



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.07 (2020/04/10)

———— 新型コロナウイルス関連情報 ————

目 次

[ヒドロキシクロロキン](#)

- ヒドロキシクロロキンおよびアジスロマイシンによるCOVID-19の治療: オープンラベル非無作為化臨床試験の結果
〔Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949〕.....2
- 重症COVID-19患者でのヒドロキシクロロキンおよびアジスロマイシン併用治療による早期のウイルスクリアランスまたは臨床的有用性のエビデンスは示されなかった
〔Med Mal Infect. 2020 Mar 30〕.....4

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html> ←ウェブ公開の情報はこちら

新型コロナウイルス関連文献情報

[ヒドロキシクロロキン](#)

Vol.18(2020) No.07(04/10)L01

- ヒドロキシクロロキンおよびアジスロマイシンによる COVID-19 の治療:オープンラベル非無作為化臨床試験の結果^A

[Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.](#)

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al.

【Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949】-peer reviewed

(抜粋・要約)

◇背景

クロロキンとヒドロキシクロロキンはSARS-CoV-2抑制効果のあることが見出され、中国においてCOVID-19患者での有効性が報告されている。ここではCOVID-19患者の鼻咽腔におけるSARS-CoV-2ウイルス量に対するヒドロキシクロロキンの効果を評価した。

◇方法

◇患者および治療

仏で、PCR判定によりSARS-CoV-2感染が確定した患者を試験に登録。登録した全患者にヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mgを1日3回*1, 10日間経口投与する治療*2を提案し、治療を拒否または除外基準に該当した患者は対照群に組み入れた。対照群患者には、試験担当医による臨床判断にもとづき対症療法および細菌重複感染症予防のための抗生剤による治療を行った。

Day-0(ベースライン)に患者登録, 初期データの収集を行い, 治療を開始。その後14日間にわたり患者を追跡した。患者は毎日所定の臨床検査を受け, 可能な場合に鼻咽喉検体を採取した。

◇評価項目

主要評価項目は, Day-6でのウイルスのクリアランス。

◇結果

◇患者の人口統計・臨床的特徴

組み入れ基準を満たした患者42名のうち, 36名(ヒドロキシクロロキン治療群20名および対照群16名)を解析対象とした。当初26名の患者にヒドロキシクロロキンを投与したが, このうち6名は追跡調査中に脱落した^B。対照群の患者での脱落はなかった。

^A 本臨床試験は, EU 臨床試験登録(EudraCT:2020-000890-25)されている。

^B 脱落の理由は, 集中治療室(ICU)への転院, 吐気による治療中止, 死亡など。

患者全体では15名が男性、平均年齢は約45歳であった。重症度別では、無症状患者が約15%、上気道感染症状を呈する患者が約60%、下気道感染症状を呈する患者が約20%であった。下気道感染症の患者すべてにCT画像検査により肺炎が確認された。ヒドロキシクロロキン治療群の患者は、対照群の患者よりも年齢が高かった。ヒドロキシクロロキン治療群と対照群の間で、性別、臨床症状(上記3種)、組み入れ前の症状の持続期間には有意な差はなかった。

ヒドロキシクロロキン治療群患者のうち6名には、細菌重複感染予防のため心電図管理下でアジスロマイシン(day-1に500 mg, 以降250 mg/日を4日間)が投与された。

◇ウイルス量に対するヒドロキシクロロキンの効果

鼻咽頭検体PCR陰性患者の割合は、Day-3, Day-4, Day-5およびDay-6において、治療群の方が対照群に比して、有意に高かった。Day-6に、ヒドロキシクロロキン治療群の70%でウイルス量的治癒が認められたが、対照群では12.5%であった。

ヒドロキシクロロキン単独治療とヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用治療の効果を比較したところ、鼻咽頭検体PCR陰性患者の割合は、Day-3, Day-4, Day-5およびDay-6において、併用群の方が単独治療群に比して、Day-4を除き有意に高かった。Day-6に、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用群の全6例でウイルス学的治癒が認められたが、ヒドロキシクロロキン単独治療群(14例)では57.1%、対照群(16例)では12.5%であった。ヒドロキシクロロキンの効果は、無症状患者と比較して、上気道感染症患者および下気道感染症患者で有意に高かった。

◇考察と結論

本試験から、COVID-19患者にヒドロキシクロロキンを使用することにより鼻咽腔のSARS-CoV-2を効果的に陰性化する可能性が示唆された。また予備的結果として、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用の相乗効果も示唆された。なお、本研究には、サンプルサイズが小さい、長期的結果を追跡していない、6人の患者の脱落があったなど、いくつか限界がみられる。

参考情報

- *1: 今回のヒドロキシクロロキンの投与量は、本邦における皮膚または全身性エリテマトーデス患者に対する承認用量(1日200 mgまたは400 mg)よりも高い。
- *2: 本試験において、血清中ヒドロキシクロロキン濃度の平均は約0.5 µg/mlであり、日本の承認用量のC_{trough}値と同様である。

Vol.18 (2020) No.07 (04/10) L02

- 重症 COVID-19 患者でのヒドロキシクロロキンおよびアジスロマイシン併用治療による早期のウイルスクリアランスまたは臨床的有用性のエビデンスは示されなかった

[No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection](#)

Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al.

【Med Mal Infect. 2020 Mar 30】-peer reviewed

(抜粋・要約)

◇Gautretらの臨床研究結果¹⁾

Gautretらの臨床研究報告¹⁾を受けてヒドロキシクロロキンを用いるCOVID-19治療に多大な関心が寄せられており、フランス保健省は、現在進行中の臨床試験の結果を評価するまでの間、COVID-19治療のためのヒドロキシクロロキンの使用を許可している。

◇本論文による結果

入院中のCOVID-19患者11人を対象として、Gautretらの報告と同一の投与レジメンであるヒドロキシクロロキン(600 mg/日を10日間)+アジスロマイシン(Day-1に500 mg, Day-2~Day-5に250 mg/日)投与によるウイルス学的転帰や臨床転帰を前向きに評価した。

対象患者は、男性7人、女性4人で、平均年齢は約60歳。8人は転帰不良に関連する重大な併存疾患を有していた。

治療開始時に11人中10人に発熱がみられ、経鼻酸素治療が実施された。5日以内に患者1人が死亡し、2人がICUに転送された。1人の患者はQT間隔延長のためDay-4にヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用治療を中止した。Day-3~Day-7のヒドロキシクロロキンの平均血中濃度は、約680 ng/mLであった。

10人の患者(死亡した1人を除く)について、鼻咽腔スワブの定性的PCRアッセイを複数回行ったが、Day-5およびDay-6において患者10人中8人がSARS-CoV-2陽性であった。

◇考察および結論

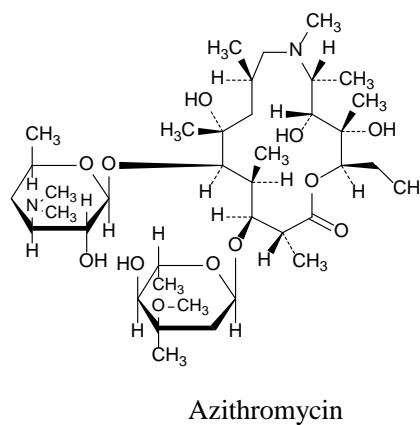
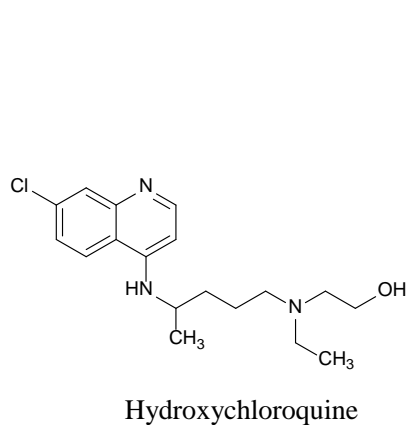
本研究におけるウイルス学的結果はGautretらの報告と対照的であり、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用治療の強力な抗ウイルス効果に疑問を投げかけるものである。

◇参考文献

- 1) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949

薬剤情報

- ◎Hydroxychloroquine [ヒドロキシクロロキン硫酸塩, Hydroxychloroquine Sulfate, 抗炎症作用, 免疫調整作用, 抗マラリア薬, 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Azithromycin [アジスロマイシン水和物, Azithromycin Hydrate (JP), マクロライド系抗生物質] 国内: 発売済 海外: 発売済



以上

連絡先

医薬安全科学部第一室 青木 良子