国立医薬品食品衛生研究所（NIHS） 医薬安全科学部

NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.11（2020/06/01）

――― 新型コロナウイルス関連情報 ―――

目　次

レムデシビル

- COVID-19の成人重症患者でのレムデシビル：無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
  【Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569-1578】.....2

トシリズマブ

- COVID-19重症患者でのトシリズマブによる治療の有効性
  【Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 19;117(20):10970-10975】.....5

「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

レムデシビル

Vol.18（2020） No.11（05/27）L01

•COVID-19の成人重症患者でのレムデシビル：無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験

Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.

Wang Y, Zhang D, Du G, et al.

【Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569-1578】- peer reviewed（査読済み）

（抜粋・要約）

◇背 景

レムデシビルは，アデノシンアナログのプロドラッグであり，広域スペクトルの抗ウイルス活性をもつ。レムデシビルは一部の国でコンパッショネート・ユースとしてCOVID-19患者に用いられ，ベネフィットが報告されているが，COVID-19に対するレムデシビルの臨床的有効性はまだ確定していない。

◇方 法

◇試験デザイン

中国湖北省武漢市の10カ所の病院で，医師主導の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験を実施した。

◇患 者

適格基準は，RT-PCR検査によりSARS-CoV-2感染が確定し入院した成人（18歳以上）で，発症から試験登録まで12日以内であり，室内空気呼吸時の酸素飽和度が94%以下もしくはP_aO_2/F_IO_2[A]が300 mmHg以下[B]，および胸部画像所見で肺炎が確認された患者とした。

◇無作為割り付けと盲検化

適格患者を2：1の割合でレムデシビル群〔Day-1に200 mg，それ以降（Day-2～Day-10）は，100 mgを1日1回点滴静注〕とプラセボ群のいずれかに割り付けた。無作為化は，呼吸補助のレベルにより，1）酸素補充なし，または鼻カニューレもしくはマスクによる酸素補充，2）高流量酸素療法，非侵襲的人工換気，侵襲的人工換気，またはECMO[C]の使用，に層別化して行った。ロピナビル・リトナビル，インターフェロン，副腎皮質ステロイドの併用治療は許容した。

A 動脈血酸素分圧（P_aO_2）と吸入気酸素濃度（F_IO_2）の比（P/F 比）

B 急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の診断基準

C extracorporeal membrane oxygenation（体外式膜型人工肺）

◇アウトカム

主要評価項目は，無作為化から28日以内における臨床的改善までの期間とした。臨床的改善は，6段階の臨床的重症度スケール（1＝退院か退院相当～6＝死亡）で，患者の入院時から2段階の改善か，または病院からの生存退院のいずれか早い方と定義した。主解析はITT[D]集団で行い，安全性の解析は，割り付けられた治療を開始したすべての患者（per-protocol集団）を対象とした。

副次評価項目は，無作為割り付け後Day-7，-14，-28での6段階スケールそれぞれのカテゴリーの患者の割合，Day-28での全死因死亡率，侵襲的人工換気の使用割合，酸素療法期間，入院期間，および院内感染患者の割合とした。ウイルス学的評価項目は，ウイルスRNAが検出された患者の割合とウイルスRNA量（定量RT-PCRにより測定）とした。安全性アウトカムは，試験治療下で発現した有害事象，重篤有害事象，および試験薬の早期使用中止とした。

◇結　果

◇患者背景

2020年2月6日～3月12日に255人の患者をスクリーニングし，そのうち237人が適格基準を満たした。158人はレムデシビル投与群に，79人はプラセボ投与群に無作為に割り付けられた[E]。

患者の年齢中央値は65歳，性別は，レムデシビル群で男性56%，女性44%，プラセボ群で男性65%，女性35%であった。最も多かった併存疾患は高血圧で，次いで糖尿病，冠動脈心疾患であった。ベースライン時に18%がロピナビル-リトナビルを使用していた。多くの患者は，ベースライン時に，臨床状態に関する6段階スケールでカテゴリー3[F]であった。発症から治療開始までの期間の中央値は10日であった。

◇有効性の主要アウトカム

ITT集団において，臨床的改善までの期間はレムデシビル群と対照群で有意な差はなく〔レムデシビル群で中央値21日，対照群で23日，ハザード比（HR）1.23〕，per-protocol集団でもほぼ同じ結果であった（レムデシビル群で中央値21日，対照群で23日，HR 1.27）。

発症から10日以内にレムデシビルまたはプラセボを投与した患者に限った解析では，統計的に有意ではないが，ITT集団においてレムデシビル群は，プラセボ群より臨床的改善までの時間が数値的に短縮された（レムデシビル群で中央値18日，対照群で23日，HR 1.52）。

◇有効性の副次アウトカムとウイルス学的評価項目

Day-28での死亡率は2群でほぼ同じであった（レムデシビル群で14%，プラセボ群で13%が死亡，差は1.1%）。酸素療法期間，入院期間，無作為化から退院までの期間，無作為化から死亡までの期間，およびDay-7，Day-14，Day-28における6段階スケールでの分布について，2群間に有意差

[D] intention-to-treat

[E] 割り付け後にインフォームド・コンセントを撤回したプラセボ群の 1 人は ITT 集団から除外した。レムデシビル群のうち 3 人は割り付けられた治療を開始しなかったため，安全性解析には含めなかった。

[F] 酸素療法（高流量酸素療法や非侵襲性人工換気を要しない）を要する入院

はみられなかった。また，ウイルスRNA量の経日的低下やDay-28におけるウイルスRNA陰性の割合も，2群間で同様であった。

◇安全性

有害事象は，レムデシビル群155人中66%，プラセボ群78人中64%で報告された[G]。有害事象または重篤有害事象のため試験薬の使用中止に至った患者数は，レムデシビル群の方がプラセボ群より多く（それぞれ，12%，5%），そのうち7人（5%）は呼吸不全または急性呼吸窮迫症候群によるもので，すべてレムデシビル群であった。

◇考　察

武漢でアウトブレイクが沈静したため，3月12日以降に登録された患者はなく，プロトコルに規定された基準にもとづきデータ安全性・モニタリング委員会が，3月29日に試験を終了しデータ解析するよう勧告した。他のすべての前提条件が変わらなかったと仮定すると，実際に登録された患者数236人では統計的検出力は当初想定の80%から58%に低下した。

本試験の限界として，当初想定していた検出力が得られなかったこと，COVID-19発症からかなり経過した後に治療が開始されたこと，感染性ウイルスの量に関するデータやレムデシビルへの感受性低下ウイルスの出現に関するデータが欠けていることなどがある。

◇結　論

COVID-19の重症入院患者に対し，レムデシビルは統計的に有意な臨床的改善を示さなかった。しかしながら，早期に治療を開始した患者で臨床的改善までの期間を数値的に短縮した点については，より大規模な試験で確認する必要がある。

薬剤情報

◎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

[G] 最も多くみられた有害事象は，レムデシビル群で便秘，低アルブミン血症，低カリウム血症，貧血，血小板減少症，および総ビリルビン上昇であり，対照群では低アルブミン血症，便秘，貧血，低カリウム血症，AST 上昇，血中脂質上昇，および総ビリルビン上昇であった。

トシリズマブ

Vol.18（2020） No.11（06/01）L02

•COVID-19重症患者でのトシリズマブによる治療の有効性

Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab.

Xu X, Han M, Li T, et al.

【Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 19;117(20):10970-10975】-peer reviewed（査読済み）

（抜粋・要約）

◇背　景

COVID-19患者において，約3割の患者が急性呼吸窮迫症候群（ARDS）となり，うち1/5が死亡するとの報告がある。COVID-19患者では，IL-6などの種々の炎症性サイトカインの大量産生がみとめられ，いわゆるサイトカインストームにより，びまん性肺胞傷害の病態を示すとされている。トシリズマブは，組換えヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体であり，IL-6受容体に高い親和性で結合するため，IL-6と受容体との結合を阻害し，炎症反応を緩和すると期待される。

◇方　法

◇登録患者

中国安徽省の2カ所の病院で患者21例がトシリズマブによる治療を受けた。これらの患者はすべて，中国の「新型コロナウイルス診断・治療プロトコル（暫定第7版）」[A]で定義された重症または危篤の基準を満たしていた。咽頭ぬぐい液検体を採取し，RT-PCRにより確定診断を行った。重症の診断基準は，1）呼吸数≧30回/分，2）SpO_2≦93%（室内気吸入時）*1，3）PaO_2/F_IO_2≦300 mm Hg，のいずれか，危篤の診断基準は，1）人工換気を要する呼吸不全，2）ショック症状あり，3）ICU入院を要する他の臓器不全の併発，のいずれかを満たすこととした。細菌・真菌感染のある活動性肺結核の患者は除外した。

◇治療と追跡

すべての患者は「新型コロナウイルス診断・治療プロトコル（暫定第7版）」にもとづき以下の標準治療を受けた。

1) ロピナビル・リトナビル（200/50 mg錠を成人に2錠ずつ1日2回，投与期間は10日以下），IFN-α（500万Uまたはそれに相当する用量のエアロゾル吸入を成人に1日2回），およびリバビリン（1回500 mgを成人に1日2～3回点滴静注，IFNもしくはロピナビル・リトナビルとの併用を推奨，治療期間は10日間以下）
2) グルココルチコイド〔短期（3～5日）使用，メチルプレドニゾロンに換算して1日1～2 mg/kgを超えないこと，呼吸機能や画像所見の急激な悪化，炎症反応の過剰な活性化のみられる

[A] Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (7th Interim Edition)

患者に対して〕

3) その他の症状緩和療法や酸素療法

上記標準治療に上乗せして，患者にトシリズマブによる治療を行った。点滴静注で，初回用量は4～8 mg/kg，推奨用量は400 mgであり，最大で800 mgとした。12時間以内に発熱がみられた場合には，追加投与が行われ（同用量），累積投与量が2倍を超えないようにした。体温，酸素吸入濃度，酸素飽和度などの測定は治療前後に毎日，全血白血球数は複数回，CTスキャンは入院時とトシリズマブの投与開始から1週間後に測定した。

◇データ収集

臨床データは，アーカイブされコード化された情報（性別，年齢，併存疾患，疫学，臨床症状，末梢酸素飽和度など）を検索し，後ろ向きに解析した。

◇結　果

◇患者背景

被験者の平均年齢は56.8歳であった。21例のうち，85.7%が男性，14.3%が女性であった。81.0%は重症，19.0%は危篤と判断された。85.7%はトシリズマブの投与を1回受け，14.3%は12時間以内に発熱したため同用量をもう1回投与された。

◇患者のベースライン所見

・臨床症状

患者全体で，発熱が現れてから呼吸困難が生じるまでの平均日数は5.6日であった。20例は酸素療法を受け，そのうち45.0%は高流量酸素療法，35.0%は鼻カニューレ，5.0%は酸素マスク，5.0%は非侵襲性人工換気，10.0%は侵襲性人工換気を使用した。また，1例は酸素療法を拒否した。

・臨床検査およびCT画像検査の結果

トシリズマブ投与前のベースライン臨床検査では，C反応性タンパク（CRP）[B]レベルは測定した20例すべてで上昇しており，末梢血白血球数の異常，リンパ球割合の減少，好中球割合の増加はそれぞれ測定した患者の20%，85%，80%でみられていた。トシリズマブ投与前にIL-6発現レベルを測定したところ，全患者でIL-6の発現レベルが上昇していた。全患者で胸部CT画像に異常（斑状のすりガラス陰影や濃度の濃い浸潤影）がみられた。すりガラス陰影はトシリズマブの投与前の入院後7日以内の間に，全21例でサイズ，範囲，重症度が増大した。

[B] C-reactive protein

◇治療転帰

トシリズマブの治療1日目に全症例で体温が劇的に下がって平熱に戻り，その後も安定した。他の臨床症状（酸素飽和度など）も数日以内に著しく改善した。20例中15例で，トシリズマブ投与から5日以内に酸素補充量が低減し，このうち1例は酸素療法が不要となった。トシリズマブ投与後，リンパ球の割合とCRPレベルに大きな変化がみられた。末梢血中のリンパ球の割合は，治療後5日目に，52.6%で正常に戻った。CRPの異常高値は患者の84.2%で大幅に低下して正常化した。IL-6値は，トシリズマブによる治療後の短期間では大幅な低下はみられなかった。CTスキャンでは，治療後90.5%で肺病変の陰影吸収がみとめられた。危篤患者を含め，患者全員がトシリズマブ投与後平均15.1日で退院した。うち61.9%は治療後2週間以内に，6例は3週間以内に退院した。

重篤な有害反応はみとめられなかった。

◇考　察

本研究にはいくつか欠点がある。患者数が少ないこと，単群の観察研究であり，多くのバイアスが存在していた可能性があることなどである。エビデンスの強度を高める必要がある。

◇結　論

予備的データながら，トシリズマブは重症および危篤COVID-19患者で臨床転帰を速やかに改善したことから，死亡率低減に有効な治療法であることが示された。

参考情報

＊1：この診断基準（SpO_2≦93%）は，日本の「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第2版」（厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部）の重症度では「中等症II呼吸不全あり」に分類される。https://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf

薬剤情報

◎Tocilizumab［トシリズマブ（遺伝子組換え），Tocilizumab (Genetical Recombination)，ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体，抗リウマチ薬，免疫疾患治療薬］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