



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.08 (2020/04/17)

——— 新型コロナウイルス関連情報 ———

目 次

● [ロピナビル・リトナビル](#)

- 重症COVID-19で入院中の成人患者におけるロピナビル-リトナビル試験
[N Engl J Med. 2020 Mar 18]2

● [レムデシビル](#)

- レムデシビルの重症COVID-19患者へのコンパッションエート・ユース(人道的使用)
[N Engl J Med. 2020 Apr 10]4

● [ファビピラビル](#)

- COVID-19の治療におけるファビピラビルとアルビドールと比較:無作為化臨床試験
[medRxiv 2020 Mar 17]7

● [回復期患者血漿](#)

- COVID-19感染患者への回復期血漿療法の有効性
[Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 6]9

「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。

<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

[ロピナビル・リトナビル](#)

Vol.18(2020) No.08(04/15) L01

●重症 COVID-19 で入院中の成人患者におけるロピナビル-リトナビル試験

[A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.](#)

Cao B, Wang Y, Wen D, et al.

【N Engl J Med. 2020 Mar 18】-peer reviewed

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2による重症疾患の治療において、これまでに有効性が証明された治療薬はない。2003年SARS出現の折に、既承認薬のスクリーニングから、HIV-1プロテアーゼ阻害薬であるロピナビルが*in vitro*でSARS-CoV抑制効果を示すことが見出された。今回、SARS-CoV-2感染症に対するロピナビル-リトナビル経口投与の有効性と安全性を評価するため、オープンラベル無作為化比較試験 (LOTUS China試験) を実施した。

◇方法

◇患者および試験デザイン

RT-PCR検査でSARS-CoV-2感染が確定し入院しており、CT診断による肺炎と呼吸不全^Aのある成人COVID-19患者199人を対象とし、被験薬群〔標準治療^Bに、ロピナビル (400 mg) - リトナビル (100 mg) を1日2回、14日間経口投与を追加〕 (99人) と、対照群 (標準治療のみ) (100人) に無作為に割り付けた。主要評価項目は「臨床症状改善^Cまでの期間」とした。また、Day-28 (試験終了日) での死亡率等を副次評価項目とした。

◇統計解析

有効性の主解析はITT (intention-to-treat) で行い、すべての患者がDay-28に到達した後に臨床症状改善までの期間を評価した。Day-28までに改善しなかったか、または死亡した症例は右側打ち切りとした。臨床症状改善までの期間はKaplan-Meierプロットとログランク検定により比較した。ハザード比 (HR) と95%信頼区間 (CI) はCox比例ハザードモデルで算出した。ロピナビル-リトナビル群患者のうち5人は薬剤の投与を1度も受けなかった (うち3人は24時間以内に死亡) が、ITT解析に含めた。早期死亡の3人を除外した修正ITT解析も実施した。

^A 動脈血酸素飽和度 (SaO₂) が94%以下、または動脈血酸素分圧 (PaO₂) と吸入気酸素濃度 (FiO₂) の比 (PaO₂/FiO₂; P/F比) が300 mm Hg以下

^B 酸素補充、非侵襲的・侵襲的人工呼吸、抗菌薬、血管収縮薬、腎代替療法、体外式膜型人工肺 (ECMO; extracorporeal membrane oxygenation) を必要に応じて実施

^C 健康状態から、入院や酸素補充、ECMO等の使用を経て死に至るまで、7段階に臨床的重症度を分類する順序尺度seven-category ordinal scaleが2ポイント上昇、または退院、と規定

◇結 果

◇患者背景

患者の年齢中央値は約60歳，約60%が男性であった。発症から割り付けまでの中央値は13日であった。登録時の人口動態学的特徴，ベースラインの臨床検査結果，7段階の臨床的重症度段階 (ordinal scale score) の分布，組み入れ時のNEWS2スコアにおいて重要な群間差はなかった。

◇有効性

ITT解析で，ロピナビル-リトナビル治療と標準治療との間で，臨床症状改善までの期間に有意な差はみられず〔中央値:16日 vs. 16日, HR 1.24^注〕, Day-28時点の死亡率も，両群でほぼ同等であった (約19% vs. 約25%; -5.8%差)。修正ITT解析^Dでは，ロピナビル-リトナビル群の臨床症状改善までの期間が標準治療群より1日短縮した (中央値:15日 vs. 16日, HR 1.39)。

ロピナビル-リトナビル群で，ICU滞在期間 (6日 vs. 11日) は短く，Day-14時点の臨床症状改善割合 (約46% vs. 約30%) は高かった。一方，酸素治療を行った期間，入院期間，無作為割り付けから死亡までの期間など，他の評価項目については，有意な差はなかった。

◇ウイルス検査

SARS-CoV-2ウイルスRNAを咽喉ぬぐい液で検出した患者の割合は，いずれのサンプリング日も，2群間でほぼ同じであった。

◇安全性

Day-28までに，ロピナビル-リトナビル群の46人 (約48%)，標準治療群の49人 (約50%) で有害事象が報告された。消化管の有害事象はロピナビル-リトナビル群の方が多かった。また重篤な有害事象は，標準治療群の方が多かった。ロピナビル-リトナビル群のうち13人 (約14%) は，有害事象のため早期に治療を中止した。臨床検査値異常のあった患者の割合は，2群間でほぼ同じであった。

◇考察と結論

本試験にはいくつか限界がある。特に，本試験は盲検化されていなかったため，治療の割り付けを知ることが臨床症状評価に影響した可能性がある。また，副腎皮質ステロイドなどの併用薬が交絡因子となった可能性，ロピナビルに耐性を有するウイルス変異の出現検討を行っていないこと，ロピナビルの曝露量に関するデータがないことなどが限界として挙げられた。

結論として，重症COVID-19患者でのロピナビル-リトナビルによる治療は，標準治療に比して，臨床症状改善の有意な促進や死亡率低下につながらず，咽頭部のウイルスRNAの検出率低下をもたらすこともなかった。

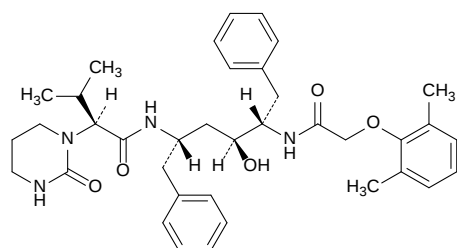
注：本HR値は要旨に記載の値であり，本文の結果には「HR 1.31; $p=0.09$ 」と記載

^D 早期 (24時間以内) 死亡したため割り付けられた治療を1度も受けていないロピナビル-リトナビル群の3人をITT解析集団から除外

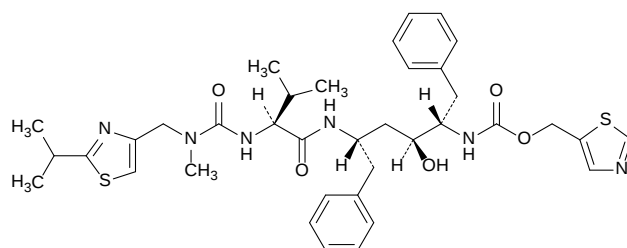
薬剤情報

◎Lopinavir〔ロピナビル, プロテアーゼ阻害剤, HIV治療薬, 抗ウイルス薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Ritonavir〔リトナビル, プロテアーゼ阻害剤, HIV治療薬, 抗ウイルス薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



Lopinavir



Ritonavir

レムデシビル

Vol.18 (2020) No.08 (04/15) L02

●レムデシビルの重症 COVID-19 患者へのコンパッションエート・ユース(人道的使用)

[Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.](#)

Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al.

【N Engl J Med. 2020 Apr 10】-peer reviewed

(抜粋・要約)

◇背景

レムデシビルは細胞内でアデノシン三リン酸類似体に代謝されてRNAポリメラーゼ阻害作用を発揮するヌクレオチド類似体(プロドラッグ)であり、エボラウイルスやコロナウイルス等を含む広いスペクトラム活性を有するとされ、SARS-CoV-2に対し*in vitro*で薬効も認められている。本研究では、重症のCOVID-19入院患者に対するレムデシビルのコンパッションエート・ユース(人道的使用)に関するコホート研究を実施した。

◇方法

◇対象症例

RT-PCR検査によりSARS-CoV-2感染と診断され、周囲の空気または酸素補充下で酸素飽和度が94%以下の入院症例のうち、レムデシビル治療を開始した症例を対象とした。投薬は1日1回、10日間の静脈内投与とし、初日は200 mg、その後の9日間は100 mgが投与され、医師の裁量により

支持療法も加えられた。追跡は投与開始後、28日間まで、または退院もしくは死亡までの期間とした。

◇評価方法

酸素療法要求度〔周囲の空気、低流量酸素療法、経鼻高流量酸素療法、非侵襲的陽圧換気療法 (NIPPV)、体外式膜型人工肺 (ECMO)〕、退院、および治療中止に至るものを含めた有害事象の発生、死亡を評価項目として用いた。臨床的改善度の評価は、Kaplan-Meier解析にて、退院、またはWHO R&D Blueprintグループの推奨する6段階からなる順序尺度^Aの2段階以上の改善を指標として、評価した。治療開始前の患者特性と治療効果との関連は、Cox比例ハザードモデルにて評価した。

◇結 果

◇患者の人口統計

解析対象の基準を満たした53例(米国22例, 日本9例, 欧州21例, カナダ1例)のうち75%が10日間の治療を完了した。40例(75%)が男性, 年齢は23歳から85歳(中央値:64歳)であり, 大半の症例(34例:64%)は侵襲的換気療法〔うち, 30例(57%)は人工呼吸器, 4例(8%)は体外式膜型人工肺(ECMO)を使用〕が施されており, これらの症例群は, 投与開始時に非侵襲的換気療法を施されていた症例群と比較して, より高齢(中央値:67歳 vs. 53歳), 男性(79% vs. 68%), 血清ALT高値(48 U vs. 27 U), 血清クレアチニン高値(0.90 mg/dL vs. 0.79 mg/dL), 合併症(高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喘息)を有する各患者の割合が高かったが, レムデシビル投薬前の罹患期間(中央値:12日間)には差は認められなかった。

◇レムデシビル治療による臨床改善効果

追跡期間内(中央値:18日間)において, 53例中の36例(68%)に酸素療法要求度において改善が認められ, 8例(15%)では悪化が見られた。改善症例としては, 酸素療法なし, または低流量酸素療法を施されていた12例全例, 非侵襲的酸素療法〔高流量酸素療法または陽圧換気療法(NIPPV)〕を施されていた7例中の5例(71%)であった。特に, 30例中の17例(57%)は侵襲的人工呼吸器が抜管された。また, ECMOを用いられていた4例中3例もECMOが不要となった。また, 53例中の25例(47%)は退院となった〔内訳は, 侵襲的換気療法の34例中8例(24%), 非侵襲的酸素療法の19例中17例(89%)〕。臨床的改善率(6カテゴリーの順序尺度で2ポイント以上の改善または退院した症例の累計)は, 84%であった。臨床的改善率は, 侵襲的換気療法を施されていた症例や70歳以上では低かったが, 性別, 登録地域, 合併症, レムデシビル投与開始前の罹患期間との関連は認められなかった。

^A 1:入院無し, 2:入院, 酸素療法無し, 3:入院, 酸素療法有り, 4:入院, 経鼻高流量酸素療法または非侵襲的人工呼吸器の使用, またはその両方, 5:入院, 侵襲的人工呼吸器またはECMO使用, またはその両方, 6:死亡

◇死亡率

レムデシビル投与終了後の死亡例が、53例中の7例(13%)に認められ、内訳は、侵襲的換気療法34例中の6例(18%)および非侵襲的酸素療法19例中の1例(5%)であった。治療開始から死亡までの日数の中央値は15日であった。また、入院100日間あたりの全死亡率は0.56であり、非侵襲的換気療法と侵襲的換気療法との差は認められなかった。死亡リスク要因として、70歳以上、投与前血清クレアチニン高値、および侵襲的換気療法との関連が挙げられた。

◇安全性

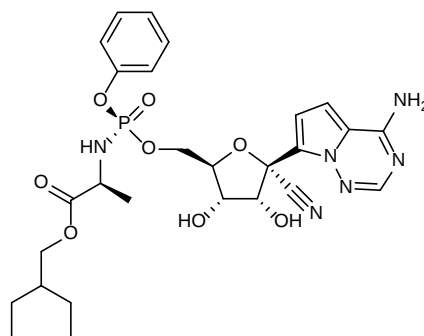
治療期間中、53例中の32例(60%)に有害事象が認められたが、いずれも新規の有害事象シグナルは認められなかった。主な有害事象は、肝酵素活性上昇、下痢、発疹、腎機能障害、低血圧であった。うち、重篤な症例は12例(23%)であり、主に、投与前から侵襲的換気療法を施されていた症例での多臓器不全症候群、敗血症性ショック、急性腎障害、低血圧であった。

◇考察と結論

本研究は、少数症例および比較的短期の追跡期間である臨床研究で、さらにランダム化された対照群がないものの、本解析により、レムデシビルがCOVID-19の重症入院症例に対し、臨床的改善効果をもたらす可能性が示唆された。しかし、施設ごとの支持療法の違いや、入院の基準等の違いも結果に影響することから、現在、行われているプラセボをコントロールとしたランダム化比較試験において、有効性に関するさらなる評価が必要である。

薬剤情報

©Remdesivir〔レムデシビル, 抗ウイルス薬〕国内:特例承認済 海外:緊急時使用許可済



[ファビピラビル](#)

Vol.18(2020) No.08(04/17)L03

●COVID-19 の治療におけるファビピラビルとアルビドールの比較:無作為化臨床試験

[Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial](#)

Chen C, Huang J, Yin P, et al.

【medRxiv 2020 Mar 17^A】-unrefereed preprint (査読前論文)

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19に関し、臨床的有効性が証明された抗ウイルス療法はまだ存在しない。

日本でインフルエンザを適応として承認を受けているファビピラビルは、ウミフェノビル^Bと同様、RNA依存性RNAポリメラーゼを標的とする抗ウイルス薬である。インフルエンザA型に対する抗ウイルス作用はウミフェノビルよりもファビピラビルの方が強く、ファビピラビルはCOVID-19の治療薬候補となり得るのではないかと考えた。そこで、COVID-19治療におけるファビピラビルの臨床的有効性および安全性を、ウミフェノビルと比較する前向き多施設共同オープンラベル無作為化試験(試験登録番号:ChiCTR2000030254)を実施した。

◇方法

◇参加者および試験デザイン

中国武漢市の3カ所の病院に入院していた、適格基準に合致した患者(18歳以上で、本研究に同意が得られ、最初の症候から12日以内であるCOVID-19肺炎と確定診断された患者)^C240名を、標準療法+ファビピラビル投与群(初日は1600 mgを1日2回、2日目からは600 mgを1日2回、7日間)と標準療法+ウミフェノビル投与群(200 mgを1日3回、7日間)に、無作為に割り付けた。医師の判断で10日目まで、投与は延長可能とした。標準療法としては、患者により、酸素療法、漢方薬、抗菌薬、追加の抗ウイルス薬等とした。

◇主要評価項目

主要評価項目はDay-7時点の臨床的回復率(72時間を超える平熱、呼吸数、酸素飽和度、咳の評価にもとづく)。副次評価項目は、解熱および咳嗽軽減までの期間、酸素補充療法もしくは非侵襲的人工換気療法の使用率、全死亡率、発熱率、呼吸不全の割合、およびICUにおける集中治療を要する患者の割合とした。安全性データは患者を治療期間中追跡することにより収集した。

^A April 15, 2020更新版

^B 販売名:アルビドール。ロシアと中国で使われている抗インフルエンザ薬。

^C 中国のCOVID-19診断基準(胸部CT検査で陰影あり、発熱・咳・呼吸困難その他の下気道のウイルス感染の症状あり、リンパ球減少あり)に合致していれば、PCR検査でSARS-CoV-2陽性と診断されていなくても適格とした。

◇結 果

◇患者背景

ファビピラビル群とウミフェノビル群間で、患者背景因子に有意な差はみられなかった。しかし、ファビピラビル群で、重症/重篤患者の割合がウミフェノビル群に比して高い傾向にあった($p=0.0658$)。

◇臨床効果

ファビピラビル群に120人(116人を評価)、ウミフェノビル群に120人(120人を評価)を割り付けた。フルコホート^D解析では、Day-7時点の臨床的回復率は、ファビピラビル群(約61%)とウミフェノビル群(約52%)との間に有意な差はみられなかった($p=0.1396$, 回復率差0.0954)。解熱および咳嗽軽減までの期間は、ファビピラビル群の方がウミフェノビル群に比べ有意に短かった(いずれも $p<0.0001$)。酸素補充療法または非侵襲的人工換気療法の使用率、全死亡率、発熱率、呼吸困難の割合、およびICUにおける集中治療の割合には、統計学的に有意な差はみられなかった(いずれも $p>0.05$)。

◇有害事象

ファビピラビル群では37名、ウミフェノビル群では28名に、抗ウイルス薬関連の有害事象が認められた。ファビピラビルの使用に伴う有害事象でウミフェノビルに比べ有意に多かったのは血清尿酸値の上昇であった(ファビピラビル群で約14%, ウミフェノビル群で2.5%であり, $p=0.0014$)。

◇考 察

◇本研究の限界と患者組み入れ基準について

- 1) 確立したCOVID-19治療薬がないため、ウミフェノビルを対照薬に選んだこと。ウミフェノビルは、*in vitro*でのエビデンスにもとづき、COVID-19流行の初期段階(2020年1月1～30日)に、中国の医師によって広く使用されていたため、実薬対照に選んだ。
- 2) COVID-19問題の緊急性のため、観察期間が限定されたこと。同じ理由で再発を評価できなかったこと。
- 3) 組み入れ基準として、PCR検査陽性を必要条件とはしなかったこと(Day-0にPCR検査陽性であったのは、ファビピラビル群患者の約47%, ウミフェノビル群患者の約38%)。
- 4) 重度/重篤患者を完全に除外することは倫理上の懸念があったことから、患者の組み入れ基準で、臨床的分類を層別化要素として予め規定していなかったこと。

◇結 論

COVID-19確定患者において、ファビピラビルはウミフェノビルに比べ、Day-7時点での有意な臨

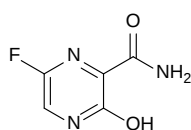
^D FAS (full analysis set, 最大の解析対象集団)コホート

床的回復の改善効果はみられなかった。ファビピラビルは、解熱および咳嗽軽減までの期間を有意に短縮した。ファビピラビルの使用に伴う抗ウイルス関連有害事象は軽度で、管理可能なものであった。

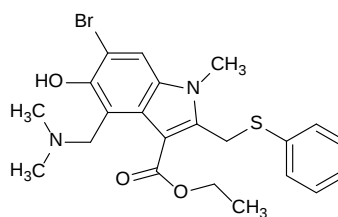
薬剤情報

◎Favipiravir〔ファビピラビル, 抗インフルエンザウイルス薬〕国内: 発売済

◎Umifenovir〔抗インフルエンザウイルス薬〕海外: 発売済



Favipiravir



Umifenovir

回復期患者血漿

Vol.18(2020) No.08(04/16) L04

●COVID-19 感染患者への回復期血漿療法の有効性

[Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.](#)

Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, et al.

【Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 6】-peer reviewed

(抜粋・要約)

◇背景

回復期血漿療法(CP療法)は、感染症予防・治療に1世紀以上前より適用されてきた古典的な獲得免疫療法であり、この20年間にもSARS, MERS等のパンデミック時に治療効果が認められてきた。COVID-19は、ウイルス学的・臨床症状もSARS, MERSと類似性が高いことから、CP療法の効果が期待される。しかし、COVID-19におけるCP療法の臨床的有用性および安全性は不明である。本研究では、10例の重症COVID-19感染患者を対象にCP療法の妥当性を検討した。

◇方法

◇対象症例

中国武漢市の3病院施設において、RT-PCR法にてSARS-CoV-2感染が確定され、解析の適格要件を満たした10例の重症例を対象とした。

◇回復期血漿ドナー

10例の回復患者をドナーとした。回復基準は4日以上の上昇、呼吸器症状の解消、2回連続のRT-PCR検査での陰性とした。ドナー血漿は、発症から3週間後かつ退院4日後の症例から採取し、不活性化を行った。

◇評価方法

主要評価項目はCP療法の安全性とし、副次評価項目はCP療法後3日以内における臨床症状の改善(平熱化、呼吸困難の緩和、酸素飽和濃度の正常化)、臨床検査値およびCT画像による肺病変の改善度とした。

◇CP療法の患者特性

10例の重症COVID-19患者(男性6例、女性4例)をCP療法の対象とした。年齢(中央値)は約53歳、発症から入院までの日数(中央値)は6日、発症からCP療法までの日数(中央値)は約17日であり、主な症状は発熱、咳、呼吸困難であった。4例は慢性疾患(心血管疾患、脳血管疾患、本態性高血圧)を併発していた。CP療法との併用療法として、全例で抗ウイルス薬が投与された。また必要に応じて、抗菌剤および真菌剤も投与されており、6例はメチルプレドニゾロンの静脈投与を施されていた。CT画像診断において、全ての患者において、肺の両側にすりガラス陰影および/または肺実質の浸潤が認められ、7例は多葉併発、4例は小葉間隔壁肥厚を呈していた。

◇結果:CP療法の有効性と安全性

◇臨床症状の改善:

CP療法(200 mL, 中和活性のタイター: 1:640)の1~3日後には、発熱、咳、呼吸困難、胸痛等の全ての症状は消失または大きく改善した。また4例は、酸素療法での改善が認められた。

◇肺病変の縮小:

CT画像診断において、CP療法後、全ての患者で肺病変の改善が認められた。

◇臨床検査および肺機能の改善:

COVID-19の予後に関わるリンパ球減少症については、10例中の7例で改善傾向が認められた。CRP、およびALTにも改善傾向が認められたが、総ビリルビンは(1例の上昇を除き)変化はなかった。動脈血酸素飽和度(SaO₂)の上昇も認められ、肺機能が改善していることが示唆された。

◇中和抗体力価の上昇およびSARS-CoV-2 RNAの消失:

抗体測定を実施した9例中の5例において、CP療法後に中和抗体力価の上昇が見られ、4例は変化が見られなかった。CP療法前にSARS-CoV-2検査で陽性であった7例は、CP療法後2日~6日後に検出限界以下まで減少した。

◇アウトカムのヒストリカル・コントロールとの比較:

CP療法を受けた症例と年齢、性別、重症度をマッチングさせた発症例10例をヒストリカル・コントロールとして選択し、臨床アウトカムを比較した結果、CP療法群では10例中の3例が退院し、7例は退院準備段階まで臨床症状が改善した。一方、ヒストリカル・コントロール群では、3例が死亡し、1

例に改善が見られたのみであった。

◇CP療法による有害事象:

1症例に一過性の顔面紅斑が見られたが、重篤な有害事象は認められなかった。

◇考察と結論

本研究より、CP療法が重症のCOVID-19感染患者に対し、低リスクで有効な治療法であることが示唆され、単回の高力価中和抗体が早期のウイルス濃度減少および臨床症状の改善につながる可能性が示された。さらに無作為化臨床試験において、CP療法の臨床的有用性の検証を含め、最適な投薬量および治療のタイミングに関する検討が必要である。

効果的なCP療法における非常に重要な要因として、高力価の中和抗体を有するドナーの選別が挙げられる。第2の要因としては、治療の時期が挙げられる。

本研究の限界として、対象の症例にはCP療法以外の抗ウイルス薬による治療が施されていた点がある。また、グルココルチコイド治療を施されていた症例においては、免疫応答に影響が生じ、ウイルス消失に遅れが出ていた可能性もある。さらには、中和抗体の最適濃度および治療スケジュール等に関する検討も不足している点がある。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子