



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.04 (2022/02/17)

### 目 次

#### I. 各国規制機関情報

##### 【カナダ Health Canada】

- Casirivimab + imdevimab併用療法: SARS-CoV-2オミクロン株の流行により治療不成功のリスクが上昇.....2

##### 【スイス Swissmedic】

- Swissmedic Vigilance-News Edition 27 – November 2021
  - COVID-19ワクチン接種に関連した心筋炎/心膜炎: Swissmedicが受けた症例報告 .....5
  - COVID-19ワクチン接種後の月経障害:ファクト, 考えられる原因, 未解決の問題.....9

#### 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

- 外来患者でのレムデシビル早期投与によるCOVID-19重症化抑制効果  
[N Eng J Med. 2022 Jan 27; 386:305-315] ..... 13
- SARS-CoV-2ワクチン接種と心筋炎/心筋心膜炎のリスク — 住民ベースのコホート研究  
[BMJ. 2021 Dec 16;375:e068665] ..... 14
- 抗癌剤治療患者におけるBNT162b2ワクチンの2回または3回接種へのSARS-CoV-2抗体応答  
[JAMA Oncol. 2022 Jan 7;e217777] ..... 15
- 軽症および重症COVID-19に対するワクチンの予防効果の持続期間  
[N Engl J Med. 2022 Jan 27; 386:340-350] ..... 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.20(2022) No.04(02/17) R01

### 【カナダHealth Canada】

●Casirivimab＋imdevimab併用療法:SARS-CoV-2オミクロン株の流行により治療不成功のリスクが上昇

#### Casirivimab and Imdevimab – High Risk of Treatment Failure Due to Circulation of SARS-CoV-2 Omicron Variant

##### Recalls and safety alerts

通知日:2022/01/07

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/casirivimab-and-imdevimab-high-risk-treatment-failure-due-circulation-sars-cov-2>

(抜粋)

#### ◇概要

SARS-CoV-2オミクロン株の特定の変異に対する中和活性の分析によれば、casirivimab＋imdevimab併用療法は治療不成功となるリスクが高い。Casirivimab＋imdevimabのカナダ製品モノグラフは、この「懸念される変異株」(VOC)<sup>A</sup>に関する新たな情報を盛り込むよう改訂される予定である。

#### ◇重要なメッセージ

- SARS-CoV-2 B.1.529/BA.1(オミクロン株)に対して、casirivimab＋imdevimab併用療法は中和能が著しく低下し、治療不成功となるリスクが高い。
- 医療従事者向け助言:
  - Casirivimab＋imdevimab併用療法は、オミクロン株の可能性が除外された患者においてのみ検討すべきである。
  - オミクロン株の可能性が除外できない場合は、他の治療法を検討すべきである。
- Casirivimab＋imdevimabのカナダ製品モノグラフは、Health CanadaのDrug Product Database<sup>B</sup>、またはRoche社のサイト<sup>C</sup>にフランス語および英語で掲載されており、オミクロン株に関する新たな情報を盛り込むよう改訂される予定である。

#### ◇背景

Casirivimabとimdevimabは、併用療法として、SARS-CoV-2ウイルス直接検査により軽症～中等症COVID-19と診断され、入院および/または死亡に至るリスクが高い成人および青少年(12歳以上、

<sup>A</sup> variant of concern

<sup>B</sup> <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>

<sup>C</sup> [www.cas-imd.ca](http://www.cas-imd.ca) または[www.rochecanada.com](http://www.rochecanada.com)

体重40 kg以上)における治療を適応としている。

本併用療法は、以下の患者での使用は承認されていない。

- COVID-19により入院している患者、または
- COVID-19により酸素療法を要する患者、または
- COVID-19に関連しない基礎疾患により長期にわたって酸素療法を受けている患者で、COVID-19のためベースライン酸素流量を増加する必要がある患者

Regeneron社とRoche社は共同で、監視中の変異株<sup>D</sup>に対するcasirivimab + imdevimabの活性モニタリングおよび試験を行っている。In vitro シュードタイプウイルス中和アッセイの初期データで、SARS-CoV-2オミクロン株に対するcasirivimab + imdevimabの中和能の著しい低下が示された(表1)。他のVOCおよび監視中の変異株に対するcasirivimab + imdevimab併用療法の中和活性を表1に示す。

表 1: VOC および監視中の変異株のシュードタイプ VLP<sup>E</sup>に対する casirivimab + imdevimab の中和

スパイク(S)タンパク質に置換を有する系統	WHO 命名法	試験した主要な置換	Casirivimab + imdevimab への感受性の低下
B.1.1.7	アルファ	完全長 S タンパク質	変化なし
B.1.351	ベータ	完全長 S タンパク質	変化なし
P.1	ガンマ	完全長 S タンパク質	変化なし
B.1.427/B.1.429	イプシロン	L452R	変化なし
B.1.526	イオタ	E484K	変化なし
B.1.617.1/B.1.617.3	カッパ	L452R+E484Q	変化なし
B.1.617.2	デルタ	L452R+T478K	変化なし
B.1.621	ミュー	R346K+E484K+N501Y	変化なし
<b>B.1.1.529/BA.1</b>	<b>オミクロン</b>	<b>完全長 S タンパク質</b>	<b>1013 倍超の低下</b>

#### ◇Health Canadaによる措置

Health CanadaはHoffmann-La Roche社と共同で、casirivimab + imdevimabに関するこの注意喚起情報を作成した。Health Canadaは、この重要な安全性情報を、Health CanadaウェブサイトのRecalls and Safety Alerts Database<sup>F</sup>を介して、医療従事者およびカナダ国民に通知している。

<sup>D</sup> variants under surveillance

<sup>E</sup> virus like particle

<sup>F</sup> <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php>

---

## 参考情報

※Casirivimab + imdevimabのオミクロン株への中和活性が減弱していることを示す結果を受け、2021年12月24日に日本国内での承認条件が変更された<sup>G</sup>。2021年12月改訂(第3版)の日本国内添付文書には「omicron株(B.1.1.529系統)については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、厚生労働省の事務連絡等にもとづき、適切な患者に対して投与すること。」と記載されている。

※2022年1月24日、米国食品医薬品局(FDA)は2つのモノクローナル抗体医薬品(bamlanivimab + etesevimabおよびcasirivimab + imdevimab)の緊急使用許可(EUA)を改訂し、患者がこれらの治療薬に感受性を持つ変異株に感染したか曝露された可能性がある場合のみに使用を制限すると通知<sup>H</sup>した。

## ◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【文献情報】Vol.19 No.08 (2021/04/15) L03, Vol.19 No.08 (2021/04/15) L04, Vol.19 No.16 (2021/08/05) L04, Vol.19 No.17 (2021/08/19) L01

## 薬剤情報

◎ 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:特例承認済(2021/07/19) 海外:承認済 {米国:緊急使用許可(EUA) (2020/11/21), EU:承認(2021/11/12), 英国:条件付き承認(2021/8/20)}

※販売名:ロナプリーブ点滴静注セット300/1332

---

<sup>G</sup> <https://www.mhlw.go.jp/content/000873737.pdf>

<sup>H</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-anti-bodies-treat-covid-19-due-omicron>

Vol.20 (2022) No.04 (02/17) R02

【 スイス Swissmedic 】

●COVID-19 ワクチン接種に関連した心筋炎/心膜炎:Swissmedic が受けた症例報告

**Myocarditis/pericarditis in association with COVID-19 immunisation: Case reports received by Swissmedic****Swissmedic Vigilance-News Edition 27 – November 2021**

通知日:2021/11/29

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/pharmacovigilance/vigilance-news/vigilance-news-27.html>[https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/marktueberwachung/vigilance/vigilance-news-november2021.pdf.download.pdf/ENG\\_Vigilance-News-Edition\\_27\\_2021%2011%2029.pdf](https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/marktueberwachung/vigilance/vigilance-news-november2021.pdf.download.pdf/ENG_Vigilance-News-Edition_27_2021%2011%2029.pdf)

SARS-CoV-2ウイルスに対して使用されているワクチンには、ヒトへの使用が初めて承認された mRNA ベースのワクチン (Pfizer社/BioNTech社製ワクチンおよびModerna社製ワクチン) が含まれており、その安全性の継続的な評価が非常に重要である。2021年3月末までに、Swissmedic<sup>A</sup>は、ワクチン接種との時間的関連が疑われた35歳の男性における心筋炎の最初の報告を受けた。イスラエルで症例が数件報告されると<sup>1)</sup>、COVID-19ワクチン接種後に起こり得るこれらの副反応は、国際的なファーマコビジランスにおける新たな安全性問題として浮上した。スイスでは医療従事者に対して、mRNAワクチンと心筋炎の症例との関連が疑われること、またその評価が進行中であることが2021年6月4日に最初に通知された<sup>2)</sup>。本記事では、スイスの全国ファーマコビジランスデータベースを用いて、COVID-19ワクチン接種後の心筋炎に関する症例報告の評価を行った。

2021年8月13日時点で、すべてのCOVID-19ワクチンについて、MedDRAの基本語 (PT)<sup>B</sup>の「心筋炎 (myocarditis)」(n=73) または「心膜炎 (pericarditis)」(n=22) が報告された症例が95例あり、これらを今回の解析に組み入れた。注目すべきことに、PTの「心筋炎」の症例の一部 (n=5) では、心膜関連の疾患も記録されていた (PT:「心嚢液貯留 (pericardial effusion)」)。全症例のうち、81例はModerna社のCOVID-19ワクチン[‘Spikevax’]との関連で報告され、13例はPfizer社/BioNTech社のワクチン接種後の症例として報告された。1例の報告症例では、ワクチンの製造元が特定されていなかった。

両ワクチンの報告を合わせると、若年男性における心筋炎/心膜炎の報告数の実測値は、バックグラウンド発生率を考慮して計算した期待値と比較して、統計的に有意に高かった<sup>4)</sup>。さらに、40歳未満の男性患者の各年齢層 (すなわち、10～19歳、20～29歳、30～39歳) で一貫して、実測値/期待値比が高かった。

今回の症例集積では、心筋炎/心膜炎の診断は、米国CDCの基準<sup>3)</sup>に従って判定され (表1)、大部分の症例 (n=90, 94.7%) でワクチンとの関連について「可能性が高い (probable)」(n=57) また

<sup>A</sup> the Swiss Agency for Therapeutic Products: 医薬品および医療機器に関するスイスの規制機関

<sup>B</sup> 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)

は「確定的 (confirmed)」(n=33)と評価された。これらの症例報告の多くでは、典型的な臨床症状、ならびに心筋炎に特異的な検査結果(胸痛, 呼吸困難, 動悸, トロポニン増加, 一貫性のあるMRI所見など)および/または心膜炎に特異的な検査結果(ECG異常所見, 心エコーまたはMRI所見による心嚢液貯留など)が記録されていた。

**表1: 検討された症例集積における心筋炎/心膜炎の診断**

	症例の合計	ワクチンとの関連が 確定的な症例	ワクチンと関連する 可能性が高い症例
心筋炎 (PT)	73	27	43
心膜炎 (PT)	22	6	14
全症例	95	33	57

すべての症例が重篤と報告されていた (n=95, 100%)。86例 (89.5%) は入院を要する症状, 7例 (7.4%) は「生命を脅かす (life threatening)」症状と評価された。1例の症例報告で, 心筋炎の致死転帰が報告された。

検討した心筋炎/心膜炎の全症例では, 患者の年齢は16~88歳 (平均39歳) にわたっていた。入院した患者の年齢は, 18~73歳 (平均44歳) であった。

一般集団における心筋炎の既知の疫学的知見<sup>4)</sup>と一致して, 本イベントは男性 (n=79, 83%) と若年成人に多く発生し, 18~44歳の患者で60例 (全体の63%) 報告された。3例 (3%) は16~17歳の青少年男子で発生した。

報告された情報によれば, 1回目接種後 (n=33, 35%) よりも, 2回目接種後 (n=51, 54%) の症例が多かった。発生までの日数 (TTO)<sup>c</sup>の平均値は6.7日 (範囲: 1日以内~26日) で, 1回目接種後 (TTOの平均値11.3日) よりも, 2回目接種後 (TTOの平均値3.7日) の方が症状の発現が早いようであった。

心筋炎/心膜炎の臨床経過については, 治療後はほとんどが軽度から中等度であった (患者は数日後に退院した)。後述の死亡例を除いて, 集中治療について明確に言及した症例はなかったが, この情報は症例報告フォームではシステム上, 記録されない。転帰は, 「回復/消失 (recovered/resolved)」(n=23, 24%) または「軽快/消失しつつある (recovering/resolving)」(n=39, 41%) と報告されていた。19例 (20%) では, 報告時点で転帰は「未回復 (not recovered)」とされ, 13例 (13.7%) では, 心筋炎/心膜炎の転帰が「不明 (unknown)」のままであった。

「致命的 (fatal)」な転帰となった唯一の報告は, 基礎疾患として重篤な腎疾患と心疾患のある高齢の男性患者の症例であった。この患者はCOVIDワクチンの初回接種から26日後に重度の心不全を発症した。臨床経過は芳しくなく, 病院内であらゆる集中治療を行ったにもかかわらず, 心原性ショックで死亡した。剖検報告書には, 直近に心筋炎罹患があったことを認めるいくつかの所見が含まれており, ウイルスが原因である可能性が高い。

<sup>c</sup> time-to-onset

総じて、COVID-19ワクチン接種と心筋炎の間に存在し得る因果関係の根底にある病理学的機序は、現時点で明らかではない。理論的には、ワクチンによって産生されたスパイクタンパク質と心筋細胞との相互作用、および/またはワクチンへの炎症反応などが考えられる<sup>5)</sup>。

この機序については不明確な点があるとはいえ、心筋炎のまれな症例とmRNAワクチンとの因果関係に関し、世界各地で得られたエビデンスが現在蓄積されつつある。その結果、最近ではこのリスクの可能性が製品情報に記載され、HPC<sup>D</sup>で医療従事者に通知されている<sup>6)</sup>。

スイスでの症例数がまだ少ないため、今回の症例集積から心筋炎の発生率を正確に推定することはできない。Swissmedic では、心筋炎は[‘Comirnaty’]よりも[‘Spikevax’]との関連で多く報告されている。しかしながら、自発報告のみにもとづいてこの2つのワクチンを比較することは方法論的に問題があると考えられ、この報告数の差がスイスでの[‘Spikevax’]の使用率が高いことによるという説を除外することはできない。したがって、心筋炎のリスクに差がある可能性については、より大規模な集団を対象とした他の研究のデータにもとづいてさらに調査・検討する必要がある。また、このような症例のその後の臨床経過と転帰に関しては、適切にデザインされた臨床研究を含む長期的な研究が非常に重要である。

[執筆者: Valeriu Toma, MD, Thomas Stammschulte, MD, Safety of Medicines division, Swissmedic]

#### 文献および関連資料

- 1) Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L, Zoabi M, Aisman M, Goldschmid N, Berar Yanay N. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*. 2021 Jun 29;39(29):3790-3793. doi: 10.1016/j.vac-cine.2021.05.087. Epub 2021 May 28. PMID: 34092429; PMCID: PMC8162819
- 2) [Investigation of reports of myocarditis in connection with COVID-19 mRNA vaccines](#)
- 3) CDC-Overview of Myocarditis and Pericarditis:  
<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf>
- 4) Kang M, An J. Viral Myocarditis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
- 5) Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to “Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases” *Clin Immunol*. 2021; 224.
- 6) [DHPC – mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 \(COVID-19 Vaccine Moderna und Comirnaty\) \(swissmedic.ch\)](#)

<sup>D</sup> Healthcare Professional Communication

---

### 参考情報

※ニュージーランドMEDSAFEは2021年12月20日付で、[‘Comirnaty’]接種により心筋炎/心膜炎が起こる可能性についてAlert communication<sup>E</sup>を発出した。また、COVID-19ワクチン独立安全性監視委員会による[‘Comirnaty’]接種後の心筋炎死亡例についての評価結果<sup>F</sup>を公表した。

### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【WHO】[Vol.19 No.25 \(2021/12/09\)](#) R02「COVID-19ワクチン:心筋炎のシグナル」

COVID-19ワクチンの接種後に発現した心筋炎に関し、2021年5月5日時点でWHOの副作用データベースのVigiBaseに収録されていた個別症例安全性報告の評価が行われている。

### 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>

---

<sup>E</sup> <https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/comirnaty-myocarditis-reminder.htm>

<sup>F</sup> <https://www.health.govt.nz/news-media/media-releases/statement-covid-19-vaccine-independent-safety-monitoring-board>



Vol.20(2022) No.04(02/17) R03

【 スイス Swissmedic 】

●COVID-19 ワクチン接種後の月経障害:ファクト, 考えられる原因, 未解決の問題

**Menstrual disorders after COVID-19 vaccination – facts, possible causes, unanswered questions**

**Swissmedic Vigilance-News Edition 27 – November 2021**

通知日:2021/11/29

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/pharmacovigilance/vigilance-news/vigilance-news-27.html>

[https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/marktueberwachung/vigilance/vigilance-news-november2021.pdf.download.pdf/ENG\\_Vigilance-News-Edition\\_27\\_2021%2011%2029.pdf](https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/marktueberwachung/vigilance/vigilance-news-november2021.pdf.download.pdf/ENG_Vigilance-News-Edition_27_2021%2011%2029.pdf)

COVID-19ワクチンを接種した女性の月経障害について、メディアが大きく報道している。このことを念頭に置き、本記事では、ファクト, 考えられる原因, 未解決の問題について述べる。



◇ファクト

◇月経の調節

月経は、複合組織である子宮内膜がエストロゲンの影響を受けて約2週間かけて厚くなり、次にプロゲステロンによって変化し、最終的に妊娠が成立しない場合は、両ホルモンのレベルの低下に伴って剥がれ落ちることが4週間ごとに繰り返されるユニークなプロセスである。エストロゲンとプロゲステロンは、脳下垂体から分泌されるホルモンの影響を受けて、主に卵巣で生成される。

子宮内膜は、さまざまな免疫細胞を含む多種多数の細胞で構成される。胚の着床も月経時の出血も、感染における細胞プロセスと免疫学的に類似している。卵巣と子宮内膜を調節するホルモンシステム全体は繊細であり、感染、ストレス、日周リズムの変化(例として時差ぼけ)など多くの因子によって乱される可能性がある。

◇月経障害の定義, 原因, 頻度

正常な月経とは以下のように定義される<sup>1)</sup>。

- 月経周期は24～38日。
- 周期間隔の変動幅は2～20日。
- 出血期間は4.5～8日。
- 月経血の量は5～80 mL。
- 排卵期に小出血または軽度の出血がある。

つまり、出血のパターンや程度が異なるのは正常なことである。

これらの正常値から逸脱した月経が月経障害であり、例えば、希発月経(出血がまれにしか起こ

らないこと), 無月経(3カ月間月経がないこと), 月経過多症(経血量が増加すること)などと定義される。

月経障害は異常子宮出血とも呼ばれることもあり, 比較的よくみられるが, 何十もの異なる因子によって引き起こされる<sup>5)</sup>。月経障害にはさまざまな原因があり, 出血パターンにおける正常な変動と区別することが難しいため, その頻度を一般化することはできない。

#### ◇COVID-19ワクチン接種の生殖能力への影響

いくつかの論文で示されているように<sup>2-5)</sup>, COVID-19ワクチンの接種は生殖能力に明らかな影響を及ぼさない。そのことは, それ自体重要であるが, 妊娠(および月経周期自体)には卵巣と子宮内膜の調節が乱されないことが必要なことから重要である。

#### ◇月経障害の報告

2021年10月中旬までに, 英国の自発報告システムには, 「月経障害(生理不順)および予期せぬ膣出血“menstrual disorders (period problems) and unexpected vaginal bleeding”」に分類される副反応疑い報告が約4万件報告されていた<sup>6)</sup>。

10月初めまでに, Swissmedic<sup>A)</sup>は月経障害の報告を301件受けた。これらの報告の多くは, Moderna社の[‘Spikevax’]ワクチンに関連するものであった(報告310件中230件, 74%)。しかしながら, スイスでは[‘Spikevax’]はPfizer/BioNTech社の[‘Comirnaty’]よりもはるかに広く使用されている。これらの報告は, 主に月経障害が生じた女性本人から提出され(310件中275件, 89%), 医師や薬剤師からの提出はそれと比較してわずかであった。女性の年齢の中央値は37歳であった。年齢は18~57歳にわたっていたため, 閉経後の出血も記録されていた。

報告された症例の大半は「非重篤“not serious”」に分類され, 副反応のため病院での治療を要した症例はなかった。最も多く報告されたイベントは, 出血の量や回数の増加, 月経中間期出血, および月経中間期痛であり, 次いで月経回数の減少, 月経欠如であった。

婦人科および内分泌学の観点からは, 定性的な用語での報告の多くは評価することが困難である。多くの場合, 当該女性によって観察・報告された異変が, 本人の出血パターンや程度において通常の変動範囲内であるかどうか明確ではない。月経障害はいずれにしても非常によくみられるものであり, また自発報告では比較対照がないため, 定量的な評価を行うことも困難である。

副反応の転帰は, 310例中136例(43.9%)が「回復“recovered”」, 89例(29%)が報告時点で「未回復“not recovered”」, 76例(24.5%)が「不明“unknown”」と報告されていた。「回復中“recovering”」と報告されていたのは27例(8.7%)で, 「後遺症を伴う回復“recovered with sequelae”」は1例であった。大半の報告では, 月経異常に加えて, ワクチン接種による他の副反応も報告されており, 最も多かったのは発熱, 頭痛, 倦怠感, 悪寒, 悪心などであった。

<sup>A)</sup> the Swiss Agency for Therapeutic Products: 医薬品および医療機器に関するスイスの規制機関

### ◇考えられる原因

COVID-19ワクチンが実際に月経障害を誘発し得るのであれば、次のような原因が最も妥当と考えられる。

1. ストレスによる卵巣のホルモン調節の短期的変化。
2. 子宮内膜の免疫系への短期的影響。

前者(原因1)については、トルコの横断研究<sup>7)</sup>で、パンデミック前は月経が規則的だった女性952人を対象に調査が行われた。パンデミック時には、約30%の女性に不規則月経周期がみられた。不規則月経周期が生じる尤度は、パンデミック関連の不安、ストレス、抑うつ症状の強さと統計的に関連していた。

この研究からは、COVID-19ワクチン接種そのものについて結論を出すことはできないものの、月経周期がストレス、この場合はパンデミック時のストレスに非常に影響されやすいことは確かに示されている。したがって、ワクチン接種は、月経を不安定にする追加のストレス因子であると考えられることができる。

後者(原因2)については、COVID-19罹患は免疫系への強力な刺激と関連する。その性質上、COVID-19のワクチン接種も免疫系を刺激する。したがって、感受性の高い子宮内膜の免疫系がワクチン接種によって一時的に変化し、その結果、月経障害が引き起こされる可能性が考えられる。しかしながら、COVID-19ワクチン接種が子宮内膜の機能に及ぼす影響に関して、これまでシステマティックな研究は行われていない。特にこの関連を調べるためにデザインされた研究が、米国のジョンズ・ホプキンス大学の産婦人科で現在実施されている<sup>9)</sup>。

しかしながら、基本的には、COVID-19ワクチンの接種は生殖能力の低下と関連していないことから、ワクチンが及ぼし得る影響は非常に小さいとみなすことができる<sup>2-5)</sup>。卵巣や子宮内膜の生殖能力と関連する機能障害が生じた場合、妊娠は成立しない。

### ◇未解決の問題

これまでに提出された自発報告からは、さまざまなCOVID-19ワクチンが月経障害の発生に及ぼす影響について、妥当な定性的・定量的評価を下すことができない。

したがって、COVID-19による月経障害の以下の側面については、まだ明らかにされておらず、さらなる調査・研究が必要である。

- 頻度
- 程度
- 持続期間
- 原因

COVID-19ワクチン自体が月経障害を引き起こすことはまだ科学的に証明されていないが、多数の報告が記録されていることから、このような影響が一部の女性で生じている可能性が示唆される。しかしながら、免疫学的・臨床的観点からは、この種の障害は、発生した場合でも一過性にすぎず、

症例の大多数で臨床的重要性はないとみなすことができる。

とはいえ、月経障害は、その原因が何であれ、個々の症例では臨床的に重要となり得るし、他の疾患の症状である可能性もあるため、新規の、または重度の、あるいは持続的な月経障害や閉経後出血が生じた女性は、担当医の診察を受けるべきである。

[執筆者: Prof. Michael von Wolff, Consultant in the Department of Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Women's Hospital, Inselspital Bern]

#### 文献および関連資料

- 1) Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Hrsg.: M. von Wolff & P. Stute, Schattauer-Verlag, 2013.
- 2) Morris RS. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *F S Rep.* 2021;2:253-255.
- 3) Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, Haas J, Nahum R, Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19:69.
- 4) Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-Cov-2 infection or BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination. *medRxiv* 2021:2021.04.09.21255195. [Pre-print.]
- 5) Safrai M, Rottenstreich A, Herzberg S, Imbar T, Reubinoff B, Ben-Meir A. Stopping the misinformation: BNT162b2 COVID-19 vaccine has no negative effect on women's fertility. *medRxiv* 2021:2021.05.30.21258079. [Preprint.]
- 6) <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
- 7) Takmaz T, Gundogmus I, Okten SB, Gunduz A. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47:3241-3249.
- 8) Grigoryan L, Pulendran B. The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Semin Immunol.* 2020;50:101422.
- 9) <https://www.hopkinsmedicine.org/news/news-room/news-releases/covid-19-news-study-to-investigate-impacts-of-covid-vaccines-on-menstruation>.

## 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.04(02/17) L01

### ●外来患者でのレムデシビル早期投与による COVID-19 重症化抑制効果

#### [Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients](#)

Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al.

**【N Engl J Med 2022; 386:305-315】-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

#### ◇背景

レムデシビルは、中等症～重症COVID-19入院患者の臨床転帰を改善する。症候性COVID-19非入院患者で、重症化リスクが高い患者にレムデシビルを使用することで、入院を防ぐことができるかどうかは不明確である。

#### ◇方法

症状発現から7日以内で、重症化リスク因子(60歳以上、肥満、または特定の併存疾患)を1つ以上有するCOVID-19非入院患者を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。レムデシビル(1日目に200 mg, 2日目と3日目に100 mg)を静脈内投与する群、またはプラセボ群のいずれかに患者を無作為に割り付けた。有効性の主要評価項目は、28日目までのCOVID-19による入院または原因を問わない死亡の複合とした。安全性の主要評価項目は、全有害事象とした。副次評価項目は、28日目までのCOVID-19による医療機関の受診または原因を問わない死亡の複合とした。

#### ◇結果

無作為化され、レムデシビルまたはプラセボを1回以上投与された合計562人の患者(レムデシビル群279人、プラセボ群283人)を解析に組み入れた。平均年齢は50歳で、患者の47.9%が女性、41.8%がヒスパニックまたはラテン系であった。最も多くみられた併存疾患は、糖尿病(61.6%)、肥満(55.2%)、高血圧(47.7%)であった。COVID-19による入院または原因を問わない死亡は、レムデシビル群で2例(0.7%)、プラセボ群で15例(5.3%)発生した[ハザード比0.13;95%信頼区間(CI)[0.03~0.59]; $p=0.008$ ]。28日目までのCOVID-19による医療機関の受診は、レムデシビル群で246例中4例(1.6%)、プラセボ群で252例中21例(8.3%)発生した(ハザード比0.19;95%CI[0.07~0.56])。28日目までに死亡した患者はいなかった。有害事象は、レムデシビル群で42.3%、プラセボ群で46.3%に発現した。

#### ◇結論

COVID-19の重症化リスクが高い非入院患者において、レムデシビルの3日間投与は許容できる安全性プロファイルを示し、入院または死亡のリスクがプラセボより87%低かった(PINETREE試験, ClinicalTrials.gov登録番号:NCT04501952, EudraCT登録番号:2020-003510-12)。

---

## 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{EU:条件付き承認(2020/07/03), 米国:正式承認(2020/10/22)}

---

## Vol.20(2022) No.04(02/17)L02

●SARS-CoV-2 ワクチン接種と心筋炎/心筋心膜炎のリスク — 住民ベースのコホート研究

[SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study](#)

Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, et al.

【BMJ. 2021 Dec 16;375:e068665】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

### ◇目的

SARS-CoV-2 ワクチン接種と心筋炎/心筋心膜炎との関連を調査・検討する。

### ◇方法

#### ◇研究デザイン, セッティング, 参加者

デンマークにおける住民ベース<sup>A</sup>のコホート研究。2020年10月1日～2021年10月5日に4,931,775人(12歳以上)を追跡調査した。

#### ◇主要評価項目および評価指標

主要評価項目は心筋炎または心筋心膜炎とし、病院での心筋炎または心膜炎の診断、トロポニン値の上昇、および24時間以上の入院から成る複合アウトカムと定義した。1回目および2回目の接種日から0～28日目までの追跡期間について、ワクチン接種前の追跡期間と比較し、年齢を基礎タイムスケールとしたCox比例ハザード回帰を用いて、性別、併存疾患、およびその他の潜在的交絡因子で調整したハザード比を推定した。

### ◇結果

追跡期間中に269人が心筋炎または心筋心膜炎を発現し、このうち108人(40%)は12～39歳で、196人(73%)は男性であった。BNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社製)を接種した3,482,295人のうち48人が接種から28日以内に心筋炎または心筋心膜炎を発現し、未接種者と比較した調整済みハザード比は1.34[95%信頼区間(CI)[0.90～2.00]]、絶対発生率は接種者10万人あたり1.4例(95%CI[1.0～1.8])であった。女性参加者のみおよび男性参加者のみの調整済みハザード比は

---

<sup>A</sup> population based

それぞれ3.73 (95%CI[1.82~7.65]), 0.82 (95%CI[0.50~1.34])であり、絶対発生率はそれぞれ接種者10万人あたり1.3例(95%CI[0.8~1.9]), 1.5例(95%CI[1.0~2.2])であった。12~39歳の調整済みハザード比は1.48(95%CI[0.74~2.98]), 接種から28日以内の絶対発生率は接種者10万人あたり1.6例(95%CI[1.0~2.6])であった。mRNA-1273(モデルナ社製)を接種した498,814人のうち21人が接種から28日以内に心筋炎または心筋心膜炎を発現し、調整済みハザード比は3.92(95%CI[2.30~6.68]), 接種から28日以内の絶対発生率は接種者10万人あたり4.2例(95%CI[2.6~6.4])であった。女性参加者のみおよび男性参加者のみの調整済みハザード比はそれぞれ6.33(95%CI[2.11~18.96]), 3.22(95%CI[1.75~5.93])であり、絶対発生率はそれぞれ接種者10万人あたり2.0例(95%CI[0.7~4.8]), 6.3例(95%CI[3.6~10.2])であった。12~39歳の調整済みハザード比は5.24(95%CI[2.47~11.12]), 絶対発生率は接種者10万人あたり5.7例(95%CI[3.3~9.3])であった。

#### ◇考察

mRNA-1273の接種は、デンマーク住民における心筋炎または心筋心膜炎のリスクの有意な上昇に関連し、それは主に12歳~39歳の年齢層でのリスク上昇によるものであった。一方、BNT162b2の接種は、女性でのリスク上昇にのみ関連していた。しかしながら、SARS-CoV-2 mRNAワクチン接種後の心筋炎や心筋心膜炎の絶対発生率は、若年齢層においてさえ低いものであった。これらの結果を解釈する際は、SARS-CoV-2 mRNAワクチン接種のベネフィットを考慮すべきである。より小規模なサブグループにおけるワクチン接種後の心筋炎または心筋心膜炎のリスクについてさらに調査・研究するには、大規模な国際共同研究が必要である。

#### Vol.20(2022) No.04(02/17) L03

#### ●[抗癌剤治療患者における BNT162b2 ワクチンの 2 回または 3 回接種への SARS-CoV-2 抗体応答](#) [SARS-CoV-2 Antibody Response to 2 or 3 Doses of the BNT162b2 Vaccine in Patients Treated With Anticancer Agents](#)

Fenioux C, Teixeira L, Fourati S, et al.

【JAMA Oncol. 2022 Jan 7;e217777】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

#### ◇背景と目的

固形癌患者はSARS-CoV-2感染症や重症合併症を発症しやすく、抗癌剤治療患者における免疫原性はまだ明らかではない。本研究では、抗癌剤治療患者におけるBNT162b2ワクチン(ファイザー社/ビオンテック社製)の2回または3回接種に対する液性免疫応答を評価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

2021年2月1日～5月31日に前向き観察コホート研究を実施した。2回または3回のワクチン接種を受けた成人の抗癌剤治療患者を組み入れ, このうち2回目接種から1カ月後の液性応答が弱い人には3回目接種を行った。

##### ◇介 入

ワクチン接種前と追跡期間中に血清中のSARS-CoV-2特異抗体定量検査を実施した。

##### ◇主要評価項目および評価指標

液性応答について, 低感受性変異株を中和する抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗体レベルを, 1,000任意単位(AU)/mLを閾値として評価した。

#### ◇結 果

2回または3回のワクチン接種を受けた固形癌患者は163人で, 年齢中央値66歳(範囲[27～89]), 男性86人(53%)であった。この163人のうち, 122人(75%)が化学療法を, 15人(9%)が免疫療法を, 26人(16%)が分子標的療法を受けた。抗S免疫グロブリンG抗体価が1,000 AU/mLを超えた患者の割合は, 2回目接種時で15%(22/145), 2回目接種から28日後で65%(92/142)であった。2回目接種から3カ月後に液性応答は低下した。治療の種類は液性応答との関連がみられ, 例えばワクチン接種と化学療法までの間隔は, 液性応答に影響を及ぼさなかった。3回目接種を受けた36人のうち, 27人(75%)に1,000 AU/mLを超える血清学的応答が生じた。

#### ◇結論と関連性

本コホート研究の結果は, 固形癌に対して積極的治療を受けている患者に3回目のワクチンを接種する裏付けとなると考えられる。

---

#### Vol.20(2022) No.04(02/17)L04

##### ●軽症および重症 COVID-19 に対するワクチンの予防効果の持続期間

##### [Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines](#)

Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al.

**[N Engl J Med 2022; 386:340-350]-peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

#### ◇背 景

英国では2020年12月より, COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2に対するワクチンが使



用されている。リアルワールド・データにより、COVID-19、重症化、および死亡に対するそれらのワクチンの高い有効性が示されている。ChAdOx1-S (ChAdOx1 nCoV-19) ワクチンおよびBNT162b2 ワクチンの2回目接種からの時間経過とともにワクチン有効性が低下する可能性がある。

#### ◇方 法

イングランドにおいて、症候性COVID-19およびCOVID-19関連の入院および死亡に対するワクチン有効性を、診断陰性例コントロールデザインを用いて推定した。ChAdOx1-SおよびBNT162b2の有効性を、参加者の年齢、併存疾患の有無、および2回目接種からの経過時間にもとづいて評価し、有効性の低下を、B.1.1.7 (アルファ株) およびB.1.617.2 (デルタ株) それぞれについて調査・検討した。

#### ◇結 果

デルタ株による症候性COVID-19に対するワクチン有効性は、2回目接種から数週間以内にピークに達し、その後、20週目までにChAdOx1-Sで44.3% [95%信頼区間 (CI) [43.2~45.4%]] に、BNT162b2で66.3% (95%CI [65.7~66.9%]) に低下した。ワクチン有効性の低下は、40~64歳よりも65歳以上で大きかった。接種から20週目以降、入院に対するワクチン有効性はChAdOx1-Sで80.0% (95%CI [76.8~82.7%])、BNT162b2で91.7% (95%CI [90.2~93.0%]) であり、死亡に対してはそれぞれ84.8% (95%CI [76.2~90.3%])、91.9% (95%CI [88.5~94.3%]) で、いずれについても症候性COVID-19に対する有効性低下と比較して、低下幅は小さかった。65歳以上で臨床的に極めて脆弱なグループに属する人、および40~64歳で基礎疾患のある人では、健康な成人と比較して、入院に対するワクチン有効性の低下幅が大きかった。

#### ◇結 論

ChAdOx1-SまたはBNT162b2の2回接種から20週目以降、COVID-19関連の入院および死亡に対するワクチン有効性にわずかな低下がみられた。高齢者および臨床的リスクのあるグループでは、有効性の低下幅がより大きかった。

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子