



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.04 (2021/03/11)

新型コロナウイルス関連情報

目次

●レムデシビル

- COVID-19治療薬としてのレムデシビル:無作為化比較試験のシステマティックレビューとメタアナリシス[Contemp Clin Trials. 2021 Feb;101:106272]2
- COVID-19治療のためのレムデシビル;最新のシステマティックレビューとメタアナリシス [Eur J Pharmacol. 2021 Feb 4;897:173926]3
- 重要な更新情報:COVID-19成人患者へのレムデシビル治療:米国内科学会の診療ガイドラインのためのリビング(最新)システマティックレビュー[Ann Intern Med. 2021 Feb 9:M20-8148]4
- コロナウイルスCOVID-19の治療のためのレムデシビル:無作為化比較試験のメタアナリシス [J Glob Antimicrob Resist. 2021 Mar;24:81-82]5
- COVID-19の治療のためのレムデシビルと全身性コルチコステロイド:ベイズ法による再解析 [Int J Infect Dis. 2021 Mar;104:671-676]6

●バリシチニブ

- COVID-19の成人入院患者でのバリシチニブ+レムデシビル併用療法 [N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807]7

<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

「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。

新型コロナウイルス関連文献情報

[レムデシビル](#)

Vol.19(2021) No.04(03/11)L01

●COVID-19 治療薬としてのレムデシビル:無作為化比較試験のシステマティックレビューとメタアナリシス

[Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials](#)

Al-Abdouh A, Bizanti A, Barbarawi M, et al.

【Contemp Clin Trials. 2021 Feb;101:106272】- peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇方法

PubMed, EMBASE, Cochrane library, ClinicalTrials.gov のデータベースを検索し(2020年1月1日～11月5日)COVID-19に対するレムデシビルの有効性及び安全性を対照/プラセボと比較した無作為化比較試験(RCT)を組み入れた。2名の独立した試験責任医師がデータを抽出し、エビデンスの質を評価し、エビデンスの確実性を評価した。

◇結果

計4つのRCT(COVID-19患者7334人)を組み入れた。無作為化から28～29日後の追跡調査では、確実性が非常に低いエビデンスとして、レムデシビルの使用は、対照群(プラセボおよび/または標準治療)と比較して、臨床的改善までの日数を有意に短縮しないことが示された[標準化平均差 -0.80 日;信頼区間(CI) $[-2.12\sim0.53]$]。しかし、確実性が中程度のエビデンスとして、レムデシビルの使用は対照群と比較して、回復した患者の割合[リスク差(RD) 0.07 ; $[0.05\sim0.08]$]および退院した患者の割合(RD 0.07 ; $[0.03\sim0.11]$)が高く、重篤な有害事象の発現率(RD -0.05 ; $[-0.10\sim-0.01]$)が低いことが示された。確実性が中程度および非常に低いエビデンスとして、28～29日目の追跡調査時の死亡(RD -0.01 ; $[-0.03\sim0.01]$)および有害事象の発生(RD 0.01 ; $[-0.17\sim0.19]$)には、両群間で有意差のないことが示された。

◇結論

レムデシビル使用患者は回復を示す割合が高く、退院率の高さと関連していたが、臨床的改善までの平均日数や死亡率の有意な減少との関連は示されなかった。

Vol.19(2021) No.04(03/11)L02

●COVID-19 治療のためのレムデシビル;最新のシステマティックレビューとメタアナリシス

[Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis](#)

Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, et al.

【Eur J Pharmacol. 2021 Feb 4;897:173926】- peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックは、世界的な健康危機になっている。先頃 FDA が COVID-19 治療薬としてレムデシビルを承認し、レムデシビルが初めて正式承認を受けた治療薬となったことから、COVID-19 患者におけるレムデシビル投与の有効性と安全性を評価するためにシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。

◇方法

システマティックな文献検索は、MEDLINE, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Science Direct, Cochrane Library, medRxiv, bioRxiv を介し、開始から 2020 年 12 月 22 日まで行った。5 報の無作為化比較試験 (RCT) と 5 報の非無作為化介入試験 (NRSI) をメタアナリシスに組み入れた。

◇結果

レムデシビル投与は、28 日での回復 [RR 1.09; 95%信頼区間 (CI) [1.04~1.15]], 1~14 日目までの低流量酸素補充 (RR 2.88; 95%CI [1.80~4.60]), およびフォローアップ期間の 14~28 日目までの侵襲的人工呼吸または体外式膜型人工肺 (RR 5.34; 95%CI [2.37~12.05]) の必要性において、有意な改善に関連していることが示された。重篤有害反応 (ADR) の発現リスクは、レムデシビル群の方が比較/対照群よりも有意に低かった (RR 0.75; 95%CI [0.63~0.90])。臨床的改善までの日数 (統合した中央値) の差は 2.99 (95%CI [2.71~3.28]) であったが、感度解析でも有意ではなかった。レムデシビル 5 日間コースと 10 日間コースの臨床成績の比較により、5 日間のレジメンは、10 日間レジメンに比べ、重篤有害事象が少なく、かつ同程度のベネフィットをもたらす可能性があることが明らかになった。本メタアナリシスは、COVID-19 患者でのレムデシビル使用に関する科学的エビデンスについて、最新の評価を行ったものである。さらに正確な結果を得るには、適切にデザインされた十分な RCT の実施が必要である。

Vol.19 (2021) No.04 (03/11) L03

- 重要な更新情報: COVID-19 成人患者へのレムデシビル治療: 米国内科学会の診療ガイドラインのためのリビング (最新の) システマティックレビューおよびメタアナリシス

[Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points](#)

Kaka AS, MacDonald R, Creer N, et al.

[Ann Intern Med. 2021 Feb 9;M20-8148]- peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇方法

◇データソース, 試験の選択, データ抽出

2020年1月1日～12月7日の複数のソースを選択した。英語で報告されたレムデシビルによるCOVID-19治療に関する無作為化比較試験 (RCT) を選択した。新たなエビデンスは、最新のレビュー法を用いて組み入れた。1人のレビューヤーがデータを要約し、別のレビューヤーがデータを検証した。The Cochrane Risk of Bias ToolおよびGRADE^A法を用いた。

◇データ統合

本アップデートには5報のRCTが組み入れられており、新たな1報の大規模RCTからのデータと以前実施された1報のRCTの最終結果が含まれている。対照と比較して、レムデシビルの10日間投与コースは、おそらく死亡率をほとんど、あるいはまったく低下させない [リスク比 (RR) 0.93; 95%信頼区間 (CI) [0.82～1.06]; RCT 4報] が、人工呼吸を受ける患者の割合をわずかに低下させる可能性がある (RR 0.71; CI [0.56～0.90]; RCT 3報)。レムデシビルは、おそらく回復患者の割合を中程度上昇させ、重篤な有害事象を中程度減少させ、回復までの日数を大幅に短縮する可能性がある。入院期間や入院継続となった患者の割合に対する影響は試験によりまちまちである。ベースラインで人工呼吸を必要としなかった患者の5日間投与コースでは、10日間投与コースと比較して、死亡率、人工呼吸の必要性、重篤な有害が減少するとともに、回復または臨床的に改善した患者の割合を増加させる可能性がある。

◇限界

疾患重症度の定義とアウトカムが異なるため、試験結果を統合することは困難である。

◇結論

COVID-19で入院中の成人患者では、レムデシビルはおそらく死亡率の低下をほとんどまたはまったくもたらさないが、回復率を改善し、重篤有害事象を減らし、人工呼吸を受ける割合をわずかに減らす可能性がある。人工呼吸を受けていない患者では、5日間投与コースでは、10日間投与コースよりもベネフィットが大きく、有害事象が少なく、薬剤コストも下がる可能性がある。

^A Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

Vol.19(2021) No.04(03/11)L04

●新型コロナウイルス COVID-19 の治療のためのレムデシビル:無作為化比較試験のメタアナリシス

[Remdesivir for the treatment of coronavirus COVID-19: a meta-analysis of randomised controlled trials](#)

Enoki Y, Igarashi Y, Watabe Y, et al.

【J Glob Antimicrob Resist. 2021 Mar;24:81-82】- peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇方 法

データベース検索の結果、19報の重複論文を除いてスクリーニングの対象となる9414件の論文が得られた。このうち、組み入れ基準を満たさなかった9408件を除いて、6件をさらに詳細に検討した。最終的に、Beigelら、Spinnerら、およびWangらによる試験3報をメタアナリシスに組み入れた。計1879人の患者(レムデシビル投与患者1080人)が本解析に含まれた。

◇結 果

この3報はすべて無作為化比較試験(RCT)であったが、Spinnerらの試験は盲検化されておらず、盲検化に関わるリスクが認められた。BeigelらおよびWangらの試験では、レムデシビルは初日に200 mg/日、その後100 mg/日を2~10日間投与されていたが、Spinnerらの試験では、レムデシビルは初日に200 mg/日、その後100 mg/日を2~5日または2~10日間投与されていた。レムデシビル群の臨床的改善は、プラセボ群に比べ有意に高かった[率比(RR) 1.16;95%信頼区間(CI) [1.07~1.25]]。3つの試験で報告された死亡率は異なっていた。Beigelらは15日死亡率、Spinnerらは11日死亡率、Wangらは28日死亡率を報告した。レムデシビルは死亡率を低減する割合が高かったが、有意ではなかった。全有害事象と全重篤有害事象をレムデシビル群とプラセボ群で比較したところ、レムデシビル群では、プラセボ群と比較して重篤有害事象が有意に減少した[RR 0.74; 95%CI[0.62~0.90]]が、全有害事象については有意な減少はみられなかった。

◇結 論

COVID-19治療に対するレムデシビルの有効性と安全性のメタアナリシスを実施し、レムデシビルがCOVID-19の臨床症状を改善することを明らかにした。ただし、全有害事象については有意な改善はみられなかった。レムデシビルは、現時点でCOVID-19に利用できる薬やワクチンがないため、有望な治療薬として提案されている。しかし、COVID-19の危機と戦うためには、他の治療薬や併用療法に関するさらなるエビデンス、および新薬とワクチンの開発が必要である。

Vol.19(2021) No.04(03/11)L05

●COVID-19 の治療のためのレムデシビルと全身性コルチコステロイド: ベイズ法による再解析

[Remdesivir and Systemic Corticosteroids for the Treatment of COVID-19: A Bayesian re-analysis](#)

Lee TC, McDonald EG, Butler-Laporte G, et al.

【Int J Infect Dis. 2021 Mar;104:671-676】- peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇方 法

◇研究デザイン, 設定, 参加者

ベイズ法のランダム効果によるメタアナリシス手法を用いて, COVID-19入院患者の治療におけるコルチコステロイドおよびレムデシビルの臨床試験データに対し, 確率的再解析を行った。WHOが実施した既存のメタアナリシス^Aから試験を特定した。

◇主要評価項目

両薬について, 酸素補充の必要性にもとづいた患者サブグループ別に, 対照群との比較による死亡の絶対リスク低下の事後確率を計算した。死亡の絶対リスクを1%以上, 2%以上, および5%以上低下させる確率を定量化した。

◇結 果

人工呼吸を必要とする患者において, 死亡の絶対リスクを低下させる確率が, レムデシビルでは4%であったのに対し, コルチコステロイドでは93%であった。酸素補充が必要な患者においては, 死亡の絶対リスクを低下させる確率は, レムデシビルで81%であったのに対し, デキサメタゾンでは93%であった。最後に, 酸素補充を要しなかった患者では, 死亡の絶対リスクを低下させる確率は, レムデシビルで29%, デキサメタゾンで4%であった。

◇結論と関連性

ベイズ法を用いた結果, レムデシビルは, 酸素補充を必要とする(人工呼吸は不要)患者を除き, 死亡率について臨床的に意味のある低下をもたらす確率が低かった。コルチコステロイドは, 酸素補充, 特に人工呼吸を必要とする患者にとって有望性が高かった。より決定的な試験を待つ間, エビデンスのこの確率論的解釈は, 臨床医による治療法決定のみならず, ガイドラインや政策の立案者にとっても, 指針として役立つであろう。

^A SOLIDARITY 試験

バリシチニブ

Vol.19 (2021) No.04 (03/11) L06

●COVID-19 入院成人患者でのバリシチニブ+レムデシビル併用治療

[Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19](#)

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al.

[N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

レムデシビルが成人のCOVID-19肺炎入院患者に対して有効であることが、ACTT-1試験^A(無作為化二重盲検プラセボ対照試験)で示されたが、それにもかかわらず、COVID-19による有病率および死亡率は実質的には改善していない。最近のデータから、疾患重症度は炎症の調節不全に一部起因すると考えられている。免疫反応を抑制し、過剰炎症状態への進行を防止することで、臨床転帰がさらに改善する可能性がある。バリシチニブはヤヌスキナーゼ(JAK1/JAK2)を選択的に阻害する経口薬であり、重症COVID-19で発現レベルが上昇するサイトカイン(IL^B-2, IL-6, IL-10, IFN^γ^C, GM-CSF^Dなど)の細胞内シグナル伝達経路を遮断する。そこで、バリシチニブ+レムデシビル併用治療がレムデシビル単独治療よりも優越性を示すか評価するため、ACTT-2試験をデザインした。

◇方法

成人のCOVID-19入院患者でのバリシチニブ+レムデシビル併用治療を評価する、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。患者には、レムデシビル(≤10日間)に加え、バリシチニブ(≤14日間)またはプラセボ(対照)を投与した。主要アウトカムは回復までの日数とした。重要な副次アウトカムはDay-15における臨床状態とした。

◇結果

◇対象患者

適格基準を満たした計1033例の患者が無作為化され、515例が併用治療群に、518例が対照群に割り付けられた。ITT集団^Eには、中等症(順序スコア^Fが4または5)患者706例、重症(順序スコア

^A Adaptive COVID-19 Treatment Trial 1:2020年5月に、レムデシビルがFDAによりEUA(緊急使用許可)承認された根拠となった試験。(訳注)

^B Interleukin インターロイキン

^C Interferon Gamma インターフェロン ガンマ

^D Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor 顆粒球単球コロニー刺激因子

^E intention-to-treat population

^F 各カテゴリー定義:1)入院なし,活動制限なし,2)入院なし,活動制限と在宅酸素療法のいずれかまたは両方が必要,3)入院,酸素補充不要,継続的医療は不要,4)入院,酸素補充は不要であるが,継続的医療が必要,5)入院,酸素補充が必要,6)入院,非侵襲的人工呼吸器または高流量酸素療法を使用,7)入院,人工呼吸器またはECMOを使用,8)死亡

が6または7)患者327例が含まれていた。患者の平均年齢は55.4歳で、63.1%は男性であった。全体で、患者の人種は48.0%が白人、15.1%が黒人、9.8%がアジア人、患者の民族は1.0%がアメリカ先住民またはアラスカ先住民、51.4%がヒスパニックまたはラティーノであった。

◇主要アウトカム

回復までの日数(中央値)は、バリシチニブを投与された患者では7日[95%信頼区間(CI)[6~8]]、対照群では8日(95%CI[7~9])であり(回復率比1.16;95%CI[1.01~1.32]; $p=0.03$)、併用治療群では対照群に比べ、回復までの日数が1日(中央値)短縮された。登録時の重症度で層別して解析すると、併用治療群でベネフィットが最も顕著にみられたのは、高流量酸素療法または非侵襲的人工呼吸器を使用していた患者(順序スコア:6)であった[回復までの日数(中央値):併用治療群で10日、対照群で18日、回復率比1.51;95%CI[1.10~2.08]]。一方、それより軽症または重症の患者では、併用治療群と対照群とで回復までの日数に有意な差はみられなかった。すなわち登録時に酸素補充不要であった患者(順序スコア:4)[回復率比0.88(95%CI[0.63~1.23])]、酸素補充を要した(人工呼吸器は使用せず)患者(順序スコア:5)[回復率比1.17(95%CI[0.98~1.39])]、人工呼吸器またはECMOを使用していた患者(順序スコア:7)[回復率比1.08(95%CI[0.59~1.97])]。

◇副次アウトカム

Day-15での臨床状態改善のオッズ(順序スケールで評価)はバリシチニブ投与群の方が30%高かった(オッズ比1.3;95%CI[1.0~1.6])。Day-15において臨床的改善がみられる割合が最も高かったのは、登録時の順序スコアが6で、かつ併用治療を受けた患者であった(オッズ比2.2;95%CI[1.4~3.6])。

◇死亡率

Day-28における死亡率は、併用治療群で5.1%、対照群で7.8%であった(死亡のハザード比0.65;95%CI[0.39~1.09])。併用治療群と対照群の間の死亡率の差が最も大きかったのは、登録時の順序スコアが5または6の患者であった。

◇安全性アウトカム

重篤有害事象が発現した割合は、併用治療群の方が対照群より低く(16.0% vs. 21.0%;差-5.0%;95%CI[-9.8~-0.3]; $p=0.03$)、二次的感染症に罹患する割合も低かった(5.9% vs. 11.2%;差-5.3%;95%CI[-8.7~-1.9]; $p=0.003$)。

◇結論

バリシチニブ+レムデシビル併用治療は、回復までの日数の短縮と臨床状態改善の促進において、特に高流量酸素療法または非侵襲的人工呼吸器を使用していた患者で、レムデシビル単

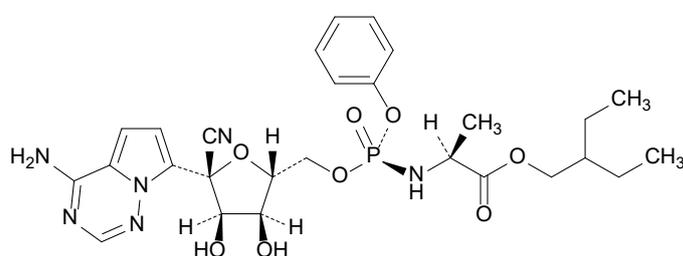
独治療に対する優越性が示された。この併用治療に伴う重篤有害事象は、単独治療に比べ少なかった。

薬剤情報

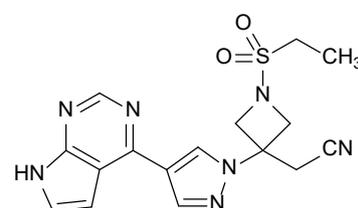
◎Remdesivir〔レムデシビル, ヌクレオチドアナログのプロドラッグ, RNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp)阻害薬, SARS-CoV-2感染症治療薬, 抗ウイルス薬〕国内:特例承認済(2020/5/7) 海外:承認済{米国:正式承認(2020/10/22), 欧州:条件付き承認(2020/6/25)}

◎Baricitinib〔バリシチニブ, ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬〕国内:発売済* 海外:発売済
米国:SARS-CoV-2感染症の治療を目的としてレムデシビルとの併用で,FDAにより緊急使用許可(EUA)取得(2020/11/19)

※国内では、既存治療で効果不十分な関節リウマチを適応として販売承認を取得(2017/7/3), その後既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する適応追加の承認を取得(2020/12/25), SARS-CoV-2感染症に関しては治療候補薬として治験実施中。
厚生労働省「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第4.2版」(令和3年2月19日)薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に掲載されている。



Remdesivir



Baricitinib

以上

連絡先

医薬品安全科学部第一室: 青木 良子