



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.06 (2022/03/17)

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 7, February 2022
 - COVID-19に対する抗ウイルス薬:「英国COVID-19抗ウイルス薬妊娠レジストリ」への報告3

【マレーシアNRPA (National Pharmaceutical Regulatory Agency)】

- MADRAC Bulletin Vol. 36 Issue 03/2021
 - Ceftriaxone: 脳症のリスクに関する注意喚起6

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

- 高リスク非入院COVID-19成人患者へのnirmatrelvirの経口投与
[N Engl J Med. 2022 Feb 16] 10
- SARS-CoV-2に対するT細胞免疫を誘導するCOVID-19ペプチドワクチン
[Nature. 2022 Jan;601(7894):617-622] 11
- mRNAワクチンブースター接種はSARS-CoV-2オミクロン株に対する強力な中和活性を血清中に誘導する(短報) [Nat Med. 2022 Jan 19;1-4] 12
- COVID-19 mRNAワクチン3回接種とSARV-CoV-2オミクロン株およびデルタ株による症候性感染との関連[JAMA. 2022 Feb 15;327(7):639-651] 13
- 2020年12月～2021年8月に米国で報告されたCOVID-19 mRNAワクチン接種後の心筋炎の症例[JAMA. 2022 Jan 25;327(4):331-340] 14
- mRNA-1273ワクチンブースター接種後のSARS-CoV-2オミクロン株に対する中和活性
(Editorへのレター) [N Engl J Med. 2022 Jan 26;NEJMc2119912] 16
- 免疫抑制状態の炎症性腸疾患患者におけるCOVID-19ワクチン誘導抗体応答 (VIP試験)
— 多施設共同前向き症例対照研究
[Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb 3;S2468-1253 (22) 00005-X] 17

<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.06(03/17) R01

【 英MHRA 】

●COVID-19 に対する抗ウイルス薬:「英国 COVID-19 抗ウイルス薬妊娠レジストリ」への報告

COVID-19 antivirals: reporting to the UK COVID-19 Antivirals Pregnancy Registry

Drug Safety Update, Volume 15, Issue 7, February 2022

通知日:2022/02/15

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/covid-19-antivirals-reporting-to-the-uk-covid-19-antivirals-pregnancy-registry>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1055032/Feb-2022-DSU-PDF.pdf

(抜粋)

妊婦でのCOVID-19抗ウイルス薬の安全性は確定していないため、胎児の父親による使用も含め、抗ウイルス薬使用期間中に妊娠した場合は、「英国COVID-19抗ウイルス薬妊娠レジストリ」(UK COVID-19 Antivirals Pregnancy Registry)^Aに報告するようMHRAは求めている。対象となる抗ウイルス薬は、molnupiravir[‘Lagevrio▼^B’], PF-07321332(nirmatrelvir)+ritonavir[‘Paxlovid▼’], およびremdesivir[‘Veklury▼’]である。



◇医療従事者向け助言

- 「英国COVID-19抗ウイルス薬妊娠レジストリ」は、MHRAと英国先天異常情報サービス(UKTIS)^Cが共同で運営しており、妊娠中のCOVID-19抗ウイルス薬への曝露に関する情報を収集し、報告された妊娠について追跡調査を可能にするためのものである。また本レジストリは、父親が抗ウイルス薬に曝露されていた期間中、またはその曝露直後に女性が受胎した場合の妊娠転帰に関する情報も収集している。
- イングランド、スコットランド、およびウェールズの医療従事者(ならびに妊婦とそのパートナー)は、妊娠中または受胎前後におけるCOVID-19抗ウイルス薬への妊婦の曝露、あるいは受胎前後におけるパートナーの曝露について報告することができる。
- 北アイルランドでは、現時点で、医療従事者は妊婦またはそのパートナーに代わって報告することはできないが、妊婦またはそのパートナーに自己報告するよう奨励すべきである。
- 妊娠に気づく前のごく初期に曝露が起こる可能性があるため、COVID-19抗ウイルス薬による治療終了後しばらく経過していても、医療従事者はMHRAに報告するか、あるいは患

^A <https://www.medicinesinpregnancy.org/bumps/COVID-19-Antivirals-Pregnancy-Registry/>

^B ▼(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。▼マークについては[MHRAの関連サイト](#)を参照。[NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08\(2016/04/21\)R03](#)の参考情報も参照。(訳注)

^C UK Teratology Information Service

者にMHRAに自己報告するよう奨励すべきである。

本レジストリはCOVID-19ワクチンへの妊娠中の曝露やその後の妊娠転帰は対象としていない。COVID-19ワクチンの使用と妊娠に関する情報については「妊娠中および授乳中のCOVID-19ワクチン接種に関する手引」^Dを参照すること。

◇COVID-19に対する抗ウイルス薬

経口抗ウイルス薬のmolnupiravir[‘Lagevrio▼’], およびPF-07321332(nirmatrelvir)とritonavirの併用である[‘Paxlovid▼’]は、重症化リスク因子を1つ以上有する18歳以上の軽症～中等症COVID-19患者での使用が承認されている。重症化リスク因子とは、肥満、高齢(60歳以上)、糖尿病、または心疾患などである。[‘Lagevrio▼’]と[‘Paxlovid▼’]それぞれのSmPC^E(製品概要)を参照すること。

点滴静注用抗ウイルス薬のremdesivir[‘Veklury▼’]は、酸素補助療法(治療開始時での低/高流量酸素療法または他の非侵襲的人工呼吸管理)を要する肺炎のある成人および青少年(12～18歳, 体重40 kg以上)でのCOVID-19治療を適応として承認されている。またremdesivirは、酸素補助療法を要しないがCOVID-19重症化リスクの高い成人でのCOVID-19治療も適応とする。

COVID-19抗ウイルス薬は新薬であるため、妊娠中における安全性はまだ解明されていない。Molnupiravirは、動物実験で生殖器毒性(胎仔への有害作用)のエビデンスがいくらか示されているものの、このデータがヒトの妊娠における安全性にどのような意味を持つかはまだ明らかではない。PF-07321332とremdesivirは、動物実験では有害性は示されていないが、ヒトの妊娠に関するデータは不足しており、使用に対して慎重な姿勢が望まれる。

これらの医薬品の有効で安全な使用に関する情報は、避妊ガイダンスを含め、下記の製品情報から得られる。

- Molnupiravir[‘Lagevrio▼’]のSmPCおよび患者用情報リーフレット(PIL^F)
<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir>
- PF-07321332(nirmatrelvir) + ritonavir[‘Paxlovid▼’]のSmPCおよびPIL
<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-paxlovid>
- Remdesivir[‘Veklury ▼’]のSmPCおよびPIL
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11597/smpc>

COVID-19抗ウイルス薬に関する患者向けの情報は、他の臨床リソース、またはUKTIS Bumps

^D COVID-19 vaccination: a guide on pregnancy and breastfeeding
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-women-of-childbearing-age-currently-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding/covid-19-vaccination-a-guide-for-women-of-childbearing-age-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding>

^E Summary of Product Characteristics

^F Patient Information Leaflet

(best use of medicines in pregnancy)^GやNHSのウェブサイト^Hなどのリソースからも得られる。

◇「英国COVID-19抗ウイルス薬妊娠レジストリ」(UK COVID-19 Antivirals Pregnancy Registry)

本レジストリは、妊娠中または妊娠直前におけるCOVID-19抗ウイルス薬への曝露に関する情報を収集することを目的としている。また、父親がCOVID-19抗ウイルス薬への曝露中または曝露直後に女性が受胎した場合の妊娠転帰に関する情報も収集している。本レジストリで収集した情報により、妊娠中および妊娠前後の時期にCOVID-19抗ウイルス薬への曝露があった場合の転帰を、MHRA, UKTIS, および医療従事者が評価するのに役立つと期待されている。

このような曝露を本レジストリに報告するルートは、MHRAに代わりUKTISが支援している。UKTISは全国中毒情報サービス^I(Newcastleユニット)に所属しており、医薬品が胎児に及ぼし得る影響についてより多くの知見を得るため、妊娠中に使用された医薬品に関する情報を定期的に収集している。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【文献情報】[Vol.20 No.01\(2022/01/06\) 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)

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)。

◎Nirmatrelvir+Ritonavir[{ニルマトレルビル, 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:特例承認済(2022/2/10)

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), EU:条件付き承認(2022/1/28)}

※国内での販売名はパキロビッドパック, PF-07321332はnirmatrelvirの開発コード。

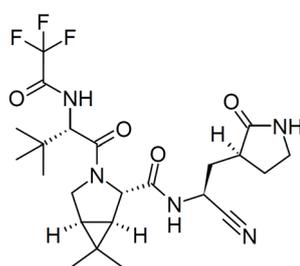
◎Remdesivir [レムデシビル, ヌクレオチドアナログのプロドラッグ, RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)阻害薬, SARS-CoV-2感染症治療薬, 抗ウイルス薬] 国内:特例承認済(2020/5/7)

海外:承認済{EU:条件付き承認(2020/6/25), 米国:正式承認(2020/10/22)}

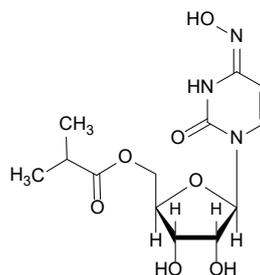
^G <https://medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/MEDICATIONS-USED-TO-TREAT-COVID-19-IN-PREGNANCY/>

^H <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/treatments-for-coronavirus/>

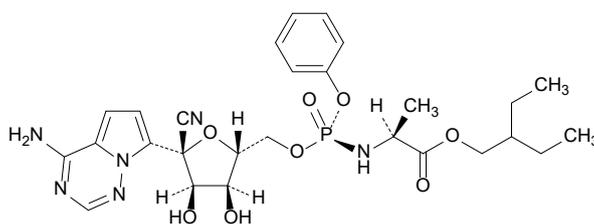
^I National Poisons Information Service



Nirmatrelvir



Molnupiravir



Remdesivir

Vol.20(2022) No.06(03/17) R02

【マレーシアNPRA】

●Ceftriaxone:脳症のリスクに関する注意喚起

Ceftriaxone: Reminder on the Risk of Encephalopathy

MADRAC Bulletin Vol. 36 Issue 03/2021

通知日:2022/1/10

<https://www.npra.gov.my/easyarticles/images/shared/FV/MADRAC%20Bulletin/MADRAC-Bulletin-Vol-36-Issue-03-2021.pdf>

マレーシアNPRA(国家医薬規制庁)^Aは、MADRAC^B会議で討議された国内外の医薬品安全性情報(シグナルを含む)をMADRAC Bulletinとして医療従事者向けに提供しているので紹介する。【医薬安全科学部】

◇症例報告

61歳の女性患者が、気管支喘息の急性増悪および急性胃腸炎のため入院した。過去に慢性腎

^A National Pharmaceutical Regulatory Agency

^B Malaysian Adverse Drug Reactions Advisory Committee(マレーシア医薬品有害反応諮問委員会)(訳注)

臓病(ステージ3)、糖尿病、気管支喘息、胃食道逆流性疾患(GERD)^C、および肥満、ならびに閉塞性睡眠時無呼吸を示す症状があった。肺炎のためにamoxicillin/clavulanic acid(1.2gを1日3回)の静注が開始されたが、患者が下痢を訴えたため、ceftriaxone(2gを1日1回)の静注に切り替えた。初回のceftriaxone静注後、意識消失がみられた。その後、被疑薬の投与を中止し、アドレナリン筋注、硫酸マグネシウム静注、およびaminophylline静注による治療後、患者は回復した。本症例は、併存疾患など他の因子もこの有害事象に関与していた可能性を考慮し、医薬品との因果関係が疑われる症例とされた。

◇考 察

Ceftriaxoneは、グラム陰性菌およびグラム陽性菌のいずれにも作用する第3世代の広域セファロスポリン系抗菌薬で、広く使用されている^{1,2)}。半減期が長く、中枢神経系を含む全身への組織移行性が高く、肝および腎の両経路から排泄されるため、投与は1日1回のみでよい。Ceftriaxoneは、腎機能障害のある患者にも用量調整が不要で処方容易である¹⁻⁴⁾^D。しかしながら、文献によると、重度の腎疾患を有する高齢患者において、ceftriaxone関連脳症の報告が増加している²⁻⁴⁾。また、他のβ-ラクタム系、キノロン系、metronidazole、cefepime(第4世代セファロスポリン系)などの抗菌薬も、脳症を含む神経毒性に関連することが知られている^{2,3)}。

脳症とは、脳の機能や構造が障害されるあらゆる疾患を表す広義語である。脳症は、記憶の一部喪失、集中力の欠如、人格の微かな変化などの軽度のものから、認知症、痙攣発作、昏睡、死亡など重度のものまで非常に幅広い症状を呈する。すなわち、脳症の顕著な特徴は精神状態の変化である^{5,6)}。

Ceftriaxoneによる脳症の病態生理学的な機序は完全には解明されていないが、β-ラクタム系薬や他のセファロスポリン系薬と同様に、主に、脳組織におけるγ-アミノ酪酸(GABA)の競合阻害、またはサイトカイン誘導による直接的な脳毒性によるものと考えられている。高齢、腎機能不全、中枢神経系障害、および高用量はいずれもセファロスポリン系薬による脳症のリスク因子として特定されている²⁻⁴⁾。

公表された文献では、神経毒性の症状はceftriaxone投与開始から1～14日後に発現し、ceftriaxone投与中止から1～12日後に消失することが示されている²⁻⁴⁾。重篤な合併症の予防と早期回復のためには、早期診断と原因薬剤の投与中止が重要である^{2,3)}。

これまでにNPRAは、ceftriaxone含有医薬品との関連が疑われる有害事象5,122例が記載された報告を合計で2,840件受けている。最も多く報告されているのは、そう痒症、発疹、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、呼吸困難などのアレルギー反応である。Ceftriaxoneの使用との関連が疑われる脳症の国内での報告はなかった。しかしながら、意識消失に関わる症例が7例、痙攣を伴う症例が8例報告されている⁷⁾。2021年12月上旬時点で、世界保健機関(WHO)の個別症例安全性報告(ICSR)^E

^C gastroesophageal reflux disease

^D 日本の添付文書には、高度腎障害のある患者について過剰投与に注意するよう記載されている。(訳注)

^E individual case safety report

グローバルデータベースには、ceftriaxoneとの関連が疑われる脳症116例、意識障害1,300例、痙攣561例、ミオクローヌス40例が記載されている^{8)F}。

NPRAは以前にもceftriaxoneの使用に関する安全性アラートを通知しており、2019年1月には意識障害、痙攣または不随意運動のリスク、2021年4月には脳症のリスクについて医療従事者に一層の警戒を促している。またDCA^Gより、ceftriaxone含有医薬品の国内の患者用情報すべてを脳症のリスクを盛り込んで改訂するよう求める指令が発出されている。

◇医療従事者向け助言

1. 特に重度の腎機能障害や中枢神経系障害のある高齢患者では、ceftriaxoneの使用による神経毒性の症状を注意深くモニターすること。
2. これらの症状がみられた場合、抗菌薬治療の中止および/または切り替え等の適切な処置を検討すべきである。

[執筆者: Jeevenraj Rajagopal]

文献および関連資料

- 1) National Pharmaceutical Regulatory Agency (NPRA). The Malaysian Product Registration Database (QUEST). ROCEPHINE (ceftriaxone) package insert [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Sep 20]. Available from: <http://www.npra.gov.my> (access restricted).
- 2) Hagiya H, Miyawaki K, Yamamoto N, Yoshida H, Kitagawa A, Asaoka T, et al. Ceftriaxone-induced Neurotoxicity in a Patient after Pancreas-Kidney Transplantation. *Intern Med*. 2017;56(22):3103-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.2169%2Finternalmedicine.8774-16>
- 3) Lacroix C, Kheloufi F, Montastruc F, Bennis Y, Pizzoglio V, Micallef J. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Neurol Sci*. 2019;398:196-201. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.018>
- 4) Inoue Y, Doi Y, Arisato T, Sugioka S, Koga K, Nishioka K, et al. Three Cases of Hemodialysis Patients Receiving High-Dose Ceftriaxone: Serum Concentrations and Its Neurotoxicity. *Kidney International Reports*. 2017;2(5):984-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ekir.2017.03.009>
- 5) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Encephalopathy Information Page [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Encephalopathy-Information-Page>.
- 6) Davis CP. What Causes Encephalopathy? MedicineNet [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec

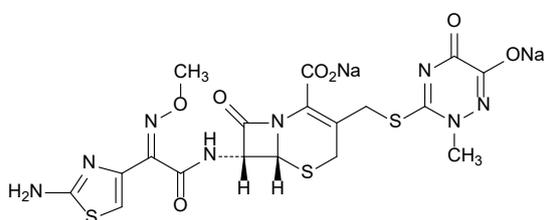
^F 免責事項:本情報は様々なソースから得られたものであり、医薬品との関連が疑われる有害反応が実際に薬剤性である可能性の度合いはそれぞれの症例により異なる。本情報はWHOの見解を代表するものではない。

^G Drug Control Authority

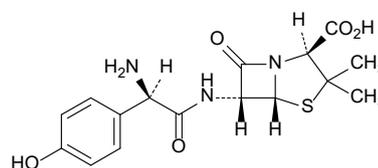
- 1]. Available from: <https://www.medicinenet.com/encephalopathy/article.htm>
- 7) National Pharmaceutical Regulatory Agency. The Malaysian National ADR Database (QUEST) [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://www.npra.gov.my> (access restricted).
- 8) Uppsala Monitoring Centre. The WHO Global ICSR Database (VigiLyze)[Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.vigilyze.who-umc.org> (access restricted).

薬剤情報

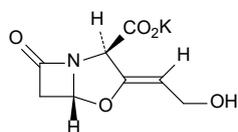
- ◎Ceftriaxone〔セフトリアキソンナトリウム水和物, Ceftriaxone Sodium Hydrate (JP), セフェム系抗生物質〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Amoxicillin〔アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate (JP), ペニシリン系抗生物質〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Clavulanic acid〔クラブラン酸, Potassium Clavulanate, β-ラクタマーゼ阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済
※国内での販売はAmoxicillinとの合剤のみ
- ◎Aminophylline〔アミノフィリン水和物, Aminophylline Hydrate (JP), キサンチン誘導体, テオフィリンのプロドラッグ, 強心・喘息治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



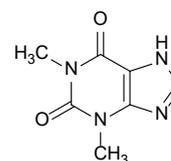
Ceftriaxone



Amoxicillin



Clavulanic acid



Aminophylline

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.06(03/17)L01

●高リスク非入院 COVID-19 成人患者への nirmatrelvir の経口投与

[Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19](#)

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al.

【N Engl J Med. 2022 Feb 16】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

Nirmatrelvirは経口投与用SARS-CoV-2メインプロテアーゼ (Mpro) 阻害薬であり, *in vitro*で強力な汎ヒトコロナウイルス活性を有している。

◇方法

重症化リスクが高く, ワクチン未接種の症候性COVID-19非入院成人患者を対象に第II/III相二重盲検無作為化比較試験を実施し, 参加者をnirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg (ritonavirは薬物動態学的増強因子^A) またはプラセボを12時間ごとに5日間投与する群のいずれかに1:1で割り付けた。28日目までのCOVID-19関連の入院または全死因死亡, ウイルス量, および安全性を評価した。

◇結果

合計2246人の患者を無作為化し, 1120人をnirmatrelvir + ritonavir投与群 (nirmatrelvir群), 1126人をプラセボ群に割り付けた。症状発現から3日以内に治療を受けた患者 (修正ITT^B集団:最大の解析対象集団1361人のうちの774人で構成) を対象とした事前に規定した中間解析では, 28日目までのCOVID-19関連の入院または死亡の発生率は, nirmatrelvir群の方がプラセボ群より6.32パーセンテージポイント低かった [95%信頼区間 (CI) [-9.04 ~ -3.59]; $p < 0.001$; 相対リスク減少89.1%]。すなわち, nirmatrelvir群でのイベント (入院または死亡) 発生率は0.77% (3/389) で死亡例はなかったのに対し, プラセボ群では7.01% (27/385) で, 死亡は7例あった。修正ITT集団1379人を対象とした最終解析において有効性は維持され, イベント (入院または死亡) 発生率のプラセボ群との差は-5.81パーセンテージポイントであった (95%CI [-7.78 ~ -3.84]; $p < 0.001$; 相対リスク減少88.9%)。死亡13例は, いずれもプラセボ群で発生した。治療開始から5日目のウイルス量は, nirmatrelvir群の方がプラセボ群よりも少なく, 症状発現から3日以内に治療を開始した場合の調整済み平均差は-0.868 log₁₀コピー/mLであった。治療期間中の有害事象の発生率は, 両群で同程度であった (全有害事象:nirmatrelvir群22.6% vs プラセボ群23.9%; 重篤な有害事象:1.6% vs 6.6%; 実薬またはプラセボの投与中止に至った有害事象:2.1% vs 4.2%)。また, 味覚障害 (5.6% vs 0.3%) およ

^A pharmacokinetic enhancer: pharmacokinetic boosterともいう (訳注)

^B intention-to-treat

び下痢 (3.1% vs 1.6%) は, nirmatrelvir群の方がプラセボ群より高頻度に発現した。

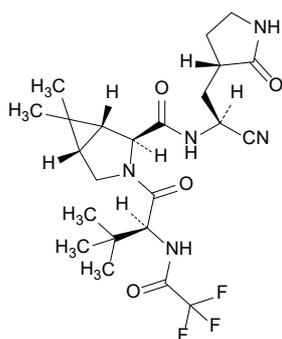
◇結論

Nirmatrelvir + ritonavirによる症候性COVID-19の治療は, 重症化リスクをプラセボと比較して89%低減し, 安全性に関して明らかな懸念はみられなかった (ClinicalTrials.gov登録番号: NCT04960202)。

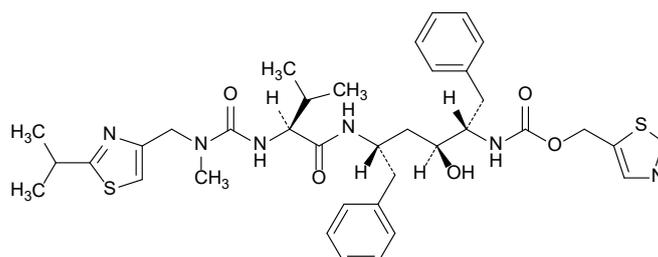
薬剤情報

◎Nirmatrelvir+Ritonavir [{ニルマトレルビル, 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: 特例承認済 (2022/2/10) 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), EU: 条件付き承認 (2022/1/28)]

※国内での販売名はパキロビッドパック, PF-07321332はnirmatrelvirの開発コード。



Nirmatrelvir



Ritonavir

Vol.20(2022) No.06(03/17) L02

●SARS-CoV-2 に対する T 細胞免疫を誘導する COVID-19 ペプチドワクチン

[A COVID-19 peptide vaccine for the induction of SARS-CoV-2 T cell immunity](#)

Heitmann JS, Bilich T, Tandler C, et al.

【Nature. 2022 Jan;601(7894):617-622】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

T細胞免疫は, ウイルス感染症の制御に中心的な役割を果たしている。CoVac-1はペプチドベースのワクチン候補であり, COVID-19と闘うための強力なSARS-CoV-2 T細胞免疫を誘導することを目的として, さまざまなウイルスタンパク質由来のSARS-CoV-2 T細胞エピトープで構成され, アジュバント

としてToll様受容体1/2アゴニスト(Montanide ISA51 VGで乳化)のXS15が添加されている。今回、参加者36人(18~80歳)を登録して、CoVac-1を単回皮下接種する第I相非盲検試験を実施した。主要評価項目は、Day-56までの安全性とした。主な副次評価項目として、Day-28まで、および3カ月の追跡調査におけるCoVac-1誘導T細胞応答により評価した免疫原性とした。重篤な有害事象およびグレード4の有害事象はみられなかった。予想された局所性の肉芽腫形成は参加者全員でみられたが、全身性の反応原性はみられなかったか、または軽度であった。参加者全員において、多機能性CD4⁺ Th1細胞およびCD8⁺ T細胞を介して、複数のワクチンペプチドを標的としたSARS-CoV-2特異的T細胞応答が誘導された。CoVac-1誘導インターフェロン- γ T細胞応答は追跡調査における解析でも持続しており、SARS-CoV-2感染後、および既承認ワクチンの接種後に検出された応答を上回った。さらに、ワクチン誘導T細胞応答は、SARS-CoV-2の現在のVOC(懸念される変異株)の影響を受けなかった。以上の結果から、CoVac-1は良好な安全性プロファイルを示し、VOCに影響されない広範かつ強力なT細胞応答を誘導することが確認され、これは、B細胞欠損患者または抗体欠損患者を対象とした現在進行中の第II相試験での評価の裏付けとなるものである。

Vol.20(2022) No.06(03/17) L03

●mRNA ワクチンブースター接種は SARS-CoV-2 オミクロン株に対する強力な中和活性を血清中に誘導する(短報)

[mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant \(Brief Communication\)](#)

Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, et al.

【Nat Med. 2022 Jan 19;1-4】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

SARS-CoV-2オミクロン株が、世界中で感染急増を引き起こしている。この新たな「懸念される変異株」(VOC)^Aは、ウイルスのスパイク糖タンパク質上の中和抗体の主要なエピトープに極度に多くの変異があり、免疫逃避能を有する可能性が示唆されている。本研究では、シールドウイルス中和アッセイを用いて、ワクチン接種者および回復期患者から成る縦断的コホートにおける血清の中和能を評価するとともに、オミクロン株に対するモノクローナル抗体の中和活性を測定した。COVID-19ワクチンBNT162b2の2回接種者および回復期患者由来のポリクローナル血清は、オミクロン株に対する中和活性がほぼ完全に消失しており、臨床で使用されている種々のモノクローナル抗体に対する耐性もオミクロン株にみとめられた。しかしながら、ワクチン接種者および回復期患者にBNT162b2をブースター接種すると、オミクロン株に対する血清の中和活性が有意に上昇した。本研究により、ブースター接種がオミクロン株に対する液性免疫応答に極めて重要な改善をもたらし得ることが示された。

^A variant of concern

Vol.20 (2022) No.06 (03/17) L04

●COVID-19 mRNA ワクチン 3 回接種と SARS-CoV-2 オミクロン株およびデルタ株による症候性感染との関連

[Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants](#)

Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, et al.

【JAMA. 2022 Feb 15;327(7):639-651】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

急速に感染が拡大しているSARS-CoV-2オミクロン株に対するCOVID-19ワクチンの性能評価は、公衆衛生の指針を示す上で極めて重要である。本研究では、BNT162b2ワクチン(ファイザー社/ビオンテック社)またはmRNA-1273ワクチン(モデルナ社)の3回接種と症候性SARS-CoV-2感染との関連を、変異株(オミクロンおよびデルタ)ごとに層別して推定した。

◇方 法

◇デザイン, セッティング, および参加者

全国規模の薬局ベースの検査プログラム(米国49州のCOVID-19検査施設4,666カ所)により2021年12月10日~2022年1月1日に検査を受けたCOVID-19様疾患を有する18歳以上の成人を対象とした診断陰性例コントロール解析。

◇曝 露

COVID-19 mRNAワクチン3回接種(検査の14日以上前, かつ2回目接種から6か月以上経過後に接種)を, ワクチン未接種, 検査の6か月以上前の2回接種(すなわちブースター接種に適格)それぞれと比較。

◇主要アウトカムおよび評価指標

症候性SARS-CoV-2感染(SGTF^Aで決定したオミクロン株またはデルタ株により層別)と, ワクチン接種(3回接種 vs 未接種, 3回接種 vs 2回接種)との関連。関連は多変量多項式回帰で評価した。症例での副次アウトカムは, 変異株およびワクチン接種状況で層別し, 3つのウイルス遺伝子のサイクル閾値(Ct: 標的核酸の量に反比例)^Bの中央値とした。

◇結 果

全体として, 症例23,391例(オミクロン株13,098例;デルタ株10,293例) および対照46,764例を組

^A S-gene target failure (S遺伝子標的不全)

本研究で用いられたサーモフィッシャー社製PCR検査キットの3つの標的遺伝子(*ORF1ab*, *N*, *S*遺伝子)のうち, オミクロン株では*S*遺伝子が検出されないSGTFという特徴がある。(訳注)

^B cycle threshold: Ct値の高さはウイルスRNAのコピー数が少ない(すなわちウイルス量が少ない)ことを表す。(訳注)

み入れた〔平均年齢40.3歳(SD:15.6);女性42,050人(60.1%)〕。mRNAワクチン3回接種済みと報告があったのは、オミクロン株症例の18.6%(n=2,441), デルタ株症例の6.6%(n=679), 対照の39.7%(n=18,587)であった。mRNAワクチン2回接種済みと報告があったのは、オミクロン株症例の55.3%(n=7,245), デルタ株症例の44.4%(n=4,570), 対照の41.6%(n=19,456)であった。未接種と報告があったのは、オミクロン株症例の26.0%(n=3,412), デルタ株症例の49.0%(n=5,044), 対照の18.6%(n=8,721)であった。3回接種 vs 未接種の調整済みオッズ比は、オミクロン株で0.33(95%CI[0.31~0.35]), デルタ株で0.065(95%CI[0.059~0.071])であった。3回接種 vs 2回接種の調整済みオッズ比は、オミクロン株で0.34(95%CI[0.32~0.36]), デルタ株で0.16(95%CI[0.14~0.17])であった。サイクル閾値の中央値は、オミクロン株, デルタ株ともに3回接種済み症例が2回接種済み症例に比べ有意に高かった(オミクロン株の*N*遺伝子:19.35 vs 18.52;オミクロン株の*ORF1ab*遺伝子:19.25 vs 18.40;デルタ株の*N*遺伝子:19.07 vs 17.52;デルタ株の*ORF1ab*遺伝子:18.70 vs 17.28;デルタ株の*S*遺伝子:23.62 vs 20.24)。

◇結論と関連性

2021年12月に米国でCOVID-19様疾患のため検査を受けた人において、COVID-19 mRNAワクチンの3回接種者は、未接種者や2回接種者と比較して、症候性SARS-CoV-2感染(検査陰性対照に対する比として表示)のオッズが低かった。今回の結果から、mRNAワクチン3回接種は、未接種および2回接種と比較して、オミクロンおよびデルタの両変異株に対する防御に関連することが示唆された。しかしながら、オッズ比がデルタ株よりもオミクロン株で高かったことから、オミクロン株に対する防御効果はデルタ株に対する効果より低いことが示唆される。

Vol.20(2022) No.06(03/17) L05

- 2020年12月～2021年8月に米国で報告されたCOVID-19 mRNAワクチン接種後の心筋炎の症例

[Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021](#)

Oster ME, Shay DK, Su JR, et al.

【JAMA. 2022 Jan 25;327(4):331-340】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

COVID-19ワクチン接種は公衆衛生上の明らかなベネフィットをもたらすが、ワクチン接種は潜在的なリスクも伴う。COVID-19ワクチン接種後の心筋炎のリスクおよび転帰はまだ明らかではない。本稿では、米国におけるCOVID-19 mRNAワクチン接種後の心筋炎の報告とその報告率について述べる。

◇方 法

◇デザイン, セッティング, および参加者

COVID-19 mRNAワクチン接種を受けた米国の12歳以上の192,405,448人において、接種後に発生し、2020年12月～2021年8月にワクチン有害事象報告システム(VAERS)^Aに提出された心筋炎の報告の記述的研究。2021年9月30日時点でVAERSによって処理されていたデータを用いた。

◇曝 露

BNT162b2ワクチン(ファイザー社/ビオンテック社)またはmRNA-1273ワクチン(モデルナ社)の接種。

◇主要アウトカムおよび評価指標

VAERSに報告された心筋炎の症例をすべての年齢層について判定し、概要をまとめた。年齢・性別の各層について粗報告率を算出した。年齢・性別による心筋炎の期待発生率は、2017～2019年の保険請求データを用いて算出した。30歳未満の人については、臨床症状、診断検査結果、治療、および早期転帰を記述するために、医療記録のレビューと臨床医へのインタビューを実施した。

◇結 果

調査期間中に合計354,100,845回のCOVID-19 mRNAワクチンを接種した192,405,448人のうち、VAERSへの心筋炎の報告は1,991件で、このうち1,626件は心筋炎の症例定義を満たしていた。心筋炎を発現した人の年齢の中央値は21歳(IQR^B[16～31])、症状発現までの日数の中央値は2日(IQR[1～3])であった。性別の報告があった心筋炎患者の82%は男性であった。COVID-19ワクチン接種から7日以内に発現した心筋炎の粗報告率は、年齢・性別の複数の層で心筋炎の期待発生率を上回った。心筋炎の報告率は、12～15歳の青少年男子の2回目接種後(BNT162b2の100万回接種あたり70.7件)、16～17歳の青少年の2回目接種後(BNT162b2の100万回接種あたり105.9件)、および18～24歳の若年男性の2回目接種後(100万回接種あたりBNT162b2で52.4件、mRNA-1273で56.3件)で非常に高かった。詳細な臨床情報が得られた30歳未満での心筋炎の症例は826例あり、このうち、809例中792例(98%)にトロポニン値の上昇、794例中569例(72%)に心電図の異常所見、312例中223例(72%)に心臓MRIの異常所見があった。約96%(784/813)が入院し、このうち87%(577/661)は主症状が退院までに消失していた。最も多く行われていた治療は、非ステロイド性抗炎症薬(589/676;87%)であった。

◇結論と関連性

米国での受動的サーベイランス報告にもとづくと、COVID-19 mRNAワクチン接種後の心筋炎リスクは、年齢層・性別の複数の層で上昇し、青少年男子および若年男性の2回目のワクチン接種後で最も高かった。このリスクは、COVID-19ワクチンのベネフィットとの関連で考慮されるべきである。

^A Vaccine Adverse Event Reporting System

^B interquartile range (四分位範囲)

Vol.20 (2022) No.06 (03/17) L06

● mRNA-1273 ワクチンブースター接種後の SARS-CoV-2 オミクロン株に対する中和活性 (Editor へのレター)

[SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization after mRNA-1273 Booster Vaccination \(Correspondence\)](#)

Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X, et al.

[N Engl J Med. 2022 Jan 26;NEJMc2119912]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

SARS-CoV-2の伝播性の高いオミクロン株 (B.1.1.529) に対する懸念が世界中で高まっている。mRNA-1273 ワクチンへのオミクロン株の感受性を評価するため、ワクチン接種者から得た血清サンプルのオミクロン株に対する中和活性を、プロトタイプ株に D614G 変異が入った株 (D614G 変異株)、ベータ株 (B.1.351) およびデルタ株 (B.1.617.2) に対する中和活性と比較した。

第II/III相 COVE^A 試験の参加者から血清サンプルを採取し、オミクロン株に対する中和活性を評価した。参加者は mRNA-1273 のプライマリーシリーズの2回接種 (1回につき 100 µg) を受け、ブースターワクチン [mRNA-1273 (50 µg または 100 µg), 2価ワクチンの mRNA-1273.211 (mRNA-1273 とベータ株 mRNA を 1:1 で混合したものを合計 50 µg または 100 µg), または 2価ワクチンの mRNA-1273.213 (ベータ株 mRNA とデルタ株 mRNA を 1:1 で混合したものを合計 100 µg)] のうちいずれか1種類を接種するよう無作為に選ばれた。年齢や性別などの参加者の特性は、群間でおおむねバランスがとれていた。

また、これらの血清サンプルの中和活性は、D614G 変異株に対しても評価したが、D614G 変異株は、COVE 試験において mRNA-1273 ワクチンが症候性 COVID-2019 の予防に 93% の有効性を示した時期にパンデミックの世界的な主流であった。また、COVE 試験において、シュードウイルス アッセイ (今回の研究で使用) により測定した D614G 変異株に対する中和抗体価は、ワクチン有効性と相関していた。

本研究の結果により、mRNA-1273 のプライマリーシリーズ (2回接種) では、2回目接種から1カ月後に 85% の参加者でオミクロン株に対する検出可能なレベルの中和抗体が誘導されることが示された。オミクロン株に対する 50% 阻害希釈倍率 (ID₅₀) の幾何平均抗体価は、D614G 変異株に対する抗体価の 1/35.0 に低下した。

2回目接種から7カ月後 (ブースター接種前) には、オミクロン株に対する中和抗体は参加者の 55% のみで検出され、ID₅₀ 幾何平均抗体価は D614G 変異株に対する抗体価の 1/8.4 と低かった。mRNA-1273 のブースター接種 (50 µg) により、オミクロン株に対する ID₅₀ 幾何平均抗体価は、2回目接種から1カ月後の抗体価の 20.0 倍に上昇したが、D614G 変異株に対する抗体価の 1/2.9 と低かった。

3回目 (ブースター) 接種から6カ月後のオミクロン株に対する中和抗体価は、ブースター接種か

^A Coronavirus Efficacy

ら1カ月後のピーク値の1/6.3に低下したが、すべての参加者で検出可能なレベルを維持していた。ブースター接種から6カ月後、オミクロン株に対する中和抗体価は、D614G変異株に対する中和抗体価に比べ急速に低下した。しかしながら、オミクロン株に対する抗体価のこの低下は、mRNA-1273の2回目接種後にD614G変異株に対してみられた抗体価の低下(7カ月後には1カ月後の1/7.8に低下)と同程度であった。ブースター接種は、D614G変異株に対する中和の持続性を改善し、ブースター接種から6カ月後の中和抗体価は、ブースター接種から1カ月後の抗体価の1/2.3であった。

mRNA-1273, mRNA-1273.211, およびmRNA-1273.213のブースター接種(100 µg)はいずれも、オミクロン株に対し、ほぼ同等のID₅₀幾何平均抗体価(範囲[2115~2228])を誘導した。これらの抗体価はmRNA-1273ブースター接種(50 µg)後の抗体価より2.5~2.6倍高く、COVE試験における2回目接種から1カ月後のD614G変異株に対するピーク抗体価より1.4~1.5倍高かった。デルタ株およびベータ株に対する中和活性が強力に増強されたのと同程度に、オミクロン株に対する中和活性も強力に増強された。

本研究の限界として、サンプル数が少なく、多様な集団における中和活性を反映していない可能性があること、ブースター接種までの間隔が各群で異なること、ブースター接種後の有効性のデータが欠けていることなどがある。

Vol.20(2022) No.06(03/17) L07

- 免疫抑制状態の炎症性腸疾患患者における COVID-19 ワクチン誘導抗体応答(VIP 試験) — 多施設共同前向き症例対照研究

[COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease \(VIP\): a multicentre, prospective, case-control study](#)

Alexander JL, Kennedy NA, Ibraheim H, et al.

[Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb 3;S2468-1253(22)00005-X]-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

◇背景

炎症性腸疾患(IBD)^Aの治療がSARS-CoV-2ワクチン接種への免疫応答に及ぼす影響についてはまだ十分に解明されていない。そこで、よく用いられている免疫抑制薬で治療中のIBD患者において、治療によりCOVID-19ワクチン誘導抗体応答に違いがみられるかを調査・検討した。

◇方法

多施設共同前向き症例対照研究であるVIP試験を実施し、英国の9施設で6種類の免疫抑制治

^A inflammatory bowel disease

療レジメン(チオプリン製剤, infliximab, チオプリン製剤+infliximab, ustekinumab, vedolizumab, またはtofacitinib)のいずれかを受けた成人のIBD患者および健康な対照者を募集した。適格基準は18歳以上で, COVID-19ワクチン[ChAdOx1 nCoV-19(オックスフォード大学/アストラゼネカ社), BNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社), またはmRNA1273(モデルナ社)]のいずれかを6~12週間間隔で2回接種(英国で採用しているスケジュールに準拠)していることとした。2回目接種から53~92日後に, 抗SARS-CoV-2スパイクECLIA^Bで抗体濃度を測定した。主要評価項目は, SARS-CoV-2感染歴のない参加者での抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗体濃度(年齢およびワクチンの種類で調整)とし, 多変量線形回帰モデルを用いて解析した。本試験はISRCTNレジストりにISRCTN13495664として登録されており, 現在も進行中である。

◇結果

2021年5月31日~11月24日に, チオプリン製剤(n=78), infliximab(n=63), チオプリン製剤+infliximab(n=72), ustekinumab(n=57), vedolizumab(n=62), またはtofacitinib(n=30)による治療を受けているIBD患者, および健康な対照者(n=121)を含む483名を登録した。主要解析には, 感染歴のエビデンスのない370名を組み入れた。抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗体の幾何平均濃度は, 対照群[1578.3 U/mL(幾何平均SD:3.7)]に比べ, infliximab群[156.8 U/mL(SD:5.7); $p<0.0001$], チオプリン製剤+infliximab群[111.1 U/mL(SD:5.7); $p<0.0001$], およびtofacitinib群[429.5 U/mL(SD:3.1); $p=0.0012$]では有意に低かった。チオプリン製剤単独群[1019.8 U/mL(SD:4.3); $p=0.74$], ustekinumab群[582.4 U/mL(SD:4.6); $p=0.11$], およびvedolizumab群[954.0 U/mL(SD:4.1); $p=0.50$]の抗体濃度と対照群の抗体濃度との間に有意差はなかった。多変量解析では, 抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質抗体濃度の低値は, infliximab(幾何平均比0.12; 95%CI[0.08~0.17]; $p<0.0001$)およびtofacitinib(0.43[0.23~0.81]; $p=0.0095$)の使用とは独立して関連していたが, ustekinumab(0.69[0.41~1.19]; $p=0.18$), チオプリン製剤(0.89[0.64~1.24]; $p=0.50$), およびvedolizumab(1.16[0.74~1.83]; $p=0.51$)の使用とは関連していなかった。mRNAワクチンは抗体濃度の高値と独立して関連しており(3.68[2.80~4.84]; $p<0.0001$; アデノウイルスベクターワクチンとの比較), 高年齢(10歳区切りで解析)は抗体濃度の低値と関連していた(0.79[0.72~0.87]; $p<0.0001$)。

◇考察

IBD患者におけるCOVID-19ワクチンの免疫原性は, 免疫抑制薬の使用状況によって異なり, infliximab, チオプリン製剤+infliximab, またはtofacitinibの使用患者では低かった。プライマリーシリーズとしての3回目接種またはブースター接種のスケジュールは, 個々の患者の治療にもとづいて個別に設定することが可能と考えられ, 抗腫瘍壊死因子^C製剤やtofacitinibを使用している患者には優先的に対応すべきである。

^B electrochemiluminescence immunoassay(電気化学発光免疫測定法)

^C 抗TNF(anti-tumour necrosis factor)

薬剤情報

- ◎ Infliximab [インフリキシマブ (遺伝子組換え), Infliximab (Genetical Recombination), 抗ヒト TNF α モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クローン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Ustekinumab [ウステキヌマブ (遺伝子組換え), Ustekinumab (Genetical Recombination), ヒト型抗ヒトIL-12/23p450モノクローナル抗体, 乾癬治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Vedolizumab [ベドリズマブ (遺伝子組換え), Vedolizumab (Genetical Recombination), ヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体, 潰瘍性大腸炎, クローン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Tofacitinib [トファシチニブクエン酸塩, Tofacitinib Citrate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子