



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.05 (2022/03/03)

目 次

I. 各国規制機関情報

【オランダLareb】

- COVID-19ワクチン:接種後の月経障害および閉経後出血の有害事象シグナル.....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

- 感染性SARS-CoV-2 B.1.1.529(オミクロン株)はモノクローナル抗体医薬品による中和を回避する[Nat Med. 2022 Jan 19;1-6] 12
- 米国ノースカロライナ州での9カ月間のCOVID-19ワクチン有効性の推移 [N Engl J Med. 2022 Jan 12; NEJMoa2117128] 14
- 青少年のCOVID-19重篤化予防におけるBNT162b2ワクチンの有効性 [N Engl J Med. 2022 Jan 12;NEJMa02117995] 15
- ワクチン接種者および回復期患者由来の血清におけるSARV-CoV-2オミクロン株の中和能 (Editorへのレター) [N Eng J Med. 2022 Feb 17;386(7):698-700] 16
- スコットランドでの妊婦のSARS-CoV-2感染とCOVID-19ワクチン接種 [Nat Med. 2022 Jan 13] 17
- イングランドでの症候性COVID-19罹患, 入院, および死亡に対するCOVID-19ブースターワクチン接種の有効性[Nat Med. 2022 Jan 14] 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

「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.05(03/03) R01

【オランダ Lareb】

●COVID-19ワクチン:接種後の月経障害および閉経後出血の有害事象シグナル

Menstrual disorders and postmenopausal bleeding after administration of COVID-19 vaccines
News

通知日:2021/12/22

https://www.lareb.nl/media/uoneih5z/signals_2021_menstrual_disorders-and-postmenopausal_bleeding-and-covid-19-vaccines.pdf

(抜粋)

◇背景

EMAはこれまでに、SARS-CoV-2に対する能動免疫として4種のCOVID-19ワクチンを承認している。BioNTech社/Pfizer社製[‘Comirnaty’], Moderna社製[‘SpikeVax’], AstraZeneca社製[‘Vaxzevria’], およびJanssen社製である¹⁾。BioNTech/PfizerおよびModernaのワクチンはいずれもmRNAワクチンで、ウイルススパイク(S)タンパク質をコードしたものであるが、AstraZenecaとJanssenのワクチンはアデノウイルスベクターを使用している。いずれのCOVID-19ワクチンも、モニタリング強化^Aの対象となっている²⁻⁵⁾。

本シグナルでは、Lareb(オランダ・ファーマコビジランスセンター)^Bが受けたCOVID-19ワクチン接種後の月経障害の全報告の概要を示す。

◇Larebへの報告

Larebは2021年12月1日までに、利用可能なすべてのCOVID-19ワクチンに関し、接種後におけるさまざまな月経障害および閉経後出血の個別症例報告(重複なし)を計17,735件受けている。月経障害としたのは、高位グループ語(HLGT)^Cの月経周期および子宮出血障害“Menstrual cycle and uterine bleeding disorders”に含まれるすべての基本語(PT)^D、ならびに膣出血“Vaginal haemorrhage”および閉経後出血“Postmenopausal haemorrhage”である。これらのPTをオランダ一般診療医ガイドライン^{E 15,16)}の定義にもとづき事前に規定した以下のカテゴリーに分類した。

^A モニタリング強化(additional monitoring)は、特定の医薬品に関わる医薬品有害反応(ADR)報告を促すことを主な目的としている。モニタリング強化対象医薬品リストは、毎月EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)がレビューし、EMAのウェブサイトで公表される。詳しくはNIHS 医薬品安全性情報Vol.19 No.20(2021/09/30)を参照。(訳注)

^B Larebは年間20,000~25,000件の医薬品有害反応報告を収集、解析し、それにより医薬品有害反応のシグナルを特定する。そのシグナルはオランダ医薬品評価委員会(Dutch Medicines Evaluation Board:MEB)に送られ、レビューを受ける。(訳注)

^C High Level Group Term

^D Preferred Term

^E Dutch General Practitioners Guidelines (NHG-Standaard)

- ・ 過多月経:周期的に起こる重度で煩わしい出血
- ・ 過少月経
- ・ 不規則出血:非周期的な出血, 月経期は認識できず
- ・ 月経中間期出血:認識可能な月経期と月経期の間の出血
- ・ 閉経後出血:最終月経期(閉経)から1年後以降の出血
- ・ 無月経/希発月経

NHG-Standaard¹⁶⁾では無月経を「生殖可能期における月経の欠如」と定義している

- ・ 原発性無月経:16歳の誕生日後も初経が起らないこと
- ・ 続発性無月経:前回の月経から6カ月間月経がないこと
- ・ 希発月経:月経の間隔が35日超～6カ月未満
- ・ 機能性無月経^F:ホルモンによる月経周期調節に乱れが生じることによる無月経で、器質的原因(の徴候)を伴わない
- ・ 月経困難症:日常生活に支障をきたし得る月経痛
- ・ 異常消退出血
- ・ その他

17,735件の自発報告で、計23,026の月経関連PTがコーディングされた。79件(0.4%)の報告はCIOMS^Gの基準の1つにもとづく重篤症例であった。重篤な報告の割合はワクチンおよび年齢層によって0%～1.6%と異なっていた。重篤報告が最多であったカテゴリーは、AstraZenecaワクチンを接種した20～45歳の年齢層であった(1.6%)。報告の大半は1回目接種後の月経障害に関わるもので(n=9,512)、次いで2回目接種後(n=8,220)であった。オランダでは、12月1日時点で3回目接種はまだ大規模に行われていなかったため、3回目接種後の月経障害に関してLarebが受けた報告は3件のみであった。月経障害の大多数は消費者自身による報告であった(n=17,627; 99.4%)。この数値はワクチンおよび年齢層によって、94.0%～100.0%と異なっていた。医療従事者による報告が最も多かったカテゴリーは、Pfizerワクチンを接種した10～14歳であった(6.0%)。

◇メディアの注目と報告時期

オランダ国内のみならず国際的にも、COVID-19ワクチン接種に関連した月経障害はメディアやインターネット上で広く論議されてきた。(ソーシャル)メディアで取り上げられると、その数日後にLarebへの報告数が増加した。しかしながら、1月にワクチン接種キャンペーンが開始され、そのほとんど直後からLarebは報告を受けており、これはワクチンと月経障害が最初にニュースに取り上げられた日やその関連の可能性が報道される前であった。

◇月経障害の報告率

報告率は、オランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)^HのCOVID-19ワクチン接種情報・モニタ

^F functional amenorrhoea

^G Council for International Organizations of Medical Sciences (医科学国際組織委員会)

^H National Institute for Public Health and the Environment

リングシステム (CIMS)¹のデータベースからLarebが入手した数値にもとづいて計算している。CIMSのデータベースには、2021年12月1日までのワクチンの種類、性別、年齢層別の接種回数に関する情報が収載されている。これらのデータから報告率を算出することができた。したがって、報告率はワクチン接種を受けた女性の人数がワクチンの種類と年齢層で層別されている。算出された報告率は推定値に過ぎないことに留意すべきである。ワクチン接種を受けたすべての人がワクチン接種データの使用に同意しているわけではないため、LarebがRIVMから入手したデータは完全なものではない。そのため、入手データにもとづくワクチン接種回数は真の回数より過少評価されている。また一方、Larebへの報告が多かったとはいえ、月経障害が生じた女性すべてが報告するわけではないと考えられる。したがって、この報告率は目安として示しているに過ぎない。

表2: ワクチン接種10万回あたりの月経障害の報告率(ワクチン種類別, ワクチン接種回別)

年齢層	10～14歳	15～19歳	20～45歳	45歳超	合計
AstraZeneca					
1回目接種後		237.9	175.5	11.6	35.8
2回目接種後		287.1	214.8	15.1	44.3
Janssen					
1回目接種後		423.8	522.1	173.7	369.6
Moderna					
1回目接種後		398.3	283.4	63.5	175.3
2回目接種後		318.4	365.8	118.4	238.7
Pfizer					
1回目接種後	104.3	118.8	345.4	32.4	143.8
2回目接種後	76.5	98.6	351.6	48.8	148.2

報告率は、Janssenワクチンを接種した20～45歳での522.1件/10万回から、AstraZenecaの1回目接種後の45歳超の患者での11.6件/10万回までさまざまであった。全体として、Janssenワクチン接種者での報告率が最も高く(369.6件/10万回)、次いでModerna(2回目接種後238.7件/10万回, 1回目接種後175.3件/10万回)、Pfizer(2回目接種後148.2件/10万回, 1回目接種後143.8件/10万回)、AstraZeneca(2回目接種後44.3件/10万回, 1回目接種後35.8件/10万回)の順であった。

◇月経障害のカテゴリー

上述したように、月経関連のPTはオランダ一般診療医ガイドラインによる定義にもとづき、事前に規定したカテゴリーに分類した。Larebにより計23,026の月経関連のPTがコーディングされた。これらのPTの大部分はPfizer/BioNTechワクチン(n=18,151)の接種後に報告され、次いでModernaワク

¹ COVID-19 vaccination Information and Monitoring System

チン(n=2,637), Janssenワクチン(n=1,574), AstraZenecaワクチン(n=664)であった。

表3: 報告された月経障害のカテゴリー(PT)の各ワクチン内での割合

ワクチンの種類	過多月経	過少月経	不規則出血	月経中間期出血	閉経後出血	無月経/希発月経	月経困難症	異常消退出血	その他
AstraZeneca	18.7%	2.7%	12.8%	11.7%	9.0%	24.4%	5.9%	1.2%	13.7%
Janssen	20.5%	1.6%	15.3%	15.4%	3.6%	21.8%	9.2%	1.3%	11.5%
Moderna	21.2%	2.2%	15.8%	12.6%	2.1%	26.7%	7.8%	0.7%	11.1%
Pfizer	19.5%	2.4%	15.3%	13.4%	2.0%	26.7%	8.8%	1.1%	11.0%
全体	19.7%	2.4%	15.3%	13.4%	2.3%	26.3%	8.6%	1.1%	11.1%

報告数が最も多かったカテゴリーは無月経/希発月経(報告された全月経関連PTの26.3%)および過多月経(19.7%)であった。次いで多かったのは、不規則出血(15.3%), 月経中間期出血(13.4%)であった。月経困難症は全症例の8.6%で報告され、過少月経は2.4%, 閉経後出血は2.3%, 異常消退出血は1.1%であった。「その他」のカテゴリーのPTは11.1%であったが、このカテゴリーには、報告者が月経障害を詳細に報告しなかったためカテゴリーに分類できなかったものが含まれている。

これらの結果にもとづき、まず無月経と過多月経に焦点を当てることとした。閉経後出血は、他のカテゴリーとは異なる非常に特異なカテゴリーであるため、本シグナルでは閉経後出血にも着目した。

◇無月経の報告

承認されたCOVID-19ワクチンいずれかの接種後の無月経は計3,198件報告されており、大多数は20~45歳の年齢層であった(n=2,474)。このうち10件(0.3%)はCIOMSの基準による重篤例であった。報告が最も多かったのは1回目接種後(n=1,684)で、次いでわずかな差で2回目接種後(n=1,513)であった。3回目接種後の報告は1件のみであった。症例のほとんどは消費者自身により報告されていた(99.3%)。

◇無月経の報告率

報告数が最も多かったのはPfizer/BioNTechワクチンの接種後であった(n=2,552)。報告率は、Janssenワクチンを接種した20~45歳での89.5件/10万回から、AstraZenecaワクチン1回目接種後の45歳超での1.0件/10万回までさまざまであった。全体として、無月経の報告率はJanssenワクチン接種者で最も高く(57.1件/10万回)、次いでModerna(1回目接種後33.6件/10万回, 2回目接種後40.5

件/10万回), Pfizer(1回目接種後25.8件/10万回, 2回目接種後27.6件/10万回), AstraZeneca(1回目接種後5.8件/10万回, 2回目接種後8.7件/10万回)であった。

◇無月経の転帰

報告症例の7.0%(n=225)では, 報告時点で無月経は回復していたと患者は報告した。無月経の平均持続日数は各年齢層でさまざまであり, 10~14歳では42.6日, 15~19歳では32.0日, 20~45歳では38.2日, 45歳超では64.0日であった。これはすなわち, 月経は約1~2カ月間停止し, その後再開して正常に戻ったことを意味する。

◇過多月経の報告

承認されたワクチンいずれかの接種後の過多月経は計4,537件報告されており, 大多数は20~45歳の年齢層であった(n=3,460)。このうち, CIOMSの基準による重篤例は26件(0.6%)であった。報告が最も多かったのは1回目接種後(n=2,481)で, 次いでわずかな差で2回目接種後(n=2,056)であった。3回目接種後の報告はなかった。症例のほとんどは消費者自身により報告されていた(99.4%)。

◇過多月経の報告率

報告率は, Janssenワクチンの接種を受けた20~45歳での134.5件/10万回から, AstraZenecaワクチンの1回目接種後の45歳超での2.2件/10万回までさまざまであった。その他に報告率が高かったのは, Pfizerワクチン(1回目接種後90.1件/10万回, 2回目接種後87.5件/10万回)またはModernaワクチン(1回目接種後79.8件/10万回, 2回目接種後92.6件/10万回)の接種を受けた20~45歳, あるいはModernaワクチン(1回目接種後101.5件/10万回, 2回目接種後91件/10万回)またはJanssenワクチン(113.4件/10万回)の接種を受けた15~19歳であった。

全体として, 報告率が最も高かったのはJanssenワクチン接種者(98.3件/10万回)で, 次いでModerna(1回目接種後51.4件/10万回, 2回目接種後62.5件/10万回), Pfizer(1回目接種後36.8件/10万回, 2回目接種後37.0件/10万回), AstraZeneca(1回目接種後9.1件/10万回, 2回目接種後9.5件/10万回)の順であった。

◇過多月経の転帰

報告時点において, 症例の多く(49.7%)は未回復であり, 26.0%は回復し, 13.5%は軽快していた。回復例(n=1,178)における過多月経の平均持続日数は年齢層によりさまざまであり, 10~14歳では8.3日, 15~19歳では10.7日, 20~45歳では12.5日, 75歳超では14.8日であった。全体として, 過多月経は平均13日間持続し, その後停止した。

◇「閉経後出血」カテゴリーの報告

承認されたワクチンいずれかの接種後の閉経後出血は計537件報告されており, 大多数は45~54歳の年齢層であった(n=355)。このうち7件(1.3%)はCIOMSの基準による重篤例であった。報告が最も多かったのは2回目接種後(n=315)であり, 次いでわずかな差で1回目接種後(n=222)で

あった。3回目接種後の報告はなかった。症例のほとんどは消費者自身により報告されていた(98.1%)。

◇閉経後出血の報告率

報告率は、Janssenワクチンの接種を受けた45～54歳での38.0件/10万回から、Pfizer/BioNTechワクチンの接種を受けた45歳未満および75歳超での0.1件/10万回までさまざまであった。全体として、報告率が最も高かったのはJanssenワクチンの接種者で(17.4件/10万回)、次いでModerna(1回目接種後3.1件/10万回, 2回目接種後8.5件/10万回), AstraZeneca(1回目接種後4.0件/10万回, 2回目接種後5.0件/10万回), Pfizer(1回目接種後2.4件/10万回, 2回目接種後5.3件/10万回)の順であった。

◇閉経後出血の転帰

報告時点で、症例の多く(52.1%)は回復し、30.5%は未回復、7.6%は軽快していた。回復していなかった症例の多くで、閉経後出血からその後回復したか否か、出血はどのくらい持続したか不明である。

回復例(n=280)における閉経後出血の平均持続日数は年齢層によりさまざまで、45歳超で0.5日、45～54歳で7.9日、55～64歳で11.9日、65～74歳で18.7日、75歳以上で11.5日であった。全体として、閉経後出血は平均9.5日間持続し、その後停止した。

◇他の情報源

◇製品概要(SmPC)^J

月経障害はCOVID-19ワクチン製品のSmPCには記載されていない²⁻⁵⁾。

◇他のデータベース

WHOのVigiBase^Kには、COVID-19ワクチンに関連して、“Heavy Menstrual bleeding”(重度月経出血)のPTを含む報告が29,079件、“Menstrual disorders”(月経障害)のPTを含む報告が16,422件、“Menstruation Delayed”(月経遅延)のPTを含む報告が15,932件、“Menstruation irregular”(不規則月経)のPTを含む報告が15,007件、“Dysmenorrhea”(月経困難症)のPTを含む報告が13,370件、“Intermenstrual bleeding”(月経中間期出血)のPTを含む報告が10,556件、“Amenorrhea”(無月経)のPTを含む報告が8,323件、“Postmenopausal haemorrhage”(閉経後出血)を含む報告が3,034件収載されていた(2021年9月26日時点のデータセットによる)。これらの報告件数にはオランダからの報告も含まれている。報告数が最も多かったのはPfizer/BioNTech関連であったが¹⁷⁾、この報告数をワクチン別の接種回数にもとづき比較することはできない。

^J Summary of product characteristics

^K 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

表9:オランダにおけるワクチンの種類別接種回数の概要⁶⁾

ワクチンの種類	接種開始日	2021年11月28日までの接種回数
BioNTech/Pfizer	2021年1月6日	24,597,355
AstraZeneca	2021年1月25日	2,778,729
Moderna	2021年2月12日	2,007,230
Janssen	2021年4月21日	863,600

◇文 献

過去にもいくつかのワクチンについて月経障害が報告されている。1913年の研究では、腸チフスワクチンが月経不順と関連することが確認されており、女性被験者の半数以上に月経停止、月経遅延、頻発月経^L、不快感、過多月経などがみられた¹⁸⁾。B型肝炎の研究でも、月経に異変が起こる可能性のあることが指摘されている¹⁹⁾。HPV^Mワクチンの接種が過多月経や不規則月経に関連する可能性を示すエビデンスがある²⁰⁾。Gongらは²¹⁾、FDAのワクチン副反応報告システム(VAERS)^Nから、HPVワクチン接種後の早期卵巣機能不全^Oおよびそれに関連するイベント(無月経、不規則月経、FSH^P増加、早発閉経など)の報告数が不均衡に多いことを見出した。統計学的に不均衡が示されたものの、同研究にはいくつかの限界があり、因果関係はさらに調査・検討すべきであると著者らは述べている。デンマークの全国規模のコホートにおいては、HPVワクチン接種と原発性卵巣機能不全^Qとの関連はみとめられなかった²²⁾。

COVID-19ワクチンに関しては、公表済みの情報はあがるが、下記に取り上げた論文がすべて査読済みというわけではない。後ろ向きコホート研究において、月経周期とワクチン接種日を記録していた1,273人のうち、COVID-19ワクチン接種が月経の異変に関連するという説を支持する強力なシグナルは検出されなかった。参加者は後ろ向きに募集され、データには月経周期の異変に気づいた人が多く含まれていた可能性があることから、ワクチン接種後の月経の異変がどの程度多いかを推定することはできなかった²³⁾。

米国での大規模調査では、月経周期が規則的であった人の42%は、COVID-19ワクチン接種後に通常より月経血量が多かったと報告しているが、44%は変化がなかったと報告していた。通常は月経がないと報告していた人のうち、長時間作用型可逆的避妊法を使用していた人の71%、性同一性障害の治療のためホルモン療法^Rを受けていた人の39%、閉経していた人の66%が破綻出血を報告していた²⁴⁾。

英国の症例対照研究では、参加者の20%でCOVID-19ワクチン接種後に月経障害が生じており、

^L early menstruation

^M human papillomavirus (ヒトパピローマウイルス)

^N Vaccine Adverse Event Reporting System

^O premature ovarian insufficiency (POI)

^P 卵巣刺激ホルモン

^Q primary ovarian insufficiency

^R gender-affirming hormones

月経出血停止から過多月経まで、さまざまな症状が報告されていた²⁵⁾。

◇機序

SARS-CoV-2を含め、ウイルスに感染した場合、月経周期に異常が起こり得るというエビデンスもある^{26,27)}。このことから、免疫系への刺激が月経周期に影響を及ぼす可能性が示唆されると考えられる。これに関する生物学的に妥当な機序として、月経周期に関与するホルモンへの免疫学的影響によるものとする説²⁸⁾や、子宮内膜の免疫細胞(子宮内膜の周期的な増殖と剥離に関与)によるものとする説²⁹⁾などがある。実際、ワクチンのような急激な免疫チャレンジ³⁰⁾と、それに対応して生じる血液凝固系^sおよび炎症への既知の全身性反応³¹⁾、および月経に伴う子宮の修復機構³²⁻³⁵⁾との関係を説明する、複数の妥当な生物学的機序が存在する。

◇考察および結論

Larebは、2021年1月6日～12月1日に、COVID-19ワクチン接種に伴う月経障害についてかつてないほどの件数の報告を受けた。月経障害全般について、女性へのワクチン接種回数および年齢層で層別した報告率は非常に高かった。報告率が最も高かったのはJanssenワクチンの接種を受けた20～45歳であった(522.1件/10万回)。すなわち、Janssenワクチンの接種を受けた20～45歳の年齢層の200人に1人が月経障害をLarebに報告したことになる。

Janssenワクチンでの報告率は、報告率を算定したすべてのカテゴリーで一貫して最も高かった。全体としてJanssenワクチンでの報告率が最も高かった(369.6件/10万回)が、他のワクチンの報告率も高く、Modernaワクチン2回目接種後238.7件/10万回、Modernaワクチン1回目接種後175.3件/10万回、Pfizerワクチン2回目接種後148.7件/10万回、Pfizerワクチン1回目接種後143.8件/10万回、AstraZenecaワクチン2回目接種後44.3件/10万回、AstraZeneca1回目接種後35.8件/10万回であった。報告率が非常に高いとはいえ、生じていた月経障害がすべて報告されたわけではないと考えられる。

◇月経障害

報告数が最も多いカテゴリーは過多月経と無月経であったが、この両カテゴリーは報告率も高かった。この両カテゴリーがよく報告されていることから、月経障害は非常に多様である可能性がある。報告率が高いことに加え、多くの人が、ワクチン接種後に経験したことは通常の月経とは異なっていたと報告している。また、一部の症例では、月経障害が1回目接種後、2回目接種後の両方で起こっている。報告の多くでは持続期間に関する情報が欠けていたが、月経障害が1回の月経周期より長く、最大数カ月間続いたとの報告もあった。

ワクチン接種後の月経障害が多数報告されていることから、被接種者に懸念を引き起こし、他の(若年の)女性の間でワクチン接種に対して疑念を引き起こす可能性がある。月経障害は非常によくみられるものであるが、報告内容から、これらの月経障害は女性が通常経験としているものとは異なっていることが示された。また、妥当な生物学的機序も存在する。COVID-19罹患、他の感染症、

^s hemostasis

ストレスなど、他の原因の可能性があっても、ワクチンが月経障害を引き起こしたことは妥当性がある。ワクチンが誘発した可能性のあるこれらの月経障害を検討・調査するため、さらなる研究が必要である。そのため、Larebは1,500～2,000件の報告をサンプルとして、集中的な追跡調査を開始した。

◇閉経後出血

閉経後出血は、非常に特異な種類の膣出血であるため、本シグナルでは別途着目した。報告率は45～64歳で最も高かった。しかしながら、75歳以上や、10年以上閉経している人でも生じていた。本シグナルに取り上げた症例では、婦人科の検査からは他に説明がつかなかったこと、またワクチンの1回目接種後と2回目接種後の両方で閉経後出血が起こる場合もあったことが示されている。少なくとも1人の婦人科医が報告の中で、ワクチン接種後のこのような症例は他にもいくつかあったと述べている。この関連についてもさらに調査・検討すべきである。

本シグナルは2021年12月22日時点の検出である。それ以降に他の情報が得られるようになった可能性がある。公式のSmPCを含む最新情報については、オランダ医薬品評価委員会 (MEB)^Bのウェブサイト^Tを参照すること。

文献および関連資料 (抜粋)

- 21) Gong, L., Ji, Hh., Tang, Xw. et al. Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System. *Sci Rep* 10, 10762 (2021)
- 22) Hviid A, Myrup Thiesson E. Association Between Human Papillomavirus Vaccination and Primary Ovarian Insufficiency in a Nationwide Cohort. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120391. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20391. PMID: 34436612; PMCID: PMC8391101.
- 23) Male V. Effect of COVID-19 vaccination on menstrual periods in a retrospectively recruited cohort. Pre-print, not peer reviewed
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.15.21266317v1>
- 24) Lee et al. Characterizing menstrual bleeding changes occurring after SARS-CoV-2 vaccination. Pre-print, not peer reviewed <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.11.21264863v1>
- 25) Alvergne et al. COVID-19 vaccination and menstrual cycle changes: A United Kingdom (UK) retrospective case-control study. Pre-print, not peer reviewed
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.23.21266709v1>

^T <https://www.cbg-mcb.nl/>

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>

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.05(03/03) L01

- 感染性 SARS-CoV-2 B.1.1.529(オミクロン株)はモノクローナル抗体医薬品による中和を回避する

[An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies](#)

VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al.

【Nat Med. 2022 Jan 19;1-6】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

伝播性の高いSARS-CoV-2 B.1.1.529(オミクロン株)の出現は、スパイクタンパク質に多数の変異を有するため、抗体による対抗策の有効性に懸念が生じている。本研究では、臨床で使用されている以下の製品に相当する抗RBD^Aモノクローナル抗体(mAb)パネルについて、B.1.1.529(オミクロン株)の感染性分離株に対する中和能を測定した。すなわち、Vir Biotechnology社製[VIR-7831(sotrovimab)の親mAbであるS309]、AstraZeneca社製(AZD8895+AZD1061の親mAbであるCOV2-2196+COV2-2130)、Regeneron社製(REGN10933+REGN10987)、Eli Lilly社製(LY-CoV555+LY-CoV016)、およびCelltrion社製(CT-P59)である。いくつかのmAb(LY-CoV555, LY-CoV016, REGN10933, REGN10987およびCT-P59)は、Vero-TMPRSS2細胞およびVero-hACE2-TMPRSS2細胞のいずれにおいてもB.1.1.529(オミクロン株)に対する中和活性を完全に消失していたが、一方、他のmAbでは低下がみられたか(COV2-2196+COV2-2130では約1/12に低下)、またはほとんど影響を受けなかった(S309)。今回の結果により、すべてではないが、臨床で使用されている抗体のいくつかは、B.1.1.529(オミクロン株)に対する有効性が消失している可能性があることが示唆される。

薬剤情報

◎ Sotrovimab [ソトロビマブ(遺伝子組換え), Sotrovimab (Genetical Recombination), 抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬] 国内:特例承認済(2021/09/27) 海外:承認済 {条件付き承認(英国:2021/12/02), 承認(EU:2021/12/17), 緊急使用許可(EUA)(米国:2021/05/26)}

※販売名:XEVUDY for Intravenous(ゼビュディ点滴静注液500mg)

※VIR-7831は開発番号である。

◎ Tixagevimab+Cilgavimab [2種の長時間作用型モノクローナル抗体の併用, 抗ウイルス薬] 海外:EUA(米国:2021/12/8)

※適応は、COVID-19曝露前予防のみ(現在感染している人,あるいはSARS-CoV-2の感染者)

^A receptor binding domain(受容体結合ドメイン)

と直近で接触があった人は投与を受けられない)

※AZD8895+AZD1061は開発番号である。

- ◎ 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)} 抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬] 国内: 特例承認済(2021/07/19) 海外: 承認済 {条件付き承認(英国:2021/8/20), 承認(EU:2021/11/12)}, EUA(米国:2020/11/21^{*1})

※販売名: RONAPREVE Injection Set 300/1332(ロナプリーブ点滴静注セット300/1332)

※REGN10933+REGN10987は開発番号である。

- ◎ Bamlanivimab+Etesevimab [抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬] 海外: EUA(米国:2021/2/9^{*1})

※LY-CoV555+LY-CoV016は開発番号である。

- ◎ Regdanvimab [抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体, 抗ウイルス薬] 海外: 承認済(EU:2021/11/12)}

※CT-P59は開発番号である。

*1: 2022/1/24に米国のEUAが改訂され, オミクロン株の頻度が高い地域(2022/1/24時点で米国の全地域)ではcasirivimab+imdevimabおよびbamlanivimab+etesevimabの使用は許可されていない。

Vol.20(2022) No.05(03/03) L02

●米国ノースカロライナ州での9か月間のCOVID-19ワクチン有効性の推移

[Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina](#)

Lin DY, Gu Y, Wheeler B, et al.

【N Engl J Med. 2022 Jan 12;NEJMoa2117128】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

米国での COVID-19 ワクチンによる防御効果の持続期間は明らかになっていない。2021 年夏にみられたワクチン接種後感染の増加は、経時的な免疫低下によるものか、B.1.617.2 (デルタ株) の出現によるものか、またはその両方かは不明である。

◇方法

米国のノースカロライナ COVID-19 サーベイランスシステム (NC COVID)^A および COVID-19 ワクチン管理システム (CVMS)^B のデータをリンクさせ、ノースカロライナ州の住民約 1,060 万人を対象に、9 か月間 (2020 年 12 月 11 日～2021 年 9 月 8 日) の COVID-19 関連のワクチン接種状況と転帰に関するデータを抽出した。Cox 回帰モデルを用いて、COVID-19 罹患、入院、および死亡の各時点でのリスク低減効果を、BNT162b2 (ファイザー社/ビオンテック社製)、mRNA-1273 (モデルナ社製)、および Ad26.COV2.S (ジョンソン・エンド・ジョンソン社/ヤンセン社製) について、接種からの経過時間の関数として推定した。

◇結果

BNT162b2 (30 µg/回) または mRNA-1273 (100 µg/回) の mRNA ワクチン 2 回接種での COVID-19 に対するワクチン有効性は、初回接種から 2 か月後にそれぞれ 94.5% [95%信頼区間 (CI) [94.1～94.9]], 95.9% (95%CI [95.5～96.2]) であり、7 か月後にそれぞれ 66.6% (95%CI [65.2～67.8]), 80.3% (95%CI [79.3～81.2]) に低下した。デルタ株が主流になった 6 月中旬～7 月中旬に、BNT162b2 または mRNA-1273 の早期接種者でのワクチン有効性はそれぞれ約 15 パーセンテージポイント、約 10 パーセンテージポイント低下した。Ad26.COV2.S (5×10¹⁰ 個のウイルス粒子) 1 回接種での COVID-19 に対する有効性は、接種から 1 か月後に 74.8% (95%CI [72.5～76.9]) であり、5 か月後に 59.4% (95%CI [57.2～61.5]) に低下した。ワクチン 3 種いずれも、入院および死亡の予防においては、感染予防に比べ、時間が経過しても高い有効性が維持されていた。また、mRNA ワクチン 2 種は、Ad26.COV2.S に比べて予防効果が高かった。

◇考察

COVID-19 ワクチン 3 種はいずれも、入院と死亡のリスクを低減させる効果が持続した。感染予防効果の経時的な低下は、免疫低下とデルタ株出現の両方によるものであった。

^A North Carolina COVID-19 Surveillance System^B COVID-19 Vaccine Management System

Vol.20(2022) No.05(03/03)L03

●青少年の COVID-19 重篤化予防における BNT162b2 ワクチンの有効性

[Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents](#)

Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al.

【N Engl J Med. 2022 Jan 12;NEJMoa2117995】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

米国でSARS-CoV-2変異株B.1.617.2(デルタ株)によるCOVID-19に関連した小児の入院が増加したことから、12～18歳の青少年を対象としたBNT162b2 mRNAワクチンのリアルワールドでの有効性を評価することが可能になった。

◇方法

COVID-19による入院, 集中治療室(ICU)入室, 救命処置[人工呼吸器, 昇圧薬, 体外式膜型人工肺(ECMO)の使用], または死亡に対するワクチンの有効性を, 診断陰性例コントロールデザインの症例対照研究により評価した。2021年7月1日～10月25日に米国23州の病院31カ所において, 適格条件を満たす検査確定COVID-19患者を入院記録からスクリーニングした。ワクチン有効性は, 症例患者でのワクチン接種完了済み(BNT162b2の2回接種)のオッズを, 病院ベースの2種類の対照群[COVID-19様症状がみられるがSARS-CoV-2検査陰性の患者(検査陰性例^A), およびCOVID-19様症状がみられない患者(症状陰性例^B)]と比較し, 推定した。

◇結果

合計で症例患者445人, 対照777人が登録された。全体で症例患者17人(4%), 対照282人(36%)がワクチン接種を完了していた。症例患者のうち, 180人(40%)はICUに入室し, 127人(29%)は救命処置を要した。ICU入室患者のうちワクチン接種を完了していたのは2人のみであった。COVID-19による入院に対するBNT162b2ワクチンの有効性^Cは全体として94%[95%信頼区間(CI)[90～96]]であり, 検査陰性例を対照とした場合は95%(95%CI[91～97]), 症状陰性例を対照とした場合は94%(95%CI[89～96])であった。ICU入室に対するワクチンの有効性は98%, COVID-19に起因する救命処置に対する有効性は98%であった。死亡例7例はすべてワクチン未接種の患者であった。

◇結論

青少年の入院患者においてBNT162b2ワクチンの2回接種は, COVID-19に関連した入院およびICU入室, ならびに救命処置に対して高い防御効果を示した。

^A test-negative

^B syndrome-negative

^C 両対照群を統合した群との比較(訳注)

Vol.20(2022) No.05(03/03)L04

- ワクチン接種者および回復期患者由来の血清におけるSARS-CoV-2オミクロン株の中和能 (Editorへのレター)

SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons (Correspondence)

Rössler A, Riepler L, Bante D, et al.

[N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):698-700]-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

SARS-CoV-2によるパンデミックの間に新たな変異株がいくつか出現し、その結果ウイルスの伝播性が高まっている。2021年11月26日にはWHOがB.1.1.529(オミクロン株)を懸念される変異株(VOC)に指定した。オミクロン株は変異の多いことが特徴であり、スパイク(S)タンパク質に26~32個の変異がある。これらの変異の多くは免疫逃避への関与が知られている領域にあることから、SARS-CoV-2ワクチン接種者またはSARS-CoV-2感染からの回復期患者から採取した血清サンプルについて、オミクロン株に対する中和能を検討した。

SARS-CoV-2 B.1.1.7(アルファ株), B.1.351(ベータ株), またはB.1.617.2(デルタ株)への感染者, およびmRNA-1273ワクチン(Spikevax, モデルナ社製), ChAdOx1-Sワクチン(別名ChAdOx1 nCoV-19; Vaxzevria, アストラゼネカ社製), BNT162b2ワクチン(Comirnaty, ファイザー社/ビオンテック社製)の2回接種, またはChAdOx1-SとBNT162b2の交接種^Aを受けた人から血清サンプルを採取した。すべての血清サンプルについて, 複製能のある^BSARS-CoV-2を用いたフォーカス形成アッセイ^Cで, アルファ株, ベータ株, デルタ株, およびオミクロン株に対する中和抗体価を測定した。また, 感染回復後にワクチン接種を受けた人^Dおよびワクチン接種後にブレイクスルー感染した人^Eから血清サンプルを採取し, デルタ株およびオミクロン株に対する中和抗体価を解析した。

10人にアルファ株, 8人にベータ株, 7人にデルタ株の感染歴があった。10人がmRNA-1273, 10人がChAdOx1-S, 20人がBNT162b2の2回接種を受け, 20人がChAdOx1-SとBNT162b2の交接種を受けていた。また, 5人が感染後にBNT162b2の1回または2回接種を受け, 5人がmRNA-1273, ChAdOx1-S, またはBNT162b2の2回接種後にブレイクスルー感染していた。

ワクチン接種者由来の血清サンプルのオミクロン株に対する中和活性は, 分析したすべての変異株(アルファ株, ベータ株, デルタ株)に対する中和活性に比べてはるかに低かった。BNT162b2の2回接種者およびChAdOx1-SとBNT162b2の交接種者から採取したサンプルでは, オミクロン株に対する交差中和活性がいくらかみられたが, ChAdOx1-Sの2回接種者のサンプルでは交差中和活性はみられなかった。mRNA-1273の2回目接種から4~6カ月後の

^A heterologous vaccination

^B replication-competent

^C focus-forming assay (FFA)

^D convalescent-vaccinated

^E vaccinated-convalescent

血清サンプルでは、オミクロン株に対する中和抗体は検出されなかった。しかしながら、このグループでは2回目接種からサンプル採取までの間隔が、他の接種グループでの間隔(2回目接種からわずか1カ月後に血清サンプルを採取)と比べて長かった。回復期患者由来の血清サンプルのほとんどは、オミクロン株以外の変異株に対する交差中和活性はみられたものの、オミクロン株を中和しなかった。しかしながら、回復後のワクチン接種者^Dまたはワクチン接種後の回復者^Eから採取した血清10サンプル中9サンプルは、デルタ株に比べて劣るもののオミクロン株を中和した。

Vol.20(2022) No.05(03/03)L05

●スコットランドでの妊婦の SARS-CoV-2 感染と COVID-19 ワクチン接種

[SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland](#)

Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, et al.

【Nat Med. 2022 Jan 13】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

妊娠中のCOVID-19ワクチン接種とSARS-CoV-2感染転帰に関する住民レベルのデータは不足している。本稿では、全国規模の前向きコホートからの全住民データを用いて、スコットランドでの妊婦のCOVID-19ワクチン接種とSARS-CoV-2感染について調査したCOPS研究^Aの結果を報告する。スコットランドでCOVID-19ワクチンプログラムが開始された2020年12月8日から2021年10月31日までに、18,457人^Bの妊婦に対して25,917回のCOVID-19ワクチン接種が行われた。妊婦のワクチン接種率は18～44歳の一般女性集団に比べて大幅に低く、2回接種を受けたのは18～44歳の全女性で77.4%であったのに対し、2021年10月に出産した女性では32.3%であった。COVID-19の診断後28日以内に出産した女性での拡大周産期死亡^C率は、出産1,000あたり22.6(95%CI[12.9～38.5])であった。一方、パンデミック期のバックグラウンド拡大周産期死亡率は、出産1,000あたり5.6(95%CI[5.1～6.2]; 452/80,456)であった。全体として、SARS-CoV-2感染例の77.4%(95%CI[76.2～78.6]; 3,833/4,950)、SARS-CoV-2関連の入院例の90.9%(95%CI[88.7～92.7]; 748/823)、SARS-CoV-2関連の緊急治療室入室の98%(95%CI[92.5～99.7]; 102/104)、ならびに妊娠中のSARS-CoV-2感染に続く周産期死亡はすべて、COVID-19診断時にワクチン未接種であった妊婦で発生した。現在進行中のパンデミックにおいて、妊婦と胎児・新生児の健康を守るために、妊婦のワクチン接種率が低いことへの対策が急務である。

^A The COVID-19 in Pregnancy in Scotland (COPS) study. EAVE II (Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19)試験のサブスタディ。

^B 本文“Results”およびFig. 2では18,399である。(訳注)

^C extended perinatal mortality: 妊娠24週以降の死産と生後28日以内の新生児死亡の合計

Vol.20(2022) No.05(03/03) L06

- イングランドでの症候性 COVID-19 罹患, 入院, および死亡に対する COVID-19 ブースターワクチン接種の有効性

[Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against covid-19 related symptoms, hospitalisation and death in England](#)

Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al.

[Nat Med. 2022 Jan 14]-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

2021年9月14日から、イングランドでは成人を対象としてmRNAワクチンによるブースター接種が受けられるようになった。本研究では、診断陰性例コントロールデザインを用いて、デルタ株が主流であった2021年9月13日～12月5日に、BNT162b2 (Pfizer社/BioNTech社製ワクチン)によるブースター接種の相対的な有効性をプライマリーコース2回接種のみの群(2回目接種後175日以上経過)および未接種者の群と比較して推定した。アウトカムは症候性COVID-19罹患および入院とした。ChAdOx1-S (AstraZeneca社製ワクチン)またはBNT162b2のプライマリーコース完了後、BNT162b2またはmRNA-1273 (Moderna社製ワクチン)をブースター接種してから14～34日後の症候性COVID-19罹患に対する対照群と比較した有効性は、約85～95%であった^A。絶対的なワクチン有効性(VE)は94～97%であり、すべての年齢層で同程度であった^B。ブースター接種から10週後以降には、わずかな減弱がみられた。入院または死亡に対するBNT162b2ブースター接種の絶対的な有効性は、プライマリーコースで接種したワクチンの種類にかかわらず、すべての年齢層で約97%～99%であり、10週目まで減弱のエビデンスはみとめられなかった。本研究により、プライマリーコースで接種したワクチンの種類にかかわらず、ブースター接種が軽症および重症COVID-19罹患に対する防御効果を著しく高めるというリアルワールドエビデンスが示された。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子

^A ワクチン有効性(VE)は、 $1 - [\text{症例群のワクチン接種オッズ} / \text{対照群のワクチン接種オッズ}]$ により求めた。主解析では、ブースター接種を受けた患者を、プライマリー接種のみの患者(プライマリーコースの2回接種後175日以上経過後にCOVID-19を発症し、かつブースター接種の記録のなかった人)と比較した有効性を測定した。

^B 副次解析では、ワクチン未接種との比較を行い、2回接種のみ、および2回接種+ブースター接種の絶対的な有効性を測定した。