



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.17 (2020/08/31)

新型コロナウイルス関連情報

目次

●SARS-CoV-2抗体関連

- COVID-19に関する血清学的検査の診断精度—システムティックレビューおよびメタアナリシス
〔BMJ. 2020 Jul 1;370:m2516〕2

●トシリズマブ

- 人工呼吸器を要するCOVID-19患者に対するトシリズマブ治療
〔Clin Infect Dis. 2020 Jul 11;ciaa954〕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>

↑ COVID-19 治療薬候補ごとの情報をまとめた特設サイトはこちら

新型コロナウイルス関連文献情報

●SARS-CoV-2抗体関連

Vol.18(2020) No.17(08/17)L01

●COVID-19に関する血清学的検査の診断精度—システマティックレビューおよびメタアナリシス

[Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis](#)

Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, et al.

【BMJ. 2020 Jul 1;370:m2516】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景・目的

COVID-19管理のためには正確で迅速な診断法が不可欠である。RT-PCRがCOVID-19診断の参照標準として広く使用されているが、急性期診断におけるRT-PCRの補完として、SARS-CoV-2特異的抗体を検出する血清学的検査に関心が寄せられている。そこで、COVID-19血清学的検査についての診断精度を比較検討することを目的として、システマティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。

◇方 法

◇データソース

2020年1月1日～4月30日に発表された論文について、Medlineを用い、COVID-19(またはSARS-CoV-2)と血清学的検査を表す主題見出し/副見出しとテキストワードを組み合わせで検索した。査読前(プレプリント)論文も同様に検索した。言語の制限は設けなかった。

◇適格基準およびデータ解析

ウイルス培養またはRT-PCRを参照標準とし、少なくとも1種類のCOVID-19血清学的検査の感度^Aもしくは特異度^Bまたはその両方を報告している研究(無作為化試験、コホート研究、または症例対照研究)を適格とした。参加者またはサンプルが5例未満の研究等は除外した^C。バイアスリスクは、QUADAS-2^Dを用いて評価した。2変量ランダム効果モデルを用いたメタアナリシスにより、統合された感度および特異度を推定した。

^A sensitivity: COVID-19 確定患者における陽性の割合

^B specificity: COVID-19 発生以前の検体、または COVID-19 感染リスクの低い検体における陰性の割合

^C 総説、論説、症例報告、モデリングや経済学的研究、検出感度のみを報告した研究も除外した。

^D quality assessment of diagnostic accuracy studies 2 (診断精度研究のバイアスリスク評価ツール)

◇アウトカム指標

主要アウトカムは、血清学的検査の種類(ELISA^E, LFIA^F, またはCLIA^G)と免疫グロブリンクラス(IgG, IgM, または両方)で層別した、統合的な感度および特異度とした。副次アウトカムは、研究または参加者の特性(発症からの日数など)によって定義されたサブグループ内で層別した感度および特異度とした。

◇結果

◇メタアナリシスに組み入れた血清学的検査関連研究とその特徴

5,016の発表論文^Hを特定し、そのうち40研究^Iが適格基準を満たした。バイアスリスク評価を49件(評価した集団および検査法につき1件とカウント)について実施したところ、そのうちの98%で患者選択バイアスリスクが高く、パフォーマンスまたは解釈については73%でバイアスリスクが高いかまたは不明であった。外来患者が含まれていた研究はわずか10%であった。ポイントオブケア検査^Jに使用され得るLFIAの評価を行っていた17研究のうち、実際にポイントオブケア検査を評価していた研究は2報のみであった。

◇診断精度(感度, 特異度, 異質性)に関する統合解析

各検査法について、統合された感度および特異度と、測定した免疫グロブリンクラスとの関連は示されなかった。

• 感度

IgGまたはIgMの測定に関する統合された感度は、ELISAでは84.3%、LFIAでは66.0%、CLIAでは97.8%であった。全解析において、統合された感度はポイントオブケア検査に使用され得るLFIAで低かった。LFIAについては、市販のキット(65.0%)は自家製のアッセイ(88.2%)に比べ、統合された感度が低かった。

• 特異度

統合された特異度は96.6%~99.7%の範囲であった。特異度の推定に用いたサンプルのうち、83%はCOVID-19発症以前に検査された集団由来か、またはCOVID-19感染疑いのないものであった。

^E enzyme linked immunosorbent assay (酵素免疫測定法)

^F lateral flow immunoassay (側方流動免疫測定法): イムノクロマトグラフィーの原理を利用し、ラテラルフローデバイスを用いる迅速簡易検出法。目視判定による定性分析が可能。

^G chemiluminescent immunoassay (化学発光免疫測定法)

^H データベース検索から 5,014 件(重複を除くと 4,969 件), フルテキスト論文の手動検索から 2 件。

^I 40 研究の内訳は, 中国 28 (70%), イタリア 3, 米国 3, デンマーク, スペイン, スウェーデン, 日本, 英国, ドイツが各 1 であった。このうち 50% (20/40) が査読前論文であった。

^J point-of-care test (即座検査): 被検者の傍ら(外来・ベッドサイド)で医療従事者が行う迅速簡易検査。

- 異質性

研究間の異質性は、すべての解析でみられた。感度は、発症から少なくとも3週間後（範囲：69.9%～98.9%）の方が、1週間以内（範囲：13.4%～50.3%）に比べ、高かった。

◇考察

◇本システマティックレビューの限界

本研究の限界として最も重要なことは、異なる研究集団間で統合された推定値を比較したことである。したがって、感度や特異度の違いを説明する交絡（研究間でサンプリングのタイミングが異なる、など）が存在する可能性がある。また、共変量の報告が少なかったことから、多くの研究が除外されることになるためメタ回帰を行わなかったこと、Embaseを検索しなかったため、発表論文をいくつか見逃した可能性があることなどの限界がある。

◇結論

本システマティックレビューとメタアナリシスにより、COVID-19血清学的検査の診断精度に関するこれまでのエビデンスは、バイアスリスクが高く、異質性があり、ポイントオブケア検査と外来患者集団へ一般化できる可能性が低いことがわかった。COVID-19の血清学的検査の診断精度を評価するためには、より質の高い臨床研究が緊急に求められる。現時点で入手可能なエビデンスは、既存のポイントオブケアの血清学的検査を引き続き使用するための根拠を示していない。

トシリズマブ

Vol.18(2020) No.17(08/27)L02

●人工呼吸器を要する COVID-19 患者に対するトシリズマブ治療

Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19

Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al.

【Clin Infect Dis. 2020 Jul 11:ciaa954】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19患者では、約20%にも及ぶ症例が重症化し、酸素補充療法が必要となる。さらには、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、多臓器不全をきたし、死亡に至る可能性がある。過剰な炎症反応が症状悪化の一因と考えられ、血中CRP、フェリチン、D-ダイマー^Aや、IL-6を含む種々の炎症性サイトカインの上昇がみとめられる。このプロファイルは、キメラ抗原受容体(CAR)発現T細胞療法(CAR-T細胞療法)に伴うサイトカイン放出症候群(CRS)の症状と類似している。米国ではCAR-T細胞療法による重篤なCRSに対し、IL-6受容体拮抗薬のトシリズマブの使用が承認されている^B。本研究では、進行性の重症COVID-19に対するトシリズマブの有効性と安全性を評価するため、比較対照のある観察研究を行った。

◇方法

◇研究対象患者

本観察研究では、データソースとして、SARS-CoV-2感染者の臨床特性評価を目的として設立したCOVID-19 Rapid Response Registry^Cを用いた。2020年3月9日～4月20日に重症COVID-19肺炎でミシガン大学医学部病院に入院し、RT-PCRによるSARS-CoV-2検査が陽性で、かつ、侵襲的人工呼吸器の装着を要した患者を対象とし、2020年5月19日まで追跡した。16歳未満、COVID-19以外の理由で人工呼吸器を挿管、またはIL-6阻害薬サリルマブの無作為化比較試験に参加した患者は除外した。

◇トシリズマブ治療

研究期間中は、サリルマブの臨床試験への登録が優先されたため、同試験への登録基準を満たさない患者に対してトシリズマブの使用が検討され、急速な呼吸機能低下ならびに過剰な炎症反応を呈する症例での使用が推奨された。トシリズマブの標準用量は8 mg/kg(最大800 mg)×1回

^A D-ダイマーは、フィブリン血栓の分解によって生じる。Dダイマー値の上昇は、血液凝固系の亢進とそれに伴う線溶系の亢進を反映し、重篤な感染による炎症時にも上昇がみられる。

^B 本邦においても、トシリズマブは「腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群」の適応がある。

^C COVID-19患者の院内レジストリ。International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium(国際重症急性呼吸器感染症および新興感染症コンソーシアム)による臨床特性評価プロトコルの主要項目を含む。

投与であった。

◇評価項目および統計解析

主要評価項目は人工呼吸器挿管後の生存率とし、副次評価項目は、Day-28時点における血流感染症および肺炎を含む疾患重症度(6段階の順序尺度^D)の改善とし、トシズマブ非治療(対照群)と比較した。生存率の解析はCox比例ハザードモデルを用い、疾患重症度は比例オッズモデルにて評価した。また、多変量解析では逆確率重み付け法(IPTW)による調整を実施した。

◇結果

◇患者コホートの特徴

本研究には154例が組み入れられ、トシズマブ治療患者78例、トシズマブによる治療を受けなかった患者(対照群)が76例であり、追跡期間の中央値は47日であった。ベースライン特性は両群で概ね類似していたが、トシズマブ治療患者の方が若く(平均年齢:55歳 vs. 60歳)、慢性肺疾患(10% vs. 28%)または慢性腎疾患(35% vs. 49%)の罹患率が低く、人工呼吸器挿管時のD-ダイマー値(中央値:2.4 mg/dL vs. 6.5 mg/dL)、および P_aO_2/F_iO_2 比(155 vs. 198)は低かった。

◇主要評価項目(生存率)

トシズマブ治療群の生存率は対照群に比べ有意に高く($p=0.0189$)、トシズマブは死亡リスクを45%低下させることが示された(IPTW調整後のハザード比:0.55)。さらに種々の条件で層別化した分析においても同様の結果であった。

◇重複感染^E

トシズマブ治療群は、対照群と比較して重複感染の発症割合が2倍(54% vs. 26%; $p<0.001$)高かったが、重複感染の起因为菌は両群で類似しており、細菌性肺炎では、黄色ブドウ球菌が約50%を占めていた。なお、トシズマブ治療群の重複感染のある患者とない患者との間でDay-28における死亡率に有意差はなかった(22% vs. 15%; $p=0.42$)。

◇副次評価項目(感染症を含む疾患重症度尺度の改善)

トシズマブ治療は、重複感染症を含む症状改善(6段階尺度の1段階の改善)に有効であることが示された(IPTW調整後のオッズ比:0.58)。研究期間中にトシズマブによる治療を受けた患者の56%が生存退院したのに対し、対照群では40%であった。

^D (1)生存退院, (2)重複感染なしの入院・人工呼吸器非使用, (3)重複感染ありの入院・人工呼吸器非使用, (4)重複感染なしの入院・人工呼吸器使用, (5)重複感染ありの入院・人工呼吸器使用, (6)死亡。

^E 研究組み入れ後に発生した感染症とした。治療群では、トシズマブ投与後に発生した感染症のみを考慮した。

◇考 察

◇本研究の長所と限界

本研究は国際的な臨床特性評価プロトコルに準拠したデータ項目を有するレジストリを用いて、対照群を設定し、トシリズマブの有効性及び安全性に関する評価を行った初めての研究であり、各種の多変量解析モデルにおいても有効性に関して一貫した結果が示された。なお、限界点として、本研究は観察研究であることから、さらに無作為化比較試験におけるベネフィットの検証ならびにリスクの定量化の検討が必要である。また、発病後早期にトシリズマブを使用した場合の効果、最適な投与量、投与回数などの検討も必要である。

◇結 論

トシリズマブは、人工呼吸器使用を要するCOVID-19患者に対して、重複感染の発生率が高かったものの、トシリズマブ非使用例と比較し、生存率の改善に効果的であることが示唆された。

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
- ◎Sarilumab〔サリルマブ(遺伝子組換え), Sarilumab (Genetical Recombination), ヒト型抗ヒト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