



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.26 (2021/12/23)

目 次

I. 各国規制機関情報

【英DHSC (Department of Health & Social Care)】

- 最新の安全性データにもとづき妊婦にCOVID-19ワクチン接種を強く推奨.....2

【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol.15, Issue 3, October, 2021
 - Tofacitinib [‘Xeljanz’]: 主要な心血管系事象および悪性腫瘍に対する新たなリスク最小化策5
- Brolocizumab [‘Beovu’]: 網膜血管炎および/または網膜血管閉塞を含む眼内炎症の既知のリスクを最小化するための最新の推奨事項9

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

- ChAdOx1 nCov-19 ワクチンまたは BNT162b2 ワクチン 2 回接種後の 3 回目(ブースター)接種としての COVID-19 ワクチン 7 種類の安全性および免疫原性(英国 COV-BOOST 試験) — 第 II 相多施設共同無作為比較盲検試験 [Lancet. 2021 Dec 2;398(10318):2258-2276] 12
- SARS-CoV-2 デルタ変異株が潜伏期間, 感染環境, ワクチンの有効性に及ぼす影響 — フランスにおける全国規模の症例対照研究の結果 [Lancet Reg Health Eur. 2021 Nov 26;100278] 16
- BNT162b2 mRNA ワクチンの 2 回接種後と比較した 3 回接種後の SARS-CoV-2 検査陽性のオッズ[JAMA Intern Med. 2021 Nov 30;e217382] 17

<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.26(12/23) R01

【 英DHSC 】

●最新の安全性データにもとづき妊婦に COVID-19 ワクチン接種を強く推奨

Pregnant women urged to get COVID-19 vaccine following new UK safety data

Press release

通知日 : 2021/11/25

<https://www.gov.uk/government/news/pregnant-women-urged-to-get-covid-19-vaccine-following-new-uk-safety-data>

COVID-19に罹患した場合、ワクチン接種よりはるかに高いリスクを伴うにもかかわらず、8月に出産した女性の22%しか接種を受けていなかった。

- COVID-19ワクチンの安全性に関するさらなるエビデンスが発表されたことから、妊婦へのワクチン接種が強く推奨されている。
- 症候性COVID-19により入院した妊婦のうち、98%がワクチン未接種であった。
- 妊婦が自身と胎児を守る最善策は引き続きワクチン接種である。

英国の権威ある医師・医療関係者らは、英国保健安全保障庁(UKHSA)^Aが2021年11月25日に発表した新規データから、妊婦へのCOVID-19ワクチン接種は安全であるというさらなるエビデンスが示されているとして、できるだけ速やかに接種を受けるよう強く推奨している。

◇妊婦の感染リスクとワクチン接種

今回のデータから、2021年8月までに出産した、ワクチン接種を受けた妊婦の分娩転帰は良好であり、ワクチン接種者と全妊婦を比較した場合も、死産、低体重児、早産児の数値に一貫性のある差はみられなかった。

これはウイルスに感染した妊婦とは対照的である。ワクチン未接種の妊婦はCOVID-19感染リスクがはるかに高い。2021年8月時点で出産した全妊婦のうち、ワクチン接種を受けていた妊婦はわずか22%であった。

英国では2021年2月～9月末に、症候性COVID-19により入院した妊婦のうち98%がワクチン未接種であり、ワクチン接種を完了した妊婦が集中治療室に入室した例はなかった。COVID-19により入院した妊婦の約5人に1人は、治療のため早期分娩が必要となり、新生児の5人に1人は新生児治療室での治療を要した。

英国ではこれまでに約84,000人の妊婦がワクチン接種を受けており、母体と胎児をウイルスから守るためにワクチン接種を急ぐよう、NHSの専門医は妊婦に勧めている。

また、40歳以上で、医療従事者やソーシャルケアサービス従事者、あるいは高リスクグループの

^A UK Health Security Agency

妊婦は、今後、2回目接種から6カ月後に3回目接種を受けることができる。

◇専門家の見解

- Lucy Chappell教授(英国DHSC^Bチーフサイエンティフィックアドバイザー兼名誉顧問産科医)

COVID-19は特に妊婦にとって非常に危険であるため、このパンデミックは、妊娠を計画している人や妊娠中の人に大きな恐怖や不安をもたらしている。そのため、妊婦がCOVID-19ワクチンの接種を受けることは本当に重要である。ワクチンにより世界中で何十万人もの妊婦が現在守られている。今回のデータは大きな安心感を与えるものであり、妊婦が自身と胎児をウイルスから守るためにワクチン接種が引き続き最善策であることを改めて示している。

- Mary Ramsay博士(UKHSA 予防接種部門責任者)

重篤な疾患から身を守るためにワクチン接種が最善の策であることは、既知の事実である。ワクチン接種をまだ受けていない人も、今回発表された最新情報により安全性データがさらに追加され、安心感が高まったはずである。ワクチン未接種の妊婦はすべて、安心してワクチン接種を受け、妊娠中のCOVID-19感染による重大な影響を未然に防ぐようにしてほしい。

また、このようなエビデンスの蓄積により、助産師および他の医療従事者は妊婦に対してより良い情報を提供できるようになり、接種率の向上につながるだろう。

今回、最も社会的に弱い立場にある女性の多くがまだワクチン接種を受けていないことから、接種率の著しい格差も明らかにされた。あらゆるバックグラウンドの女性が、自分の身を守るために、ワクチン接種の機会を進んで利用することが重要である。

◇ワクチン接種率の増加

COVID-19ワクチンは妊婦にとって安全であり、出生に影響を与えることはない。このことは、政府やその上級臨床医、英国王立産科婦人科学会(RCOG)、英国王立助産師協会(RCM)、英国不妊学会などの関連団体に所属するさまざまな独立した立場の専門家により極めて明確にされている。

妊娠中にワクチン接種を受けて出産した人の割合は、2021年4月16日にワクチン・予防接種合同委員会(JCVI)が、すべての妊婦はその年齢と臨床的リスクグループにもとづき、一般の人と同時期にワクチンの2回接種を受けられるようにすべきとの勧告を行って以降、着実に増加している。

これはすなわち、妊婦の大半が年齢コホートに合わせて6月からワクチン接種を受けていたであろうと思われることから、今後の発表でも増加が続くと予想される。

JCVIは、入手可能な最新のエビデンスにもとづいて意思決定を行っており、米国で新たに得られた頑健な安全性データを受けて、助言を更新している。当初の助言では、妊婦は担当医とワクチン接種について話し合うよう勧められていた。

また、最も貧困な地域や特定の民族的マイノリティ集団における妊婦の接種率は、他の地域や民族集団に比べて低くなっているが、一般集団における接種率と同様のパターンを示している。接

^B Department of Health and Social Care(保健・公的介護省)

種率は、黒人妊婦で5.5%、最貧困地域の妊婦で7.8%などとなっている。

政府は、RCOGやRCMをはじめとする主要な関係団体と緊密に連携し、妊娠中または妊娠を計画している女性に対して最新の助言や情報をあらゆる機会に提供している。また、信仰や地域社会の指導者達と協力し、定期的に会合を開き、それらの集団に情報を提供する最良の方法について話し合っており、ワクチン接種率を高めようとしている。

◇妊婦へのワクチン接種の推奨

イングランドの首席助産官であるJacqueline Dunkley-Bent氏も、英国内の助産師やGPに対し、妊婦にワクチン接種を受けるよう勧めることの必要性を文書で訴えている。

- Mary Ross-Davie博士(英国王立助産師協会 助産専門職担当官)

妊娠中、妊婦は胎児と母体の安全を守るためにできる限りのことをしたいと考える。そのためにRCMは女性のCOVID-19ワクチン接種を強く呼びかけている。

妊娠中のCOVID-19感染は、ワクチン接種と比べてはるかにリスクが高く、特に妊娠後期には母子ともに深刻な影響を及ぼす可能性がある。死産の可能性は2倍に、早産の可能性は3倍になり、乳児の健康状態に長期的な影響を与える可能性がある。

ワクチンは安全で有効な感染予防法であることはわかっており、既に世界中で何十万人もの妊婦がワクチン接種を受けている。また、妊婦は助産師に助言を求めることから、助産師や産科スタッフ向けに、妊婦の意思決定を支援するための多大なリソースも用意した。

政府の支援によるPreg-CoV試験^cも開始されており、NHSが妊婦と胎児を守るための最良の方法についてより多くのデータを提供するとともに、そのエビデンスは将来のワクチン接種プログラムに活用される予定である。妊婦はこの試験への参加が推奨されている。

このデータが本日初めて発表されたのは、ワクチン接種が開始された時期に妊娠していた相当数の女性が出産時期に達したためである。

参考情報

※UKHSAは2021年12月16日付プレスリリースで、2回目接種から3か月以上経過した妊婦は3回目接種を予約すべきであると発表した。上記の記事では2回目接種から6か月以上経過で3回目接種を受けることができるとしていたが、3か月に短縮された。

<https://www.gov.uk/government/news/pregnant-women-urged-to-come-forward-for-covid-19-vaccination>

^c 詳細は、National Institute for Health Research 2021/11/25 [Pregnant women called upon for COVID-19 vaccine study to shape future guidance](#)を参照。

Vol.19 (2021) No.26 (12/23) R02

【 英MHRA 】

●Tofacitinib [‘Xeljanz’]: 主要な心血管系事象および悪性腫瘍に対する新たなリスク最小化策

Tofacitinib (Xeljanz▼): new measures to minimise risk of major adverse cardiovascular events and malignancies

Drug Safety Update Volume 15, Issue 3, October 2021

通知日: 2021/10/06

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/tofacitinib-xeljanzv-new-measures-to-minimise-risk-of-major-adverse-cardiovascular-events-and-malignancies>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1023578/Oct-2021-DSU-PDF.pdf

Tofacitinib [‘Xeljanz▼^A’]は、他の適切な治療法がない場合を除き、65歳を超える高齢者、現在または過去の喫煙者、他の心血管系(糖尿病や冠動脈疾患など)または悪性腫瘍のリスク因子を有する患者には使用すべきではない。

◇医療従事者への助言

◇心血管系事象に関する情報

- 心血管リスク因子を1つ以上有する関節リウマチ患者(50歳以上)を対象とした安全性臨床試験(A3921133試験)で、JAK阻害薬の tofacitinib は、TNF α 阻害薬(etanerceptまたはadalimumab)と比較して、主要な心血管系事象^Bのリスク上昇に関連することが示された。
- 予測リスク因子として、高齢(65歳超)、現在または過去の喫煙、糖尿病の既往、冠動脈疾患の既往(過去の心筋梗塞、冠動脈心疾患、安定狭心症、冠動脈の手術など)が特定された。
- これらの心血管リスク因子を有する患者においては、適応にかかわらず、適切な他の治療法がない場合にのみ tofacitinib の使用を検討すること。

◇悪性腫瘍に関する情報

- 1つ以上の心血管リスク因子(一部は悪性腫瘍においてもリスク因子)を有する患者を対象とした同じ安全性臨床試験で、 tofacitinib はTNF α 阻害薬と比較して、悪性腫瘍(特に肺癌およびリンパ腫)のリスクを増大させることが示された[非黒色腫皮膚がん(NMSC^C)を除いた解析による]。
- 予測リスク因子として、高齢(65歳超)、および現在または過去の喫煙が特定された。
- これらのリスク因子や他の悪性腫瘍リスク因子(治療が奏効したNMSC以外の悪性腫瘍に現

^A ▼ (Black triangle) マークのついた医薬品は、強化モニタリングの対象となっている。[MHRAのサイト](#)を参照。[NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08\(2016/04/21\)R03](#)参照。

^B major adverse cardiovascular event

^C non-melanoma skin cancers

在または過去に罹患)を有する患者に対しては、適応にかかわらず、適切な他の治療法がない場合にのみtofacitinibの使用を検討すること。

◇安全性レビュー

Tofacitinib[‘Xeljanz’]は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、および潰瘍性大腸炎の治療薬として承認されているヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬である(「全適応および背景」の項を参照)。

ORAL Surveillance(A3921133)試験^Dは、腫瘍壊死因子(TNF)α阻害薬と比較してtofacitinibの安全性を評価する、大規模な無作為化実薬対照安全性臨床試験であった。本試験には、50歳以上で1つ以上の心血管リスク因子を有する関節リウマチ患者4,362人が組み入れられた。2018年には本試験の副次的結果にもとづいて、tofacitinib使用に伴う静脈血栓塞栓症および重篤および致死性の感染症のリスクを最小化するため、新たな対策が講じられた^E。

A3921133試験の主要評価項目(複数)は、主要な心血管系事象の診断および悪性腫瘍(非黒色腫皮膚がんを除く解析による)の診断であった。

同試験では、tofacitinib群(5 mgを1日2回、または10 mgを1日2回)、またはTNFα阻害薬群(etanercept 50 mgを週1回皮下投与、またはadalimumab 40 mgを隔週1回皮下投与)に割り付けられた患者における評価項目を比較した。

2021年のA3921133試験の最終結果により、tofacitinibの使用は、非致死性の心筋梗塞および悪性腫瘍(特に肺癌およびリンパ腫)の発現率の上昇と関連することが明らかになった。

この結果を受けて、tofacitinibのこれらのリスクを検討し、最小化するためのレビューが行われた。2021年3月に、tofacitinibを処方する医療従事者に対して最終的な試験結果がレター^Fで通知され、さらに2021年7月には最終的な勧告がレター^Gで通知された。また、医療従事者や患者向けの製品情報^Hや教育資料もこれに合わせて改訂される。

◇心血管系リスク

A3921133試験では、tofacitinibによる治療を受けた患者において、非致死性の心筋梗塞の増加がみとめられた[TNFα阻害薬に対するtofacitinib(両用量群併合)のハザード比(HR)2.20;95%信頼区間(CI)[1.02~4.75]]。この推定値は、治療期間中または治療中止後60日以内に発現したイベントにもとづく。発現率などの詳細データは2021年7月のレター^G参照のこと。

心筋梗塞(致死性および非致死性)の発症予測因子は、Backward法による多変量Coxモデルを用いて特定した。これらの因子は、年齢(65歳以上)、性別(男性)、現在または過去の喫煙、糖尿病の既往、冠動脈疾患の既往(心筋梗塞、冠動脈心疾患、安定狭心症の既往、および冠動脈手

^D ClinicalTrials.gov登録番号[NCT02092467](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02092467) Safety Study of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis

^E 2020年3月18日発行の[Drug Safety Updateの記事](#)を参照。

^F [Direct Healthcare Professional Communication 2021/03/25](#)

^G [Direct Healthcare Professional Communication 2021/07/23](#)

^H tofacitinibの製品情報のサイト: <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=Xeljanz>

術の既往を含む)であった。

これらのリスクは、5 mg 1日2回投与と10 mg 1日2回投与(適応は潰瘍性大腸炎のみ)の両方に関連することが結果から示唆される。

◇悪性腫瘍のリスク

A3921133試験では、NMSCを除いた解析から、tofacitinibではTNF α 阻害薬と比較して、悪性腫瘍(特に肺癌およびリンパ腫)の増加がみとめられた(tofacitinib両用量群併合HR 1.48;95%CI [1.04~2.09])。これらの推定値は、治療中または治療中止後、試験終了までに発現したイベントにもとづいている。発現率などの詳細データは2021年7月のレター^Gを参照のこと。

悪性腫瘍(NMSCを除く)の発症予測因子は、Backward法による多変量Coxモデルを用いて特定した。発症予測因子は、年齢(65歳以上)および現在または過去の喫煙であった。

Tofacitinib投与を受けた患者での肺癌およびリンパ腫は、他の臨床試験や市販後調査でもみられる。

その結果、これらのリスクは、5 mg 1日2回投与と10 mg 1日2回投与(適応は潰瘍性大腸炎のみ)の両方に関連することが示唆される。

NMSCは、tofacitinib治療患者において既に報告があり、今回のレビューより前に製品情報(Product Information:PI)に掲載されている。Tofacitinib 10 mgを1日2回投与した患者では、5 mgを1日2回投与した患者に比べてリスクが高い可能性がある。皮膚がんリスクの高い患者には定期的な皮膚検査が推奨される。

◇Tofacitinibの全適応および背景

Tofacitinib[‘Xeljanz’]は2017年3月にEUで初めて承認されたJAK阻害薬で、以下の治療を適応として承認されている。

- 1種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)で効果不十分または忍容性不良の成人の中等度～重度の活動性関節リウマチに対するmethotrexateとの併用療法(methotrexateに対し忍容性不良または不適格な場合を除く)。
- 1種類以上のDMARDで効果不十分または忍容性不良の成人の活動性乾癬性関節炎に対するmethotrexateとの併用療法。
- 従来の治療法または生物学的製剤のいずれにも効果不十分、または反応性が消失、あるいは忍容性不良の成人の中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎。

また、tofacitinibは、DMARDによる前治療で効果が不十分であった2歳以上の患者での、活動性多関節型若年性特発性関節炎(リウマトイド因子陽性(RF+)または陰性(RF-)の多関節炎および拡張性小関節炎)ならびに若年性乾癬性関節炎(PsA)の治療において、methotrexateとの併用(忍容性不良か不適格な場合を除く)を適応としている。

承認されているtofacitinibの剤形は、5 mgフィルムコート錠、10 mgフィルムコート錠、11 mg徐放

錠である。Tofacitinib 11 mg徐放錠の1日1回投与は、tofacitinib 5 mgフィルムコート錠の1日2回投与と薬物動態学的に同等であることが実証されている。

Tofacitinibは、A3921133試験のこれまでの結果にもとづいて、静脈血栓塞栓症の既知のリスク因子を有する患者では、適応や用法用量にかかわらず、慎重に使用すべきである。詳しくは2020年3月のDrug Safety Update^Fを参照のこと。また同記事には、65歳を超える患者は重篤な感染症のリスクが高いため、他の治療法がない場合にのみtofacitinibを使用すべきであるとの助言が記載されている。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】[NIHS医薬品安全性情報Vol.17 No.09 \(2019/04/25\) R01](#)「Tofacitinib ([‘Xeljanz’], [‘Xeljanz XR’]): 関節リウマチ患者での高用量使用に伴う肺塞栓症および死亡のリスクが安全性臨床試験で示される; FDAが調査」

【文献情報】[NIHS医薬品安全性情報Vol.19 No.16 \(2021/08/05\) L05](#)「COVID-19肺炎の入院患者におけるトファシチニブの投与」

薬剤情報

◎Tofacitinib [トファシチニブクエン酸塩, Tofacitinib Citrate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での効能効果, 用法用量は海外の承認状況とは異なる。

◎Etanercept [エタネルセプト (遺伝子組換え), Etanercept (Genetical Recombination), TNF α 阻害薬, 完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Adalimumab [アダリムマブ (遺伝子組換え), Adalimumab (Genetical Recombination)], TNF α 阻害薬, ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Methotrexate [メトトレキサート (JP), アミノプテリン誘導体, 葉酸代謝拮抗薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.19 (2021) No.26 (12/23) R03

【 英MHRA 】

●Brolucizumab[‘Beovu’]:網膜血管炎および/または網膜血管閉塞を含む眼内炎症の既知のリスクを最小化するための最新の推奨事項

Beovu ▼ (brolucizumab) - Updated recommendations to minimise the known risk of intraocular inflammation, including retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion.

Letters and medicine recalls sent to healthcare professionals in November 2021

通知日:2021/11/2

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/61ae2ab18fa8f503764ed510/Beovu_DHPC_3rd_Nov_2021.pdf

(Web掲載日:2021/12/10)

◆ノバルティス社からの医療従事者向け情報

EMAおよびMHRAの合意の下で、以下の情報を通知する。

◇要約

- 網膜血管炎 (RV^A) および/または網膜血管閉塞 (RO^B) を含む眼内炎症 (IOI^C) は、brolucizumabの最初の硝子体内注射後および治療期間中いつでも発生する可能性がある。これらの事象は、治療の初期段階でより頻繁に観察された。
- 治療期間中に抗brolucizumab抗体が生じた患者では、IOIの事象がより多くみられた。RVおよび/またはROは、免疫介在性の事象である。
- RVおよび/またはROを含むIOIを発現した患者には、brolucizumabによる治療を中止し、これらの事象の管理を速やかに行うべきである。
- 最初の3回の投与(導入期)後の維持期には、8週間未満の間隔で投与すべきではない。これはMERLIN試験の結果にもとづくものである(詳細は下記「背景」の項を参照)。
- Brolucizumabによる治療開始前1年以内にIOIおよび/またはROの病歴がある患者は、RVおよび/またはROを発現するリスクが高く、注意深くモニターすべきである。
- 女性であることは追加のリスク因子として特定されている。また、日本人患者も発生率が高いことがみとめられた。
- 患者には、IOI, RV, およびROの初期の徴候・症状の見分け方を指導し、これらの副作用が疑われる場合には、遅滞なく医師の診察を受けるように予め助言すべきである。

^A retinal vasculitis

^B retinal vascular occlusion

^C intraocular inflammation

◇安全性の懸念の背景

Brolucizumabは新生血管(滲出型)加齢黄斑変性(nAMD^D)を適応疾患とするヒト化モノクローナル抗体である。

◇免疫介在性イベント

Brolucizumabへの曝露後にRVおよび/またはROを発現したnAMD患者5人の血液検体を解析したメカニズム研究(BASICHR0049試験)の結果と、試験治療下で発現した免疫原性とIOIの関連性に関する蓄積されたデータを合わせて考察すると、試験治療下で発現したbrolucizumabに対する免疫応答と、brolucizumab関連性の「RVおよび/またはRO(通常はIOIが存在)」との間には因果関係が示唆される。

本試験では、症例患者5人と、brolucizumabによる治療を継続中であるがIOIの徴候・症状がない対照患者6人から血液検体を採取した。RVおよび/またはROの存在は、安全性シグナルが出現した際に、ノバルティス社が設置した独立した立場の安全性審査委員会、および/またはこれらの被験者を治療していた眼科開業医や網膜専門医によって確認された。

これらの検体について、brolucizumabに対する免疫応答因子の活性化の可能性を調べるため、抗薬物抗体(ADA)および中和抗体反応の検出、ADAのアイソタイピングおよびエピトープマッピング、brolucizumabに対する免疫T細胞反応の検出、およびbrolucizumabとVEGF-A^Eの存在下での全血を用いた*in vitro*血小板凝集惹起試験などの試験を行った。RVおよび/またはROの有害事象が発現した患者5人の検体では、brolucizumabの最終投与および事象発生から3～5カ月後に、brolucizumabに対する液性および細胞性の免疫応答が確認された。データによると、brolucizumab分子上の複数のB細胞エピトープに対するポリクローナルで多様なIgG誘導反応を伴う高抗体価のADAの存在が示され、また、ストレスを受けていないbrolucizumab製剤および熱ストレスや機械的ストレスを受けたbrolucizumab製剤によって誘導されるメモリーT細胞の活性化も示された。

対照群の患者の検体では、ADAが存在する場合、その抗体価は低かった。

◇維持期における4週間隔の投与はリスクが上昇

また、ノバルティス社は、CRTH258AUS04(MERLIN)試験の速報結果(FIR^F)を発表した。

MERLIN試験は、新生血管(滲出型)加齢黄斑変性(nAMD)患者を対象に、brolucizumab 6 mgの4週間毎の投与とaflibercept 2 mgの4週間毎の投与を比較して、安全性と有効性を2年間にわたって評価する多施設共同無作為化二重盲検第IIIa相試験である。本試験は米国でのみ実施されており、頻回の治療が必要な前治療歴のあるnAMD患者を募集した。

第III相ヒポタルnAMD臨床試験において、RVおよびROを含むIOIは、brolucizumab 6 mgを8週間毎/12週間毎に投与する群(4.4%)に比べて、brolucizumab 6 mgを4週間毎に投与する群(9.3%)

^D neovascular (wet) age-related macular degeneration

^E VEGF-A: vascular endothelial growth factor A(血管内皮増殖因子A)

^F first interpretable results

の方が高い頻度で報告された。

◇特定されたリスク因子

Novartis社は、nAMDの患者を対象に、brolocizumabの初回投与から6か月以内の有害事象/安全性シグナルの発生率についてさらに知見を得るため、非介入の後ろ向きリアルワールドエビデンス研究を実施した。この2つの研究はそれぞれ、米国の大規模なリアルワールドデータベースであるIRIS Registry (HEORUSV201342試験)およびKomodo Healthcare Map (HEORUSV201368試験)の後ろ向き解析をもとに行われた。両評価は並行して行われ、データの許容範囲内ではほぼ一致していた。

nAMD患者を対象としたこの後ろ向き解析の結果から、brolocizumabによる治療前1年以内にIOIおよび/またはROの既往のある患者は、これらの既往がないnAMD患者と比べて、brolocizumab投与後に同様の事象を発現する可能性が高いことが示唆される。

さらに、これら2つの後ろ向き研究だけでなく、臨床試験においても、女性の方がIOI (RVを含む)および/またはROのリスクが高いという性差がみとめられている。また、日本人患者においても高い発生率がみとめられた。

Brolocizumabの製品情報は、最新のエビデンスと新たな勧告を反映して改訂される予定である。

薬剤情報

- ◎Brolocizumab [ブロールシズマブ (遺伝子組換え), Brolocizumab (Genetical Recombination), ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体, 眼科用VEGF;vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)阻害薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Aflibercept [アフリベルセプト (遺伝子組換え), Aflibercept (Genetical Recombination), 遺伝子組換え融合糖タンパク質, 眼科用VEGF阻害薬] 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.26(12/23)L01

- ChAdOx1 nCov-19 ワクチンまたは BNT162b2 ワクチン 2 回接種後の 3 回目 (ブースター) 接種としての COVID-19 ワクチン 7 種類の安全性および免疫原性(英国 COV-BOOST 試験) — 第 II 相多施設共同無作為化比較盲検試験

[Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose \(booster\) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK \(COV-BOOST\): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial](#)

Munro APS, Janani L, Cornelius V, et al.

[Lancet. 2021 Dec 2;398(10318):2258-2276]-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

プライマリーシリーズ接種^A時と異なる種類のCOVID-19ワクチンを3回目(ブースター)接種として使用する場合の安全性および免疫原性を比較するデータは、ほとんど存在しない。ブースター接種に最適なワクチンの選択に必要なデータを得るために、ChAdOx1 nCov-19ワクチン(オックスフォード大/アストラゼネカ社製、以下ChAdと表記)またはBNT162b2ワクチン(ファイザー社/ビオンテック社製、以下BNTと表記)を2回接種した後の3回目接種の候補として、7種類のCOVID-19ワクチンについて反応原性および免疫原性を調べた。

◇方法

COV-BOOST試験は、COVID-19ワクチンの3回目(ブースター)接種に関する多施設共同無作為化比較第II相試験である。参加者は成人(30歳超)で、COVID-19プライマリーシリーズとして受けたChAdの2回接種(ChAd/ChAd)から70日以上、あるいはBNTの2回接種(BNT/BNT)から84日以上経過しており、SARS-CoV-2感染(検査確定)歴がない人を対象とした。18カ所の試験施設を3つの群(A群、B群、C群)に分けた。各施設群内で、参加者はCOVID-19ワクチン接種群と対照ワクチン接種群に無作為に割り付けられた。A群では、NVX-CoV2373ワクチン(ノババックス社製、以下NVXと表記)、NVXの半量、ChAd、または対照として4価髄膜炎菌結合型ワクチン(MenACWY)のいずれかを接種するよう参加者を1:1:1:1で割り付けた。B群ではBNT、VLA2001ワクチン(バルネバ社製、以下VLAと表記)、VLAの半量、Ad26.COV2.Sワクチン(ヤンセン社製、以下Ad26と表記)、または対照としてMenACWYのいずれかを接種するよう参加者を1:1:1:1:1で割り付けた。C群では、mRNA1273ワクチン(モデルナ社製、以下m1273と表記)、CVnCoVワクチン(キュアバック社製、以下CVnと表記)、BNTの半量、または対照としてMenACWYのいずれかを接種するよう参加者を1:1:1:1で割り付けた。参加者および全試験スタッフは、割り付

^A 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「[COVID-19ワクチンの追加接種とプライマリーシリーズ](#)」参照

けについて盲検化されていた。主要評価項目(複数)は、安全性、反応原性、およびELISA法で測定した抗スパイクIgGの免疫原性とした。免疫原性に関する主要解析は、修正ITT^Bにもとづいて行われ、安全性と反応原性はITT集団で評価した。副次評価項目は、ウイルス中和と細胞性応答の評価などとした。本試験は、ISRCTN No.73765130として登録されている。

◇結果

2021年6月1日～30日に、3,498人がスクリーニングを受けた。そのうち2,878人が適格基準を満たし、COVID-19ワクチンまたは対照ワクチンの投与を受けた。ChAd/ChAd群の年齢中央値は、若年群では53歳〔四分位範囲(IQR) : [44～61]歳〕、高齢群では76歳(IQR [73～78]歳)であった。BNT/BNT群の年齢中央値は、若年群で51(IQR [41～59])歳、高齢群で78(IQR [75～82])歳であった。ChAd/ChAd群では676人(46.7%)が女性、1,380人(95.4%)が白人であり、BNT/BNT群では770人(53.6%)が女性、1,321人(91.9%)が白人であった。ChAd/ChAdまたはBNT/BNTの接種後のm1273、BNT/BNT接種後のChAdおよびAd26という3種のワクチン接種はいずれも反応原性を上昇させた。プライマリーシリーズとしてChAd/ChAd接種を受けた群において、COVID-19ワクチン接種群と対照ワクチン接種群の間のスパイクIgGの幾何平均比(GMR)は、VLA半量群の1.8〔99%信頼区間(CI) [1.5～2.3]〕からm1273群の32.3(99%CI [24.8～42.0])の範囲であった。野生株に対する細胞性応答のGMRは、対照群と比較して、ChAd群の1.1(95%CI [0.7～1.6])からm1273群の3.6(95%CI [2.4～5.5])の範囲であった。プライマリーシリーズとしてBNT/BNT接種を受けた群でのスパイクタンパクIgG抗体のGMRは、VLA半量群の1.3(99%CI [1.0～1.5])からm1273群の11.5(99%CI [9.4～14.1])の範囲であった。対照群と比較した野生株に対する細胞性応答のGMRは、VLA半量群の1.0(95%CI [0.7～1.6])からm1273群の4.7(95%CI [3.1～7.1])の範囲であった。30～69歳の参加者と70歳以上の参加者の結果は同様であった。非自発^C報告の局所性および全身性有害事象としては、疲労と疼痛が最も多く、30～69歳の参加者の方が70歳以上の参加者に比べ多く発現した。重篤な有害事象はまれで、COVID-19ワクチン接種群と対照ワクチン接種群で同程度であった。計24件の重篤な有害事象が発生したが、その内訳は、対照群で5件(A群で2件、B群で3件、C群は0件)、Ad26群で2件、VLA群で5件、VLA半量群で1件、BNT群で1件、BNT半量群で2件、ChAd群で2件、CVn群で1件、NVX群で2件、NVX半量群で2件、m1273群で1件であった。

◇結論

7種のワクチンは、ChAd/ChAdプライマリーシリーズ後、およびBNT/BNTプライマリーシリーズ後に接種した場合(1種を除く)、抗体応答および中和反応を上昇させ、安全性の懸念はなかった。液性応答および細胞性応答においてかなり差があることやワクチンの入手状況が、今後のブースターワクチン政策の選択に影響するであろう。

^B modified intention-to-treat

^C solicited

薬剤情報

◇COVID-19 ワクチン

◇mRNA (メッセンジャーRNA) ワクチン

m1273:

◎COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)[コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2), Coronavirus Modified Uridine RNA Vaccine (SARS-CoV-2), ウイルスワクチン類, SARS-CoV-2 による感染症の予防]国内:特例承認済(2021/5/21), 海外:承認済{米国: EUA (2020/12/18), EU:条件付き承認(2021/1/6), 英国:条件付き承認(2021/1/8)}

※mRNA-1273 は開発コード。販売名は, Spikevax Intramuscular Injection, (旧販売名 COVID-19 vaccine Moderna Intramuscular Injection), スパイクバックス筋注(旧販売名 COVID-19 ワクチンモデルナ筋注)(国内), Moderna COVID-19 Vaccine(米国), Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna)(EU)。有効成分名は elasomeran (エラソメラン)。

BNT:

◎COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)[コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2), ウイルスワクチン類, SARS-CoV-2 による感染症の予防]国内:特例承認済(2021/2/14) 海外:承認済[{英国:一時使用許可(2020/12/2), 条件付き承認(2021/1/1)}, {米国:EUA (2020/12/11), 承認(2021/8/23)}, EU:条件付き承認(2020/12/21)]

※BNT162b2 は開発コード。販売名は, COMIRNATY intramuscular injection (コミナティ筋注)(国内), Comirnaty(米国, EU)。有効成分名は tozinameran (トジナメラン)。

CVn:

◎COVID-19 mRNA Vaccine (CVnCoV) [ウイルスワクチン類, SARS-CoV-2 による感染症の予防]海外:開発中止

※CVnCoV は開発コード。

◇ウイルスベクターワクチン

Ad26:

◎COVID-19 Vaccine (Ad26.COVS-S [recombinant])[ウイルスワクチン類, SARS-CoV-2 による感染症の予防]国内:承認申請中(2021/5/24 現在) 海外:承認済[{米国:EUA (2021/2/27), 承認(2021/10/20)}, EU:条件付き承認(2021/3/11), 英国:条件付き承認(2021/5/28)]

※JNJ-78436735 は開発コード。

ChAd:

◎COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])[コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター), ウイルスワクチン類, SARS-CoV-2 による感染症の予防]国内:特例承認済(2021/5/21) 海外:承認済[{英国:一時使用許可(2020/12/30), 条件付き承認(2021/6/24)}, EU:条件付き承認(2021/1/29), WHO:EUL(2021/2/15)]

※AZD1222 は開発コード。販売名は, Vaxzevria Intramuscular Injection (バキスゼブリア筋注)

(国内), Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (EU)。

◇組換えタンパクワクチン

NVX:

◎ COVID-19 vaccine (recombinant, adjuvanted) (NVX-CoV2373) [ウイルスワクチン類, SARS-CoV-2 による感染症の予防] 国内:承認申請中(2021/12/16 現在) 海外:承認済{WHO: EUL(2021/12/17), EU:条件付き承認(2021/12/20)}

※NVX-CoV2373 (TAK-019)は開発コード。販売名は Nuvaxovid (EU)。

◇不活化ワクチン

VLA:

◎ Inactivated COVID-19 Vaccine (VLA2001) [ウイルスワクチン類, SARS-CoV-2 による感染症の予防] 海外:開発中 (Phase III)

※VLA2001 は開発コード。

◇対照ワクチン

MenACWY:

◎ Meningococcal groups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine [細菌ワクチン類, 髄膜炎菌(血清型 A, C, Y および W-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防] 海外:発売済

※販売名は Nimenrix (米国, EU)。

Vol.19 (2021) No.26 (12/23) L02

●SARS-CoV-2 デルタ変異株が潜伏期間、感染環境、ワクチンの有効性に及ぼす影響 — フランスにおける全国規模の症例対照研究の結果

[Impact of SARS-CoV-2 Delta variant on incubation, transmission settings and vaccine effectiveness: Results from a nationwide case-control study in France](#)

Grant R, Charmet T, Schaeffer L, et al.

[Lancet Reg Health Eur. 2021 Nov 26;100278]-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

フランスでB.1.617.2(デルタ)変異株が流行している中で、SARS-CoV-2感染に関連する環境と活動、および症候性デルタ株感染に対する防御効果を評価することを目的とした。

◇方法

今回の全国規模の症例対照研究では、SARS-CoV-2に感染した成人(2021年5月23日～8月13日に募集)を症例とした。対照は、全国から年齢、性別、地域、人口密度、暦週で症例とマッチングして選んだ非感染成人とした。参加者はオンラインアンケートで質問票に回答し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、SARS-CoV-2の急性感染と、最近の活動に関連した曝露、過去のSARS-CoV-2感染歴、およびCOVID-19ワクチン接種との関連を調べた。

◇結果

デルタ株と非デルタ株を比較した場合、感染に関連する環境や活動に違いはみられず、さらなる解析のためにグループ分けを行った。12,634例の症例(デルタ株感染が8,644例、非デルタ株感染が3,990例)と5,560例の対照を対象とした多変量解析では、40歳未満でバー〔調整済みオッズ比(aOR) 1.9;95%信頼区間(CI) [1.6～2.2]〕やパーティー(aOR 3.4;95%CI[2.8～4.2])に行っている人は感染リスクが高いことがわかった。40歳以上では、子どもが保育園^A(aOR 1.9;95%CI[1.1～3.3])、幼稚園^B(aOR 1.6;95%CI[1.2～2.1])、小学校^C(aOR 1.4;;95%CI[1.2～1.6])、中学校^D(aOR 1.3;95%CI[1.2～1.6])に通っていることが、感染リスクの増加と関連していた。感染歴のある人は、最近(2～6カ月)の感染であれ(95%;95%CI[90～97])、mRNAワクチンを1回接種した場合(85%;95%CI[78～90])、あるいは2回接種した場合(96%;95%CI[87～99])であれ、症候性デルタ株感染に対して強い防御効果があることがわかった。感染歴のない人では、mRNAワクチンを2回接種した場合であっても防御効果はそれよりも低かった(67%;95%CI[63～71])。

^A daycare

^B kindergarten

^C primary school

^D middle school

◇考察

他の観察研究と同様に、症候性デルタ株感染に対するワクチンの有効性が低下していることが見出された。感染リスクの高い環境や活動から、個人の対策や公衆衛生対策を強化するためにはどこに重点をおくべきかが示されている。

Vol.19 (2021) No.26 (12/23) L03

●BNT162b2 mRNA ワクチンの2回接種後と比較した3回接種後の SARS-CoV-2 検査陽性のオッズ

[Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2 Following Receipt of 3 vs 2 Doses of the BNT162b2 mRNA Vaccine](#)

Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, et al.

[JAMA Intern Med. 2021 Nov 30;e217382]-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

mRNAワクチンBNT162b2 (ファイザー社/ビオンテック社)の免疫減弱のエビデンスが示されたことから、イスラエルでは2021年8月中に全国的な3回目(ブースター)接種キャンペーンが開始され、他の国々でもブースター接種が始まっている。

本研究では、SARS-CoV-2感染に対し、2回接種との比較で、3回接種した場合に得られる初期の短期的な追加のベネフィットについて評価した。

◇デザイン、セッティング、および参加者

今回の予備的な後ろ向き症例対照研究では、診断陰性例コントロールデザイン^Aとマッチング症例対照デザイン^Bという2つの補完的なアプローチを用いた。参加者は、250万人の会員を擁するイスラエルの健康維持機構^Cであるマカビ・ヘルスケア・サービスの全国的な集中型データベースから組み入れた。データは2020年3月1日～2021年10月4日に収集されたが、8月1日以降はブースター接種が広く実施されていたため、2021年8月1日～10月4日の期間に焦点を当てて解析した。

^A 主解析には診断陰性例コントロールを用い、SARS-CoV-2 PCR検査陽性者を症例、検査陰性者を対照と定義した。

^B 副次解析にはマッチング症例対照デザインを用い、2021年8月1日以降にPCR検査陽性となった患者で、過去に陽性の検査結果が記録されておらず、かつ少なくとも2回のワクチン接種を受けた40歳以上の患者を症例とした。1症例あたり最大20人の対照を、人口統計学的特性および2回目接種を受けた月で症例とマッチングさせて全集団から抽出した。

^C healthcare maintenance organization

◇曝 露

BNT162b2ワクチンの2回接種または3回接種のいずれか。

◇主なアウトカムおよび評価指標

2回接種のみの場合と比較した、ブースター接種後の異なる期間(0～6日, 7～13日, 14～20日, 21～27日, 28～65日)における, SARS-CoV-2のPCR検査陽性のオッズの低下。

◇結 果

本研究には, 40歳以上(女性が55%)で, BNT162b2ワクチンを2回または3回接種し, 追跡期間の開始前にSARS-CoV-2のPCR検査陽性記録のないマカビ・ヘルスケア・サービスの会員306,710人を組み入れた。この期間中にPCR検査が500,232件実施され, 2回接種者では227,380件, 3回接種者では272,852件で, そのうち検査陽性となったのは, それぞれ14,989件(6.6%), 4,941件(1.8%)であった。3回接種者と2回接種者を比較すると, ブースター接種から28～65日後における推定オッズ比は0.14(95%CI[0.13～0.15])となった(SARS-CoV-2検査陽性のオッズが86%低下)。

◇結論と関連性

これまでの研究では, ワクチンによるSARS-CoV-2に対する防御効果は経時的に減弱することが示されている。今回の症例対照研究により, ブースター接種とSARS-CoV-2検査陽性のオッズ低下との間に関連がみとめられ, 減弱した免疫を短期間で回復させる可能性が示された。ブースター接種後の免疫の持続期間を明らかにするためには, この集団のデータをさらにモニタリングする必要がある。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子