (44)	42 (98)	1 (2)	28 (65)	11 (26)	11 (26)	21 (49)	42 (98)	1 (2)	29 (67)	12 (28)	12 (28)
女性	48	30 (63)	48 (100)	0 (0)	38 (79)	14 (29)	14 (29)	32 (67)	48 (100)	0 (0)	39 (81)	15 (31)	15 (31)
		p = 0.095	p = 0.473	p = 0.473	p = 0.162	p = 0.815	p = 0.815	p = 0.094	p = 0.473	p = 0.472	p = 0.152	p = 0.820	p = 0.820
基礎疾患													
非がん	38	29 (76)	38 (100)	1 (3)	33 (87)	12 (32)	12 (32)	29 (76)	38 (100)	0 (0)	34 (90)	15 (40)	15 (40)
肺がん	53	20 (38)	52 (98)	0 (0)	33 (62)	13 (25)	13 (25)	24 (45)	52 (98)	1 (2)	34 (64)	12 (23)	12 (23)
		p < 0.001	p = 1.000	p = 0.418	p = 0.016	p = 0.484	p = 0.484	p = 0.005	p = 1.000	p = 1.000	p = 0.007	p = 0.105	p = 0.105
治療内容別													
非がん	38	29 (76)	38 (100)	1 (3)	33 (87)	12 (32)	12 (32)	29 (76)	38 (100)	0 (0)	34 (90)	15 (40)	15 (40)
肺がん(殺細胞薬)	14	3 (21)	13 (93)	0 (0)	6 (43)	0 (0)	0 (0)	3 (21)	13 (93)	0 (0)	7 (50)	0 (0)	0 (0)
肺がん(分子標的薬)	20	12 (60)	20 (100)	0 (0)	14 (70)	5 (25)	5 (25)	13 (65)	20 (100)	0 (0)	14 (70)	4 (20)	4 (20)
肺がん(殺細胞薬+ICI)	8	4 (50)	8 (100)	0 (0)	5 (63)	3 (38)	3 (38)	5 (63)	8 (100)	1 (13)	4 (50)	3 (38)	3 (38)
肺がん(ICI)	11	1 (9)	11 (100)	0 (0)	8 (73)	5 (46)	5 (46)	3 (27)	11 (100)	0 (0)	9 (82)	5 (46)	5 (46)
		p < 0.001	p = 0.363	p = 1.000	p = 0.022	p = 0.0496	p = 0.0496	p = 0.001	p = 0.363	p = 0.088	p = 0.012	p = 0.017	p = 0.017

解析には Kruskal-Wallis test, Jonckheere-Terpstra test, Cochran-Armitage test を適切に使用。

ICI, immune checkpoint inhibitor

表 4 seropositivity と seroprotection に対する調整オッズ比 (OR) (2 回目ワクチン接種 1 カ月後までの解析)

	Anti-RBD titer (Architect)						Anti-RBD titer (Eitestys)																	
	S1		S2		S1		S2		S1		S2													
	OR (95% CI)	P value*	OR (95% CI)	P value*	OR (95% CI)	P value*	OR (95% CI)	P value*	OR (95% CI)	P value*	OR (95% CI)	P value*												
N																								
基礎疾患																								
非がん	38	1	1	0.002	0.22 (0.07-0.69)	0.010	0.73 (0.28-1.89)	0.511	0.29 (0.11-0.75)	0.011	0.20 (0.06-0.68)	0.010	0.43 (0.17-1.12)	0.083										
肺がん	53	0.20 (0.08-0.55)	0.002	0.22 (0.07-0.69)	0.010	0.73 (0.28-1.89)	0.511	0.29 (0.11-0.75)	0.011	0.20 (0.06-0.68)	0.010	0.43 (0.17-1.12)	0.083											
基礎疾患																								
非がん	38	1	1	0.002	0.07 (0.01-0.40)	0.003	0.00 (0.00-inf)	0.992	0.09 (0.02-0.44)	0.003	0.11 (0.02-0.57)	0.009	0.00 (0.00-inf)	0.992										
肺がん(殺細胞薬)	14	0.07 (0.01-0.37)	0.002	0.07 (0.01-0.40)	0.003	0.00 (0.00-inf)	0.992	0.09 (0.02-0.44)	0.003	0.11 (0.02-0.57)	0.009	0.00 (0.00-inf)	0.992											
肺がん(分子標的薬)	20	0.50 (0.14-1.72)	0.270	0.31 (0.08-1.27)	0.103	0.75 (0.22-2.59)	0.643	0.58 (0.17-1.95)	0.380	0.24 (0.06-1.05)	0.059	0.39 (0.11-1.41)	0.150											
肺がん(殺細胞薬+ICI)	8	0.26 (0.05-1.39)	0.114	0.19 (0.03-1.19)	0.075	1.30 (0.26-6.53)	0.753	0.53 (0.10-2.72)	0.444	0.10 (0.02-0.62)	0.013	0.88 (0.18-4.37)	0.875											
肺がん(ICI)	11	0.04 (0.00-0.41)	0.006	0.39 (0.06-2.28)	0.293	1.93 (0.44-8.56)	0.387	0.14 (0.03-0.69)	0.016	0.59 (0.08-4.23)	0.602	1.23 (0.29-5.34)	0.778											

\* 年齢, 性別, 基礎疾患で調整

ICI, immune checkpoint inhibitor

表 5 副反応(2回目ワクチン接種1カ月後までの解析)

	ワクチン1回接種後				ワクチン2回接種後			
	48時間以内		48時間～1週間以内		48時間以内		48時間～1週間以内	
	肺がん	非がん	P値	肺がん	非がん	P値	肺がん	非がん
眼・呼吸器症状								
全体	15 (8/53)	14 (5/37)	1.000	19 (10/53)	19 (7/37)	1.000	43 (23/53)	41 (15/37)
眼の充血	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000	9 (5/53)	19 (3/37)
顔面浮腫	0 (0/53)	0 (0/37)	1.000	2 (1/53)	3 (1/37)	1.000	19 (10/53)	16 (6/37)
呼吸器症状	15 (8/53)	16 (6/38)	1.000	17 (9/53)	21 (8/37)	0.786	28 (15/53)	16 (6/37)
局所反応								
全体	79 (42/53)	81 (30/37)	1.000	83 (44/53)	84 (31/37)	1.000	111 (58/53)	111 (41/37)
発赤	8 (4/53)	8 (3/37)	1.000	9 (5/53)	16 (6/37)	0.349	16 (6/37)	16 (6/37)
腫脹	15 (8/53)	19 (7/37)	0.775	21 (11/53)	32 (12/37)	0.229	28 (15/53)	16 (6/37)
硬結	8 (4/53)	22 (8/37)	0.065	4 (2/53)	3 (1/37)	1.000	9 (5/53)	16 (6/37)
疼痛	72 (38/53)	78 (29/37)	0.624	78 (41/53)	81 (30/37)	0.795	111 (58/53)	111 (41/37)
痒み	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	8 (4/53)	5 (2/37)	1.000	11 (6/53)	16 (6/37)
熱感	26 (14/53)	27 (10/37)	1.000	23 (12/53)	43 (16/37)	0.063	35 (18/51)	19 (7/37)
全身反応								
全体	42 (22/53)	47 (17/36)	0.666	65 (34/52)	68 (25/37)	1.000	100 (51/51)	100 (36/36)
発熱	15 (8/53)	14 (5/36)	1.000	27 (14/52)	19 (7/37)	0.453	14 (7/51)	9 (3/37)
倦怠感	19 (10/53)	19 (7/37)	1.000	36 (19/53)	43 (16/37)	0.516	21 (11/53)	24 (9/37)
筋肉痛	25 (13/53)	32 (12/37)	0.477	26 (14/53)	38 (14/37)	0.259	8 (4/53)	16 (6/37)
関節痛	8 (4/53)	8 (3/37)	1.000	15 (8/53)	8 (3/37)	0.515	4 (2/53)	8 (3/37)
頭痛	4 (2/53)	14 (5/37)	0.119	13 (7/53)	16 (6/37)	0.765	4 (2/53)	8 (3/37)
悪寒	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	15 (8/53)	5 (2/37)	0.188	2 (1/53)	3 (1/37)
嘔気	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	4 (2/53)	0 (0/37)	0.510	0 (0/53)	0 (0/37)
下痢	2 (1/53)	5 (2/37)	0.566	8 (4/53)	5 (2/37)	1.000	9 (5/53)	0 (0/37)
皮疹	2 (1/53)	0 (0/37)	1.000	4 (2/53)	3 (1/37)	1.000	6 (3/53)	3 (1/37)

データは%(n/N)で表記

P値はFisher's exact testで算出.

表 6 抗 RBD 抗体価 (GMC) の推移, GMC ratio (Architect) (半年後までの解析) (基礎疾患別)

N	GMC				GMC ratio						
	接種前 (S0)	1 回目接種後 (S1)	2 回目接種後 (S2)	N	2 回目接種半年後 (S3)	N	S1/S0	S2/S1	S2/S0	N	S3/S2
非がん	38	3.1	121	3472	36	543	38	39 (p<0.001)	29 (p<0.001)	36	0.16 (p<0.001)
肺がん	53	2.6	30	1632	47	271	53	11 (p<0.001)	54 (p<0.001)	47	0.17 (p<0.001)
		p<0.001		p=0.005		p=0.007		p=0.003	p=0.035		p=1.000

表 7 抗 RBD 抗体価 (GMC) の推移, GMC ratio (Elesys) (半年後までの解析) (基礎疾患別)

N	GMC				GMC ratio						
	接種前 (S0)	1 回目接種後 (S1)	2 回目接種後 (S2)	N	2 回目接種半年後 (S3)	N	S1/S0	S2/S1	S2/S0	N	S3/S2
非がん	38	0.41	4.0	573	36	286	38	9.8 (p<0.001)	143 (p<0.001)	36	0.51 (p<0.001)
肺がん	53	0.40	1.2	213	47	132	53	3.1 (p<0.001)	174 (p<0.001)	47	0.64 (p=0.008)
		p=0.247		p=0.002		p=0.005		p<0.001	p=0.387		p=0.423

表 8 抗 RBD 抗体価 (GMC) の推移, GMC ratio (Architect) (半年後までの解析) (治療内容別)

N	GMC				GMC ratio						
	接種前 (S0)	1 回目接種後 (S1)	2 回目接種後 (S2)	N	2 回目接種半年後 (S3)	N	S1/S0	S2/S1	S2/S0	N	S3/S2
非がん	38	3.1	121	3472	36	543	38	39 (p<0.001)	29 (p<0.001)	36	0.16 (p<0.001)
肺がん(殺細胞薬)	14	2.9	13	818	11	124	14	4.6 (p=0.011)	61 (p<0.001)	11	0.18 (p=0.007)
肺がん(分子標的薬)	20	2.4	59	1584	19	385	20	24 (p<0.001)	27 (p<0.001)	19	0.22 (p<0.001)
肺がん(殺細胞薬+ICI)	8	2.2	48	2467	8	288	8	22 (p=0.008)	52 (p=0.016)	8	0.12 (p=0.055)
肺がん(ICI)	11	3.0	18	3074	9	318	11	5.9 (p=0.007)	172 (p=0.001)	9	0.12 (p=0.004)
		p=0.481		p<0.001		p=0.014		p=0.003	P=0.002		p=0.376

ICI, immune checkpoint inhibitor

表9 抗RBD抗体価(GMC)の推移, GMC ratio (Elecsys) (半年後までの解析)(治療内容別)

	GMC				GMC ratio					
	接種前(S0)	1回目接種後(S1)	2回目接種後(S2)	2回目接種半年後(S3)	N	S1/S0	S2/S1	S2/S0	N	S3/S2
非がん	38	0.41	4.0	286	38	9.8 (p<0.001)	143 (p<0.001)	1404 (p<0.001)	36	0.51 (p<0.001)
肺がん(殺細胞薬)	14	0.40	0.6	46	14	1.6 (p=0.100)	112 (p=0.002)	181 (p=0.002)	11	0.91 (p=0.898)
肺がん(分子標的薬)	20	0.40	2.1	199	20	5.3 (p<0.001)	120 (p<0.001)	636 (p<0.001)	19	0.69 (p=0.023)
肺がん(殺細胞薬+ICI)	8	0.40	2.4	171	8	5.9 (p=0.059)	134 (p=0.008)	797 (p=0.008)	8	0.54 (p=0.461)
肺がん(ICI)	11	0.40	0.6	157	11	1.6 (p=0.059)	730 (p<0.001)	1137 (p<0.001)	9	0.41 (p=0.074)
		p=0.845	p<0.001	p=0.014		p<0.001	p=0.053	p=0.002		p=0.759

ICI, immune checkpoint inhibitor

表10 重回帰分析(基礎疾患別)

	Architect	Elecsys
	%difference (95%CI)*	%difference (95%CI)*
	p 値†	p 値†
接種前(S0)	肺がん vs 非がん	肺がん vs 非がん
	0.79 (0.52-1.21)	0.98 (0.95-1.01)
	0.275	0.274
1 回接種後(S1)	肺がん vs 非がん	肺がん vs 非がん
	0.28 (0.14-0.54)	0.30 (0.15-0.63)
	<0.001	0.002
2 回接種後(S2)	肺がん vs 非がん	肺がん vs 非がん
	0.50 (0.30-0.85)	0.39 (0.21-0.74)
	0.011	0.004
2 回接種半年後(S3)	肺がん vs 非がん	肺がん vs 非がん
	0.55 (0.35-0.88)	0.53 (0.31-0.93)
	0.014	0.028

\*係数βに対して指数変換をして計算した  
†年齢, 性別, 基礎疾患(肺がん vs 非がん)で調整

表 11 重回帰分析(基礎疾患別)

		Architect	Eicesys
		%difference (95%CI)*	%difference (95%CI)*
		p 値†	p 値†
接種前 (S0)	分子標的薬 vs 非がん	0.79 (0.45-1.37)	0.98 (0.93-1.02)
	殺細胞薬+ICI vs 非がん	0.66 (0.31-1.43)	0.98 (0.92-1.05)
	ICI vs 非がん	0.84 (0.41-1.68)	0.98 (0.93-1.04)
1 回接種後(S1)	殺細胞薬 vs 非がん	0.12 (0.05-0.33)	0.13 (0.04-0.39)
	分子標的薬 vs 非がん	0.48 (0.21-1.11)	0.58 (0.23-1.46)
	殺細胞薬+ICI vs 非がん	0.42 (0.13-1.35)	0.54 (0.15-1.94)
	ICI vs 非がん	0.17 (0.06-0.49)	0.14 (0.04-0.45)
2 回接種後(S2)	殺細胞薬 vs 非がん	0.25 (0.11-0.54)	0.14 (0.05-0.34)
	分子標的薬 vs 非がん	0.47 (0.25-0.92)	0.44 (0.20-0.97)
	殺細胞薬+ICI vs 非がん	0.73 (0.29-1.84)	0.58 (0.19-1.74)
	ICI vs 非がん	1.06 (0.46-2.42)	0.89 (0.33-2.39)
2 回接種半年後(S3)	殺細胞薬 vs 非がん	0.28 (0.13-0.58)	0.22 (0.09-0.53)
	分子標的薬 vs 非がん	0.68 (0.37-1.23)	0.65 (0.33-1.29)
	殺細胞薬+ICI vs 非がん	0.58 (0.26-1.29)	0.69 (0.27-1.77)
	ICI vs 非がん	0.71 (0.32-1.56)	0.75 (0.30-1.89)

\* 係数  $\beta$  に対して指数変換をして計算した  
† 年齢, 性別, 基礎疾患(肺癌 vs 非がん)で調整

ICI: Immune-checkpoint inhibitor

図 1. 抗 RBD 抗体価(GMC)の推移(基礎疾患別)

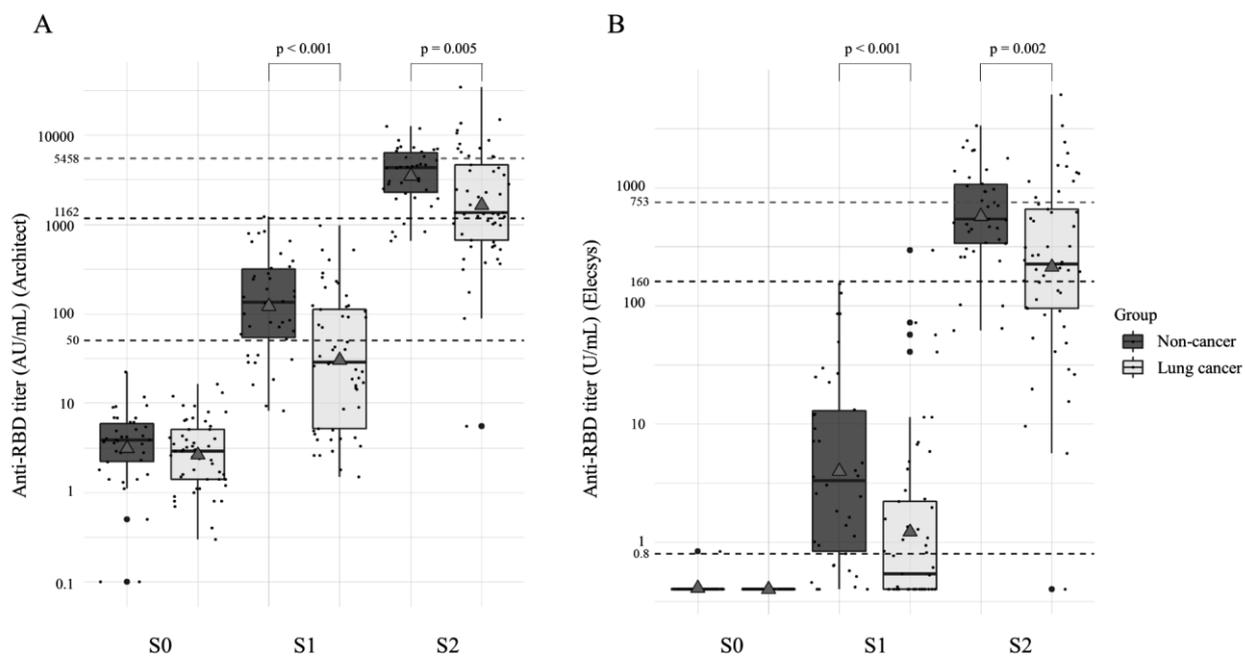


図 2. 抗 RBD 抗体価(GMC)の推移(治療内容別)

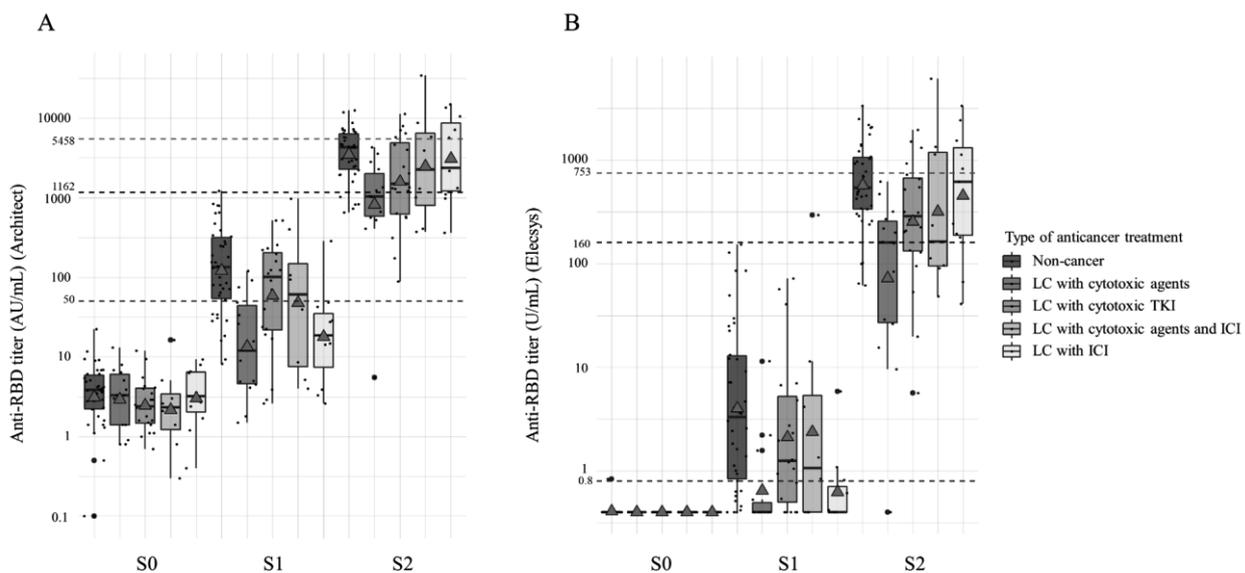


図3 抗RBD抗体価の推移(基礎疾患別)

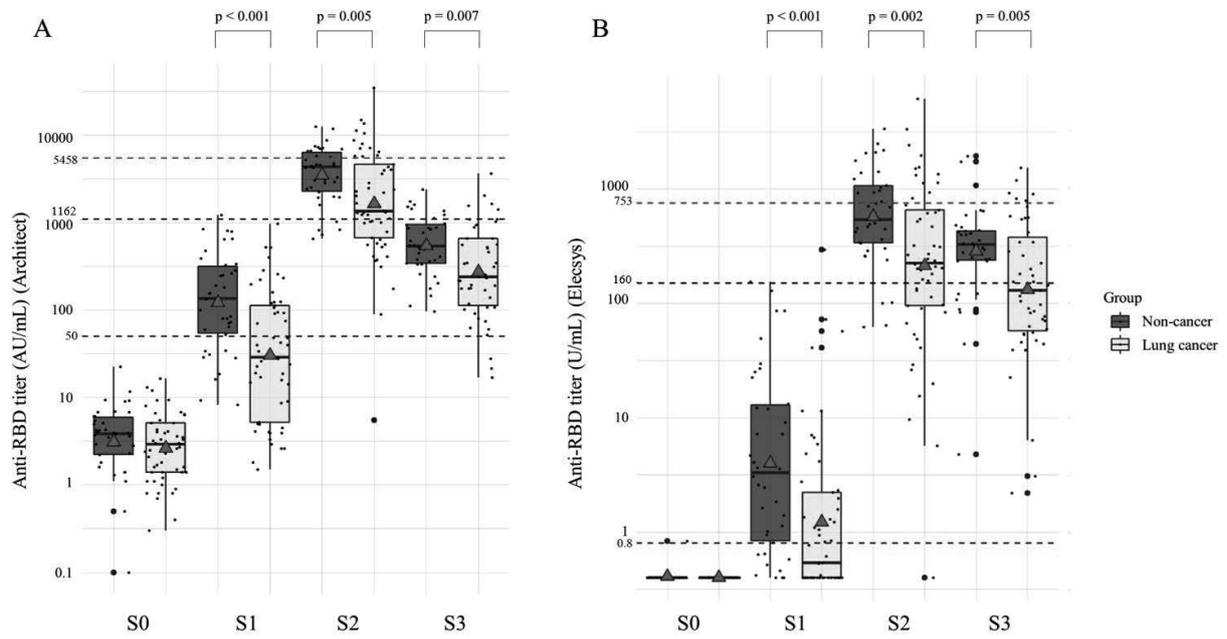


図4 抗RBD抗体価の推移(治療内容別)

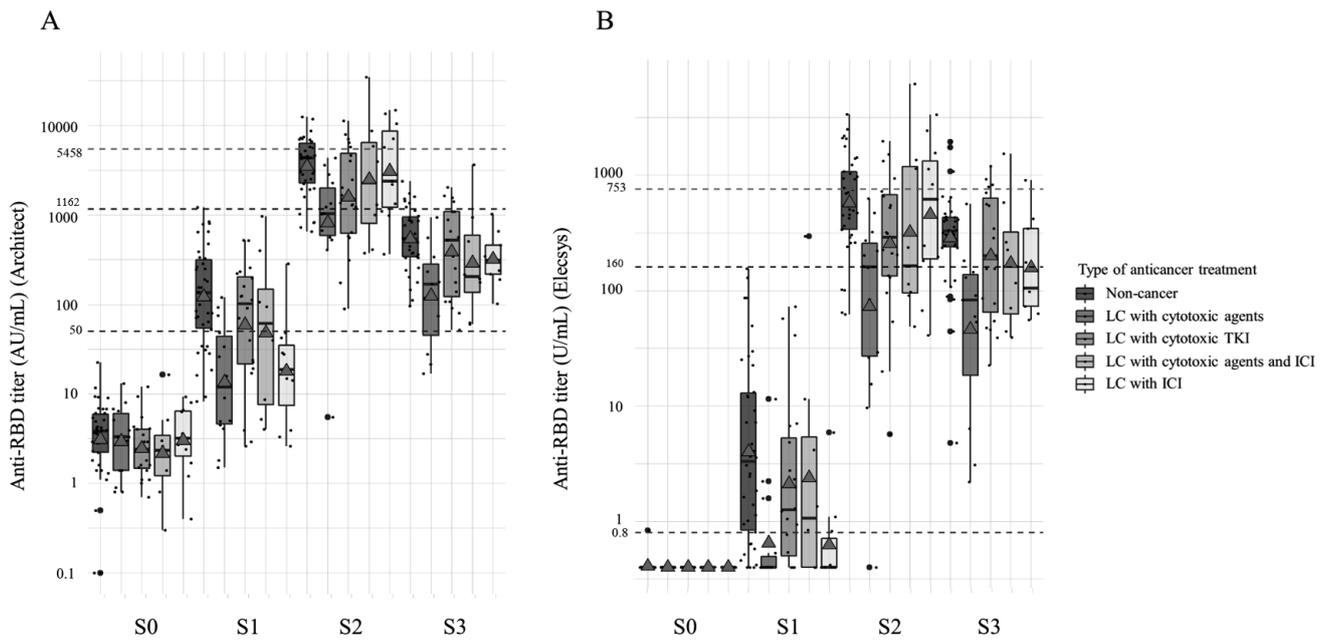


図 5 相関分析

