



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.21 (2021/10/14)

目 次

I. 各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- FDA がコレステロール低下薬スタチンについて妊婦禁忌の記載を削除するよう要請 — 多くの妊婦についてはスタチン系薬の使用中止を引き続き推奨 2

II. 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

【臓器移植患者での3回接種】

- 固形臓器移植を受けた患者におけるmRNA COVID-19 ワクチンの3回接種(Editor へのレター) [N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):661-662] 6
- mRNA-1273 SARS-CoV-2 ワクチンの2回接種で抗体反応性が低かった腎移植患者における3回目接種後の抗体反応性(リサーチレター) [JAMA. 2021 Jul 23;326(11):1063-1065] 7
- 移植患者におけるmRNA-1273 ワクチンの3回目の接種に関する無作為化試験(Editor へのレター) [N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1244-1246] 9

<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。

I. 各国規制機関情報

Vol.19(2021) No.21(10/14) R01

【 米FDA 】

- FDA がコレステロール低下薬スタチンについて妊婦禁忌の記載を削除するよう要請 — 多くの妊婦についてはスタチン系薬の使用中止を引き続き推奨

FDA requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins

Drug Safety Communications

通知日:2021/07/20

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol-lowering-statins-during-pregnancy>

<https://www.fda.gov/media/150774/download>

(抜粋)

◇概要

米国食品医薬品局(FDA)は、コレステロールを低下させるスタチン系薬について、妊婦での使用を禁忌(最も強い警告)とする記載の削除を要請している。しかしこの変更後であっても、多くの女性は妊娠が判明した時点でスタチンの使用を中止すべきである。FDAは、すべての処方箋薬について妊娠・授乳に関する情報^Aを最新のものとするため同局が継続的に行っている取り組みの一環として、入手可能なデータすべてを総合的に検討した上で、スタチン系薬の製造販売企業にこの製品表示改訂を要請している。

FDAは、禁忌を解除することで、医療従事者や患者が、特に心臓発作や脳卒中のリスクが非常に高い患者^Bにおけるベネフィット/リスクを個別に判断できるようになると期待している。スタチンは、妊娠中ではないが今後妊娠の可能性のある患者での使用は安全である。

スタチン服用中は、同薬が母乳中に移行して乳児にリスクをもたらす可能性があることから、授乳すべきではない。患者の多くは、授乳が終わるまで一時的にスタチン服用を中止することが可能であるが、継続的なスタチン治療が必要な患者では、授乳を中止し、乳児用調整粉乳またはその他の代替品を使用すべきである。

◇医療従事者向け助言

医療従事者は妊娠中の患者の多くでスタチン治療を中止すべきであるが、特に妊娠中の心血管イベントのリスクが非常に高い患者では、現行の治療の必要性を個々に検討することが可能である。心血管疾患は病態として慢性であるため、妊娠中の高脂血症の治療は必ずしも必要ではな

^A Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule (妊婦および授乳婦に関する医薬品製品表示最終規則)
<https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>

^B ホモ接合型家族性高コレステロール血症の患者、および心臓発作や脳卒中の既往がある患者など。

い。授乳中のスタチン治療を一時的に中止できるかどうかを患者と話し合うこと。心血管リスクのためにスタチン治療が必要な患者に対しては、同薬が母乳中に移行する可能性があるため、授乳は推奨しない旨を助言すること。

FDAは、製品表示の文言の改訂により、妊娠する可能性のある患者へのスタチンの処方安全であるという安心感を医療従事者に与えるとともに、また医療従事者は、妊娠初期あるいは妊娠が判明する前に意図せずスタチンに曝露された患者に対し、本医薬品が胎児に有害となる可能性は低いことを伝えて安心させることができると期待している。

◇患者向け助言

スタチン服用中に妊娠した場合、または妊娠が疑われた場合は、担当の医療従事者に報告すべきである。妊娠中にスタチンの服用を中止すべきか、また授乳中にスタチンを一時的に中止すべきかなどについて、医療従事者から助言を得られるであろう。心臓発作または脳卒中のリスクが高く、出産後にスタチンが必要な患者は、授乳はせずに乳児用調整粉乳などの代替品を使用すべきである。

◇スタチンについて

スタチン系薬は、血中のLDLコレステロールを低下させるために数十年前から使用されてきた医薬品クラスで、処方箋薬である。スタチンは、肝臓で生成されるコレステロールの量を減少させるとともに、血中コレステロールを除去する肝臓の働きを助ける効果を有する。また、スタチンは、心疾患またはそのリスク因子を有する人の、心臓発作や脳卒中のリスクを低減する。スタチンは、プラーク(血管壁の内側に形成されて心臓および脳への血流を妨害し、心臓発作および脳卒中を引き起こす)の安定化に役立つと考えられる。

FDA承認のスタチン系薬として、atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, およびsimvastatinがある。単一成分製剤として、また他の医薬品との配合剤として販売されており、先発品およびジェネリック医薬品がある。よくみられる副作用は、頭痛、悪心、筋肉痛、下痢、便秘などである。

◇データの要約

FDAは、妊婦でのスタチン使用に関する数十年にわたる症例研究、ならびに前向きおよび後ろ向きの観察コホート研究から得られたデータを検討した。優れたデザインによる複数の大規模比較観察研究では、妊娠中のスタチン使用に関連した重大な出生異常の増加はみとめられなかった。スタチンに曝露された妊婦1,152人を対照群886,996人と比較した最新の2015年メディケイドコホートリンケージ研究では、妊娠第1三半期に妊婦がスタチンを使用したことによる重大な催奇形性はみとめられなかった(潜在的交絡因子で調整)。傾向スコア法を用いて、妊婦の年齢、糖尿病、高血圧、肥満、ならびに飲酒および喫煙状況について調整した。妊娠第1三半期においてスタチンを使用した群と使用しなかった群での先天性奇形の相対リスクは、交絡因子(特に糖尿病の既存疾

患)による調整後で1.07[95%信頼区間(CI)[0.85~1.37]]であった。交絡因子を考慮した上で評価した臓器別奇形はいずれも、統計的に有意な増加はみられなかった。大半の妊婦において、スタチン治療は妊娠する前から開始されており、妊娠判明後に第1三半期のある時点で中止されていた。本研究の限界は、奇形が存在を定義する際に医師によるコーディングに依拠した点、BMIなど一部の交絡因子を考慮しなかった点、スタチンの使用の確認に処方箋調剤記録を使用した点、生児出産以外の出産に関する情報が欠落していた点などである。

妊婦でのスタチン使用に関する前向きおよび後ろ向きの観察コホート研究のデータで公表されているものは、医薬品に関連した流産のリスクを判断するには不十分である。過去の研究の多くは流産の発生率に関して報告がなく、検討対象にもされていなかった。しかし、3つの研究では流産を解析に含めており、交絡因子による調整後に流産のリスク上昇は示されなかった。2009年にMcGroganらは、妊娠終了^cの調整リスク比は2.48(95%CI[1.65~3.73])であると報告した⁸⁾。この研究では選択的中絶と流産を区別していないが、妊娠時の使用が禁忌である医薬品に曝露された妊婦を対象とした研究であれば、選択的中絶の割合が上昇していたと予想される。Zarekらは、妊婦のスタチン曝露に関する6つの小規模観察研究のメタアナリシスで、流産のリスク比は1.35(95%CI[1.04~1.75])であると報告した⁴⁾。しかし、メタアナリシスに組み入れられた研究の多くは2009年のMcGrogan研究を含む古いものであり、流産のリスクを高めることが知られている複数の交絡因子について調整されていなかった。2017年にMcGroganらは、特に胎児喪失に主要アウトカムとして着目した後ろ向きコホート研究を発表し、スタチンに曝露された妊婦281人と対照者2,643人とを比較した¹⁾。両コホートは、妊婦の年齢、糖尿病、高血圧、BMIに関してマッチングされ、胎児喪失の種類が識別できるよう(流産vs選択的中絶、など)フリーテキストが用いられた。結果として、スタチン曝露群の流産率は25%であったのに対して、対照群では21%であった。調整後のハザード比は1.64(95%CI[1.1~2.46])であった。糖尿病の有無による調整が試みられたが、糖尿病の種類や重症度(流産率に影響を与え得る)による調整が行われなかったため、若干の交絡があった可能性を著者らは認めている。また、妊娠中の行動パターンの変化にもとづき喫煙や飲酒に関する分類を修正すべきであった点についても認めている。

また、FDAはスタチン開発プログラムの非臨床データも再検討した。データを総合すると、スタチンが奇形や胚・胎児致死を引き起こす可能性は限定的であり、また、ヒトの胚・胎児期および出生前・出生後の神経系の発達に影響を与える可能性も限定的であることが示唆される。

文 献 (抜粋: その他の文献は原文を参照)

- 1) [McGrogan A, Snowball J, Charlton RA. Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:843-52.](#)
- 4) [Zarek J, Delano KE, Nickel C, Laskin CA, Koren G. Are statins teratogenic in humans? Addressing the safety of statins in light of potential benefits during pregnancy. *Expert Rev*](#)

^c termination

[Obstet Gynecol 2013;8:513-24.](#)

- 8) [McGrogan A, Snowball J, de Vries CS. Statins and pregnancy outcomes: A cohort study in the GPRD. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18 \(Suppl 18\):S75-6.](#)

関連情報

•FDA のスタチン系薬関連情報サイト:

<https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/statins>

薬剤情報

- ◎Atorvastatin [アトルバスタチンカルシウム水和物, Atorvastatin Calcium Hydrate (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Fluvastatin [フルバスタチンナトリウム, Fluvastatin Sodium, HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Lovastatin [HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 海外: 発売済
- ◎Pitavastatin [ピタバスタチンカルシウム, Pitavastatin Calcium, ピタバスタチンカルシウム水和物, Pitavastatin Calcium Hydrate (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pravastatin [プラバスタチンナトリウム, Pravastatin Sodium (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Rosuvastatin [ロスバスタチンカルシウム, Rosuvastatin Calcium, HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Simvastatin [シンバスタチン, HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

II. 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

Vol.19(2021) No.21(10/14)L01

●固形臓器移植を受けた患者における mRNA COVID-19 ワクチンの 3 回接種(Editor へのレター)

[Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients \(Correspondence\)](#)

Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al.

[N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):661-662]-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

固形臓器移植を受けた患者で、SARS-CoV-2ワクチンの2回接種に対する免疫応答が弱いことが観察されている。また、ワクチンの2回接種を受けた移植患者でCOVID-19の重症例が報告されている。これらの報告を受けて、フランス高等保健機構^Aは、免疫抑制状態にある患者に3回目の接種を行うことを推奨した。本稿では、mRNAワクチンBNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社)を3回接種した治療継続中の固形臓器移植患者101人[平均年齢58(±2 SD)歳;男性69%]の液性免疫応答について報告する。内訳は、腎臓移植78人、肝臓移植12人、肺移植または心臓移植8人、膵臓移植3人であった。初回と2回目の接種は1カ月間隔で行われ、3回目の接種は2回目の接種から61±1日後に行われた。移植からワクチン接種開始までの期間は97±8カ月であった。免疫抑制は、グルココルチコイド(患者の87%)、カルシニューリン阻害薬(患者の79%)、ミコフェノール酸(63%)、mTOR^B阻害薬(30%)、ベラタセプト(12%)の使用によるものであった。SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する抗体レベルは、Wantai ELISA(Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise社)を用いて全患者で測定した。抗体価はシグナル/カットオフ比で表した。

抗SARS-CoV-2抗体の陽性率は、初回接種前が0%(95%信頼区間(CI)[0~4];101人中0人)、2回目接種前が4%(95%CI[1~10];101人中4人)、3回目接種前が40%(95%CI[31~51];99人中40人)、3回目の接種から4週間後が68%(95%CI[58~77];99人中67人)であった。3回目接種前に血清陰性であった59人のうち、26人(44%)が3回目の接種から4週間後に血清陽性となった[シグナル/カットオフ比の平均は690(±293 SD)]。3回目接種前に血清陽性であった40人全員が4週間後も血清陽性であり、抗体価は3回目接種前の36±12から、3回目接種後1カ月では2676±350に上昇していた($p<0.001$)。また、抗体応答を示さなかった患者は、示した患者に比べ、年齢が高く、免疫抑制の程度が強く、推算糸球体濾過量(eGFR)が低かった。本稿執筆時点では、3回のワクチン接種を受けた後、いずれの患者もCOVID-19を発症していなかった。また、3回目の接種後に重篤な有害事象の報告はなく、急性拒絶反応も発生していなかった。

本研究では、固形臓器移植患者にBNT162b2ワクチンの3回目の接種を行うことで、ワクチンの免疫原性が大幅に改善され、いずれの患者でもCOVID-19の発症例はなかった。しかしながら、多くの患

^A National Authority for Health (Haute Autorité de santé)

^B mammalian target of rapamycin(哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)

者は依然としてCOVID-19のリスクを抱えている。感染予防策を維持するとともに、これらの患者の家族へのワクチン接種を奨励すべきである。

Vol.19 (2021) No.21 (10/14) L02

●mRNA-1273 SARS-CoV-2 ワクチンの2回接種で抗体反応性が低かった腎移植患者における3回目接種後の抗体反応性(リサーチレター)

[Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses \(Research Letter\)](#)

Benotmane I, Gautier G, Perrin P, et al.

[JAMA. 2021 Jul 23;326(11):1063-1065]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

mRNA SARS-CoV-2ワクチンを接種した固形臓器移植患者のセロコンバージョン率が低い(2回目の接種後で58%)ことが複数の研究で報告されている。このエビデンスにもとづき、2021年4月にフランス高等保健機構^Aは、2回の接種で免疫応答を示さなかった免疫抑制患者には3回目の接種を行うよう勧告を出した。本研究では、mRNA-1273 (モデルナ社)ワクチンの2回接種に反応を示さなかった腎移植患者が、3回目の接種(100 µg)を受けた際の抗体応答について調査した。

◇方法

2021年1月20日～6月3日に、フランスのストラスブール大学病院腎臓移植部外来で追跡調査の対象となっており、COVID-19の病歴がなく、SARS-CoV-2のスパイクタンパクに対するIgGがワクチンの初回接種日および2回目接種から1カ月後に50 AU/mL未満であったすべての腎移植患者を組み入れた。すべての患者は3回目のワクチン接種を2021年4月9日～5月12日に受けた。

◇結果

腎移植患者159人において、ワクチンの2回目接種から1カ月後のIgG値は50 AU/mL未満であった。患者の年齢中央値は57.6[四分位範囲(IQR)[49.6～66.1]]歳、61.6%が男性であり、移植後の期間の中央値は5.3(IQR [1.9～11.1])年であった。95人(59.7%)は2回接種後に抗体応答を示さず(抗体価6.8 AU/mL未満)、64人(40.3%)は陽性判定のカットオフ値を下回っていた(抗体価6.8～49.9 AU/mL)。3回目の接種は、2回目の接種から中央値51(IQR[48～59])日後に実施された。抗体応答は、3回目のワクチン接種から中央値28(IQR[27～33])日後に測定され、78人(49%)は50 AU/mLを超える抗体レベルを示した(抗体応答を示した患者の抗体価中央値 586 AU/mL, IQR[197.2～

^A National Authority for Health (Haute Autorité de santé)

1920.1])). 2回目接種後に弱い応答を示した患者は、抗体応答を示さなかった患者に比べ、3回目接種後に抗体応答を示す割合が高かった〔81.3%対27.4%, 調整後の抗体価平均差 894.89 AU/mL; 95%信頼区間(CI) [377.41~1410.37]; $p=0.001$ 〕。タクロリムス+ミコフェノール酸+ステロイドを服用している患者は、他のレジメンで治療を受けている患者に比べ、抗SARS-CoV-2抗体が産生される割合が低かった(35%対63%, 調整後の抗体価平均差: -697.28 AU/mL; 95%CI[-1193.00~-201.56]; $p=0.006$)。3回目接種後に重度の有害事象はみとめられなかった。

◇考察

本研究では、mRNA-1273ワクチンの3回目接種により、2回の接種では反応しなかった腎移植患者の49%で血清反応が誘導されることが示された。大規模な腎移植患者グループで今回得られた知見は、固形臓器移植患者を対象とした他の研究の結果と一致している。しかしながら、51%の患者は3回目の接種後も抗SARS-CoV-2抗体を獲得できず、これは特に3剤併用による免疫抑制療法を受けている患者で顕著であった。重症化を防ぐ細胞性免疫を獲得した可能性については評価していないが、ワクチンを接種した移植患者の一部で重症のCOVID-19が発生したことから、SARS-CoV-2に対する免疫が獲得されていなかった可能性が示唆される。本研究の限界として、B細胞およびT細胞の詳細な解析を実施していないこと、および防御と相関する抗体レベルは未だ解明されていない点が挙げられる。

◇結論

臓器移植患者に対する3回目のワクチン接種は検討に値すると考えられる。

Vol.19 (2021) No.21 (10/14) L03

- 移植患者における mRNA-1273 ワクチンの 3 回目の接種に関する無作為化試験(Editor へのレター)

[Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients \(Correspondence\)](#)

Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al.

[N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1244-1246]-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

臓器移植を受けた患者において、COVID-19に対する標準的なワクチン2回接種戦略は、最適な免疫原性の獲得には至らない。移植患者に対する3回目の接種(ブースター)が安全であるか、また免疫応答を高めるかについて、患者と医療従事者の双方から疑問が投げかけられている。我々は、mRNA-1273ワクチン(モデルナ社)3回目の投与をプラセボと比較して二重盲検無作為化対照試験を実施した(ClinicalTrials.gov登録番号NCT04885907)。

mRNA-1273接種を2回受けた移植患者を、2回目接種から2カ月後に3回目接種としてmRNA-1273ワクチンの投与を受けた群(mRNA-1273群)または生理食塩水のプラセボの投与を受けた群(プラセボ群)に1:1の比率で無作為に割り付けた(接種スケジュール:0, 1, 3カ月)。主要評価項目は、血清学的反応の有無[4カ月目に抗受容体結合ドメイン(抗RBD)抗体レベルが100 U/ml以上であることと定義]とした。

臓器移植を受けた登録患者120人のうち、4カ月目の時点で、抗RBD抗体レベルが100 U/ml以上となったのは、mRNA-1273群では60人中33人(55%)、プラセボ群では57人中10人(18%)であった[相対リスク3.1;95%信頼区間(CI)[1.7~5.8]; $p<0.001$]。3回目の接種後、ウイルス中和能^A(中央値)はmRNA-1273群で71%、プラセボ群で13%であり(群間差の95%CIは11~76パーセンテージポイント)、中和抗体陽性の閾値30%を超えた患者の割合はそれぞれ60%、25%であった(相対リスク2.4;95%CI[1.5~4.0])。3回目の接種後のSARS-CoV-2特異的T細胞数の中央値は、mRNA-1273群の方がプラセボ群より多かった(CD4+T細胞10⁶個あたり432個 vs.67個、群間差の95%CIは46~986)。両群ともにごくわずかな多機能性のCD8+T細胞反応がみとめられた。安全性評価では、3回目の接種後に、mRNA-1273群でプラセボ群に比べ局所性および全身性のイベントがやや多かったが、グレード3または4のイベントはなく、急性拒絶反応の症例も発生しなかった。

主要エンドポイントおよび副次エンドポイントの解析から、移植患者へのmRNAワクチンの3回目の接種は、プラセボよりも免疫原性が大幅に高いことが示された。

^A SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test(GenScript社)を使用。ウイルス中和能は30%(中和能が低い)~100%(中和能が高い)で表される。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子