



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.01(2022/01/06)

目 次

I. 各国規制機関情報

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 42 No.4
 - Chloramphenicol点眼液に関する小児への推奨事項 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

- 抗ウイルス治療の 2 種のターゲットおよびそれに結合する COVID-19 治療薬(ニュース)
[Nat Rev Drug Discov. 2021 Dec 2] 5
- SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの接種間隔延長と免疫原性(リサーチレター)
[JAMA. 2021 Dec 3;e2121921] 8
- プライマリーシリーズとして mRNA ワクチン, ウイルスベクターワクチン, タンパク質/アジュバン
トワクチンによる異種混合 COVID-19 ワクチン接種を行った場合の免疫原性, 安全性, および
反応原性(英国 Com-COV2 試験) — 第 II 相単盲検無作為化非劣性試験
[Lancet. 2021 Dec 6;S0140-6736(21)02718-5] 11

<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。

[‘〇〇〇’]の〇〇〇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.20(2022) No.01(01/06) R01

【 NZ MEDSAFE 】

•Chloramphenicol 点眼液に関する小児への推奨事項

Paediatric recommendations for chloramphenicol eye drops

Prescriber Update Vol.42 No.4

通知日:2021/12/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2021/Paediatric-recommendations-for-chloramphenicol-eye-drops.html>

https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol_42-No_4-Dec-2021.pdf

Chloramphenicol点眼液のデータシートに記載の小児への推奨用量の改訂作業が行われており、2歳未満の小児への推奨用量が盛り込まれる。しかしながら、今回改訂の推奨用量は、従来の使用実態を反映したものである。

◇重要なメッセージ

- 2歳未満の小児にchloramphenicol点眼液を処方する場合、推奨用量は患部(眼)に1回1滴を1日4回、5日間とする。
- 小児へのこの推奨用量は、ホウ素への曝露が、生殖毒性が懸念される閾値を下回るよう設定されていることに関連している。動物実験では、ホウ素への曝露が生殖毒性と関連する可能性があることが示されているが、ヒトにも当てはまるかは不明確である。
- ホウ酸およびホウ酸塩は、chloramphenicol点眼液をはじめとする一部の点眼液に含まれるホウ素含有添加物である。



◇ホウ酸およびホウ酸塩

ホウ酸およびホウ酸塩は、主に点眼液のpH緩衝剤や抗菌防腐剤として使用される添加物である。これらの添加物にはホウ素が含まれている。ホウ素への曝露が生殖毒性と関連する可能性があることが懸念されている¹⁾。

◇医療従事者への助言

眼の感染症は乳幼児ではよくみられ、眼の合併症を防ぐために迅速な治療が必要である。Chloramphenicolの点眼液と眼軟膏は、小児の表在性眼感染症の第一選択薬である²⁾。

2歳未満の小児への推奨用法・用量は、患部に1回1滴、1日4回、5日間である³⁾。この用量は、ホウ素への曝露が、生殖毒性が懸念される閾値を下回るよう設定されていることに関連している。欧洲では、2歳未満の小児に使用する場合、警戒が必要な安全性閾値は「1日あたり1 mgのホウ素」

となっている¹⁾。Chloramphenicol眼軟膏^Aは、ホウ酸およびホウ酸塩を含有せず、点眼液による治療の代替薬または併用薬である³⁾。

◇ニュージーランドでの規制措置

医薬品有害反応委員会(MARC)^Bは、2021年6月10日の第186回会議^Cで、ホウ素含有添加物の生殖毒性のリスクについて議論した⁴⁾。

MARCは、動物実験に限られたデータでは、高用量のホウ酸で精子のパラメータへの影響や出生体重の減少などの毒性が示されていることに注目した¹⁾。MARCは、動物データがヒトに当てはまるかは不明確であると判断した。ヒトでの試験で生殖毒性は示されていないが、それらは、このリスクの可能性を除外できるほど十分に頑健な試験ではなかった。

Chloramphenicol点眼製品には、1日最大用量に1 mgを超えるホウ素が含まれている場合がある。MARCは、chloramphenicol点眼製品のデータシート^Dに、2歳未満の小児への従来の投与レジメン〔患部(眼)に1回1滴、1日4回、5日間〕を反映させるよう勧告した。この小児用量は、ホウ素への曝露が、生殖毒性が懸念される閾値を下回るよう設定されていることに関連している。

◇国際的な規制措置

欧州医薬品庁(EMA)^Eは、2017年にホウ酸とホウ酸塩の生殖毒性についてレビューした。EMAは、ホウ素含有量が一定の閾値を超える医薬品について、ホウ素と生殖能力に関する懸念を消費者に警告するよう求めている¹⁾。

2021年7月、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)は、ホウ酸およびホウ酸塩を含有するchloramphenicol点眼液を2歳未満の小児に使用した場合の生殖毒性のリスクについてレビューした。MHRAは、この年齢層ではchloramphenicol点眼液のベネフィットがリスクを上回ると結論した⁵⁾。

文献および関連資料

- 1) European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. 2017. Boric acid and borate used as excipients (EMA/CHMP/765436/2012) 9 October 2017. URL: ema.europa.eu/en/boric-acid-borates (accessed 15 October 2021).
- 2) New Zealand Formulary for Children (NZFC). 2021. NZFC v112: *Anti-infective eye preparations* 1 October 2021. URL: nzfchildren.org.nz/nzfc_5783 (accessed 15 October 2021).
- 3) Pharmacy Retailing (NZ) Limited Trading as Healthcare Logistics. 2021. *Chlorsig New Zealand Data Sheet* 5 October 2021.

^A 日本国内ではヒト用のchloramphenicol眼軟膏は発売されていない(訳注)

^B Medicines Adverse Reactions Committee

^C MARCに提出された報告書は以下を参照。Medicines Adverse Reactions Committee: 10 June 2021 '[Boron-containing excipients and fertility concerns](#)'

^D ニュージーランドの医薬品のデータシートは[Data Sheets and Consumer Medicine Information](#)で検索することができる。(訳注)

^E European Medicines Agency

URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/Chlorsigeyedropeyeoint.pdf (accessed 15 October 2021).

- 4) Medsafe. 2021. Minutes of the 186th Medicines Adverse Reactions Committee Meeting. URL: medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes186.htm (accessed 18 October 2021).
- 5) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2021. Chloramphenicol eye drops containing borax or boric acid buffers: Use in children younger than 2 years. *Drug Safety Update* 14(12): 1. URL: gov.uk/drug-safety-update/chloramphenicol-eye-drops-containing-borax-or-boric-acid-buffers-use-in-children-younger-than-2-years (accessed 15 October 2021).

薬剤情報

◎Chloramphenicol[クロラムフェニコール(JP), クロラムフェニコール系抗菌薬, 眼科用薬]国内: 発売済 海外: 発売済

※日本のchloramphenicol点眼液にも添加物(緩衝剤)としてホウ酸, ホウ砂が使われている。

◎Boric Acid [ホウ酸(JP), 結膜囊の洗浄・消毒, 眼科用薬]国内: 発売済 海外: 発売済

※ATCコードによる表記, 2%以下の濃度で用いる。医薬品添加物辞典収載成分。

◎Sodium Borate[ホウ砂(JP), 結膜囊の洗浄・消毒, 眼科用薬]国内: 発売済 海外: 発売済

※ATCコードによる表記, 1%以下の濃度で用いる。医薬品添加物辞典収載成分, 別名: ホウ酸ナトリウム, borax。

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.20(2022) No.01(01/06) L01

•抗ウイルス治療の2種のターゲットおよびそれらに結合するCOVID-19治療薬(ニュース)

[A tale of two antiviral targets — and the COVID-19 drugs that bind them \(News\)](#)

Cully M

【Nat Rev Drug Discov. 2021 Dec 2】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

米FDAはCOVID-19の最初の経口抗ウイルス薬として、ファイザー社の[‘Paxlovid’] (nirmatrelvir/ritonavir) およびメルク社のmolnupiravirのEUA(緊急使用許可)を審査中である^A。



COVID-19がもたらしている数々の問題のため、医薬品開発がかつてないスピードで進められている。ワクチンとオーダーメイド抗体がCOVID-19治療の現場で最初に用いられたのは、SARS-CoV-2の塩基配列が発表されてからわずか11カ月足らずのことであった。低分子化合物の開発も、通常は8~10年かかるところ、異例の速さで進められている。

非入院患者にも使用できる経口抗ウイルス薬の登場が、感染症専門医らの期待を集めている。

経口抗ウイルス薬は、耐性の原因となるウイルス変異の影響を受けにくい。抗体は、変異の起こりやすいスペイクタンパク質を標的としているが、抗ウイルス薬は変異を許容しにくいウイルス複製プロセスをターゲットとしている。例えば、最近発見されたオミクロン変異株では、スペイクタンパク質に30カ所以上の変異が起きているが、nirmatrelvir/ritonavirおよびmolnupiravirが標的とするタンパク質部分にはそれぞれ1つしか変異が起っていない。

◇2種の経口抗ウイルス薬の作用機序

◊メインプロテアーゼ(Mpro)阻害薬

SARS-CoV-2は、ウイルスの複製中に長いポリペプチドを合成し、これを切断してウイルスの構成タンパク質にするが、この切断のほとんどを行うのがメインプロテアーゼ(Mpro)である。このため、Mproを阻害することで、ウイルスが複製に必要なタンパク質を生成できなくなる。Mpro阻害薬の中で最も開発が進んでいるのがファイザー社のnirmatrelvir/ritonavir^Bである。

患者1,219例を対象としたトップラインの中間解析^Cでは、発症後3日以内にnirmatrelvir/ritonavirを投与した場合、患者の入院または死亡を89%減少させた。これらの結果にもとづきファイザー社はEUA申請を行った。

^A 米FDAは、ファイザー社の[‘Paxlovid’] (nirmatrelvir/ritonavir) およびメルク社のmolnupiravirについて、COVID-19治療薬としてそれぞれ2021年12月22日付、2021年12月23日付でEUA(緊急使用許可)を発行した。(訳注)

^B Ritonavir(HIV治療薬)は、チトクロムP450を阻害することによってnirmatrelvirの代謝を遅らせるため、nirmatrelvirの血中濃度を維持する目的で用いられる。

^C <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-can-didate>

他にもSARS-CoV-2のMproを標的とした化合物が開発されている^D。

◇RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)阻害薬

ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)はウイルスタンパク質への翻訳および自己複製のためのRNAを生成するウイルス酵素である。RdRpの構造は、ウイルスの種類を問わず比較的よく保存されている。ギリアド社のRdRp阻害薬であるremdesivirは、この広域スペクトルを利用したものである^E。

RdRp阻害薬がすべて同様の作用を有するわけではない。Remdesivirを含むRdRp阻害薬のほとんどは、伸長するRNAにウイルスが薬剤を取り込むことで伸長プロセスを停止させる。しかしmolnupiravirのメカニズムはそれとは異なり、RdRpによりウイルスRNAに同薬が取り込まれても伸長は止まらず、ウイルスはmolnupiravirを含むRNAを鑄型として再利用することで、再びmolnupiravirに遭遇したとき、誤った塩基を新しいウイルスRNAに組み込む。変異はサイクルを重ねるごとに蓄積され「エラー・カタストロフィー」およびウイルスの死に至る。

メルク社は2020年10月に第II/III相のMOVE-OUT試験を開始し、2021年10月にはFDAに中間試験結果を提出してEUAを申請した。患者1,433例を対象としたmolnupiravirのトップライン結果^Fでは、発症後5日以内に投与した場合、患者の入院または死亡を30%減少させた。FDAの諮問委員会は2021年11月30日に、13対10の僅差で承認を支持した。しかし反対票を投じた10名の委員は、ベネフィットはリスクを正当化しない、と考えていた。

MolnupiravirはウイルスRNAのエラーを誘発することから、一つの重要な懸念として、敵であるこのウイルスの進化を理論的に加速させる可能性がある。このリスクは、ウイルスの感染期間や排出期間が長くなりがちな免疫不全患者や、処方量を飲み切らず服用が少量または短期間となった患者において最も高くなる。また、molnupiravirがヒトのDNAに取り込まれ、胎児も含め分裂が盛んなヒト組織に変異を引き起こす可能性があること、Ames試験で変異原性が示され、また、ラット胎仔でも変異を誘発したことも懸念されている。

その他のRdRp阻害薬は、ほとんどが転用薬であり、現在開発中である^G。

◇早期抗ウイルス治療

Remdesivirは入院患者へのみ使用が許可されているが、外来患者に投与すればより効果的となる可能性がある。非入院患者562例を対象とした試験では、COVID-19の診断後4日以内、発症後7日以内に投与した場合、入院または死亡を87%減少させた。一方で入院患者では、回復までの期間は短縮されるものの、生存率には統計的に有意な差はみられなかった。

^D S-217622(塩野義製薬), PBI-0451(パルデス), EDP-235(エンタナ), 13b(リューベック大学)など。

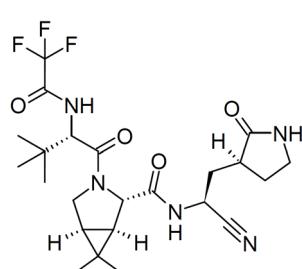
^E RemdesivirはEBV(エボラ出血熱ウイルス)治療薬候補として開発された。

^F <https://www.fda.gov/media/154472/download>

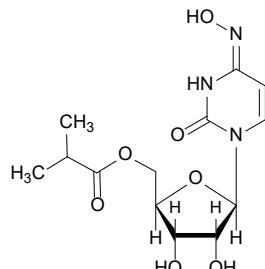
^G Clevudine(Bukwang社)はHBV(B型肝炎ウイルス)治療薬の転用、JGL-2020(ギリアド/ジュビラン), ODBG-P-RVn(カリフォルニア大学サンディエゴ校), GS-621763(ギリアド/ジョージア州立大学)はいずれもremdesivirの経口薬を開発中。

薬剤情報

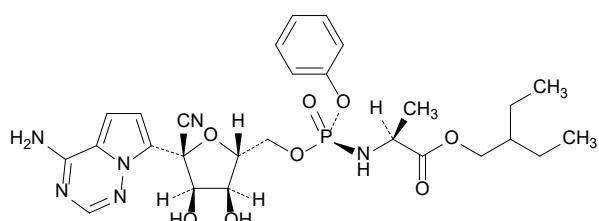
- ◎Nirmatrelvir+Ritonavir[{プロテアーゼ阻害薬, SARS-CoV-2感染症治療薬}/{リトナビル, プロテアーゼ阻害薬, HIV感染症治療薬}抗ウイルス薬]国内:開発中 海外:承認済{米国:緊急使用許可(EUA) (2021/12/22), 英国:条件付き承認(2021/12/31)}
- ※販売名はPaxlovid, PF-07321332はnirmatrelvirの開発コード, NirmatrelvirはUSANによる表記。
- ◎Molnupiravir[モルヌピラビル, リボスクレオシドアナログのプロドラッグ, RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬, SARS-CoV-2感染症治療薬, 抗ウイルス薬]国内:特例承認済(2021/12/24)
海外:承認済{英国:条件付き承認(2021/11/4), 米国:緊急使用許可(EUA) (2021/12/23)}
- ※販売名は Lagevrio Capsules 200mg(ラゲブリオカプセル200mg)。
- ◎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{EU:条件付き承認(2020/6/25), 米国:正式承認(2020/10/22)}



Nirmatrelvir



Molnupiravir



Remdesivir

Vol.20(2022) No.01(01/06)L02**•SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの接種間隔延長と免疫原性(リサーチレター)****Immunogenicity of Extended mRNA SARS-CoV-2 Vaccine Dosing Intervals (Research Letter)**

Grunau B, Goldfarb DM, Asamoah-Boaheng M, et al.

【JAMA. 2021 Dec 3;e2121921】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

SARS-CoV-2ワクチンのBNT162b2およびmRNA-1273の標準的な接種間隔は、それぞれ21日、28日である。ChAdOx1アデノウイルスワクチン、およびその他の非増殖型ワクチンでは、接種間隔の延長により効果が高まることがデータから示唆されているが、mRNAワクチンに関してはほとんどデータがない。本研究では、mRNAワクチンの接種間隔を延長した場合の免疫原性を調査・検討した。

◇方 法

2021年1月25日～7月14日にカナダ人のパラメディックから被験者を募集し、書面による同意を得た上で、コホート研究^Aを実施した。血液検体を登録時において、または1回目接種から170～190日後に提出し、かつmRNAワクチンの2回接種を受けた参加者を本研究の解析に組み入れた。COVID-19の感染記録のある参加者は除外した。

ワクチン接種間隔、およびワクチン接種と研究登録とのタイミングにばらつきがみられたことから、ワクチン接種間隔が異なる参加者を選択し、採血のタイミングを変えて2回別個に調査を行った。

1回目の調査では、2回目接種後にはほぼ同じ期間をおいて採取した検体の抗体レベルを比較した。接種間隔が短い(28日以下)群 vs 中程度(42～49日)の群の比較では、ワクチンの種類、参加者の年齢、性別、および併存疾患によりマッチングし、2回目接種から検体採取までの期間がほぼ同じという条件で、各群から30検体(登録時に採取)を選択した。

2回目の調査では、1回目接種から標準的な期間(170～190日)をおいて採取した検体の抗体レベルを比較した。接種間隔が短い(36日以下)群と長い(100～120日)群を比較するため、同様にワクチンや参加者の特性についてマッチングし、各群から30検体を選択した。

主要評価項目は、Wuhan株の生ウイルスに対する中和抗体値の逆数とした。副次評価項目は、マルチプレックスアッセイで測定したスパイクタンパク質および受容体結合ドメイン(RBD)に対するIgG抗体、モノプレックスアッセイで測定したスパイクタンパク質に対する抗体、およびWuhan、アルファ、ベータ、デルタ、ガンマの各変異株由来のRBDへのACE-2結合阻害活性とした。

これらの評価項目は、マッチングした2群間におけるウィルコクソン符号順位検定による幾何平均[幾何SD(GSD)^B]の比較として報告した。両側p値で<0.05を統計的有意とみなした。

^A “COVID-19 Occupational Risks, Seroprevalence and Immunity among Paramedics in Canada” 「カナダのパラメディックにおけるCOVID-19の業務上リスク、血清陽性率、および免疫」

^B Geometric Standard Deviation(幾何標準偏差)(訳注)

◇結 果

1回目の調査では、接種間隔の短い群(範囲:18~28日)の平均年齢は39歳(女性43%)で、接種したワクチンは70%がBNT162b2, 30%がmRNA-1273であった。接種間隔が中程度の群(範囲:42~49日)の平均年齢は41歳(女性47%)、接種したワクチンは60%がBNT162b2, 40%がmRNA-1273であった。2回目接種からの経過期間[平均値によるマッチングで56日(SD:26)]を揃えて免疫原性を比較した結果、ウイルス中和抗体価の幾何平均は、接種間隔の短い群で54.6(GSD:3.0) vs 中程度の群で230.8(GSD:2.0)であった($p<0.001$)。

モノプレックスアッセイで測定したスパイク抗体濃度は、接種間隔の短い群で1697 U/mL(GSD:1.7) vs 中程度の群で2476 U/mL(GSD:1.0) ($p<0.001$) であった。ベータ変異株に対するACE-2阻害率は、接種間隔の短い群で11.2 U/mL(GSD:1.6) vs 中程度の群で14.7 U/mL(GSD:1.8) であった($p=0.04$)。Wuhan, アルファ、およびガンマの各変異株間の比較は、統計的に有意ではなかった。

2回目の調査では、平均年齢は41歳(女性60%)で、接種間隔の短い群(範囲:21~36日)と長い群(範囲:102~118日)のいずれも、接種したワクチンは87%がBNT162b2, 13%がmRNA-1273であった。1回目接種からの経過日数[接種間隔の短い群で平均179日(SD:4.0), 長い群で平均180日(SD:5.7)]を揃えて免疫原性を比較した結果、ウイルス中和抗体価の幾何平均は、接種間隔の短い群で41.8(GSD:2.8) vs 長い群で302.3(GSD:2.4)であった($p<0.001$)。

モノプレックスアッセイを用いて測定したスパイク抗体の幾何平均は、接種間隔の短い群で928.4 U/mL(GSD:2.1) vs 長い群で1154 U/mL(GSD:5.0; $p=0.002$) であった。ACE-2阻害活性の幾何平均は、アルファ変異株に対しては短い群で7.7 U/mL(GSD:1.7) vs 長い群で22.8 U/mL(GSD:2.3; $p<0.001$), ベータ変異株に対しては5.4 U/mL(GSD:3.1) vs 15.5 U/mL(GSD:2.0; $p<0.001$), ガンマ変異株に対しては4.9 U/mL(GSD:1.5) vs 14.3 U/mL(GSD:2.1; いずれも $p<0.001$) であった。

◇考 察

mRNAワクチン接種間隔の長い群で高い免疫原性が示されたが、これは1回目接種から採血まで、および2回目接種から採血までの期間を揃えて測定した場合で一貫していた。これらのデータから、接種間隔の延長は特にデルタ変異株に関して利点があると考えられる。

2回目接種を遅らせる戦略により、ワクチン供給量が限られていた状況で、より多くの国民により迅速に部分的防御を付与することができた。モデリング研究から、2回目接種遅延が長期的なワクチンの有効性にペネフィットをもたらす可能性を考慮に入れなかつたとしても、1回目接種後の部分的防御を考慮すれば、2回目接種遅延により全体的な死亡率が低下することが推定されている。しかしながら、それと引き換えに、1回目接種後の個々の免疫防御が低いことは、リスクのある集団において、あるいはCOVID-19蔓延状態においては、望ましくないと考えられる。

本研究の限界として、無作為化していないこと、小規模であったこと、中年成人を中心としたことがある。抗体による中和は疾患からの防御と相關するが、ワクチン接種間隔を延長することで、ワク

チンによる防御免疫がより長期に維持されるか否かは、研究により検証すべきである。

薬剤情報

「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」ウェブサイトの用語解説「本サイトに掲載した文献中のCOVID-19ワクチンの種類と名称」を参照。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/footnote.html>

Vol.20(2022) No.01(01/06) L03

- プライマリーシリーズとして mRNA ワクチン、ウイルスベクターワクチン、タンパク質/アジュバントワクチンによる異種混合 COVID-19 ワクチン接種を行った場合の免疫原性、安全性、および反応原性(英国 Com-COV2 試験) 一第 II 相単盲検無作為化非劣性試験

Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial

Stuart ASV, Shaw H R, Liu X, et al.

【Lancet. 2021 Dec 6;S0140-6736(21)02718-5】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇背景

COVID-19ワクチン接種を迅速に進めるためには、同時期に異なる種類のワクチンを柔軟に使用することが重要であることから、本試験ではアデノウイルスベクターワクチン(アストラゼネカ社製 ChAdOx1 nCoV-19[ChAd])、2種類のmRNAワクチン(ファイザー・ビオンテック社製BNT162b2[BNT]、モデルナ社製mRNA-1273[m1273])、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質およびMatrix-Mアジュバントを含むナノ粒子ワクチン(ノババックス社製NVX-CoV2373[NVX])の混合プライマリー接種計画について検討した^A。

◇方法

Com-COV2試験とは単盲検無作為化非劣性試験で、各地域でChAdまたはBNTの単回接種をすでに受けた50歳以上の成人を、これらのコホート内で2回目接種(初回接種から8~12週間後)として同種ワクチン、m1273、またはNVXを受ける群に1:1:1で無作為に割り付けた。主要評価項目は、2回目接種から28日後にELISA法で測定した、異種混合接種群 vs 同種接種群における血清 SARS-CoV-2抗スパイクIgG濃度の幾何平均比(GMR)とし、非劣性基準はGMRの片側98.75%信頼区間(CI)が0.63を上回ることとした。主要解析は、ベースライン時に血清陰性であった per-protocol集団^Bを対象として行った。安全性解析は、本試験のワクチンを接種した全参加者を対象に行った。本試験はISRCTN No.27841311として登録されている。

◇結果

2021年4月19日～5月14日に、ChAd(n=540、女性47%)またはBNT(n=532、女性40%)の単回接種を受けてから中央値9.4週間後に、1,072人の参加者が登録された。ChAdを1回目接種として受けた参加者において、2回目接種から28日後のSARS-CoV-2抗スパイクIgGの幾何平均濃度

^A 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「[COVID-19ワクチンの追加接種とプライマリーシリーズ](#)」を参照

^B 試験プロトコルを遵守した参加者(訳注)

(GMC)は、ChAd/m1273混合接種群で20,114 ELISAユニット[ELU]/mL (95%CI[18,160～22,279])、ChAd/NVX混合接種群で5,597 ELU/mL (95%CI[4,756～6,586])であり、ChAd/ChAd同種接種群のGMC[1,971 ELU/mL (95%CI[1,718～2,262])]に対して非劣性が示された[ChAd/ChAd群と比較して、ChAd/m1273のGMRは10.2(片側98.75%CI[8.4～∞])、ChAd/NVXのGMRは2.8(片側98.75%CI[2.2～∞])]。BNT接種を1回目接種として受けた参加者において、BNT/m1273混合接種群のGMCは22,978 ELU/mL (95%CI[20,597～25,636])で、BNT/BNT群(16,929 ELU/mL [95%CI[15,025～19,075]])と比較して非劣性が示された[GMR 1.3(片側98.75%CI[1.1～∞])]が、BNT/NVX混合接種群のGMCは8,874 ELU/mL (95%CI[7,391～10,654])で、非劣性が示されなかった[BNT/BNT群に対するGMR 0.5(片側98.75%CI[0.4～∞])]。しかしながらBNT/NVX混合接種群では、NVX接種から28日後にGMCが18倍上昇した。重篤な有害事象は15例生じたが、いずれもワクチン接種との関連はみとめられなかった。

◇考 察

2回目にm1273を接種した異種混合接種では、同種接種に比べて一過性の全身性反応原性が増加したが、NVX接種ではそれはみられなかった。BNTまたはChAdの1回目接種後にプライマリーシリーズ接種を完了するにあたっては適切な複数のワクチンの選択肢があり、それにより、世界全体でワクチン接種が迅速に展開され、ワクチン接種証明においても異種混合スケジュールが認知されるようになる。

薬剤情報

「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」ウェブサイトの用語解説「本サイトに掲載した文献中のCOVID-19ワクチンの種類と名称」を参照。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/footnote.html>

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子