



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.14 (2020/07/09)

——— 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

- COVID-19による入院患者でのヒドロキシクロロキン治療に関する観察研究
[N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418]2

● COVID-19患者における高血圧薬の影響

- レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)阻害薬の使用とCOVID-19による入院のリスク—症例集団研究
[Lancet. 2020 May 30;395(10238):1705-1714]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

[ヒドロキシクロロキン](#)

Vol.18(2020) No.14(07/02)L01

●COVID-19 による入院患者でのヒドロキシクロロキン治療に関する観察研究

[Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19](#)

Geleris J, Sun Y, Platt J, et al.

【N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

クロロキンとヒドロキシクロロキンは、マラリアやリウマチ性疾患の治療に広く用いられており、抗炎症作用と抗ウイルス作用を有することから、COVID-19の治療薬候補に挙げられている。米国FDAは、2020年3月30日に緊急時使用許可(EUA)^Aを発行し、臨床試験参加者以外のCOVID-19患者への両薬の使用を認めた。しかしながら、これまでのところ、COVID-19に対する両薬の有効性を示した頑健な臨床試験はない。今回、多数のCOVID-19患者の治療を行っているニューヨーク市の大規模医療センターで、ヒドロキシクロロキンの使用と呼吸不全との関連について調査した。

◇方法

◇研究実施施設、治療レジメン

2020年3月7日～4月8日に、NYP-CUIMC^Bに入院したSARS-CoV-2ウイルス陽性成人患者のうち継続して治療を受けた患者をコホートに組み入れ^C、2020年4月25日まで追跡を行った。NYP-CUIMCの診療ガイドランスでは、中等度～重度^Dの呼吸器疾患を呈するCOVID-19患者に対する治療選択肢として、ヒドロキシクロロキンを推奨していた。ヒドロキシクロロキンの推奨レジメンは、初回用量としてDay-1に600 mgを2回、維持用量として1日400 mgをその後4日間投与であった。ヒドロキシクロロキンに併用して、アジスロマイシンをDay-1に500 mg、維持用量として1日250 mgを4日間投与する選択肢も提案されていた。

◇データソース

NYP-CUIMCの臨床データウェアハウスからデータを取得した。得られたデータは、患者の人口統計学的詳細、医療保険加入状況、バイタルサイン、臨床検査結果、投薬データ、過去および現在の使用医薬品リスト、過去および現在受けている診断、臨床上的の特記事項、過去の入院におけ

^A Emergency Use Authorization

^B New York–Presbyterian Hospital(NYP)–Columbia University Irving Medical Center(CUIMC):マンハッタン北部にある四次救急医療機関。

^C 入院後24時間以内に、気管挿管を受けた、死亡した、または転院した患者は除外した。

^D 室内空気呼吸下での安静時酸素飽和度が94%未満、と定義。

る退院状況、および人工換気使用データなどであった。

◇ヒドロキシクロロキンの使用

研究ベースライン時点、または気管挿管もしくは死亡に至る前の追跡期間中にヒドロキシクロロキンの投与を受けていた患者を、ヒドロキシクロロキン使用患者と定義した。研究ベースラインは、救急科に到着してから24時間後と定義した。

◇主要エンドポイント

主要エンドポイントは、研究ベースライン時から気管挿管もしくは死亡までの日数とした。気管挿管後死亡した患者については、気管挿管した時点を主要エンドポイントの発生した日と定義した。

◇結 果

◇コホートの患者特性

入院し継続して治療を受けたCOVID-19患者1446例のうち、70例を除外し^c、残りの1376例を解析対象とした。追跡期間(中央値:22.5日)中に、811例(58.9%)がヒドロキシクロロキンの投与を受けた。45.8%の患者は救急科到着後24時間以内に、85.9%は48時間以内に治療を開始した。4月25日のデータ・カットオフ時点で、計232例が死亡し(66例は気管挿管後)、1025例は生存退院し、119例は入院中であった(うち24例は挿管なし)。

◇研究エンドポイント

1376例のうち、346例(25.1%)が呼吸不全(主要エンドポイント)を発現した。即ち、180例は気管挿管を受け(うち66例はその後死亡)、また166例は挿管せず死亡した。未調整解析では、ヒドロキシクロロキン使用患者は、非使用患者に比べ、主要エンドポイントのイベント発生との高い関連がみられた(ハザード比 2.37)が、傾向スコアにもとづく調整後の多変量解析では、ヒドロキシクロロキンの使用と複合主要エンドポイントとの間に有意な関連はみられなかった(ハザード比 1.04)。アジスロマイシンの使用と複合エンドポイントとの間にも、有意な関連はみられなかった(ハザード比 1.03)。

◇考 察

今回の解析では、交絡する可能性のある因子(年齢、人種・民族、BMI、糖尿病、腎臓の基礎疾患、慢性肺疾患、高血圧、ベースライン時のバイタルサイン、 $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 、疾患重症度の炎症マーカーなど)について広範な調整を行ったが、未測定残渣交絡の可能性はある。別の限界として、共変量のデータが一部(喫煙や併存疾患など)欠失していたこと、電子医療記録が不正確であった可能性があること、単一施設での研究デザインのため、今回の結果を一般化できないことなどがある。

NYP-CUIMCの診療ガイドランスは、COVID-19患者へのヒドロキシクロロキン治療の推奨を削除

し改訂された^E。本結果は現時点で、ヒドロキシクロロキンの有効性を検討する無作為化臨床試験以外でのヒドロキシクロロキンの使用を支持しない。

◇結 論

COVID-19入院患者を対象とした観察研究で、ヒドロキシクロロキンの使用は、気管挿管または死亡から成る複合エンドポイント発生リスクの低減または上昇のいずれにも有意な関連はみられなかった。

薬剤情報

◎Hydroxychloroquine〔ヒドロキシクロロキン硫酸塩, Hydroxychloroquine Sulfate, 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

^E アジスロマイシンの推奨は2020年4月12日に削除され、ヒドロキシクロロキンの推奨は2020年4月29日に削除された。

●COVID-19患者における高血圧薬の影響

Vol.18 (2020) No.14 (07/09) L02

●レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 阻害薬の使用と COVID-19 による入院のリスク—症例集団研究

[Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study](#)

de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al.

【Lancet. 2020 May 30;395(10238):1705-1714】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2は、そのスパイクタンパク質の受容体としてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 2 を利用し細胞内に侵入する。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 阻害薬^Aは、ACE2 の発現を上昇させることが動物実験で報告され、また、COVID-19重症患者は心血管疾患の有病率が高いことが知られている。これらの事実から、RAAS阻害薬の使用がCOVID-19の感染および重症化を促進する可能性が懸念されている。しかしながら、現在のところ疫学的なエビデンスは乏しく、専門家や規制当局は、信頼性のあるエビデンスが得られるまではRAAS阻害薬の使用を中止しないよう勧告している。

◇方法

◇研究デザインと参加者

本研究では、症例集団研究^Bのデザインを用い、スペイン・マドリード市内7カ所の病院の入院患者 (症例) のデータと、同地域のプライマリヘルスケアのデータベースから無作為に抽出した患者 (対照) のデータを使用した。症例は、2020年3月1～24日にCOVID-19が確定した18歳以上の入院患者^Cとし、疾患情報は各病院の医療情報記録より収集し、入院以前 (前月まで) の処方薬および併存疾患情報はHORUS^Dより収集した。症例は、計画したサンプルサイズに達するまで、入院日の順に連続して組み入れた。対照は、BIFAPデータベース^E (2018年^F) より、年齢、性別、地域 (マドリード)、入院日 (月および日、index dateと定義) について、1症例あたり10人を無作為にマッチングして抽出し、症例と同様にindex dateの前月までの併存疾患および処方薬に関する情報をデータベースから収集した。

^A RAAS 阻害薬には、ACE 阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬、レニン阻害薬が含まれる (単剤、他の医薬品との併用を含む)

^B case-population study

^C PCR 検査による診断確定

^D マドリードにおける NHS (National Health System) のプライマリヘルスケアデータへのアクセスプラットフォーム

^E Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria: スペインのプライマリヘルスケアのデータベース。NHS から自動抽出したデータ。

^F 入手可能な最新年度のもの

◇主要アウトカム

主要アウトカムは、COVID-19による入院とした。主解析では、COVID-19による入院とRAAS阻害薬の使用との関連を、他の降圧薬の使用^Gをレファレンスとして、条件付きロジスティック回帰分析により、年齢、性別、併存疾患、および心血管疾患のリスク因子で調整したオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。また、RAAS阻害薬の使用とCOVID-19の重症化(入院後の死亡またはICUへの転院)との関係、ならびに年齢、併存疾患、高血圧、糖尿病および心血管疾患リスクによる影響についても解析した。

◇結 果

◇患者の特性

症例1139例に対して対照11390例のデータを収集した。症例は、444例(39.0%)が女性で、年齢の中央値は約70歳であった。性別および年齢はマッチングされているが、心血管系基礎疾患(OR 1.98)および心血管疾患のリスク因子(OR 1.46)を有する患者の割合は、症例では対照に比べ有意に高かった。

◇RAAS阻害薬の使用とCOVID-19による入院のリスクとの関連について

RAAS阻害薬以外の降圧薬の使用^Gをレファレンスとした場合、RAAS阻害薬の使用とCOVID-19による入院のリスク上昇との関連はみられなかった(調整済みOR, 0.94)。ACE阻害薬またはARBについても、他の降圧薬との比較において、入院リスクの有意な上昇はみられず、これらを単剤で使用した場合も他の薬剤と併用した場合も同様の結果であった。

性別、年齢、および高血圧症や心血管疾患のリスク因子は、RAAS阻害薬の使用とCOVID-19による入院との間の調整済みORに影響しなかったが、RAAS阻害薬を使用している糖尿病患者では、COVID-19による入院のリスクが他の降圧薬に比べ有意に低下していた(調整済みOR 0.53, $p=0.004$)。また、COVID-19の重症度(入院後の死亡またはICUへの転院の有無)で層別した解析においても、いずれの層もRAAS阻害薬の使用とCOVID-19による入院との調整済みORは、主解析と同様の傾向であった。

さらに感度分析として、対照のRAAS阻害薬の使用について、経年の傾向を基に2020年推定値で補正した解析においても、主解析と同様の結果であった。

◇考 察

本研究にはいくつかの限界がある。症例と対照の情報を異なるデータソースから抽出した点、症例が2020年3月時点で記録されたのに対し、対照は2018年3月の記録にもとづいた点、喫煙その他の生活習慣(運動、食事、およびアルコール摂取など)に関するデータが収集されていない点、

^G 他の降圧薬には、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬が含まれる(単剤、RAAS 阻害薬以外の他の医薬品との併用を含む)。

薬剤については、処方情報を利用したため服薬アドヒアランスの保証はない点（本稿で医薬品使用という語を用いている場合、医薬品処方を意味する）、患者の入院中の臨床情報や検査値の情報を収集していない点、入院後の治療に関する情報を収集していない点、用量効果について分析していない点、他の観察研究と同様、未測定の交絡因子による残渣交絡を除外できない点などである。

◇結 論

症例集団研究デザインを用いて、年齢、性別、併存疾患、および心血管疾患のリスク因子で調整した解析において、COVID-19による入院のリスクに関して、重症例を含め、RAAS阻害薬使用と他の降圧薬の使用との間で差はみられなかった。このことは、COVID-19重症化を防ぐことを目的として、同薬を中止すべきではないとの見解を支持する。さらに他のデータソース、研究デザインを用いた検証が必要である。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子