



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.19 (2021/09/16)

新型コロナウイルス関連情報

目次

●新型コロナウイルスワクチン接種後のブレイクスルー感染

- B.1.1.7およびB.1.351変異株に対するBNT162b2ワクチンの有効性(Editorへのレター)
〔N Engl J Med. 2021 Jul 8;385(2):187-189〕 3
- BNT162b2およびmRNA-1273ワクチンによるCOVID-19の罹患予防と重症化予防効果
〔N Engl J Med 2021 Jul 22;385(24):320-329〕 4
- カタールの国際空港到着客におけるPCR検査のSARS-CoV-2陽性結果とワクチン接種および既往感染との関連(リサーチレター)〔JAMA. 2021 Jul 13;326(2):185-188〕 5
- BNT162b2 mRNAワクチン接種者においてSARS-CoV-2の懸念される変異株によるブレイクスルー感染率が上昇することを示すエビデンス〔Nat Med. 2021 Aug;27(8):1379-1384〕 7
- BNT162b2ワクチンに対するブレイクスルー — ワクチン接種を完了したにもかかわらずCOVID-19で入院したイスラエルの患者152人の臨床的特徴
〔Clin Microbiol Infect. 2021 Jul 7:S1198-743X(21)00367-0〕 8
- ワクチン免疫血清検体により評価したSARS-CoV-2およびP.1変異株の年齢依存的な中和活性(リサーチレター)〔JAMA. 2021 Jul 21;326(9):868-9〕 9
- COVID-19ワクチンを接種した医療従事者におけるブレイクスルー感染
〔N Engl J Med. 2021 Jul 28;NEJMoa2109072〕 11
- BNT162b2ワクチンを接種した医療従事者におけるブレイクスルー感染(Editorへのレター)
〔N Engl J Med. 2021 Aug 18;NEJMc2108076〕 13
- B.1.617.2デルタ株主流期間中とその前における第一線の医療従事者のSARS-CoV-2感染予防に対するCOVID-19ワクチンの効果 — 米国内8カ所, 2020年12月～2021年8月
〔MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Aug 27;70(34):1167-1169〕 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ワクチン接種後のブレイクスルー感染](#)

Vol.19 (2021) No.19 (09/16) L01

● **B.1.1.7 および B.1.351 変異株に対する BNT162b2 ワクチンの有効性 (Editor へのレター)**

[Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants \(Correspondence\)](#)

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination

[N Engl J Med. 2021 Jul 8;385(2):187-189]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

mRNAワクチンBNT162b2 (ファイザー社/ビオンテック社) は、COVID-19に対して95%の有効性を有する。カタールでは、2020年12月21日にこのワクチンによる集団予防接種キャンペーンが開始された。2021年3月31日の時点で、計385,853人が少なくとも1回のワクチン接種を受け、265,410人が2回の接種を完了した。カタールでは、2021年1月中旬からのB.1.1.7^A変異株、および2021年2月中旬からのB.1.351^B変異株の蔓延を契機とするSARS-CoV-2感染の第2波および第3波に見舞われている間も、ワクチン接種の大規模化が進められた。B.1.1.7変異株の波は3月第1週にピークに達したが、B.1.351変異株は3月中旬から急速に拡大し始め、現在まで続いている。2月23日～3月18日に行われたウイルスゲノム解析の結果、カタールで発生したCOVID-19症例の50.0%がB.1.351変異株によるもので、44.5%がB.1.1.7変異株によるものであった。3月7日以降にウイルスの塩基配列が判明した症例のほぼすべては、B.1.351またはB.1.1.7のいずれかによるものであった。

ワクチン接種、PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 検査、および臨床的特性に関するデータは、エピソード開始以降のすべてのSARS-CoV-2関連データを収集している全国的なCOVID-19の連合データベース (federated databases) から抽出された。ワクチンの有効性は、診断陰性例コントロール (TNCC) 研究デザイン (インフルエンザワクチンの有効性の評価に推奨されているデザイン) を用いて推定された。このデザインの主な強みは、ワクチン接種者—非接種者間の医療機関受診行動の違いから生じる可能性のあるバイアスをコントロールできる点にある。

B.1.1.7変異株による感染症 (確定例) に対するワクチンの推定有効率は、2回目の接種から14日目以降で89.5% [95%信頼区間 (CI) [85.9～92.3]] であった。また、B.1.351変異株による感染症 (確定例) に対する有効率は75.0% (95%CI [70.5～78.9]) であった。SARS-CoV-2 (カタール国内ではB.1.1.7変異株とB.1.351変異株が主流) 感染による重症、重篤、または致死性の疾患に対するワクチンの有効性は、97.4% (95%CI [92.2～99.5]) と非常に高かった。感度解析においてもこれらの結果が確認された。

ワクチンの有効性については、コホート研究デザインを用いて、ワクチン接種者の感染率と、抗体陰性者から成る国内コホートでの感染率を比較することにより評価した。有効性は、B.1.1.7変異株に対しては87.0% (95%CI [81.8～90.7])、B.1.351変異株に対しては72.1% (95%CI [66.4～76.8])

A アルファ株

B ベータ株

と推定され、上記の報告を裏付ける結果となった。

カタール国内ではB.1.1.7およびB.1.351変異株が主流であるにもかかわらず、BNT162b2ワクチンはカタール国民の感染および疾患の予防に有効性を示した。しかしながら、B.1.351変異株に対するワクチンの有効性は、臨床試験の報告、ならびにイスラエルおよび米国のリアルワールドデータにもとづく有効性(90%超)より約20%低かった。カタールでは、3月31日時点でワクチンを1回接種した6,689人と2回接種した1,616人について、ブレイクスルー感染が報告されている。また、ワクチン1回接種者から5人、2回接種者から2人、計7人がCOVID-19により死亡したと報告されている。とはいえ、重症化に対しては90%以上の頑健な防御が示されていることから、B.1.351変異株に対する感染防御力の低下は、最も重度の感染状態(入院や死亡に至るもの)につながらないと考えられる。

Vol.19 (2021) No.19 (09/16) L02

●BNT162b2 および mRNA-1273 ワクチンによる COVID-19 の罹患予防と重症化予防効果

[Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines](#)

Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al.

【N Engl J Med 2021 Jul 22;385(24):320-329】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

mRNAワクチンであるBNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社)およびmRNA-1273(モデルナ社)の2回接種によるSARS-CoV-2感染予防およびCOVID-19重症化予防効果について、リアルワールドでの接種データによる情報は限られている。

◇方法

医療従事者、ファーストレスポnder、その他のエッセンシャルワーカー、フロントラインワーカー合わせて3,975人を対象として、前向きコホート研究を実施した。参加者は2020年12月14日～2021年4月10日に、鼻腔(中鼻甲介)ぬぐい液を用いたSARS-CoV-2検査を毎週受け、定性および定量RT-PCR解析が実施された。ワクチンの有効性は、 $100\% \times (1 - \text{ワクチン接種者の非接種者に比したSARS-CoV-2感染のハザード比})$ として算出し、ワクチン接種の傾向、研究実施施設、職業、および地域のウイルス流行状況により調整した。

◇結果

SARS-CoV-2は204人(5.1%)から検出された。そのうち、5人が接種を完了しており(2回目接種後14日以上)、11人は接種を部分的に完了し(1回目接種後14日以上～2回目接種後14日未満)、156人はワクチン非接種者であった。ワクチン接種状況が不明(1回目接種後14日未満を含む)の32人は除外された。接種完了者のワクチン有効性(調整後)は91%[95%信頼区間(CI)[76～97]]、

部分的接種完了者のワクチン有効性(調整後)は81%(95%CI[64~90])であった。SARS-CoV-2感染者のうち、ワクチンの部分的接種完了者または接種完了者では、ワクチン非接種の感染者と比較して、平均ウイルスRNA量が40%(95%CI[16%~57%])低かった。さらに、発熱症状のリスクは58%(相対リスク0.42;95%CI[0.18~0.98])低く、罹患期間もより短く、半日以上病床についていた日数は2.3日(95%CI[0.8~3.7])少なかった。

◇結 論

承認されたmRNAワクチンは、リアルワールドで接種したところ、労働世代の成人のSARS-CoV-2感染予防に非常に有効であり、ワクチン接種を受けたにもかかわらずブレイクスルー感染した患者においても、ウイルスRNA量の低下、発熱症状のリスクの抑制、罹患期間短縮の効果がみとめられた。

Vol.19 (2021) No.19 (09/16) L03

- カタールの国際空港到着客におけるPCR検査のSARS-CoV-2陽性結果とワクチン接種および既往感染との関連(リサーチレター)

[Associations of Vaccination and of Prior Infection With Positive PCR Test Results for SARS-CoV-2 in Airline Passengers Arriving in Qatar \(Research Letter\)](#)

Bertollini R, Chemaitelly H, Yassine HM, et al.

【JAMA. 2021 Jul 13;326(2):185-188】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景および目的

SARS-CoV-2のパンデミックは、海外旅行に深刻な影響を与えている。有効なCOVID-19ワクチンが利用できるようになったカタールは、2021年2月18日~4月26日にパイロットプログラムを実施し、到着の14日前までに2回目のワクチン接種を受けた居住者の隔離規定を免除することで、旅行制限を緩和した。このプログラムでも引き続き、カタールの国際旅行の玄関口であるハマド国際空港に到着した際に、各乗客に対してPCR検査を実施することを求めている。そこで、到着した乗客のPCR検査結果が陽性となる割合を調査した。

◇方 法

プログラム期間中(2021年2月18日~4月26日)、出発国やワクチン接種状況にかかわらず、国際線で到着した居住者のPCR検査データをすべて解析した。カタールでは、TaqPath COVID-19コンボキット(感度・特異度100%, Thermo Fisher Scientific社)がPCR検査の85%以上で使用されている。PCR検査結果、ワクチン接種記録、および関連する人口統計学的情報は、全国的な集中型SARS-CoV-2データベースを擁する全国規模の統合的デジタル健康情報プラットフォームから抽出した。このデータベースには、パンデミックが始まって以来カタールで行われたPCR検査およびワクチン接種の全記録が含まれている。

本研究では、BNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社)またはmRNA-1273(モデルナ社)のワクチン接種および既往感染が、PCR検査で陽性となるリスクを低下させるかを評価した。SARS-CoV-2感染曝露のリスクおよびSARS-CoV-2変異株への感染リスクにおける差を調整するため年齢、性別、国籍(40カ国超)、および検査日について1:1のマッチングを行った上で、ワクチン接種および既往感染の記録を有する人と、ワクチン接種と既往感染のいずれの記録もない人の間でPCR陽性率を比較した。接種完了とは、空港でのPCR検査の前に、2回目の接種から14日以上経過していることと定義した。再感染とは、既往感染から90日以上経過後に最初に受けたスワブPCR検査で陽性であったことと定義した。空港でのPCR検査前90日以内にスワブPCR検査で陽性であった人、ワクチン接種を1回のみ受けた人、または空港でのPCR検査時点で2回目の接種後14日以内の人は除外した。

度数分布および代表値を生成した。PCR陽性との関連は、相対リスクとその95%信頼区間(CI)、および χ^2 検定を用いて検討した。関連性に関して両側 $p \leq 0.05$ を統計的有意性のエビデンスとした。

◇結果

計261,849人(男性75.1%)が、カタールの国際空港到着時にPCRによるSARS-CoV-2検査を受けた。年齢の中央値は33(四分位範囲[27~41])歳であった。接種完了者31,190人(グループ1: BNT162b2の接種者99.7%, mRNA-1273の接種者0.3%)と、ワクチン接種と既往感染のいずれの記録もない215,901人(グループ2)から10,092人がマッチングされ、陽性率はそれぞれ0.82%(95%CI[0.66~1.01]), 3.74%(95%CI[3.37~4.12])であった。

ワクチン接種の記録はないが、PCR検査の90日以上前に既往感染の記録がある9,180人(グループ3)のうち、7,694人がワクチン接種記録も既往感染記録もない人(グループ2)とマッチングされ、PCR陽性率はそれぞれ1.01%(95%CI[0.80~1.26]), 3.81%(95%CI[3.39~4.26])であった。

PCR陽性の相対リスクは、ワクチン接種歴も感染歴もない人と比較して、ワクチン接種者では0.22(95%CI[0.17~0.28])、感染歴のある人では0.26(95%CI[0.21~0.34])であった。

到着した乗客から採取したPCR陽性の72検体を配列決定したところ、B.1.351(ベータ株; n=32; 44.4%), B.1.1.7(アルファ株; n=20; 27.8%), B.1.617(デルタ株; n=8; 11.1%), および「野生型」株(n=12; 16.7%)が同定された。

◇考察

国際線で帰国したカタール居住者において、PCR検査でSARS-CoV-2陽性となるリスクの低下に、ワクチン接種と既往感染が関連していた。とはいえ、ワクチンによる免疫と自然免疫はいずれも完全ではなく、ブレイクスルー感染も記録された。このことは、到着客に対するPCR検査を維持する必要性を強調している。

本研究の限界としては、既往感染歴の確認にこれまでのPCR検査の陽性結果の記録を用いたため、過去に軽症または無症候性の感染があったにもかかわらず検査を受けなかった人が漏れていることが挙げられる。今回の結果を、他の空港、地域、あるいは国内旅行に一般化することができない可能性がある。

Vol.19 (2021) No.19 (09/16) L04

- BNT162b2 mRNA ワクチン接種者において SARS-CoV-2 の懸念される変異株によるブレイクスルー感染率が上昇することを示すエビデンス

[Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals](#)

Kustin T, Harel N, Finkel U, et al.

【Nat Med. 2021 Aug;27(8):1379-1384】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

BNT162b2 mRNAワクチンはSARS-CoV-2に対して非常に有効である。しかし、実験室での中和アッセイにおいて、懸念される変異株 (VOC) ^AB.1.1.7^BおよびB.1.351^Cに対し、ワクチン血清による中和が低下していることから、VOCがワクチンによる防御を回避しているのではないかとの懸念がある。本研究では、クラリット・ヘルス・サービス^D(イスラエル)加入者の中のBNT162b2 mRNAワクチン接種者について、ウイルスゲノム配列を用いて感染株におけるVOCの分布状況を調べるマッチングコホート研究を行い、VOCに対するワクチンの効果が低下していた場合、ブレイクスルー症例に占めるVOCの割合がワクチン非接種の対照者に比べて高くなるという仮説を立てた。鼻咽頭ぬぐい液から得た813検体のウイルスゲノム配列を解析した結果、2回目の接種から7日目以降に検査陽性となったワクチン接種者は、対照者に比べ、B.1.351への感染率が不均衡に高いことがわかった。また、初回接種の2週間後から2回目の接種の6日後までの間に検査陽性となった人は、B.1.1.7への感染率が不均衡に高かった。これらの結果から、特定の期間において、両VOCに対するワクチンの有効性が低下することが示唆される。今回の結果は、VOCの拡散を防止する上で、ウイルス変異株の厳密な追跡とワクチン接種の拡大が重要であることを強調している。

^A variant of concern

^B アルファ株

^C ベータ株

^D イスラエルの国民皆保険制度にもとづく4つの健康維持機構(HMO:Health Maintenance Organization)の1つ (訳注)

Vol.19 (2021) No.19 (09/16) L05

- BNT162b2ワクチンに対するブレイクスルー —ワクチン接種を完了したにもかかわらず COVID-19で入院したイスラエルの患者152人の臨床的特徴

[BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel](#)

Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, et al.

[Clin Microbiol Infect. 2021 Jul 7:S1198-743X(21)00367-0]-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

mRNA COVID-19ワクチンは、症候性COVID-19、入院、重症化、および死亡の予防に高い効果を示している。それにもかかわらず、一部少数のワクチン接種者は、SARS-CoV-2に感染してかなり重症化する可能性がある。ワクチンブレイクスルー感染の性状についての研究は未だ行われていない。本研究では、ワクチン接種が完了したにもかかわらずCOVID-19で入院したイスラエル人患者集団の特性解明を目的とした。

◇方 法

17病院における後ろ向き多施設コホート研究において、BNT162b2 (ファイザー社/ビオンテック社)によるワクチン接種を完了し、2回目のワクチン接種から7日以上経過後にCOVID-19を発症し、入院を要した患者を組み入れた。人工呼吸器の使用または死亡を複合的転帰不良と定義し、転帰不良に至るリスクを評価した。

◇結 果

計152人の患者が組み入れられた。これはイスラエルにおいて、ワクチン接種完了済みにもかかわらず入院した患者の半数に相当した。転帰不良は38人にみとめられ、死亡率は22% (152人中34人)に達した。注目すべき点として、このコホートはCOVID-19を重症化させやすい併存疾患を有する患者の割合が高いという特徴があった。併存疾患は、高血圧症(108人, 71%)、糖尿病(73人, 48%)、うっ血性心不全(41人, 27%)、慢性腎臓疾患および慢性肺疾患(いずれも37人, 24%)、認知症(29人, 19%)、癌(36人, 24%)などであり、併存疾患のない患者はわずか6人(4%)であった。患者のうち60人(40%)は免疫抑制状態^Aであった。SARS-CoV-2のウイルス量が多いほど、有意な転帰不良リスクと関連していた。また、抗CD20抗体による治療を受けている患者や抗スパイクIgG抗体価が低い患者もリスクが高いようにみえたが、統計学的有意には達しなかった。

^A 主に慢性的な副腎皮質ステロイド治療、化学療法、代謝拮抗薬による治療、臓器移植、抗CD20抗体による治療のため

◇結 論

高い死亡率を伴う重度のCOVID-19感染症は、ワクチン接種を完了しても、複数の合併症をもつ一部少数のワクチン接種者で発生する可能性があることが示された。本研究の患者は、これまでに報告されたワクチン非接種のCOVID-19入院患者と比較して、併存疾患と免疫抑制状態を有する患者の割合が高かった。このような脆弱な集団の特性をさらに解明することは、防御を強化するための指針の策定(ソーシャルディスタンス確保の継続,あるいは能動的または受動的なワクチン接種追加)に役立つと考えられる。

Vol.19 (2021) No.19 (09/16) L06

●ワクチン免疫血清検体により評価した SARS-CoV-2 および P.1 変異株の年齢依存的な中和活性(リサーチレター)

[Age-Dependent Neutralization of SARS-CoV-2 and P.1 Variant by Vaccine Immune Serum Samples \(Research Letter\)](#)

Bates TA, Leier HC, Lyski ZL, et al.

【JAMA. 2021 Jul 21;326(9):868-9】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背 景

BNT162b2ワクチン(ファイザー社/ビオンテック社)の2回接種によって、COVID-19に対して95%の防御が得られると報告されている。しかし、患者の年齢がCOVID-19の罹患率および重症化のリスクに関与することが知られている。本研究では、BNT162b2ワクチンを2回接種した患者の年齢と、USA-WA1/2020株(SARS-CoV-2のオリジナル株)およびP.1^A株(VOC^Bの1つ)に対する中和抗体価との関係を調べた。

◇方 法

Oregon Health & Science Universityで、2020年12月～2021年2月に、オレゴン州のワクチン接種ガイドラインにもとづいて、全職員を対象に大規模なワクチン接種を実施した。接種者は初回のワクチン接種時に本研究に登録され、BNT162b2ワクチンの初回接種前、および2回目接種から14日後に血清検体が採取された。参加者は、大規模なワクチン研究コホートから、性別と年齢の分布が均等になるよう無作為に選択された。

SARS-CoV-2スパイク受容体結合ドメイン特異的抗体レベルをELISA法で測定し、EC₅₀を算出した。SARS-CoV-2を50%中和する力価は、SARS-CoV-2のオリジナル株(USA-WA1/2020)とP.1変

^A ガンマ株

^B variant of concern (懸念される変異株)

異株の生きた臨床分離株を用いたFRNT₅₀^Cにより評価した。

◇結果

計50人が本研究に登録された。うち女性は27人(54%)、年齢の中央値は50.5(範囲[21~82])歳であった。ワクチン接種前の血清のEC₅₀値は参加者全員で定量限界以下であり、事前に曝露がなかったことを示していた。ワクチン接種後のEC₅₀値は、年齢と有意な負の相関関係を示した($R^2=0.19$; $p=0.002$)。

オリジナル株(USA-WA1/2020)に対しては、参加者全員に強固な中和反応がみとめられ、50%阻害希釈倍率のGMT^Dは393[95%信頼区間(CI)[302~510]]であった。P.1変異株に対する反応は弱く、GMTは91(95%CI[71~116])で76.8%減であった。USA-WA1/2020株とP.1株の両方において、年齢はFRNT₅₀と有意な負の相関関係を示した(それぞれ、 $p<0.001$, $p=0.001$)。USA-WA1/2020株に対しては、参加者のうち最も若年層(20~29歳, $n=8$)のGMTは938(95%CI[608~1447])、最も高年齢層(70~82歳, $n=9$)のGMTは85%減($p<0.001$)の138(95%CI[74~257])であった。P.1変異株に対しては、最も若年層のGMTは165(95%CI[78~349])、最も高年齢層のGMTは、60%減($p=0.03$)の66(95%CI[51~86])であった。

◇考察

本研究では、初期のワクチン誘導性中和抗体価は年齢と負の相関関係があり、その結果、*in vitro*でのSARS-CoV-2の中和能が低下していた。P.1株に対する中和抗体力価はすべての年齢層で低下していたが、年齢依存性の差は小さかった。臨床試験の中間データでは、年齢がワクチンの全体的な有効性に関与する因子として特定されなかった。しかしながら、ワクチン接種者を対象とした最近の研究では、ワクチン接種済みの高齢者でCOVID-19症例が顕著に増加していることが示され、その研究結果では中和抗体レベルが重要な役割を果たしており、それは本研究から得られたデータとも整合している。

中和抗体力価は、感染防御と強い相関関係があると考えられているが、この防御の閾値はまだ正確に判明していない。今後の研究で、高齢のワクチン接種者において、抗体レベルの低下に伴い感染防御能も低下するか否か、具体的に検討する必要がある。さらに、P.1, B.1.1.7^E, B.1.351^Fなどの新たなVOCに対してはワクチン誘導性抗体の中和能が低いことは広く報告されており、また2021年5月の報告によれば、これらのVOCがブレイクスルー感染の大部分を占めている。ブースターワクチン接種をめぐる政策を立案する際に、高齢およびVOCの両方を原因として中和抗体力価が低下することによる複合的な影響を考慮する必要がある。本研究の限界は、サンプルサイズが少ないこと、またワクチン接種前に気付かないまま感染していた可能性があることである。

^C focus reduction neutralization test(フォーカス減少法による中和試験)

^D geometric mean titer(幾何平均力価)

^E アルファ株

^F ベータ株

Vol.19 (2021) No.19 (09/16) L07

●COVID-19 ワクチンを接種した医療従事者におけるブレイクスルー感染

[Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers](#)

Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jul 28;NEJMoa2109072】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

BNT162b2 mRNAワクチン(ファイザー社/ビオンテック社)は、2020年後半にイスラエルで使用が開始されて以来、SARS-CoV-2によるCOVID-19の発症予防に高い有効性が示され、また、無症候性感染およびそれによる感染伝播も防止することが示されている。しかし、ワクチン接種完了者に、ブレイクスルー感染^Aが報告されている。この感染の特徴を明らかにし、ワクチンによる防御能と感染性との相関性を調査するため、医療従事者を対象に前向きコホート研究を実施した。

◇方法

◇セッティング, 研究デザイン, 対象集団

イスラエル最大の医療センター(ラマト・ガン市のシバ・メディカルセンター, 医療従事者12,586人が勤務)において、2020年12月19日～2021年4月28日^Bに、センター職員の計91%がBNT162b2ワクチンの2回接種を受けた。有症状(軽症も含む)かまたは感染者に濃厚接触した医療従事者を対象として疫学調査, RT-PCRの複数回検査, 抗原迅速診断検査(Ag-RDT), SARS-CoV-2抗体検査, およびゲノム配列決定を行い、ブレイクスルー感染^C(症例)を特定した。ブレイクスルー症例1人に対して4～5人の非感染者(対照)を、性別, 年齢, BNT162b2ワクチンの2回目接種から抗体検査までの日数, および免疫抑制状態に関しマッチングさせて無作為に選び、症例対照解析を行った。

◇評価項目

感染周同期^Dの中和抗体価と、ワクチン接種後の初期に得られた中和抗体価のピーク値, および両時点でのSARS-CoV-2に対するS特異的IgG抗体価を比較し、ブレイクスルー感染との相関性を、症例対照解析にもとづき評価した。症例と対照の幾何平均力価(GMT)とその比(症例のGMTを対照のGMTで割ったもの)を算定し、また感染力(ウイルス量)については、中和抗体価とN遺伝子のサイクル閾値(Ct)^Eとの相関性を評価した。

A ワクチン接種完了者が、そのワクチンが予防するはずの感染症に罹ってしまうこと。(訳注)

B この間、イスラエルでは最大規模のCOVID-19パンデミック第3波が発生して、2021年1月14日にピークに達し、1日平均8424件の症例が報告されていた。

C 2回目のBNT162b2接種後11日目以降にRT-PCRによりSARS-CoV-2が検出され、かつ2回目接種後の6日間に明白な曝露もしくは症状が報告されていなかった場合と定義。

D RT-PCR検査でSARS-CoV-2が検出される前の1週間。診断日を含む。

E threshold cycle: 高Ct値はウイルスRNAのコピー数が少ない(すなわちウイルス量が少ない)ことを表す。

◇結果

◇ブレイクスルー感染

ワクチン2回接種済みの医療従事者11,453人のうち1497人(13.1%)が調査期間中にRT-PCR検査を受け、そのうち39人にブレイクスルー感染が検出された(検査陽性率2.6%)。ブレイクスルー感染例39人の内訳は、看護職員18人(46%)、管理・保守業務従事者10人(26%)、コメディカルスタッフ6人(15%)、医師5人(13%)であった。感染した職員39人の平均年齢は42歳、女性が多く(64%)、2回目のワクチン接種からSARS-CoV-2検出までの日数の中央値は39(範囲[11~102])日であった。併存疾患として免疫抑制のあった感染者は1人(3%)であった。感染源に関するデータが得られた患者37人全員について、ワクチン非接種者が感染源であると考えられた。ブレイクスルー症例の多くは軽症[26人(67%)]または無症状[13人(33%)]で、入院を要した感染者はいなかったが、19%では症状が6週間以上持続した。10人(26%)は、全期間を通じて低ウイルス量(Ct値>30)であり、このうち6人はボーダーライン判定(Ct値>35)であった。

◇検証試験と二次感染

感染症例から採取した検体に対してRT-PCRを複数回実施し、結果を検証した。症例患者39人のうち29人(74%)が感染周辺期のいずれかの時点で高ウイルス量(Ct値<30)を示したが、このうち同時に実施されたAg-RDTで陽性となったのは17人(59%)に過ぎなかった。また、疫学調査によると、これらブレイクスルー感染からの二次感染は検出されなかった。

VOC^F検査をした33の臨床分離株のうち、28株(85%)がB.1.1.7(アルファ)変異株と同定された。本試験の時点では、B.1.1.7変異株はイスラエルで最も広くみられる変異株であり、SARS-CoV-2分離株の最大94.5%を占めていた。本研究終了後、世界の多くの国と同様に、イスラエルでもデルタ変異株による患者が急増した。

感染後のN特異的IgG抗体に関するデータは、症例22人について、RT-PCRで初の陽性を示した後のDay-8~72に得られた。このうち4人(18%)はN特異的IgG抗体陰性で、免疫応答がみられなかった。この4人のうち、2人は無症状(Ct値32および35)、1人は診断後のDay-10に血清学的検査のみを受け、1人は免疫抑制状態であった。

◇症例対照解析

ブレイクスルー感染のうち22例(56%)は、感染周辺期の中和抗体検査結果が入手可能であった。ブレイクスルー症例22人とマッチング対照104人を症例対照解析に含めた。

感染周辺期の中和抗体価のGMTは、症例[192.8(95%CI[67.6~549.8])]では対照[533.7(95%CI[408.1~698.0])]よりも低かった[中和抗体価の比、0.361(95%CI[0.165~0.787])]。感染周辺期の中和抗体価が高値であったことと低感染力(高Ct値)には関連がみられた(回帰直線の傾き171.2;95%CI[62.9~279.4])。

2回目のワクチン接種後1か月以内に中和抗体のピーク値が得られたのは、ブレイクスルー症例のうち12例のみであった。ピーク中和抗体予測値は、症例12例では152.2(95%CI[30.5~759.3])、

^F variant of concern (懸念される変異株)

対照56例では1027.5 (95%CI[761.6~1386.2])であり、その比は0.148 (95%CI[0.040~0.548])であった。

◇結 論

ワクチン接種済みの医療従事者では、SARS-CoV-2によるブレイクスルー感染の発生は感染周辺期の中和抗体価と相関していた。持続的な症状が発現することもあったが、多くのブレイクスルー感染は、軽症または無症状であった。

Vol.19 (2021) No.19 (09/16) L08

●BNT162b2 ワクチンを接種した医療従事者におけるブレイクスルー感染(Editor へのレター)

[Breakthrough Infections in BNT162b2-Vaccinated Health Care Workers \(Correspondence\)](#)

Lange B, Gerigk M, Tenenbaum T

【N Engl J Med. 2021 Aug 18;NEJMc2108076】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

ドイツのマンハイム大学医療センターでは、1137人の医療従事者がBNT162b2ワクチンの接種を完了した。このうち、免疫能の正常な女性4人(0.35%)にブレイクスルー感染が発生したが、これは2回目のワクチン接種後62日目(中央値)であり、Hacisuleymanらの報告^A(中央値25日目)に比べて発症時期が遅かった。このブレイクスルー感染の発生率は、初期の第III相試験での発生率[ワクチン接種者の0.05%(17,411人中8人)で、BNT162b2ワクチンの2回目接種から7日目以後にブレイクスルー感染が生じた]より高いが、医療従事者を対象とした最近の他の研究に比べて低い。

当施設での感染者は、症状は軽度にとどまったがウイルス量が多く(Ct値^Bは25未満)、診断後最大32日後までウイルス排出が持続した。スパイクタンパク質変異(delHV69/70, N501Y, A570D, D614G, P681H)のゲノム解析を行ったところ、すべての株がB.1.1.7変異株(アルファ株)に分類された。

^A Hacisuleyman E, Hale C, Saito Y, et al. [Vaccine breakthrough infections with SARS-CoV-2 variants. N Engl J Med 2021;384:2212-2218.](#)

^B cycle threshold

Vol.19(2021) No.19(09/16) L09

- B.1.617.2 デルタ株主流期間中とその前における第一線の医療従事者の SARS-CoV-2 感染予防に対する COVID-19 ワクチンの効果 — 米国内 8 カ所, 2020 年 12 月～2021 年 8 月

[Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 \(Delta\) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021](#)

Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, et al.

[MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Aug 27;70(34):1167-1169]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

本報告では、2021年8月14日まで利用可能であったすべてのCOVID-19ワクチンに関し、ワクチン有効性の推定値を最新値に更新するとともに、ワクチンの推奨接種回数すべてを完了後、時間経過に伴い成人におけるワクチン有効性が変化するかを検証した。SARS-CoV-2 B.1.617.2変異株(デルタ株)が主流となった時期(COVID-19ワクチンブレイクスルー感染の報告が増加した時期と重なる)とその前とでワクチン有効性を比較した。(中略)

35週間の研究期間中、検査によるSARS-CoV-2感染既往の記録がなかった4,136人の参加者においては、ワクチン非接種期間の中央値が20日[四分位範囲(IQR)[8~45日]、計181,357日]/人であったが、その間に194例のSARS-CoV-2感染が確認され、そのうち89.7%が症候性であった。ワクチン接種を完了していた2,976人の参加者においては、ワクチン接種完了後の期間の中央値は177日(IQR[115~195日]、計455,175日)で、その期間に34例の感染があり、うち80.6%が症候性であった。SARS-CoV-2感染に対するワクチン有効性(調整後)は80%[95%信頼区間(CI)[69~88]]であった。ワクチン有効性の点推定は、接種完了後120日未満の参加者では85%であったのに対し、接種後150日以上参加者では73%であった。しかしながら、ワクチン有効性の95%信頼区間は重複していたことから、その差は統計的に有意ではなかった。

研究実施施設でデルタ株が主流であった期間中、488人の非接種者において、中央値43(IQR[37~69]、計24,871)日間で19例のSARS-CoV-2感染(94.7%が症候性)が発生し、2,352人のワクチン接種完了者において、中央値49(IQR[35~56]、計119,218)日間で24例のSARS-CoV-2感染(75.0%が症候性)が発生した。デルタ株が主流であった期間のワクチン有効性(調整後)は66%(95%CI[26~84])であったのに対し、デルタ株が主流となる前の数カ月間は91%(95%CI[81~96])であった。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子