



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.24 (2021/11/25)

目次

I. 各国規制機関情報

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol.15, Issue 3, October 2021
 - Chloral hydrate, cloral betaine[‘Welldorm’]:小児適応の制限.....2

II. 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

【ワクチン効果の持続性とブースター接種】

- BNT162b2 ワクチン接種から6カ月後の抗体応答の変動 — 前向き縦断研究
[Lancet Reg Health Eur. 2021 Nov;10:100208]6
- イスラエルにおける BNT162b2 ワクチンブースター接種による COVID-19 に対する防御効果
[N Engl J Med. 2021 Oct 7;385(15):1393-1400]7
- 健康な成人を対象とした SARS-CoV-2 変異株向け mRNA ワクチンブースター接種の安全性
および免疫原性 — 中間解析結果
[Nat Med. 2021 Nov;27(11):2025-2031]8
- BNT162b2 ワクチン3回目接種による SARS-CoV-2 の中和能(Editor へのレター)
[N Engl J Med. 2021 Oct 21;385(17):1627-1629]9

<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。

I. 各国規制機関情報

Vol.19(2021) No.24(11/25) R01

【 英MHRA 】

●Chloral hydrate, cloral betaine[‘Welldorm’]:小児適応の制限

Chloral hydrate, cloral betaine (Welldorm): restriction of paediatric indication

Drug Safety Update Volume 15, Issue 3, October 2021

通知日:2021/10/06

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/chloral-hydrate-cloral-betaine-welldorm-restriction-of-paediatric-indication>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1023578/Oct-2021-DSU-PDF.pdf

(抜粋)

Chloral hydrate (2歳以上) およびcloral (旧名称chloral) betaine (12歳以上) の小児適応は、重度不眠症の短期治療 (最大2週間) に制限し、神経発達障害の疑いがあるかまたは確定診断を受けた小児または青少年で、不眠症が日常生活に支障をきたしている場合に限り使用することとする。Chloral hydrateおよびcloral betaineは、他の治療法 (行動療法および薬物療法) が奏効しなかった場合のみに使用すべきである。

◇医療従事者向け助言

- ・ Chloral hydrateおよびcloral betaineは、日常生活に支障をきたす重度不眠症で、他の治療法 (行動療法および薬物療法) が奏効しなかった場合に、非薬物療法の補助療法として、短期間の使用のみが現在承認されている。
- ・ 小児および青年での使用は一般的に推奨されず、使用する場合は必ず専門医の監督下で行うべきである。
- ・ 安全性および有効性データの英国でのレビューを受け、chloral hydrateおよびcloral betaineの適応の制限を強化して、神経発達障害が疑われるかまたは診断が確定した小児および青少年に限定することとする。これは現行の診療実態を反映している。
- ・ すべての患者において、可能な限り短期間の投与とし、2週間を超えるべきではない。
- ・ 治療コースの繰り返し施行は推奨せず、専門医による再評価後にのみ治療を再開することができる。
- ・ 長期使用後の中止に際しては、徐々に用量を減らしていくこと。急に中止した場合、譫妄を引き起こすことがある。
- ・ Chloral hydrateおよびcloral betaineとの関連が疑われる有害反応は、Yellow Card Scheme^A

^A Yellow Card Scheme有害反応報告システム。詳細は以下のサイトを参照。(訳注)

<https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

を介して報告すること。

◇患者および介護者への助言

- ・ Chloral hydrate [‘Welldorm Elixir’] と cloral betaine [‘Welldorm’] は、他の治療法（行動療法や薬物療法）で効果がみられず、通常の日常生活に支障をきたす重度不眠症のための短期（最大2週間）治療薬である。
- ・ 英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）およびその独立諮問委員会のメンバーらは、これらの医薬品の小児におけるベネフィットとリスクを検討し、神経発達障害が疑われるかまたは診断が確定した小児および青少年にのみ使用することを勧告している。
- ・ 処方された医薬品に添付される患者用情報リーフレット（PIL）^Bに必ず目を通し、懸念があれば医師、看護師、あるいは薬剤師に相談すること。

◇Chloral hydrateおよびcloral betaine

Chloral hydrate [‘Welldorm Elixir’] およびそのプロドラッグの cloral betaine [‘Welldorm’] は旧世代の医薬品であり、臨床では限定的に使用されている。2009年に、安全性および有効性に関する英国でのレビューを受け、これらの医薬品の適応は、通常の日常生活に支障をきたす重度不眠症で、他の治療法が奏効しなかった場合に、非薬物療法の補助療法としての使用に限定された（2009年6月のDrug Safety Update^Cを参照）。

Chloral hydrateは、成人および2歳以上の小児への投与が承認されている。Cloral betaine錠は、成人および12歳以上の青少年での使用が承認されている。

◇Chloral hydrateおよびcloral betaineの小児適応に関する英国でのレビュー

MHRAは、これらの医薬品の安全性と有効性に関するデータを更に検討し、ヒト用医薬品委員会（CHM）^D、同委員会の神経学・疼痛・精神医学専門家諮問委員会^Eおよび小児用医薬品専門家諮問委員会^F、ならびに小児の睡眠障害の専門家に対し、独立した立場からの専門的助言を求めた。

新たな安全性の懸念は見出されなかった。しかしながら、動物実験から得られた発がん性データや、長期にわたる研究が実施されていないことへの懸念を考慮した場合、入手可能なデータからは、ヒトに対する長期投与のリスクを無視することはできない。そのためCHMは、すべてのchloral hydrate製品およびcloral betaine製品の小児適応を、神経発達障害が

^B Patient Information Leaflet

例えば、chloral hydrate 500 mg/5 ml内服液のPILは下記参照：

<https://products.mhra.gov.uk/search/?search=chloral+hydrate+500mg%2F5ml&page=1>

^C Drug Safety Update June 2009, vol 2 issue 11: 3.

[Chloral hydrate \(Welldorm\) and Triclofos These medicines are not first-line options for insomnia.](#)

^D Commission on Human Medicines

^E [Neurology, Pain and Psychiatry EAG](#)

^F [Paediatric Medicines EAG](#)

疑われるか診断が確定している小児および青少年で、短期間投与によるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合のみでの使用に制限することを勧告した。今回の変更は、現行の診療実態を反映している。

Chloral hydrateおよびcloral betaineは、これらの非常に限定された状況を除き、小児および青少年での使用は推奨されないこと、また使用する場合は専門医の監督下でのみ行うべきであることを更に明確にするため、製品情報の改訂が進められている。

◇最大投与期間および他の注意事項

Chloral hydrateおよびcloral betaineの長期投与は、耐性、および依存・乱用のリスクとの関連がみられている。現在、製品情報では、すべての患者で最大投与期間を2週間と定めている。

治療コースの繰り返し施行は推奨されず、専門医による再評価後にのみ治療を再開することができる。長期投与後に中止する場合は、譫妄を避けるため、徐々に用量を減らすべきである。

適切な投与量やその他の安全性情報については、製品概要 (SPC)^Gや患者用情報リーフレット (PIL) を参照すること。

◇小児の鎮静を目的とした適応外使用

Chloral hydrateは、集中治療室で、また検査前投薬として、小児の鎮静に用いられていることはMHRAも認識している。代謝が未熟な乳児や新生児では半減期が長くなり、望ましくない副作用のリスクが高まる。現行の承認適応の範囲外となるこの患者集団において処方を検討する際には、このような要因とともに、安全性を実証するための長期的研究が実施されていないという事実を考慮する必要がある。

医薬品を適応外使用する場合や、未承認薬を投与する際には、処方者の責任に関するガイドライン^Hを参照すべきである。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.7 No.16 (2009/08/06) [Chloral hydrate [‘Welldorm’], [‘Triclofos’]: 適応を重度不眠症における補助療法に変更]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly7/16090806.pdf>

^G Summaries of Product Characteristics

^H “Good practice in prescribing and managing medicines and devices”

<https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/good-practice-in-prescribing-and-managing-medicines-and-devices>

薬剤情報

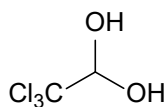
◎Chloral Hydrate〔抱水クロラール(JP), 催眠・鎮静薬〕国内:発売済 海外:発売済

※Chloral hydrateはATC分類による表記。

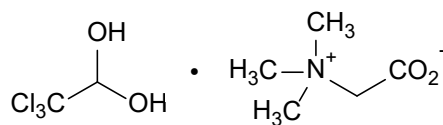
※国内での適応は, 理学検査時における鎮静・催眠, 静脈注射が困難なけいれん重積状態であり, 英国とは異なる。

◎Cloral Betaine〔催眠・鎮静薬, chloral hydrateの前駆物質〕海外:発売済

※旧名称のchloral betaineはUSAN, BAN表記。



Chloral Hydrate



Cloral Betaine

II. 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

Vol.19(2021) No.24(11/25)L01

●BNT162b2 ワクチン接種から 6 カ月後の抗体応答の変動 — 前向き縦断研究

[Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study](#)

Naaber P, Tserel L, Kangro K, et al.

【Lancet Reg Health Eur. 2021 Nov;10:100208】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

SARS-CoV-2 mRNAワクチンの高い有効性は証明されているが、免疫応答の持続期間、ならびに持続期間と年齢および副反応との関連についてのデータは限られている。

◇方法

122人のボランティアを対象に、BNT162b2ワクチンを2回接種した後、6カ月までの抗体およびメモリーT細胞応答を調べ、それらの結果と年齢および副反応との相関関係について検討した。

◇結果

2回目接種後、スパイクタンパク質に対する強固な抗体応答がみとめられた。しかしながら、ワクチン接種から12週間後および6カ月後には抗体レベルが低下し、時間経過とともに免疫応答が低下することが示された。2回目接種から6カ月後には、スパイク抗体のレベルは、ワクチン1回接種者やCOVID-19回復者のレベルと同等になった。2回目接種から1週間後の時点では、懸念される変異株(VOC)5種のSARS-CoV-2スパイクタンパク質に対するACE2受容体の結合が抗体によって効果的に阻害されたが、この効果は3カ月後には低下した。87%の人がスパイク特異的なメモリーT細胞応答を獲得したが、この応答は、免疫老化の指標であるCD8⁺ TEMRA細胞(最終分化T細胞)の割合が高い人では低かった。抗体応答は年齢と負の相関があり、ワクチン接種による副反応のトータルスコア^Aと正の相関があることがわかった。

◇解釈

mRNAワクチンは、接種後1週間でSARS-CoV-2および5種のVOCに対して強い抗体応答を誘導するが、その後減衰する。T細胞応答は、大半の人で検出可能であったものの、T細胞の免疫老化が進んでいる人では低かった。ワクチンへの反応の低下は、ブースターワクチン接種^{*1}のためのモニタリングが必要であることを示唆している。

^A 各患者で副反応を自己評価により1(日常生活に影響しない軽度の症状)～3(数日持続するかまたは欠勤を余儀なくされる症状)のスコアを付け、それを総計したもの

Vol.19 (2021) No.24 (11/25) L02

●イスラエルにおける BNT162b2 ワクチンブースター接種による COVID-19 に対する防御効果

[Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel](#)

Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al.

【N Engl J Med. 2021 Oct 7;385(15):1393-1400】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

2021年7月30日に、イスラエルにおいて、mRNAワクチンBNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社)の2回目接種を5カ月以上前に受けた人(60歳以上)を対象として、3回目(ブースター)接種*1が承認された。COVID-19(検査確定)の発生率および重症化率に対するブースター接種の効果に関するデータが求められている。

◇方法

イスラエル保健省のデータベースから、2021年7月30日～8月31日に、60歳以上で5カ月以上前にワクチン接種を完了した(BNT162b2の接種を2回受けた)1,137,804人に関するデータを抽出した。主要解析では、12日以上前にブースター接種を受けた人(ブースター接種群)と受けていない人(非ブースター接種群)との間で、COVID-19(検査確定)の発生率および重症化率を比較した。また、副次解析として、ブースター接種から4～6日後の発生率をブースター接種から12日以降の発生率と比較して評価した。すべての解析は、潜在的交絡因子を調整したポアソン回帰にて実施した。

◇結果

ブースター接種後12日以上経過した時点でのCOVID-19(検査確定)の発生率は、非接種群と比較してブースター接種群で低く[率比11.3;95%信頼区間(CI)[10.4～12.3]]、重症化率も低かった(率比19.5;95%CI[12.9～29.5])。副次解析においては、ワクチン接種から12日以降の発生率は、4～6日後と比較して低かった(率比5.4;95%CI[4.8～6.1])。

◇結論

60歳以上で、5カ月以上前にBNT162b2ワクチンを2回接種した参加者を対象とした本研究から、BNT162b2ワクチンのブースター(3回目)接種を受けた参加者では、COVID-19(検査確定)の発生率および重症化率が大幅に低いことが示された。

Vol.19 (2021) No.24 (11/25) L03

●健康な成人を対象とした SARS-CoV-2 変異株向け mRNA ワクチンブースター接種の安全性および免疫原性 — 中間解析結果

[Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis](#)

Choi A, Koch M, Wu K, et al.

【Nat Med. 2021 Nov;27(11):2025-2031】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

SARS-CoV-2について、中和抗体への感受性が低下した変異株〔懸念される変異株 (VOC) や注目すべき変異株 (VOI)〕が出現したことにより、ブースター接種^{*1}や変異株特異的ワクチンの評価への関心が高まっている。約6カ月前にプライマリーシリーズ^{*2}としてCOVID-19ワクチンmRNA-1273を2回接種した臨床試験参加者を対象に、mRNA-1273または変異株向けのmRNAワクチン(多価ワクチンであるmRNA-1273.211を含む)の単回ブースター接種の安全性および免疫原性を主要な目的として評価する第IIa相オープンラベル試験^Aを実施した。本試験は現在進行中であるため、この探索的中間解析には、4つのブースター群(各群n=20)の予備的な記述的要約統計量のみが含まれている。ブースター接種の直前には、野生型D614Gウイルスに対する中和抗体は、プライマリーシリーズ接種の1カ月後に測定された野生型D614Gに対する中和抗体価のピーク値と比較して減衰しており(p<0.0001)、またB.1.351(ベータ)、P.1(ガンマ)、B.1.617.2(デルタ)の各VOCに対する中和抗体価は低いかまたは検出不能であった。mRNA-1273によるブースター接種および変異株用改変ワクチンによるブースター接種は、いずれも安全で忍容性が良好であった。mRNA-1273を含むすべてのブースター接種は、野生型D614Gウイルスに対する中和抗体価を、プライマリーシリーズ接種の1カ月後に測定した野生型D614Gに対するピーク値と比較して数値的に上昇させ、mRNA-1273およびmRNA-1273.211については有意な上昇がみとめられた(p<0.0001)。さらに、いずれのブースターも、B.1.351、P.1、B.1.617.2を含む主要なVOCおよびVOIに対する中和抗体価を上昇させたが、これは野生型D614Gウイルスに対するプライマリーシリーズ接種後のピーク値と統計的に同等であり、一部のVOIに対してはそれより高い抗体価が示された。本試験は継続中である。

^A ClinicalTrials.gov登録番号NCT04405076

Vol.19 (2021) No.24 (11/25) L04

●BNT162b2 ワクチン 3 回目接種による SARS-CoV-2 の中和能(Editor へのレター)

[SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3 \(Correspondence\)](#)

Falsey AR, Frenck RW Jr, Walsh EE, et al.

【N Engl J Med. 2021 Oct 21;385(17):1627-1629】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

ワクチン承認以降, ウイルス変異株がオリジナル株に取って代わり, 現在は感染力の強いB.1.617.2 (デルタ) 変異株が主流となっている。重症化, 入院, 死亡に対するワクチンの有効性は依然として高いが, 免疫の低下とウイルスの多様化により, 3回目のワクチン接種*1が必要となる可能性が生じている。

そこで, 現在進行中の第II/III相ピボタル試験における第I相部分の参加者のうち, 米国の18~55歳の11人と65~85歳の12人に対し, 2回目接種から7.9~8.8カ月後に30 µgのBNT162b2の3回目接種を行った。3回目接種後の局所反応および全身性イベントは, 軽度から中等度のものが多く, 2回目接種後と同様であった。3回目接種後の1カ月間に, 自発報告による有害事象^Aはなかった。

野生型(USA-WA1/2020) SARS-CoV-2および組換えベータ変異株(野生型のスパイクタンパク質の遺伝子にデルタ株の変異を導入)に対する血清の50%中和抗体価を, 以前の論文で報告した方法で測定した。血清サンプルは初回接種前, 2回目接種から7日後および1カ月後, 3回目接種前, 3回目接種から7日後および1カ月後に採取した。これらのデータから, 4つの重要な結論が得られた。第一に, 2回目接種の7日後から3回目接種までの約8カ月間に, 第I相試験に参加したこのサブグループにおけるSARS-CoV-2中和幾何平均抗体価(GMT)は, ピボタル試験の第II/III相部分の参加者でみられたワクチン効果低下よりもはるかに急速に低下していた。第二に, 3回目接種から1カ月後までに, 野生型ウイルスに対する中和GMTは, 2回目接種から1カ月後のGMTの5倍以上(18歳~55歳), および7倍以上(65歳~85歳)に上昇した。第三に, 3回目接種後のベータ変異株に対するGMTの上昇率は, 野生型ウイルスに対するGMTの上昇率より大きく, 中和GMTは2回目接種後に比べて15倍以上(若年層), および20倍以上(高齢層)となり, 野生型ウイルスとベータ変異株に対する中和能の差が縮まった。第四に, 中和GMTは, 2回目接種の7日~1カ月後に減少したが, 3回目接種では7日~1カ月後に増加した。3回目接種後の幅広い中和能(複数の変異株に対する中和能)とGMTの上昇というパターンと同じパターンが, 野生型のスパイクタンパク質の遺伝子にデルタ株の変異を導入した組換えウイルスに対する中和GMTの測定でもみとめられた。3回目接種から1カ月後の中和GMTの幾何平均比(デルタ変異株/野生型)は, 若年層で0.85, 高齢層で0.92であった。

プライマリーシリーズ*2の2回接種から7~9カ月後に実施したBNT162b2のブースター接種の安全性および免疫原性の結果から, 3回目接種により防御期間を延長し, 防御範囲を更に拡大する可能性が示唆される。

^A unsolicited adverse event

参考情報

*1: ワクチン3回目接種

今回特集として取り上げている免疫機能が正常な人へのブースター接種と、免疫低下状態の人への追加接種は、いずれも3回目接種 (third dose) と呼ばれることがあるが、意味が異なるため注意が必要である。2021年10月4日付「ComirnatyとSpikevax: 追加接種およびブースター接種に関するEMAの推奨」には、以下のように記載されている。

<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>

“Comirnaty (BioNTech/Pfizer) およびSpikevax (Moderna) を、2回目接種から28日以降に、重度の免疫低下状態の人に追加接種 (extra dose) することができる。(中略)18歳以上に対しては2回目接種から6カ月以降にブースター接種 (booster dose) を検討してもよい。”

なお、追加接種をWHOおよび米国では“additional dose”, 欧州では“extra dose”と呼ぶ。

2021年10月4日付「ブースター接種に関する暫定声明」では、WHOは以下のように定義している。

“ブースター接種: プライマリーシリーズ (製品によってCOVID-19ワクチンを1回または2回接種) の接種完了者に対して、時間の経過とともに免疫や臨床上の防御効果はその集団において十分と判断されるレベルより低下した場合に行われる。ブースター接種の目的は、十分ではないと判断されたワクチンの有効性を回復させることである。

追加接種: 標準的なプライマリーシリーズ接種後の免疫応答率が十分ではないと判断された集団に対しては、プライマリーシリーズの延長として、追加接種が必要になることがある。プライマリーシリーズでの追加接種の目的は、疾患に対する十分な有効性を確保するために、免疫応答を最適化または強化することである。特に、免疫低下状態の人は、標準的なプライマリーシリーズ接種を受けても防御に十分な免疫応答が得られないことが多く、また、高齢者も標準的なプライマリーシリーズ接種への応答が低いことがある。”

<https://www.who.int/news/item/04-10-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination>

*2: プライマリーシリーズ接種

米国での製品表示の指示通り (ファイザー社/ビオンテック社ワクチン, モデルナ社ワクチンの場合は2回接種, ヤンセン社ワクチンの場合は1回接種) にワクチン接種スケジュールを終えることをプライマリーシリーズ完了 (completion of a primary series of the vaccine) と呼ぶ。免疫低下状態の人への3回目接種は、プライマリーシリーズ内の3回目接種 (a third primary series dose) の扱いである。2021年9月22日付でFDAはプライマリーシリーズ完了後6カ月以降の1回ブースター接種 (a single booster dose administered at least 6 months after completing the primary series) を承認している。

<https://www.fda.gov/media/150386/download>

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子