



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.17(2021/08/19)

新型コロナウイルス関連情報

目次

●新型コロナウイルス変異株に対する免疫応答

- SARS-CoV-2デルタ変異株は抗体による中和への感受性が低下
[Nature. 2021 Aug;596(7871):276-280] 2
- がん治療中の患者におけるSARS-CoV-2 BNT162b2ワクチン接種後の血清学的状態と副反応
[JAMA Oncol. 2021 Jul 8;e212675] 5
- カタールにおけるB.1.1.7およびB.1.351変異株と重症COVID-19に対するmRNA-1273 COVID-19ワクチンの防御効果[Nat Med. 2021 Jul 9] 7
- SARS-CoV-2のオリジナル, B.1.1.7およびB.1.351/P.1系統がCOVID-19 mRNAワクチン2回接種の有効性に与える影響 — フランスにおける全国規模の症例対照研究の結果
[Lancet Reg Health Eur. 2021 Sep;8:100171] 8
- ChAdOx1 nCoV-19ワクチン/BNT162b2ワクチンの異種接種および同種接種後におけるSARS-CoV-2変異株に対する免疫応答[Nat Med 2021 Jul 14] 9
- COVID-19で入院した米国退役軍人でのレムデシビル治療と生存率および入院期間との関連
[JAMA Netw Open. 2021 Jul 1;4(7):e2114741] 10
- COVID-19ワクチンの有効性 — 論文発表では複数の評価指標にもとづいて結果を提示すべき
[Fundam Clin Pharmacol. 2021 Jul 11] 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変異株に対する免疫応答](#)

Vol.19 (2021) No.17 (08/19) L01

●SARS-CoV-2 デルタ変異株は抗体による中和への感受性が低下

[Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization](#)

Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al.

[Nature. 2021 Aug;596(7871):276-280]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2のB.1.617系統は、2020年10月にインドで同定された。それ以降、インドの一部の地域と英国で主流株となり、さらに多くの国に広がっている。B.1.617系統には、3つの主なサブタイプ(B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.617.3)があり、スパイクタンパク質のN末端ドメイン(NTD)と受容体結合ドメイン(RBD)に多様な変異をもつことから免疫逃避能力が高まっている可能性がある。B.1.617.2はデルタ変異株とも呼ばれ、アルファ株に比べ、感染力が60%高いと考えられており、懸念される変異株(VOC)^Aに指定されている。最近の報告から、B.1.617系統のウイルス株は一部のモノクローナルおよびポリクローナル抗体への感受性が低いことが示されている。

本研究では、インドからの帰国者から感染性デルタ株を臨床分離し、それを用いて、モノクローナル抗体(mAb)へのデルタ株の感受性、およびCOVID-19回復期患者またはワクチン接種者の血清中抗体に対するデルタ株の感受性を、他の株と比較して検討した。

◇結果

◇デルタ変異株の分離と性状解析

デルタ変異株は、インドからフランスに帰国して数日後の有症状患者の鼻咽頭ぬぐい液から分離し、ゲノム配列決定によりデルタ変異株と同定した。特に、D614G株(レファレンスとして使用、B.1系統に属する)に比べ、スパイクタンパク質に9カ所の変異[NTDに5カ所(T19R, G142D, Δ156, Δ157, R158G), RBDに2カ所(L452R, T478K), フリン切断部位付近に1カ所(P681R), S2領域に1カ所(D950N)]がみとめられた。この組み合わせの変異は、B.1.617系統の他の株や他のVOCにはみられなかったものである。

◇モノクローナル抗体医薬品のデルタ変異株に対する中和活性

4種の抗体医薬品[現在承認されているRBDを標的とするmAbであるバムラニビマブ(LY-CoV555), エテセビマブ(LY-CoV016), カシリビマブ(REGN10933), およびイムデビマブ(REGN10987)]のデルタ変異株に対する抗体価を測定し、比較のため、D614G(B.1)株, アルファ株, およびベータ株についても測定した。これらの抗体医薬品はD614G株を中和し、IC₅₀^Bは

^A Variant of Concern

^B Inhibitory Concentration 50%(ウイルスの複製を50%低下させる濃度)

$1.2 \times 10^{-3} \sim 6.5 \times 10^{-2}$ $\mu\text{g/mL}$ であった。エテセビマブでは、アルファ株に対する IC_{50} が200倍高くなっていた。以前報告したように、バムラニビマブとエテセビマブはベータ株を中和しなかった。バムラニビマブはデルタ株に対する抗ウイルス活性を失っており、L452RはこのmAbに対する逃避変異であることを示した従来の結果と一致する。エテセビマブ、カシリビマブ、およびイムデビマブは、デルタ株に対しても活性を保持していた。

◇回復期患者血清のデルタ株に対する中和能

フランスのオルレアン市における感染患者コホートから56人のドナー由来の検体を選び、SARS-CoV-2感染症発症後188日目(中央値)(M6^Cと呼ぶ)に採取した血清について、D614G株、アルファ株、ベータ株それぞれの臨床分離株に対する抗体価の ED_{50} ^Dを算出した。デルタ株に対する中和抗体価は、アルファ株に比べて1/4、D614G株に比べて1/6と大きく低下していた。

この中和プロファイルが長期間保持されるか否かを検討するため、別の患者のコホートから47人の血清を採取して解析した。26人はワクチン未接種であったが、21人は検体採取の7～81日前に1回接種を受けていた。検体は発症から12カ月経過後(M12)に採取された。ワクチン未接種者ではM12時点の中和活性は全体的に低く、ベータ株およびデルタ株に対する ED_{50} は、アルファ株に比べ1/4に低下していた。M12コホートのうち、ワクチン1回接種を受けた21人の内訳はアストラゼネカ製9人、ファイザー製9人、モデルナ製3人であった。この21人の血清は、ワクチン未接種の回復期患者に比べ、アルファ株、ベータ株、およびデルタ株に対する中和抗体価が劇的に上昇していた。したがって、他の変異株と同様、デルタ株に対しても、回復期患者へのワクチン1回接種は中和抗体による交差反応をブーストする。

◇ワクチン接種者の血清に対するデルタ株の感受性

次に、ワクチンに誘導された抗体が、SARS-CoV-2感染歴のない参加者で、デルタ株を中和するか否か検討した。オルレアンのワクチン接種者コホートから59人を無作為に選んだ。このうち16人はファイザー製のワクチンの接種を受けていた。この16人は、初回接種後3週間目(W3)とW8(すなわち、2回目接種後5週間目)に血清を採取され、13人はW16にも採取された。59人のうち43人はアストラゼネカ製のワクチンの接種を受けていた。このうち23人の血清は初回接種後(W10)に採取され、残りの20人は2回接種後(W16、すなわち2回目接種後4週間目)に採取された。これらの血清について、D614G株、アルファ株、ベータ株、およびデルタ株に対する抗体価を測定した。

ファイザー製のワクチン接種者の血清について、初回接種後(W3)、中和抗体価はD614G株に対して低く、アルファ株、ベータ株、およびデルタ株に対してはほとんど検出不能であった。2回接種後、抗体価は大幅に上昇したが、アルファ株に比べ、デルタ株に対する中和抗体価は1/3、ベータ株に対しては1/16に低下した。16週間目(W16)でも、抗体価は全体的にやや低下したものの、変異株間で同様の差がみられた。

^C Month 6(6カ月目)

^D Effective Dose 50%(50%有効量)

アストラゼネカ製のワクチンについても同様のパターンがみられた。D614G株およびアルファ株に比べ、デルタ株とベータ株に対しては、初回接種後(W10)に誘導された中和抗体価は低かった。2回接種から4週間後(W16)には中和抗体価は大幅に上昇したが、アルファ株に比べ、デルタ株に対しては1/5、ベータ株に対しては1/9に低下していた。

アストラゼネカ製ワクチンの接種者については、初回接種後、D614G株に対しては74%、アルファ株に対しては61%の接種者が中和した。この割合はベータ株とデルタ株に対しては急激に低下し、それぞれ接種者の4%、9%のみが中和した。アストラゼネカ製ワクチンの2回目接種後4週目では、接種者の95~100%が4株を中和した。

したがって、ファイザー製、アストラゼネカ製のワクチンとともに、初回接種後はベータ株およびデルタ株に対して、有効性が乏しいかまたはまったく有効性がなかった。2回接種後に初めて、デルタ株に対して有効な中和反応が誘導された。

◇考察

本研究の限界と考えられる点として、解析対象のワクチン接種者が小規模であり、細胞性免疫が検討されなかったことがある(液性免疫応答に比べ、細胞性免疫の方が交差反応性の高い可能性がある)。今後、さらに大規模でかつ長期間の調査により、流行株に対するワクチンの有効性において液性免疫応答がどのような役割を果たすのかが解明される可能性がある。

◇結論

今回の研究結果から、新興変異株であるデルタ株は、中和作用のあるmAb、およびSARS-CoV-2感染またはワクチン接種により誘導されるポリクローナル抗体に対し、一部とはいえ、重大な逃避を起こすことが示された。

薬剤情報

◎Bamlanivimab+Etesevimab〔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: EUA {バムラニビマブのEUA取得(米国:2020/11/09)}/{エテセビマブとの併用療法のEUA取得(米国:2021/02/09)}/{バムラニビマブ単剤療法のEUAを取り消し(米国:2021/4/16)}/エテセビマブとの併用療法の供給の一時停止(米国:2021/06/25)}

◎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)}モノクローナル抗体, SARS-CoV-2による感染症治療薬〕国内: 特例承認(2021/07/19) 海外: 緊急使用許可(EUA)(米国:2020/11/21)

※販売名: ロナプリーブ点滴静注セット300/1332

※SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質に対する中和抗体2種類(カシリビマブおよびイムデビマブ)を組み合わせて同時投与する抗体カクテル療法

Vol.19(2021) No.17(08/19)L02

●がん治療中の患者における SARS-CoV-2 BNT162b2 ワクチン接種後の血清学的状態と副反応
[Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer](#)

Goshen-Lago T, Waldhorn I, Holland R, et al.

【JAMA Oncol. 2021 Jul 8:e212675】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景および目的

各種SARS-CoV-2ワクチンは、第Ⅲ相臨床試験により、有効性および安全性のプロファイルが得られている。しかしながら、これらの試験ではがん患者は対象とされていなかった。高リスク集団への優先的ワクチン接種が勧告されていることから、さらなるデータ集積が必要とされている。

本試験は、がん治療を受けている患者におけるBNT162b2(ファイザー/ビオンテック)ワクチンの使用と安全性の評価を目的とした。

◇方 法

◇設計, セッティング, および参加者

2021年1月にイスラエルで、がん患者を含む高リスク集団へのSARS-CoV-2ワクチンの大規模接種が開始された。本コホート研究では、2021年1月15日～3月14日の期間にがん患者と健康な参加者を前向きに登録し、追跡調査を行った。この調査は、イスラエル北部の主要な第三次医療センターであるランバムヘルスケアキャンパス病院の腫瘍学部門で実施された。参加者として、BNT162b2ワクチンの1回目および2回目接種後に積極的な治療を受けているがん患者232人と、年齢をマッチさせた健康な医療従事者261人(対照)が組み入れられた。

◇介 入

血清サンプルは、各ワクチン接種後と、血清反応が陰性であった場合に採取された。血清採取時に、社会人口統計学的特性および副反応に関する質問票が実施された。すべての時点でのIgG抗体の評価は、規制当局が承認したアッセイ法を用いて行われた。がん患者の電子カルテを用いて、COVID-19感染記録、血球数、肝酵素値、および画像診断の結果が検討された。

◇主要アウトカムおよび評価指標

BNT162b2ワクチンの1回目、2回目接種後、およびCOVID-19感染(報告にもとづく)後の抗体陽転率。

◇結 果

がん治療を受けている患者232人のうち、132人は男性(57%)であった。平均年齢は66歳(±12.09 SD)であった。BNT162b2ワクチンの1回目接種後の抗体陽転率は、対照群で84%(n=220)であったの

に対し、がん患者群では29% (n=25)であった ($p<0.001$)。2回目接種後の抗体陽転率は、がん患者群で86% (n=187)に達した。1回目接種後の1000人・日あたりの検査率比は、がん患者群では12.5 [95%信頼区間 (CI) [3.4~45.7]]、対照群では48.5 (95%CI [37.2~63.2])であった。化学療法を受けているがん患者群においては、免疫原性の低下がみられた (オッズ比0.41; 95%CI [0.17~0.98])。血清反応が陰性を示したがん患者群では、絶対的な白血球減少の報告率が39%に達した。研究期間中にはCOVID-19の症例は報告されなかったが、がん患者群のうち2人で、1回目接種直後にCOVID-19感染症状がみとめられた。今回報告された副反応は、健康人を主に対象とした試験で既に得られているデータと類似していた。

◇結果と関連性

このコホート研究で、SARS-CoV-2 BNT162b2ワクチンはがん患者においても安全であると思われる、血清学的に満足できる効果が得られるようにみえた。抗体産生については、非がん患者の対照群と比較して、顕著な遅れがみとめられた。しかしながら、2回目接種後は多くのがん患者で抗体陽転がみられた。さまざまな抗がん療法に対するワクチンの長期的な有効性を評価するためには、今後のリアルワールド・データが必要である。

Vol.19(2021) No.17(08/19)L03

●カタールにおけるB.1.1.7およびB.1.351変異株と重症COVID-19に対するmRNA-1273 COVID-19ワクチンの防御効果

[mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar](#)

Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, et al.

【Nat Med. 2021 Jul 9】-peer reviewed(査読済み)

(要約)

SARS-CoV-2のパンデミックは、依然として世界的な健康上の懸念となっている。mRNA-1273 (モデルナ) ワクチンは、無作為化臨床試験において、SARS-CoV-2「野生株」による症候性COVID-19への感染に対し、94.1%の防御効果があると報告されている。本研究では、カタールにおいて、主に勤労世代の成人から成る集団を対象とし、PCR検査陰性でマッチングした症例対照研究デザインを使用して、SARS-CoV-2の懸念される変異株 (VOC) ^A, 特にB.1.1.7 (アルファ株) およびB.1.351 (ベータ株) に対する本ワクチンのリアルワールドでの有効性を評価した。ワクチン有効性は、1回目接種から2週後は無視できるほどわずかであったが、2回目接種直前の3週目と4週目に急速に高まった。B.1.1.7変異株感染に対する有効性は、1回目接種から14日後～2回目接種前で88.1% [95%信頼区間 (CI) [83.7~91.5]], 2回目接種から14日以降は100% (95%CI [91.8~100.0]) であった。B.1.351変異株感染に対する有効性もそれに類似しており、1回目接種後は61.3% (95%CI [56.5~65.5]), 2回目接種後は96.4% (95%CI [91.9~98.7]) であった。重症、重篤または致死性のCOVID-19に対する有効性は、感染したSARS-CoV-2株種(主にB.1.1.7およびB.1.351)にかかわらず、1回目接種後に81.6% (95%CI [71.0~88.8]), 2回目接種後に95.7% (95%CI [73.4~99.9%]) であった。mRNA-1273ワクチンは、たとえ1回の接種後であっても、B.1.1.7およびB.1.351変異株感染に対して、症候性、無症候性にかかわらず、またCOVID-19による入院や死亡に対しても、高い有効性が示された。

^A Variant of Concern

Vol.19 (2021) No.17 (08/19) L04

●SARS-CoV-2 のオリジナル, B.1.1.7 および B.1.351/P.1 系統が COVID-19 mRNA ワクチン 2 回接種の有効性に与える影響 — フランスにおける全国規模の症例対照研究の結果

[Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France](#)

Charmet T, Schaeffer L, Grant R, et al.

【Lancet Reg Health Eur. 2021 Sep;8:100171】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

フランスで流行しているSARS-CoV-2のオリジナル株および変異株に対する, mRNA COVID-19 ワクチン2回接種の有効性を評価することを目的とした。

◇方法

この全国規模の症例対照研究は, 2021年2月14日～5月3日に発症した成人のSARS-CoV-2感染患者を対象に実施した。対照群は, 全国的データベースから年齢, 性別, 地域, 人口密度, および暦週でマッチングさせて選んだ成人の非感染者とした。参加者は, SARS-CoV-2曝露に関連する最近の行動およびワクチン接種歴に関するオンライン質問票に回答した。感染ウイルスが B.1.1.7系統株かB.1.351 /P.1系統かの情報は, RT-PCRスクリーニングにもとづいて判定した。

◇結果

本解析に組み入れた成人のSARS-CoV-2感染者は, オリジナル株の感染者7,288人, B.1.1.7系統の感染者31,313人, B.1.351/P1系統の感染者2,550人であり, 対照群は3,644人であった。多変量解析により, mRNAワクチンの2回目接種から7日後の有効性[95%信頼区間(CI)]は, オリジナル, B.1.1.7, B.1.351/P.1に対し, それぞれ88%(95%CI[81～92]), 86%(95%CI[81～90]), 77%(95%CI[63～86])と推定された。SARS-CoV-2への直近(2～6カ月)の感染(ウイルス学的に確定)によるCOVID-19防御効果は, オリジナル, B.1.1.7, B.1.351/P.1それぞれに対し, 83%(95%CI[76～88]), 88%(95%CI[85～91]), 83%(95%CI[71～90])であり, さらに6カ月以上前の感染による防御効果は, それぞれ76%(95%CI[54～87]), 84%(95%CI[75～90]), 74%(95%CI[41～89])であった。

◇結論

リアルワールド下では, mRNAワクチン2回接種は, オリジナル株, B.1.1.7株, およびB.1.351/P.1株のいずれについても, COVID-19に対して有効であることが実証された。

Vol.19(2021) No.17(08/19)L05

●ChAdOx1 nCoV-19ワクチン/BNT162b2ワクチンの異種接種および同種接種後における SARS-CoV-2変異株に対する免疫応答

[Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination](#)

Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, et al.

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

(要約)

現在承認されているウイルスベクター型およびmRNA型のCOVID-19ワクチンの接種法では、2回とも同一種での接種のみを考慮している。血栓塞栓症の発生例の報告後、欧州のいくつかの政府はChAdOx1 nCov-19(ChAd, アストラゼネカ社製)を60歳以上の高齢者にのみ使用するよう推奨したが、その結果、既にChAdの1回目接種を受けた何百万人もの人々は、2回目もChAdの接種を受けるか、あるいはmRNA型ワクチンによる異種混合接種を受けるか決断することになった。しかしながら、このような異種混合接種に関する試験は未だ実施されていない。ハノーバー・メディカル・スクールの医療従事者から成るCOVID-19 Contact Studyコホートを用いて、ChAdを1回接種した被験者において、2回目にChAd(n=32)またはビオンテック/ファイザー社製のBNT162b2(n=55)を接種し、接種前および接種から3週間後に免疫応答をモニターした。2回目接種後、いずれのワクチンも1回目の接種により獲得された免疫機能を増強したが、2回目にBNT162b2を接種した患者の方では、スパイクタンパク質特異的なCD4⁺およびCD8⁺ T細胞の頻度が有意に高く、特にSARS-CoV-2の懸念される変異株 (VOC)^AであるB.1.1.7, B.1.351, およびP.1変異株に対する中和抗体価が高かった。

^A Variant of Concern

Vol.19(2021) No.17(08/19)L06

●COVID-19 で入院した米国退役軍人でのレムデシビル治療と生存率および入院期間との関連

[Association of Remdesivir Treatment With Survival and Length of Hospital Stay Among US Veterans Hospitalized With COVID-19](#)

Ohl ME, Miller DR, Lund BC, et al.

【JAMA Netw Open. 2021 Jul 1;4(7):e2114741】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景, 目的

COVID-19患者の生存率および入院期間におけるレムデシビル治療の有効性を評価した無作為化試験では、相反する結果が得られている。一般診療として、COVID-19入院患者でのレムデシビル治療と、生存率および入院期間との関連を調査した。

◇デザイン, 設定, および参加者

この後ろ向きコホート研究では、米国退役軍人保健局(VHA)^Aのデータを用いて、2020年5月1日～10月8日に臨床検査でCOVID-19と確定し、VHA系列の病院123施設に初回入院した成人患者を特定した。レムデシビル治療が開始された患者について、同じ病日(hospital day)までにレムデシビル治療が開始されなかった患者を対照群として傾向スコアマッチングを行い、解析対象コホートを作成した。

◇曝露(介入)

レムデシビルによる治療。

◇主要評価項目

レムデシビル治療開始日(マッチングした対照群ではそれに対応する病日)から30日以内における死亡までの期間、および競合イベントとしての死亡または退院までの期間を主要評価項目とした。レムデシビル治療とこれらのアウトカムとの関連は、マッチングしたコホートにおいてCox比例ハザード回帰解析を用いて評価した。

◇結果

最初のコホートには123施設に入院した5,898人の患者を組み入れ、そのうちレムデシビル治療を受けた患者は2,374人(40.3%) [男性2,238人(94.3%);平均年齢67.8歳(±12.8 SD)], レムデシビル治療を一切受けなかった患者は3,524人(59.7%) [男性3,302人(93.7%);平均年齢67.0歳(±14.4 SD)]であった。傾向スコアマッチングを実施した後、解析対象はレムデシビル治療群が1,172人、対照群が1,172人となり、最終的なマッチングコホートは2,344人となった。レムデシビル治療群とマッチング

^A Veterans Health Administration

した対照群とは、年齢〔平均66.6歳(±14.2 SD) vs 67.5歳(±14.1 SD)〕、性別〔男性1,101人(93.9%) vs 男性1,101人(93.9%)〕、デキサメタゾン使用〔559人(47.7%) vs 559人(47.7%)〕、ICU入院〔242人(20.7%) vs 234人(19.1%)〕、および人工呼吸器使用〔69人(5.9%) vs 45人(3.8%)〕において類似していた。標準化差は、すべての項目で10%未満であった。レムデシビル治療と30日間死亡率との関連はみられなかった〔レムデシビル治療群143人(12.2%) vs 対照群124人(10.6%);ログランク検定 p 値=0.26;調整済みハザード比(aHR)1.06;95%信頼区間(CI)[0.83~1.36%]〕。レムデシビル治療開始時にデキサメタゾンを投与されていた患者群、投与されていなかった患者群とも、結果は同等であった(デキサメタゾン投与群:aHR 0.93;95%CI[0.64~1.35%], デキサメタゾン非投与群:aHR 1.19;95%CI[0.84~1.69])。レムデシビル治療群は対照群と比較して退院までの期間(中央値)が長かった(6日〔四分位範囲:4~12〕 vs 3日〔四分位範囲:1~7〕; $p<0.01$)。

◇結論と関連性

COVID-19で入院した米国退役軍人を対象とした今回のコホート研究では、レムデシビル治療は生存率の改善と関連せず、入院期間の延長との関連がみられた。レムデシビルの一般診療での使用は、患者の生存率の改善と関連しない一方で、使用病床数の増加につながる可能性が示された。

薬剤情報

◎Remdesivir〔レムデシビル,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), 欧州:条件付き承認(2020/6/25)}

Vol.19(2021) No.17(08/19)L07

●COVID-19 ワクチンの有効性 — 論文発表では複数の評価指標にもとづいて結果を提示すべき

Efficacy of COVID-19 vaccines: Several modes of expression should be presented in scientific publications

Montastruc JL, Biron P, Sommet A

【Fundam Clin Pharmacol. 2021 Jul 11】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19パンデミックへの取り組みの一環として、数種類のワクチンが開発されている。最初に販売されたワクチンは、ファイザー社製トジナメラン(コミナティ)とモデルナ社製ワクチン(いずれも mRNA ワクチン)で、その後、アストラゼネカ社製アデノウイルスベクターワクチン(バキスゼブリア)とヤンセン社製ワクチン(Ad26.COV2.S)が販売された。別のアデノウイルスベクターワクチンであるロシア製のワクチンは、現在欧米では販売されていない。

これらのワクチンの臨床試験結果では、主に相対リスク(RR)を用いて90%以上の有効性が示されている^A。本稿では、臨床薬理的な立場から、ワクチン有効性を明確に数値化することを目的とし、種々のリスク評価指標を用いてデータの再解析を行った。

◇方法

上述した5種類のCOVID-19ワクチンに関する発表論文から主要なデータを抽出し、以下の4種の評価指標を用いて感染リスクを算定した。

1. 絶対リスク(AR)^B: ワクチン接種群と非接種群(対照群)におけるそれぞれの絶対リスク
2. 絶対リスク減少率(ARR)^C: ワクチン接種群の絶対リスクと対照群の絶対リスクの数値差
3. NNT^D: ARRの逆数, 1人の感染を防ぐために必要となるワクチン接種患者数
4. 相対リスク(RR)^Eとその95%信頼区間(CI)^F: 対照群のアウトカム累積発生率に対するワクチン接種群のアウトカム累積発生率の比率

また、比較対照として、インフルエンザワクチンとエボラワクチンについても同じ指標について数値を算定した。

◇結果

評価指標(AR, ARR, NNT, RR)の値は、COVID-19ワクチンの種類によって異なっていた。ど

^A 有効性(%) = $(1 - RR) \times 100$ である。(訳注)

^B absolute risk

^C absolute risk reduction

^D number needed to treat

^E relative risk

^F confidence interval

の指標を選ぶかによって、ワクチンの有効性の順位は変わってきた。

ワクチン接種群において、ARにもとづくワクチン有効性の順位は、トジナメラン(0.04%)、モデルナ(0.07%)、スプートニクV(0.10%)、ヤンセン(0.34%)、バキスゼブリア(0.50%)であった。ARRでは、ヤンセン(0.67%)、トジナメラン(0.71%)、モデルナ(1.13%)、バキスゼブリアとスプートニクV(1.20%)の順となり、差が拡大した。ARRの逆数であるNNT値は、バキスゼブリアとスプートニクV(83)、モデルナ(91)、トジナメラン(141)、ヤンセン(149)の順であった。インフルエンザワクチン(64)とエボラワクチン(11)のNNT値はさらに低い値であった。

相対リスク(RR)は、トジナメラン(0.05;95%CI[0.02~0.10])、モデルナ(0.06;95%CI[0.03~0.11])、スプートニクV(0.09;95%CI[0.05~0.14])、バキスゼブリア(0.30;95%CI[0.19~0.44])、ヤンセン(0.34;95%CI[0.26~0.45])の順であった。

◇考察

本研究では、COVID-19ワクチンの有効性をさまざまな指標で示すことを目的とした。最も広く用いられている指標のRR(またはRRR^G)値は、ベースラインリスクが考慮されず、肯定的な研究結果を強調しがちとなるため、臨床的重要性は限られる。ARRとNNTは、臨床的観点から、よりリスクを反映する。

これらの指標の解析から、主に3つの結論が得られる。第一に、RRとNNTの数値はCOVID-19ワクチンの有効性を異なるアプローチから示している。第二に、インフルエンザワクチンまたはエボラワクチンの有効性の評価値(主にNNT)は、COVID-19ワクチンより重要性が高いことを示していると考えられる。第三に、異なるCOVID-19ワクチン間で大きな差はないようにみえる。トジナメランおよびヤンセン製ワクチンのNNT値でさえ、他の3つのCOVID-19ワクチンでみられる値よりも少しばかり低いだけである。

本研究には他にも限界がある。使用したデータは国際的に発表された科学論文であり、規制機関のデータパッケージではなかった。また、発表論文によって異なる評価基準が使用されていたため、このバイアスを最小限に抑えようとしても、ワクチン間の厳密な比較は不可能であった。最後に、NNTの使用は、有害事象やCOVID-19の臨床症状の違いが反映されない、確実性のある信頼区間に欠ける、などの理由で、限界があることはよく知られている。一部の著者は、ARRを代わりに採用することを推奨している。しかしながら、正しく理解するためには、ARの推計には時間枠(ワクチン接種時期、観察期間など)が必要である。

◇結論

大規模な国際共同臨床試験の結果を提示する際には、RRに加え、AR、ARR、NNTも含めるべきである。それにより、治療的介入の臨床的重要性が正しく反映され、医師ならびに規制当局が最善の選択をするのに役立つであろう。

^G relative risk reduction(相対リスク減少率)

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子