

2023年2月14日
国立大学法人東京大学
国立研究開発法人国立国際医療研究センター

新型コロナウイルス・オミクロン株の XBB.1.5 系統に対する 治療薬とワクチンの効果を検証

1. 発表者：

河岡 義裕（東京大学医科学研究所 ウイルス感染部門 特任教授／
東京大学国際高等研究所 新世代感染症センター 機構長／
国立国際医療研究センター 研究所 国際ウイルス感染症研究センター長）

2. 発表のポイント：

- ◆4 種類の抗体薬（ソトロビマブ、ベブテロビマブ、カシリビマブ・イムデビマブ、チキサゲビマブ・シルガビマブ）は、XBB.1.5 系統の感染を阻害しなかった。
- ◆4 種類の抗ウイルス薬（レムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル）は、オミクロン株 XBB.1.5 系統に対して高い増殖抑制効果を示した。
- ◆BA.2 系統ブレイクスルー感染者や BA.4/5 株対応 2 価ワクチン被接種者の血漿の XBB.1.5 系統に対する中和活性は、従来株や BA.2 系統に対する活性よりも低かったが、ほとんどの検体で中和活性を有していた。

3. 発表内容：

新型コロナウイルス変異株・オミクロン株の流行は、現在も続いています。オミクロン株は、主に 5 つの系統（BA.1、BA.2、BA.3、BA.4、BA.5）に分類されます。2023 年 1 月現在、世界的に BA.5 系統が流行の主流となっているものの、日本を含む多くの国々で、BA.2 系統や BA.5 系統から派生した BQ.1.1 系統や XBB 系統などの変異株の感染例が増えつつあります。特に、米国では、2022 年 12 月ごろから XBB.1.5 系統（注 1）の感染例が急激に増加し、2023 年 1 月末には米国で最も流行している変異株になっています。

国内では、3 種類の抗体薬（注 2；カシリビマブ・イムデビマブ、ソトロビマブ、チキサゲビマブ・シルガビマブ）と 4 種類の抗ウイルス薬（注 3；レムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル）が、COVID-19 に対する治療薬として承認を受けています。また、国内ではオミクロン BA.4/5 株対応の mRNA ワクチンの 5 回目接種が開始されています。しかし、これらの治療薬やワクチンがオミクロン株の XBB.1.5 系統に対して有効かどうかについては、明らかにされていませんでした。

東京大学医科学研究所ウイルス感染部門の河岡義裕特任教授らの研究グループは、患者から分離した XBB.1.5 株に対する治療薬の効果、並びに、mRNA ワクチンの有効性を調べました。

はじめに、XBB.1.5 株に対する 4 種類の抗体薬（ソトロビマブ、ベブテロビマブ、カシリビマブ・イムデビマブ、チキサゲビマブ・シルガビマブ）の感染阻害効果（中和活性；注 4）を調べました（表 1）。その結果、XBB.1.5 系統に対するソトロビマブ、ベブテロビマブ、カシリビマブ・イムデビマブ、チキサゲビマブ・シルガビマブの中和活性は、いずれも著しく低いことがわかりました。

続いて、4種類の抗ウイルス薬（レムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル、エンシトレルビル）の効果を解析しました。全ての薬剤が XBB.1.5 株に対して高い増殖抑制効果を示し、それらの抑制効果は、従来株に対するそれと同程度であることが判明しました（表 2）。

最後に mRNA ワクチン被接種者から採取された血漿の XBB.1.5 株に対する中和活性を調べました。その結果、mRNA ワクチン 4 回目の被接種者血漿（4 回目接種から 1-2 ヶ月経過）の、XBB.1.5 系統に対する中和活性は、従来株、BA.2 系統に対する活性より著しく低く、多くの検体で中和活性が検出限界以下でした（図 A）。一方、5 回目に BA.4/5 株対応 2 価 mRNA ワクチンを接種した人の血漿（5 回目接種から 3 週間-2 ヶ月経過）並びに mRNA ワクチンを 3 回目接種後に BA.2 系統に感染した患者（BA.2 系統ブレイクスルー感染者（注 5））の血漿の、XBB.1.5 系統に対する中和活性も、従来株、あるいは BA.2 系統に対する活性よりも顕著に低いことがわかりました。しかし、ほとんどの血漿は低いながらも XBB.1.5 系統に対する中和活性を有していることが判明し、BA.4/5 株対応 2 価 mRNA ワクチン接種の有効性が明らかになりました（図 B&C）。

本研究を通して得られた成果は、医療現場における適切な COVID-19 治療薬の選択に役立つだけでなく、オミクロン株各系統のリスク評価など、行政機関が今後の新型コロナウイルス感染症対策計画を策定・実施する上で、重要な情報となります。本研究は 2 月 8 日、英国医学誌「*Lancet Infectious Diseases*」（オンライン版）に公表されました。

本研究は、東京大学、国立国際医療研究センター、日本相撲協会、ウィスコンシン大学、ジョンズ・ホプキンス大学が共同で行ったものです。また、本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（JP21fk0108552, JP21fk0108615）、創薬支援推進事業（JP21nf0101632）、新興・再興感染症研究基盤創生事業（JP22wm0125002）並びにワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業（JP223fa627001）の一環として行われました。

なお、*in vitro* における中和活性と臨床的な有効性との関係については現時点では明らかではなく、今回の結果が直ちに臨床的な有効性の評価につながるものではありません。臨床的な有効性については、今後さらなる研究が待たれます。

4. 発表雑誌：

雑誌名：「*Lancet Infectious Diseases*」（2 月 8 日オンライン版）

論文タイトル：Antiviral and bivalent vaccine efficacy against an omicron XBB.1.5 isolate

著者：

Ryuta Uraki*, Mutsumi Ito*, Maki Kiso*, Seiya Yamayoshi, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, Yuri Furusawa, Yuko Sakai-Tagawa, Masaki Imai, Michiko Koga, Shinya Yamamoto, Eisuke Adachi, Makoto Saito, Takeya Tsutsumi, Amato Otani, Tetsuhiro Kikuchi, Hiroshi Yotsuyanagi, Peter J. Halfmann, Andrew Pekosz, Yoshihiro Kawaoka¶

*:筆頭著者

¶:責任著者

DOI : 10.1016/S1473-3099(23)00070-1

URL : [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00070-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00070-1)

5. 問い合わせ先:

<研究に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 ウイルス感染部門
特任教授 河岡 義裕 (かわおか よしひろ)

https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/dstngprof/page_00174.html

<報道に関するお問い合わせ>

東京大学医科学研究所 国際学術連携室 (広報)

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html>

国立国際医療研究センター 企画戦略局 広報企画室

<https://www.ncgm.go.jp/>

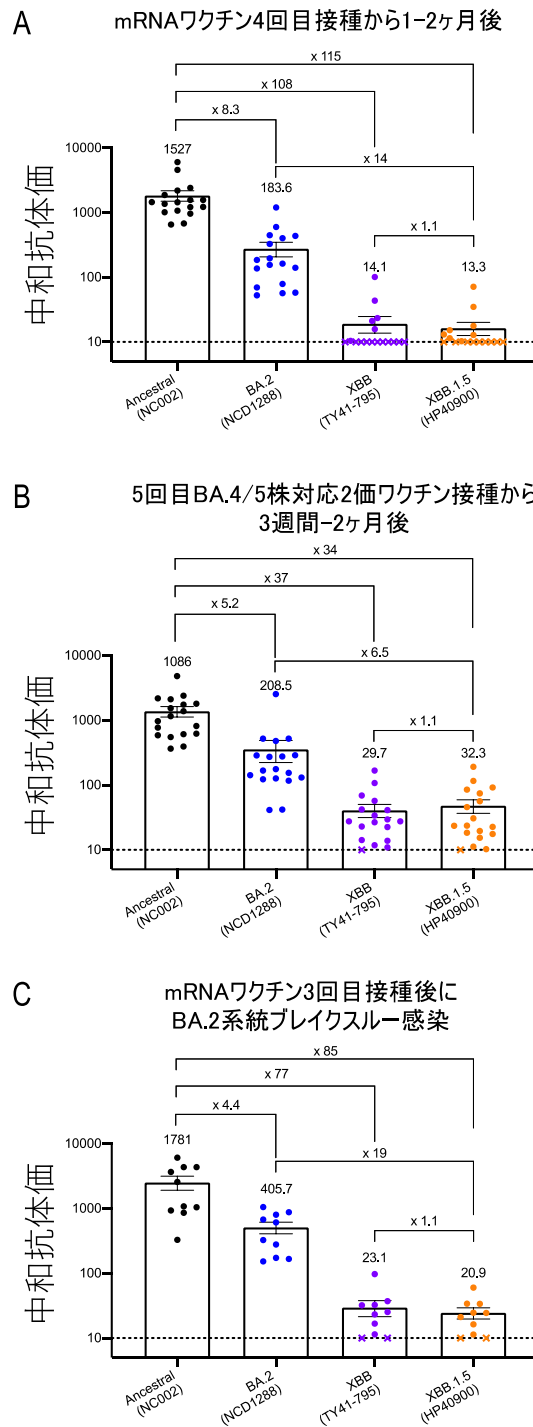
6. 添付資料:

表 1: 新型コロナウイルスのオミクロン株に対する抗体薬の効果

ウイルス	ウイルスを中和するために必要な抗体濃度— ng/ml			
	ソトロピマブ	バプテロピマブ	カシリピマブ・ イムデピマブ	チキサゲピマブ・シルガピマブ
武漢型	1584	26.4	56.4	57.7
BA.2	>50,000	25.3	6299	209.1
XBB	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000
XBB.1.5	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000

表 2: 新型コロナウイルスのオミクロン株に対する抗ウイルス薬の効果

ウイルス	ウイルスの増殖を阻害するために必要な薬剤濃度— μ M			
	レムデシビル	モルヌピラビル	ニルマトレルビル	エンシトレルビル
武漢型	0.8	1.0	2.2	0.2
BA.2	1.0	0.7	1.2	0.2
XBB	1.5	2.3	5.3	0.6
XBB.1.5	0.7	2.1	2.2	0.6



図：mRNA ワクチン被接種者あるいはブレイクスルー感染者の血漿のオミクロン株に対する中和抗体価

4回目接種から1-2ヶ月後のボランティア血漿(A)、5回目接種(5回目はBA.4/5株対応2価ワクチン)から3週間-2ヶ月後のボランティア血漿(B)、mRNA ワクチン2回目接種後にBA.2系統に感染した患者の血漿(C)を用いて、中和抗体価を調べた。棒グラフ上の数値は血漿中和抗体価の幾何平均値(GMT; geometric mean titer)を示す。

7. 用語解説：

(注1) オミクロン株 XBB.1.5 系統：

ウイルス感染は、コロナウイルス粒子表面に存在するスパイク蛋白質を介してウイルス粒子が宿主細胞表面の受容体蛋白質に結合することで始まる。実用化されたあるいは開発中の COVID-19 に対する抗体薬は、このスパイク蛋白質を標的としており、その機能を失わせる（中和する）ことを目的としている。BA.2 系統は、そのスパイク蛋白質に少なくとも 31 ヶ所の変異を有する。XBB.1.5 系統のスパイク蛋白質は、BA.2 系統と共通する 30 ヶ所の変異に加えて、14 ヶ所の変異を有する。

(注2) 3 種類の抗体薬：

カシリビマブ・イムデビマブ（販売名：ロナプリーブ注射液セット）は令和3年7月19日に、ソトロビマブ（販売名：ゼビュディ点滴静注液）は令和3年9月27日に、チキサゲビマブ・シルガビマブ（販売名：エバシエルド筋注セット）は令和4年8月30日に特例承認を受けた。

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001024113.pdf> を参照。

米食品医薬品局（FDA）は、ベブテロビマブに対して緊急使用許可を出していたが、令和4年11月30日に緊急承認使用を停止した。

(注3) 4 種類の抗ウイルス薬：

レムデシビル（販売名：ベクルリー点滴静注液）は令和2年5月7日に、モルヌピラビル（販売名：ラゲブリオ）は令和3年12月24日に、ニルマトレルビル・リトナビル（販売名：パキロビッドパック）は令和4年2月10日に、エンシトレルビル フマル酸（販売名：ゾコーバ錠）は令和4年11月22日にそれぞれ特例承認を受けている。

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001024113.pdf> を参照。

(注4) 感染阻害効果（中和活性）：

抗体が持つウイルスの細胞への感染を阻害する機能。

(注5) ブレイクスルー感染者：

新型コロナウイルスのワクチンを接種して2週間以上経過後、新型コロナウイルスに感染した患者。