



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.07 (2022/03/31)

目 次

I. 各国規制機関情報

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2022
 - COVID-19ワクチン: 難聴および耳鳴のシグナル 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

- COVID-19 mRNAワクチンBNT162b2と突発性感音難聴のリスクとの関連
[JAMA. Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Feb 24;e214278] 11
- COVID-19ワクチン接種後の突発性感音難聴の評価
[JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Feb 24;e214414] 13
- SARS-CoV-2無症状感染初期におけるcasiribimab+imdevimab抗体カクテル皮下投与の症候性COVID-19予防効果 — 無作為化プラセボ対照試験
[JAMA. 2022 Feb 1;327(5):432-441] 15
- Sotrovimab投与後のSARS-CoV-2デルタ株における耐性変異の出現(Editorへのレター)
[N Engl J Med. 2022 Mar 9;NEJMc2120219] 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.07(03/31) R01

【WHO】

●COVID-19ワクチン：難聴および耳鳴のシグナル

Signal: Covid-19 vaccines and hearing loss and tinnitus

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2022

通知日：2022/02/22

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240042452>

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351326/9789240042452-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、「有害事象と医薬品との間に存在する可能性のある因果関係について報告された情報であり、これまでその因果関係が知られていなかったか、または報告の数/内容が不十分であったもの」と定義している。通常、シグナルとして検出されるには、有害事象の重篤度や情報の質に依拠するが、2件以上の報告が必要である。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質を有することに留意することが重要である^A。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOのICSR^BグローバルデータベースであるVigiBaseに収載された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cの参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告が2,700万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりウプサラモニタリングセンター(UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



◇要約

UMCで最近行われたシグナル検出活動により、COVID-19ワクチン接種後の難聴(突発症例を含む)および耳鳴が、さらに評価すべき潜在的シグナルとして特定された。2021年2月22日時点^Eで、VigiBaseに、MedDRAの高位語(HLT)^Fである「難聴(hearing losses)」を「COVID-19ワクチン

^A WHOのシグナルの定義について詳しくは[こちら](#)を参照。(訳注)

^B Individual Case Safety Report(個別症例安全性報告)。詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.41)を参照。(訳注)

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

^D Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

^E 2021年11月18日に再検索を実施(「2021年11月24日付の追記」の項を参照)

^F High Level Term

(COVID-19 vaccine)」と併せて報告したICSRが164件(重複なし)、基本語(PT)^Gである「耳鳴(tinnitus)」を「COVID-19ワクチン(COVID-19 vaccine)」と併せて報告したICSRが367件記載されていた。症例は10カ国から報告され、多くの症例で併存疾患を有していなかった。発現までの時間(TTO)^Hは0～19日とさまざまで、中央値は1日であった。報告の情報量が十分であった症例にもとづき、大部分の患者で他の原因は特定されなかった。ただし、一部の患者では誘因となる疾患(例えば、アレルギー、高血圧、難聴の既往、および自己免疫関連障害)を有していた可能性がある。難聴とともに報告されていた症状で最も多かったものは耳鳴で、次いで、頭痛、浮動性めまい、および悪心であった。多くの患者はすぐに回復したが、一部の患者はステロイド治療を要した。前庭蝸牛神経が関与するとした、妥当な作用機序が示唆されている。この関連の可能性を認識することで、医療従事者や被接種者が症状をモニターし、必要に応じて治療を求めるのに役立つと考えられる。この関連のエビデンスを示す文献データはまだ限られているため、さらなるモニタリングが必要である。

◇背景

難聴とは、一般的に片耳または両耳の聴力を部分的または完全に消失することを指す。難聴(hearing loss)には、音声言語を理解できない難聴(deafness)、ならびに聴力30 dB以上の難聴と定義される感音難聴(sensorineural hearing loss)などがあり、感音難聴は一般に内耳、蝸牛神経、前庭蝸牛神経、または脳の損傷に関連している^{4,5}。感音難聴は、突然ないし3日以内に^I生じることがあり、耳鳴や回転性めまいを伴う場合がある⁴。耳鳴は単独症状として発生する場合もあり、聴覚的誘因がないにもかかわらず聴覚的感覚を自覚することと定義される⁶。米国における感音難聴の発生率は、年間10万人あたり27例と推定されており、年齢が上がるにつれて発生率は上昇する⁷。

難聴の発症年齢はその原因によって異なる。難聴には、アルポート症候群のような先天性のものと、ウイルスによる感染症や炎症、ならびに高血圧などの全身性疾患による後天性のものがある⁹⁻¹²。アミノグリコシド系抗菌薬など特定の医薬品は聴器毒性があることが知られており、前庭蝸牛器官に直接損傷を引き起こす可能性がある¹³。

◇VigiBaseに収載された報告

2021年2月22日にシグナル検出活動でCOVID-19ワクチンについてVigiBaseをスクリーニングした結果、以下のような報告の不均衡が検出された。「COVID-19ワクチン(COVID-19 vaccine)」関連のMedDRAのPT「突発性難聴(sudden hearing loss)」[(実測値24件 vs 期待値8件;95%信頼区間下限値(IC₀₂₅)=0.9)および「耳鳴(tinnitus)」(実測値367件 vs 期待値259件;IC₀₂₅=0.4)である。PT「突発性難聴(sudden hearing loss)」に加えて、HLT「難聴(hearing losses)」にも検索を拡大

^G Preferred Term

^H time-to-onset

^I 欧米では、突発性難聴は、「純音聴力検査にて隣り合う3周波数で各30dB以上の難聴が72時間以内に生じた難聴」と定義されている(文献および関連資料⁴)より。2015年改訂厚生労働省難治性聴覚障害に関する研究班による診断基準も同様である。(訳注)

したところ、該当する症例がさらに148例あり、そのうち、PT「片耳難聴 (deafness unilateral)」(実測値31件 vs 期待値15件; $IC_{0.25}=0.4$) およびPT「感音性難聴 (deafness neurosensory)」(実測値19件 vs 期待値9件; $IC_{0.25}=0.4$) においても報告の不均衡がみとめられた。HLT「難聴 (hearing losses)」に含まれる他のPT「聴力低下 (hypoacusis)」, 「難聴 (deafness)」, 「一過性難聴 (deafness transitory)」, 「感音性聴力低下 (neurosensory hypoacusis)」についても検討したが、不均衡はみとめられなかった。

◇難聴

難聴を報告したICSR172件のうち、8件は重複しており、重複を除いたICSRは計164件であった。これらのICSR164件のうち、104件(63%)が女性、59件(36%)が男性で、1件は性別が記載されていないかった。報告された症例の年齢は19歳から93歳にわたり、中央値は49歳であった。報告は米国(66件)、英国(36件)、イタリア(15件)など10カ国から提出されていた。これらの症例のうち最も多く報告されたCOVID-19ワクチンはファイザー社/ビオンテック社製(142例)、次いでモデルナ社製(15例)、アストラゼネカ社製(7例)であった。

症例の多く(93例, 57%)では非重篤と記録されていたが、71例(43%)は重篤と記録されていた。重篤性の判断基準は、「その他の医学的に重要な状態 (other medically important condition)」(37例) および「永続的障害/機能不全 (disabling/incapacitating)」(29例)が多く、次いで「入院を要す/入院期間の延長 (caused/prolonged hospitalization)」(5例) および「生命を脅かすもの (life threatening)」(2例)であった。

これらのICSR164件のうち、難聴とともに記載されていたPTで特に多かったものは、「耳鳴 (tinnitus)」(56件)、「頭痛 (headache)」(26件)、「浮動性めまい (dizziness)」(19件)、「悪心 (nausea)」(19件)、「疲労 (fatigue)」(14件)、「感覚鈍麻 (hypoesthesia)」(12件)、「発熱 (pyrexia)」(12件)、「聴覚刺激検査異常 (acoustic stimulation tests abnormal)」(11件)、「回転性めまい (vertigo)」(11件)、および「耳不快感 (ear discomfort)」(11件)であった。

同時に受けていた治療に関する情報が記載された報告はわずかしがなく、最も多く報告されたのはインフルエンザワクチン(4件)で、ナラティブによると、それらの接種はCOVID-19ワクチン接種の30日以上前のことであった。その他に言及のあった医薬品としては、omeprazole, アセチルサルチル酸, propranolol, estradiol, 炭酸カルシウム, dexamethasone, paracetamol, rivaroxaban, 鉄, および葉酸などがあつた。言及されている報告はいずれも4件未満で、併用薬として報告されているにすぎなかった。一部の報告インターフェースでは、報告者が併用薬を記録する選択肢が限られているため、過少報告の可能性がある。

発現までの時間(TTO)は、接種当日(すなわち、数分)~19日で、中央値は1日であった。これらのICSR164件のうち、95件は詳細な解析のためのナラティブがあつた。表1^Jは、COVID-19ワクチン関連の「突発性難聴 (sudden hearing loss)」の報告(23件)の特徴を、表2^Kは、

^J 原文参照。

^K 原文参照。

COVID-19ワクチン関連のHLT「難聴 (hearing loss)」の報告のうち情報価値のあるナラティブを有する報告 (25件) を選んでその特徴を示している。

病歴や潜在的なリスク因子に関する情報があったこれらの症例のナラティブのうち、以下のことが注目に値する。難聴の既往 (n=6)、甲状腺機能低下症 (n=3)、自己免疫性甲状腺炎の既往 (n=1)、高血圧および心血管疾患 (n=4)、ナッツアレルギーなどのアレルギー (n=2)、ならびに糖尿病、抗リン脂質抗体症候群、COVID-19の既往、他のウイルス感染症と因果関係のある難聴、詳細不明の自己免疫反応/疾患の記載が各1例であった。

これらの難聴164例のうち、4例では患側の顔面のしびれ感も記述されていた。2例のナラティブでは、患者が耳鼻咽喉科を受診し、迷路炎や前庭神経炎の可能性があると診断されたとの記述があった。ステロイド治療後の聴力の回復に関する情報がある5例のうち、2例では3日間のステロイド投与後に回復したと報告され、別の1例ではCOVID-19ワクチン1回目接種後の難聴は自然に改善したが、2回目接種後にはステロイド治療を要し、部分的に回復したと報告されていた (報告は接種から18日後)。4例目では、ステロイド治療により軽度の改善を示し (報告は接種から5日後)、残り1例ではステロイド治療から5日後に軽度の改善を示した (報告は接種から17日後)。

これらの164例のうち、報告の時点で51例 (31%) が軽快または回復しており、50例 (30%) が未回復であった。残りの63例 (38%) では、転帰についての情報が記録されていなかった。

◇耳 鳴

COVID-19ワクチンに伴う「耳鳴 (tinnitus)」を報告したICSRは367件あり、そのうち56件はHLT「難聴 (hearing losses)」としても報告されていた。これらの報告367件のうち、268件 (73%) が女性、92件 (25%) が男性で、7件では性別が記載されていなかった。年齢は19歳から91歳にわたり、中央値は48歳であった。報告は27カ国から提出され、報告が多かったのは英国 (115件)、米国 (113件)、イタリア (42件) であった。接種されたワクチンは、ファイザー社/ビオンテック社製 (293件, 80%)、モデルナ社製 (39件, 11%)、アストラゼネカ社製 (31件, 8.4%)、およびシノバック社製 (1件, 0.3%) であった。TTOは数分～30日で、中央値は1日であった。これらの報告367件のうち、90件 (25%) で「未回復」、164件 (45%) で「回復」と記録され、112件 (31%) では不明であった。

多くの症例 (270例, 74%) は非重篤と記録されていたが、97例 (26%) は重篤と記録されていた。重篤性の判断基準として、「その他の医学的に重要な状態 (other medically important condition)」 (59例, 16%)、「永続的障害/機能不全 (disabling/incapacitating)」 (33例, 9.0%)、「入院を要す/入院期間の延長 (caused/prolonged hospitalization)」 (8例, 2.2%)、および「生命を脅かすもの (life threatening)」 (2例, 0.5%) などがみられた。耳鳴と併せて報告されたPTで特に多かったものは、「頭痛 (headache)」 (131件, 36%)、「浮動性めまい (dizziness)」 (65件, 18%)、「疲労 (fatigue)」 (65件, 18%)、「悪心 (nausea)」 (65件, 18%)、「発熱 (pyrexia)」 (60件, 16%)、「筋肉痛 (myalgia)」 (54件, 15%)、「悪寒 (chills)」 (47件, 13%)、「関節痛 (arthralgia)」 (37件, 10%)、「無力症 (asthenia)」 (33件, 9%) および「四肢痛 (pain in extremity)」 (30件, 8.2%) であった。8例のナラティブでは、耳鳴から難聴、すなわち患側の耳が聞こえない状態へと進行したと報告されていた。

◇文献および製品情報

COVID-19ワクチンの製品情報では、難聴について言及されていない¹⁻³⁾。しかしながら、いずれのmRNAワクチンも、急性末梢性顔面神経麻痺がまれな(rare)副反応として記載されている。頭痛を除き、他の神経系あるいは脳神経系の副反応は記載されていない。

科学論文では、COVID-19ワクチンと難聴との関連についての追加情報は報告されていない。

◇考察および結論

VigiBaseに収載された報告についての今回の解析には、COVID-19ワクチンに伴う難聴の症例(重複を除く)を164例組み入れた。

TTOは0～19日であった。しかしながら、97例(59%)では、TTOは0～1日であった。ナラティブには、注射から数分～数時間後の比較的早い反応についての情報が記載されており、それらは、「耳鳴のような感覚」または「耳詰まり感(耳閉感)^{L)}」と描写されることが多く、中には頭痛、回転性めまい、悪心が難聴とともに報告されたものもあった。また、耳詰まり感(耳閉感)や耳鳴が進行し、部分難聴や全聾となる患者もいた。報告の情報量が十分であった症例の中には、聴力検査で突発性難聴の診断が確定したものもあり、多くの場合、高用量ステロイド治療を要した。

半数の症例では難聴から軽快または回復したと記録されていたが、その他の症例では追跡調査に関する追加情報は記録されていなかった(あるいは限定的であった)。したがって、長期間の難聴に関するエビデンスは不完全である。

また、本解析によると、難聴のICSRは10カ国から提出され、多くの症例は併存疾患のない健康な若年成人であった。年齢の中央値は47歳で、これは若いように思われるが、医療従事者のワクチン接種を優先している国があることを反映している。一部の症例では、難聴の既往、高血圧、環境/季節性アレルギー、または甲状腺機能障害の病歴を有すると記述されていた。7例ではCOVID-19ワクチンの2回目接種の副反応として難聴が報告され、2例ではpositive rechallenge^{M)}が記述されていた。

これまでに、新規COVID-19ワクチンと難聴や脳神経との関連を評価した研究は報告されていない。文献には、他のワクチンと難聴との関連についての事例報告がみられる¹⁵⁻¹⁸⁾。さらに、他の脳神経に関する有害反応にワクチンが関与している可能性についての論文がいくつか発表されている^{14,19)}。しかしながら、ワクチン接種後の突発性感音難聴の症例を中心とした解析^{N)}では、28種類のワクチンについて有意な関連は示されていない²⁰⁾。この研究では、大規模な医療記録データベースを使用し、2007～2013年において感音難聴の発症前9カ月以内にワクチン接種を受けた人の初発エピソードの解析が行われた。その結果、ワクチン接種から9カ月以内に感音難聴を発症した1,929例および1週間以内に発症した57例が確認された¹⁴⁾。また、2020年にBrighton Collaborationは、ワクチン接種後の有害事象の調査を支援するため、感音難聴の症例定義を発表している¹²⁾。

^{L)} muffled-hearing

^{M)} 被疑薬の再投与後に有害反応が再発すること。(訳注)

^{N)} case-centred analysis

COVID-19ワクチン関連の難聴の考え得る機序として、ワクチン抗原の分子模倣という自己免疫プロセス、または前庭蝸牛神経(前庭神経は平衡機能、蝸牛神経は聴覚機能に関与)に関与する可能性がある自己反応性T細胞のバイスタンダー活性化が挙げられる²¹⁻²⁴。前庭蝸牛神経への関与は、迷路炎(前庭および蝸牛の両神経枝に発生)や前庭神経炎(回転性めまい、浮動性めまい、悪心などを伴う)といった症状の一因となる可能性がある²⁵。VigiBaseの解析では、迷路炎や前庭神経炎の可能性があった耳鼻咽喉科専門医による診断に言及した症例が2例あった。さらに、COVID-19ワクチン被接種者についてのVigiBaseの解析では、前庭神経炎(実測値13件 vs 期待値2件)および迷路炎(実測値19件 vs 期待値6件)に報告の不均衡がみられた。また、ワクチン接種と神経学的障害(脳神経の関与を含む)に関する研究では、神経学的障害によっては症状発現までの時間が数時間～数週間となる可能性が報告されている^{14,20,21,26}。現時点では、ワクチンと神経学的障害、脳神経麻痺、および難聴の間に存在し得る機序やその関連についての臨床的なエビデンスおよび研究は、まだ限られている。

◇2021年11月24日付の追記

耳鳴はヤンセン社製COVID-19ワクチンのみで副反応として記載されている。

今回のシグナル評価に含まれるPT(表A)および各COVID-19ワクチンでIC₀₂₅値が正の値(>0)であった用語(表B)について、最新のVigiBase検索を行った。

要約すれば、聴覚障害について選択された用語は、「突発性難聴(sudden hearing loss)」、「耳鳴(tinnitus)」、「片耳難聴(deafness unilateral)」、「感音性聴力低下(neurosensory hypoacusis)」、「難聴(deafness)」、「一過性難聴(deafness transitory)」、「聴力低下(hypoacusis)」などであった。2021年11月18日時点で、これらの用語が1つ以上報告された症例が37,829例(重複なし;86カ国から提出)収載されていた。報告症例数が100例以上であったのは21カ国、10～99例は22カ国、5～9例は15カ国、1～4例は28カ国であった。

COVID-19ワクチンの多くについて聴覚障害が報告されているようであるが、IC₀₂₅値はさまざまであった。最近報告された症例については、ナラティブのより詳細な評価は実施していない。限界および上述のデータとその解釈についての注意点を考慮に入れる必要がある。

[執筆者:Christian Rausch, MD and Qun-Ying Yue, MD, Uppsala Monitoring Centre]

表A: VigiLyze^o (2021年2月22日時点および2021年11月18日時点)における, IC₀₂₅が正の値(>0)として選択された聴覚障害の実測値と期待値

	検索(2021年2月22日)			検索(2021年11月18日)		
	実測	期待	IC ₀₂₅	実測	期待	IC ₀₂₅
突発性難聴(sudden hearing loss)	24	8	0.9	1290	284	2.1
耳鳴(tinnitus)	367	259	0.4	31644	8549	1.9
片耳難聴(deafness unilateral)	31	15	0.4	1676	495	1.7
感音性聴力低下(neurosensory hypoacusis)			ND*	55	20	1.1
難聴(deafness)			ND*	3167	2378	0.4
一過性難聴(deafness transitory)			ND*	97	70	0.2
聴力低下(hypoacusis)			ND*	3278	3608	ND*

*不均衡がみとめられなかった(not disproportionate)

表B: VigiLyze (2021年11月18日時点)における, IC₀₂₅が正の値(>0)として選択された聴覚障害の実測値と期待値(COVID-19ワクチンの種類別)

	実測	期待	IC ₀₂₅
突発性難聴(sudden hearing loss)	1290	284	2.1
ファイザー社製tozinameran	837	135	2.5
モデルナ社製elasomeran	218	53	1.8
アストラゼネカ社製ChAdOx1 nCoV-19	199	74	1.2
ヤンセン社製JNJ-78436735	28	12	0.6
耳鳴(tinnitus)	31644	8549	1.9
不活化ワクチン(Vero細胞)HB02	1507	142	3.3
ヤンセン社製JNJ-78436735	1692	363	2.1
ファイザー社製tozinameran	15276	4049	1.9
モデルナ社製elasomeran	5946	1583	1.9
アストラゼネカ社製ChAdOx1 nCoV-19	7131	2215	1.7
片耳難聴(deafness unilateral)	1676	495	1.7
モデルナ社製elasomeran	458	92	2.2
ファイザー社製tozinameran	999	234	2.0
ヤンセン社製JNJ-78436735	63	21	1.2
感音性聴力低下(neurosensory hypoacusis)	55	20	1.1
ファイザー社製tozinameran	45	9	1.8
難聴(deafness)	3167	2378	0.4
ファイザー社製tozinameran	1854	1126	0.7
ヤンセン社製JNJ-78436735	153	101	0.4
モデルナ社製elasomeran	571	440	0.3
一過性難聴(deafness transitory)	97	70	0.2
ファイザー社製tozinameran	57	33	0.4
聴力低下(hypoacusis)	3278	3608	ND*
ファイザー社製tozinameran	1965	1709	0.1
ヤンセン社製JNJ-78436735	186	153	0.1

*不均衡がみとめられなかった(not disproportionate)

^o VigiBase^o 収載ICSRの検索・分析ツール(訳注)

文献および関連資料

- 1) EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of product characteristics for COVID-19 vaccine Moderna [website]. 2021 [cited 2021 Feb 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
- 2) EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of product characteristics for Comirnaty. [website]. 2021 [cited 2021 Feb 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
- 3) EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of product characteristics for COVID-19 vaccine AstraZeneca. [website]. 2021 [cited 2021 Feb 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf
- 4) Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1203–11.
- 5) Roeser RJ, Valente M, Hosford-Dunn H, editors. *Audiology. Diagnosis*. 2nd ed. New York: Thieme; 2007. 602 p.
- 6) Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang G-H, Klein BEK, Klein R, Nieto FJ, et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam offspring study. *Int J Audiol*. 2011 May;50(5):313–20.
- 7) Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013 Dec;34(9):1586–9.
- 8) Shi X. Physiopathology of the cochlear microcirculation. *Hear Res*. 2011 Dec;282(1–2):10–24.
- 9) Ibekwe TS, Okokhere PO, Asogun D, Blackie FF, Nwegbu MM, Wahab KW, et al. Early-onset sensorineural hearing loss in Lassa fever. *Eur Arch Otorhino-Laryngol*. 2011;268(2):197–201.
- 10) van Beeck Calkoen EA, Engel MSD, van de Kamp JM, Yntema HG, Goverts ST, Mulder MF, et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr*. 2019 Aug;178(8):1195–205.
- 11) Korver AMH, Smith RJH, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MAK, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:16094.
- 12) Carol Liu Y-C, Ibekwe T, Kelso JM, Klein NP, Shehu N, Steuerwald W, et al. Sensorineural hearing loss (SNHL) as an adverse event following immunization (AEFI): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2020;38(30):4717–31.
- 13) Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*. 2008;249(2–3):91–6.
- 14) Woo EJ, Winiecki SK, Ou AC. Motor palsies of cranial nerves (excluding VII) after vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):301–5.
- 15) Kolarov C, Löbermann M, Fritzsche C, Hemmer C, Mlynski R, Reisinger EC. Bilateral deafness two days

- following influenza vaccination: a case report. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(1):107–8.
- 16) Huang H-H, Huang C-C, Hsueh P-Y, Lee T-J. Bilateral sudden deafness following H1N1 vaccination. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(6):849–50.
 - 17) De Marco F, De Cesare DP, Di Folco F, Massoni F, Tomei G, Di Luca NM, et al. Post vaccinal temporary sensorineural hearing loss. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1780.
 - 18) Okhovat S, Fox R, Magill J, Narula A. Sudden onset unilateral sensorineural hearing loss after rabies vaccination. *BMJ Case Rep.* 2015 bcr2015211977
 - 19) Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell’s palsy in Switzerland. *N Engl J Med.* 2004;350(9):896–903.
 - 20) Baxter R, Lewis N, Bohrer P, Harrington T, Aukes L, Klein NP. Sudden-onset sensorineural hearing loss after immunization: a case-centered analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(1):81–6.
 - 21) Principi N, Esposito S. Do vaccines have a role as a cause of autoimmune neurological syndromes? *Front Public Health.* 2020;8:361.
 - 22) Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell’s palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):450-2
 - 23) Liang Y, Meng F-Y, Pan H-F, Ye D-Q. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(9):2274–80.
 - 24) Institute of Medicine 2012. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/13164>.
 - 25) Baloh RW. Clinical practice. Vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2003;348(11):1027–32.
 - 26) Paul R, Stassen LFA. Transient facial nerve paralysis (Bell’s palsy) following administration of hepatitis B recombinant vaccine: a case report. *Br Dent J.* 2014;216(2):69–71.

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【文献情報】Vol.20 No.07 (2022/03/31) (本号)L01, L02

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.07(03/31)L01

●COVID-19 mRNAワクチンBNT162b2と突発性感音難聴のリスクとの関連

[Association Between the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine and the Risk of Sudden Sensorineural Hearing Loss](#)

Yanir Y, Doweck I, Shibli R, et al.

【JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Feb 24;e214278】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

ワクチン接種後の有害事象を特定することで、ワクチンに関連する合併症に対する認識が高まり、早期診断・早期治療につながる。COVID-19 mRNAワクチンであるBNT162b2(ファイザー社/ビオンテック社)と突発性感音難聴(SSNHL)^Aとの関連についてのエビデンスは未だ乏しい。本研究では、BNT162b2とSSNHLとの関連を評価した。

◇方法

◇デザイン, セッティング, および参加者

2020年12月20日～2021年5月31日に、イスラエル最大の医療保険機構であるCHS^Bのデータを用いて住民ベースの後ろ向きコホート研究を実施した。2020年12月20日～2021年4月30日にBNT162b2の1回目接種, 2021年1月10日～2021年4月30日に2回目接種を受けた16歳以上のCHS加入者を組み入れた。

◇曝露

BNT162b2の1回目および2回目の接種。

◇主要アウトカムおよび評価指標

主要アウトカムは、国際疾病分類第9版(ICD-9)^CコードにもとづくSSNHL(prednisoneの同時処方記録あり)^Dとした。1回目または2回目接種から21日以内に発現したSSNHL症例数の観測値を、2018年および2019年のCHS集団におけるSSNHL症例数にもとづく期待値と比較し、標準化発生比(SIR)^Eおよび寄与リスクを算出した。

^A sudden sensorineural hearing loss

^B Clalit Health Services: イスラエルの健康維持機構(HMO: Health Maintenance Organization)の一つで、人口の半分以上が加入している。

^C International Classification of Diseases, Ninth Revision

^D ICD-9コードに含まれているのは感音難聴(sensorineural hearing loss)の診断であり、SSNHLの明確な診断は含まれていないことから、SSNHLの標準治療であるprednisoneを同時処方された患者のみをSSNHLとした。

^E standardized incidence ratio

◇結果

全体として2,602,557人(平均年齢46.8歳[SD 19.6];女性51.5%)がBNT162b2の1回目接種を受け、SSNHLは91例報告された。1回目接種者のうち2,441,719人(93.8%)が2回目接種を受け、SSNHLは79例報告された。年齢と性別で重み付けしたSIR^Fは、1回目接種後で1.35(95%CI[1.09~1.65])、2回目接種後で1.23(95%CI[0.98~1.53])であった。1回目接種後のSIR推定値は、16~44歳の女性(SIR 1.92;95%CI[0.98~3.43])および65歳以上の女性(SIR 1.68;95%CI[1.15~2.37])でより顕著であった。2回目接種後のSIR推定値が最も高かったのは、16~44歳の男性であった(SIR 2.45;95%CI[1.36~4.07])。寄与リスクは概して小さく、2019年をレファレンスとしてSSNHL症例数の期待値を推定した場合も同様の結果であった。

◇結論と関連性

本研究から、BNT162b2がSSNHLのリスク上昇と関連する可能性が示唆される。しかしながら、その効果量は非常に小さいものであった。この関連を確定するためには、さらなる研究が必要である。

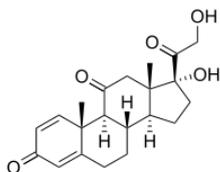
◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【文献情報】Vol.20 No.07 (2022/03/31) (本号)R01, L02

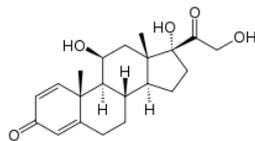
薬剤情報

◎Prednisone〔副腎皮質ホルモン〕海外：発売済

※Prednisoneは主として肝で急速にprednisoloneに変換され活性を示す。



Prednisone



Prednisolone

^F 2018年1月~5月におけるCHS集団のSSNHL症例数にもとづいて推定した期待値を用いて算出した。

Vol.20 (2022) No.07 (03/31) L02

●COVID-19ワクチン接種後の突発性感音難聴の評価

[Assessment of Sudden Sensorineural Hearing Loss After COVID-19 Vaccination](#)

Formeister EJ, Wu MJ, Chari DA, et al.

【JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Feb 24;e214414】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

COVID-19ワクチン接種後の突発性感音難聴 (SSNHL)^Aが耳鼻科医学界および一般社会で報告されるようになり、COVID-19ワクチン接種とSSNHL発現との関連の可能性について懸念が生じている。本研究では、COVID-19ワクチン接種とSSNHLとの関連の可能性について検討した。

◇方 法

◇デザイン, セッティング, および参加者

横断研究および症例集積研究を実施した。米国ワクチン接種キャンペーンの最初の7カ月間 (2020年12月14日～2021年7月16日)に米国疾病対策予防センター (CDC)のワクチン有害事象報告システム (VAERS)^Bが受けたインシデントレポートのうち、「SSNHLの可能性が高い (probable SSNHL)」555件について、最新の集団ベースの解析を行った。さらに、COVID-19ワクチン接種後にSSNHLを発症した患者21例の多施設共同後ろ向き症例集積データを解析した。本研究は、COVID-19ワクチン接種から3週間以内にSSNHLを発現してVAERSに報告したすべての成人を組み入れるとともに、米国の3次医療機関2施設と地域診療所1施設のいずれかを受診してSSNHLと診断された (COVID-19ワクチン接種から3週間以内)成人患者を順次組み入れた。

◇曝 露

米国で使用されているCOVID-19ワクチン (ファイザー社/ビオンテック社製, モデルナ社製, およびヤンセン社/ジョンソン・エンド・ジョンソン社製)いずれかの接種。

◇主要アウトカムおよび評価指標

VAERSに記載されたCOVID-19ワクチン接種後のSSNHLの報告率, およびCOVID-19ワクチン接種後にSSNHLを呈した成人患者の臨床的特徴。

◇結 果

調査期間中、「SSNHLの可能性が高い」症例の診断基準を満たしているVAERSへのインシデントレポートが計555件あり [平均年齢54歳 [範囲15～93]; 女性305人 (55.0%); 人種・民族に関するデータはVAERSから入手不可; 発症までの平均日数6日 [範囲0～21]], SSNHL発生数は10万

^A sudden sensorineural hearing loss

^B Vaccine Adverse Events Reporting System

人・年あたり0.6～28.0例と推定された。SSNHLの報告率は、3社のワクチンいずれも同程度であった(ファイザー社/ビオンテック社製およびモデルナ社製の両ワクチンで接種10万回あたり0.16例、ヤンセン社/ジョンソン・エンド・ジョンソン社製ワクチンで接種10万回あたり0.22例)。症例集積には、SSNHL患者21人[平均年齢61歳[範囲23～92];女性13人(61.9%)]を組み入れ、発現までの平均日数は6日[範囲0～15]であった。患者の臨床的特徴および人口統計学的特徴は不均一であった。患者6人(28.6%)は、以前から自己免疫疾患を有していた。治療後の聴力データがある患者14人のうち、8人(57.1%)は治療後に聴力が改善した。患者1人は、ファイザー社/ビオンテック社製ワクチンの1回目接種、2回目接種それぞれの14日後にSSNHLを発現した。

◇結論と関連性

今回の横断研究におけるVAERSデータの最新の解析結果、およびCOVID-19ワクチン接種後にSSNHLを発現した患者を対象とした症例集積研究の結果から、COVID-19ワクチン接種とSSNHLの発生率上昇との関連(一般集団での発生率の期待値^cと比較)は示されなかった。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【文献情報】Vol.20 No.07 (2022/03/31) (本号)R01, L01

^c 年齢によって異なるが、10万人・年あたり11～77例と推定されている。

Vol.20 (2022) No.07 (03/31) L03

●SARS-CoV-2無症状感染初期におけるcasirivimab＋imdevimab抗体カクテル皮下投与の症候性COVID-19予防効果 — 無作為化プラセボ対照試験

[Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial](#)

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, et al.

【JAMA. 2022 Feb 1;327(5):432-441】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景および目的

SARS-CoV-2の無症状感染から症候性COVID-19への進行を防ぎ、ウイルスキャリアを減少させるために、投与が容易な抗SARS-CoV-2治療薬が使用できる可能性がある。SARS-CoV-2感染初期の無症状から症候性COVID-19への進行に対するcasirivimab＋imdevimab抗体カクテル皮下投与の効果を評価する。

◇方 法

◇研究デザイン、セッティング、および参加者

SARS-CoV-2感染インデックス・ケースの家庭内濃厚接触者を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施し、2020年7月13日～2021年1月28日に米国、ルーマニア、およびモルドバの112施設で参加者を登録し、追跡調査は2021年3月11日に終了した。インデックス・ケースの検体（検査陽性）採取から96時間以内に特定された無症状者（12歳以上）を適格とした。SARS-CoV-2 RT-qPCR検査で陽性となった314例の結果を報告する。

◇介 入

参加者を、casirivimab＋imdevimab 1,200 mg単回皮下投与群（各600 mg, 158例）またはプラセボ群（156例）のいずれかに1:1で無作為に割り付けた。

◇主要アウトカムおよび評価指標

主要評価項目は、28日間の有効性評価期間中に症候性COVID-19を発症した血清抗体検査陰性の参加者の割合とした。有効性の主要な副次評価項目は、症候性SARS-CoV-2感染の週数および高ウイルス量(>4 log₁₀ copies/mL)の週数とした。

◇結 果

無作為化した参加者314人（平均年齢41.0歳、女性51.6%）のうち、310人（99.7%）が有効性の評価期間を完了し、ベースライン時に無症状かつ血清抗体検査陰性の204人を有効性の主要解析に組み入れた。Casirivimab＋imdevimab 1,200 mgの皮下投与は、症候性COVID-19への進行を有意に抑制した〔casirivimab＋imdevimab群29/100（29.0%） vs プラセボ群44/104（42.3%）；オッ

ズ比0.54 (95%CI[0.30~0.97]); $p=0.04$; 絶対リスク差 -13.3% (95%CI[$-26.3\sim-0.3$])). Casirivimab + imdevimabは、有症状の週数を減少させ (casirivimab + imdevimab群895.7週/1000人 vs プラセボ群1637.4週/1000人; $p=0.03$), これは有症状患者1人あたり有症状期間約5.6日の短縮に相当する。また、casirivimab + imdevimabの投与により、高ウイルス量の週数も減少した (casirivimab + imdevimab群489.8週/1000人 vs プラセボ群811.9週/1000人; $p=0.001$)。Casirivimab + imdevimabの投与を受けた参加者のうち、試験治療下での有害事象^Aが1件以上発現した参加者の割合は33.5%であったのに対し、プラセボ群では48.1%で、これにはCOVID-19関連イベント (casirivimab + imdevimab群25.8% vs プラセボ群39.7%) および非関連イベント (casirivimab + imdevimab群11.0% vs プラセボ群16.0%) が含まれている。

◇結論と関連性

感染者と家庭内接触したSARS-CoV-2 RT-qPCR検査陽性の無症状者において、casirivimab + imdevimabの抗体カクテル皮下投与はプラセボと比較して、28日間における症候性COVID-19の発生を有意に減少させた (ClinicalTrials.gov登録番号:NCT04452318)。

◆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)}

※販売名はロナプリーブ点滴静注セット

^A treatment-emergent adverse event

Vol.20 (2022) No.07 (03/31) L04

●Sotrovimab投与後のSARS-CoV-2デルタ株における耐性変異の出現(Editorへのレター)

[Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use \(Correspondence\)](#)

Rockett R, Basile K, Maddocks S, et al.

【N Engl J Med. 2022 Mar 9;NEJMc2120219】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

Sotrovimabは、COVID-19重症化リスクを有する患者の治療を適応としてEUA^Aが承認されているモノクローナル抗体である。Sotrovimabは、受容体結合ドメインで高度に保存されたエピトープに結合することにより、SARS-CoV-2を含むすべてのサルベコウイルスを中和すると考えられている。しかしながら、単一のウイルスエピトープを標的とするSARS-CoV-2特異的モノクローナル抗体の使用には、それらの抗体曝露後に耐性を付与する変異を急速に出現させるリスクがあることから、注意が必要である。スパイクタンパク質(S):E340K/A/VおよびS:P337L/Tの変異は、sotrovimabによる中和活性が1/100～1/297に低下することと関連していた。

本研究では、2021年8月～11月のB.1.617.2(デルタ株)流行時に、オーストラリア・ニューサウスウェールズ州にあるWestern Sydney Local Health Districtの医療機関でsotrovimab投与を受けた患者を最初から100人順次組み入れて調査した。RT-PCR検査で継続的にSARS-CoV-2陽性が確認され、sotrovimab投与前後に採取された呼吸器検体が利用可能であった患者8人(患者番号R001～R008)を特定した。

ゲノム解析により、これらの患者8人中4人(患者番号R001～R004)では、sotrovimab投与から6日～13日以内に、事前に定義した受容体結合ドメインにおける変異の獲得がみられた。S:E340変異は4人全員にみられ、これはCOMET-ICE^B試験の結果と一致している。これらの患者から採取された検体は、sotrovimab投与からそれぞれ23, 24, 12, 15日間継続して培養検査陽性を示した。S:E340K/A/V変異の読み取り頻度は感染の経過とともに増加し、S:E340K/A/V変異を有するウイルスポピュレーションの割合が75%を超えたのは、患者R002では7日目、患者R003では13日目、患者R004では37日目であった。さらに、患者R002ではS:E340K変異の定着後にP337L変異が少数出現した。オーストラリア・ニューサウスウェールズ州において報告され、Global Initiative on Sharing All Influenza Dataデータベース(ウイルス配列データの収集サイト)に収載されているSARS-CoV-2ゲノム11,841個の後ろ向き解析により、S:E340変異のある患者をさらに4人確認した。それらのSARS-CoV-2ゲノムが検出されたのは、1人の患者ではsotrovimab投与から5日後、別の1人では投与から11日後であった。

これらのデータから、sotrovimab投与後の患者で、SARS-CoV-2の生存ウイルスが残存し、*in vitro*でのsotrovimabに対する高度な耐性に関連するスパイク遺伝子変異が急速に出現したことが示されている。特に、sotrovimabはB.1.1.529(オミクロン株)に対する活性を維持する数少ないモノ

^A emergency use authorization (緊急使用許可)

^B Covid-19 Monoclonal Antibody Efficacy Trial-Intent to Care Early

クローナル抗体の1つであることから、これらの結果はモノクローナル抗体の管理の重要性を強調するものである。Sotrovimab投与から最大24日間SARS-CoV-2が分離される場合があることを考慮すると、医療現場や地域社会において、治療不成功のリスク、および耐性を有する可能性のあるSARS-CoV-2変異株伝播のリスクを最小化するため、SARS-CoV-2感染の治療でモノクローナル抗体を投与された患者の市販後ゲノムサーベイランスを行うことは慎重な方策である。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【文献情報】Vol.20 No.03 (2022/02/03) L01, Vol.20 No.05 (2022/03/03) L01

薬剤情報

◎Sotrovimab〔ソトロビマブ(遺伝子組換え), Sotrovimab (Genetical Recombination), 完全ヒト免疫グロブリンG1 (IgG1)モノクローナル抗体, 抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体治療薬, 抗ウイルス薬〕国内:特例承認済(2021/09/27) 海外:承認済{英国(2021/12/02), 欧州:(2021/12/17)}, 緊急使用許可(EUA){米国(2021/05/26)}
※販売名はゼビュディ点滴静注液

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子