

2023年 11月 27日

厚生労働大臣  
武見敬三 殿

一般社団法人日本免疫不全・自己炎症学会  
理事長 森尾茂夫



## 原発性免疫不全症候群の患者への COVID-19 次世代中和抗体薬の 曝露前予防投与の早期使用の実現に関する要望

原発性免疫不全症候群（primary immunodeficiency disease: PID）は、先天的に免疫系のいずれかの部分に欠陥がある疾患の総称であり、感染症に罹りやすく、重症化しやすいことが特徴です。これらの患者が新型コロナウイルスに感染した場合、一般と比べて重症化及び死亡率ははるかに高いことから<sup>1)</sup>、新型コロナウイルス感染症が5類感染症に移行後もいまだ脅威であることに変わりなく、引き続き生活の制限を余儀なくされています。そのため、これらの患者は特に新型コロナウイルス感染症の予防が重要ですが、ワクチンによる免疫の獲得は十分ではないことが報告されています<sup>2)3)</sup>。PID患者に対しCOVID-19ワクチンを2回接種したイスラエルの報告では、69.2%（18/26例）が抗スパイク抗体陽転を示しましたが、B細胞免疫不全を主とするX連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）患者の4例は全例で反応を示しませんでした<sup>2)</sup>。また、抗体産生不全を主とする分類不能型免疫不全症（CVID）の患者のうち、2回接種で抗体反応を示さなかった30例中、3回接種後に反応を示した症例はわずか2例でした<sup>3)</sup>。加えて、PID患者は、新型コロナウイルスに罹患により、ウイルス排泄の遅延および症状が長期化するリスクを抱えています<sup>4)</sup>。日本において、感染が239日間遷延したPIDの患者では、感染期間中にウイルスが進化し、宿主細胞の免疫認識に関連する少なくとも5つの変異があったことが示されており、変異速度が一般集団に比べて速かったことも報告されています<sup>5)</sup>。

このようなワクチンによる免疫獲得が不十分な免疫不全患者を対象として、2022年8月に特例承認されたチキサゲビマブ／シルガビマブ（エバシエルド<sup>®</sup>）は、曝露前予防での評価を行った第III相PROVENT試験において、プラセボと比較して、症候性COVID-19の発症リスクを77%減少させたことが示されており<sup>6)</sup>、投与が先行した海外では、omicron株の流行期において、免疫不全状態の患者での新型コロナウイルス感染の減少などのインパクトが報告されています<sup>7)8)</sup>。安全性については、重大な副作用に記載されているアナフィラキシーの発現割合は、PROVENT試験及びSTORM CHASER試験でエバシエルド<sup>®</sup>群0.1%未満（1/4,210例）、プラセボ群0%（0/2,108例）であり、倍量投与のTACKLE試験では該当の事象は認められなかったことが報告されており<sup>9)</sup>、市販後に半減期延長による安全性の懸念も報告されていません。

2023年6月時点では、エバシエルド<sup>®</sup>に非感受性の変異株の流行によって、現在の流行株に対しては十分な効果が期待できなくなってきました<sup>10)11)</sup>、ワクチンによる免疫獲得が不十分なこれらの患者は、他に予防手段がなく、中和抗体薬は引き続き日常生活を取り戻すために重要な



役割を果たしています。このような状況に対応すべく新たな変異株にも感受性を示す次世代の中和抗体薬 AZD3152 の開発が進められており、エバシエルド®と同様に、半減期延長技術を使用していることから曝露前の予防薬として期待されています<sup>12)</sup>。AZD3152 は、SARS-CoV-2 上の高度に保存されたエピトープに結合し、現在までに懸念されている BQ.1.1 及び XBB<sup>注)</sup> 等の omicron 株を含む、既知の SARS-CoV-2 変異株に対して中和活性 (*in vitro*) を示しています<sup>13)</sup>。現在、第 I・III相 SUPERNOVA 試験が進行中であり、既存の変異株に効果がある AZD3152 を次の変異株の流行前になるべく早く導入する必要があることから、早急な開発が望まれます<sup>14)</sup>。海外では、アメリカ食品医薬品局 (FDA) と欧州医薬品庁 (EMA) の合同会議において、免疫不全患者における発症予防策として新たな変異株に対する中和抗体薬の開発を迅速に進める必要があることが大枠合意されています<sup>15)</sup>。

新型コロナワクチン接種に対する反応が十分でない可能性のある PID の患者に対して、このようなワクチン以外の予防薬として新たな選択肢が増えることは重要であり、重症化リスクの高いこれらの患者に対し、より確実な予防策として、長時間作用型の曝露前予防投与が本邦でも欧米から遅れることなく早期に使用可能となることを要望いたします。

注) F456L 変異を有する XBB.1.5.10 を除く

<引用>

- 1) Shields AM et al. : COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):870-875.e1.
- 2) Hagin D et al. : Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):739-749.
- 3) van Leeuwen LPM et al. : Immune Responses 6 Months After mRNA-1273 COVID-19 Vaccination and the Effect of a Third Vaccination in Patients with Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2023;1-14.
- 4) Tangye S, et al. : Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):818-831.
- 5) Morita R. et al. : COVID-19 relapse associated with SARS-CoV-2 evasion from CD4+ T-cell recognition in an agammaglobulinemia patient. *iScience*. 2023;26(5):106685.
- 6) Levin MJ et al. : Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-2200.
- 7) Ollila TA et al. : Seroconversion and outcomes after initial and booster COVID-19 vaccination in adults with hematologic malignancies. *Cancer*. 2022;128(18):3319-3329.
- 8) Al Jurdi A et al. : Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant*. 2022;22(12):3130-3136.
- 9) エバシエルド®筋注セット：投与を行う先生方へ（2023年3月）
- 10) U.S. Food and Drug Administration. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY



USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab).

<https://www.fda.gov/media/154701/download>

- 11) 国立感染症研究所：民間検査機関の検体に基づくゲノムサーベイランスによる系統別検出状況（第 21 週）  
[https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/flu2/minkan\\_lineage/20230612\\_21wk\\_minkan\\_lineage\\_ver2.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/flu/flu2/minkan_lineage/20230612_21wk_minkan_lineage_ver2.pdf)
- 12) AstraZeneca Press Release : ECCMID data reinforces AstraZeneca’s commitment to transform protection for the most vulnerable by advancing science in vaccines and immune therapies. Published 14 April 2023.  
<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/eccmid-data-reinforces-astrazenecas-commitment-to-transform-protection-for-the-most-vulnerable-by-advancing-science-in-vaccines-and-immune-therapies.html>
- 13) Francica JR et al. : ECCMID, Poster, Mon 17 April 2023. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody AZD3152 potently neutralises historical and currently circulating variants.
- 14) Webber C et al. : ECCMID, Poster, Tue 18 April 2023. Trial in progress: a Phase I/III, randomised, modified double-blind, placebo- and active-controlled pre-exposure prophylaxis study of the SARS-CoV-2-neutralising antibody AZD3152 (SUPERNOVA)
- 15) The U.S. Department of Health & Human Services : Fact Sheet: HHS Details \$5 Billion ‘Project NextGen’ Initiative to Stay Ahead of COVID-19.  
<https://www.hhs.gov/about/news/2023/05/11/fact-sheet-hhs-details-5-billion-project-nextgen-initiative-stay-ahead-covid.html>