



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.09 (2021/04/28)

### ——— 新型コロナウイルス関連情報 ———

#### 目 次

##### ● バムラニビマブ+エテセビマブ

- 軽症～中等症 COVID-19 患者のウイルス量に対するバムラニビマブ単独治療とバムラニビマブ+エテセビマブ併用治療の効果 — 無作為化臨床試験  
[JAMA. 2021;325(7):632-644] ..... 3

##### ● フルボキサミン

- 有症状COVID-19外来患者の臨床的悪化に対するフルボキサミンの効果 — プラセボ対照無作為化試験 [JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300] ..... 5

##### ● 回復期血漿

- 高齢者における COVID-19 重症化予防のための早期の高力価回復期血漿療法  
[N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):610-618] ..... 8
- 回復期血漿の抗体価と COVID-19 による死亡のリスク  
[N Engl J Med. 2021; 384:1015-1027] ..... 9
- COVID-19 に対する回復期血漿療法の有効性 — システマティックレビューとメタアナリシス  
[J Clin Apher. 2021 Feb 5;10.1002/jca.21881] ..... 10
- COVID-19 高齢患者での回復期血漿の安全性と有効性 — RESCUE 試験  
[Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021 Feb 8] ..... 11
- SARS-CoV-2 501Y.V2 変異株は南アフリカの COVID-19 ドナーの血漿による中和から逃避する  
[Nat Med. 2021 Apr;27(4):622-625] ..... 12
- モノクローナル抗体および血清由来ポリクローナル抗体による中和に対する SARS-CoV-2 変異株の耐性 [Nat Med. 2021 Apr;27(4):717-726] ..... 13
- 中和抗体に対する感染性 SARS-CoV-2 B.1.1.7 および B.1.351 変異株の感受性  
[Nat Med. 2021 Mar 26] ..... 14

<https://www.nihs.go.jp/digCOVID-19/index.html>

↑ COVID-19 治療薬候補ごとの情報をまとめた特設サイトはこちら

---

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

## 新型コロナウイルス関連文献情報

### [バムラニビマブ+エテセビマブ](#)

Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L01

- 軽症～中等症 COVID-19 患者のウイルス量に対するバムラニビマブ単独治療とバムラニビマブ＋エテセビマブ併用治療の効果 — 無作為化臨床試験

### [Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial](#)

Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al.

【JAMA. 2021 Feb 16;325(7):632-644】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19は世界中で拡大し続けており、中和抗体はCOVID-19の治療薬となり得る。

バムラニビマブ(別名:LY3819253またはLY-CoV555)とエテセビマブ(別名:LY3832479またはLY-CoV016)は、2人のCOVID-19回復患者(1人は北米、もう1人は中国)由来の、強力なSARS-CoV-2中和作用を有する抗スパイクタンパク質モノクローナル抗体である。前臨床試験で、エテセビマブはバムラニビマブとは異なるエピトープに結合し、バムラニビマブのエピトープに変異のあるウイルスをも中和することが示された。臨床でこの2種の中和モノクローナル抗体を併用することにより、ウイルス量低下をより低下させ、治療による耐性変異株の出現を抑制し得る可能性がある。

#### ◇方法

##### ◇試験デザインと対象患者、試験介入

本試験(BLAZE-1<sup>A</sup>試験)は、SARS-CoV-2ウイルス感染陽性で、かつ軽症～中等症の症状を1つ以上呈している外来患者<sup>B</sup>(n=613)を対象とし、米国内49カ所で実施された無作為化第II/III相試験である。バムラニビマブ単独またはプラセボを投与される患者が最初に登録され(2020年6月17日～8月21日)、その後、バムラニビマブ＋エテセビマブ、またはプラセボを投与される患者が登録された(8月22日～9月3日)。本稿は最終解析であり、2020年10月6日までの結果を示す。

患者をバムラニビマブの単回点滴静注を受ける群[700 mg(n=101), 2800 mg(n=107), または7000 mg(n=101)], 併用治療を受ける群(バムラニビマブ2800 mg＋エテセビマブ2800 mg, n=112), またはプラセボ群(n=156)に無作為に割り付けた<sup>C</sup>。

<sup>A</sup> Blocking Viral Attachment and Cell Entry with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies

<sup>B</sup> 18歳以上、検査(直接抗原検出法またはRT-PCR法)で初めてSARS-CoV-2陽性結果が出てから3日以内に参加登録され、治療薬が投与された。

<sup>C</sup> 無作為化は、患者が発症してから無作為化までの日数(≤8日 vs >8日)で層別して行った。発症からの症状持続日数が予後に影響するため。

### ◇主要アウトカムと副次アウトカム

主要アウトカムはDay-11(±4日)におけるSARS-CoV-2のウイルス量対数値の変化とした。副次アウトカムは、ウイルス量に関する指標(3項目)、症状に関する指標(5項目)、および臨床アウトカムに関する指標[Day-29におけるCOVID-19関連の入院患者、救急診療部(ED)受診患者、または死亡した患者の割合]1項目の計9項目について各治療群とプラセボ群とで比較して評価した。

### ◇結果

#### ◇患者の人口統計学的・臨床的特性

577人の患者が無作為化を受け、中和モノクローナル抗体またはプラセボの静注を受けた。そのうち、533人(92.4%)が有効性評価期間(Day-29)を完了した。患者の平均年齢は44.7(SD:15.7)歳、315人(54.6%)は女性であった。387人(67.1%)がCOVID-19重症化のリスク因子[年齢が55歳以上、BMIが30以上、または関連のある基礎疾患(高血圧など)あり]を少なくとも1つ持っていた。

#### ◇主要アウトカム

ベースラインからDay-11までのウイルス量対数値の変化量は、700 mg治療群で-3.72、2800 mg治療群で-4.08、7000 mg治療群で-3.49、併用治療群で-4.37、プラセボ群で-3.80であった。Day-11までのウイルス量対数値の変化量のプラセボ群との差は、700 mg治療群で0.09(95%CI[-0.35~0.52];  $p=0.69$ )、2800 mg治療群で-0.27(95%CI[-0.71~0.16];  $p=0.21$ )、7000 mg治療群で0.31(95%CI[-0.13~0.76];  $p=0.16$ )、併用治療群で-0.57(95%CI[-1.00~-0.14];  $p=0.01$ )であった。

#### ◇副次アウトカム

副次アウトカムに関し、84項目のエンドポイントのうち10項目で、各治療群とプラセボ群との差が統計的に有意であった。COVID-19関連で入院したかEDを受診した患者の割合は、プラセボ群で5.8%(9例)、700 mg治療群で1.0%(1例)、2800 mg治療群で1.9%(2例)、7000 mg治療群で2.0%(2例)、併用治療群で0.9%(1例)であった。

#### ◇有害事象

即時型過敏反応は9例で報告された(バムラニビマブ群6例、併用群2例、プラセボ群1例)。試験治療期間中の死亡例はなかった。

### ◇結論

軽症～中等症のCOVID-19非入院患者において、バムラニビマブ+エテセビマブ併用治療は、プラセボに比べ、Day-11におけるSARS-CoV-2ウイルス量の統計的に有意な低下に関連していたが、バムラニビマブ単独治療群ではウイルス量に有意な差はみられなかった。

## [フルボキサミン](#)

Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L02

- 有症状 COVID-19 外来患者の臨床的悪化に対するフルボキサミンの効果 — プラセボ対照無作為化試験

### [Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial](#)

Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al.

【JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19は、過剰な免疫応答により重篤疾患を引き起こす可能性がある。フルボキサミンは、サイトカイン産生を調節するシグマ1受容体(S1R)<sup>A</sup>の強力なアゴニストであり、親油性が高く、細胞内への取り込みが速いことから、臨床的悪化を防ぐ効果が期待される。COVID-19が軽症のうちにフルボキサミンを早期使用することによって、臨床的悪化を防ぎ、疾患重症度を下げられるかを検討した。

#### ◇方法

##### ◇試験デザイン、セッティング、および対象患者

フルボキサミンとプラセボを比較する、完全にリモート化された(非接触型)<sup>B</sup>二重盲検無作為化臨床試験。参加者は、PCR検査でSARS-CoV-2感染が確定した地域在住の非入院成人患者で、COVID-19発症後7日以内、酸素飽和度は92%以上であった<sup>C</sup>。2020年4月10日～8月5日にセントルイス大都市圏(ミズーリ州東部および南イリノイ州南部)で152人が登録された。追跡調査は2020年9月19日まで行った。

##### ◇試験介入

1日3回15日間、フルボキサミンを100 mg投与する群<sup>D</sup>(n=80)またはプラセボを投与する群(n=72)のいずれかに、患者を無作為に割り付けた(年齢と性別で層別)。

<sup>A</sup>  $\sigma$ -1 receptor: 小胞体ストレスセンサーであるIRE1(イノシトール要求性酵素1 $\alpha$ )との相互作用を介してサイトカイン産生の調節機能をもつ、小胞体シャペロンタンパク質。

<sup>B</sup> 主要・副次エンドポイントについては、無作為割り付け後15日間1日2回行った調査で参加者が報告した回答にもとづき評価し、さらに研究スタッフが電話連絡で確認した。主要エンドポイントが生じた参加者については、入院中の医療記録から具体的な医療内容を確認した。有害事象と重篤有害事象は、無作為化から15日間、毎日、参加者の自己申告により記録した。

<sup>C</sup> 重度の肺の基礎疾患(COPDもしくは在宅酸素療法を要する疾患、間質性肺疾患、肺高血圧症など)、非代償性肝硬変、うっ血性心不全(NYHA心機能分類のクラスIIIまたはIV)、免疫低下[例えば、実質臓器移植のレシピエントおよびドナー、骨髄移植のレシピエント、AIDS、免疫を抑制する生物学的製剤または高用量副腎皮質ステロイド(プレドニゾン>20 mg/日)を使用中]のある患者は除外した。

<sup>D</sup> 原則として、初回50 mg、次に100 mgを1日2回、その後100 mgを1日3回投与。

### ◇主要評価項目

主要エンドポイントは無作為割り付け後15日以内の臨床的悪化とし、その定義は(1)呼吸困難(息切れ)の症状が生じる、または息切れもしくは肺炎により入院する、(2)酸素飽和度(室内気下)が92%未満に低下、または酸素飽和度を92%以上に維持するために酸素補充を要する、の(1)(2)両方を満たすこととした。

### ◇結果

#### ◇プラセボとの比較によるフルボキサミンの有効性

無作為割り付けされた患者152人[平均年齢46±13歳、女性109人(72%)]のうち、115人(76%)が試験を完了した。臨床的悪化は、フルボキサミン群80人中0人(0%)、プラセボ群72人中6人(8.3%)で生じた(生存時間解析による絶対差異8.7%;95%CI[1.8%~16.4%];ログランク検定 $\chi^2=6.8$ ,  $p=0.009$ )。プラセボ群での臨床的悪化は、無作為化から1~7日後、COVID-19発症から3~12日後に生じた。6人中4人がCOVID-19のため入院し、入院期間は4~21日であった。1人の患者は機械的人工呼吸を10日間必要としたが、死亡例はなかった。

#### ◇有害事象

フルボキサミン群では重篤有害事象が1件、それ以外の有害事象が11件発現したのに対し、プラセボ群では重篤有害事象が6件、それ以外の有害事象が12件発現した。肺炎および胃腸症状(悪心、嘔吐など)は、フルボキサミン群に比べ、プラセボ群でより多く発現した。

### ◇考察

#### ◇本研究の利点

本二重盲検プラセボ対照無作為化臨床試験は、COVID-19のパンデミック時に、完全にリモート化された(非接触型)試験が実行可能であることを実証した。成人のCOVID-19外来患者は自己隔離中であり、このような脆弱な患者集団の治療に焦点を当てた研究はこれまで行われていない。本試験のデザインの特徴として、発症から治療薬の初回投与までの日数が短く(中央値:4日)、試験薬の投与開始が有効に行われたこと(92%で連絡した当日に初回投与)、人種と性別において代表的サンプルであったことなどがある。

COVID-19外来患者の治療におけるフルボキサミンの潜在的利点として、安全性、広く入手可能である点、低価格、経口投与、などがある。フルボキサミンは他のSSRIと異なり、QT延長を引き起こすリスクが低い。

#### ◇本試験の限界

本試験にはいくつかの限界がある。小規模試験であり単一地域で実施されたこと、エンドポイントのイベント発生数が少なかったこと、臨床的悪化の差異が治療効果というよりむしろベースライン

時における酸素飽和度の差を反映した可能性があること、試験参加者の20%は15日目以前に調査への回答を止めたこと、追跡期間が短く、持続的・症状や遅発性悪化に対するフルボキサミンの効果の評価していないこと、臨床的悪化を分類するため本試験で設定した7段階順序スケールは検証済みのものではないこと、などである。

#### ◇結論

成人のCOVID-19有症状外来患者を対象とした本予備的試験において、フルボキサミンによる治療を受けた患者は、プラセボに比べ、15日間での臨床的悪化の割合が低かった。しかしながら、本試験は小規模で追跡期間が短いという限界があり、臨床的有効性を評価するには、より明確なアウトカム指標を設定したより大規模な無作為化試験が必要と考えられる。(STOP COVID試験。ClinicalTrials.gov番号:NCT04342663)<sup>E</sup>

---

<sup>E</sup> A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Fluvoxamine for Symptomatic Individuals With COVID-19 Infection

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342663?id=NCT04342663&draw=2&rank=1>

## ●回復期血漿

Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L03

●高齢者における COVID-19 重症化予防のための早期の高力価回復期血漿療法

[Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults](#)

Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al.

【N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):610-618】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

### ◇背景

コロナウイルス感染症2019 (COVID-19) の初期段階で進行を阻止する治療法はいまだ見出されていない。例えば、入院患者への回復期血漿療法の投与は奏功していない。これはおそらく、抗体は疾患の初期段階で投与されるべきであるためと思われる。

### ◇方法

軽度のCOVID-19症状を呈してから72時間以内の高齢患者を対象に、SARS-CoV-2に対する高IgG抗体価を持つ回復期血漿を投与する無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。主要エンドポイントは重症呼吸器疾患であり、呼吸数が毎分30回以上、室内空気呼吸時の酸素飽和度が93%未満、またはその両方と定義した。臨床試験を実施した地域におけるCOVID-19症例が大幅に減少し、被験者の安定した組み入れが事実上不可能となったため、試験は目標サンプルサイズの76%で早期に中止された。

### ◇結果

計160人の患者が無作為化を受けた。ITT集団<sup>A</sup>で重症呼吸器疾患を発症した被験者は、回復期血漿投与群では80人中13人(16%)、プラセボ群では、80人中25人(31%) [相対リスク0.52; 95%信頼区間(CI) [0.29~0.94];  $p=0.03$ ]であり、相対リスク低下は48%であった。回復期血漿またはプラセボの投与前に主要エンドポイントが生じた患者6人を除外した修正ITT解析を行ったところ、より大きな効果量が示された(相対リスク0.40; 95%CI [0.20~0.81])。非自発的な有害事象<sup>B</sup>は観察されなかった。

### ◇結論

軽症の高齢感染者にSARS-CoV-2に対し高い抗体価を持つ回復期血漿を早期に投与することで、COVID-19の進行が抑制された。

---

<sup>A</sup> intention-to-treat population

<sup>B</sup> solicited adverse event

Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L04

●回復期血漿の抗体価と COVID-19 による死亡のリスク

[Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19](#)

Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al.

【N Engl J Med. 2021; 384:1015-1027】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

回復期血漿にはSARS-CoV-2に治療効果をもたらす可能性のある抗体が含まれており、それによりレシピエントは受動免疫を得られるという想定のもとで、COVID-19の治療に広く用いられている。抗体価の高い回復期血漿の方が抗体価の低い回復期血漿より死亡リスクの低減に関連するかどうかは未だ明確ではない。

◇方法

米国の全国規模のレジストリにもとづいた後ろ向き研究で、COVID-19の成人入院患者の治療に使用された回復期血漿の抗SARS-CoV-2 IgG抗体価を評価した。主要アウトカムは血漿輸血後30日以内の死亡とした。2020年7月4日までに組み入れられ、投与された血漿の抗SARS-CoV-2抗体価および30日死亡率に関するデータが入手可能な患者を解析対象とした。

◇結果

解析対象患者3082人のうち、血漿投与後30日以内の死亡は、高抗体価群515人中115人(22.3%)、中抗体価群2006人中549人(27.4%)、低抗体価群561人中166人(29.6%)で発生した。抗SARS-CoV-2抗体価とCOVID-19による死亡リスクとの関連は、人工呼吸器の使用状況により異なっていた。血漿投与前に人工呼吸器を使用していなかった患者では、高抗体価群の方が低抗体価群よりも30日以内の死亡リスクが低かった[相対リスク0.66;95%信頼区間(CI)[0.48~0.91]]が、人工呼吸器を使用していた患者では死亡リスクへの効果はみられなかった(相対リスク1.02;95%CI[0.78~1.32])。

◇結論

人工呼吸器を使用していないCOVID-19入院患者では、抗SARS-CoV-2 IgG抗体価が高い血漿の投与は、低抗体価の血漿の投与より、死亡リスク低減との関連がみとめられた。

Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L05

●COVID-19 に対する回復期血漿療法の有効性 — システマティックレビューとメタアナリシス

[Efficacy of convalescent plasma therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis](#)

Vegivinti CTR, Pederson JM, Saravu K, et al.

**【J Clin Apher. 2021 Feb 5;10.1002/jca.21881】-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

COVID-19患者における回復期血漿療法の臨床アウトカムの検討を目的として、システマティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。PubMed, medRxiv, Web of Science, Scopusで文献検索を行い、2020年12月10日までに発表された論文でCOVID-19に対する回復期血漿療法の有効性を検討したものを特定した。主要エンドポイントは、死亡率、臨床的改善、および入院期間とした。検索基準を満たした研究859報をスクリーニングし、論文56報のフルテキストを精査して、メタアナリシスへの組み入れ基準を満たす論文15報を特定した。回復期血漿投与群では、対照群と比較して、死亡率のオッズが有意に低かった[OR 0.59;95%信頼区間(CI) [0.44~0.78]; $p<0.001$ ]。ただ、主要な2つの無作為化比較試験の結果は死亡率に関するベネフィットを支持していなかった。臨床的改善のオッズは、対照群と比較して回復期血漿投与群で有意に高かった(OR 2.02;95%CI [1.54~2.65]; $p<0.001$ )。入院期間は、回復期血漿投与群と対照群との間で差はなかった(MD -0.49日;95%CI [-3.11~2.12]; $p=0.713$ )。総じて、これらのデータから、COVID-19に対する回復期血漿療法のベネフィットはあるが、死亡率に対する回復期血漿のベネフィットは未だ明確ではないことが示された。

Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L06

●COVID-19 高齢患者での回復期血漿の安全性と有効性 — RESCUE 試験

[Safety and efficacy of convalescent plasma in elderly COVID-19 patients: the RESCUE trial](#)

Franchini M, Glingani C, Morandi M, et al.

【Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021 Feb 8】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇目的

長期介護療養施設(LTCF<sup>A</sup>)に居住する高齢の中等症～重症COVID-19患者を対象とした回復期血漿(CP)輸血の安全性および有効性を評価する。

◇患者および方法

イタリア、ロンバルディア州のLTCFに居住し、2020年5月15日～7月31日にCPを投与された高齢のCOVID-19患者22人を前向きコホート研究に組み入れた。患者の臨床的パラメーター、機器測定および臨床検査によるパラメーターは、CP治療後に評価した。このグループの全体的な死亡率を、2020年3月～5月の3カ月間にロンバルディア州の他のLTCFで記録されたものと比較した。

◇結果

組み入れられた患者22人のうち、68.2%(15人)が血漿を1単位、27.3%(6人)が2単位、4.5%(1人)が3単位投与された。輸血された血漿(計30単位)のうち、76.7%(23/30)の中和抗体価は1:160以上であった。CP輸血中または輸血後の有害反応は記録されていなかった。CP輸血後14日間における臨床的、機能的、放射線学的および臨床検査上のパラメーターの改善が、生存患者19人全員で観察された。ウイルス排除は追跡調査終了時まで患者全員で達成された(中央値66日; IQR[48～80])。CP治療群の全死亡率は13.6%(22人中3人)で、対照群(38.3%, 733人中281人,  $p=0.02$ )と比較して良好であり、死亡リスクの65%の減少に相当した。

◇結論

LTCFに居住する高齢の有症状COVID-19患者において、適切な抗SARS-CoV-2抗体価のCPを早期に投与する治療法は、ウイルス排除、患者の免疫回復、COVID-19感染症の進行抑制に安全かつ効果的であり、その結果患者の生存率を改善する。

---

<sup>A</sup> long-term care facility

Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L07

●SARS-CoV-2 501Y.V2 変異株は南アフリカの COVID-19 ドナーの血漿による中和から逃避する  
[SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma](#)

Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al.

【Nat Med. 2021 Apr;27(4):622-625】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

南アフリカ型のSARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) 変異株は、COVID-19を引き起こすコロナウイルスの新系統であり、そのスパイクタンパク質の2カ所の免疫優性ドメインに変異を有する。本研究で、501Y.V2スパイクタンパク質を発現するシュードウイルスが、治療上重要な3種類のクラス抗体を完全に逃避することが示された。また、このシュードウイルスは回復期血漿による中和(結合せず)からも、大幅に、あるいは完全に逃避した。これらのデータから、抗原的に異なる変異株による再感染が起こる可能性が明確に示され、スパイクタンパク質をベースとしたワクチンの有効性を低下させることが示唆される。

。

Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L08

- モノクローナル抗体および血清由来ポリクローナル抗体による中和に対するSARS-CoV-2変異株の耐性

[Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies](#)

Chen RE, Zhang X, Diamond MS, et al.

**【Nat Med. 2021 Apr;27(4):717-726】-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

SARS-CoV-2は世界的なCOVID-19パンデミックを引き起こした。急速に蔓延するSARS-CoV-2変異株は、抗体およびワクチンによる新たな対応策を危うくする可能性がある。本研究では、モノクローナル抗体 (mAb)、動物免疫血清、ヒト回復期血清、およびBNT162b2 mRNAワクチン接種者からのヒト血清を用いて、SARS-CoV-2の一連の真正な変異株 (B.1.1.7分離株、南アフリカまたはブラジル株のスパイク遺伝子を持つキメラ株、組換え型同質遺伝子ウイルス変異株など)の抗体中和への効果について報告する。受容体結合ドメインまたはN末端ドメインに関与する高中和抗体価のmAbの多くと、回復期血清およびmRNAワクチンによって誘発される免疫血清の多くは、E484Kスパイク変異を含むウイルスに対して阻害活性の低下を示した。スパイク受容体結合ドメインおよびN末端ドメインに結合する抗体は、一部の新規変異株に対して*in vitro*で中和能の低下を示すことから、*in vivo*での防御能喪失を防ぐためには、高度保存領域を標的とする最新のmAbカクテル、mAb抗体価の増強、ワクチンのスパイク配列の調整などが必要であると考えられる。

## Vol.19 (2021) No.09 (04/28) L09

## ●中和抗体に対する感染性 SARS-CoV-2 B.1.1.7 および B.1.351 変異株の感受性

[Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies](#)

Planas D, Bruel T, Grzelak L, et al.

【Nat Med. 2021 Mar 26】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

SARS-CoV-2 B.1.1.7およびB.1.351変異株は、それぞれ英国と南アフリカで最初に同定され、その後多くの国に拡がった。これらの変異株はスパイクタンパク質をコードする遺伝子に多様な変異を含んでおり、免疫逃避の可能性について重要な懸念が生じている。本研究では、急性感染者から感染性のB.1.1.7株とB.1.351株を分離した。従来株に感染した人、または最近ワクチン接種を受けた人の血清および鼻腔ぬぐい液に存在するSARS-CoV-2抗体に対する2つの変異株の感受性を、D614G (レファレンスウイルス)と比較して検討した。終夜感染させることによりGFP陽性となるレポーター細胞を用いた新しい迅速中和アッセイを利用した。発症から9カ月以内に採取された58人の回復期血清では、B.1.1.7およびD614Gを同程度に中和した。それに対し、9カ月後の回復期血清は中和抗体価が平均で6分の1に低下し、検体の40%はB.1.351に対する活性がみられなかった。ファイザー社のワクチンであるコミナティを2回接種し、接種後6週間まで検査を行った19人の血清は、D614Gと比較して、B.1.1.7に対しては同様の活性を示したが、B.1.351に対してはそれほどの効果はなかった。中和抗体価は2回目のワクチン接種後に上昇したが、B.1.351に対しては14分の1にとどまった。その一方、回復期血清またはワクチン接種者の血清は、フローサイトメトリーによる血清学的アッセイで、3種のスパイクタンパク質に同様に結合した。ワクチン接種者の鼻腔ぬぐい液からは、中和抗体はほとんど検出されなかった。したがって、急速に蔓延するSARS-CoV-2変異株は、自然感染またはワクチン接種によって生成された中和抗体に対して部分的な耐性を獲得していた(この部分的耐性は、抗体価の低い人で最も多く検出されている)。本研究の結果から、免疫を獲得した人で感染リスクを高める可能性があるのはB.1.351であり、B.1.1.7ではないことが示されている。

---

薬剤情報

◎Bamlanivimab+Etesevimab [遺伝子組換えSARS-CoV-2ウイルス スパイクタンパク質 中和ヒトIgG1モノクローナル抗体, 新型コロナウイルス感染症治療薬] 海外: 緊急使用許可 (米国: 2020/11/09現在)

◎Fluvoxamine [フルボキサミンマレイン酸塩, Fluvoxamine Maleate (JP), 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)] 国内: 発売済 海外: 発売済

※フルボキサミンは、サイトカイン産生を調節する $\sigma$ 1受容体アゴニストとしてCOVID-19の重症化を抑制する可能性が示唆されている。

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子