



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.25 (2021/12/09)

目次

I. 各国規制機関情報

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

- Dapagliflozin[‘Forxiga’]5 mg製剤:適応から1型糖尿病を除外 3

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2021
 - COVID-19ワクチン:心筋炎のシグナル 5

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

【変異株に対する免疫応答】

- SARS-CoV-2既感染者におけるBNT162b2ワクチン1回接種後のSARS-CoV-2変異株に対する中和反応(Editorへのレター)[N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2453-2454] 12
- SARS-CoV-2スパイクの新規変異に対するBNT162b2ワクチンにより誘導された中和能(Editorへのレター)[N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):472-474] 13
- 感染およびワクチン接種により誘導された中和抗体のSARS-CoV-2 B.1.617変異株に対する反応性(Editorへのレター)[N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):664-666] 14
- SARS-CoV-2変異株に対する防御効果の予測因子としての中和抗体価とブーストによる効果 — メタアナリシス[Lancet Microbe. 2021 Nov 15] 15

【フルオキシセチン, フルボキサミン】

- 抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬を処方されたCOVID-19患者の死亡リスク [JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2133090] 16

<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.25(12/09) R01

【 英MHRA 】

●Dapagliflozin[‘Forxiga’]5 mg製剤:適応から1型糖尿病を除外

Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus

Letters and medicine recalls sent to healthcare professionals in October 2021

通知日:2021/11/02

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/619374948fa8f5037ffaa083/20211102-uk-dhpc-forxiga-T1D-withdrawal.pdf>

(Web掲載日:2021/11/16)

◆AstraZeneca社からの医療従事者向け情報

EMAおよびMHRAの合意の下で、以下の情報を通知する。

◇要 旨

- 2021年10月25日付で、dapagliflozin 5 mgの1型糖尿病(T1DM)^Aでの使用の承認が取り消されるため、T1DM患者には使用すべきではない。これは、dapagliflozin 5 mgの適応からT1DMを除外するとしてAstraZeneca社の決定にもとづいている^B。
- T1DMを適応から除外したのは、T1DMを含め、いずれかの適応におけるdapagliflozinの安全性懸念のためではない。
- 糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)^Cは、dapagliflozinの既知の副作用である。Dapagliflozinの使用とT1DMに関する複数の研究において、DKAは「頻度が高い“common”」(患者100人あたり1人以上に発現する)副作用として報告された。
- T1DMの治療にdapagliflozinを使用する際、DKAのリスク低減のため医療従事者および患者向けの追加のリスク最小化策がとられてきたが、これは今後実施しない。
- T1DM患者に対するdapagliflozinの使用の中止は、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで行い、臨床的に実行可能な限り迅速に行わなければならない。
- Dapagliflozin治療の中止後、血糖値を頻回にモニターすることが推奨され、低血糖のリスクを最小限に抑えるため、インスリンの増量は慎重に行うべきである。

^A type 1 diabetes mellitus

^B 欧州では5 mg錠と10 mg錠が販売されているが、2019年に1型の適応が追加されたのは5 mgだけであった。
〔[AstraZeneca社プレスリリース\(2019/3/25\)](#)〕(訳注)

^C diabetic ketoacidosis

◇背景

Dapagliflozin 5 mgはこれまで、BMIが27 kg/m²以上のT1DM患者で、最適なインスリン療法を行ってもインスリン単独では血糖コントロールが不十分な場合の補助療法として用いられてきたが、今後は使用すべきではない。

AstraZeneca社は、dapagliflozinの適応からT1DMを除外する決定を行った。今回の承認事項変更は、dapagliflozin 5 mgおよび10 mgの他の適応には影響しない。Dapagliflozinは引き続き、2型糖尿病、駆出率低下を伴う症候性慢性心不全、および慢性腎臓病の成人患者の治療を適応として承認されている。

これまでdapagliflozin 5 mgをT1DMに使用する際には、DKAに対する特別な追加リスク最小化策(患者用警告カード^D、医療従事者向け手引^Eなど)が必要であった。Dapagliflozin 5 mgの適応が除外されたため、この追加リスク最小化策は今後行われない。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

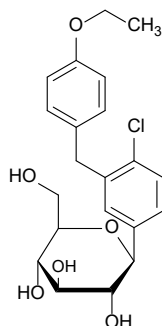
【豪TGA】[Vol.16 No.22\(2018/11/01\)](#) (SGLT2阻害薬:安全性に関する注意喚起—糖尿病性ケトアシドーシスと外科手術)の中で、T1DM(オーストラリアでは適応外)での使用においても糖尿病性ケトアシドーシスが報告されているとの記載がある。

【EU EMA】[Vol.14 No.10\(2016/05/19\)](#) (糖尿病治療用SGLT2阻害薬:ケトアシドーシスのリスク最小化に向けたPRACの勧告をEMAが採択)の中で、T1DM(EUでは適応外)での使用においても糖尿病性ケトアシドーシスが報告されているとの記載がある。

薬剤情報

◎Dapagliflozin [ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate, SGLT2阻害薬, 糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での適応は2型糖尿病, 1型糖尿病, 慢性心不全, 慢性腎臓病である。



^D patient alert card

^E Health Care professional Guide

Vol.19 (2021) No.25 (12/09) R02

【WHO】

●COVID-19ワクチン：心筋炎のシグナル

Signal: Myocarditis and the COVID-19 vaccines

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2021

通知日：2021/08/24

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344422/9789240034051-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、「有害事象と医薬品との間に存在する可能性のある因果関係について報告された情報であり、その因果関係がこれまで知られていなかったか、または報告数/内容が不十分であったもの」と定義している。通常、シグナルとして検出されるには、有害事象の重篤度や情報の質に依拠するが、2件以上の報告が必要である。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質を有することに留意することが重要である^A。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase^Bに収載された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cの参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告が2,700万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



◇要約

SARS-CoV-2に対するワクチンとして、ヒトでの使用が承認された初のmRNAベースワクチン(Pfizer-BioNTech製、およびModerna製)などがあり、その安全性の継続的評価が非常に重要である。いずれかのCOVID-19ワクチンの接種後に発現した心筋炎に関し、VigiBaseに収載された報告の評価が行われた。

^A WHOのシグナルの定義について詳しくは[こちら](#)を参照。(訳注)

^B 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収載したWHOのグローバルデータベース。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.27)を参照。
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-pharmaceuticals-newsletter---n-4-2021>

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

^D Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

2021年5月5日時点で、COVID-19ワクチン全体では「心筋炎 (myocarditis)」の基本語 (PT)^Eが報告された症例は214例あった。COVID-19ワクチン全体での報告数に統計的に有意な不均衡はみられなかったが、ワクチン製造業者で層別した場合、Moderna製およびPfizer-BioNTech製ワクチンでは、心筋炎の報告数の実測値が、期待値 (計算値) に比べ、統計的に有意に増加していた。214例について手動による臨床評価が行われ、141例が最終解析に組み入れられた。これらの症例は一般に重篤で (n=132, 94%)、心筋炎の疫学に従い、男性 (n=87, 62%) および若年成人が多く、95例 (67%) は18~44歳であった。心筋炎発症までの日数 (TTO)^Fの中央値は3日 (範囲: 0~34日) であった。2回目接種後の症例が多く (すべてmRNAワクチン)、2回目接種後の方が発症までの日数が短かった。COVID-19と心筋炎との関係も、天然痘ワクチン接種後の心筋炎と同様、提起されていた。ワクチンとの関連の機序は未だ明らかではないが、可能性として、ワクチンに用いられたスパイクタンパク質と心筋細胞との相互作用、ワクチンに対する炎症反応などが考えられる。

今回の症例集積からは心筋炎の発生率は推定できず、また各ワクチンの国による使用法の違いなど、結果に影響するような他の要因もある。しかしながら、入手可能なエビデンスによれば、mRNAワクチンと心筋炎の間には、さらなる調査を要するような潜在的関連が存在するようにみえる。

◇VigiBaseに収載された報告

WHOのグローバルデータベースであるVigiBaseに収載されたICSR^Gを用いて、COVID-19ワクチンと心筋炎がともに記載されている症例報告を調査した。2021年5月5日時点で、COVID-19ワクチンに関連したICSRは678,607例あり、そのうち214例では「心筋炎」のPTが記載されていた。不均衡分析の結果は有意ではなかった (実測値214例 vs. 期待値222例)。しかしながら、ワクチン製造業者で層別した場合、Pfizer-BioNTech製およびModerna製の不均衡分析では統計的に有意であった (表1)。また、Pfizer-BioNTech製およびModerna製のワクチンは報告数が最も多く、それぞれ105件、51件であった。

ICSRの臨床的レビューを手動で行ったところ、4例は重複例であり、さらに69例が予め規定した除外基準にもとづき除外された。組み入れられたICSR (n=141) のすべては、これまでの研究プロトコルにもとづき、調整後の診断確度 (diagnostic certainty) 基準^Hにより、心筋炎の「可能性がある (possible)」症例、「可能性が高い (probable)」症例、または「確定した (confirmed)」症例と判定された。

これらのICSRの多くは重篤例であり (n=132, 94%)、18~44歳 (n=95, 67%)、組み入れた141人全体での年齢の中央値: 34歳)、および男性 (n=87, 62%) で多くみられた。2回目接種後での発症

^E preferred term; 医薬品有害反応は、ICH国際医薬用語集 (MedDRA) のPT語で報告される。(訳注)

^F time-to-onset

^G individual case safety report (個別症例安全性報告)

^H 医師/心臓病専門医の報告/診断、心電図、トロポニン等の心機能バイオマーカー、心エコー図、生検、剖検などにもとづいて設定。

が多かった (n=57, 40%)。ただし、これはすべて mRNA ワクチン (Pfizer-BioNTech 製および Moderna 製) での症例であり、他のワクチンでは2回目接種後の症例はなかった。この結果は、ワクチン接種プログラムによって変わってくる。例えば AstraZeneca 製ワクチンは接種間隔が一般に長く、Janssen 製ワクチンは1回接種のみである。

また、2回目接種後 (中央値3日、範囲0～22日) の症例の方が、1回目接種後 (中央値4日、範囲0～34日) の症例に比べ、心筋炎発症までの日数 (TTO)¹ が短いようであった。診断確度カテゴリー別で比較した場合も同様の結果を示した。mRNA ワクチンでの TTO は全体的に他のワクチンに比べて短いようであった。中央値で、Pfizer-BioNTech 製は3日、Moderna 製は2日であったのに対し、AstraZeneca 製は4日、Janssen 製、Sinopharm 製、および Sinovac 製は6日であった。全症例で COVID-19 ワクチンが唯一の被疑薬であり、3回を超えて報告されていた併用薬はなかった。

2人の患者は心筋炎の既往があることを報告し、1人は心膜炎を過去に3回経験したことを報告していた。1人はワクチン接種後に、心筋炎とともに、皮膚筋炎の再燃もあったと報告していた。それ以外に、6人が自己免疫性疾患または炎症性疾患の既往があった。すなわち、シェーグレン症候群、尿細管間質性腎炎、クローン病、未診断のリウマチ性疾患 (疑い) を伴う橋本病の既往のある患者、未診断疾患の疑いのあった患者、および抗核抗体陽性のため多発性硬化症の疑いにより検査中の患者であった。3例は感染症検査で陽性 (COVID-19、ヒストプラズマ、およびマイコプラズマ) と報告されていた。16例 (11%) は、COVID-19 感染症の確定診断を受けたかまたは疑われた経験を報告しており、20例 (14%) は発症時に COVID-19 検査で陰性であった。18例 (13%) は他の原因に関する検査 (ウイルス、細菌、自己免疫、リウマチ) で陰性であり、さらに2例は他の原因に関する検査の待機中であった。数例で、colchicine、ibuprofen などの抗炎症薬による治療を報告していた。69例 (49%) は心筋炎から回復または軽快と報告されており、29例 (21%) は回復せず、4例 (2.8%) は致死転帰をたどり、41例 (29%) は転帰が不明であった。

◇文献および製品情報

心筋炎は当初、COVID-19 ワクチンに関する製品情報および文献の中で言及されていなかった⁶⁻¹³⁾。しかしながら、EMA のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)¹⁴⁾ は、Pfizer-BioNTech 製および Moderna 製両方のワクチンの製品情報について、心筋炎および心膜炎を非常にまれな副反応として記載して医療従事者およびこれらのワクチンの接種者に対して注意を喚起する警告を盛り込んで改訂するよう勧告した¹⁴⁾。FDA も同様に、これらのワクチンに関し、心筋炎および心膜炎に対する警告を追加した¹⁵⁾。文献においても、COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎に関する症例の報告数が増加している¹⁶⁻¹⁹⁾。また、天然痘ワクチン関連の心筋炎の症例も報告されており^{2,3)}、これは製品情報に有害事象として記載されている²⁰⁾。それより報告頻度は低いものの、インフルエンザワクチン接種後の心筋炎の症例も少数みられる²¹⁻²³⁾。

¹ time-to-onset

¹⁴ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

◇考察および結論

心筋炎は男性で多く、また一般に、基礎疾患のない若年層で発生頻度が高い^{24,25)}。今回の症例集積でも同様で、男性、若年層、健康状態が良好と推定される人(併用薬の報告がないため)での症例が多い。しかしながら、一部の報告プラットフォームでは、併用薬が十分記載できないものもあった。注目すべきことに、VigiBaseで患者の性別が記載されていた報告の61%は女性であり、COVID-19ワクチン関連の報告全体では、この割合が74%に上昇していた。

心筋炎の正確な病態生理は未だ十分解明されていないが、3段階の病期をたどることが示唆されている。ステージ1(数日間継続)では、病原体が心筋細胞に侵入し、細胞を損傷して自然免疫応答を引き起こす。ステージ2では、主として獲得免疫応答が起こり、ステージ3で、患者は回復するか、または持続性の心筋症を発症する²⁶⁾。炎症は細胞損傷により直接起こることもあり、また免疫応答によって引き起こされることもある²⁶⁾。

COVID-19に関しては、スパイクタンパク質とアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)^K(心筋細胞内で幅広く発現)との相互作用による、直接的な細胞侵入により心筋炎が起こり得るという仮説が提唱されている^{1,27,28)}。しかしながら、COVID-19関連心筋炎の症例では、心筋細胞からSARS-CoV-2は検出されず、残りの心筋部分のみから検出されているため、細胞損傷はCOVID-19に対する全身性の炎症反応(その一部はTh1活性化)によるものと考えられた^{29,30)}。天然痘ワクチン関連の心筋炎の研究、ならびにPfizer-BioNTech製ワクチン接種後の心筋炎の症例報告³¹⁾では、サイトカイン関連炎症が機序として提唱されている。いずれの機序も未だ実証されていないが、COVID-19ワクチンに関しては妥当性があると考えられる。というのは、COVID-19ワクチンはウイルスのスパイクタンパク質をベースとしており、強力なTh1応答を誘導するからである³²⁻³⁴⁾。

心筋炎の発生率は10万人・年あたり10~20人と推定されている(不顕性症例もあるため、過小評価の可能性が高い²⁵⁾)。また、COVID-19関連心筋炎を発症した患者が急増している¹⁾。COVID-19パンデミックにより受診行動も変化したため、現在のバックグラウンド発生率を推定することは難しい。自発報告には、COVID-19ワクチン接種後の心筋炎の発生率を推定できないという限界がある。ワクチン関連心筋炎に関するこれまでの研究から、受動的サーベイランスによるワクチン接種後心筋炎症例のモニタリングは大幅に過小評価されていることが示唆される³⁾。

症例数はPfizer-BioNTech製ワクチンおよびModerna製ワクチンで最も多く、COVID-19ワクチンのうち、この2種のみが報告数に統計的に有意な不均衡がみられている。このことから、この2種のワクチンとの関連の可能性が強く示されるが、確定的ではない。注目すべきことに、2回目接種後の報告があるのはこの2種のワクチンのみであり、TTOは2回目接種後の方が短い。このことから、用量反応関係が存在する可能性が示唆される。ただし、ワクチン接種スケジュールの違いや、おそらく国によるワクチン使用法の違いも、結果に影響を及ぼす。さまざまなワクチン接種プログラムで異なるワクチンが使用されていることから、報告パターンも異なってくる可能性がある。国によって不

^K angiotensin-converting enzyme 2

均衡の度合いが異なるため、ワクチン製造業者で層別した場合であっても、報告の地理的分布についてさらに調査する必要がある。

結論として、本症例集積では、COVID-19ワクチン接種後に重篤な有害事象が起こる可能性のあることが強く示されている。Pfizer-BioNTech製とModerna製という2つのmRNAワクチンでは、報告数が不均衡に高いこと、および用量反応関係が存在する可能性のあることから、この関連がより明確である。妥当性のある機序、および時間的關係も存在し、同様の反応がCOVID-19罹患中、および天然痘ワクチン接種後にもみられている。本症例集積はmRNAワクチンによる心筋炎の因果関係を証明するものではないが、長期的な追跡調査を要する分野であることを強く示している。

表1:心筋炎症例数の実測値および期待値(ワクチン製造業者別, VigiBase, 2021年5月5日)

ワクチン製造業者	全報告数 (n=687,607) (%)	心筋炎症例数の 実測値	心筋炎症例数の 期待値
Moderna	62,782 (9.1)	51	17*
Pfizer-BioNTech	249,769 (36)	106	83*
Janssen	26,965 (3.9)	7	9
AstraZeneca	317,638 (46)	47	106
Sinopharm	3,627 (0.5)	1	1
Sinovac	12,436 (1.8)	1	4

* 統計的に有意であったもの。

注) 接種されたCOVID-19ワクチンの詳細が不明であった1例は表に含まれていない。

[執筆者: Joseph Mitchell, MBBS; Qun-Ying Yue, MD]

文献および関連資料(抜粋)

- 1) Abdelnabi M, Eshak N, Saleh Y, Almaghraby A. Coronavirus Disease 2019 Myocarditis: Insights into Pathophysiology and Management. *Eur Cardiol Rev.* 2020;15.
- 6) Food and Drug Administration. Fact Sheet For Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers): Emergency Use Authorization (EUA) Of The Janssen COVID-19 Vaccine To Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/media/146304/download> FDA; 2021. Accessed: 19/03/2021
- 7) Food and Drug Administration. Fact Sheet For Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers): Emergency Use Authorization (EUA) Of The Moderna COVID-19 Vaccine To Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/media/144637/download> FDA; 2020. Accessed: 22/02/2021
- 8) Food and Drug Administration. Fact Sheet For Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers): Emergency Use Authorization (EUA) Of The Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine To Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/media/144413/download> FDA; 2021. Accessed: 19/02/2021
- 9) European Medicines Agency. Comirnaty: EPAR - Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf EMA; 2020. Accessed: 19/02/2021
- 10) Europeans Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Moderna: EPAR - Product Information. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-pro>

- [duct-information_en.pdf](#) EMA; 2021. Accessed: 22/02/2021
- 11) European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: EPAR - Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf 2021. Accessed: 08/03/2021
 - 12) Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. (1474-4457 (Electronic)).
 - 13) The Government of Hong Kong Special Administrative Region. COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated. https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/CoronaVac_ENG_PI_detailed.pdf Accessed: 11/05/202135.
 - 14) European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 July 2021 [Internet]. 2021 . Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021> Accessed: 14/07/2021
 - 15) FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: June 25, 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021> Accessed: 14/07/2021
 - 16) García JB, Ortega PP, Antonio Bonilla Fernández J, León AC, Burgos LR, Dorta EC. Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2021;10.1016/j.recesp.2021.03.009.
 - 17) Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, Atkins M, Bakhshi H, Chaudhri S, et al. Myocarditis Temporally Associated with COVID-19 Vaccination. *Circulation.* 2021 Jun 16;
 - 18) Muthukumar A, Narasimhan M, Li Q-Z, Mahimainathan L, Hitto I, Fuda F, et al. In Depth Evaluation of a Case of Presumed Myocarditis Following the Second Dose of COVID-19 mRNA Vaccine. *Circulation.* 2021 Jun 16;
 - 19) Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L, et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine.* 2021 May 28;
 - 20) Food and Drug Administration. Medication Guide Smallpox (Vaccinia) Vaccine, Live ACAM2000®. <https://www.fda.gov/media/75800/download> FDA; Accessed: 11/05/2021

※すべての文献および関連資料は下記原文のp.22～24を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330444/WPN-2019-06-eng.pdf?ua=1>

薬剤情報

◎Coronavirus Modified Uridine RNA Vaccine (SARS-Cov-2) [コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(SARS-CoV-2), SARS-CoV-2感染症予防ワクチン, 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 (2020/12/18), 欧州: 条件付き承認(2021/1/6), 英国: 条件付き承認(2021/1/8) }

※mRNA-1273は開発コード。販売名は, COVID-19 vaccine Moderna Intramuscular Injection (COVID-19ワクチンモデルナ筋注) (国内), Moderna COVID-19 Vaccine (米国), Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) (欧州)。有効成分名は, elasomeran (INN)。

◎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), 条件付き承認(2021/1/1) }, { 米国: EUA (2020/12/11), 承認(2021/8/23) }, 欧州: 条件付き承認(2020/12/21)]

- ※BNT162b2は開発コード。販売名は、COMIRNATY intramuscular injection(コミナティ筋注)(国内)、Comirnaty(米国, 欧州)。有効成分名は、tozinameran(トジナメラン)(INN, JAN)。
- ◎COVID-19 vaccine (Ad26.COVS-S [recombinant])[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(2021/5/24現在) 海外:承認済[{米国:EUA(2021/2/27), 承認(2021/10/20)}, 欧州:条件付き承認(2021/3/11), 英国:条件付き承認(2021/5/28)]
- ※JNJ-78436735は開発コード。
- ◎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]国内:特例承認済(2021/5/21) 海外:承認済[{英国:一時使用許可(2020/12/30), 条件付き承認(2021/6/24)}, 欧州:条件付き承認(2021/1/29), WHO:EUL(2021/2/15)]
- ※AZD1222は開発コード。販売名は、Vaxzevria Intramuscular Injection(バキスゼブリア筋注)(国内)、Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)(欧州)。
- ◎Inactivated COVID-19 Vaccine (Vero Cell)[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:EUL(2021/5/7)
- ※BBIBP-CorVは開発コード。
- ◎COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated[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:EUL(2021/6/1)
- ※CoronaVacは販売名。

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.25(12/09)L01

- SARS-CoV-2既感染者におけるBNT162b2ワクチン1回接種後のSARS-CoV-2変異株に対する中和反応(Editorへのレター)

[Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2 \(Correspondence\)](#)

Lustig Y, Nemet I, Kliker L, et al.

[N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2453-2454]-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

SARS-CoV-2の感染歴がある医療従事者6人の血清18検体について、オリジナル株(B.1亜系統)および変異株(B.1.1.7^A, B.1.351^B, P.1^C)の各臨床分離株を用いたマイクロ中和アッセイを実施した。血清の採取は、自然感染から1~12週間後(1回目)、ワクチン接種直前(2回目)、ワクチン接種から1~2週間後(3回目)の3つの時点で行った。6人の医療従事者はいずれも女性(32~67歳)で、診断時に行われたSARS-CoV-2の塩基配列の決定により、オリジナル株(B.1亜系統)に感染していた。1回目の採取で得られた検体は、オリジナル株、B.1.1.7変異株、P.1変異株に対して中和活性を持ち、幾何平均抗体価はそれぞれ456、256、71であったが、B.1.351変異株に対しては、ほとんど、あるいはまったく中和活性を持たず、幾何平均抗体価は8であった。2回目採取では、オリジナル株、B.1.1.7変異株、P.1変異株、B.1.351変異株に対して、幾何平均抗体価はそれぞれ81、40、36、7であった。注目すべきことに、3回目採取での幾何平均抗体価は、オリジナル株、B.1.1.7変異株、P.1変異株、B.1.351変異株のそれぞれに対し9195、8192、2896、1625であり、ワクチン接種後の抗体価は、接種直前の抗体価の114、203、81、228倍であった。

今回の小規模なコホート研究では、1回のワクチン接種で、アッセイを行ったすべての変異株に対する中和活性が大幅に上昇し、また各変異株に対する血清の抗体価は、被験者間で同程度であった。既感染者であっても変異株に対する抗体応答の増強という追加のベネフィットがあったことから、ワクチン接種の重要性が強く示唆される。

A アルファ株
B ベータ株
C ガンマ株

Vol.19 (2021) No.25 (12/09) L02

●SARS-CoV-2 スパイクの新規変異に対する BNT162b2 ワクチンにより誘導された中和能(Editor へのレター)

[BNT162b2-Elicited Neutralization against New SARS-CoV-2 Spike Variants \(Correspondence\)](#)

Liu Y, Liu J, Xia H, et al.

【N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):472-474】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

最近出現した変異株が、BNT162b2ワクチンにより誘導された中和抗体への感受性を有しているか否かを調べるため、USA-WA1/2020 (2020年1月に臨床分離された)に変異ウイルスのスパイク(S)遺伝子全長を導入し、3種の組換えウイルスを作製した。1種類目はB.1.429^AのS遺伝子組換え体(B.1.429のスパイク; S13I, W152C, L452R, D614G), 2種類目はB.1.526^BのS遺伝子組換え体(B.1.526のスパイク; L5F, T95I, D253G, E484K, D614G, A701V), 3種類目はB.1.1.7^CのS遺伝子(+E484K置換)組換え体(B.1.1.7のスパイク+E484K; Δ69-70, Δ145, E484K, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H)であった。

すべての組換えウイルスについて、BNT162b2 30 μgの2回目接種(1回目の接種から3週間後)の2週間後または4週間後に15人から採取した20検体のヒト血清サンプルを用いて、50%プラーク減少中和試験により分析した。すべての血清検体は、USA-WA1/2020ウイルスおよび変異型ウイルスを1:80以上の抗体価で中和した。USA-WA1/2020ウイルス、B.1.429のスパイク組換え体、B.1.526のスパイク組換え体、B.1.1.7のスパイク+E484K組換え体に対する幾何平均中和抗体価は、それぞれ520, 394, 469, 597であった。したがって、USA-WA1/2020ウイルスに対する中和活性と比較して、B.1.1.7のスパイク(+E484K)組換え体とB.1.526のスパイク組換え体に対する中和活性はほぼ同等であり、B.1.429のスパイク組換え体に対する中和活性はわずかに低かったが、これは選択圧を高めると思われるL452R変異の影響を反映していると考えられる。この結果から、以前に報告されたB.1.1.7スパイクに対する中和活性と比較して、B.1.351系統^DとB.1.526系統にもみられるE484K変異の付加は、中和活性をほとんど低下させないことが示唆される。

A イプシロン株
B イオタ株
C アルファ株
D ベータ株

Vol.19 (2021) No.25 (12/09) L03

- 感染およびワクチン接種により誘導された中和抗体のSARS-CoV-2 B.1.617変異株に対する反応性(Editorへのレター)

[Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants \(Correspondence\)](#)

Edara VV, Pinsky BA, Suthar MS, et al.

【N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):664-666】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

インドにおけるSARS-CoV-2の感染第2波は、変異株の出現を引き起こしている。B.1.617.1変異株^AおよびB.1.617.2変異株^Bは、インドで最初に確認され、急速に世界の数カ国に広がっている。これらの変異株は、強力な中和抗体が認識する抗原部位であるスパイクタンパク質に変異を有する。本研究では、既感染者およびワクチン接種者から採取した血清を用いて、SARS-CoV-2変異株に対する中和活性を生ウイルスアッセイで評価した。

Vero E6細胞株(TMPRSS2を発現するように改変された細胞株)を用いて*in vitro*の生ウイルスフォーカス減少法による中和試験(FRNT₅₀)^Cを行い、COVID-19から回復した24人(発症から31～91日後に採取)、mRNA-1273 (Moderna社)ワクチンを接種した15人(2回目接種から35～51日後に採取)、およびBNT162b2 (Pfizer-BioNTech社)ワクチンを接種した10人(2回目接種から7～27日後に採取)の血清検体で、WA1/2020に対する中和抗体応答を比較した。

既感染者およびワクチン接種者から採取したすべての血清検体で、B.1.617.1およびB.1.617.2の両変異株に対する中和活性がWA1/2020に比べて低下していた。回復期の血清検体では、B.1.617.1に対するFRNT₅₀の幾何平均抗体価(GMT)が79[95%信頼区間(CI)[49～128]]であったのに対し、WA1/2020に対するFRNT₅₀のGMTは514(95%CI[358～740])であった(5検体ではB.1.617.1変異株に対する活性は検出不能であった)。また、B.1.617.2に対するGMTは207(95%CI[135～319])であったのに対し、WA1/2020に対しては504(95%CI[358～709])であった(1検体ではB.1.617.2変異株に対する活性は検出不能であった)。mRNA-1273検体では、B.1.617.1に対するGMTは190(95%CI[131～274])であったが、WA1/2020に対しては1332(95%CI[905～1958])であった。また、B.1.617.2に対するGMTは350(95%CI[229～535])であったが、WA1/2020に対しては、1062(95%CI[773～1460])であった。BNT162b2ワクチン接種者の血清検体では、B.1.617.1に対するGMTは164(95%CI[104～258])であったが、WA1/2020に対しては1176(95%CI[759～1824])であった。また、B.1.617.2に対するGMTは235(95%CI[164～338])であったが、WA1/2020に対しては776(95%CI[571～1056])であった。3つの検体グループにおいて、B.1.617.1とB.1.617.2の変異株に対するGMTは、WA1/2020株に対するGMTより有意に低かった。

A カッパ株

B デルタ株

C インブットしたウイルスの50%を中和する血清の希釈倍率の逆数

この結果から、COVID-19の既感染者およびワクチン接種者の血清による中和への感受性は、WA1/2020変異株と比較して、B.1.617.1変異株では6.8分の1、B.1.617.2変異株では2.9分の1と低下していた。この結果にもかかわらず、大半の回復者血清[B.1.617.1に対して79%(19/24検体)、B.1.617.2に対して96%(23/24検体)]、およびワクチン接種者のすべての血清検体は、感染後3カ月またはワクチンの2回目接種後3カ月には、両変異株に対して検出限界以上の中和活性を有していた。したがって、mRNAワクチンによって付与された防御免疫は、B.1.617.1およびB.1.617.2変異株に対しても維持される可能性が高い。

Vol.19 (2021) No.25 (12/09) L04

- SARS-CoV-2変異株に対する防御効果の予測因子としての中和抗体価とブーストによる効果 — メタアナリシス

[Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis](#)

Cromer D, M Steain M, Reynaldi A, et al.

【Lancet Microbe. 2021 Nov 15】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

SARS-CoV-2について、現行のワクチンが誘導した血清による中和を部分的に回避するVOC(懸念される変異株)がいくつか特定されている。また、SARS-CoV-2変異株の症候性感染に対するワクチンの防御効果が低下していることを示す研究結果もある。本研究では、SARS-CoV-2変異株感染に対するワクチンの防御効果について、*in-vitro*中和抗体価による予測が依然として可能かどうかを検討した。

◇方法

今回のメタアナリシスでは、SARS-CoV-2の既存のVOCに対する中和能の喪失について調べるため、*in-vitro*中和と臨床的防御能に関する24の研究で公表されたデータを解析した。この解析結果を、*in-vitro*中和と防御能とを関連付ける我々の既存の統計モデル^A(祖先ウイルス感染のデータをパラメータ化したもの)に統合し、SARS-CoV-2変異株に対するワクチンの有効性を推定した。また、ワクチン反応のブーストに関するデータを解析し、このモデルを用いて、ワクチンのブースター接種がSARS-CoV-2変異株への防御効果に及ぼす影響を予測した。

^A NIHS医薬品安全性情報Vol.19 No.15 (2021/07/21)「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」参照。<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly19/15210721.pdf>

◇結果

SARS-CoV-2の祖先ウイルスに対する中和活性は、VOCに対する中和能を高度に予測した。祖先ウイルスと比較した各変異株に対する中和抗体価の低下には、ワクチンの違いによる有意差はみとめられなかった[アルファ(1.6分の1)、ベータ(8.8分の1)、ガンマ(3.5分の1)、デルタ(3.9分の1)]。中和能は、SARS-CoV-2のVOCによる症候性感染に対する防御効果と強い相関関係($r_s=0.81$, $p=0.0005$)を維持しており、VOCに対する中和能の低下を考慮すれば、既存のモデルはVOCに対するワクチンの有効性を依然として予測していた。変異株に対するワクチンの有効性を経時的に予測するモデリングにより、一部のワクチンでは、接種後1年以内に症候性感染に対する防御効果が50%未満に低下する可能性が示唆された。感染歴のある人へ既存のワクチン(祖先ウイルスを標的とする)を接種した場合、感染歴のない人にプライマリーシリーズのみ接種した場合よりも、VOCによる感染に対してより高いレベルの防御効果をもたらすと予測される。

◇考察

*in-vitro*中和は依然としてSARS-CoV-2変異株に対する防御効果と相関関係を示し、免疫の減衰の影響をモデリングすると、ワクチン接種後における変異株に対する防御効果の喪失が予測される。しかしながら、現行のワクチンを用いたブースター接種によって、SARS-CoV-2変異株に対する中和能をプライマリーシリーズのワクチン接種後よりも強化できるはずであり、少なくとも中期的には、現在のSARS-CoV-2 VOCによる感染症の重症化に対して強力な防御効果をもたらすと予測される。

Vol.19(2021) No.25(12/09) L05

●抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬を処方されたCOVID-19患者の死亡リスク

[Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants](#)

Oskotsky T, Marić I, Tang A, et al.

【JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2133090】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

抗うつ薬の使用は、COVID-19の重症化への関与が示唆されているいくつかの炎症性サイトカインのレベル低下に関連する可能性がある。最近の研究で、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、特にフルオキセチン塩酸塩とフルボキサミンマレイン酸塩の使用とCOVID-19患者の死亡率低下との関連が報告されているが、これらの研究は小規模であったために検出力が限られていた。本研究では、電子医療記録(EHR)の解析により、COVID-19患者の転帰とSSRIとの関連について検討した。

◇方 法

◇研究デザイン, セッティング, および参加者

今回の後ろ向きコホート研究では, 人口統計学的特性, 併存疾患, および適応症による傾向スコアマッチングを使用し, 2020年1月~9月にCOVID-19と診断され, 米国内の87の医療機関で8カ月間の長期追跡調査を受けた83,584人の多様な集団から成る大規模EHRデータベース内で, SSRI治療を受けた患者とそれとマッチングさせたSSRI治療を受けていない対照患者を比較した。

◇曝 露

選択的セロトニン再取り込み阻害薬。特に(1)フルオキセチン, (2)フルオキセチンまたはフルボキサミン, (3)その他のSSRI(フルオキセチン, フルボキサミン以外)。

◇主要アウトカムおよび評価指標

死亡。

◇結 果

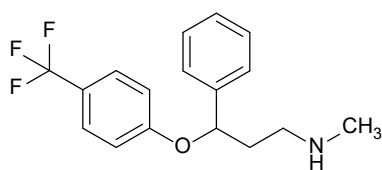
規定期間内にSSRIが処方されたCOVID-19成人患者が合計3,401人〔女性2,033人(59.8%), 平均年齢63.8(±18.1 SD)歳〕特定され, このうち, フルオキセチンのみ投与された患者は470人〔女性280人(59.6%), 平均年齢58.5(±18.1 SD)歳〕, フルオキセチンまたはフルボキサミンを投与された患者は481人〔女性285人(59.3%), 平均年齢58.7(±18.0 SD)歳〕, 他のSSRIを投与された患者は2,898人〔女性1,733人(59.8%), 平均年齢64.7(±18.0 SD)歳〕であった。マッチングされたSSRI非投与の対照患者と比較して, いずれかのSSRIを処方された患者では, 死亡の相対リスク(RR)が低下し〔3,401人中497人(14.6%) vs. 6,802人中1,130人(16.6%), RR 0.92;95%信頼区間(CI) [0.85~0.99], 調整済み $p=0.03$ 〕。フルオキセチン群では470人中46人(9.8%) vs. 7,050人中937人(13.3%)〔RR 0.72;95%CI[0.54~0.97], 調整済み $p=0.03$ 〕で低下, フルオキセチンまたはフルボキサミン群では481人中48人(10.0%) vs. 7,215人中956人(13.3%)〔RR 0.74;95%CI[0.55~0.99], 調整済み $p=0.04$ 〕で低下した。フルオキセチン, フルボキサミン以外のSSRIの投与と死亡リスクとの関連は, 統計的に有意ではなかった〔2,898人中447人(15.4%) vs. 8,694人中1,474人(17.0%), RR 0.92;95%CI[0.84~1.00], 調整済み $p=0.06$ 〕。

◇結 論

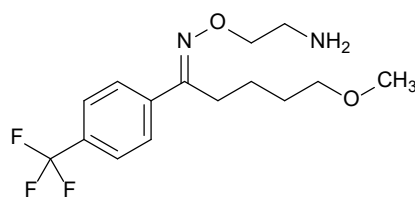
これらの結果は, SSRIがCOVID-19の重症化の低減(死亡率のRRの低下に反映)と関連する可能性を示すエビデンスを裏付けるものである。SSRI全般, あるいは特にフルオキセチンとフルボキサミンのCOVID-19重症化にもたらす効果を明らかにするには, さらなる研究と無作為化臨床試験が必要である。

薬剤情報

- ◎Fluoxetine [フルオキセチン塩酸塩, Fluoxetine Hydrochloride, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI), 抗うつ薬] 国内: 開発中止 海外: 発売済
- ◎Fluvoxamine [フルボキサミンマレイン酸塩, Fluvoxamine Maleate (JP), 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI), 抗うつ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



Fluoxetine



Fluvoxamine

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子