

Sotrovimab 投与後の SARS-CoV-2 デルタ株における耐性変異の出現(Editor へのレター)

[Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use \(Correspondence\)](#)

Rockett R, Basile K, Maddocks S, et al.

**[N Engl J Med. 2022 Mar 9;NEJMc2120219]-peer reviewed(査読済み)**

(抜粋・要約)

Sotrovimabは、COVID-19重症化リスクを有する患者の治療を適応としてEUA<sup>A</sup>が承認されているモノクローナル抗体である。Sotrovimabは、受容体結合ドメインで高度に保存されたエピトープに結合することにより、SARS-CoV-2を含むすべてのサルベコウイルスを中和すると考えられている。しかしながら、単一のウイルスエピトープを標的とするSARS-CoV-2特異的モノクローナル抗体の使用には、それらの抗体曝露後に耐性を付与する変異を急速に出現させるリスクがあることから、注意が必要である。スパイクタンパク質(S):E340K/A/VおよびS:P337L/Tの変異は、sotrovimabによる中和活性が1/100~1/297に低下することと関連していた。

本研究では、2021年8月~11月のB.1.617.2(デルタ株)流行時に、オーストラリア・ニューサウスウェールズ州にあるWestern Sydney Local Health Districtの医療機関でsotrovimab投与を受けた患者を最初から100人順次組み入れて調査した。RT-PCR検査で継続的にSARS-CoV-2陽性が確認され、sotrovimab投与前後に採取された呼吸器検体が利用可能であった患者8人(患者番号R001~R008)を特定した。

ゲノム解析により、これらの患者8人中4人(患者番号R001~R004)では、sotrovimab投与から6日~13日以内に、事前に定義した受容体結合ドメインにおける変異の獲得がみられた。S:E340変異は4人全員にみられ、これはCOMET-ICE<sup>B</sup>試験の結果と一致している。これらの患者から採取された検体は、sotrovimab投与からそれぞれ23, 24, 12, 15日間継続して培養検査陽性を示した。S:E340K/A/V変異の読み取り頻度は感染の経過とともに増加し、S:E340K/A/V変異を有するウイルスポピュレーションの割合が75%を超えたのは、患者R002では7日目、患者R003では13日目、患者R004では37日目であった。さらに、患者R002ではS:E340K変異の定着後にP337L変異が少数出現した。オーストラリア・ニューサウスウェールズ州において報告され、Global Initiative on Sharing All Influenza Dataデータベース(ウイルス配列データの収集サイト)に収載されているSARS-CoV-2ゲノム11,841個の後ろ向き解析により、S:E340変異のある患者をさらに4人確認した。それらのSARS-CoV-2ゲノムが検出されたのは、1人の患者ではsotrovimab投与から5日後、別の1人では投与から11日後であった。

これらのデータから、sotrovimab 投与後の患者で、SARS-CoV-2 の生存ウイルスが残存し、*in vitro* でのsotrovimab に対する高度な耐性に関連するスパイク遺伝子変異が急速に出現したことが示されている。特に、sotrovimab は B.1.1.529(オミクロン株)に対する活性を維持する数少ないモノクローナル抗体の1つであることから、これらの結果はモノクローナル抗体の管理の重要性を強調するものである。Sotrovimab 投与から最大24日間SARS-CoV-2 が分離される場合があることを考慮すると、医療現場や地域社会において、治療不成功のリスク、および耐性を有する可能性のあるSARS-CoV-2 変異株伝播のリスクを最小化するため、SARS-CoV-2 感染の治療でモノクローナル抗体を投与された患者の市販後ゲノムサーベイランスを行うことは慎重な方策である。

<sup>A</sup> emergency use authorization(緊急使用許可)

<sup>B</sup> Covid-19 Monoclonal Antibody Efficacy Trial-Intent to Care Early