



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.10 (2020/05/14)

——— 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

- 酸素補充を要するCOVID-19入院患者でヒドロキシクロロキンの臨床的有効性のエビデンスなし:リアルワールドから収集したデータを用いた臨床試験を模倣した研究の結果
〔medRxiv. 2020 Apr 14〕2
- 米国退役軍人COVID-19入院患者でのヒドロキシクロロキン使用のアウトカム
〔medRxiv. April 23, 2020〕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.10 (05/08) L01

- 酸素補充を要する COVID-19 入院患者でヒドロキシクロロキンの臨床的有効性のエビデンスなし:リアルワールドから収集したデータを用いた臨床試験を模倣した研究の結果

[No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial](#)

Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al.

[medRxiv. 2020 Apr 14]-not peer reviewed

(抜粋・要約)

◇背景

ヒドロキシクロロキンは, *in vitro*でSARS-CoV-2抑制効果が示され, 小規模な臨床試験でウイルスのクリアランスを促進する効果が発表されたため, 世界的に注目されている。しかし, 相反する臨床試験結果もあり, COVID-19治療での有効性については確認が緊急に求められている。そこで今回, リアルワールドで収集した観察データを用いて臨床試験を模倣した研究^Aを実施した。

◇方法

◇研究対象集団

フランスの4カ所の三次医療センターに入院し, COVID-19肺炎の治療を受けていたすべての成人患者の電子医療記録をスクリーニングし, 適格性を評価した。組み入れ基準は, 年齢が18~80歳, PCR検査で確定診断されたSARS-CoV-2感染症患者であり, 酸素補充を要した患者とした。

◇治療レジメンと追跡の開始/終了

試験薬群は, ヒドロキシクロロキン600 mg/日を入院後48時間以内に開始した群, 対照群は, この2日以内にヒドロキシクロロキンの投与を開始しなかった群。

各患者について, 入院時に追跡を開始(ベースライン時, Day-0)し, 死亡, 退院, または入院後7日目 (Day-7)に達した時点で追跡を終了した。

◇アウトカム

主要複合アウトカムは, 組み入れから7日以内のICU入院および/または死亡, 副次アウトカムは, Day-7における死亡率(原因を問わない), および急性呼吸促迫症候群(ARDS)の発症とした。ヒドロキシクロロキンの投与開始前と, 投与後3~5日目に, ヒドロキシクロロキン投与患者すべてのQT

^A emulated trial

延長を評価した。

◇統計解析

傾向スコア (PS) モデルを用いて、可能な限り、比較2群の投与時の共変量で調整した。また、1) 重み付けをしない場合、2) 体重の外れ値5%分を除いた場合、3) 入院後48時間以降にヒドロキシクロロキンを開始した症例を除いた場合、に関し、感度分析を行い、結果の堅牢性を評価した。

◇結 果

◇患者の特性

181例のCOVID-19肺炎患者を研究に組み入れた。84例は入院後48時間以内にヒドロキシクロロキンを投与され(試験薬群)、97例は投与されなかった(対照群)。患者の年齢(中央値)は60歳、約7割は男性であった。COVID-19発症から入院までの期間(中央値)は7日であった。入院時の重症度は、意識障害以外、両群で同等であった。

◇有効性

7日以内にICU入院または死亡に至った患者は、IPTW^B解析により、試験薬群で20.5%、対照群で22.1%であった。7日以内に死亡した患者は、試験薬群で2.8%、対照群で4.6%であり、7日以内にARDSを発症した患者は試験薬群で27.7%、対照群で24.1%であった。いずれも感度分析の結果は、同様であった。

◇安全性

試験薬群の84例のうち、8例(9.5%)は投与開始後4日(中央値)で、ヒドロキシクロロキンの使用中止を要する心電図変化が生じた。

◇考 察

本研究では、その後のSARS-CoV-2 PCR検査結果を確認しなかったため、ウイルス量減少効果については結論を得ていない。本研究は死亡およびICU入院という頑健な臨床アウトカムを用いており、こちらの方が臨床的重要性はかなり高い。

本研究にはいくつか限界がある。まず、本研究は臨床試験の模倣であり、未測定 of 潜在的交絡因子のため結果にバイアスが生じた可能性がある。2番目に、PSモデルで4つの予後因子について両群間のバランスが取れなかった。3番目に、PSモデルに施設による影響を考慮しなかった。

◇結 論

結論として、ヒドロキシクロロキンは、入院後7日以内のICU入院もしくは死亡を有意に低減せず、

^B inverse probability of treatment weighting: 傾向スコアから推定される治療を受ける確率の逆数で重み付けする交絡因子の調整方法

COVID-19による低酸素血症性肺炎の入院患者でのARDS発症も有意に低減しなかった。

Vol.18 (2020) No.10 (05/14) L02

●米国退役軍人 COVID-19 入院患者でのヒドロキシクロロキン使用のアウトカム

Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19

Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al.

【medRxiv. April 23, 2020】-not peer reviewed

(抜粋・要約)

◇背 景

ヒドロキシクロロキンのCOVID-19患者への使用に関するデータは限られており、相反するデータもある。米FDAが緊急使用許可^Aを認めており、ヒドロキシクロロキンの治療薬のみならず予防薬としての使用も増えており、また、ヒドロキシクロロキンには無視できない毒性が伴うことから、現在治療を受けている患者での臨床アウトカムに関する知見が求められている。

◇方 法

◇研究デザイン, 対象患者

2020年3月9日から4月11日までに米国退役軍人保健局(VA)^Bのすべての医療センターに入院していたSARS-CoV-2感染症確定患者のデータを後ろ向きに解析し、ヒドロキシクロロキン単剤、およびアジスロマイシン併用の上乗せと臨床アウトカムとの関連を評価した。SARS-CoV-2検査陽性で入院した日を指標日(index date)とし、指標日より以前をベースライン期間、指標日以降、退院または死亡までを追跡期間とした。患者の組み入れ基準は、1) BMI, 2) バイタルサイン(体温、心拍数、血圧)、3) 退院区分に関する情報があること、とした。

◇アウトカム

主要アウトカムは、入院後の転帰(退院または死亡)、人工換気の必要性、副次アウトカムは、人工換気を要した患者における入院後の転帰とした。入院後の転帰は医療記録に記載された退院区分から、入院データはVAの入院患者データから入手した。患者は、COVID-19の標準的支持療法のみ(非HC)の群、ヒドロキシクロロキン治療を上乗せした(HC)群、およびヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン治療を上乗せした(HC+AZ)群の3群に分けた。人工換気との関連を調べるため、HCとAZの調剤の時期が人工換気の前か後かわかるようにした。

^A Emergency Use Authorization: EUA

^B United States Veterans Health Administration

◇統計解析

治療と主要アウトカムの関連について、患者の背景データおよび入院中の臨床データに関し、傾向スコアで調整した競合リスクハザード回帰を用いて解析した。死亡のアウトカム解析モデルでは退院を競合リスクとみなし、人工換気使用のアウトカム解析モデルでは、退院および人工換気使用前の死亡を競合リスクとみなした。これらのアウトカムのリスクを、部分分布ハザード回帰を用いて推定した。

◇結 果

◇患者特性

全米の退役軍人保健局医療センターに入院していたSARS-CoV-2感染症確定患者で、2020年4月11日時点で死亡または退院していた368人^cの患者を評価した。患者はすべて標準的な支持療法も受けていた。ベースライン時の人口統計学的特性、いくつかのバイタルサイン、臨床検査値、処方箋薬の使用、および併存症において、3群間で有意な差がみられた^d。

◇主要アウトカム

・全死亡

死亡した患者の割合は、HC群で27.8%、HC+AZ群で22.1%、非HC群で11.4%であった。非HC群に比べ、HC群は死亡(原因を問わない)のリスクが有意に高かった〔調整済みハザード比(HR) 2.61, $p=0.03$]が、HC+AZ群は有意な差はなかった(調整済みHR 1.14, $p=0.72$)。

・人工換気の使用

人工換気の使用は、HC群で13.3%、HC+AZ群で6.9%、非HC群で14.1%であった。人工換気を使用するリスクは、非HC群に比べ、HC群(調整済みHR 1.43, $p=0.48$)とHC+AZ群(調整済みHR 0.43, $p=0.09$)のいずれも、有意な差はなかった。

◇副次アウトカム

・人工換気を要する患者における死亡

人工換気使用後の死亡のリスクは、非HC群に比べ、HC群(調整済みHR 4.08, $p=0.10$)とHC+AZ群(調整済みHR 1.20, $p=0.82$)のいずれも、有意な差はなかった。

◇考 察

◇研究の限界

本研究は、後ろ向き解析であったことによる限界(治療が無作為化されていないなど)がいくつ

^c すべて男性。女性患者は例数が少なすぎた(17例)ため、解析に加えなかった。

^d 患者の重症度に対応するベースライン特性が3群間で異なっていたため、すべてのベースライン特性にもとづきHC使用とHC+AZ使用の傾向スコアを計算し、調整に用いた。

かある。併存症、使用薬、臨床的異常、臨床検査値の異常など、COVID-19に関連する多くの交絡因子について傾向スコアによる調整を行ったが、選択バイアスや残差交絡がある可能性は排除できない。また、今回の結果は女性や若年の入院患者、小児患者集団における結果は、反映されていない。さらに、コホートの患者の半数以上が黒人であったことが結果に影響している可能性がある。黒人層でCOVID-19関連入院が不均衡に高率であることが、米国全体で報告されている。

◇研究の長所

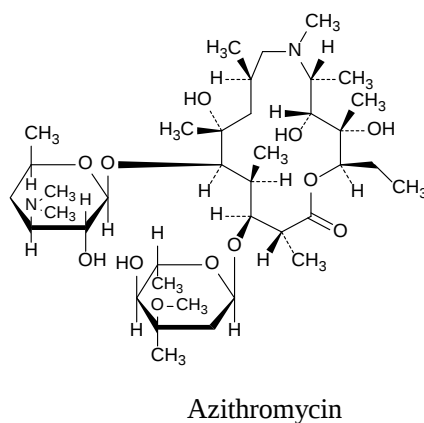
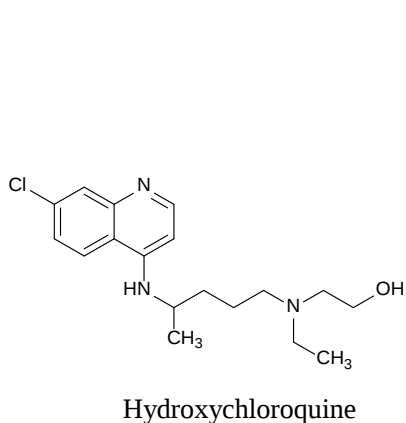
電子医療記録データを用いたため、厳密に特定した共変量とアウトカムを用いることができたことは長所である。

◇結 論

本研究で、ヒドロキシクロロキンの使用(HC 群, HC+AZ 群のいずれも)が、COVID-19 の入院患者での人工換気の使用リスクを低減するというエビデンスは見出されなかった。HC 群では全死亡率の上昇との関連が見出された。

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