



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.03 (2022/02/03)

### 目 次

#### I. 各国規制機関情報

##### 【カナダHealth Canada】

- Gemtuzumab ozogamicin [‘Mylotarg’]: 非定形溶血反応のリスク ..... 3

##### 【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 42 No.4
  - Denosumabとcinacalcetの併用に伴う低カルシウム血症のリスク上昇 ..... 6

#### 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

- COVID-19入院患者での2種の中和モノクローナル抗体療法 (sotrovimabおよびBR11-196+BR-198)の有効性と安全性(TICO試験) — 無作為比較試験 [Lancet Infect Dis. 2021 Dec 23;S1473-3099(21)00751-9] ..... 9
- 米国およびメキシコの成人におけるNVX-CoV2373の有効性と安全性 [N Engl J Med. 2021 Dec 15;NEJMoa2116185] ..... 11
- 米国退役軍人におけるCOVID-19ワクチンBNT162b2とmRNA-1273の効果の比較 [N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):105-115] ..... 12
- 免疫後血清のSARS-CoV-2変異株B.1.1.529(オミクロン株)に対する中和活性の低下(Editorへのレター) [Lancet. 2022 Jan 15;399(10321):234-236] ..... 13
- SARS-CoV-2ブレイクスルー感染後の抗体応答および変異株に対する交差中和活性(リサーチレター) [JAMA. 2022 Jan 11;372(2):179-181] ..... 15
- COVID-19ワクチン接種またはSARS-CoV-2感染に伴う心筋炎, 心膜炎および不整脈のリスク [Nat Med. 2021 Dec 14] ..... 17
- COVID-19ワクチン(ChAdOx1, BNT162b2)接種後の時間経過に伴う静脈血栓性イベントおよび血小板減少症のリスク — イングランドの全国規模のコホート研究 [Lancet Reg Health Eur. 2022 Feb;13:100260] ..... 18

<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.20(2022) No.03(02/03) R01

### 【カナダHealth Canada】

#### ●Gemtuzumab ozogamicin[‘Mylotarg’]:非定型溶血反応のリスク

#### Atypical hemolytic reactions following exposure to gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)

#### Health Product InfoWatch – December 2021

通知日:2021/12/22

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/december-2021.html#mylotarg>

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/december-2021/december-2021.pdf>

#### ◇重要なメッセージ

- Gemtuzumab ozogamicin (GO) 曝露後に非定型の溶血反応が発現したカナダ国外の症例が5例、文献から特定された。
- これらの有害反応では、非定型パターンの臨床検査値を示す血管内溶血反応がみられた。
- これらの反応における臨床検査値のパターンは、*in vitro*溶血として誤って解釈され、診断および治療の遅れにつながるおそれがある。
- 非定型の臨床検査所見に関する機序として、GOがCD33陽性細胞に作用し、その結果、ヘモグロビン-ハプトグロビン複合体除去作用が低下するという説が提唱されている。
- この潜在的リスクをより適切に評価するため、医療従事者に対し、GO療法との関連が疑われる有害反応をHealth Canadaに報告するよう奨励する。

Gemtuzumab ozogamicin (GO)は、カナダでは2020年から[‘Mylotarg’]の製品名で販売されている抗体-薬物複合体<sup>A</sup>である<sup>1)</sup>。同薬の抗体部分は、急性骨髄性白血病(AML)患者の白血病芽球に高頻度で発現しているCD33膜貫通タンパク質を標的としている。この抗体部分は細胞傷害性のcalicheamicin分子と結合している。カナダでは、GOの適応は、未治療のde novo CD33陽性AML成人患者において、daunorubicinおよびcytarabineとの併用である。

文献から、GO曝露後の非定型溶血反応がカナダ国外で5例特定されている(表1)<sup>2,3,4)</sup>。これらの有害反応では、非定型パターンの臨床検査値(血漿ヘモグロビン高値、血漿ハプトグロビン正常値～高値、血漿ビリルビン正常値)を示す血管内溶血反応がみられた。これらの反応における臨床検査値のパターンは*in vitro*溶血として誤って解釈され、診断および治療の遅れにつながるおそれがある。これらの症例において、溶血を最初に引き起こした誘因は不明であった。

*in vivo*溶血では、ヘモグロビンが放出され、ハプトグロビンに結合する。このヘモグロビン-ハプトグロビン複合体は、CD163スカベンジャー受容体を介してCD33陽性単球およびマクロファージに

<sup>A</sup> antibody-drug conjugate (ADC)

より除去される。重度の*in vivo*溶血では通常、ハプトグロビンは検出限界以下である<sup>4)</sup>。

血漿中にヘモグロビンとハプトグロビンの両方が蓄積するという矛盾について、CD33陽性/CD163陽性の単球およびマクロファージが抗CD33を介して破壊された結果、CD163を介するヘモグロビン-ハプトグロビン複合体除去作用が低下するという機序が提唱されている。

この機序には妥当性があると考えられるものの、現時点で、医薬品有害反応として確定するためのエビデンスは限られている。とはいえ、医療従事者は、この有害反応の可能性に留意し、臨床検査値のパターンが誤って解釈される可能性のあることを認識すべきである。

2021年7月31日時点で、カナダでの症例は確認されていない。

このリスクを適切に評価するため、医療従事者に対し、GO療法との関連が疑われる有害反応をHealth Canadaに報告するよう奨励する。

表1:GO曝露後の非定型溶血反応 — カナダ国外での症例報告5例の概要

症例報告	年齢/性別	診断	溶血前に受けた化学療法	GOの最終投与から溶血までの日数	臨床検査値のパターン	転帰
1 <sup>2)</sup>	21歳/ 女性	再発 AML	Cytarabine, idarubicin, GO	19日	・血漿乳酸脱水素酵素高値 ・血漿ヘモグロビン高値 ・血漿ハプトグロビン正常値～高値 ・血漿ビリルビン正常値	10回超のTPE後に回復
2 <sup>2)</sup>	24歳/ 女性	未治療 AML	Cytarabine, idarubicin, GO	14日		3回のTPE後に回復
3 <sup>3)</sup>	2歳/ 男性	再発 AML	FLAG, GO	3週間		回復するも、その後PDのため死亡
4 <sup>3)</sup>	1歳/ 女性	再発 AML	FLAG- Daunorubicin, GO, NOPHO-AML 2004導入療法	5週間		回復せず, PDのため死亡
5 <sup>4)</sup>	12歳/ 男性	難治性 AML	GO	5日		回復せず, PDのため死亡

AML:急性骨髄性白血病

FLAG: fludarabine + 高用量cytarabine + 顆粒球コロニー刺激因子の3者併用療法

GO: gemtuzumab ozogamicin

NOPHO: Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (北欧小児血液・がん学会)

TPE: 血漿交換療法

PD: progressive disease (病態進行)

#### 文献および関連資料

- 1) *Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)* [Product Monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada ULC; 2021.
- 2) Rajala HLM, Anttila V-J, Haapio M, et al. [Gemtuzumab-ozogamicin-related impaired hemoglobin-haptoglobin scavenging as on-target/off-tumor toxicity of anti-CD33 AML therapy: A report of two cases. Case Rep Hematol 2021;6641349.](#)

- 3) Maniecki MB, Hasle H, Friis-Hansen L, et al. [Impaired CD163-mediated hemoglobin-scavenging and severe toxic symptoms in patients treated with gemtuzumab ozogamicin.](#) *Blood* 2008;112(4):1510-4.
- 4) Tesfazghi MT, Farnsworth CW, Roper SM, et al. [Confounding case of hemolysis in a patient with acute leukemia.](#) *Clin Chem* 2018;64(12):1690-4.

---

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】[Vol.8 No.15 \(2010/07/22\)](#)R03 (「Pfizer社が米国市場から自主的取り下げ」臨床試験結果から、安全性に新たな懸念が生じ、患者における臨床上のベネフィットが立証されなかったため)

薬剤情報

- ◎ Gemtuzumab Ozogamicin [ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え), Gemtuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination), 抗腫瘍性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済  
※国内での承認の範囲は、再発または難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病。
- ◎ Daunorubicin [ダウノルビシン塩酸塩 (JP), Daunorubicin Hydrochloride, アントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質, 白血病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Cytarabine [シタラビン (JP), ピリミジンヌクレオシド系代謝拮抗薬, 白血病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Idarubicin [イダルビシン塩酸塩 (JP) Idarubicin Hydrochloride, アントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質, 白血病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Fludarabine [フルダラビンリン酸エステル, Fludarabine Phosphate, アデニンヌクレオシド誘導体, プリン代謝拮抗薬, 白血病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.20 (2022) No.03 (02/03) R02**

**【NZ MEDSAFE】**

**●Denosumab と cinacalcet の併用に伴う低カルシウム血症のリスク上昇**

**Hypocalcaemia – increased risk with concomitant use of denosumab and cinacalcet**

**Prescriber Update Vol.42 No.4**

通知日:2021/12/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2021/Hypocalcaemia-increased-risk-with-concomitant-use-of-denosumab-and-cinacalcet.html>

◇**重要なメッセージ**

- 低カルシウム血症は、denosumabとcinacalcetのいずれの治療においても確立されたリスクであり、両剤の併用によってリスクが上昇する可能性がある。
- 低カルシウム血症のリスク低減のための推奨事項を各々のデータシートで確認し、denosumabとcinacalcetの併用治療が必要な場合は、血清カルシウム値を注意深くモニターすること。

Denosumabのデータシートは、denosumabとcinacalcetの併用による低カルシウム血症のリスク上昇に関する警告を盛り込むよう改訂中である。

◇**Denosumab**について

Denosumabは、破骨細胞の形成、機能および生存を阻害するモノクローナル抗体であり、その阻害作用により骨吸収が低下し、骨量および骨強度が増加する<sup>1,2)</sup>。

Denosumabは、骨粗鬆症および癌骨転移による骨関連事象<sup>A</sup>の抑制を適応としている<sup>3)</sup>。ニュージーランドでは、2種類のdenosumab製品(['Prolia']と['Xgeva'])が承認・販売されている。

◇**Cinacalcet**について

Cinacalcetはカルシミメティクス<sup>B</sup>、すなわち疑似的にカルシウムのように組織に作用し、副甲状腺ホルモンの分泌を抑制するカルシウム受容体作動薬である。この作用により、血清中のカルシウムおよびリン酸の濃度が低下する<sup>4)</sup>。

Cinacalcetの適応は、末期腎疾患の透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症、副甲状腺癌の成人患者における高カルシウム血症、および副甲状腺摘出が治療選択肢とならない成人患者における原発性副甲状腺機能亢進症であり<sup>5)</sup>、['Sensipar']は、ニュージーランドで唯一承認・販売されているcinacalcet製品である。

---

<sup>A</sup> skeletal-related events

<sup>B</sup> calcimimetics

## ◇低カルシウム血症

低カルシウム血症の臨床症状は、その重症度および慢性度によって異なり、軽度の低カルシウム血症(無症状か、あってもわずかな症状)から重度で生命を脅かす症状まで、幅がある<sup>6)</sup>。

Denosumabとcinacalcetは、その作用機序から、それぞれ単独で低カルシウム血症に関連する。いずれかの使用後に報告されている低カルシウム血症の臨床症状として、知覚異常、筋硬直、攣縮、痙縮、および筋痙縮などがある<sup>1,2,5)</sup>。発作、QT延長、テタニーなどの生命を脅かすイベント、および致死的な転帰も報告されている<sup>1,2,5)</sup>。

低カルシウム血症のリスク低減のための推奨事項(治療開始前の血清カルシウム値の検査、および治療期間中の血清カルシウム値のモニタリングなど)については、各々の医薬品のデータシート<sup>C</sup>を参照すること。

Denosumabとcinacalcetの併用は、低カルシウム血症のリスクを上昇させる可能性がある。Denosumabのデータシートは、このリスクに関する情報を盛り込むよう改訂中である。Cinacalcetのデータシートには、血清カルシウムを低下させることが知られている医薬品との併用に関する警告が既に記載されている。

Denosumabとcinacalcetの併用治療が必要な場合は、血清カルシウム値を注意深くモニターすること。

## ◇ニュージーランドの症例報告

2021年6月30日までに、有害反応モニタリングセンター(CARM)<sup>D</sup>は、denosumabの使用に関連する低カルシウム血症の報告を2件(CARM ID:128578, 139291)受けている。Cinacalcetの使用に関連する低カルシウム血症の報告はなく、denosumabとcinacalcet併用に関連する低カルシウム血症の報告もない。

## 文献および関連資料

- 1) Amgen (New Zealand) Limited. 2020. *Prolia New Zealand Data Sheet* 5 November 2020. URL: [medsafe.govt.nz/profs/datasheet/p/proliainj.pdf](https://medsafe.govt.nz/profs/datasheet/p/proliainj.pdf) (accessed 15 October 2021).
- 2) Amgen (New Zealand) Limited. 2021. *Xgeva New Zealand Data Sheet* 12 April 2021. URL: [medsafe.govt.nz/profs/datasheet/x/xgevainj.pdf](https://medsafe.govt.nz/profs/datasheet/x/xgevainj.pdf) (accessed 15 October 2021).
- 3) Laskowski LK, Goldfarb DS, et al. 2016. A RANKL wrinkle: Denosumab-induced hypocalcemia. *Journal of Medical Toxicology* 12(3): 305–8. DOI: 10.1007/s13181-016-0543-y (accessed 15 October 2021).
- 4) Quarles L and Berkoben M. 2021. Management of secondary hyperparathyroidism in adult dialysis patients. In: *UpToDate* 15 March 2021. URL: [uptodate.com/contents/management-of-secondary-hyperparathyroidism-in-adult-dialysi](https://uptodate.com/contents/management-of-secondary-hyperparathyroidism-in-adult-dialysi)

<sup>C</sup> [denosumab\[‘Prolia’\]のデータシート](#), [denosumab\[‘Xgeva’\]のデータシート](#), [cinacalcet\[‘Sensipar’\]のデータシート](#)

<sup>D</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

[s-patients](#) (accessed 14 October 2021).

- 5) Amgen (New Zealand) Limited. 2020. *Sensipar New Zealand Data Sheet* 5 November 2020. URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/s/Sensipartab.pdf](https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/s/Sensipartab.pdf) (accessed 15 October 2021).
- 6) Goltzman D. 2021. Clinical manifestations of hypocalcemia. In: *UpToDate* 12 March 2021. URL: [uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypocalcemia](https://uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypocalcemia) (accessed 14 October 2021).

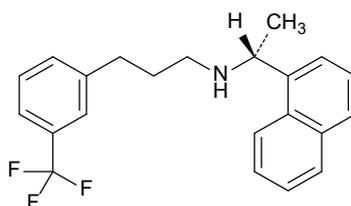
---

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】[Vol.10 No.14\(2012/07/05\)](#) R04 Denosumab[‘Xgeva’]:致死例を含む重度の症候性低カルシウム血症のリスク

薬剤情報

- ◎Denosumab〔デノスマブ(遺伝子組換え), Denosumab (Genetical Recombination), 抗RANKL (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$  B ligand)ヒト型IgG2モノクローナル抗体製剤, 骨吸収抑制薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Cinacalcet〔シナカルセト塩酸塩, Cinacalcet Hydrochloride, カルシウム受容体作動薬, 二次性副甲状腺機能亢進症治療薬]国内:発売済 海外:発売済



Cinacalcet

## 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.20(2022) No.03(02/03) L01

- COVID-19入院成人患者での2種の中和モノクローナル抗体療法(sotrovimab および BII-196 + BII-198)の有効性と安全性(TICO 試験) — 無作為化比較試験

[Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 \(TICO\): a randomised controlled trial](#)

ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group

【Lancet Infect Dis. 2021 Dec 23;S1473-3099(21)00751-9】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

### ◇背景

本試験は、成人のCOVID-19入院患者を対象に、2種類の中和モノクローナル抗体療法[sotrovimab (Vir Biotechnology社/GlaxoSmithKline社), BII-196+BII-198 (Brii Biosciences社)]の有効性と安全性を評価することを目的とした。

### ◇方法

今回の国際共同二重盲検無作為化プラセボ対照臨床試験(TICO)<sup>A</sup>では、米国、デンマーク、スイス、およびポーランドの病院43施設で成人(18歳以上)のCOVID-19入院患者を募集した。SARS-CoV-2感染が検査で確認され、COVID-19症状発現から12日以内の患者を適格とした。ウェブベースのアプリケーションを使用し、参加者を試験施設の薬局にもとづき層別後、「sotrovimab 500 mg群」、「sotrovimabのマッチングプラセボ群」、「BII-196 1000 mg+BII-198 1000 mg群」、「BII-196+BII-198のマッチングプラセボ群」のいずれかに2:1:2:1で無作為に割り付けた(標準治療に加え、実薬またはプラセボを投与)。各試験薬は60分かけて静脈内に単回投与された。両マッチングプラセボ群を解析のためにプールした。主要評価項目は、無作為化後90日目までの持続的な臨床的回復(退院して自宅で14日間連続して過ごすことと定義)とした。無益性の中間解析を、5日目における2つのアウトカム順序尺度(肺の状態およびCOVID-19の肺外合併症を7段階で測定)にもとづき実施した。安全性の複合評価項目は、無作為化後90日目までの死亡、重篤な有害事象、付随して生じた臓器不全<sup>B</sup>、および重篤な同時感染とした。有効性および安全性の評価項目は、修正ITT<sup>C</sup>集団(無作為に割り付けられ、試験薬の投与を開始したすべての患者と定義)で解析した。本試験はClinicalTrials.govにNCT04501978として登録されている。

<sup>A</sup> Therapeutics for Inpatients with COVID-19

<sup>B</sup> incident organ failure

<sup>C</sup> intention-to-treat

## ◇結果

2020年12月16日～2021年3月1日に患者546人が登録され、sotrovimab群(n=184)、BR11-196+BR11-198群(n=183)、プラセボ群(n=179)のいずれかに無作為に割り付けられた。このうち536人〔sotrovimab群 n=182, BR11-196+BR11-198群 n=176, プラセボ群 n=178;年齢中央値60歳(四分位範囲[50～72]),女性228人(43%),男性308人(57%)]が、割り付けられた試験薬の一部または全部の投与を受けた。この時点で、無益性の中間解析にもとづいて登録が中止された。5日目では、sotrovimab群、BR11-196+BR11-198群のいずれにおいても、プラセボ群に比べ良好な転帰を示す有意に高いオッズは肺の順序尺度でも肺+合併症の順序尺度でもみられなかった。肺の順序尺度での調整済みオッズ比(aOR)はsotrovimab群で1.07(95%CI[0.74～1.56]), BR11-196+BR11-198群で0.98(95%CI[0.67～1.43])であり、肺+合併症の順序尺度でのaORはsotrovimab群で1.08(95%CI[0.74～1.58]), BR11-196+BR11-198群で1.00(95%CI[0.68～1.46])であった。90日目までの持続的な臨床的回復は、プラセボ群で151例(85%)みられたのに対し、sotrovimab群で160例〔88%,調整済み率比(aRR)1.12;95%CI[0.91～1.37]〕, BR11-196+BR11-198群で155例(88%, aRR 1.08;95%CI[0.88～1.32])みられた。90日目までの安全性の複合評価項目は、プラセボ群で48例(27%)みられたのに対し、sotrovimab群で42例(23%), BR11-196+BR11-198群で45例(26%)みられ、プラセボ群との間に差はなかった。90日目までの死亡例は、プラセボ群で13例(7%), sotrovimab群で14例(8%), BR11-196+BR11-198群で15例(9%)であった。

## ◇考察

Sotrovimab および BR11-196+BR11-198 のいずれも、成人の COVID-19 入院患者において臨床転帰を改善する効果を示さなかった。

## 薬剤情報

◎Sotrovimab〔ソトロビマブ(遺伝子組換え), Sotrovimab (Genetical Recombination), 完全ヒト免疫グロブリン G1 (IgG1)モノクローナル抗体, 抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体治療薬, 抗ウイルス薬〕国内:特例承認済(2021/09/27) 海外:承認済{英国(2021/12/02), 欧州:(2021/12/17)}, 緊急使用許可(EUA){米国(2021/05/26)}

※販売名はXEVDY for Intravenous(ゼビュディ点滴静注液500mg)

◎Amubarvimab+Romlusevimab〔ヒト中和IgGモノクローナル抗体, SARS-CoV-2モノクローナル抗体治療薬, 抗ウイルス薬〕海外:承認済{中国:承認取得(2021/12/08)}{米国:EUA申請中(2021/10/11現在)}

※BR11-196+BR11-198は開発番号

Vol.20(2022) No.03(02/03)L02

●米国およびメキシコの成人における NVX-CoV2373 の有効性と安全性

[Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico](#)

Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al.

【N Engl J Med. 2021 Dec 15;NEJMoa2116185】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

NVX-CoV2373は、アジュバント添加遺伝子組換えスパイクタンパク質ナノ粒子ワクチンであり、南アフリカでの第IIb相試験および英国での第III相試験でCOVID-19の予防における臨床的有効性が示されたが、北米ではまだその有効性は評価されていない。

◇方法

2021年前半に米国とメキシコで、SARS-CoV-2感染歴のない成人(18歳以上)におけるNVX-CoV2373の有効性と安全性を評価するための第III相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験を行った。参加者を、21日間隔で2回、NVX-CoV2373を接種する群とプラセボを接種する群のいずれかに2:1で無作為に割り付けた。主要な目的は、2回目接種後7日目以降のCOVID-19発生(RT-PCR<sup>A</sup>検査確定)に対するワクチンの有効性を評価することであった。中等症～重症COVID-19に対するワクチンの有効性と、さまざまな変異株に対する有効性も評価した。

◇結果

2020年12月27日～2021年2月18日に無作為化された参加者29,949人のうち、合計29,582人(年齢中央値47歳、12.6%が65歳以上)が少なくとも1回の接種を受けた。内訳はワクチン19,714人、プラセボ9,868人であった。3カ月間でCOVID-19は77例記録され、このうち14例はワクチン接種者、63例はプラセボ接種者であった[ワクチンの有効性90.4%;95%信頼区間(CI)[82.9～94.6]; $p<0.001$ ]。中等症COVID-19は10例、重症COVID-19は4例発生したが、いずれもプラセボ接種者であり、中等症～重症COVID-19に対するワクチンの有効性は100%(95%CI[87.0～100])であった。配列決定したウイルスゲノムの大半は「懸念される変異株(VOC<sup>B</sup>)」または「注目すべき変異株(VOI<sup>C</sup>)」であり(48/61, 79%)、VOCの多くはB.1.1.7(アルファ株)であった(31/35, 89%)。VOCまたはVOIに対するワクチンの有効性は92.6%(95%CI[83.6～96.7])であった。反応原性は大部分が軽度～中等度で一過性であったが、頻度はNVX-CoV2373接種者の方がプラセボ接種者よりも高く、また2回目接種後の方が初回接種後よりも高かった。

◇結論

NVX-CoV2373は安全で、COVID-19の予防に有効であった。ブレイクスルー感染症例の多くは、現在流行している変異株によるものであった。PREVENT-19試験: ClinicalTrials.gov番号NCT04611802)。

<sup>A</sup> reverse transcriptase-polymerase chain reaction

<sup>B</sup> variant of concern

<sup>C</sup> variant of interest

Vol.20(2022) No.03(02/03)L03

●米国退役軍人における COVID-19 ワクチン BNT162b2 と mRNA-1273 の効果の比較

[Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans](#)

Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, et al.

【N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):105-115】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇背景

mRNAベースのワクチンBNT162b2およびmRNA-1273は、COVID-19に対して90%以上の有効性を有している。しかしながら、多様な集団でのさまざまなアウトカムに対する各ワクチンの効果比較はまだ知られていない。

◇方法

SARS-CoV-2 B.1.1.7(アルファ株)が主流であった2021年1月4日～5月14日にBNT162b2ワクチンまたはmRNA-1273ワクチンの初回接種を受けた米国退役軍人の電子医療記録を用いて、target trialをエミュレートする観察的解析<sup>A</sup>を行った。各ワクチンの接種者を、リスク因子に応じて1:1でマッチングさせた。アウトカムは、SARS-CoV-2感染(記録のあるもの)、症候性COVID-19、COVID-19による入院、COVID-19による集中治療室(ICU)入室、およびCOVID-19による死亡とした。Kaplan-Meier推定量を用いてリスクを推定した。B.1.617.2(デルタ株)の影響を評価するために、2021年7月1日～9月20日にワクチン接種を受けた退役軍人を対象とした別のtarget trialをエミュレートした。

◇結果

各ワクチン群に219,842人を組み入れた。アルファ株が主流であった期間に24週間の追跡調査(初回接種日から開始)を行った結果、感染の推定リスクは、BNT162b2群では1000人あたり5.75件[95%信頼区間(CI)[5.39～6.23]]、mRNA-1273群では1000人あたり4.52件(95%CI[4.17～4.84])であった。mRNA-1273と比較したBNT162b2の1000人あたりの超過イベント数は、感染では1.23件(95%CI[0.72～1.81])、症候性COVID-19では0.44件(95%CI[0.25～0.70])、COVID-19による入院では0.55件(95%CI[0.36～0.83])、COVID-19によるICU入室では0.10件(95%CI[0.00～0.26])、COVID-19による死亡では0.02件(95%CI[-0.066～0.12])であった。デルタ株が主流であった期間の12週間追跡調査において、これに対応する感染の超過リスク(BNT162b2 vs mRNA-1273)は、1000人あたり6.54件(95%CI[-2.58～11.82])であった。

◇結論

接種後24週間におけるCOVID-19アウトカム発生リスクは、mRNA-1273ワクチンとBNT162b2ワクチンのいずれも低かった。ただし、mRNA-1273の方がBNT162b2より低かった。このパターンは、アルファ株主流期間とデルタ株主流期間で一貫してみられた。

<sup>A</sup> 観察研究のデータを用いて無作為化臨床試験を模倣し、無作為化臨床試験と同様の結果を得ようとする手法(訳注)

## Vol.20(2022) No.03(02/03)L04

- 免疫後血清のSARS-CoV-2変異株B.1.1.529(オミクロン株)に対する中和活性の低下(Editorへのレター)

[Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 omicron B.1.1.529 variant by post-immunisation serum \(Correspondence\)](#)

Dejnirattisai W, Shaw RH, Supasa P, et al.

【Lancet. 2022 Jan 15;399(10321):234-236】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

## ◇背景

現行のワクチンはSARS-CoV-2オリジナル株をベースにしており、誘導されたT細胞応答は重症化に対する防御にも寄与し得るが、主にスパイクタンパク質(S)に対する抗体応答を高めるよう設計されている。SARS-CoV-2のRNAポリメラーゼは本質的にエラーを起こしやすく、その結果ウイルスゲノムに変異が生じる。アルファ株(B.1.1.7)、ベータ株(B.1.351)、ガンマ株(P.1)、およびデルタ株(B.1.617.2)は、受容体結合モチーフ(スパイクタンパク質の先端に位置し、ACE2受容体との相互作用を媒介する)に変異がある(アルファ株:1カ所、ベータ株およびガンマ株:3カ所、デルタ株:2カ所)。これらの変異は、ACE2への親和性を高めることによる伝播性の上昇、または免疫逃避を引き起こし得る。オミクロン株は、これまでの懸念される変異株(VOC)と比較してSに多くの変異があり、そのほとんどが受容体結合モチーフ周辺に集中している(30個のアミノ酸置換、6残基の欠失、3残基の挿入)。また、他の部位(受容体結合ドメイン、N末端ドメイン)にも変異があり、抗体による中和に影響を及ぼす可能性がある。オミクロン株は、オリジナル株のS配列にもとづく抗原を用いたワクチンを接種した人々においても感染能が高まることが懸念されている。

## ◇方法

英国での感染症例から分離したオミクロン株を用いて中和アッセイを実施した。中和アッセイは、Com-COV2試験<sup>A</sup>の免疫学コホートに登録された血清抗体陰性者(抗ヌクレオカプシドIgGで定義)の血清を用いた。参加者は、オックスフォード大学/アストラゼネカ社製ChAdOx1 nCoV-19ワクチン(ChAd, n=22)の2回接種、またはファイザー社/ビオンテック社製BNT162b2ワクチン(BNT, n=21)の2回接種を、8~11週間(中央値9)の間隔で受けた。血清サンプルを2回目接種後28日目(範囲[25~32])に採取した。オミクロン株に対する生ウイルス中和抗体価を、パンデミック初期のSARS-CoV-2株であるビクトリア株に対する抗体価とともに、ベータ株およびデルタ株に対する抗体価と比較した。

<sup>A</sup> NIHS医薬品安全性情報Vol.20(2022) No.01(01/06)L03「プライマリーシリーズとしてmRNAワクチン、ウイルスベクターワクチン、タンパク質/アジュバントワクチンによる異種混合COVID-19ワクチン接種を行った場合の免疫原性、安全性、および反応原性(英国Com-COV2試験) —第II相単盲検無作為化非劣性試験」参照。

### ◇結果

ChAdを2回接種した参加者の血清の中和抗体価は、1人を除いて全員で検出可能な閾値を下回った。BNTを2回接種した参加者の血清の中和抗体価の中央値は1,609(ビクトリア株)から54(オミクロン株)へと1/29.8に減少し、1人は検出可能な閾値を下回っていた。ほとんどの場合、血清サンプルを20倍以上希釈すると、FRNT<sub>50</sub><sup>B</sup>の試験では中和がみられなかったが、中和活性はいくらか存在していた。

### ◇考察

もしオミクロン株が、予想されるように、世界中で流行株になった場合は、祖先株との抗原距離<sup>C</sup>を考慮して、オミクロン株に合わせたワクチンの製造が必要になると考えられる。しかしながら、従来株に対する防御効果は見込めない可能性がある。このような展開によっては、現行の1価ワクチンから多価ワクチン(季節性インフルエンザワクチンで使用)への戦略変更の検討が活性化される可能性がある。その間、免疫学的にナイーブな人々<sup>D</sup>の感染率および重症化リスクを下げるために、未接種の人々に現行ワクチンを提供することが優先される。

---

<sup>B</sup> 50% focus reduction neutralisation titre (50%フォーカス減少中和抗体価)

<sup>C</sup> antigenic distance

<sup>D</sup> people who are immunologically naive: 感染歴のない人およびワクチン未接種者(訳注)

## Vol.20(2022) No.03(02/03)L05

●SARS-CoV-2 ブレイクスルー感染後の抗体応答および変異株に対する交差中和活性(リサーチレター)

[Antibody Response and Variant Cross-Neutralization After SARS-CoV-2 Breakthrough Infection\(Research Letter\)](#)

Bates TA, McBride SK, Winders B, et al.

【JAMA. 2022 Jan 11;327(2):179-181】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

ワクチン接種後のSARS-CoV-2ブレイクスルー感染の報告が増えているが、これはワクチン誘導抗体のレベルが低下するためと考えられる。さらに新規感染症例の多くは、ワクチン誘導抗体への感受性が低下した新たなVOC<sup>A</sup>(懸念される変異株)によるものであった。これまでの研究は、標準的な方法によるワクチン接種後の抗体レベルにもとづき、ブレイクスルー感染率を評価することに重点を置いてきた。本研究では、ブレイクスルー感染後の抗体レベルと変異株に対する交差中和活性を評価した。

#### ◇方 法

ワクチン接種を完了し、その後PCR検査陽性にもとづきSARS-CoV-2ブレイクスルー感染と診断された医療従事者を、2021年1月31日～8月18日にオレゴン健康科学大学で順次登録した。ヌクレオカプシド(NC)抗体検査で陰性を示し、以前の感染歴がない者のみを組み入れた。対照は、ブレイクスルー感染のないワクチン接種完了者とし、性別、年齢、ワクチン接種間隔、直近の抗原曝露(ブレイクスルー感染者はPCR検査確定、対照者は最後のワクチン接種)から採血までの時間をブレイクスルー感染例とマッチングさせた。SARS-CoV-2変異株の同定は、完全長ウイルスゲノム塩基配列決定により行った。ELISAにより、SARS-CoV-2スパイク受容体結合ドメインに特異的なIgG、IgA、IgM抗体の50%効果濃度(EC<sub>50</sub>)として血清抗体価を測定した。フォーカス減少法による50%中和試験(FRNT<sub>50</sub>)<sup>B</sup>で、SARS-CoV-2オリジナル株(WA1株)およびVOC(アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ)分離株に対するSARS-CoV-2生ウイルスの血清中和抗体価を測定した。ブレイクスルー感染例および対照の血清について中央値を算出し、マッチングした2群間におけるWilcoxon符号順位検定(Holm-Šidák法で補正)で比較した。デルタ株に対する中和能については、デルタ株ブレイクスルー感染例、非デルタ株ブレイクスルー感染例(いずれも配列確定済み)、および対照でのデルタ株とWA1株に対する中和抗体価を、Kruskal-Wallis検定(Dunn法で補正)で比較して明らかにした。両側 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

<sup>A</sup> variant of concern

<sup>B</sup> 50% focus reduction neutralisation test

## ◇結果

ブレイクスルー感染例26人に対して対照26人をマッチングさせた。ブレイクスルー感染群は平均年齢38歳、20人(77%)が女性、24人(92%)がBNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社製)ワクチン接種者であり、PCR検査日から中央値28日後および最終接種から213.5日後にサンプルを採取し、21人(81%)が軽症者であった。対照群は平均年齢39歳、21人(81%)が女性、26人(100%)がBNT162b2ワクチン接種者であり、最終接種から中央値28日後にサンプルを採取した。ブレイクスルー感染群では受容体結合ドメイン特異的免疫グロブリンの総量が増加し、EC<sub>50</sub>の中央値は2,152 [95%信頼区間(CI) [961~3,596]]であり、それに対し対照群では668 (95%CI[473~892])であった(増加率322%;*p*<0.001)。血清抗体価の中央値は、IgGとIgAの両方で上昇した。例えば、IgAのEC<sub>50</sub>の中央値は、ブレイクスルー感染群では120(95%CI[44~246])であったのに対し、対照群では24(95%CI[24~24])であった(増加率502%;*p*<0.001)。IgMについては両群間に有意差はみられなかった。

配列が確定したブレイクスルー感染群のうち、10例がデルタ株感染、9例が非デルタ株感染であった。WA1株に対するFRNT<sub>50</sub>の中央値は、ブレイクスルー感染群で4,646(95%CI[2,283~7,053])、対照群で489(95%CI[272~822])であった(増加率950%;*p*<0.001)。デルタ株に対するFRNT<sub>50</sub>の中央値は、ブレイクスルー感染群で2,482(95%CI[1,072~4,923])、対照群で243(95%CI[118~336])であった(増加率1,021%;*p*<0.001)。各参加者でのWA1株に対する中和能を100%とした場合のデルタ株に対する相対的な中和能について、デルタ株ブレイクスルー感染群の血清では99%(95%CI[73~151])を示し、非デルタ株ブレイクスルー感染群での36%(95%CI[33~52])、対照群での41%(95%CI[24~56])と比較して上昇がみられた。

## ◇考察

本研究の結果、ブレイクスルー感染では、ほとんどが軽症であったにもかかわらず、液性免疫の大幅な増強がみられた。増強が最も顕著に示されたのはIgAであったが、これは、ワクチン接種と自然感染の曝露経路の違いによるものと思われる。また、ブレイクスルー感染血清は変異株に対する交差中和活性が上昇した。特にデルタ株ブレイクスルー感染では、WA1株に対する中和と比較したデルタ株に対する相対的な中和能が上昇した。これは、SARS-CoV-2新興変異株と一致する抗原配列を挿入した変異株向けブースターワクチンの開発により、防御免疫応答の幅が広がる可能性を示唆している。本研究の限界として、サンプル数が少ないこと、初回ワクチン接種から血清採取までの時間がブレイクスルー感染群とコントロール群で異なっていたことがある。

## Vol.20(2022) No.03(02/03)L06

●COVID-19 ワクチン接種または SARS-CoV-2 感染に伴う心筋炎、心膜炎および不整脈のリスク  
[Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection](#)

Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al.

【Nat Med. 2021 Dec 14】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

COVID-19ワクチンの臨床試験では有害事象として心筋炎や心膜炎はみられなかったが、一般住民を対象としたワクチン接種では疑い症例が多数報告されている。本研究では、2020年12月1日～2021年8月24日にイングランドでCOVID-19ワクチン接種を受けた16歳以上を対象に自己対照症例集積研究<sup>A</sup>(n=3,028,867)を実施し、アデノウイルスベクターワクチン(アストラゼネカ社製ChAdOx1, n=20,615,911)またはmRNAワクチン(ファイザー社/ビオンテック社製BNT162b2, n=16,993,389;モデルナ社製mRNA-1273, n=1,006,191)の接種後、およびSARS-CoV-2検査陽性(n=3,028,867)後、1～28日目(リスク期間)における心筋炎、心膜炎、不整脈による入院または死亡を調査・検討した。心筋炎のリスク上昇が、曝露<sup>B</sup>後1～28日目において、ChAdOx1またはBNT162b2の初回接種、mRNA-1273の初回と2回目接種、およびSARS-CoV-2検査陽性と関連することが今回の研究から明らかとなった。ChAdOx1, BNT162b2, mRNA-1273の初回接種後28日間における心筋炎の超過イベント数は、100万人あたりそれぞれ2例[95%信頼区間(CI)[0～3]]、1例(95%CI[0～2])、6例(95%CI[2～8])と推定された。また、mRNA-1273の2回目接種後28日間における心筋炎の超過イベント数は、100万人あたり10例(95%CI[7～11])と推定された。これに対し、SARS-CoV-2検査陽性後28日間における心筋炎の超過イベント数は100万人あたり40例(95%CI[38～41])と推定された。また、SARS-CoV-2検査陽性後には心膜炎および不整脈のリスク上昇もみられた。これらのCOVID-19ワクチンでは、mRNA-1273の2回目接種後に不整脈のリスクが上昇することを除けば、同様の関連はみられなかった。年齢別のサブグループ解析では、2種のmRNAワクチンに関連する心筋炎のリスク上昇は、40歳未満のみでみられた。

<sup>A</sup> self-controlled case series (SCCS)

<sup>B</sup> ワクチン接種, または検査陽性により確認された感染

Vol.20(2022) No.03(02/03)L07

●COVID-19 ワクチン(ChAdOx1, BNT162b2)接種後の時間経過に伴う静脈血栓性イベントおよび血小板減少症のリスク — イングランドの全国規模のコホート研究

[Risk of venous thrombotic events and thrombocytopenia in sequential time periods after ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines: A national cohort study in England](#)

Andrews NJ, Stowe J, Ramsay ME, et al.

**[Lancet Reg Health Eur. 2022 Feb;13:100260]-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

◇背景

COVID-19 ワクチン接種後に、血小板減少症を伴う血栓症、または単独の血小板減少症が報告されている。イングランドの全国規模のコホート研究で、ChAdOx1 アデノウイルスベクターワクチンおよび BNT162b2 mRNA ワクチン接種後のリスクを評価した。

◇方法

2020年11月30日～2021年4月18日の期間における大脳静脈血栓症(CVT)、その他の静脈血栓症、または血小板減少症による入院を、全国COVID-19予防接種記録とリンクさせた。年齢、性別、併存疾患、介護付き老人ホーム居住の有無、および医療/社会福祉従事者か否かで調整後、予め規定したワクチン接種後のリスク期間における接種回別イベント発生率を、ワクチン未接種のコホートと比較して推定した。相対発生率(RI)<sup>A</sup>推定値の上昇が $p<0.001$ であれば、関連を示す強固なエビデンスとみなした。

◇結果

ChAdOx1初回接種後のCVTのRIは、15～39歳および40～64歳でそれぞれ8.7[95%信頼区間(CI)[5.8～13.0]]、2.2(95%CI[1.4～3.2])であった( $p<0.001$ )。15～39歳におけるリスク上昇期間のうち、ワクチン接種後4～13日の期間でのRIが最も高かった[16.3(95%CI[9.9～27.0])]。寄与リスク(AR)<sup>B</sup>は100万回接種あたり、15～39歳で16.1、40～64歳で3.2であった。これらの年齢層では、他の血栓症による入院のRIは上昇し、ARは100万回接種あたりそれぞれ36.3、16.4であり、血小板減少症のRIも同様で、ARは100万回接種あたりそれぞれ11.3、10.1であった。65歳以上の年齢層、ChAdOx1の2回目接種後、およびBNT162b2を接種したすべての年齢層ではRIの上昇はみられなかった。

◇考察

本疫学研究では、ChAdOx1 初回接種後 1 カ月以内の期間に、65 歳未満の成人において血栓

---

<sup>A</sup> relative incidence

<sup>B</sup> attributable risk

イベントおよび血小板減少症のリスク上昇が示されたが、BNT162b2 接種後にはリスク上昇はみられなかった。

---

#### 薬剤情報

「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」ウェブサイトの用語解説「本サイトに掲載した文献中のCOVID-19ワクチンの種類と名称」を参照。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/footnote.html>

以上

---

#### 連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子