



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.15 (2021/07/21)

### 新型コロナウイルス関連情報

#### 目次

● COVID-19ワクチン(NVX-CoV2373など, 詳細は文末の「薬剤情報」を参照)	
● SARS-CoV-2変異株B.1.429およびB.1.351に対する中和活性(Editorへのレター) [N Engl J Med. 2021 Jun 17;384(24):2352-2354] .....	2
● B.1.351変異株に対するNVX-CoV2373 COVID-19ワクチンの有効性 [N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1899-1909] .....	3
● NVX-CoV2373 COVID-19ワクチンの安全性と有効性 [N Engl J Med. 2021 Jun 30;NEJMoa2107659] .....	6
● 中和抗体価は症候性SARS-CoV-2感染に対する免疫防御能を高度に予測 [Nat Med. 2021 May 17] .....	7
● NVX-CoV2373 COVID-19ワクチンを季節性インフルエンザワクチンと併用した場合の安全性, 免疫原性, 有効性について[medRxiv. 2021 Jun 13] .....	8
● ヒトにおけるSARS-CoV-2変異株に対するAd26.COV2.Sワクチンの免疫原性 [Nature. 2021 Jun 9] .....	10
● 炎症性腸疾患を有する小児および若年成人におけるSARS-CoV-2の感染後またはワクチン 接種後の抗体反応[medRxiv. 2021 Jun 15] .....	12

<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。

## 新型コロナウイルス関連文献情報

### ●COVID-19ワクチン([NVX-CoV2373](#)など)

Vol.19 (2021) No.15 (07/21) L01

●SARS-CoV-2 変異株 B.1.429 および B.1.351 に対する中和活性 (Editor へのレター)

[Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351\(CORRESPONDENCE\)](#)

Shen X, Tang H, Pajon R, et al.

[N Engl J Med. 2021 Jun 17;384(24):2352-2354]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

我々は、SARS-CoV-2のスパイクにD614G変異のみを有するシュードウイルス(比較対照株として)、またはこの変異に加えてB.1.429株の変異(S13I, W152C, L452R), またはB.1.351株の変異(L18F, D80A, D215G, Δ242-244, R246I, K417N, E484K, N501Y, A701V)を有するシュードウイルスを作製した。中和アッセイは、ACE2<sup>A</sup>を過剰発現するよう安定的に遺伝子導入した293T細胞を用い、レンチウイルスをベースにした検証済みのスパイクシュード型ウイルスアッセイを用いて行った。B.1.429変異株(米国カリフォルニア州で流行)は、回復患者の血清およびワクチン接種者の血清によって中和され、50%阻害希釈倍率(ID<sub>50</sub>)<sup>B</sup>幾何平均力価(GMT)は225~495であった。回復患者の血清、およびNVX-CoV2373またはmRNA-1273いずれかのワクチンを接種した人の血清のB.1.429変異株に対するID<sub>50</sub>およびID<sub>80</sub><sup>C</sup>力価は、D614G変異株に対する力価に比べ、有意に低かった( $p<0.001$ )。B.1.429変異株に対する幾何平均ID<sub>50</sub>力価は、回復患者の血清ではD614G変異株の3.1倍(範囲[1.4~8.8])低く、mRNA-1273ワクチン接種者およびNVX-CoV2373ワクチン接種者血清ではそれぞれ、2.0倍、2.5倍低かった(範囲[0.7~8.6])。B.1.351変異株(南アフリカ型)に対する幾何平均ID<sub>50</sub>力価は、D614G変異株に比べ、回復患者の血清では13.1倍低く、mRNA-1273接種者の血清では9.7倍低く、NVX-CoV2373ワクチン接種者の血清では14.5倍低かった。mRNA-1273ワクチン接種者の血清によるB.1.351変異株の中和活性に関し、今回の結果はこれまでに報告された結果と一貫性がある。

<sup>A</sup> angiotensin-converting enzyme 2 (アンジオテンシン変換酵素 2)

<sup>B</sup> 50% inhibitory dilution

<sup>C</sup> 80% inhibitory dilution

## Vol.19 (2021) No.15 (07/21) L02

## ●B.1.351 変異株に対する NVX-CoV2373 COVID-19 ワクチンの有効性

[Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant](#)

Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al.

【N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1899-1909】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

## ◇背景

ワクチン接種は、COVID-19パンデミック制御戦略の要となっている。現在のワクチンは、プロトタイプ株(武漢株)をベースとし、主にSARS-CoV-2のスパイクタンパク質を標的としている。mRNAワクチン(BNT162b2およびmRNA-1273)は、COVID-19(重症度を問わず)の予防において94～95%の有効性を示しており、一方、ベクターベースワクチンの中等症～重症COVID-19の予防における有効性は、ChAdOx1 nCoV-19(英アストラゼネカ)が70%、Gam-COVID-Vac(露ガマレヤ研究所)が92%、Ad26.COVS.2.S(ヤンセン)が67%と報告されている。NVX-CoV2373 COVID-19ワクチン(ノババックス)は、バキュロウイルス発現系を用いて作製した完全長SARS-CoV-2三量体スパイク糖タンパク質(プロトタイプWuhan-Hu-1配列)を抗原とする組換えSARS-CoV-2ナノ粒子ワクチンである。B.1.1.7(英国型)<sup>A</sup>、P1(ブラジル型)<sup>B</sup>、B.1.351(N501Y.V2)(南アフリカ型)<sup>C</sup>などの新規変異株に関する最近の報告から、ウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)およびN末端ドメイン(NTD)の重要な抗原決定部位に変異が生じていることが確認されている。そこで、B.1.351変異ウイルスが流行中の南アフリカでNVX-CoV2373の無作為化観察者盲検プラセボ対照第IIa/b相試験を実施した。

## ◇方法

## ◇試験デザイン、参加者、試験手順

2020年8月17日～11月25日に、南アフリカの16施設で、HIV陰性の健康な成人(18～84歳)、または医学的に安定したHIV陽性の成人(18歳～64歳)を登録した<sup>D</sup>。試験登録時に抗スパイクIgG抗体を測定してベースライン時のSARS-CoV-2血清状態を判定し、ワクチン有効性解析の一助とした。

参加者は、NVX-CoV2373ワクチン(組換えスパイクタンパク質5 μg + Matrix-M1アジュバント50 μg)またはプラセボを2回投与する群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けられた。

## ◇主要エンドポイント

主要エンドポイントは、ワクチンの安全性および有効性とした。安全性のエンドポイントは、35日

<sup>A</sup> アルファ株(WHOの命名法による)

<sup>B</sup> ガンマ株(WHOの命名法による)

<sup>C</sup> ベータ株(WHOの命名法による)

<sup>D</sup> 主な除外基準は、妊娠、長期の免疫抑制治療、自己免疫疾患または免疫不全疾患(医学的に安定したHIV感染症を除く)、COVID-19確定または疑いの既往、ワクチンまたはプラセボの初回投与前5日以内にスクリーニングの一環として実施された核酸増幅検査(NAAT)でSARS-CoV-2感染確定などであった。

目までのすべての自発報告による有害事象<sup>E</sup>(受診を要した事象, 重篤な事象, 注目すべき事象<sup>F</sup>を含む), および各ワクチン接種後7日間に発生した局所および全身性の非自発報告による有害事象(反応原性を記録した日誌により評価)とした。有効性のエンドポイントは, SARS-CoV-2感染歴のない参加者における2回目接種後7日以上経過した時点(すなわち28日目以降)での症候性(軽症, 中等症, または重症)COVID-19の発症確定とした。安全性の追跡調査は12カ月目まで継続した。有効性の調査は, 8日目から12カ月間, COVID-19が疑われる症状について, 積極的サーベイランス(試験施設から参加者への2週間ごとの電話連絡)および受動的サーベイランス(参加者から試験施設への随時の電話連絡)を行った。

#### ◇統計解析

安全性解析には, 少なくとも1回のNVX-CoV2373またはプラセボ接種を受けたすべての参加者を含めた。

有効性解析の対象集団は, ベースライン時にSARS-CoV-2陰性で, 割り付けられたNVX-CoV2373またはプラセボの2回接種を受け, 2回目の接種から7日以内(すなわち28日目以前)にSARS-CoV-2感染のエビデンスがなく, 有効性の主要アウトカムに影響を与えるような重大なプロトコル違反がなかった参加者とし, per-protocol解析を行った。

ワクチンの有効性(%)は,  $(1-RR) \times 100$ と定義した(RRは, ワクチン接種群のプラセボ群に対するCOVID-19発症の相対リスク)。

#### ◇結果

##### ◇参加者

スクリーニングを受けた参加者6324人のうち, 4387人が少なくとも1回のNVX-CoV2373またはプラセボの接種を受け(ワクチン群:2199人, プラセボ群:2188人), 4332人が2回接種を受けた。人口統計学的特性とベースライン特性は, 両群でバランスが取れていた。全参加者の平均年齢は32.0歳, 65~84歳の参加者が各群の4.2%を占めていた。参加者の約57%が男性で, ほとんどがアフリカ系黒人(95.3%)であった。参加者の20%は肥満, 5.6%は高血圧, 1.6%が2型糖尿病を有していた。参加者の約30%は, ベースライン時に抗スパイクIgG抗体検査で血清陽性であった。

##### ◇有効性

ベースライン時に抗スパイクIgG抗体陰性であった2684人(94%がHIV陰性, 6%がHIV陽性)のうち, ワクチン接種群の15人とプラセボ群の29人に主に軽症~中等症の<sup>G</sup>COVID-19が発症した[ワクチン有効性49.4%;95%信頼区間(CI)[6.1~72.8]]<sup>H</sup>。HIV陰性かつベースライン時に血清陰性の参加者でのワクチン有効性は60.1%(95%CI[19.9~80.1]), ベースライン時に血清陽性であった参加者では52.2%(95%CI[-24.8~81.7])であった。ベースライン時にHIV陽性かつ血清陰性であった参加者で

<sup>E</sup> unsolicited adverse event

<sup>F</sup> adverse event of special interest

<sup>G</sup> プラセボ群に重症例が1例あり。

<sup>H</sup> この結果により, 第IIb相試験の主要解析における有効性基準を達成した。

は、ワクチン群76人中4人、プラセボ群72人中2人に症候性COVID-19が観察され、ベースライン時にHIV陽性で血清陽性を示した参加者では、COVID-19の症例はみられなかった<sup>1</sup>。

ベースライン時に血清陰性で、症候性COVID-19を発症した44例のうち、41例(93%)でウイルス株の配列決定が行われ、そのうち38例(93%)でB.1.351変異株が確認された。事後解析でのB.1.351変異株に対するワクチン有効性は、HIV陰性者(ワクチン群11人、プラセボ群22人)で51.0%(95%CI[-0.6~76.2])、HIV陰性者14人とHIV陽性者24人を合わせた集団では43.0%(95%CI[-9.8~70.4])であった。

#### ◇安全性

局所性および全身性の有害事象(非自発報告)は、主に軽度～中等度で一過性であり、プラセボ群よりワクチン群で多くみられた。非自発報告で最も多かった局所性の有害事象は注射部位疼痛であり、全身性有害事象は、頭痛、筋肉痛、倦怠感であった。

#### ◇考察

本試験では、プラセボ接種者に関する追跡調査から、プロトタイプ(B.1.351出現以前に流行した第一波)に類似したウイルスへの感染歴があっても、B.1.351変異株への感染リスクは低下しないと思われる。この結果は予備的なものであるが、パンデミックのモデリング、抑制戦略、ワクチンの開発・展開の取り組みにおいて公衆衛生上の意味があると考えられる。今回の観察結果から、プロトタイプ配列のNVX-CoV2373ワクチンを接種することで、免疫逃避型変異株に対してある程度の交差防御能が得られることが示唆される。

本試験にはいくつかの限界がある。有効性の結果は予備的なものであり(追跡期間の中央値は初回接種後66日、2回目接種後45日)、その対象は主要エンドポイントと主要エンドポイントのサブグループ解析、およびB.1.351変異株シーケンシング・データの事後解析に限られていた。HIV陽性コホートは試験集団に比して人数が少ないため、自然免疫とワクチン有効性に関する結果を解釈するには注意が必要である。重症COVID-19に対するワクチンの有効性については未だ報告するまでに至っていない。追加の追跡調査により、プロトタイプに類似したウイルスに対して自然獲得された免疫が、変異ウイルスによる感染症の重症度を左右するかどうか明らかになる可能性がある。

本研究で、B.1.351変異株を主流とするパンデミックにおいて、プロトタイプの遺伝子配列にもとづいて作製されたVX-CoV2373ワクチンが有効であり、注目すべき交差防御能が誘導されることが示された。

#### ◇結論

NVX-CoV2373ワクチンはCOVID-19の予防に有効であり、HIV陰性の参加者ではより高いワクチン有効性がみとめられた。感染の多くはB.1.351変異株によるものであった。

<sup>1</sup> 本試験の参加者のうち HIV 陽性者は少数であり、有効性を評価する検出力は不十分であった。

Vol.19 (2021) No.15 (07/21) L03

●NVX-CoV2373 COVID-19 ワクチンの安全性と有効性

[Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine](#)

Heath P, Galiza EP, Baxter DN, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jun 30;NEJMoa2107659】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

NVX-CoV2373 (ノババックス社)は、プロトタイプ株の三量体完全長のスパイク糖タンパク質およびMatrix-Mアジュバントを含有する、組換え型ナノ粒子SARS-CoV-2ワクチンである。早期臨床データから、健康な成人参加者において、NVX-CoV2373の安全性、および強力な免疫応答との関連が示された。本ワクチンの有効性、免疫原性、および安全性に関し、より大規模な集団での追加データが求められていた。

#### ◇方法

この第III相無作為化観察者盲検プラセボ対照試験は英国内の33施設で実施され、18～84歳の成人が5 µgのNVX-CoV2373またはプラセボの筋肉内接種を2回(21日間隔)受ける群に1:1の割合で割り付けられた。有効性の主要エンドポイントは、ベースライン時に血清学的に陰性であった参加者において、2回目のワクチン接種から少なくとも7日目以後の、ウイルス学的に確認された軽症、中等症、または重症SARS-CoV-2感染症の発症とした。

#### ◇結果

計15,187人の参加者が無作為化を受け、14,039人が有効性に関するper-protocol集団に組み入れられた。参加者のうち27.2%が65歳以上であり、44.7%が併存疾患を有していた。2回目のワクチン接種から少なくとも7日目以後に、ワクチン接種群で10人、プラセボ群で96人がSARS-CoV-2感染症を発症したと報告されたことから、NVX-CoV2373の有効性は89.7%[95%信頼区間(CI)[80.2～94.6]]であった。ワクチン群のこの10人のうち、入院や死亡の報告はなかった。重症例は5例で、すべてプラセボ群であった。事後解析の結果、B.1.1.7(アルファ)変異株に対する有効性は86.3%(95%CI[71.3～93.5])、B.1.1.7以外の変異株に対する有効性は96.4%(95%CI[73.8～99.5])であった。反応原性は概して軽度かつ一過性であった。重篤な有害事象の発生率は低く、両群で同等であった。

#### ◇結論

成人参加者でのNVX-CoV2373ワクチンの2回投与レジメンは、B.1.1.7変異株に対して89.7%の防御効果が得られ、B.1.1.7変異株に対する高い有効性が示された。(EudraCT登録番号: 2020-004123-16)。

Vol.19(2021) No.15(07/21)L04

●中和抗体価は症候性 SARS-CoV-2 感染に対する免疫防御能を高度に予測

[Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection](#)

Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al.

【Nat Med. 2021 May 17】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

免疫防御との相関関係を明らかにし、今後のワクチン開発に資するため、COVID-19に対する免疫防御能の予測モデルが喫緊に求められている。そこで本研究では、現行の7種類のワクチンと回復期患者コホートのデータを用いて、*in vitro*で中和抗体価とSARS-CoV-2感染に対してみとめられた防御能との関連を解析した。検出可能なSARS-CoV-2感染を50%防御する中和抗体価は、回復期患者の平均中和抗体価の20.2%[95%信頼区間(CI)[14.4~28.4%]]と推定された。また、COVID-19重症化を50%防御するのに必要と推定された中和抗体価は、著しく低かった[回復期患者の平均中和抗体価の3%(95%CI[0.7~13%]); $p=0.0004$ ]。接種後250日間の中和抗体価の減衰モデルによれば、SARS-CoV-2感染に対する防御は大幅に低下するものの、重症化に対する防御はほぼ維持されることが予測される。SARS-CoV-2の懸念される変異株(variant of concern)の一部については、ワクチンに用いられた株に比べて中和抗体価が低下しており、本研究のモデルは中和抗体価とウイルス変異株に対する有効性との関連性を予測している。本研究で、中和抗体価が免疫防御能を高度に予測することを実証し、今後のパンデミック拡大を制御するためのワクチン戦略の開発に役立つ、エビデンスベースのSARS-CoV-2免疫防御のモデルを示す。

Vol.19 (2021) No.15 (07/21) L05

- NVX-CoV2373 COVID-19 ワクチンを季節性インフルエンザワクチンと併用した場合の安全性、免疫原性、有効性について

[Safety, Immunogenicity, and Efficacy of a COVID-19 Vaccine \(NVX-CoV2373\)](#)

[Co-administered With Seasonal Influenza Vaccines](#)

Toback S, Galiza E, Cosgrove C, et al.

**【medRxiv. 2021 Jun 13】-not peer reviewed (査読前)**

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19ワクチンを季節性インフルエンザワクチンと併用した場合の安全性および免疫原性のプロファイルは未だ報告されていない。

◇方法

NVX-CoV2373の安全性および有効性を検証する第III相無作為化試験の一環として、インフルエンザワクチンを併用するサブスタディを実施した。メインスタディの参加基準を満たし、インフルエンザワクチン接種が禁忌とされていない参加者約400名をサブスタディに組み入れた。サブスタディの参加者は、NVX-CoV2373接種群 (n=217) またはプラセボ接種群 (n=214) に1:1の割合で無作為に割り付けられた後に、年齢に適した承認済みのオープンラベルのインフルエンザワクチンをNVX-CoV2373の1回投与分とともに接種された。反応原性は、自発報告による有害事象 (AE)<sup>A</sup>、受診を要した有害事象 (MAAE)<sup>B</sup>、重篤な有害事象 (SAE)<sup>C</sup> のモニタリングに加え、ワクチン接種後7日間の電子患者日誌によって評価された。インフルエンザ血球凝集阻害試験およびSARS-CoV-2抗スパイクIgG試験を実施した。症候性COVID-19発症 (PCRで確定) の予防におけるワクチンの有効性を評価した。サブスタディ参加者とメインスタディ参加者とで比較した。

◇結果

サブスタディの参加者はメインスタディの参加者より低年齢で、人種的により多様性があり、併存疾患が少なかった。併用接種群で多かった反応原性イベントは、注射部位の圧痛 (70.1% vs 57.6%) または疼痛 (39.7% vs 29.3%)、倦怠感 (27.7% vs 19.4%)、および筋肉痛 (28.3% vs 21.4%) であった。自発報告によるAE、MAAE、およびSAEの発症率は低く、両群間でバランスが取れていた。併用接種により、インフルエンザワクチンの免疫反応に変化はなかったが、NVX-CoV2373ワクチンに対する抗体反応の低下がみとめられた。サブスタディにおけるワクチンの有効性は87.5% [95%信頼区間 (CI) [-0.2~98.4]] であり、メインスタディにおける有効性は89.8% (95%CI [79.7~95.5]) であった。

---

<sup>A</sup> unsolicited adverse event

<sup>B</sup> medically-attended AE

<sup>C</sup> serious AE



◇考察と関連性

本試験は、COVID-19ワクチンと季節性インフルエンザワクチンの併用時の安全性、免疫原性、有効性のプロファイルを示した最初の試験である。この結果から、ワクチンの併用は有望性のある予防接種戦略となり得ることが示唆される。

Vol.19 (2021) No.15 (07/21) L06

●ヒトにおける SARS-CoV-2 変異株に対する Ad26.COVS ワクチンの免疫原性

[Immunogenicity of Ad26.COVS vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans](#)

Alter G, Yu J, Lin J, et al.

【Nature. 2021 Jun 9】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

## ◇背景

Ad26.COVS ワクチンは、Wuhan2019株の融合前の安定化した SARS-CoV-2 スパイク (WA1/2020株のスパイクタンパク質と同一) を発現した複製欠損ヒトアデノウイルス26型 (Ad26) ベクターワクチンである。南アフリカで初めて確認された B.1.351 変異株をはじめ、WA1/2020株に対する中和抗体から部分的に逃避する SARS-CoV-2 変異株が出現している。本ワクチンは、B.1.351 変異株を含め、症候性 COVID-19 に対して臨床的有効性が示されているが、SARS-CoV-2 の懸念される変異株 (VOC)<sup>A</sup> に対し、本ワクチンのヒトでの免疫原性は未だ明らかではない。

本稿では、COV1001 第 I/II 相臨床試験で Ad26.COVS の接種を受けた 20 人において、元株の SARS-CoV-2 WA1/2020 とともに、他の VOC (B.1.1.7, CAL.20C, P.1. および B.1.351 変異株) に対しても液性および細胞性免疫応答が示されたことを報告する。

## ◇COV1001 試験について

COV1001 試験は多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照 I/IIa 相試験で、健康な成人を対象として、Ad26.COVS (ウイルス粒子  $5 \times 10^{10}$  または  $1 \times 10^{11}$  個) を 1 回接種または 56 日間隔で 2 回接種するスケジュールで筋肉内投与し、安全性、反応原性、および免疫原性を評価した (ClinicalTrials.gov 番号: NCT04436276)。2020 年 7 月 29 日～8 月 7 日にマサチューセッツ州ボストンの単一施設 (ベス・イスラエル・ディーコネス・メディカル・センター) において成人参加者 (18～55 歳) 25 人を登録し、免疫原性に関する探索的試験を実施した。参加者は、下記の 5 つの実験群のいずれかに無作為に割り付けられた (1 群あたり 5 人、Ad26.COVS ワクチン接種者 20 人、プラセボ投与者 20 人)。

- 1) Ad26.COVS ( $5 \times 10^{10}$  個) を Day-1 と Day-57 に投与 (1 回目低用量/2 回目低用量)
- 2) Ad26.COVS ( $5 \times 10^{10}$  個) を Day-1 に投与、Day-57 にプラセボ投与 (低用量/プラセボ)
- 3) Ad26.COVS ( $1 \times 10^{11}$  個) を Day-1 と Day-57 に投与 (高用量/高用量)
- 4) Ad26.COVS ( $1 \times 10^{11}$  個) を Day-1 に投与、Day-57 にプラセボを投与 ((高用量/プラセボ)
- 5) Day-1 および Day-57 にプラセボを投与 (プラセボ/プラセボ)

## ◇結果

## ◇変異株に対する抗体免疫応答

---

<sup>A</sup> variant of concern

SARS-CoV-2 WA1/2020株、ならびにB.1.351変異株およびその他のVOCに対する抗体応答を評価した。

Day-57において、ルシフェラーゼベースのシュードウイルス中和抗体アッセイを用いて評価した中和抗体価の中央値は、WA1/2020, D614G, B.1.1.7, CAL.20C, P.1, B.1.351の各変異株に対してそれぞれ169, 142, 102, 80, 60, 51であり、Day-71ではそれぞれ340, 190, 121, 133, 102, 67であった。したがって、Day-71での中和抗体価は、WA1/2020と比較して、P.1変異株に対して3.3倍低下、B.1.351変異株に対して5.0倍低下していた。

Day-57時点で、ELISA法で測定した、各変異株に対する受容体結合ドメイン(RBD)特異的結合抗体の力価中央値は、WA1/2020, B.1.1.7, P.1, B.1.351の各変異株に対してそれぞれ1772, 1364, 486, 392であり、Day-71時点ではそれぞれ1962, 1682, 714, 683であった。したがって、Day-71での変異株のRBDに対する結合抗体価は、WA1/2020株RBDと比較し、B.1.1.7変異株に対して1.2倍低下、P.1変異株に対して2.7倍低下、B.1.351変異株に対して2.9倍低下していた。

#### ◇変異株に対する細胞性免疫応答

抗体依存性細胞貪食、補体沈着、NK細胞活性化反応は、B.1.351変異株に対してほぼ維持されていた。

S特異的細胞性免疫応答は、Day-57とDay-85に末梢血単核細胞(PBMC)を用いて、プールしたペプチドに対するELISPOTアッセイで評価した。IFN- $\gamma$  ELISPOTで測定した免疫応答は、Day-57, Day-85とも、WA1/2020株, B.1.351変異株, B.1.1.7変異株, P.1変異株, およびCAL.20C変異株で同等であり、変異株に対する応答性の低下はみとめられなかった。

#### ◇考察

Sadoff JらによるENSEMBLE第III相試験では、米国、ブラジルを含む中南米諸国、南アフリカでAd26.COV2.Sの評価が行われた。COVID-19症例から得て配列決定されたウイルスのうち、南アフリカでは95%がB.1.351系統であり、ブラジルでは69%がP.2系統であった。重症・重篤化に対するAd26.COV2.Sの防御効果は、28日目までにすべての地域で同程度となり、中等症～重症化に対する防御効果は、南アフリカでは米国に比べてわずかに低下したのみであった。COVID-19に対する防御効果のメカニズムは未だ明らかではないが、中和抗体の低下にもかかわらず、これらの地域で強固な防御効果が得られたことから、中和活性以外の抗体機能やCD8<sup>+</sup> T細胞応答も防御に関与している可能性が考えられる。

#### ◇結論

本解析データから、Ad26.COV2.Sによって誘導される中和抗体反応は、B.1.351およびP.1変異株に対しては減弱したが、中和活性以外の抗体機能(抗体依存性細胞貪食、補体沈着、NK細胞活性化反応)やT細胞応答はこれらのSARS-CoV-2変異株に対してほぼ保たれていることが示された。今回の結果は、SARS-CoV-2のVOCに対するワクチンの防御効果について影響をもつと考えられる。

Vol.19 (2021) No.15 (07/21) L07

- 炎症性腸疾患を有する小児および若年成人における SARS-CoV-2 の感染後またはワクチン接種後の抗体反応

[Antibody Responses to SARS-CoV-2 after Infection or Vaccination in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease](#)

Dailey J, Kozhaya L, Dogan M, et al.

**【medRxiv. 2021 Jun 15】-not peer reviewed (査読前)**

(抜粋・要約)

◇背景

生物学的療法を受けている炎症性腸疾患 (IBD) の小児および若年成人において、SARS-CoV-2感染またはワクチン接種に対する中和抗体の特性の評価は極めて重要である。

◇方法

前向き縦断コホート研究を実施し、インフリキシマブまたはベドリズマブの投与を受けているIBD患者において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質受容体結合ドメイン (S-RBD) に対するIgG陽性率、および患者に一貫してみられる臨床症状を評価した。承認済みワクチンを接種後の血清も採取した。SARS-CoV-2のスパイクタンパク質結合ドメインに対するIgG抗体を、フローサイトメトリーを用いた蛍光イムノアッセイで測定した。高感度かつハイスループットな中和アッセイを用いて、SARS-CoV-2スパイクタンパク質をレンチウイルスに組み込み、ACE2を発現したHEK-293細胞へのシュードウイルスの侵入を測定した。

◇結果

436人の患者が登録された。平均年齢は17歳 (範囲[2~26歳]) であり、58%は男性、71%はクローン病、29%は潰瘍性大腸炎 (詳細不明のIBD) であった。登録された被験者のうち44人 (10%) がSARS-CoV-2 S-RBD IgG抗体を保有していた。SARS-CoV-2感染がPCRで確認されたIBD以外の成人 (外来患者) および入院中の小児患者に比べ、IBDコホートのS-RBD IgG抗体価は有意に低く、感染後6カ月目までは多くの患者で中和抗体がみられなかった。ワクチン接種後 (n=33)、患者は自然感染時に比べて15倍高いS-RBD抗体反応を示し、野生型および変異型SARS-CoV-2の両方に対して全員が中和抗体を獲得した。

◇結論

本研究で、生物学的製剤の投与を受けているIBD患者では、自然感染に対するSARS-CoV-2 S-RBD中和IgG抗体価が低く、抗体の持続性も低いことから、再感染のリスクのあることが示された。しかし、ワクチン接種に対しては頑健な反応がみられ、防御効果があると考えられる。

## 薬剤情報

### 組換えタンパクワクチン

◎NVX-CoV2373〔遺伝子組換えタンパク(SARS-CoV-2 S-protein)ワクチン, SARS-CoV-2感染症予防ワクチン, 抗ウイルスワクチン〕国内:開発中(PhaseI/II;2021/03/01現在) 海外:開発中(PhaseIII)

※SARS-CoV-2スパイクタンパク質由来の抗原が発現される目的で遺伝子組換えナノ粒子技術を用いてつくられたサポニン・ベースのアジュバント(Matrix-M)を含有する組換えタンパクワクチン

※NVX-CoV2373は開発コードである。

### mRNAワクチン

◎COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)〔コロナウイルス修飾ウリジンメッセンジャーRNA(mRNA), SARS-CoV-2 感染症予防ワクチン, 抗ウイルスワクチン〕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), 米国:緊急使用許可(2020/12/11), 欧州:条件付き承認(2020/12/21)}

※有効成分トジナメラン(Tozinameran)は, SARS-CoV-2のスパイクタンパク質類縁体(Lys986Pro, Val987Pro)全長をコードするmRNA。すべてのウリジン残基がN1-メチルシュードウリジン残基に置換されている。

※トジナメランを脂質ナノ粒子に封入し製剤化したものが, コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(SARS-CoV-2)(一般名)。BNT162b2は, 開発コードである。販売名は, COMIRNATY intramuscular injection(コミナティ筋注)。

◎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), SARS-CoV-2感染症予防用, 抗ウイルスワクチン〕国内:特例承認済(2021/5/21) 海外:承認済{米国:EUA承認(2020/12/18), 欧州:条件付き承認(2021/1/6), 英国:一時使用許可(2021/01/08)}

※(SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質をコードするmRNAを脂質ナノ粒子に封入したもの。有効成分CX-024414はSARS-CoV-2(Wuhan-Hu-1株由来)の完全長スパイクタンパク質をコードするmRNA。

※mRNA-1273は開発コードである。販売名は, COVID-19 vaccine Moderna Intramuscular Injection(COVID-19ワクチンモデルナ筋注)。

### ウイルスベクターワクチン

◎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), SARS-CoV-2 感染症予防ワクチン, 抗ウイルスワクチン〕

チン]国内:特例承認済(2021/5/21) 海外:承認済{英国:緊急使用許可(2020/12/30), 欧州:条件付き承認(2021/01/29), WHO:緊急使用承認(2021/2/15)}

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

◎COVID-19 vaccine (Ad26.COVID-2-S [recombinant])[コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクター, SARS-CoV-2 感染症予防ワクチン, 抗ウイルスワクチン]国内:承認申請中(2021/05/25現在) 海外:{米国:緊急使用許可(2021/02/27), EU:条件付販売許可(2021/03/11), 英国:条件付販売許可(2021/05/28)}

※JNJ-78436735は開発コードである。

◎Gam-COVID-Vac[コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(遺伝子組換えヒトアデノウイルスベクター, SARS-CoV-2感染症予防ワクチン, 抗ウイルスワクチン]海外:承認済{ロシア:条件付登録許可(2020/8/11)}

※SARS-CoV-2の完全長スパイクタンパク質(S)をコードする遺伝子を含む, 2つのヒトアデノウイルス(組換えアデノウイルス血清型26および5)にもとづく複製欠損型ウイルスベクターワクチン

※Gam-COVID-Vacは開発コードである。

### 不活化ワクチン

◎CoronaVac[不活化ウイルスCOVID-19ワクチン, SARS-CoV-2 感染症予防ワクチン, 抗ウイルスワクチン]海外:{WHO:緊急使用承認(2021/06/01)}

※CoronaVacは開発コードである。

以上

---

### 連絡先

医薬品安全科学部第一室: 青木 良子