



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.08 (2022/04/14)

目次

I. 各国規制機関情報

【オランダLareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre)】

- COVID-19ワクチンのブースター接種:リンパ節症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

- オミクロン変異株に対する抗体医薬品および抗ウイルス薬の有効性(Editorへのレター)
[N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):995-998]8
- オミクロン株BA.2系統に対する抗体医薬品および抗ウイルス薬の有効性(Editorへのレター)
[N Engl J Med. 2022 Mar 9;NEJMc2201933] 10
- 感染またはワクチン接種によるSARS-CoV-2スパイクタンパク質への3回曝露が、すべての懸念される変異株(VOC)に対して優れた中和免疫応答を誘導する
[Nat.Med. 2022 Mar;28(3):496-503] 13
- COVID-19ワクチン接種を受けた、または自然感染した母親から出生した乳児における抗スパイク抗体の持続性(リサーチレター)
[JAMA. 2022 Mar 15;327(11):1087-1089] 13

<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.08(04/14) R01

【オランダ Lareb】

●COVID-19 ワクチンのブースター接種:リンパ節症の有害事象シグナル

Overview of lymphadenopathy after Covid-19 Booster vaccination

News

通知日:2022/02/04

https://www.lareb.nl/media/o5rlkdvg/signal_2022_overview_lymphadenopathy_after_booster-covid-19.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おり、オランダでも使用されている。BioNTech社/Pfizer社製[‘Comirnaty’], Moderna社製[‘SpikeVax’], AstraZeneca社製[‘Vaxzevria’], およびJanssen社製である。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¹⁻⁴⁾。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。オランダで最も広範に使用されているワクチンはBioNTech/Pfizerワクチン[‘Comirnaty’]である。

オランダにおけるブースター接種キャンペーンでは、PfizerおよびModernaのmRNAワクチンが現在使用されている。

リンパ節症は、異常な大きさ(例えば1 cm以上)または硬さのリンパ節を指す。触知可能な鎖骨上、膝窩、頤下、および腸骨のリンパ節、ならびに5 mmを超える滑車上リンパ節は異常なものともみなされる。これらの部位のリンパ節は触知がより容易である。ほとんどの患者では、リンパ節症は良性で、自然軽快する。

リンパ節症は、感染症、自己免疫障害、悪性疾患、医薬品、医原性のものなど、多くの原因が考えられる。発生部位が原因の特定に役立つことが多い。

リンパ節症はCOVID-19ワクチンの予防接種後有害事象(AEFI)^Bとしてよく知られており、ブースター接種キャンペーンで使用されているPfizerおよびModernaのワクチンの製品概要(SmPC)^Cにも記載されている¹⁻²⁾。

COVID-19ワクチンのブースター接種後の副反応に関するLarebの報告では、AEFI全報告を接種回別にみると、いくつかのAEFIは、1回目および2回目接種後に比べてブースター接種後の報

^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 adverse events following immunization

^C summary of product characteristics

告割合が高くなっていた。本概要では、特にブースター接種後のリンパ節症の報告に着目する。

◇Larebへの報告

報告について日常的に選別を行っている中で、報告の多くがリンパ節症に関するものであることが注意を引いた。Larebは2022年1月25日までに、ブースター接種後のリンパ節症に関する報告を計714件処理した。ブースター接種キャンペーンで提出されたすべての報告の処理・コード化が完了しているわけではないため、未完了の報告は本概要に含まれていないことに留意すべきである。

表1: ワクチン接種回別のリンパ節症報告件数 (MedDRA PT^Dレベル)

MedDRA PT	ワクチン接種回別の報告件数			
	1回目	2回目	3回目	合計
注射部位リンパ節腫脹 (Injection site lymphadenopathy)	1	4	18	23
リンパ節炎 (Lymphadenitis)	27	24	12	63
リンパ節症 (Lymphadenopathy)	2792	2539	582	5913
縦隔リンパ節腫脹 (Lymphadenopathy mediastinal)	1	3		4
傍気管リンパ節腫脹 (Paratracheal lymphadenopathy)	1	1		2
ワクチン接種部位リンパ節腫脹 (Vaccination site lymphadenopathy)	2	20	102	124
合計	2824	2591	714	6129

表2: ワクチン種類別のリンパ節症報告件数

ワクチンの種類	ワクチン接種回別の報告件数			
	1回目	2回目	3回目	合計
AstraZeneca	244	25		269
Janssen	163			163
Moderna	776 ^E	363	60	1174 ^F
Pfizer	1636	2203	653	4492
不明	4		1	5
合計	2824	2591	714	6129

ワクチン接種からリンパ節症発現までの平均日数をワクチン接種回別に表3に示す。接種回数を重ねるにつれ発現までの日数が短くなっているのが見て取れる。また、リンパ節症の持続日数も3回目接種後はやや長くなっている。

^D Preferred Term (基本語)

^E 原文の通りであるが、「777」の間違いであると思われる。(訳注)

^F 原文の通りであるが、「1200」の間違いであると思われる。(訳注)

表3: ワクチン接種回別のリンパ節症発現までの平均日数および持続日数

	ワクチン接種回		
	1回目	2回目	3回目
報告件数	2824	2591	714
発現までの平均日数	3.45	1.92	1.13
平均持続日数	6.72	6.14	6.96

◇他の情報源

◇SmPC

PfizerワクチンのSmPC¹⁾には、リンパ節症はワクチン接種後の“uncommon”ADR^Gであること(頻度が低い;発現割合 $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), またブースター(3回目)接種を受けた参加者では、2回接種を受けた参加者に比べ、リンパ節症の発生率が高いこと(5.2% vs 0.4%)が臨床試験で示されたと記載されている。ModernaワクチンのSmPC²⁾には、リンパ節症は“very common”(頻度が非常に高い)ADR^Hとして記載されている。リンパ節症の多くが腋窩リンパ節症で、一部の症例では他の部位(頸部リンパ節、鎖骨上リンパ節など)のリンパ節症もみられたと記載されている。

◇使用状況に関するデータ

オランダでは2022年1月19日までに、ブースター(3回目接種)が計7,985,352回実施されている。10月6日以降、重篤な免疫不全者約132,478人が地域の保健所で3回目接種を受けている⁹⁾。Larebが報告を受けたリンパ節症の症例すべての処理・コード化が完了しているわけではないため、接種回別の報告割合はまだ算出していない。

◇文 献

COVID-19ワクチン接種後に、ワクチン接種部位と同じ側の腋窩リンパ節症が臨床所見およびX線所見にもとづき報告されている⁷⁻¹⁰⁾。このことは、特にがんの病期分類中または再分類中の患者で、重要な診断上のジレンマとなり得るとÖzütemizら¹⁰⁾は述べている。というのは、この良性のリンパ節腫脹はがんの転移に似ていることがあり、不要な生検や治療の変更につながる可能性があるためである。同論文では、COVID-19 mRNAワクチンを2回接種済みの乳癌患者および頭頸部扁平上皮癌患者が、ブースター(3回目)接種後にFDG PET/CT検査^Iで代謝亢進性反応性リンパ節腫脹を新たに発現した症例を報告している。

Cohenら⁸⁾は、Pfizerワクチン接種後にFDG PET/CT検査を受けた患者を対象に、代謝亢進性リンパ節症の全体的な発生率、ならびにそれとがん患者でのPET-CT検査の読影結果との関連を検討するための研究を実施した。ワクチン接種を受けた患者計728人(All-Vac群)を組み入れた。そのう

^G adverse drug reaction (医薬品有害反応)

^H 有害反応の発現割合は、SmPCでは次のように記載される。“very common”($\geq 1/10$); “common”($\geq 1/100 \sim < 1/10$); “uncommon”($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); “rare”($\geq 1/10,000 \sim 1/1,000$); very rare($< 1/10,000$)。 (EMAのSmPCの記載に関するガイドライン https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-section-48-undesirable-effects_en.pdf より) (訳注)

^I がん細胞がブドウ糖を多く取り込むことから、PET-CT検査(FDG-PET検査)ではブドウ糖と性質が似た¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglucose)という薬剤を使って検査する。(訳注)

ち346人は1回目接種のみを受け(Vac-1群), 382人は2回目接種も受けた(Vac-2群)。代謝亢進性リンパ節症の発生率は、All-Vac群で45.6%, Vac-1群で36.4%, Vac-2群で53.9%であった。Cohenら⁷⁾はさらに、Pfizerワクチンの3回目接種後にFDG PET/CT検査を受けたがん患者を対象に、代謝亢進性リンパ節症の経時的な発生率、ならびにそれとがん患者での¹⁸F-FDG PET-CT検査の読影結果との関連を調べた。Pfizerワクチンの3回目接種後に¹⁸F-FDG PET-CT検査を受けたがん患者計179人を順次組み入れた。いずれかのグレードの代謝亢進性リンパ節症の発生率は47.5%, グレード3~4の代謝亢進性リンパ節症の発生率は8.9%であった。ワクチン接種から5日以内に実施した検査の82.5%で代謝亢進性リンパ節症が特定された。

◇機序

ワクチン接種関連の反応性リンパ節腫脹は、疼痛および腫脹と同様、ワクチンの局所性副反応とみなされており、mRNAワクチンという新しいタイプのCOVID-19ワクチンの接種後には、他のワクチンに比べ高頻度に発現がみられている¹¹⁻¹⁴⁾。多くのワクチンと同様、mRNAワクチンは、抗原提示細胞が局所リンパ節へ移動し、細胞性(T細胞)免疫応答および液性(B細胞)免疫応答の両方が誘導されることに依拠する。mRNAワクチンは、タンパク質ベースのワクチンに比べ、B細胞のより強力な急速な増殖をリンパ節の胚中心で誘導することから、リンパ節症の発生率が上昇する可能性が高い¹¹⁾。

Cohenら⁷⁾は、COVID-19ワクチン接種後の代謝亢進性リンパ節症の発生と、ワクチン接種後の血清抗体検査との間に高い相関があることを報告している。Cohenら⁷⁾は文献にもとづき、COVID-19ワクチン関連の代謝亢進性リンパ節症の特徴は、1回目接種後と2回目接種後で異なることを述べている。これはおそらく、1回目接種後に誘導される免疫応答と、その3週間後に行われる2回目接種で誘導される既往免疫応答との違いを反映しているのであろう。1回目接種後の一次免疫応答でのナイーブ細胞の反応と、2回目接種後のメモリーB細胞およびメモリーT細胞の反応は異なる。メモリー細胞はすでにクローン性増殖、分化、および抗体親和性の成熟を経ているため、既往免疫応答は最小限のタイムラグで誘導される。

◇考察および結論

局所性反応原性(注射部位腫脹、温感、炎症、紅斑など)は、他のAEFIに比べ、ブースター接種後に高い割合でLarebに報告されていた。ブースター接種後、「リンパ節症」(MedDRA PT)の報告はAEFIの全報告の3.29%を占めているが、2回目接種後は0.87%, 1回目接種後は0.51%である。PfizerワクチンおよびModernaワクチンのSmPCならびに文献においても、リンパ節症はブースター接種後の発生率が高いことが示されている。オーストラリアでは、ブースター接種後にTGA^{J)}に報告された有害事象で最も多いのはリンパ節症である¹⁵⁾。

Lareb報告書式の追加質問により、ブースター接種後は、それまでのいずれの接種回よりも、リンパ節症の影響/重症度が平均して高かったことが見て取れる。また、リンパ節症が発現するまでの

^J Therapeutic Goods Agency (オーストラリア医療製品管理局)

日数は平均して短く、持続日数はやや長くなっている。

リンパ節症はPfizerワクチンおよびModernaワクチンの副反応として記載されているが、ブースター接種後にこの副反応が発現あるいは重症化する可能性について、接種を受けた人すべてで心構えができていたとは限らない。不明な点が多いことが、無用の懸念を生じさせる。

本シグナルは2022年2月3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) のウェブサイト^Kを参照すること。

文献および関連資料

- 1) European Medicines Agency. SmPC Comirnaty. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf Accessed 14-07-2021.
- 2) European Medicines Agency. SmPC Spikevax. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf Accessed 14-07-2021.
- 3) European Medicines Agency. SmPC Vaxzevria 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf Accessed 14-07-2021.
- 4) European Medicines Agency. SmPC Covid-19 vaccine Janssen. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf Accessed 14-07-2021.
- 5) Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):896-903.
- 6) Rijksoverheid. Corona dashboard. 2022. <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/> Accessed 27-01-2022.
- 7) Cohen D, Hazut Krauthammer S, Cohen YC, Perry C, Avivi I, Herishanu Y et al. Correlation between BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine-associated hypermetabolic lymphadenopathy and humoral immunity in patients with hematologic malignancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(11):3540-9. doi:10.1007/s00259-021-05389-x.
- 8) Cohen D, Krauthammer SH, Wolf I, Even-Sapir E. Hypermetabolic lymphadenopathy following administration of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: incidence assessed by [(18)F]FDG PET-CT and relevance to study interpretation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(6):1854-63. doi:10.1007/s00259-021-05314-2.
- 9) Cohen D, Hazut Krauthammer S, Wolf I, Even-Sapir E. A sigh of relief: vaccine-associated hypermetabolic lymphadenopathy following the third COVID-19 vaccine dose is short in

^K <https://www.cbg-meb.nl/>

duration and uncommonly interferes with the interpretation of [(18)F]FDG PET-CT studies performed in oncologic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;1-7.

doi:10.1007/s00259-021-05579-7.

- 10) Özütemiz C, Potter DA, Özütemiz A, Steinberger D. Lymphadenopathy after the third Covid-19 vaccine. *Curr Probl Cancer Case Rep*. 2021;4:100127.
doi:10.1016/j.cpcr.2021.100127.
- 11) Lam DL, Flanagan MR. Axillary Lymphadenopathy After COVID-19 Vaccination in a Woman With Breast Cancer. *JAMA*. 2022;327(2):175-6. doi:10.1001/jama.2021.20010.
- 12) Mehta N, Sales RM, Babagbemi K, Levy AD, McGrath AL, Drotman M et al. Unilateral axillary Adenopathy in the setting of COVID-19 vaccine. *Clin Imaging*. 2021;75:12-5.
doi:10.1016/j.clinimag.2021.01.016.
- 13) Edmonds CE, Zuckerman SP, Conant EF. Management of Unilateral Axillary Lymphadenopathy Detected on Breast MRI in the Era of COVID-19 Vaccination. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(4):831-4. doi:10.2214/ajr.21.25604.
- 14) Washington T, Bryan R, Clemow C. Adenopathy Following COVID-19 Vaccination. *Radiology*. 2021;299(3):E280-e1. doi:10.1148/radiol.2021210236.
- 15) Therapeutic Goods Agency. COVID-19 vaccine weekly safety report - 06-01-2022. 2021.
<https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-06-01-2022>

参考情報

※ワクチン接種回別, およびワクチン種類別のAEFIの詳細は, 原文(以下のURL)の図表を参照。

https://www.lareb.nl/media/o5rlkdvg/signal_2022_overview_lymphadenopathy_after_booster-covid-19.pdf

※厚労省の新型コロナQ&Aにもリンパ節の腫れについて掲載されている。

<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0091.html>

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.08(04/14)L01

●オミクロン変異株に対する抗体医薬品および抗ウイルス薬の有効性(Editor へのレター)

[Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant](#)

[\(Correspondence\)](#)

Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al.

[N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):995-998]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

オミクロン株は、中国の武漢で確認された初期のSARS-CoV-2株と比較して、スパイク(S)タンパク質に少なくとも33個の変異(29カ所のアミノ酸置換, 1カ所の3種のアミノ酸挿入, 3カ所の小欠損)を有することが判明している。注目すべきは、置換29カ所のうち15カ所が、モノクローナル抗体ベースの治療で主要ターゲットとなるSタンパク質のRBD^A領域であった点である。このことから、FDA承認のモノクローナル抗体は、オミクロン株に対して有効性が低い可能性が示されている。

◇方法

本研究では、FDA承認済、または臨床試験中の治療用モノクローナル抗体(単独および併用)について、オミクロン株およびその他のVOC^Bに対する中和能を検討した。生ウイルスに対するFRNT^Cを用いて、ナミビアから来日した旅行者から分離されたhCoV-19/Japan/NC928-2N/2021(オミクロン株;NC928), 2020年2月のSARS-CoV-2初期株であるSARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo(NC002), ならびにSARS-CoV-2/UT-HP127-1Nf/Human/2021/Tokyo(アルファ株;HP127), hCoV-19/USA/MD-H P01542/2021(ベータ株;HP01542), hCoV-19/Japan/TY7-503/2021(ガンマ株;TY7-503), hCoV-19/USA/WI-UW-5250/2021(デルタ株;UW5250)に対する、各モノクローナル抗体の中和活性を評価した。全ゲノム配列解析の結果、NC928オミクロン株には、Wuhan/Hu-1/2019標準株と比較して、Sタンパク質のRBDにオミクロン変異株に特徴的な15カ所の置換があることが明らかになった。

◇結果

初期のWuhan標準株、および代表的な変異株であるアルファ、ベータ、ガンマ、デルタ各株由来の組換えSタンパク質をコートしたELISAを用いて、7種類のモノクローナル抗体の反応性を確認した。その結果は、既発表データと一致するものであった。これらのモノクローナル抗体は、初期株(NC002)、ならびにアルファ株(HP127)およびデルタ株(UW5250)を低いFRNT₅₀値(1.34~150.38 ng/ml)で中和したが、LY-CoV555(bamlanivimab)のみ、初期株およびアルファ株と比較し

^A 受容体結合ドメイン

^B variant of concern (懸念される変異株)

^C focus reduction neutralization test(フォーカス減少法による中和試験)

て、デルタ株に対するFRNT₅₀値が著しく高かった。この結果は、bamlanivimabがデルタ株に対する活性をほぼ完全に消失する一方で、LY-CoV016(etesevimab)、REGN10987(imdevimab)、およびREGN10933(casirivimab)がデルタ株を阻害した先行研究とも一致した。Etesevimabは、試験時の最も高いFRNT₅₀値(>50,000 ng/ml)であっても、オミクロン株(NC928)、ベータ株(HP01542)、およびガンマ株(TY7-503)を中和しなかった。Bamlanivimabは、ベータ株およびガンマ株に対する中和活性が低下し、オミクロン株を中和しなかった。Imdevimabは、ベータ株およびガンマ株に対して高い中和活性を示したが、オミクロン株に対する中和活性は消失した。Casirivimabは、高いFRNT₅₀値(187.69~14,110.70 ng/ml)でベータ株、ガンマ株およびオミクロン株を中和したが、オミクロン株に対するFRNT₅₀値はベータ株に対する値の18.6倍、ガンマ株に対する値の75.2倍高かった。COV2-2196(tixagevimab)、COV2-2130(cilgavimab)、およびS309(sotrovimabの前駆体)もベータ株、ガンマ株およびオミクロン株に対する中和活性を維持していたものの、これらの治療用モノクローナル抗体のオミクロン株に対するFRNT₅₀値は、ベータ株またはガンマ株に対する値よりも3.7~198.2倍高かった。

試験を実施したすべてのモノクローナル抗体の組み合わせ(すなわち、etesevimab + bamlanivimab、imdevimab + casirivimab、tixagevimab + cilgavimab)は、初期のWuhan標準株、アルファ株、およびデルタ株を中和した。Etesevimab + bamlanivimabの組み合わせではガンマ株に対する中和活性が著しく低下し、オミクロン株およびベータ株に対する中和活性は消失していた。Imdevimab + casirivimabの組み合わせでは、ベータ株およびガンマ株に対する活性は維持されたが、オミクロン株に対する阻害能は消失していた。Tixagevimab + cilgavimabの組み合わせは、ベータ株、ガンマ株、およびオミクロン株を阻害したが、この組み合わせにおけるオミクロン株に対するFRNT₅₀値は、ベータ株およびガンマ株に対する値よりも高かった(ベータ株と比較して24.8倍、ガンマ株と比較して142.9倍)。

オミクロン株は、SARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)^Dおよび主要プロテアーゼのいずれにも変異を有する。これらの部位はRdRp阻害薬(remdesivir, molnupiravir)や主要プロテアーゼ阻害薬PF-07304814などの抗ウイルス薬の標的であるため、上記医薬品のオミクロン株への有効性低下が懸念される。そこで、これら3種類の異なる抗ウイルス薬(remdesivir, molnupiravir, PF-07304814)について、オミクロン株に対する有効性を評価した。NC928, NC002, HP127, HP01542, TY7-503, およびUW5250に対して、各抗ウイルス薬の*in vitro* IC₅₀値(50%阻害濃度)を測定した。3種の抗ウイルス薬に対するオミクロン株の感受性は、初期株と同程度であった(すなわち、remdesivir, molnupiravir, およびPF-07304814のIC₅₀値はそれぞれ初期株の1.2倍、0.8倍、0.7倍であった)。これらの結果から、これら3種の抗ウイルス薬による治療はすべてオミクロン株感染者に有効である可能性が示唆される。

◇考察・結論

本研究の限界は、オミクロン株に感染した患者の治療におけるこれらのモノクローナル抗体およ

^D RNA-dependent RNA polymerase

び抗ウイルス薬の有効性に関する臨床データがないことなどである。これらの抗ウイルス薬が実際にオミクロン株の感染に対して有効であるかを判断するためには、さらに研究が必要である。結論として、本研究は、SARS-CoV-2オミクロン株に対して利用可能な治療選択肢があること、また治療用モノクローナル抗体の中にはオミクロン株に対して有効ではないものもあることを示している。

Vol.20(2022) No.08(04/14)L02

●オミクロン株 BA.2 系統に対する抗体医薬品および抗ウイルス薬の有効性(Editor へのレター)

[Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2 \(Correspondence\)](#)

Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al.

【N Engl J Med. 2022 Mar 9;NEJMc2201933】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2の変異株B.1.1.529(オミクロン)は世界中で急速に拡がり、すでに多くの国で主流株となって蔓延している。2022年2月時点で、オミクロン株には4つの異なる亜系統(sublineage)BA.1, BA.1.1, BA.2, およびBA.3.1がある。蔓延しているオミクロン株の多くはBA.1系統に属している。しかしながら、デンマーク、インド、およびフィリピンでは、BA.2系統が主流となりつつある。

Wuhan/Hu-1/2019標準株と比較すると、オミクロン株BA.2系統では、SARS-CoV-2のスパイク(S)タンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)(すなわち、モノクローナル抗体を用いた治療の主要なターゲット部位)に16カ所のアミノ酸置換がある。BA.2とBA.1では、この置換16カ所のうち12カ所が共通している。しかしながらBA.2は、RBDにBA.1と異なる4カ所の置換(S371F, T376A, D405N, およびR408S)を有している。以上の知見から、これらの異なるオミクロン亜系統に対するモノクローナル抗体の有効性に差異が生じる可能性が示唆される。

そこで今回、インドから来日した旅行者から分離されたオミクロン株BA.2亜系統 hCoV-19/Japan/UT-NCD1288-2N/2022(オミクロンBA.2;NCD1288)に対して、FDA承認済みの治療用モノクローナル抗体の単独使用または併用による中和能を調査した。NCD1288株の全ゲノム配列解析の結果、Wuhan/Hu-1/2019標準株と比較して、Sタンパク質のRBDにオミクロン株の特徴である16カ所の置換が確認された。

生ウイルスを用いてフォーカス減少法による中和試験(FRNT)^Aを行ったところ、LY-CoV016(etesevimab)とLY-CoV555(bamlanivimab)それぞれの単独使用および併用では、BA.2(NCD1288)に対する中和活性が消失した。これらの知見は、筆者らが以前行ったBA.1(hCoV-19/Japan/NC928-2N/2021;NC928)およびBA.1.1(hCoV-19/Japan/NC929-1N/2021;NC929)に関する実験結果とほぼ同じであった。BA.1の亜系統であるBA.1.1では、Sタンパク質にR346K変

^A focus reduction neutralization test

異がみとめられる。しかしながら、BA.1 (NC928) およびBA.1.1 (NC929) を中和しないことが以前に示されているREGN10987 (imdevimab) は、BA.2 (NCD1288) に対する中和活性を有していた。

また、REGN10987+REGN10933 (casirivimab) もBA.2は阻害したが、BA.1およびBA.1.1は阻害しなかった。しかしながら、このBA.2に対するFRNT₅₀^B値は、祖先株SARS-CoV-2/UT-NC 002-1T/Human/2020/Tokyo (NC002) や他のVOC (懸念される変異株) [アルファ株 (B.1.1.7), ベータ株 (B.1.351), ガンマ株 (P.1), デルタ株 (B.1.617.2)] に対する値より43.0~143.6倍高かった。

REGN10933, COV2-2196 (tixagevimab), およびCOV2-2130 (cilgavimab) はBA.2を中和した。COV2-2196とCOV2-2130の組み合わせは、低いFRNT₅₀値 (14.48 ng/ml) でBA.2を阻害したが、このFRNT₅₀値は、祖先株や他のVOCに対する値より1.4~8.1倍高かった。

S309 (sotrovimabの前駆体) は、先祖株や他のVOCよりもBA.1およびBA.1.1に対する中和活性が低いことがこれまでに示されているが、本研究で、BA.2に対する中和活性はさらに低いことが示された。このモノクローナル抗体のBA.2に対するFRNT₅₀値は、祖先株や他のVOCに対する値より12.2~49.7倍高かった。

Remdesivir, molnupiravir, およびnirmatrelvirに対するBA.2 (NCD1288) の感受性は、祖先株および他のVOCと同程度であった (これら3種の抗ウイルス薬の50%阻害濃度は、それぞれ2.5~4.5倍, 0.7~1.6倍, 1.5~3.3倍)。これらの抗ウイルス薬がBA.2による感染症に実際に有効であるかどうかを明らかにするためには臨床研究が必要である。また今回のデータからは、一部の治療用モノクローナル抗体 (REGN10987+REGN10933, COV2-2196+COV2-2130, S309) のBA.2に対する中和活性は、以前の変異株に対する中和活性に比べて低いことが示されている。

薬剤情報

◎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。

◎ 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: ロナプリーブ点滴静注セット

※REGN10933+REGN10987 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 bamlanivimab+etesevimab および casirivimab+imdevimab の使用は許可されていない。

◎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

^B ウイルスによる感染フォーカス数を50%減少させるために必要なモノクローナル抗体の力価

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 の感染者と直近で接触があった人は投与を受けられない)

※AZD8898+AZD1061 が開発番号であり、COV2-2196+COV2-2130 はその親株のコード番号である。

◎ 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^{*2}) }

*2: 2022 年 4 月 6 日に EUA が更新され、オミクロン株 BA.2 系統によって引き起こされた COVID-19 症例の割合が増加したため、米国の全地域で sotrovimab の使用は停止された。

※販売名: ゼビュディ点滴静注液

※S309はsotrovimabの親抗体である(S309の相補性決定領域は、抗体生産性の観点で導入したN55Q修飾を除いてソトロビマブと同一であり、N55残基は抗原と相互作用しないことが確認されている)。

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

◎ 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) }

※販売名はラゲブリオカプセル

◎ Lufotrelvir [静注用主要プロテアーゼ阻害薬, SARS-CoV-2 感染症治療薬] 海外: 開発中止 (2022/2月)

※PF-07304814 は開発番号である。本稿で言及された PF-00835231 が活性成分であり、PF-07304814 はそのプロドラッグである。

◎ Ritonavir [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: 発売済 海外: 発売済

◎ 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はRitonavirとの併用のみ。RitonavirはNirmatrelvirの血中濃度を維持する目的で用いられる。

Vol.20(2022) No.08(04/14)L03

- 感染またはワクチン接種による SARS-CoV-2 スパイクタンパク質への 3 回曝露が、すべての懸念される変異株 (VOC) に対して優れた中和免疫応答を誘導する

[Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern](#)

Wratil PR, Stern M, Priller A, et al.

【Nat Med. 2022 Mar;28(3):496-503】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

SARS-CoV-2感染またはCOVID-19ワクチン接種後の感染中和抗体応答は、抗ウイルス免疫に必須の構成要素である。世界中で急拡大しているSARS-CoV-2オミクロン株(B.1.1.529)など免疫を回避する特性を有するVOC(懸念される変異株)の出現により、抗体媒介防御は困難になっている。本稿では、COVID-19回復期患者または未感染者でmRNAワクチンBNT162b2を接種した人から成る縦断コホートにおける中和抗体の変動について、血清中の抗SARS-CoV-2スパイク抗体を定量し、その結合活性および中和能を測定した結果を報告する。回復期患者のワクチン2回接種後、あるいは2回接種した未感染者の3回目接種後やブレイクスルー感染後に、オミクロン株を含むすべてのVOCに対する優れた感染中和能が得られたことが生ウイルス中和アッセイで示された。このようなスパイク抗原への3回にわたる曝露により抗体結合活性が段階的に上昇し、それと平行して抗スパイク抗体単位あたりの中和能が高まった。結論として、感染+ワクチン接種によるハイブリッド免疫、またはワクチンの3回接種は、オミクロン株を含むVOCに対して優れた中和能を有する質の高い抗体を誘導することができる。

Vol.20(2022) No.08(04/14)L04

- COVID-19 ワクチン接種を受けた、または自然感染した母親から出生した乳児における抗スパイク抗体の持続性(リサーチレター)

[Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection \(Research Letter\)](#)

Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, et al.

【JAMA. 2022 Mar 15;327(11):1087-1089】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

妊娠中にCOVID-19ワクチンを接種すると、母体循環血液中に機能的な抗スパイク(抗S)IgG抗体が産生される。この抗体は出生時の臍帯血中に検知し得るものであり、新生児および乳児を

COVID-19から防御することが可能である。臍帯血中の抗S IgG抗体価は母体血中の抗体価と関連しており、妊娠第2三半期後半～第3三半期前半にワクチン接種を受けた場合に最も高くなる。本研究では、ワクチン接種によって母体内に誘導された抗S IgGが乳児の血中で持続されるかを評価し、母親のワクチン接種後に出生した乳児とSARS-CoV-2自然感染後に出生した乳児での抗S IgGの持続性を比較した。

◇方 法

米国ボストンの大学関連医療センター2カ所で、妊娠中（在胎20～32週）にmRNA COVID-19ワクチン接種を受けた人（ワクチン接種群）またはSARS-CoV-2に感染した人（感染群）を前向き研究に登録した。また、登録女性から出生した乳児を、2021年7月21日～10月22日に行われた本追跡研究に登録した。在胎20～32週にワクチン接種を受けた人またはSARS-CoV-2に感染した人を登録した理由は、出産により近い時期のワクチン接種と比較して、この在胎週数での抗体の経胎盤移行が優れていることが、これまでの研究から示されているためである。ワクチン接種前に感染した人は除外した。マッチングする母体と臍帯の血清検体は出生時に採取した。乳児の血清検体（微量採血管で採取）は、ワクチン接種群から出生した乳児は生後2カ月時点および6カ月時点で、感染群から出生した乳児は生後6カ月時点で、マイクロニードルを介して採取した。SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する抗体価はELISAを用いて定量分析した。出生時および生後6カ月時点におけるワクチン接種群の乳児と感染群の乳児との抗体価の差は、Mann-Whitney U検定により評価した。6カ月時点で抗体が検出可能であった乳児の割合の差は、フィッシャーの正確確率検定で評価した。分娩時の母体の抗体価と乳児の抗体との相関は、スピアマンの順位検定により評価した。解析はPrismバージョン9.0を用いて行った。有意性は、両側 $p<0.05$ と定義した。

◇結 果

妊娠中にワクチン接種を受けた母親（ワクチン接種群）77人と、妊娠中に症候性SARS-CoV-2に感染した母親（感染群）12人を本研究に組み入れた。生後2カ月時点で、ワクチン接種群の乳児49人から微量採血管で血清検体を採取し、生後6カ月時点で、ワクチン接種群の乳児28人（平均：生後170日）および感染群の乳児12人（平均：生後207日）から血清検体を採取した。

ワクチン接種群では、分娩時の母体の抗体価〔吸光度(OD₄₅₀₋₅₇₀)の平均値2.03(SD:0.47)〕が、感染群の抗体価〔平均0.65(SD:0.76)〕に比べて有意に高かった($p<0.001$)。同様に、臍帯血の平均抗体価についても、ワクチン接種群は2.17(SD:0.50)で、感染群の1.00(SD:0.83)に比べて高かった($p<0.001$)。ワクチン接種群の乳児では、生後2カ月時点で98%(49人中48人)から抗S IgGが検出可能であった。生後2カ月での平均抗体価は1.29(SD:0.53)で、分娩時の母体の抗体価($r=0.55$, $p<0.001$)および臍帯血の抗体価($r=0.43$, $p=0.01$)との相関がみられた。

ワクチン接種群の方が感染群よりも、乳児における抗体の持続性が有意に高いことが示された。生後6カ月時点で、ワクチン接種群の乳児の57%(28人中16人)で抗体が検出可能であったのに対し、

感染群の乳児では8%(12人中1人)であった($p=0.005$)。抗体価は、ワクチン接種群の乳児では平均0.33(SD:0.46), 感染群の乳児では平均0(SD:0.01)であった($p=0.004$)。母体の抗体価($p=0.23$)と臍帯血の抗体価($p=0.05$)のいずれも生後6カ月の乳児の抗S抗体価との間に有意な相関はみられなかったが、これは主として、その時点で43%の乳児では検出可能な抗体価がみとめられなかったためである。

◇考察・結論

本研究では、SARS-CoV-2に感染した母親から出生した乳児と比較して、COVIDワクチンを接種した母親から出生した乳児の半数以上で、6カ月後も抗S抗体が持続して存在していたことが明らかになった。出生～6カ月におけるCOVID-19は、SARS-CoV-2関連疾患に罹患した小児の中では重症化リスクが高く、また現時点では6カ月未満の乳児へのCOVID-19ワクチン投与が計画されていないことから、母体の抗体レベルが乳児で持続するかを知ることは重要である。本研究の限界として、乳児数が少なかったこと、感染群の追跡調査開始までの平均時間が遅れたこと(ボストンでのCOVID-19急拡大のタイミングもあり、調査参加者に対するタイムリーな追跡調査に実質的な制約があった)、および臨床転帰ではなく抗体価を報告したことなどがある。乳児におけるCOVID-19防御抗体価は明らかになってはいないものの、今回の知見は、妊婦にCOVID-19ワクチン接種を受けるよう促すさらなる動機づけになると考えられる。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子