



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.09 (2020/04/30)

### 新型コロナウイルス関連情報

#### 目次

#### ●回復期患者血漿

- 回復期血漿輸血による重篤COVID-19患者5例への治療効果  
〔JAMA. 2020 Mar 27〕.....2

#### ●in vitro試験

- レムデシビルおよびクロロキシンが2019-nCoVに対し*in vitro*で高い感染抑制効果を示す  
〔Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271〕.....4
- COVID-19に対するネルフィナビルおよびセフェランチンによる併用治療  
〔bioRxiv. 2020 April 15〕.....7

「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

### ●[回復期患者血漿](#)

Vol.18(2020) No.09(04/27)L01

●回復期血漿輸血による重篤 COVID-19 患者 5 例への治療効果

[Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma](#)

Shen C, Wang Z, Zhao F, et al

**【JAMA. 2020 Mar 27】-peer reviewed**

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19は、現在のところ、特異的な治療法がなく、死亡率の高いパンデミックであり、新たな治療法の確立が緊急に求められている。これまで、ウイルス感染者の回復期血漿輸血が、エボラウイルスやMERS-CoVの治療法として使用され、SARS-CoV等への治療効果も示唆されてきた。そこで、本研究では、重篤なSARS-CoV-2感染患者の治療における回復期血漿輸血の有効性について検討した。

#### ◇方法

##### ◇対象症例

2020年1月20日～3月25日に中国深圳市の医療施設にて治療を受けた症例のうち、qRT-PCR法にてCOVID-19が確定診断され、以下の基準を満たす急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の重篤患者5例を回復期血漿輸血の対象(レシピエント)とした。

- ・進行性の重症肺炎、かつ抗ウイルス薬治療下にて高ウイルス量が持続
- ・ $P_aO_2/F_iO_2$ (動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比) $<300$
- ・人工呼吸器を使用

##### ◇回復期血漿ドナー、およびレシピエントへの輸血

回復期血漿のドナー5例(年齢:18～60歳)は、SARS-CoV-2感染症からの回復者であり、献血時にはSARS-CoV-2および他の呼吸器系ウイルス、ならびにB型肝炎ウイルス等についてもすべて陰性であることが確認された症例である。ドナーは少なくとも10日間は無症候であり、輸血前日時点で、血清中SARS-CoV-2特異抗体(IgG)の抗体価が1:1000を上回り、中和抗体価は40を上回っていた。各ドナーから400 mLの回復期血漿をアフエレーシスにより採取し、ABO式血液型の適合したレシピエントに、同日中に2回に分けて(200～250 mL)、全量400 mLを輸血した。回復期血漿輸血は、レシピエント患者の入院後10日目～22日目の間に行われた。

### ◇主要評価項目

回復期血漿輸血による治療効果の評価は、体温、SOFA<sup>A</sup>スコア(範囲:0~24, 高スコアほど重症)、 $P_aO_2/F_iO_2$ 、ウイルス量、血清抗体価、血液生化学検査、ARDS, ならびに人工呼吸器およびECMO(体外式膜型人工肺)による換気補助について、輸血前後の比較にもとづき行った。

### ◇結果

5例の患者は、すべて非喫煙者であり、5例中4例は慢性疾患がなく、輸血時点で全例が人工呼吸器を使用し、また種々の抗ウイルス薬<sup>B</sup>とメチルプレドニゾロンの投与を受けていた。回復期血漿輸血後、体温は5例中4例で3日以内に平熱となり、全例で12日以内にSOFAスコアと $P_aO_2/F_iO_2$ に改善が見られた。ウイルス量も1日以降より低下し、輸血後12日以内に全例がPCR検査で陰性となった。SARS-CoV-2に対する特異抗体と中和抗体の力価はすべての患者において輸血後に上昇した。5例中の4例は輸血後12日以内にARDSが消失し、3例は輸血後2週間以内に人工呼吸器を除去し、ECMOを使用していた1例は輸血後5日目にECMOは不要となった。5例中3例は退院し、他の2例も輸血後37日時点で症状は安定していた。

### ◇考察

#### ◇研究の限界

本研究には以下の限界がある。1)コントロール群のない小規模な症例研究であったこと、2)本症例でのウイルス量の低下および $P_aO_2/F_iO_2$ の改善が回復期血漿輸血を施さなくとも認められたかどうかは不明であること、3)全症例が他の複数の医薬品(抗ウイルス薬を含む)による治療を受けていることから、回復期血漿輸血以外の治療による効果の可能性については判断できないこと、4)輸血のタイミングと転帰との関係は判断できないこと、5)本治療法により致死率が低下するかは不明である点、が挙げられる。

### ◇結論

ARDSの重篤なCOVID-19患者5例を対象としたコントロール群を用いない症例集積研究にて、中和抗体を含む回復期血漿輸血の効果を検討した結果、本治療がウイルス量の低下とともに、臨床症状(体温、肺機能、等)を改善することが示された。なお、サンプルサイズおよび研究デザインに限界があることから、本治療法の潜在的有効性については確定的ではない。さらに、臨床試験によって評価する必要がある。

<sup>A</sup> Sequential Organ Failure Assessment

<sup>B</sup> ロピナビル・リトナビル、インターフェロン $\alpha$ -1b、ファビピラビル、アルビドール、ダルナビルなど。

## **in vitro**試験

Vol.18 (2020) No.09 (04/22) L02

●レムデシビルおよびクロロキンは 2019-nCoV に対し *in vitro* で高い感染抑制効果を示す

[Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus \(2019-nCoV\) in vitro.](#)

Wang M, Cao R, Zhang L, et al.

**【Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271】-peer reviewed**

(抜粋・要約)

### ◇背景

2019年12月、中国武漢市で出現した新型肺炎の病原体(2019-nCoV, SARS-CoV-2)は、βコロナウイルス属に属する。本ウイルス感染症の治療薬を効率的に探索するため、既存の抗ウイルス薬7種<sup>A</sup>[リバビリン、ペンシクロビル、ニタゾキサニド、ナファモスタット、クロロキン、レムデシビルおよびファビピラビル]の、2019-nCoV臨床分離株に対する抗ウイルス活性を*in vitro*で評価した。

### ◇方法

#### ◇抗ウイルス活性の評価

Vero E6細胞<sup>B</sup>をアッセイに用いた(一部の試験ではHuh-7細胞<sup>C</sup>も使用)。被験薬の細胞毒性は、生存細胞数を測定するキットにより評価した。抗ウイルス活性は次のように評価した。プレートに細胞を播種して、各種濃度の抗ウイルス薬で1時間前処理し、ウイルスを添加して2時間感染させた後、ウイルスと被験薬を含む培養上清を除去し、被験薬を含む新鮮培地に置換しさらに培養した。感染48時間後に細胞培養上清中のウイルス量を定量した。

一部の被験薬については、被験薬の添加時期として、上記「フルタイム」処理のほか、「侵入時」処理および「侵入後」処理を行い、ウイルス量を比較した。

### ◇結果

#### ◇7種の抗ウイルス薬の有効性比較

3種の核酸アナログ(リバビリン、ペンシクロビルおよびファビピラビル)はいずれも、ウイルス感染を抑制するために高濃度を要した。ただし、ファビピラビルは、エボラウイルスに関し、*in vitro*データでは高濃度を要するものの、動物モデルでは効果を示しており、その評価にはさらに*in vivo*試験が推奨される。

<sup>A</sup> この中で、日本での承認薬は、リバビリン、ナファモスタット、ファビピラビルの3種。ペンシクロビルは日本で販売されていないが、ペンシクロビルのプロドラッグであるファムシクロビルは販売されている。ニタゾキサニドは開発中止。クロロキンは過去にマラリア治療薬として使われていたが、網膜症問題のため使われなくなった。(参考情報)

<sup>B</sup> アフリカミドリザル由来腎臓上皮細胞株

<sup>C</sup> ヒト肝癌細胞株

・リバビリン:	EC <sub>50</sub> <sup>D</sup> =109.50 μM	CC <sub>50</sub> <sup>E</sup> > 400 μM
・ペンシクロビル:	EC <sub>50</sub> =95.96 μM	CC <sub>50</sub> > 400 μM
・ファビピラビル:	EC <sub>50</sub> =61.88 μM	CC <sub>50</sub> > 400 μM

MERS-CoVの細胞膜への融合を阻害するナファモスタットは、2019-nCoV感染に対しても阻害活性を示した。

・ナファモスタット	EC <sub>50</sub> =22.50 μM	CC <sub>50</sub> > 100 μM
-----------	----------------------------	---------------------------

抗原虫薬ニタゾキサニドは、低濃度で2019-nCoVを抑制した。さらに*in vivo*試験が推奨される。

・ニタゾキサニド	EC <sub>50</sub> =2.12 μM	CC <sub>50</sub> > 35.53 μM
----------	---------------------------	-----------------------------

レムデシビルとクロロキンは、低濃度で強力にウイルス感染を抑制した。

・レムデシビル	EC <sub>50</sub> =0.77 μM	CC <sub>50</sub> > 100 μM
・クロロキン	EC <sub>50</sub> =1.13 μM	CC <sub>50</sub> > 100 μM

#### ◇ウイルス増殖サイクルにおける作用点の検討

レムデシビルがウイルスの侵入後の段階で作用すること、クロロキンはウイルスの侵入時および侵入後の両方の段階で作用することが示唆された。

#### ◇結論

本研究により、レムデシビルとクロロキンは*in vitro*で2019-nCoV感染に対して高い抑制効果を示すことが明らかになった。

---

#### 参考情報

※各医薬品の承認用量での血漿中濃度は、以下の通りである(日本の添付文書より)。

・リバビリン:	C <sub>max</sub> :約3.3 μg/mL (約14 μM)
・ペンシクロビル:	C <sub>max</sub> :約3 μg/mL (約10 μM) [ファムシクロビルを投与した場合]
・ファビピラビル:	C <sub>max</sub> :約65 μg/mL (約400 μM)
・ナファモスタット	C <sub>max</sub> :約15~90 ng/mL (約30~180 nM)

#### 薬剤情報

◎Ribavirin [リバビリン (JP), 核酸アナログ, イノシンーリン酸 (IMP) デヒドロゲナーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Penciclovir [核酸アナログ, 抗ウイルス薬] 海外: 発売済

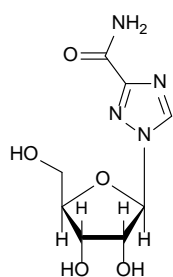
◎Famciclovir [ファムシクロビル, 核酸アナログ, 抗ウイルス薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

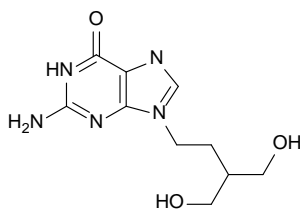
<sup>D</sup> half-maximal effective concentration: 50% 効果濃度

<sup>E</sup> half cytotoxic concentration: 50% 細胞毒性濃度

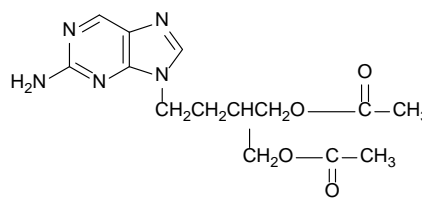
- ◎Nitazoxanide〔駆虫薬〕海外：発売済
- ◎Nafamostat〔ナファモスタットメシル酸塩, Nafamostat Mesilate (JP), プロテアーゼ阻害薬, 抗凝固薬〕国内：発売済 海外：発売済
- ◎Chloroquine〔抗炎症作用, 免疫調整作用, 抗マラリア薬, 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)〕国内：販売中止 海外：発売済
- ◎Remdesivir〔レムデシビル, SARS-CoV-2による感染症治療薬, 抗ウイルス薬〕国内：特例承認済 海外：緊急時使用許可済
- ◎Favipiravir〔ファビピラビル, 抗インフルエンザウイルス薬〕国内：発売済



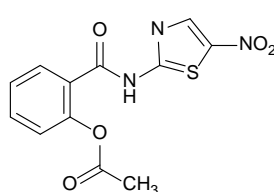
Ribavirin



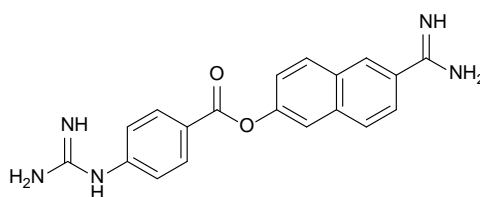
Penciclovir



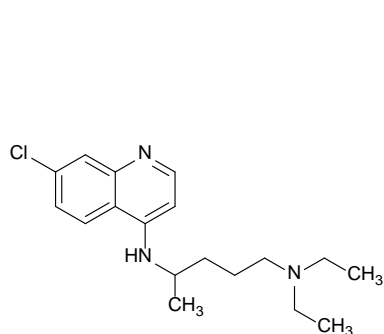
Fanciclovir



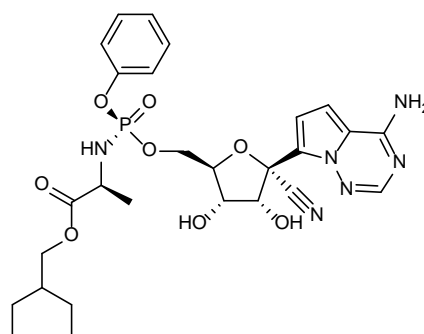
Nitazoxanide



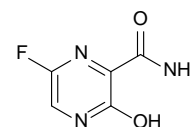
Nafamostat



Chloroquine



Remdesivir



Favipiravir

Vol.18 (2020) No.09 (04/30) L03

●COVID-19 に対するネルフィナビルおよびセファランチンによる併用治療

[Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19](#)

Ohashi H, Watashi K, Saso W, et al.

**【bioRxiv. 2020 April 15】-not peer reviewed**

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19を適応として承認された治療薬はまだなく、現行の候補薬以外にも新たな抗ウイルス薬が緊急に求められている。本研究では、培養細胞を用いたSARS-CoV-2感染系を用い、日米欧のさまざまな既承認薬をパネルスクリーニングした結果、HIVプロテアーゼ阻害薬ネルフィナビルおよび抗炎症薬セファランチンという作用機序の異なる2種の医薬品が、抗SARS-CoV-2活性を臨床用量で有することを見出した。

#### ◇方法

##### ◇培養細胞を用いるSARS-CoV-2感染アッセイ

SARS-CoV-2による細胞変性を防御する医薬品を探索するため、培養細胞ベースのスクリーニング系を構築した。VeroE6/TMPRSS2細胞に対しSARS-CoV-2臨床分離株を種々の薬剤共存下で接種し(MOI<sup>A</sup>=0.01)、1時間感染させた後、未結合のウイルスを洗浄により除去し、さらに薬剤存在下で24~48時間培養した。培養上清中のウイルスRNA放出量、またSARS-CoV-2 Nタンパク質の発現は、24時間後にそれぞれ測定した。ウイルス誘発性細胞変性の観察および細胞生存率測定は、48時間後にそれぞれ実施した。

##### ◇time of additionアッセイ

各薬剤がウイルス複製サイクルのどの段階に作用するか調べるため、サイクル全体にわたる薬剤処理のほか、ウイルス侵入時(ウイルス接種~洗浄後2時間まで)およびウイルス侵入後(洗浄後2時間以降)の3通りの薬剤処理についてウイルスRNA量を測定した。

##### ◇ウイルス動態に関するネルフィナビルおよびセファランチンの効果に関する数理的予測

ネルフィナビル(500 mg経口投与)とセファランチン(100 mg点滴静注または120 mg経口投与)による時間依存的な抗ウイルス活性や体内ウイルス量への影響を、薬物動態/薬力学モデルにより予測した。

---

<sup>A</sup> multiplicity of infection: 感染多重度。1細胞に感染するウイルス粒子の数。ウイルス-細胞接着アッセイ、多剤併用による相乗効果をみる実験などでは、MOI=0.001を用いた。

## ◇結 果

## ◇ネルフィナビルおよびセファランチンの抗SARS-CoV-2活性

日米欧の既承認薬306種をスクリーニングした結果、DMSO(溶媒対照)に比べ20倍の細胞変性防御効果を示す薬剤を数種見出した。それぞれのSARS-CoV-2抑制活性を数値化するため、対象2種の薬剤についてさまざまな濃度で細胞を処理し、接種24時間後のウイルスRNA放出量を測定した。50%および90%ウイルス複製阻害濃度(IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub>)および50%細胞毒性濃度(CC<sub>50</sub>)は以下の通りであった。

・ネルフィナビル:	IC <sub>50</sub> =0.77 μM	IC <sub>90</sub> =1.18 μM	CC <sub>50</sub> >64 μM
・セファランチン:	IC <sub>50</sub> =0.35 μM	IC <sub>90</sub> =0.91 μM	CC <sub>50</sub> =25.1 μM

SARS-CoV-2感染抑制効果が既に報告されている2剤(ロピナビルおよびクロロキン)よりも、ネルフィナビルはウイルス抑制効果が若干高く、セファランチンの活性はより高かった。これらネルフィナビルおよびセファランチンの作用濃度は、患者への臨床用量の投与で達成可能な範囲内であった。

ネルフィナビルおよびセファランチンの安全域(CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>)は70を超えており、ほぼ細胞毒性なくSARS-CoV-2増殖抑制効果を示すことができる。

ネルフィナビルとセファランチンのSARS-CoV-2増殖抑制効果は、Nタンパク質発現の有意な減少によっても確認された。

## ◇ネルフィナビルおよびセファランチンの作用機序

ネルフィナビルはHIVプロテアーゼ阻害剤、セファランチンは抗炎症作用と抗酸化作用を持つタマサキツヅラフジ抽出アルカロイドである。ネルフィナビルの複製阻害は、SARS-CoV-2ウイルスの主要プロテアーゼとの直接相互作用を介することが示唆され、また、セファランチンは標的細胞へのウイルスの接着を阻害することが確認された。ネルフィナビルおよびセファランチンはウイルスの複製サイクルの異なる段階で阻害作用を示すことが明らかになった。

## ◇ネルフィナビルとセファランチンの相乗的抗ウイルス活性

ネルフィナビルとセファランチンは作用機序が異なっていたため、相乗効果についても検討した。ネルフィナビルとセファランチンはそれぞれ単独で用量依存的にウイルスRNA量を抑制し、両剤を併用することによって抑制効果はさらに増大した。各4 μMのネルフィナビルとセファランチンを併用することにより、24時間後にウイルスRNA量を検出限界以下にまで低下させた。

## ◇ウイルス動態に関するネルフィナビルおよびセファランチンの効果に関する数理的予測

既報の薬物動態データを用いて、数理的モデルを構築した。ネルフィナビルは、非投与に比して、ウイルス除去までの期間を約4日間短縮すると予測された。さらにセファランチンとの併用により、約5.5日間短縮されると予測された。



## ◇考察および限界

セファランチンとネルフィナビルの併用により、ウイルス量の低下・除去が促進されたことは注目に値する。多剤併用療法は、抗ウイルス活性を強めるだけでなく、コロナウイルスのようなRNAウイルスで多く報告されている薬剤耐性の出現を抑制できる可能性がある。

本研究での薬剤有効性のモデリングの限界の1つは、*in vitro*培養細胞感染系のデータを使用しており、*in vivo*の感染モデルによる確認がなされていないことである。ネルフィナビルとセファランチンはいずれも、現時点で候補に挙げられている他の多くの医薬品よりも高い抗ウイルス活性を示しており、COVID-19の新たな併用療法として有望と考えられる。

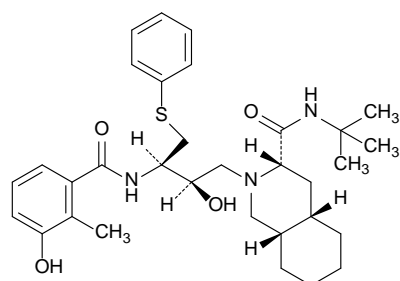
## 薬剤情報

◎Nelfinavir〔ネルフィナビルメシル酸塩, Nelfinavir Mesilate, Nelfinavir Mesylate (USAN), プロテアーゼ阻害薬, HIV治療薬, 抗ウイルス薬〕国内:発売済 海外:発売済

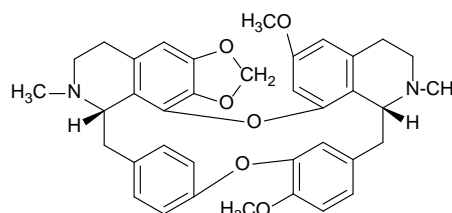
◎Cepharanthine〔セファランチン, ビスベンジルイソキノリン型(慣用名:ビスコクラウリン型)アルカロイド製剤, 白血球減少症治療薬, 脱毛症治療薬〕国内:発売済

※CepharanthineはINNによる表記ではなく、USANによる表記。

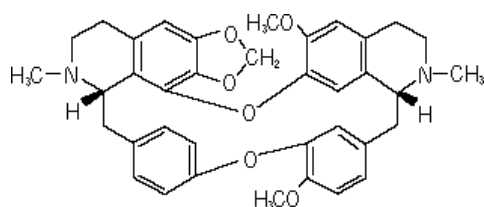
※有効成分であるタマサキツヅラフジ抽出アルカロイドは、主として4成分(セファランチン, イソテtrandリン, シクレアニン, ベルバミン)からなる。



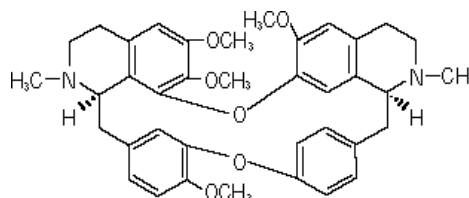
Nelfinavir



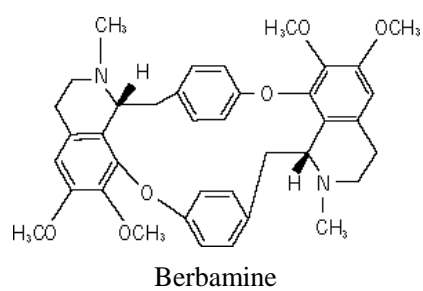
Cepharanthine



Isotetrandrine



Cycleanine



以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室 青木 良子