



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.02 (2022/01/20)

### 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 5, December, 2021
  - Haloperidol[‘Haldol’]:高齢者においてせん妄の急性治療として使用した場合のリスクに関する注意喚起.....3
  - Venetoclax[‘Venclyxto▼’]:腫瘍崩壊症候群(TLS)に関する注意事項の改訂 .....7

#### 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

- 非入院患者における COVID-19 経口治療薬 molnupiravir  
[N Engl J Med. 2021 Dec 16;NEJMoa2116044] ..... 11
- 米国ニューヨーク州における COVID-19 ワクチンの有効性  
[N Engl J Med. 2021 Dec 1;NEJMoa2116063] ..... 12
- 高齢男性における COVID-19 mRNA ワクチン接種の SARS-CoV-2 感染に対する有効性推定値(2021年1~9月,米国退役軍人保健局のデータベース研究)(リサーチレター)  
[JAMA Netw Open. 2021 Dec 1;4(12):e2138975] ..... 14
- がん患者における COVID-19 ワクチン接種と SARS-CoV-2 感染との関連 — 米国退役軍人省のデータベース研究[JAMA Oncol. 2021 Dec 2;e215771] ..... 15
- BNT162b2 ワクチンブースター接種と COVID-19 による死亡率  
[N Engl J Med. 2021 Dec 23;385(26):2413-2420] ..... 17
- BNT162b2 ブースター接種による年齢層別の COVID-19 防御効果  
[N Engl J Med. 2021 Dec 23;385(26):2421-2430] ..... 18

<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

['○○○']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.20 (2022) No.02 (01/20) R01

【 英MHRA 】

●Haloperidol[‘Haldol’]:高齢者においてせん妄の急性治療として使用した場合のリスクに関する注意喚起

**Haloperidol (Haldol): reminder of risks when used in elderly patients for the acute treatment of delirium**

**Drug Safety Update, Volume 15, Issue 5, December 2021**

通知日:2021/12/10

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/haloperidol-haldol-reminder-of-risks-when-used-in-elderly-patients-for-the-acute-treatment-of-delirium>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1039922/Dec-2021-DSU-PDF.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1039922/Dec-2021-DSU-PDF.pdf)

(抜粋)

MHRAは医療従事者に対し、高齢者では、せん妄の治療としてhaloperidolを使用した場合、神経および心臓に有害作用が生じるリスクが高まることに関して注意喚起する。Haloperidolの使用は可能な限り最小用量かつ最短期間とすべきであり、心臓および錐体外路への有害作用を注意深くモニターすべきである。

### ◇医療従事者向け助言

- フレイル<sup>A</sup>高齢者では、せん妄に対する急性治療でhaloperidolを使用する場合、特に慎重さが求められる。
- 非薬物療法が無効で、かつ禁忌疾患(パーキンソン病、レヴィ小体型認知症など)を有していない場合にのみ、せん妄の治療にhaloperidolを検討すること。
- Haloperidolによる治療を開始する前に、ベースラインの心電図(ECG)<sup>B</sup>をとり、電解質異常があればその補正をしておくことが推奨される。また、治療期間中は心臓および電解質のモニタリングを繰り返し行うべきである(下記参照)。
- 可能な限り最小用量かつ最短期間の使用となるよう処方し、用量を増量する場合は必ず段階的に漸増し、頻繁に見直しを行うこと。
- 錐体外路への有害作用(急性ジストニア、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジア、アカシジア、流涎過多、嚥下障害など)に関してモニターし、それらが生じた場合には早期に検査・診断を行うこと。

<sup>A</sup> フレイル(frailty)をNHSイングランドは「レジリエンスの喪失、すなわち身体的・精神的疾患、事故、あるいはその他のストレスイベントが起こった後、速やかに回復しないこと」と定義している。詳しくは[NHSのサイトを参照](#)。

フレイルに関する日本老年医学会からのステートメントは[こちらを参照](#)。(訳注)

<sup>B</sup> electrocardiogram

### ◇せん妄の高齢者におけるhaloperidolの使用に関するレビュー

Haloperidolは、非薬物療法が不成功であった成人におけるせん妄の急性治療を含め、精神神経学的障害の治療薬として承認されている第一世代抗精神病薬である。適応症についての詳細は製品概要(SmPC)<sup>C</sup>を参照。

英国で、高齢者でのせん妄の急性治療におけるhaloperidolの使用をめぐり、患者代表からMHRAに懸念が伝えられた。MHRAは、フレイル高齢患者でのせん妄の治療におけるhaloperidolの使用に関し、英国内の安全性情報をレビューした。レビューでは、Yellow Cardシステムに収載された安全性データ、ならびに公表された文献および現行の臨床ガイダンスなどが検討された。MHRAは、レビューでの評価に対し、ヒト用医薬品委員会<sup>D</sup>のファーマコビジランス専門家諮問委員会<sup>E</sup>、ならびに神経学と精神医学の専門家に助言を求めた。MHRAは公開医薬品審査報告書<sup>F</sup>を発表した。

本レビューで、高齢者での haloperidol の使用について新たな安全性懸念は見出されなかったため、製品情報記載の安全性に関する注意事項は変更されない。しかしながら本レビューでは、せん妄患者での haloperidol の使用実態はさまざまであること、特に中枢神経系有害作用との関連が知られていることが確認された。

MHRAは、haloperidolを高齢者で使用する際に特に慎重が必要であることを強調するため、この注意喚起を医療従事者、特にhaloperidolの処方者に向けて行う。この助言は高齢者でのせん妄の管理に関する現行の臨床ガイダンスに沿ったものである。

### ◇せん妄の治療に関する臨床的助言

せん妄、すなわち「急性錯乱状態」はよくみられる複雑な症状であり、高齢者に多く起こることが知られている。高齢者で新たに発現したせん妄は複数の因子が関わっていることが多いため、その診断および治療は困難な場合がある。

臨床ガイダンスでは、患者を観察し、スクリーニングツールを使用するよう推奨されている。また、せん妄は、高齢患者に特に関わりのある認知症や他の誘発因子(ポリファーマシー、感染症など)と重なる場合もある。フレイル<sup>A</sup>はリスクをさらに高める可能性がある。

臨床ガイダンスでは、せん妄の急性治療において、薬物療法は最小限に留め、非薬物療法を第一選択とするよう推奨している。しかしながら、非薬物療法が不成功で、患者が苦しんでいる場合、あるいは患者の安全や患者の周囲の人々にとってリスクがある場合には、せん妄に対してhaloperidolを低用量で短期間使用する(禁忌の場合は除く)ことを臨床ガイダンスで推奨している。

<sup>C</sup> Summary of Product Characteristics Haloperidol[‘Haldol’]のSmPCは下記サイトを参照。

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/180/smpe>

<sup>D</sup> Commission on Human Medicines

<sup>E</sup> Pharmacovigilance Expert Advisory Group

<sup>F</sup> Public Assessment Report 本件に関する公開医薬品審査報告書は下記サイトを参照。

<https://www.gov.uk/government/publications/review-of-the-use-of-haloperidol-in-elderly-patients-with-acute-delirium>

禁忌についての詳細はSmPC<sup>G</sup>に記載されている。パーキンソン病およびレヴィ小体型認知症がある患者ではhaloperidolは禁忌である。これらの患者に関しては、関連の臨床ガイダンスを参照すべきである。

臨床ガイダンス、特にせん妄患者での投薬およびモニタリングに関しては、せん妄に関するNICEのガイダンス<sup>H</sup>、せん妄のリスク軽減・管理に関するSIGNのガイダンス<sup>I</sup>、錯乱およびせん妄を呈する患者に関する英国老年医学会 (British Geriatrics Society) のガイダンス<sup>J</sup>などを参照すべきである。

COVID-19パンデミック時には、COVID-19関連のせん妄の治療にもhaloperidolが使用されている。

#### ◇高齢者の推奨用法・用量への注意喚起

高齢患者は薬物クリアランスが低下し、haloperidolの消失半減期が長くなる可能性がある。そのため、高齢患者のみならず、肝障害や腎障害のある患者においても、用量調節が推奨されている。処方者は、SmPC記載の基本的用法・用量に加え、地域および国の処方ガイドラインも参照すべきである。

初回投与は、特に高齢者に対しては必ず極めて慎重に行い、最小有効用量を可能な限り短期間、処方すべきである。用量を増量する場合は段階的に漸増し、頻繁に見直しを行うべきである。Haloperidolによる治療を止めることが可能になれば直ちに中止できるよう、定期的な見直しを行うべきである。

#### ◇Haloperidolによる神経および心臓の副作用に関する注意喚起

1964年～2021年9月4日に、MHRAはhaloperidolとの関連が疑われる医薬品有害反応 (ADR) 3385件を含むYellow Card報告を合計1341件受けた。このうち、242件は60歳以上の高齢者での報告で、その大半(171件)は神経系の有害作用であった<sup>K</sup>。

高齢患者がhaloperidolを使用した場合、特に錐体外路系の副作用が起りやすいと考えられる。錐体外路系の副作用は重篤となる可能性があるため、注意深くモニターし、迅速に検査・診断すべきである。錐体外路系副作用には、急性ジストニア、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジアなどがある。いずれも患者の嚥下能力を損なう場合があり、それらの合併症として、喉や胃の内容物を気管に吸い込み、最終的には誤嚥性肺炎を引き起こす可能性がある。医療従事者に対し、高齢患者においては薬剤性嚥下障害を早期にモニターし、検査・診断を行うよう推奨する。

Haloperidolは、補正QT間隔 (QTc) 延長および心室性不整脈との関連もみられている。そのため、QTc延長または先天性QT延長症候群のある患者、あるいはQTc延長作用のあることが知られ

<sup>G</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/product/180/smpc#POSOLGY>

<sup>H</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/CG103>

<sup>I</sup> <https://www.sign.ac.uk/sign-157-delirium>

<sup>J</sup> <https://www.bgs.org.uk/resources/14-cga-in-primary-care-settings-patients-presenting-with-confusion-and-delirium>

<sup>K</sup> データは不完全な場合があり、また報告率はさまざまな要因の影響を受けることがあるため、データの解釈は慎重に行うべきである。報告者は、医薬品有害反応との関連が単に疑われただけの症例であってもYellow Cardに提出するよう求められている。

ている他の医薬品 (SmPCの「相互作用」の項<sup>L</sup>を参照) を使用している患者では、haloperidolの使用は禁忌である。Haloperidolによる治療を開始する前に、特に心血管リスク因子や心血管疾患の既往のある患者では、ベースラインECGをとることが推奨されている。治療期間中にさらにECGをとる必要については個々の患者で評価すべきであり、治療期間中の血圧モニタリングも推奨されている。

Haloperidolによる治療を受けている高齢者では、用量依存性の起立性低血圧が起こることも知られており、これは転倒のリスクを高める可能性がある。

製品情報には他の有害反応として、横紋筋融解症、およびまれな症例として悪性症候群などが記載されており、それらに対しては迅速な医療介入が求められる。

#### ◇せん妄でのhaloperidolの使用に関する臨床的エビデンスの根拠

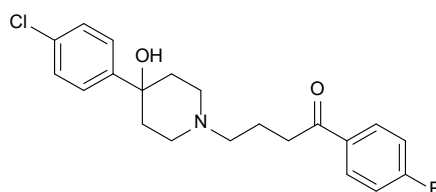
本レビューで、せん妄、特に高齢患者でのせん妄の治療に関するhaloperidolの無作為化比較試験は限られていることが明らかになった。この種の試験には実践上・倫理上の困難が伴うことも一因となっている。しかしながら、haloperidolは長年にわたり世界中で広範に用いられてきている。

せん妄に関する現行の臨床ガイドラインは、抗精神病薬処方分野における専門家の意見にもとづいている。高齢患者におけるせん妄に関連した行動障害についてはさらなる研究が必要であり、現行の臨床ガイドラインでは追加の研究の実施が推奨されている。

---

#### 薬剤情報

©Haloperidol [ハロペリドール (JP), ハロペリドールデカン酸エステル, Haloperidol Decanoate, ブチロフェノン系薬, 定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



<sup>L</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/product/180/smpc#INTERACTIONS>

Vol.20 (2022) No.02 (01/20) R02

【 英MHRA 】

●Venetoclax[‘Venclxyto▼’]:腫瘍崩壊症候群(TLS)に関する注意事項の改訂

**Venetoclax (Venclxyto▼): updated recommendations on tumour lysis syndrome (TLS)**

**Drug Safety Update, Volume 15, Issue 5, December 2021**

通知日:2021/12/10

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/venetoclax-venclxytov-updated-recommendations-on-tumour-lysis-syndrome-tls>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1042533/Dec-2021-DSU-PDF\\_V2\\_20\\_December\\_2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042533/Dec-2021-DSU-PDF_V2_20_December_2021.pdf)

(抜粋)

腫瘍崩壊症候群(TLS)<sup>A</sup>の致死例が報告されており、その中に、venetoclax[‘Venclxyto▼’]<sup>B</sup>の用量漸増期で用いられる最小用量の投与を受けた慢性リンパ性白血病(CLL)<sup>C</sup>患者での症例が含まれていた。すべての患者にとって、用量漸増スケジュール、および最新の製品概要(SmPC)<sup>D</sup>に記載されたTLSリスク最小化策を厳格に遵守することが重要である。

#### ◇医療従事者向け助言

- 腫瘍崩壊症候群(TLS)はvenetoclaxの使用に伴うリスクとして知られている。TLSの致死例が報告されており、その中には、venetoclax 20 mg(用量漸増期で用いられる最小用量)の単回投与を受けたCLL患者、および低～中等度のTLSリスクを有する患者での症例が含まれていた。
- Venetoclaxを処方した患者すべてについてTLSリスク評価を行い、適切な予防措置(水分補給、高尿酸血症治療薬など)、臨床検査によるモニタリング(血液化学検査など)、用量漸増、および薬物相互作用に関するガイダンスに従うこと。
- CLLおよび急性骨髄性白血病(AML)<sup>E</sup>のいずれの適応においても、venetoclaxによる治療中のTLSの予防・管理に関し、SmPCの該当項目を参照して詳細な具体的助言を得ること。
- 患者に対し、TLSおよびそのリスク軽減策やTLSの症状について説明・助言し、患者用情報リーフレット<sup>F</sup>、および患者カード<sup>G</sup>(CLLの場合)を渡すこと。

<sup>A</sup> tumour lysis syndrome

<sup>B</sup> ▼ (Black triangle) マークのついた医薬品は、強化モニタリングの対象となっている。[MHRAのサイト](#)を参照。  
[NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08](#) (2016/04/21) R03参照。

<sup>C</sup> chronic lymphocytic leukaemia

<sup>D</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>E</sup> acute myeloid leukaemia

<sup>F</sup> Patient Information Leaflet (venetoclaxの患者用情報リーフレットは <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2267/pil> を参照)。

<sup>G</sup> patient card (患者が携帯し、救急治療スタッフや医療従事者に示すためのカード)

Venetoclaxの患者カードは <https://www.medicines.org.uk/emc/rmm/2264/Document> を参照。

#### ◇Venetoclaxに伴う腫瘍崩壊症候群のリスク

VenetoclaxはCLLの治療を適応として英国で承認されたBCL-2<sup>H</sup>阻害薬であり、ごく最近、AMLも適応に追加された(適応の詳細は下記参照)。

TLSはvenetoclaxによる治療に伴う重要なリスクとして知られている。英国を含め、臨床試験および臨床使用(市販後)で症例が報告されている(発生頻度に関する情報については下記参照)。

TLSは、透析を要する腎不全や死亡など、重大な結果との関連がみられている。TLSのリスクを低減するため、リスク最小化策に従うべきである。TLSが疑われた場合、緊急の医療措置を要する。

TLSのリスクは、併存疾患(特に腎機能低下)、腫瘍量、脾腫(CLLの場合)など、複数の因子にもとづく連続性・進行性のもの<sup>I</sup>である。

TLSのリスクに関する情報は、承認以降、venetoclaxのSmPCおよび患者用情報リーフレットに記載されているが、これまでの使用上の注意は、腫瘍量のレベルなどのリスク因子に重点が置かれていた。

#### ◇TLSの特徴

Venetoclaxの投与により、腫瘍量が急激に減少することがある。このため、TLSのリスクが生じるのは治療開始時と用量漸増期である。

TLSは血液化学検査値の異常(高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症)を引き起こすことがあり、さらに腎機能不全、不整脈、痙攣発作、および死亡を含む臨床的有害反応<sup>J</sup>(いわゆる臨床的TLS)に進行する場合がある。

TLSと合致する電解質異常は迅速な処置を要するが、これはvenetoclaxの初回投与から6～8時間後という早期に起こることがあり、また各増量時にも生じることがある。血液化学検査値をモニターし、異常があれば迅速な処置を行うべきである。

患者は、患者用情報リーフレットに記載されたTLSの徴候・症状が現れた場合、直ちに服用を中止して医師の診察を受けるべきである。

#### ◇Venetoclaxに伴うTLSのリスクに関するレビュー

Venetoclaxによる治療を受けていたCLL患者でのTLSの致死例が市販後に報告されている。その中には、venetoclax 20 mg(投与開始時および用量漸増期の最小用量)の単回投与を受けた患者、および低～中等度のTLSリスクを有する患者で発生した致死例が含まれていた。

これらの致死例を含めたEMAの安全性データ評価<sup>K</sup>を受けて、SmPCの注意事項が更新され、20 mgの単回投与後にTLSの致死例が報告されている旨の記載が盛り込まれた。SmPCの「特別な

<sup>H</sup> B-cell lymphoma-2

<sup>I</sup> continuum

<sup>J</sup> clinically toxic effects

<sup>K</sup> 欧州医薬品庁(EMA) '[Venclxyto : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation](#)'



警告および使用上の注意」(Special warnings and precautions)<sup>L</sup>の項の記載内容が改訂され、すべての患者でTLSのリスク評価を行うこと、venetoclaxにより治療する際には併存疾患(特に腎機能低下)およびその他のリスク因子[脾腫(CLLの場合)など]を考慮した適切なリスク評価を要することが強調されている。

すべての患者で、水分補給、高尿酸血症治療薬など、TLSに対する適切な予防措置を行うべきである。腫瘍量レベルにもとづくTLSリスク最小化策を明確化し、毒性リスクに応じた用量調整の推奨を示すため、SmPCの用法用量(posology)の項<sup>M</sup>に新たな表がいくつか追加された。

2021年6月に、この新たな助言を通知するためのレター<sup>N</sup>が処方者に送付された。その後、患者カードも医療従事者に送付され、venetoclaxで治療中のCLL患者一人一人に渡されることとなった。これらの患者は常にこのカードを携帯し、受診した際には必ず医療従事者にこのカードを提示し情報提供すべきである。

AMLのvenetoclaxによる治療に関連するTLS症例も報告されている。SmPCには、AML患者のvenetoclaxによる治療期間中のTLSリスクを予防・軽減するための具体的な助言も記載されている。

#### ◇Venetoclaxによる治療中にTLSが生じる頻度

SmPCでは、venetoclaxによる治療を受けているCLL患者でのTLSの発生頻度を、グレードを問わない有害反応、グレード3以上の有害反応のいずれについても、“common(高頻度)”(10人あたり最大1人に発生する可能性がある)と記載されている。これは臨床試験データをもとにしている。また、venetoclaxによる治療を受けているAML患者でのTLSの発生頻度は“common(高頻度)”, グレード3以上の有害反応については“uncommon(低頻度)”(100人あたり最大1人に発生する可能性がある)と記載されている。

承認から2021年10月6日までに、MHRAはvenetoclax治療関連の医薬品有害反応(ADR)<sup>O</sup>疑いとしてTLSのYellow Card報告を28件受けた。適応症が報告されていた症例では、12件がCLL、6件がAMLでのvenetoclaxの使用に関連していた<sup>P</sup>。この28件のうち、7件が死亡例であった。CLL患者1例でのTLSおよび致死性の心停止の報告(venetoclaxの用量漸増が行われていなかったと報告者が注記)についてMHRAは認識している。

#### ◇Venetoclaxの全適応の詳細

Venetoclaxは現在、英国では下記の適応で承認を受けている。

- 未治療の成人CLLに対するobinutuzumabとの併用療法

<sup>L</sup> Venetoclaxについては [https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32650#CLINICAL\\_PRECAUTIONS](https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32650#CLINICAL_PRECAUTIONS) を参照。

<sup>M</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32650#POSODOLOGY> を参照。

<sup>N</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/60e2f71f8fa8f50ab4035d41/1\\_Venetoclax\\_-\\_DHCP\\_Letter\\_FINAL\\_03Jun2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/60e2f71f8fa8f50ab4035d41/1_Venetoclax_-_DHCP_Letter_FINAL_03Jun2021.pdf)

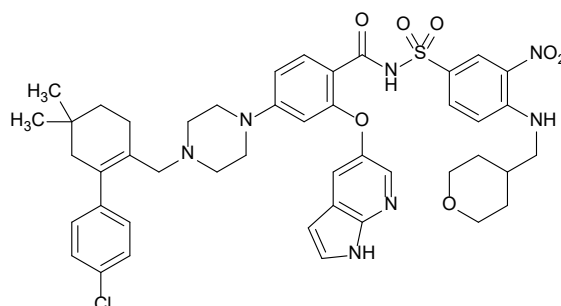
<sup>O</sup> adverse drug reaction

<sup>P</sup> データは不完全な場合があり、また報告率はさまざまな要因の影響を受けることがあるため、データの解釈は慎重に行うべきである。報告者は、医薬品有害反応との関連が単に疑われただけの症例であってもYellow Cardに提出するよう求められている。

- 1回以上の前治療歴を有する成人CLLに対するrituximabとの併用療法
- CLLに対する単剤療法として,
  - B細胞受容体経路阻害薬に不適応または無効の成人患者における17p<sup>Q</sup>欠失またはTP53<sup>R</sup>変異を伴うCLL
  - 化学免疫療法およびB細胞受容体経路阻害薬の両方が無効の成人患者における17p<sup>Q</sup>欠失またはTP53変異を伴わないCLL
- 新規にAMLの診断を受けた, 大量化学療法<sup>S</sup>に不適応の成人患者におけるメチル化阻害薬との併用療法

### 薬剤情報

- ◎Venetoclax [ベネトクラクス, B細胞性リンパ腫-2 (B-cell lymphoma-2: BCL-2) 阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Obinutuzumab [オビヌツズマブ (遺伝子組換え), Obinutuzumab (Genetical Recombination), ヒト化抗 CD20 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Rituximab [リツキシマブ (遺伝子組換え), Rituximab (Genetical Recombination), 抗 CD20 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



Venetoclax

<sup>Q</sup> The p13 locus on chromosome 17 (17番染色体短腕) (訳注)

<sup>R</sup> Tumor protein p53 (訳注)

<sup>S</sup> intensive chemotherapy

## 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.02(01/20) L01

### ●非入院患者における COVID-19 経口治療薬 molnupiravir

#### [Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients](#)

Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al.

【N Engl J Med. 2021 Dec 16;NEJMoa2116044】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

#### ◇背景

COVID-19の進行リスクを低減する新たな治療薬が必要とされている。Molnupiravirは、低分子の経口抗ウイルス薬(プロドラッグ)であり、SARS-CoV-2に対して活性を有する。

#### ◇方法

検査により軽症～中等症のCOVID-19と診断され、COVID-19重症化のリスク因子を1つ以上有するワクチン未接種の非入院成人患者を対象に、第III相二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施し、徴候・症状の発現から5日以内にmolnupiravirの投与を開始した場合の有効性と安全性を評価した。本試験では参加者を、1日2回、5日間 molnupiravir 800 mgを投与する群またはプラセボを投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。有効性の主要評価項目は29日目までの入院または死亡の発生率とし、安全性の主要評価項目は有害事象の発生率とした。1550人(目標登録数)の50%が29日目までの追跡調査を終えた時点で、事前に規定した中間解析を実施した。

#### ◇結果

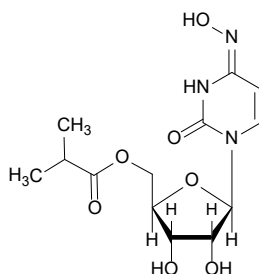
計1433人の参加者のうち、716人をmolnupiravir投与群、717人をプラセボ投与群に無作為に割り付けた。性別の不均衡を除き、ベースライン特性は両群で類似していた。中間解析ではmolnupiravir群の優越性が示された。29日目までの入院(原因を問わない)または死亡のリスクは、molnupiravir群(28/385[7.3%])の方がプラセボ群(53/377[14.1%])より低かった(差: -6.8パーセンテージポイント; 95%信頼区間[-11.3~-2.4];  $p=0.001$ )。無作為化された全参加者を対照とした解析では、29日目までに入院または死亡した参加者の割合は、molnupiravir群がプラセボ群よりも低かった(6.8% [48/709] vs 9.7% [68/699], 差: -3.0パーセンテージポイント; 95%信頼区間[-5.9~-0.1])。サブグループ解析の結果は、これらの全体的な結果と概ね一致していたが、一部のサブグループ(以前にSARS-CoV-2に感染したエビデンスのある患者、ベースラインのウイルス量が少なかった患者、糖尿病患者)では、リスク差の点推定値はプラセボ側を支持していた。9日目までの死亡は、molnupiravir群で1例、プラセボ群で9例報告された。有害事象は、molnupiravir群で710人中216例(30.4%)、プラセボ群で701人中231例(33.0%)報告された。

## ◇結 論

ワクチン未接種で高リスクのCOVID-19成人患者において、molnupiravirの早期投与は、入院または死亡のリスクを低減した(MOVe-OUT試験, ClinicalTrials.gov登録番号:NCT04575597)。

## 薬剤情報

◎Molnupiravir〔モルヌピラビル, リボヌ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)。



## Vol.20(2022) No.02(01/20) L02

## ●米国ニューヨーク州における COVID-19 ワクチンの有効性

[Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State](#)

Rosenberg E S, Dorabawila V, Easton D, et al.

【N Engl J Med. 2021 Dec 1;NEJMoa2116063】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

## ◇背 景

米国FDAにより現在承認されている3つのCOVID-19ワクチンの有効性に関する米国の住民ベース(population-based)のデータは限られている。ワクチンの有効性の低下が免疫減弱によるのか, SARS-CoV-2のB.1.617.2(デルタ)変異株によるのか, またはそれ以外の原因によるのかは不明である。

## ◇方 法

米国ニューヨーク州の成人8,690,825人のデータを使用し, ファイザー/ビオンテック社製ワクチン(BNT162b2), モデルナ社製ワクチン(mRNA-1273), ヤンセン/ジョンソン・エンド・ジョンソン社製ワクチン(Ad26.COV2.S)の各々について, COVID-19罹患(検査で確認), およびCOVID-19による

入院(入院時または入院後にCOVID-19と診断)に対する有効性を評価した。州全体の検査, 病院, ワクチン登録に関するそれぞれのデータベースをリンクさせ, 接種したワクチンの種類, 患者の年齢, 接種完了月によって設定したコホートと, 未接種者の年齢別コホートを比較した。2021年5月1日～9月3日におけるCOVID-19罹患に対するワクチンの有効性, および2021年5月1日～8月31日におけるCOVID-19による入院に対するワクチンの有効性を評価した。

#### ◇結果

COVID-19罹患は150,865例, COVID-19による入院は14,477例であった。デルタ変異株が流行変異株の1.8%を占めていた2021年5月第1週において, COVID-19罹患に対するワクチン有効性の中央値は, BNT162b2で91.3%(範囲[84.1～97.0]), mRNA-1273で96.9%(範囲[93.7～98.0]), Ad26.COV2.Sで86.6%(範囲[77.8～89.7])であった。その後, すべてのコホートで同時期に有効性が低下し, 5月第1週には有効性の中央値93.4%(範囲[77.8～98.0])であったのが, デルタ変異株が85.3%を占めた7月10日頃には73.5%(範囲[13.8～90.0])にまで低下した。8月最終週にはデルタ変異株が99.6%を占めるようになり, 有効性は74.2%(範囲[63.4～86.8])であった。成人(18～64歳)でのCOVID-19による入院に対する有効性はほぼ常に86%以上で推移し, 明らかな経時的傾向はみられなかった。65歳以上の高齢者における5～8月の有効性は, BNT162b2で94.8%から88.6%へ, mRNA-1273で97.1%から93.7%へといずれも低下した。Ad26.COV2.Sの有効性は他のワクチンに比べて低く, 経時的傾向はみとめられなかった(範囲[80.0～90.6%])。

#### ◇結論

3種のCOVID-19ワクチンの有効性は, デルタ変異株が主流になった後, 低下した。入院に対する有効性は高いまま推移し, 65歳以上のBNT162b2接種者とmRNA-1273接種者に限るとわずかに低下した。

Vol.20(2022) No.02(01/20)L03

- 高齢男性におけるCOVID-19 mRNAワクチン接種のSARS-CoV-2感染に対する有効性推定値 (2021年1～9月, 米国退役軍人保健局のデータベース研究) (リサーチレター)

[Estimated Effectiveness of COVID-19 Messenger RNA Vaccination Against SARS-CoV-2 Infection Among Older Male Veterans Health Administration Enrollees, January to September 2021 \(Research Letter\)](#)

Young-Xu Y, Zwain GM, Powell EI, et al.

**[JAMA Netw Open. 2021 Dec 1;4(12):e2138975]**-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

2021年1～2月にワクチン接種を受けた米国退役軍人1,363,180人を対象としたCOVID-19 mRNAワクチンの有効性を推定した最近の研究では, 2021年6月以前のSARS-CoV-2感染に対してmRNA-1273 (モデルナ社製) およびBNT162b2 (ファイザー社/ビオンテック社製) ワクチンに高い有効性が示されたが, 2021年夏にSARS-CoV-2デルタ変異株の感染が急拡大し, COVID-19 mRNAワクチン有効性の低下が報告された。そこで, 今回の研究では, ワクチン接種を完了した65歳以上の男性退役軍人について, 2種類のCOVID-19 mRNAワクチン (mRNA-1273, BNT162b2) の2021年7～9月での有効性の推定値を再度測定した。

◇方法

米国退役軍人保健局 (VHA) のデータベース収載の電子医療記録を解析した。米国疾病予防管理センター (CDC) のSARS-CoV-2変異株追跡データにもとづき, 観察期間をプレデルタ期 (2021年5月以前), デルタ拡大期 (2021年5～6月), およびデルタ変異株が米国の新規感染の70%以上を上回ったデルタ主流期 (2021年7～9月) の3期に分けた。

SARS-CoV-2感染に対するmRNAワクチンの有効性推定は, マッチングにもとづく症例対照研究により行った。症例1例につき最大4例の対照 (SARS-CoV-2検査陰性例) を, 米国保健福祉省 (HHS) の地域区分および検査日 (症例の検査日から21日以内) にもとづきマッチングさせた。地域区分と検査日はいずれも, 地域の疾病負荷, SARS-CoV-2検査陽性となる可能性, およびワクチン接種状況と関連がある。

ワクチン2回接種の有無を主要な説明変数とし, 条件付きロジスティック回帰分析を行った。

◇結果

本研究では, SARS-CoV-2 検査で陽性の65歳以上の男性退役軍人14,238人を症例, 陰性の56,952人を対照とした。SARS-CoV-2 感染に対するプレデルタ期の mRNA ワクチンの有効性の推定値は, 2回接種完了から1カ月後には94.5% (95%信頼区間 (CI) [90.7～96.7%]) であったが, 3カ月後には87.9% (95%CI [85.9～89.5%]) に低下した。デルタ主流期では, ワクチン有効

性の推定値は、最初の1カ月で62.0%(95%CI[45.6~73.5%])であったが、3カ月目までに57.8%(95%CI[52.5-62.5%])に低下し、プレデルタ期と同様のパターンをたどった。ワクチン有効性の低下は4カ月目以降加速し、5~7カ月目には約20%の低水準となった。

#### ◇考察

SARS-CoV-2感染に対するワクチン有効性の推定値は、これまでに得られた知見と同様に、プレデルタ期とデルタ拡大期では、ワクチン接種完了から3か月間は約90%であった。デルタ主流期では、感染に対するワクチン有効性の推定値が有意に低下(約60%)し、ワクチン接種完了後4か月目以降にワクチンの有効性が加速的に低下した。

#### Vol.20 (2022) No.02 (01/20) L04

●がん患者におけるCOVID-19ワクチン接種とSARS-CoV-2感染との関連 — 米国退役軍人省のデータベース研究

[Association of COVID-19 Vaccination With SARS-CoV-2 Infection in Patients With Cancer: A US Nationwide Veterans Affairs Study](#)

Wu JT, La J, Branch-Elliman W, et al.

【JAMA Oncol. 2021 Dec 2;e215771】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

#### ◇背景

がん患者はCOVID-19の重症化リスクが高いが、がん患者でのSARS-CoV-2ワクチン接種の有効性については未だ明らかではない。米国退役軍人省(VA)医療システム登録のがん患者について、SARS-CoV-2ワクチン接種とSARS-CoV-2感染との関連を調査・検討することを目的とした。

#### ◇方法

##### ◇研究デザイン, セッティング, 参加者

2020年12月15日~2021年5月4日にVA医療システムに登録されていたがん患者を対象とした、SARS-CoV-2ワクチン接種とSARS-CoV-2感染に関する後ろ向き多施設共同全国コホート研究。2010年8月15日~2021年5月4日にがんの全身療法を受け、2020年12月15日時点で生存しており、SARS-CoV-2検査陽性の記録がない成人の固形癌または血液がん患者であることを適格基準とした。2020年12月15日~2021年5月4日の期間の日付毎に、新たにワクチン接種を受けたがん患者と、ワクチン非接種/未接種のがん患者(対照)を1対1の比率で、年齢、人種・民族、VA医療施設、居住地域、がんの種類、治療の種類・時期についてマッチングした。

## ◇介 入

SARS-CoV-2ワクチン接種。

## ◇主要アウトカムおよび評価指標

SARS-CoV-2の感染記録を主要アウトカムとした。ワクチン有効性の指標は、ワクチン接種群をワクチン未接種/非接種の対照群と比較したSARS-CoV-2感染のリスク比を1から引いた数値と定義した。

## ◇結 果

計184,485人のがん患者が適格基準を満たし、113,796人がワクチン接種を受けていた。このうち、29,152人のワクチン接種患者〔年齢中央値74.1歳(四分位範囲[IQR]:70.2~79.3)、95%が男性、71%が非ヒスパニック系白人〕を、ワクチン非接種/未接種の対照群と1対1でマッチングした。追跡期間の中央値である47日目時点で、マッチングコホートのうち436人(ワクチン接種群で161人、ワクチン非接種/未接種群で275人)のSARS-CoV-2感染が判明した。COVID-19関連死はワクチン接種群で17例、非接種/未接種群で27例であった。マッチングコホートにおける全体的なワクチンの有効性は、2回目の接種から14日目以降58%〔95%信頼区間(CI)[39~72]〕であった。初回接種前3カ月以内に化学療法を受けたがん患者のワクチン有効性は57%(95%CI[-23~90])と推定されたが、内分泌療法を受けていたがん患者では76%(95%CI[50~91])、6カ月以上前から全身療法を受けていなかったがん患者では85%(95%CI[29~100])であった。

## ◇結論と関連性

今回のコホート研究では、COVID-19ワクチンの接種は、がん患者におけるSARS-CoV-2感染率の低下と関連することが示された。免疫抑制状態にある一部の患者集団では、ワクチンを接種しても依然としてCOVID-19のリスクがあり、ワクチンへの応答に関する血清学的検査や、転帰を最適化するための3回目のワクチン接種など、追加のリスク低減策を検討すべきである。



## Vol.20 (2022) No.02 (01/20) L05

## ●BNT162b2 ワクチンブースター接種と COVID-19 による死亡率

[BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19](#)

Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, et al.

【N Engl J Med. 2021 Dec 23;385(26):2413-2420】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

## ◇背景

SARS-CoV-2 の B.1.617.2 (デルタ) 変異株の出現と、BNT162b2 (ファイザー/ビオンテック社製ワクチン) の有効性の経時的低下により、早期にワクチン接種を受けた集団で COVID-19 症例数が再び急上昇した。2021 年 7 月 30 日にイスラエル保健省はこの感染再拡大の対策として、BNT162b2 の 3 回目 (ブースター) 接種の使用を承認した。COVID-19 による死亡率低下におけるブースター接種の有効性に関しては、エビデンスが依然として求められている。

## ◇方法

イスラエルのクラリット・ヘルス・サービス<sup>A</sup>に加入しており、試験開始時に50歳以上で、5か月以上前にBNT162b2の2回接種を受けた全メンバーのデータを利用した。試験期間中にブースター接種を受けた群 (ブースター接種群) と受けなかった群 (ブースター非接種群) で、COVID-19 による死亡率を比較した。時間依存性共変量を用いたCox比例ハザード回帰モデルを使用し、社会人口統計学的因子および併存疾患について調整した上で、ブースター接種の有無とCOVID-19による死亡との関連を推定した。

## ◇結果

計843,208人が適格基準を満たし、そのうち758,118人 (90%) が54日間の試験期間中にブースター接種を受けた。COVID-19による死亡は、ブースター接種群では65人 (10万人・日あたり0.16人)、ブースター非接種群では137人 (10万人・日あたり2.98人) であった。ブースター接種群のCOVID-19による死亡の調整済みハザード比 (aHR) は、ブースター非接種群と比較して0.10 [95%信頼区間 (CI) [0.07~0.14];  $p < 0.001$ ] であった。

## ◇結論

BNT162b2の2回目接種から5か月以上経過後にブースター接種を受けた参加者は、ブースター接種を受けなかった参加者に比べ、COVID-19による死亡率が90%低下した。

<sup>A</sup> イスラエルの国民皆保険制度にもとづく4つの健康維持機構 (HMO: Health Maintenance Organization) の1つ (訳注)

## Vol.20(2022) No.02(01/20)L06

## ●BNT162b2 ブースター接種による年齢層別の COVID-19 防御効果

[Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups](#)

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

【N Engl J Med. 2021 Dec 23;385(26):2421-2430】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

## ◇背景

イスラエルでは、mRNAワクチンであるBNT162b2(ファイザー/ビオンテック社製ワクチン)の60歳以上を対象としたブースター接種において有望な初期結果が得られたことから、ワクチンの3回目(ブースター)接種計画の対象を、5か月以上前に2回目接種を終えた若年層にも徐々に拡大している。

## ◇方法

イスラエル保健省のデータベースから、BNT162b2の2回接種を5か月以上前に受けた4,696,865人(16歳以上)に関する2021年7月30日～10月10日のデータを抽出した。主解析では、12日以上前までにブースター接種を受けた群(ブースター接種群)のCOVID-19(検査確定)診断率、重症化率、および死亡率を、ブースター接種を受けていない群(ブースター非接種群)のそれらと比較した。副次解析では上記3項目について、ブースター接種群と、3～7日前にブースター接種を受けた群(ブースター直前接種群)で比較した。ポアソン回帰モデルを用いて、潜在的交絡因子について調整した上で率比を推定した。

## ◇結果

ブースター接種群での COVID-19(検査確定)診断率は低く、ブースター非接種群の約10分の1(5つの年齢層全体での範囲:9.0分の1～17.2分の1)であり、ブースター直前接種群の4.9分の1～10.8分の1であった。調整済み感染率の差(10万人・日あたり)は、主解析で57.0～89.5例、副次解析で34.4～38.3例であった。重症化率は、主解析、副次解析ともブースター接種群が低く、60歳以上ではそれぞれ17.9(95%信頼区間(CI)[15.1～21.2])分の1、6.5(95%CI[5.1～8.2])分の1、40～59歳ではそれぞれ21.7(95%CI[10.6～44.2])分の1、3.7(95%CI[1.3～10.2])分の1であった。主解析、副次解析における調整済み率差(10万人・日あたり)は、60歳以上ではそれぞれ5.4例、1.9例、40～59歳では0.6例、0.1例であった。主解析、副次解析における60歳以上での死亡率は、ブースター接種群ではそれぞれ14.7(95%CI[10.0～21.4])分の1、4.9(95%CI[3.1～7.9])分の1であり、調整済み率差(10万人・日あたり)は2.1例、0.8例であった。

## ◇結論

対象とした年齢層全体にわたり、BNT162b2のブースター接種群ではブースター非接種群に比

べ, COVID-19(検査確定)診断率および重症化率が大幅に低下していた。

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子