



変異種対応中国製新世代 mRNA ワクチンの臨床データ初公開 <<ランセット>>

康希諾生物 www.cansinotech.com.cn 2023-05-23 来源：

過日、カンシノバイオ（康希諾生物）が国際医学雑誌のトップである「**The Lancet Respiratory Medicine**」に最新学術論文を発表したが、これはまた、ランセットが新型コロナウイルス変異種に対する中国の新世代 mRNA ワクチンに関する臨床データを発表したのが初となる。

公開されたデータによると、逐次ブーストされたカンシノバイオの COVID-19 用 mRNA ワクチンは安全性と免疫原性が良好であり、不活化ワクチン（宮本注：中国製のコロナ用ワクチンは主にこの不活化ワクチンが主流でしたが、後ろの方にあるように mRNA ワクチンで開発がより迅速にできるということにカンシノバイオも気づいたということが見え隠れしています）よりも有効であることが示されており、現在、フェイズ III の臨床試験が強力に推進されている。

- * 現在市販されている mRNA ワクチンに比べて副反応の発生率や重症化度が低い。
- * オミクロン BA.5 に対する抗体価は接種後 7 日でピークに達し、接種後 14 日では抗体価が不活化ワクチンの 34.7 倍となる。
- * 現在流行の オミクロン XBB 変異株に対しては、追加接種後 28 日で高力価の中和抗体が誘導される。

THE LANCET Infectious Diseases



この試験は、18 歳以上で不活化ワクチンの 3 回接種を完了した成人を対象とした、ランダム化盲検並行対照臨床研究であり、新型コロナウイルス mRNA ワクチン CS-2034 の逐次追加免疫の安全性と免疫原性を評価する研究だ。

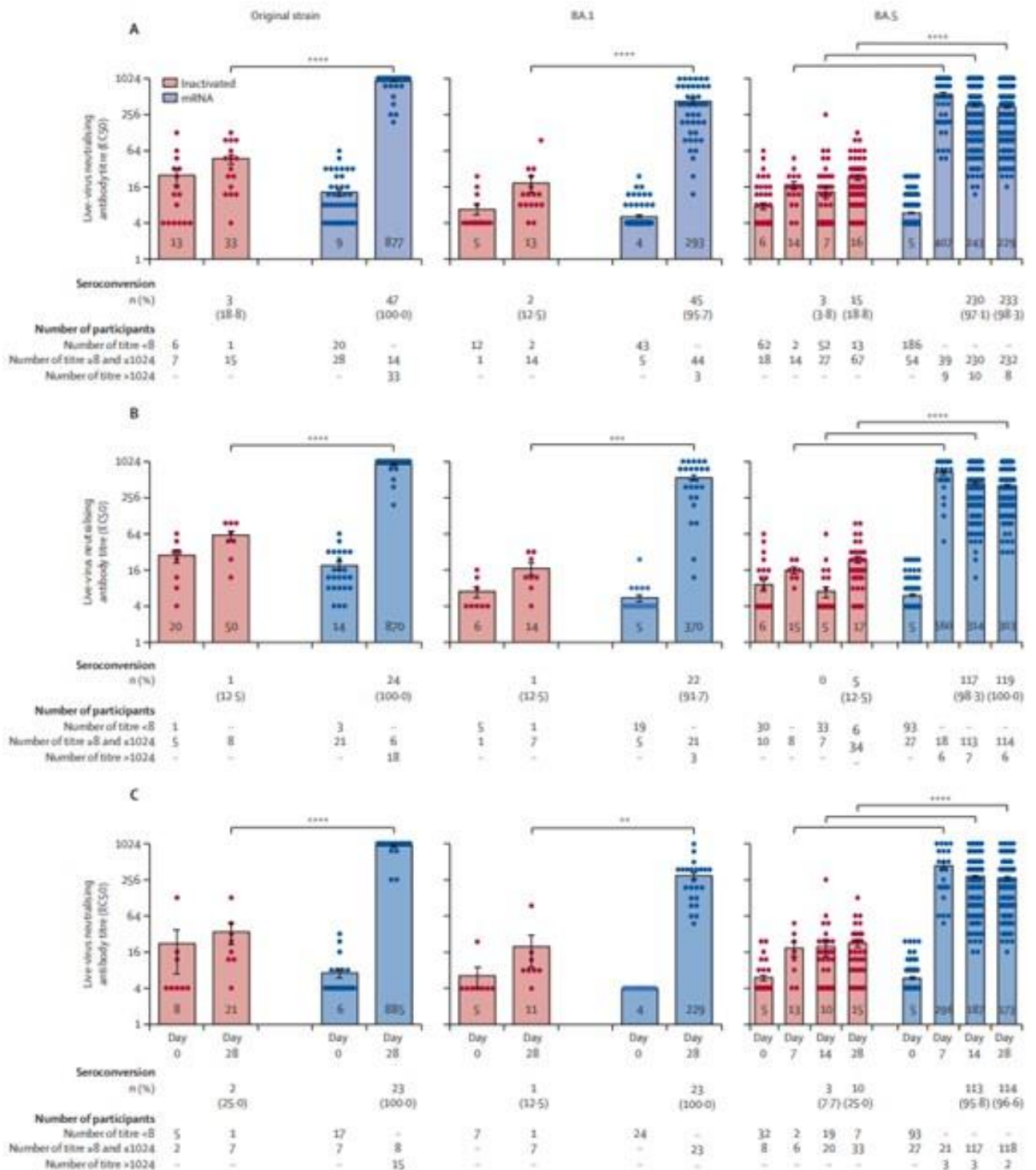
CS-2034 は、カンシノバイオにより現有新型コロナウイルスの変異株を標的として設計された新世代ワクチンだ。XBB を含むさまざまな変異株に対する高力価の中和抗体を誘導でき、より強力で広範囲のスペクトルを持ち、現存変異株への感染からより効果的に体を保護できる。

安全性については、先に 3 回の不活化ワクチンを接種した人に対する 1 回の CS-2034 ワクチン追加接種が安全で、副反応の発生率と重症化度は現在出ている他の mRNA ワクチンよりも低いことが示された。

注目に値するのは、60 歳以上の高齢者グループの安全性が 18~59 歳の成人グループよりも優れており、これは高齢者グループにおけるその後の順次強化される新型コロナウイルス mRNA ワクチンの安全性を裏付ける強力なデータを提供しているということだ。

免疫原性データは、カンシノバイオ製 COVID-19 用 mRNA ワクチンの連続追加投与により、原始株、BA.1 及び BA.5 といった真のウイルスに対する中和抗体を迅速に誘導できることを示している。

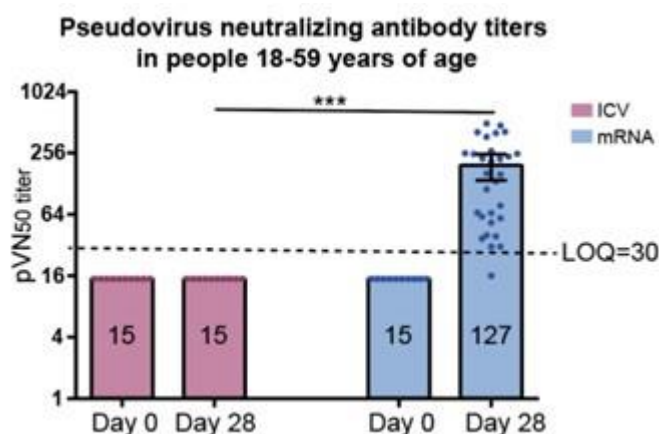
14 日後と 28 日後の連続強化後に測定されたデータからは、CS-2034 グループの BA.5 変異株に対する抗体については、幾何平均抗体価 (GMT) は不活化ワクチン群の約 34.7 倍、約 14.4 倍 (つまり中国製のワクチンが効かなかったということをも認めた形になるのでは?) となっており、幾何平均力価増加 (GMI) は不活化グループの約 38 倍と 15.7 倍、血清の陽転率は不活化グループの約 25.5 倍と 5.2 倍となっていることが示された。臨床研究計画で定められた有効性基準によれば、CS-2034 グループの抗体価および血清転換率は不活化ワクチングループより優れていた。



《図2》追加免疫前後の COVID-19 原始株または オミクロン変異株 BA.1 および BA.5 に対する中和抗体価

18 歳から 59 歳までの人々における XBB 偽ウイルス中和抗体力価では、CS-2034 の追加接種で XBB に

対する顕著な中和抗体を 28 日後には誘導でき (GMT 127、95% CI 94.0 ~ 194.1) たが、相同追加接種による不活化ワクチン接種の前後では、対 XBB 中和抗体価に変化はなかったことが示された。



《図 3》 免疫力増強前後の抗新型コロナウイルス XBB 偽ウイルス中和抗体価

さらに、カンシノバイオの COVID-19 用の mRNA ワクチンは、強力な細胞免疫誘導が可能で、CS-2034 グループにおける 7 日後の IFN- γ 、IL-2、IL-5 および IL-13 陽性 T 細胞の頻度は、不活化ワクチンによる類似追加免疫のそれよりも有意に高かった。

注目に値するのは、このワクチンの研究段階では、中国で流行している変異株が主に BA.5 と BF.7 であり、現実世界のデータは、カンシノバイオ製新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の mRNA ワクチングループと不活化ワクチングループ間の発症率に有意な差があったことが示されている ($P < 0.0002$)。不活化ワクチングループと比較して、CS-2034 グループの相対的防御効率は 38.0% (95% CI、22.2%、50.8%) であったことだ。この結果は、カンシノバイオの COVID-19 用 mRNA ワクチン CS-2034 がオミクロン変異株 BA.5 や BF.7 に対し優れた防御力を持っていることを示している。

上述の相対防御率 = (不活化対照群の感染率 - CS-2034 群の感染率) \div 不活化対照群の感染率

	Inactivated BBIBP-CorV vaccine (n=78*; n=66†)		CS-2034 mRNA vaccine (n=229*; n=172†)		p value	Relative vaccine effectiveness‡ % (95% CI)
	N	Attack rate, % (95% CI)	N	Attack rate, % (95% CI)		
All participants with COVID-19§	50	64.1% (52.4-74.7)	91	39.7% (33.4-46.4)	0.0002	38.0% (22.0-50.8)
Participants with confirmed COVID-19 by rapid antigen testing	40	60.6% (47.8-72.4)	71	41.3% (33.8-49.0)	0.0075	31.9% (11.3-47.7)

p values were calculated by the χ^2 test or Fisher's exact probability method. *The number of participants who submitted the questionnaires. †The number of participants who did rapid antigen testing. ‡Vaccine efficacy was calculated as 1-adjusted relative risk (mRNA vaccine vs inactivated COVID-19 vaccines groups). §Includes all reported SARS-CoV-2 infections confirmed by rapid antigen testing, symptoms of COVID-19, or both.

Table 3: Relative efficacy against SARS-CoV-2 infection

《図 4》 不活化ワクチン群と比較した CS-2034 群の新型コロナウイルス感染症に対する相対防御効率

カンシノバイオが確立した mRNA 技術プラットフォームは、安定性に影響を与える重要な部位と抗原発現を効果的に改善する最適な配列と最適な配列を取得できる配列最適化ソフトウェアを独自に設計・開発しており、CMC プロセスは簡素で、製品の開発時間が短縮され、科学研究成果の産業化を迅速に実現できる。カンシノバイオの mRNA ワクチン生産基地プロジェクトの第 1 段階では、1 億回分の生産能力が設計されており、現在、既に試験生産段階に入っている。

カンシノバイオの 5 大核心技術プラットフォームの 1 つとして、mRNA 技術の応用範囲は幅広く、新型コロナウイルス感染症ワクチンの開発に限らず、インフルエンザワクチンや新型コロナウイルス感染症とインフルエンザの混合ワクチン、mRNA 帯状疱疹ワクチン、呼吸器合胞体ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス (RSV) mRNA ワクチンなど、将来の研究開発の方向性となる可能性がある。カンシノバイオは、関連研究開発作業を積極的に評価・実行し、より競争力のある mRNA 製品候補を世界に届けたいと考える。

<https://www.cansinotech.com.cn/html/1///179/180/2151.html>

ランセット誌の URL: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00277-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00277-3/fulltext)

<<Lancet>> Clinical data of China's new generation of mRNA vaccines against novel coronavirus variants published for the first time

CanSino Biologics www.cansinotech.com.cn 2023-05-23

Source:

Recently, CanSino Biologics published its latest academic paper in the top international medical journal "The Lancet Respiratory Medicine". This is also the first time The Lancet has published clinical data on China's new generation of mRNA vaccine against the new coronavirus variant strain. Public data shows that the sequentially boosted CanSino Biologics COVID-19 mRNA vaccine has good safety and immunogenicity and is more effective than the inactivated vaccine. Phase III efficacy clinical trials are currently being actively promoted.

- The incidence and severity of adverse reactions are lower than those of currently marketed mRNA vaccines.
- The antibody level against Omicron BA.5 reaches its peak 7 days after vaccination, and the antibody level 14 days after vaccination is 34.7 times higher than that of the inactivated vaccine.
- For the currently popular Omicron XBB variant, high-titer neutralizing antibodies can be induced 28 days after booster vaccination.

<<Figure 1>>

This test is a randomized, blinded, parallel-controlled clinical study to evaluate the safety and immunogenicity of the new coronavirus mRNA vaccine CS-2034 sequential booster immunization in adults aged 18 years and above who have completed 3 doses of inactivated vaccine.

CS-2034 is a new generation vaccine designed by CanSino Biologics to target the existing mutant strains of the new coronavirus. It can induce high-titer neutralizing antibodies against a variety of mutant strains, including XBB. It has a stronger broad spectrum and can more effectively protect the body from infection by existing mutant strains.

The safety results show that the sequential booster vaccination of 1 dose of CS-2034 in people who have previously received 3 doses of inactivated vaccine is safe, and the incidence and severity of adverse reactions are lower than those of currently marketed mRNA vaccines. It is worth noting that the safety of the elderly group aged 60 and above is better than that of the adult group aged 18-59, which provides strong data support for the subsequent sequential strengthening of the safety of the novel coronavirus mRNA vaccine in the elderly group.

Immunogenicity data show that a sequential booster dose of CanSino Biologics' COVID-19 mRNA vaccine can quickly induce neutralizing antibodies against the original strain, BA.1 and BA.5 true viruses. The data measured after 14 days and 28 days of sequential strengthening showed that, the geometric mean titer (GMT) was approximately 34.7 times and 14.4 times that of the inactivated vaccine group, and the geometric mean titer increase (GMI) was approximately 38 times and 15.7 times that of the inactivated group, and the seroconversion rate was approximately 25.5 times and 5.2 times that of the inactivated group in CS-2034 group of antibodies against BA.5 variant strains. According to the superiority standard set by the clinical research plan, the antibody titer and seroconversion rate of the CS-2034 group were better than those of the inactivated vaccine group.

<<Figure 2>> Neutralizing antibody titers against the original COVID-19 strain or the Omicron variant BA.1 and BA.5 before and after booster immunization

XBB pseudovirus neutralizing antibody titers in people aged 18 to 59 years old showed that, booster vaccination with CS-2034 can induce significant neutralizing antibodies against XBB 28 days later (GMT 127, 95% CI 94.0 ~ 194.1), however, there was no change in the neutralizing antibody titer against XBB before and after vaccination with the homologous booster shot of the inactivated vaccine.

<<Figure 3>> Anti-COVID-19 XBB pseudovirus neutralizing antibody titers before and after boosted immunity

In addition, CanSino Biologics' COVID-19 mRNA vaccine can induce strong cellular immunity, the frequency of IFN- γ , IL-2, IL-5 and IL-13 positive T cells in the CS-2034 group after 7 days was significantly higher than that of homologous boosting with inactivated vaccines.

It is worth noting that during the research phase of this vaccine, the prevalent mutant strains in China were mainly

BA.5 and BF.7. Real-world data showed that there was a significant difference in the incidence rates between the CanSino Biologics COVID-19 mRNA vaccine group and the inactivated vaccine group ($P < 0.0002$), the relative protective efficiency of the CS-2034 group compared with the inactivated vaccine group was 38.0% (95% CI, 22.2%, 50.8%). This result shows that CanSino Biologics' new coronavirus mRNA vaccine CS-2034 has good protection against the Omicron variant BA.5/BF.7.

The above relative protection rate = (infection rate in the inactivated control group - infection rate in the CS-2034 group) / infection rate in the inactivated control group

<<Figure 4>> Relative protection efficiency of CS-2034 group against new coronavirus infection compared with inactivated vaccine group

The mRNA technology platform established by CanSino Biologics has independently designed and developed sequence optimization software, which can obtain the key sites that affect stability and the optimal sequence that effectively improves antigen expression. The CMC process is simple, which can shorten product development time and quickly Realize the industrialization of scientific research results. The first phase of the CanSino Biologics mRNA vaccine production base project has a designed production capacity of 100 million doses and has now entered the trial production stage.

As one of the five core technology platforms of CanSino Biologics, mRNA technology has a wide range of applications and is not limited to the development of COVID-19 vaccines, influenza vaccines, and COVID-19 + influenza combined vaccines, mRNA shingles vaccines, and mRNA vaccines for respiratory syncytial virus (RSV) may be future research and development directions. CanSino Biologics will actively evaluate and carry out relevant research and development work, hoping to bring more and more competitive mRNA product candidates to the world.

..... 以下是中国語原文

《柳叶刀》首次发表中国针对新冠变异株的新一代 mRNA 疫苗的临床数据

康希诺生物 www.cansinotech.com.cn 2023-05 来源 :

日前，康希诺生物在国际顶尖医学期刊《柳叶刀·呼吸病学》发表最新学术论文，这也是《柳叶刀》首次发表中国针对新冠变异株的新一代 mRNA 疫苗的临床数据。公开数据显示，序贯加强康希诺生物新冠 mRNA 疫苗具有良好的安全性和免疫原性，且优于灭活疫苗，目前正在积极推进Ⅲ期效力临床试验。

<<图 1>>

- 不良反应发生率及严重程度低于目前已上市 mRNA 疫苗。
- 接种后 7 天，针对奥密克戎 BA.5 的抗体水平即可达到峰值，接种后 14 天的抗体水平是灭活疫苗的 34.7 倍。
- 针对当下流行的奥密克戎 XBB 变异株，加强接种后 28 天，可诱导产生高滴度的中和抗体。

本试验为随机、盲法、平行对照的临床研究，在 18 岁及以上已完成 3 剂灭活疫苗接种的成年人中评价新冠 mRNA 疫苗 CS-2034 序贯加强免疫的安全性和免疫原性的临床研究。

CS-2034 是康希诺生物针对现有新冠病毒变异株设计的新一代疫苗，可以诱导出针对 XBB 在内多种变异株的高滴度中和抗体，具有更强的广谱性，可以更有效地保护机体免受现有变异株的感染。

安全性结果显示，在既往接种过 3 剂灭活疫苗的人群中序贯加强接种 1 剂 CS-2034，安全性良好，不良反应发生率及严重程度低于目前已上市 mRNA 疫苗。值得注意的是，60 岁及以上老年人组的安全性优于 18-59 岁成年人组，为老年人群后续序贯加强新型冠状病毒 mRNA 疫苗的安全性提供了强有力的数据支持。

免疫原性数据显示，序贯加强 1 剂康希诺生物新冠 mRNA 疫苗能快速诱导针对原始株、BA.1 和 BA.5 真病毒的中和抗体。序贯加强 14 天和 28 天后分别测得数据显示，CS-2034 组针对 BA.5 变异株的抗体几何平均滴度 (GMT) 约为灭活疫苗组的 34.7 倍和 14.4 倍，几何平均滴度增长倍数 (GMI) 约为灭活组的 38 倍和 15.7 倍，血清阳转率约为灭活组的 25.5 倍和 5.2 倍。根据临床研究方案设定的优效性标准，CS-2034 组的抗体滴度和血清阳转率均优于灭活疫苗组。

<<图 2>> 加强免疫前后抗新冠原始毒株或奥密克戎变异株 BA.1 和 BA.5 的中和抗体滴度

18 ~ 59 岁人群的 XBB 假病毒中和抗体滴度显示，加强接种 CS-2034，28 天后可诱导产生明显的针对 XBB 的中和抗体 (GMT 127, 95% CI 94.0 ~ 194.1)，但灭活疫苗同源加强针接种前后对 XBB 的中和抗体滴度无变化。

<<图 3>> 加强免疫前后抗新冠 XBB 假病毒中和抗体滴度

此外，康希诺生物新冠 mRNA 疫苗能诱导较强的细胞免疫，CS-2034 组 7 天后的 IFN- γ 、IL-2、IL-5 及 IL-13 阳性 T 细胞的频次均显著高于用灭活苗进行的同源加强。

值得注意的是，在该疫苗研究阶段，国内流行的变异株以 BA.5 和 BF.7 为主，真实世界数据显示，康希诺生物新冠 mRNA 疫苗组和灭活疫苗组发病比例具有显著性差异 ($P < 0.0002$)，CS-2034 组相较于灭活疫苗组的相对保护效率为 38.0% (95% CI, 22.2%, 50.8%)。该结果表明康希诺生物新型冠状病毒 mRNA 疫苗 CS-2034 具有良好的针对奥密克戎变异株 BA.5/BF.7 的保护力。

上述相对保护率 = (灭活对照组感染率 - CS-2034 组感染率) / 灭活对照组感染率

<<图 4>> CS-2034 组相较于灭活疫苗组对新冠病毒感染的相对保护效率

康希诺生物建立的 mRNA 技术平台，拥有自主设计、开发的序列优化软件，可得到影响稳定性的关键位点及有效提高抗原表达量的最优序列，CMC 工艺简练，可以缩短产品开发时间，快速实现科研成果产业化。康希诺生物 mRNA 疫苗生产基地一期项目设计产能 1 亿剂，目前已进入试生产阶段。

作为康希诺生物五大核心技术平台之一，mRNA 技术应用领域广泛，且不限于新冠疫苗的开发，如流感疫苗、新冠+流感联合疫苗、mRNA 带状疱疹疫苗以及呼吸道合胞病毒 (RSV) mRNA 疫苗等都可能是未来的研发方向。康希诺生物将积极评估并开展相关研发工作，希望为全球带来更多、更有竞争力的 mRNA 候选产品。