

【 EU EMA 】

SARS-CoV-2 の新たな VOC(懸念される変異株)の出現により抗スパイクタンパク質モノクローナル抗体の中和活性が低下している可能性に関する緊急時タスクフォース(ETF)ステートメント

ETF statement on the loss of activity of anti-spike protein monoclonal antibodies due to emerging SARS-CoV-2 variants of concern

Emergency Task Force

通知日:2022/12/09

https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/etf-statement-loss-activity-anti-spike-protein-monoclonal-antibodies-due-emerging-sars-cov-2_en.pdf

2020年初期にCOVID-19に関する公衆衛生上の緊急事態が宣言されて以降、COVID-19の予防および治療用として4種のモノクローナル抗体医薬品が承認されている^{1,4)}。さらに5番目の製品に対し、第5条(3)にもとづき、肯定的見解^Aが示されている⁵⁾。

これらのモノクローナル抗体医薬品は、1種または2種以上の異なる中和抗体を成分としており、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質に結合することで、ウイルスが宿主細胞に接着・侵入する能力を阻害することを目的として作製されている。モノクローナル抗体医薬品は、曝露前または曝露後の予防(発症抑制)として症候性COVID-19の罹患リスクを防ぐ^{1,2)}とともに、酸素補充を必要とせず、かつ重症COVID-19への進行リスクの高い感染初期の患者において、疾患重症化、入院、および死亡に至るリスクを低減する効果が示されてきた^{1,4)}。

SARS-CoV-2ウイルスは、そのオリジナル株であるWUHAN株(Wuhan-Hu-1)が引き起こした最初のアウトブレイク以降変異を繰り返し、懸念される変異株(VOC)^Bがいくつか出現している。これらのVOCはそのスパイクタンパク質に生じた変異によりモノクローナル抗体の結合能を低下させることから、モノクローナル抗体の有効性を低下させている可能性がある。最初に特定されたVOC(アルファ、ベータ、ガンマ、およびデルタ)に対し、モノクローナル抗体の一部(すべてではないにしても)ではウイルス中和活性の低下が示されている^{6,7)}。SARS-CoV-2のより新しい変異株であるオミクロンおよびいくつかのその亜系統(BA.1, BA.2, BA.4, およびBA.5)は、*in vitro*での中和活性の低下を根拠とすれば、モノクローナル抗体の影響をさらに受けにくくなっている^{6,9)}。しかしながら、VOCに対するこの*in vitro*中和活性の低下が臨床的有効性にどの程度影響するのかまだ判明していない。というのは、*in vitro*でのウイルス感受性と*in vivo*でのモノクローナル抗体の血清中濃度で示される有効性との関係が十分解明されておらず、また、臨床的有効性が低下しているか否か判断するための臨床試験データがないためである。さらに、現行の推奨より高用量で投与することによってVOCに対するモノクローナル抗体の有効性を回復できるのかについても、現時点で明らかではない。

ウイルス中和に関する最近のデータから、オミクロン株の亜系統であるBA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1, およびBQ.1.1に対する感受性の非常に顕著な低下が示されており、これらはEUで承認されたすべてのモノクローナル抗体から逃避する能力を有することを表している⁹⁻¹²⁾。2022年10月20日にECDC^Cから発表されたモデリングにもとづくデータによれば、2022年末までにEUではBQ.1/BQ1.1系統が主流になると予測されている¹³⁾。

^A EMAのCHMP(ヒト用医薬品委員会)が示す肯定的見解は、製造販売承認を受ける前の医薬品を加盟国が国内で使用する場合の根拠とすることができる。

^B variant of concern

^C European Centre for Disease Prevention and Control(欧州疾病予防管理センター)

したがって、重症COVID-19への進行リスクの高い患者において、COVID-19の予防または治療にモノクローナル抗体を使用することは、EU内でBQ.1.1, BQ.1, BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, およびBJ.1が流行している地域では、臨床的ベネフィットが得られない可能性が高い。さらにまた、承認されたモノクローナル抗体で、オミクロンのBA.1, BA.2, BA.4, およびBA.5の各亜系統に対する中和活性が低下したものが、今後どの程度臨床的に有効かもまだ明らかではない。

上記に鑑み、医療従事者に対し、それぞれの地域における現時点での疫学的状況を調査し¹⁴⁾、重症COVID-19への進行リスクが高く、かつ酸素補充を要しない患者の治療として、nirmatrelvir + ritonavir [‘Paxlovid’]¹⁵⁾、remdesivir [‘Veklury’]¹⁶⁾など、EUで承認されている他の抗ウイルス薬を検討するよう助言する。これらの治療薬は新たなVOCに対しても抗ウイルス活性を維持していると予想される。というのは、これまでのところ、それらの作用は現在流行しているVOCの変異パターンの影響を受けていないためである^{12,17,18,19)}。

重症COVID-19への進行リスクが高く、入院を要する脆弱な患者を守るために、nirmatrelvir + ritonavirおよびremdesivirの安定供給と迅速なアクセスを確保することが極めて重要である。現在の疫学的状況から、EU加盟国に対し、治療選択肢としてこれらの抗ウイルス薬への迅速なアクセスを確保するよう促す。

ETFは今後もEUの疫学的状況の監視を継続し、状況に合わせて適宜モノクローナル抗体の製品情報の改訂を行う可能性がある。

文献および関連資料

- 1) Evusheld EPAR: [Evusheld | European Medicines Agency \(europa.eu\),
https://www.ema.europa.eu/documents/overview/evusheld-epar-medicine-overview_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/evusheld-epar-medicine-overview_en.pdf)
- 2) Ronapreve EPAR: [Ronapreve | European Medicines Agency \(europa.eu\),
https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ronapreve-epar-medicine-overview_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ronapreve-epar-medicine-overview_en.pdf)
- 3) Xevudy EPAR: [Xevudy | European Medicines Agency \(europa.eu\),
https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xevudy-epar-medicine-overview_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xevudy-epar-medicine-overview_en.pdf)
- 4) Regkirona EPAR: [Regkirona | European Medicines Agency \(europa.eu\),
https://www.ema.europa.eu/documents/overview/regkirona-epar-medicine-overview_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/regkirona-epar-medicine-overview_en.pdf)
- 5) Article 5(3) opinion bamlanivimab and etesevimab for the treatment of COVID-19,
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>
- 6) Cox et al., October 2022, *Nature reviews microbiology*: SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00809-7>
- 7) van der Straten et al., March 2022, *Front. Med. Technol.*: Optimising of anti-SARS-CoV-2 neutralising antibody therapies: roadmap to improve clinical effectiveness and implementation. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.867982>
- 8) Cao et al., June 2022, *Nature*: BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y>
- 9) Cao et al., October 2022, *bioRxiv* preprint: Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution, DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.09.15.507787>
- 10) Sheward et al., October 2022, *The Lancet*: Omicron sublineage BA.2.75.2 exhibits extensive escape from

neutralising antibodies, DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244347/>

- 11) Arora et al., Nov. 2022, *The Lancet Infectious diseases*: Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies, DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00733-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00733-2)
- 12) Imai et al., December 2022, Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB, DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2214302>
- 13) ECDC homepage: [Spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant sub lineage BQ.1 in the EU/EEA \(europa.eu\)](https://ecdc.europa.eu/en/covid-19/variant-spread)
- 14) Weekly country updates, ECDC homepage <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/country-overviews>
- 15) Paxlovid EPAR: [Paxlovid | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/EPAR/paxlovid/paxlovid.htm)
- 16) Veklury EPAR: [Veklury | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/EPAR/veklury/veklury.htm)
- 17) Takashita et al., Nov. 2022, *NEJM*: In vitro efficacy of antiviral agents against omicron subvariant BA.4.6, DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2211845>
- 18) Takashita et al., March. 2022, *NEJM*: Efficacy of antibodies and antiviral drugs against COVID-19 Omicron variant, DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2119407>
- 19) Vangeel et al., Feb. 2022, *Antiviral research*: Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>

参考情報

※EMAから2022年12月9日付で本件に関するNewsが発行されている。

ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2

<https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>

※2022年12月15日, EMA-FDA合同ワークショップが開催され, 急速に進化するSARS-CoV-2亜系統に対する既承認のモノクローナル抗体の現時点での有効性と新たなモノクローナル抗体の開発について協議された。

Joint EMA-FDA workshop: Efficacy of monoclonal antibodies in the context of rapidly evolving SARS-CoV-2 variants

<https://www.ema.europa.eu/en/events/joint-ema-fda-workshop-efficacy-monoclonal-antibodies-context-rapidly-evolving-sars-cov-2-variants>

※NIHS「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「モノクローナル抗体」

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

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】[Vol.20 No.14 \(2022/07/07\)](https://www.nzmedsafe.govt.nz/medicines/vol20-no14-2022-07-07/) R01

「SARS-CoV-2標的治療:各種COVID-19治療薬の概要」

【カナダHealth Canada】[Vol.20 No.04 \(2022/02/17\)](#)R01

「Casirivimab+imdevimab併用療法:SARS-CoV-2オミクロン株の流行により治療不成功のリスクが上昇」

【文献情報】

[Vol.20 No.08 \(2022/04/14\)](#)L01, L02

- ・ オミクロン変異株に対する抗体医薬品および抗ウイルス薬の有効性(Editorへのレター)
- ・ オミクロン株BA.2系統に対する抗体医薬品および抗ウイルス薬の有効性(Editorへのレター)

[Vol.20No.07 \(2022/03/31\)](#)L03

- ・ SARS-CoV-2無症状感染初期におけるcasirivimab + imdevimab抗体カクテル皮下投与の症候性COVID-19予防効果 — 無作為化プラセボ対照試験

[Vol.20No.07 \(2022/03/31\)](#)L04

- ・ 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)

[Vol.20No.06 \(2022/03/17\)](#)L01

- ・ 高リスク非入院 COVID-19成人患者へのnirmatrelvirの経口投与

[Vol.20No.05 \(2022/03/03\)](#)L01

- ・ 感染性SARS-CoV-2 B.1.1.529(オミクロン株)はモノクローナル抗体医薬品による中和を回避する

[Vol.20 No.04 \(2022/02/17\)](#)L01

- ・ 外来患者でのレムデシビル早期投与によるCOVID-19重症化抑制効果

[Vol.20 No.03 \(2022/02/03\)](#)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BRII-196+BRII-198)の有効性と安全性(TICO試験) — 無作為化比較試験

薬剤情報

◎Tixagevimab+Cilgavimab〔チキサゲビマブ(遺伝子組換え), Tixagevimab (Genetical Recombination)〕+〔シルガビマブ(遺伝子組換え), Cilgavimab (Genetical Recombination)〕, 抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬〕国内:特例承認済(2021/08/30) 海外:承認済{承認(EU:2022/03/25)}, 緊急使用許可EUA(米国:2021/12/8)

※販売名:エバシールド筋注セット

※国内での適応はSARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

なお, 承認当初から, 添付文書に特殊記載項目として以下の記載がある。

「omicron株(B.1.1.529/BA.2系統, BA.4系統及びBA.5系統)については, 本剤の有効性が減弱するおそれがあることから, 他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。」

◎Casirivimab+Imdevimab〔カシリビマブ(遺伝子組換え), Casirivimab (Genetical Recombination)〕+〔イムデビマブ(遺伝子組換え), Imdevimab (Genetical Recombination)〕, 抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬〕国内:特例承認済(2021/07/19) 海外:承認済{条件付き承認(英国:2021/8/20), 承認(EU:2021/11/12)}, 緊急使用許可EUA(米国:2020/11/21)

※販売名:ロナプリーブ注射液セット

※国内での適応はSARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

なお、2022年7月、添付文書に特殊記載項目として以下の記載が追加されている。

「omicron株(B.1.1.529/BA.2系統, BA.4系統及びBA.5系統)については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。」

◎Sotrovimab〔{ソトロビマブ(遺伝子組換え), Sotrovimab (Genetical Recombination)}, 抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬]国内:特例承認済(2021/09/27) 海外:承認済{条件付き承認(英国:2021/12/02), 承認(EU:2021/12/17), 緊急使用許可(EUA)(米国:2021/05/26)}

※販売名:ゼビュディ点滴静注液

※国内での適応はSARS-CoV-2による感染症

なお、2022年7月、添付文書に特殊記載項目として以下の記載が追加されている。

「omicron株(B.1.1.529/BA.2系統, BA.4系統及びBA.5系統)については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。」

◎Bamlanivimab+Etesevimab〔抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬]海外:緊急使用許可(EUA)(米国:2021/9/16)

※2023年2月14日現在、上記4種のモノクローナル抗体医薬品は、全米でこれらに感受性のないSARS-CoV-2亜系統の流行割合が高いため、すべての地域でEUA使用許可が停止されている。

<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>

◎Regdanvimab〔抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬]海外:承認済(EU:2021/11/12)

◎Nirmatrelvir+Ritonavir〔{ニルマトレルビル, メインプロテアーゼ(Mpro)阻害薬, SARS-CoV-2感染症治療薬}+{リトナビル, HIV感染症治療薬}, 抗ウイルス薬]国内:特例承認済(2022/2/10) 海外:承認済{条件付き承認(英国:2021/12/31), 条件付き承認(EU:2022/1/28)}, 緊急使用許可(EUA)(米国:2021/12/22)

※販売名:パキロビッドパック

※Nirmatrelvirはritonavirとの併用のみ。Ritonavirはnirmatrelvirの血中濃度を維持する目的で用いられる。

◎Remdesivir〔レムデンビル, ヌクレオチドアナログのプロドラッグ, RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)阻害薬, SARS-CoV-2感染症治療薬, 抗ウイルス薬]国内:特例承認済(2020/5/7) 海外:承認済{米国:正式承認(2020/10/22), EU:承認(2020/7/3)}