



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.01 (2021/02/18)

### 新型コロナウイルス関連情報

#### 目次

##### ●SARS-CoV-2抗体関連

- COVID-19患者から分離された生殖細胞系列に近い高力価SARS-CoV-2中和抗体の経時的解析  
[Cell. 2020 Aug 20;182(4):843-854] .....2

##### ●バムラニビマブ

- COVID-19外来患者でのSARS-CoV-2中和抗体LY-CoV555  
[N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):229-237] .....5

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/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

## 新型コロナウイルス関連文献情報

### ●[SARS-CoV-2抗体関連](#)

Vol.19(2021) No.01(02/18)L01

- COVID-19 患者から分離された生殖細胞系列に近い高力価 SARS-CoV-2 中和抗体の経時的解析

#### [Longitudinal Isolation of Potent Near-Germline SARS-CoV-2-Neutralizing Antibodies from COVID-19 Patients](#)

Kreer C, Zehner M, Weber T, et al.

【Cell. 2020 Aug 20;182(4):843-854】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

SARS-CoV-2のパンデミックは、公衆衛生、社会生活、世界経済に未曾有の影響を及ぼしている。ワクチン開発を推進するためのSARS-CoV-2に対する免疫応答の解明が、強力な抗ウイルス薬とともに緊急に求められている。抗体応答の主たる標的は、SARS-CoV-2ウイルス粒子表面のホモ三量体スパイク(S)タンパク質である。Sタンパク質は、受容体結合ドメイン(RBD)<sup>A</sup>を介してアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)に結合し、ウイルスの細胞内への侵入を促す。SARS-CoV-2反応性抗体および中和抗体はすでに、COVID-19回復者などから同定されているが、抗体生成の頻度や経時的変化は、ほとんど解明されていない。

#### ◇方法

##### ◇SARS-CoV-2感染者と検体採取

本研究の参加者(SARS-CoV-2感染者12人、女性6人、男性6人)は、ミュンヘン、フランクフルト、ケルン、ハインスベルグの各病院で登録され、単回採血(7例、診断後8~36日)か経時的採血(5例、診断後8~69日の間に3回)のいずれかに割り付けられた。

#### ◇結果

##### ◇SARS-CoV-2感染者でのSタンパク質に対するポリクローナルなメモリーB細胞応答

SARS-CoV-2に対する抗体応答を調べるため、COVID-19患者7例[年齢:38~59歳、5例は軽症(乾性咳嗽、発熱、呼吸困難など)、2例は無症状]について血液検体を採取した。7例すべてで、血漿から精製したIgGはSタンパク質の外部ドメインに結合し(ELISA法で、EC<sub>50</sub><sup>B</sup>値:3.1~96.1 μg/mL)、7例中5例でSARS-CoV-2に対するIgGの中和活性が検出された(IC<sub>100</sub><sup>C</sup>値:78.8~1,500 μg/mL)。SARS-CoV-2特異的B細胞および抗体応答を分子レベルで解明するため、7例す

<sup>A</sup> Receptor-binding domain

<sup>B</sup> Half-maximal effective concentration (50%有効濃度。ここではS外部ドメインとの結合活性)(訳注)

<sup>C</sup> 100% inhibitory concentration (100%阻害濃度。ここではSARS-CoV-2 中和活性)(訳注)

べてについてB細胞のシングルセル・ソーティングと遺伝子配列の解析を行った。フローサイトメトリー解析の結果、IgG<sup>+</sup> B細胞のうち0.04～1.02%がSタンパク質外部ドメインに結合することが示され、それらのB細胞1,751個をシングルセル・ソーティングしてIgGのL鎖とH鎖の遺伝子配列を解析したところ、患者7例すべてで、単クローン由来の配列が22～45%を占める、ポリクローナルな抗体応答が起こっていた。

#### ◇SARS-CoV-2に対する抗体応答の経時的解析

SARS-CoV-2に対する抗体応答の経時的変化を明らかにするため、感染者5例から経時的に〔診断後8～69日のいずれか3つの時点(t1, t2, t3)で〕血液検体を採取した。感染者の血漿中IgGは、EC<sub>50</sub>値:1.54～129 μg/mL, IC<sub>100</sub>値:78.8～1,500 μg/mLであり、調査期間中、各感染者でこの値はほとんど変化しなかった。単一細胞レベルでB細胞のクローン性と抗体特性を調べるため、3つの時点で5例すべてからSタンパク質外部ドメイン反応性IgG<sup>+</sup> B細胞2,562個をソーティングした。Sタンパク質反応性B細胞クローンの51%(254クローン中129クローン)は時間経過後も再度検出されたことから、2.5カ月の調査期間にわたりSARS-CoV-2 Sタンパク質反応性B細胞が存在し続けることが示唆された。

患者12例すべての単一細胞についてIgの遺伝子配列(6,587のH鎖およびL鎖)を解析したところ、Sタンパク質反応性B細胞のH鎖可変(V<sub>H</sub>)遺伝子は、健康な人のIgG<sup>+</sup> レパートリーのV<sub>H</sub>遺伝子と比較して、IgV<sub>H</sub> 3-30が高頻度であり、また体細胞突然変異<sup>D</sup>が少ないことがわかった(生殖細胞系配列との一致率の中央値:98.3% vs. 94.3%,  $p<0.0001$ )。

#### ◇COVID-19患者からの、高力価かつほとんど体細胞突然変異が起きていないSARS-CoV-2中和抗体の同定

抗体の特性を調べ、高力価中和抗体を同定するため、12例の患者全員から計312個のH鎖とL鎖のペアをクローニングした。255のIgG1抗体の作製に成功し、79(31%)の抗体が三量体Sタンパク質外部ドメインに結合した(ELISAによるEC<sub>50</sub>値:0.02～5.20 μg/mL)。12例中9例で計27の中和抗体が得られ、SARS-CoV-2ウイルスに対するIC<sub>100</sub>値は0.04～100 μg/mLであった。中和活性と結合活性の間には正の相関がみられた(スピアマンの相関係数 $r_s=0.441$ ,  $p=0.021$ )。27種の中和抗体のうち26種はRBDに結合したが、非中和抗体では27.5%のみであり、RBDがSタンパク質の主要なエピトープであることが示唆された。結合抗体79個中31個と中和抗体27個中10個が生殖細胞系配列と99～100%の同一性を示し、体細胞突然変異がほとんど起きていないことが明らかとなった。

#### ◇健康な非感染者に存在するSARS-CoV-2中和抗体の前駆体配列

結合抗体と中和抗体の多くで時間経過後も体細胞突然変異の発生頻度が低いことが明らかになったため、健康なドナー48人のナイーブB細胞受容体レパートリーについて、H鎖およびL鎖の

<sup>D</sup> Somatic hypermutation (SHM): 抗体を産生する B 細胞において、抗体の多様性をつくり出すために免疫グロブリン遺伝子の可変領域に高頻度の変異が導入される現象(訳注)

次世代シーケンシング(NGS)を行った。検体はすべてSARS-CoV-2のアウトブレイク以前に採取されたものを用いた。79種のSARS-CoV-2結合抗体に類似したH鎖とL鎖を検索したところ、14抗体に関し、V/Jペアが同じH鎖クロノタイプ(アミノ酸の長さが±1 aaで、違いは最大3 aaまで)が61種同定された。SARS-CoV-2結合抗体および中和抗体の潜在的な前駆体配列が、ナイーブB細胞レパートリーに豊富に存在することが示唆された。

#### ◇考察・結論

12人の感染者から4,313クローンのSARS-CoV-2反応性B細胞をスクリーニングし、RBDを標的とする非常に力価の高いヒトモノクローナルSARS-CoV-2中和抗体を同定することができた。この抗体は、0.04 µg/mLという低濃度でウイルス感染を完全にブロックするため、SARS-CoV-2感染の予防および治療の選択肢として有望である。SARS-CoV-2感染後のメモリーB細胞応答を経時的に解析することにより、体細胞突然変異やクローンB細胞の増殖がほとんど起こらないことが明らかになった。またSARS-CoV-2非感染者からもSARS-CoV-2 Sタンパク質反応性抗体を分離することができたが、それらの抗体が他のヒトコロナウイルスへの以前の曝露の結果であるかなど解明すべき点は残っている。本研究結果は、ワクチン接種によって感染防御効果のある抗体を広く容易に誘導できる可能性を示唆するものである。

## バムラニビマブ

Vol.19 (2021) No.01 (02/18) L02

●COVID-19 外来患者での SARS-CoV-2 中和抗体 LY-CoV555

[SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19](#)

Chen P, Nirula A, Heller B, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):229-237】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

### ◇背景

COVID-19患者に対して、SARS-CoV-2に特異的でかつ発症後早期に疾患進行を抑える治療法が必要である。LY-CoV555 (LY3819253とも呼ばれる)<sup>A</sup>は、COVID-19患者の回復期血漿から得られたSARS-CoV-2ウイルス中和作用をもつ高力価抗スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ウイルス量を減じ、症状を寛解し、入院を回避する効果が期待されている。本稿では、軽症～中等症のCOVID-19と診断されてまもない外来患者について、LY-CoV555使用の有効性および安全性を評価するためのBLAZE-1試験の中間結果を報告する。

### ◇方法

米国41カ所の施設で、軽症または中等症のCOVID-19と診断されてまもない外来患者452例をLY-CoV555 [700 mg (101例), 2800 mg (107例), または7000 mg (101例)]の単回静脈内投与を受ける群またはプラセボ群 (143例) に無作為に割り付け、定量的ウイルス学的エンドポイントと臨床転帰を評価した。LY-CoV555群とプラセボ群は、登録時にリスク因子<sup>B</sup>に関してバランスが取れており、患者の70%近くは重症化リスク因子を1つ以上有していた。無作為化後、患者は発症後4日 (中央値) 以内に、LY-CoV555またはプラセボの投与を受けた。主要評価項目は、Day-11のウイルス量 (鼻咽頭ぬぐい液の定量RT-PCR検査にて測定) のベースラインからの変化とした。

### ◇結果

無作為化時点で、80%以上の患者は軽症のみを呈していた。投与日のPCR Ct<sup>C</sup>値は平均23.9 (約250万当量のRNAに相当) であり、診断後まもない患者集団ではウイルス量が高いという予想と一致した。全集団において、Day-11の時点でのウイルス量対数値のベースラインからの減少は平均-3.81であり、99.97%以上のウイルスRNAが除去されていた。LY-CoV555 2800 mg投与群では、ウイルス量対数値のベースラインからの減少におけるプラセボとの差は-0.53 [95%信頼区間 (CI) [-0.98~-0.08]; p=0.02] であり、ウイルス量の減少は3.4倍促進されていた。しかしながら、700 mg投与群 [-0.20 (95%CI [-0.66~0.25]; p=0.38)], 7000 mg投与群 [0.09 (95%CI [-0.37~0.55];

<sup>A</sup> 現在は一般名 (INN: bamlanivimab) がある。(訳注)

<sup>B</sup> 年齢が 65 歳以上, BMI が 35 以上, COVID-19 に関連した併存疾患を 1 つ以上有すること。

<sup>C</sup> cycle threshold

$p=0.70$ )]ではプラセボとの差が小さかった。Day-2～Day-6にかけて、LY-CoV555投与群の患者はプラセボ群に比べ、疾患重症度がわずかに低かった。Day-29時点でのCOVID-19関連の入院または救急科受診に至った患者の割合は、LY-CoV555群で1.6%、プラセボ群で6.3%であった。高リスクサブグループ(年齢が65歳以上またはBMIが35以上)に絞った解析では、入院の割合はLY-CoV555で4.2%、プラセボ群で14.6%であった。

重篤な有害事象は、LY-CoV555群では309人中0人、プラセボ群では0.7%(143人中1人)で発現した。治療期間中に有害事象を発現した患者のパーセンテージは、LY-CoV555群で22.3%(309人中69人)、プラセボ群で24.5%(143人中35人)であり、LY-CoV555投与患者の安全性プロファイルはプラセボ群とほぼ同等であった。

#### ◇考察

ウイルスRNAは、増殖性ウイルスがなくなった後もしばらくの間存続する可能性があるため、RT-PCRがウイルス中和活性を正確に測定できるか否かは不明確である。

#### ◇結論

第II相試験の中間解析において、中和抗体LY-CoV555の3用量のうちの1つは、時間経過に伴うウイルス量の自然減少を促進する可能性が示されたが、他の用量はDay-11までには促進効果はみられなかった。本結果が本試験の追加解析で確認されれば、COVID-19と診断されてもいない患者にとって、LY-CoV555は緊急時使用のための有用な治療となる可能性がある。

---

#### 薬剤情報

◎Bamlanivimab[遺伝子組換えSARS-CoV-2ウイルススパイクタンパク質中和ヒトIgG1モノクローナル抗体, 新型コロナウイルス感染症治療薬]海外:緊急使用許可(米国:2020/11/09現在)

以上

---

#### 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子