

ワクチンもモノクローナル抗体も無効

薬のチェック編集委員会

まとめ

- いわゆる新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）には、急速に、次々と新しい変異株が出現しています。日本では 2023 年 5 月 8 日で、オミクロン株の亜系 XBB 株が 81%を占めています。
- XBB 株には、SARS-CoV-2 ワクチンやモノクローナル抗体は全く効かなくなりました。
- 抗ウイルス剤に関しては、モルヌピラビルは無効。ニルマトレルビル/リトナビル（パキロビッド®）のみ効果が確認されています。

結論：ワクチン・モノクローナル抗体では、変異の速い SARS-CoV-2 感染症を制御できない

キーワード：SARS-CoV-2、オミクロン、XBB 亜系統、SARS-CoV-2 ワクチン、ニルマトレルビル、モルヌピラビル

はじめに

SARS-CoV-2 には変異株が続々と出現しています。日本では、主たる流行株が 2022 年 5 月はオミクロン BA.2 株、同年 7 月には BA.5 株、2023 年 3 月には XBB 株などに変遷し、5 月 8 日で、オミクロン株の亜系 XBB 系統が 81%を占めるようになりました [1]。

これまで、SARS-CoV-2 による感染・発病を防止するため、ワクチンをはじめ新物質の開発が試みられてきましたが、ワクチンでは感染・発病を抑えることはできず [2,3]、むしろ増加させていること [4] を本誌は指摘してきました。これらに関する最新情報を紹介し、なぜ無効になるのかについても考察します。

ワクチンが効くとはどういうことか？

多くのウイルス感染症は、毎年一定の時期に流行してピークがあり、収束し、また翌年、同じ頃にピークを繰り返す特徴があります [5]。1955 年から 1960 年代前半にかけてのポリオもその 1 つでしたが、1961 年に経口生ワクチンの緊急導入後に、感染者が激減しました [6]。すなわち、ワクチン導入後には、それ以前は毎年夏に急増していた流行が見られなくなったのです。ポリオのような典型例では、だれが見ても「ワクチンが有効であった」と言えます。

SARS-CoV-2 感染症の場合はそれとは全く異なります。日本でもワクチン接種が開始されてからウイル

スはアルファ株、デルタ株へと急速に変異し、追加接種が始まった 2021 年 12 月以降は、さらに急速にオミクロン BA1、BA2、BA5、さらに BQ、XBB 亜株へと変異していきました。ワクチン接種者はもともと健康で COVID-19 を発症しにくいので、それを考慮するとワクチン接種者のほうが接種しない人よりも発病しにくくなると推定されました [4]。

ところがワクチン接種割合が全人口の 80%を超えた時点でも、約 3 か月～6 か月周期で流行が繰り返されています [1]。SARS-CoV-2 の感染を示す抗 N 抗体（註）の陽性率が 86%に達した英国 [7] では COVID-19 の流行がほぼ終息しましたが、日本は、これが 2023 年 2 月の段階で 42%程度です [7]。したがって、まだ完全収束の段階にはないでしょう。

註：SARS-CoV-2 が感染してできる抗体にはいろいろある。ウイルスの遺伝子を格納している容器をヌクレオカプシド (N) といい、これに対する抗体を抗 N 抗体という。ワクチン接種ではこれは上昇せず、SARS-CoV-2 そのものに感染して初めて陽性となるので、抗 N 抗体が陽性なら SARS-CoV-2 に感染した証拠となる。

オミクロン変異株に対してワクチンは無効

起源ワクチンを 3 回接種後、4 回目を接種してもオミクロン BA 1 の流行を阻止できず、むしろ感染・発病が 2 倍以上増加したと推察されました [4]。

そして、起源ワクチンだけでなくオミクロン対応二

価ワクチンでも、オミクロン BA1 株に対する中和抗体価の上昇程度が起源株に対する中和抗体価の 8 分の 1 程度なので無効と考えられました [8]。

その後、オミクロン BA5 株や現在流行中の XBB 株に対する中和抗体の調査結果が報告されていますが、これらを平均すると、起源抗体価に対する BA5 亜株の中和抗体価は、10 分の 1、XBB 亜株の中和抗体価は 140 分の 1 以下というように極めて小さく [9-11]、効果は限りなく無に等しいでしょう。

BQ.1.1 株、XBB 株にモノクローナル抗体も無効

2023 年 6 月現在日本で承認されている抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体は 3 種類あります。ソトロビマブ (ゼビュディ®)、カシリビマブ/イムデビマブ (ロナプリーブ®)、およびキキサゲビマブ/シルガビマブ (エバシェルド®) です。

NEJM の論文 [12] では、上記を含め、現在開発されている各種抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の中和力を報告しています。起源株からオミクロン株 BA.5 までは中和効果が得られる抗体がありましたが、BQ.1 株以降の変異株に対してはほとんど効果がなく、XBB 株に至っては効果のあるモノクローナル抗体は全くありませんでした [12]。

モルヌピラビルも無効

本誌では、モルヌピラビル (ラブゲリオ®) のランダム化比較試験 (RCT) は、背景因子がモルヌピラビル群に著しく有利など様々な疑義があり、信頼できないことを示しました [13-15]。Lancet に掲載された論文は、それを実証しました [16]。英国で 2021 年 12 月以降に、COVID-19 感染症に罹患した合計 2 万 6411 人をモルヌピラビル群と通常治療群に約半数ずつ分けて、入院または死亡を指標にして評価した結果、両群とも発生率は 1% で、差はありませんでした [16]。

ニルマトレルビルのみ有効

ウイルス複製に不可欠なプロテアーゼを阻害する抗ウイルス剤ニルマトレルビルは、オミクロン変異株に対しても試験管内で抗ウイルス活性を保持していました [12]。実際、ニルマトレルビル/リトナビル (パキロビッド®) は、主にアルファ株やデルタ株が流行中だった 2021 年 6 月から 12 月までに実施した RCT で SARS-CoV-2 感染による入院または死亡率を 90% 近く減少させる効果が報告されていました [17]。

BA.1 株から BQ.1 株へ流行が移った時期 (2022 年 1 月 ~ 11 月) の RCT でも、SARS-CoV-2 感染から 30 日以内の期間、入院または死亡を約 40% 減少 (再感染の場合は約 30% 減少) させました [18]。2 つの観察研究でも入院 / 死亡を減らしています [19,20]。

効く条件とは?

ワクチンで根絶できた天然痘 (痘瘡) ウイルスの性質として、①ヒトが唯一の宿主、②持続感染がない、③抗原的に単一 (変異がない)、④ワクチン効果が強力で持続するなどが挙げられています [21]。一方、ワクチン接種で流行が抑えられないインフルエンザのウイルスは、持続感染はないけれど、豚や鳥などヒト以外にも感染し、変異が多く、対策としてワクチン接種が毎年実施されていますが、実は無効なものです [22]。

同様に SARS-CoV-2 が属するコロナウイルスは、人獣共通で、多くのサブタイプがあり、ワクチンが開発できなかったものです。SARS-CoV-2 のワクチンは、開発当初でも効果は 2 ~ 3 か月しか持続せず、変異株に対しては急速に無効になっていきました。

モノクローナル抗体は、目的とする抗原に対する特異性が極めて高いため、抗原に変異が起これば効力がなくなることは、理論的にも容易に推察が可能です。

前述した論文の考察では、新たな変異株に対応した新たなワクチンの開発や [9]、新たなモノクローナル抗体の開発の必要性が述べられています [12]。しかし、SARS-CoV-2 ウイルスの変異速度を考慮すると、開発されてもすぐに効かなくなるでしょう。

結論

「国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延」を防止するためという名目さえあれば、「効果が推定される」というだけで新物質が承認されるようになりました [23,24]。

しかし、感染症の予防・治療に本当に役立つかどうかを判定するために、承認前の厳密なランダム化比較試験はやはり必須ですし、承認後も効果と害を、バイアスなく調査することが必須です。さらには、「制御しようとしている感染症」の変異の程度を早期に確認し、ワクチンやモノクローナル抗体で、果たして制御可能なのかどうか、その性質を監視して早期に判断する必要があると考えます。

※参考文献 (簡略) は 92 頁にあります。

参考文献

- 1) Our world in Data. COVID-19 Data Explorer, variants, Japan
<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&country=JPN&Metric=Variants&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false>
- 2) 薬のチェック委員会、Editorial：ワクチン依存では感染は終息しない、薬のチェック 2022：22(101)：55。
https://www.npojip.org/chk_tip/101-Editorial.pdf
- 3) 同、ワクチン接種で非 COVID-19 死亡も減少—健康者接種バイアスの動かぬ証拠、薬のチェック速報 No203 (2022/4/27) <https://www.npojip.org/sokuho/220427.html>)
- 4) 同、COVID-19 情報：ワクチンは感染を増やす、薬のチェック 2023：23 (106)：36-37。
<https://medcheckjp.org/wp-content/uploads/2023/03/106f05.pdf>
- 5) 国立感染症研究所 <https://www.niid.go.jp/niid/images/idwr/pdf/latest.pdf>
- 6) 平山宗宏、ポリオ生ワクチン緊急導入の経緯とその後のポリオ、小児感染免疫、2007：19(2)：189-196。
<https://www.jspid.jp/wp-content/uploads/pdf/01902/019020189.pdf>
- 7) 厚生労働省、国立感染症研究所、2023年2月における献血検体を用いた既感染割合に関する分析
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/12061-covid19-84.html>
- 8) 薬のチェック編集委員会、ワクチン、打つ？打たない？もっと知ろう (1)、薬のチェック 2022：22 (104)：128-139。
<https://www.npojip.org/sokuho/207-f2.pdf>
- 9) Kurhade C, Zou J, Xia H et al. [Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster](#). Nat Med. 2023 Feb;29(2):344-347. doi: 10.1038/s41591-022-02162-x. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36473500
- 10) Wang Q, Iketani S, Li Z et al. [Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants](#). Cell. 2023 Jan 19;186(2):279-286.e8. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36580913
- 11) Miller J, Hachmann NP, Collier AY et al. [Substantial Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Variants BQ.1.1 and XBB.1](#). N Engl J Med. 2023 Feb 16;388(7):662-664. doi: 10.1056/NEJMc2214314. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36652339
- 12) Imai M, Ito M, Kiso M et al. [Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB](#). N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476720
- 13) 薬のチェック編集委員会、COVID-19 用剤モルヌピラビル (商品名ラゲブリオ) -入院半減は本当か？ 薬のチェック 2022：22 (100)：46-48.
- 14) 薬のチェック編集委員会、COVID-19 用経口剤 モルヌピラビル (商品名ラゲブリオ) 効力の確認なし 糖尿病など高リスク者に無効、薬のチェック速報 No202 (2022/1/28) https://www.npojip.org/chk_tip/No100-f05.pdf
- 15) 浜六郎、モルヌピラビルの早すぎる承認、モルヌピラビルの臨床試験における背景因子の偏り、薬のチェック速報 No204 (2022/4/28) <https://www.npojip.org/sokuho/220428.html>
- 16) Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA et al. PANORAMIC Trial Collaborative Group. [Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes \(PANORAMIC\): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial](#). Lancet. 2023 Jan 28;401(10373):281-293. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02597-1. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36566761
- 17) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al. [Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19](#). N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172054
- 18) Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. [Nirmatrelvir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records](#). BMJ. 2023 Apr 11;381:e073312. doi: 10.1136/bmj-2022-073312. PMID: 37041016
- 19) Shah MM, Joyce B, Plumb ID et al. [Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022](#). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Dec 2;71(48):1531-1537. doi: 10.15585/mmwr.mm7148e2. PMID: 36454693
- 20) Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY et al. [Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study](#). Ann Intern Med. 2023 Jan;176(1):77-84. doi: 10.7326/M22-2141. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36508742
- 21) 吉田眞一ら編集、戸田新細菌学 改訂 34 版、ウイルス学総論、p528.
- 22) 薬のチェック編集委員会、インフルエンザワクチン：無効・有害、使ってはいけない、薬のチェック 2023：23 (105)：12.
- 23) 厚生労働省 令和4年の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）等の一部改正について（緊急承認制度）https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000179749_00006.html
- 24) 薬のチェック編集委員会、Editorial：無効な物質を承認してはならない、薬のチェック 2023：23(105)：3。
<https://medcheckjp.org/wp-content/uploads/2023/01/105f03.pdf>