



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.13 (2020/06/25)

——— 新型コロナウイルス関連情報 ———

目 次

[回復期患者血漿](#)

- 重症急性呼吸窮迫症候群を伴うSARS-CoV-2感染症患者への回復期血漿による治療
【Chest. 2020 Mar 31】.....2

[ロピナビル・リトナビル](#)

- COVID-19入院患者治療におけるインターフェロンβ-1b, ロピナビル・リトナビル, およびリバビリンを用いた3剤併用オープンラベル無作為化第II相試験
【Lancet. 2020 May 30;395(10238):1695-1704】.....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

●回復期患者血漿

Vol.18(2020) No.13(06/17)L01

●重症急性呼吸窮迫症候群を伴う SARS-CoV-2 感染症患者への回復期血漿による治療

Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.

Zhang B, Liu S, Tan T, et al.

【Chest. 2020 Mar 31】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

これまでの報告から、回復期患者血漿による治療は、入院期間の短縮と死亡率低下をもたらす可能性があることが示されているが、SARS-CoV-2^A感染症の重症患者における回復期血漿の有効性については不明とされている。本稿では、SARS-CoV-2に感染し、支持療法と回復期血漿による治療を受けた重症患者4例の臨床経過を報告する。

◇症例の概要 (※原文は暦日表記であるが、本稿では入院日をDay-1として記載した)

◇症例1: 60歳代後半女性、高血圧の既往あり。

発熱と喀痰の症状発現後、PCR検査でSARS-CoV-2感染陽性と判定され入院し、胸部CT検査で肺炎像がみられ、抗ウイルス薬^Bと支持療法が開始された(Day-1)。Day-6に急性呼吸窮迫症候群(ARDS)と診断され、翌日ICUに転院し、侵襲的人工呼吸器の使用とともに、抗ウイルス薬^C、ヒトアルブミン、チモシン α 1^D、免疫グロブリン、抗菌薬等^Eの投与を開始した。Day-13に敗血症性ショックと肺出血を呈し、肺炎像の増悪もみられ、その後も肺炎が進行した。Day-19より、回復期血漿を3回に分けて、総量900 mLが輸血された。ウイルス量はDay-30に有意に低下し、Day-36ではさらなる減少がみとめられ、肺炎像も持続的に縮小した。Day-34には人工呼吸器から非侵襲的人工換気に切り替え、Day-40、42のPCR検査で陰性が確認され、Day-44に退院に至った。

◇症例2: 50歳代男性、慢性閉塞性肺疾患の既往あり。

悪心、食欲不振、喀痰を伴う咳が続き、発熱外来を受診後、PCR検査陽性にて入院(Day-1)。翌日の胸部CT検査で肺炎像がみとめられ、抗ウイルス薬^Bの投与が開始された。Day-4に、ARDSと診断され、酸素補充療法^Fが開始され、メチルプレドニゾロンのパルス療法を追加したが症状は

^A severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

^B アルビドール、ロピナビル・リトナビル、インターフェロン α -2b

^C ロピナビル・リトナビル、オセルタミビル、インターフェロン α -2b

^D INN名(国際一般名)は thymalfasin(サイマルファシン)。

^E 細菌およびアスペルギルスの感染のため、抗菌薬と抗真菌薬も追加した。

^F 非侵襲的人工換気と高流量鼻カニューレによる酸素療法を交互に実施。

改善せず、Day-5～12には間質性肺炎の両肺への進行がみとめられた。Day-12に回復期血漿 200 mLを輸血した結果、Day-13より呼吸器症状の改善がみられ、メチルプレドニゾロン以外の投薬をすべて中止した。Day-13～17にかけて、間質性肺炎の縮小もみとめられた。Day-16～18での3回のPCR検査で陰性が確認され、Day-19に退院に至った。

◇**症例3**: 70歳代男性、高血圧と慢性腎不全の既往あり。

乾性咳嗽の持続により、入院 (Day-1)。翌日、PCR検査で陽性が確認され、ARDSと診断された。高流量酸素療法を受けた後ICUに転院し、胸部X線検査で肺炎像が確認され、抗ウイルス薬による治療^Gを開始した。Day-4に呼吸器症状悪化のため侵襲的人工呼吸器の使用を開始した。Day-10に多臓器不全と診断され、持続的腎代替療法 (CRRT) を開始したが、Day-14に敗血症性ショックを起こし、肺炎像の増悪もみとめられ、V-V ECMO^Hの使用を開始したが、呼吸器症状は改善しなかった。Day-15～41にかけて、計2,400 mLの回復期血漿が8回に分けて輸血された。Day-20の時点では、肺出血、膀胱出血、胃腸出血がみられたが、Day-26の抗体検査において抗SARS-CoV-2 IgGが陽性となり、ウイルス量の低下が確認された。その後、肺炎像は縮小したが気胸がみとめられた。Day-44、45のPCR検査で陰性となり、血清IgMの低下もみとめられたため、Day-50に非隔離式ICUに移動し、基礎疾患および多臓器不全のための治療を継続した。

◇**症例4**: 30歳代女性、妊娠中 (妊娠35週)。

咽頭痛、および発熱と呼吸困難により入院 (Day-1) し、PCR検査で陽性が確認され、胸部CT検査で肺炎像もみとめられた。入院後、重症ARDS、多臓器不全、敗血症性ショックを発症し、侵襲的人工呼吸器使用下で帝王切開を受けたが、新生児は子宮内仮死により死亡した。翌日、SARS-CoV-2治療の指定病院に転院し、泡状痰および心機能低下に伴う左室拡張もみとめられ、侵襲的人工呼吸器の使用とCRRTが施行され、抗ウイルス薬および抗菌薬による治療も開始した。肺炎像の増悪がみられ、Day-6にV-V ECMOを開始した結果、呼吸器症状は大幅に改善し、肺炎像は部分的に縮小した。Day-19に、回復期血漿300 mLが輸血され、Day-27にはCRRTとECMOの装着は外され、Day-40には人工呼吸器を経鼻的酸素吸入に切り替えた。Day-35から3回にわたる抗SARS-CoV-2抗体検査では、IgMは陽性から弱陽性、陰性へと変化し、IgGは陽性を維持していた。胸部CT検査では、肺炎像がほぼ消失し、Day-40、43のPCR検査で陰性が確認され、Day-46に退院に至った。

◇考察と結論

本結果から、回復期血漿輸血は、ARDS、多臓器不全、敗血症等を伴う重症のSARS-CoV-2感染症患者に対して有効な治療法となり得ることが示された。また、本症例においては、回復期血漿

^G アルビドール、ロピナビル・リトナビル、オセルタミビル、リバビリン+インターフェロン α -2b

^H veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: 静脈から脱血し、膜型人工肺によるガス交換後に静脈から送血するタイプの体外式膜型人工肺 (ECMO)。

^I ロピナビル・リトナビル+リバビリン。グラム陽性菌が検出されたため、イミペネムとバンコマイシンも追加した。

輸血に伴う重篤な有害反応も観察されなかった。しかしながら、支持療法、試験的治療、および患者の免疫応答性の、生存に対する相対的な寄与については明らかとすることはできなかった。回復期血漿および/または支持療法が臨床的ベネフィットをもたらすかは未だ明らかではなく、SARS-CoV-2感染症患者に対する回復期血漿輸血の安全性・有効性については、適切にデザインされた臨床試験という観点からの検討が必要である。

●[ロピナビル・リトナビル](#)

Vol.18(2020) No.13(06/25)L02

●COVID-19 入院患者治療におけるインターフェロン β -1b, ロピナビル・リトナビル, およびリバビリンを用いた3剤併用オープンラベル無作為化第II相試験

[Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial](#)

Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al.

【Lancet. 2020 May 30;395(10238):1695-1704】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

ロピナビルおよび多くのインターフェロン、特にインターフェロン β は、SARS-CoVおよびMERS-CoVに対して*in vitro*でやや弱い抗ウイルス活性を示し、リバビリンと相乗的に使用することができる。ロピナビル・リトナビルまたはインターフェロン β -1bは、サルにおいてウイルス量低減、肺病理の改善効果が示されている。そこで、成人COVID-19入院患者を対象に、インターフェロン β -1b, ロピナビル・リトナビル, およびリバビリンを用いた3剤併用治療の有効性および安全性を評価した。

◇方法

◇研究デザインおよび患者

香港の6カ所の病院に入院した成人のCOVID-19患者を対象として、多施設共同前向きオープンラベル無作為化第II相試験を実施した。適格基準は、成人(18歳以上)、NEWS2^Aスコアが1以上、症状発現から登録(入院)までが14日以内、であった。

^A National Early Warning Score 2(早期警告スコア2):急性患者の重症度判定に使用される英国NHS制定のモニタリングスコア

◇無作為化とマスキング, 治療, モニタリング

患者は, 併用群〔ロピナビル(400 mg)・リトナビル(100 mg)およびリバビリン(400 mg)を1日2回^B, 14日間経口投与, ならびにインターフェロンβ-1b(800万IU)を1日おきに1~3日間^C皮下投与〕, または対照群〔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〕に2:1で無作為に割り付けられた。治療はオープンラベル(非盲検)とした。介入治療は, 入院後48時間以内に開始した。標準治療として, 酸素治療, 非侵襲的または侵襲的人工呼吸器, 体外式膜型人工肺(ECMO), 透析支援, および二次細菌感染に対する抗菌治療を行い, 酸素飽和度が低下した患者には, コルチコステロイドの全身投与を行った。患者の経過観察と心調律異常の早期検出のため, 胸部X線撮影と心電図計測をベースライン時, およびその後定期的に実施した。心臓の基礎疾患を有する患者には心モニタリングを実施した。全例について退院後30日間, 感染症クリニックで追跡調査した。

◇評価項目

主要評価項目は, 鼻咽頭スワブ検体においてSARS-CoV-2がRT-PCR判定で陰性化するまでの日数とした。

副次評価項目は, 症状消失(NEWS2スコア0の状態を24時間にわたって維持)までの日数, NEWS2およびSOFA^Dの日毎のスコア, 入院日数, および30日以内の死亡とした。ウイルス量的評価として, すべての臨床検体^EにおいてSARS-CoV-2がRT-PCR判定で陰性化するまでの日数, 最初の7日間の日毎のウイルス量変化, 等を測定した。安全性の評価項目は, 有害事象の出現頻度および持続期間とした。

◇結果

◇患者特性

2020年2月10日~3月20日に, 患者144名をスクリーニングし^F, うち127名を登録した。86例が併用群に, 41例が対照群に無作為に割り付けられた。患者の年齢中央値は52歳, 男性68名(54%), 女性59名(46%)であった。51例(40%)に基礎疾患があった。症状発現から入院までの日数(中央値)は5日であった。両群で, 年齢, 性別, ベースライン時の人口統計学的特徴は類似していた。

◇有効性

•主要評価項目

試験薬開始から鼻咽頭スワブ検体のウイルス陰性化までの日数については, 併用群(中央値

^B QTc延長や徐脈, ALTの上昇($\geq 3 \times \text{ULN}$)がみとめられた場合はロピナビル・リトナビルを1日1回に減量, ALT $> 6 \times \text{ULN}$ の場合, ロピナビル・リトナビル治療を中止した。ULN: 正常上限値

^C 症状発現から1~2日後に投与を開始した場合はインターフェロンβ-1bを3回投与, 3~4日後に開始した場合は2回投与, 5~6日後に開始した場合は1回投与。症状発現から7~14日後に登録し, 治療を開始した患者については, インターフェロンβ-1bの炎症促進作用を避けるため, 同薬の注射を行わなかった。

^D Sequential Organ Failure Assessment: 臓器障害の重症度を判定するためのスコア

^E 鼻咽頭スワブ, 後咽頭唾液, 咽頭スワブ, 便, および尿, など

^F スクリーニングを受けた患者数は, 同時期に香港で確認されたCOVID-19症例の80%であった。

7日, IQR[5~11])の方が対照群(中央値12日, IQR[8~15])よりも有意に短かった〔ハザード比(HR)4.37; $p=0.0010$ 〕。

•副次評価項目

症状消失までの日数は併用群の方が有意に短かった(NEWS2スコア0までの日数:併用群4日 vs対照群8日;HR 3.92; $p<0.0001$)。日毎のNEWS2スコアおよびSOFAスコアも同様に,併用群の方が,臨床的改善効果が有意に高かった。併用群の入院日数(中央値)は対照群と比較して短かった(併用群9.0日 vs対照群14.5日;HR 2.72, $p=0.016$)。

•ウイルス量

併用治療は,すべての検体Eを個別および総合的に評価した場合も,ウイルス陰性化までの日数の有意な短縮と関連していた。なお,尿検体はすべてウイルス陰性であった。

◇安全性

有害事象は悪心,下痢などであり,両群で発現率,持続時間に差はみとめられなかった。対照群の1例で肝障害により治療が中止された。試験中に死亡した患者はいなかった。

◇考察

本試験にはいくつか限界がある。オープンラベル試験であり,プラセボ群を設けなかったこと,症状発現からの日数にもとづきインターフェロン β -1b投与を行わなかったサブグループも併用群に含めたことから交絡が生じたこと,などである。

◇結論

早期の抗ウイルス薬3剤(インターフェロン β -1b+ロピナビル・リトナビル+リバビリン)併用治療は,軽症~中等度COVID-19患者の症状緩和,ウイルス陰性化までの日数の短縮,入院日数の短縮において,ロピナビル・リトナビル単独療法よりも安全かつ有効であった。

薬剤情報

◎Interferon beta-1b〔{インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)}, {Interferon Beta-1b (Genetical Recombination)}, 多発性硬化症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

※INNでは, interferon beta-1a とinterferon beta-1b はいずれもinterferon betaに含まれる(区別はない)

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

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

※国内での販売は,リトナビル(ritonavir)との合剤のみ。

◎Ribavirin〔リバビリン(JP),ヌクレオシドアナログ,抗ウイルス薬]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