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.19 No.16（2021/08/05）

## ――― 新型コロナウイルス関連情報 ―――

目　次

**RECOVERY試験ほか**

- COVID-19入院患者に対するトシリズマブの投与（RECOVERY試験） ― オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験〔Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645〕 ..... 2
- COVID-19入院患者における回復期血漿（RECOVERY試験） ― オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験〔Lancet. 2021 May 29;397(10289):2049-2059〕 ..... 3
- COVID-19入院患者に対するアスピリンの投与（RECOVERY試験） ― オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験〔medRxiv. 2021 Jun 8〕 ..... 6
- COVID-19入院患者に対するカシリビマブ＋イムデビマブの投与（RECOVERY試験） ― オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験〔medRxiv 2021 Jun 16〕 ..... 7
- COVID-19肺炎の入院患者におけるトファシチニブの投与〔N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406-415〕 ..... 9
- COVID-19入院患者におけるIL-6阻害薬の投与と死亡率との関連 ― メタアナリシス〔JAMA. 2021 Jul 6:e2111330〕 ..... 10

**免疫低下患者での免疫応答**

- 免疫不全患者でのSARS-COV-2感染症の治療としてバムラニビマブを使用中にE484K変異が出現したドイツの症例〔Lancet Reg Health Eur. 2021 Sep;8:100164〕 ..... 12

https://www.nihs.go.jp/digCOVID-19/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，医学文献等からの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。

新型コロナウイルス関連文献情報

**RECOVERY試験ほか**

**Vol.19（2021） No.16（08/05）L01**

**•COVID-19入院患者に対するトシリズマブの投与（RECOVERY試験） ― オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験**

**Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial**

RECOVERY Collaborative Group.

**【Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645】-peer reviewed（査読済み）**

（抜粋・要約）

◇背 景

本試験は，低酸素症および全身性炎症の両方を発症した成人のCOVID-19入院患者を対象に，トシリズマブの効果を評価することを目的とした。

◇方 法

このオープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験（RECOVERY試験）[A]では，英国内のCOVID-19入院患者を対象としてさまざまな治療法の評価を行っている。低酸素症（空気呼吸時の酸素飽和度92%未満または酸素療法を要する状態）であり，かつ全身性炎症のエビデンス〔C反応性蛋白（CRP）75 mg/L以上〕を有する患者を適格として，通常の標準治療のみ受ける群，または標準治療に加えてトシリズマブ400～800 mg（体重にもとづく）を静脈内投与する群に，無作為に1:1に割り付けた。患者の症状改善がみられない場合，12～24時間後に2回目の投与を可能とした。主要アウトカムは28日死亡率とし，ITT集団で評価を行った。本試験はISRCTN（50189673）およびclinicaltrials.gov（NCT04381936）に登録されている。

◇結 果

2020年4月23日～2021年1月24日に，RECOVERY試験に登録された患者21,550人のうち，4116人の成人患者がトシリズマブの評価対象となり，そのうち3385人（82%）が全身性コルチコステロイドを投与されていた。全体で，トシリズマブ併用群に割り付けられた患者2022人のうち596人（29%），標準治療群に割り付けられた患者2094人のうち729人（35%）が28日以内に死亡した〔死亡率比0.86；95%信頼区間（CI）［0.76～0.94］；$p$=0.0028〕。全身性コルチコステロイドの投与を受けている患者を含む，事前に規定された46の患者サブグループすべてで一貫した結果が得られた。トシリズマブ併用群の患者は，標準治療群に比べ，28日以内に生存退院する患者の割合が高かった（57%対50%；率比1.22；95%CI［1.12～1.33］；$p$<0.0001）。ベースライン時に侵襲的人工呼吸器を

[A] Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

使用していなかった患者においては，トシリズマブ併用群の方が，標準治療群に比べ，複合エンドポイントである侵襲的人工呼吸器の使用または死亡に至る可能性が低かった（35%対42%；リスク比0.84；95%CI［0.77～0.92］；$p$=0.0001）。

◇考　察

低酸素症と全身性炎症の両方を呈するCOVID-19入院患者において，トシリズマブは生存期間およびその他の臨床アウトカムを改善した。トシリズマブによるベネフィットは，使用していた呼吸サポートのレベルにかかわらずみとめられ，全身性コルチコステロイドによるベネフィットへの上積み効果が示された。

---

**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/COVID-19治療薬として{米国：緊急使用許可（EUA）（2021/6/24）}

※国内では新型コロナウイルス肺炎を予定適応症として開発中（Phase III；2021/07/26現在）

※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5.2版」（2021/7/30発行）薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に第2版（2020/05/18）から掲載されている。

---

**Vol.19（2021）　No.16（08/05）L02**

**•COVID-19入院患者における回復期血漿（RECOVERY試験）― オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験**

**Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial**

RECOVERY Collaborative Group

**【Lancet. 2021 May 29;397(10289):2049-2059】-peer reviewed（査読済み）**

（抜粋・要約）

◇背　景

回復期血漿は，米国FDAのExpanded Access Programに登録された10万人超の患者での使用を含め，臨床試験外で広く用いられてきている。観察研究[A]から，回復期血漿は重度のウイルス性

---

[A] 米国でメイヨークリニック主導により行われた単群非比較試験。2020年4月から開始された患者登録は，回復期血漿が緊急使用許可を受けた2020年8月に中止された。

呼吸器感染症での死亡率を低下させる可能性が示唆されているが，無作為化試験によるエビデンスは未だわずかで，結論には至っていない。本試験では，COVID-19入院患者での回復期血漿の有効性と安全性を評価することを目的とした。

## ◇方　法

### ◇試験デザイン，被験者，無作為割り付け

RECOVERY[B]試験は，医師主導のオープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験であり，英国のCOVID-19入院患者を対象に，いくつかの治療薬の候補[C]を評価している。英国内の177カ所のNHS[D]病院で，通常治療のみを受ける群（通常治療群），または通常治療に加えて高力価の回復期血漿を投与する群（回復期血漿群）のいずれかに適格患者[E]を1：1の割合で無作為に割り付けた。抗SARS-CoV-2抗体の有無を評価するため，無作為割り付け前に患者から血清検体を採取した。

### ◇手　順

回復期血漿のドナーは，英国内の4つの血液事業[F]を介して募集しスクリーニングを行った。本試験では，抗スパイク糖タンパク質のEUROIMMUN IgG ELISAアッセイで検体/カットオフ比が6.0以上の血漿のみを用いた[G]。回復期血漿投与群の患者には2単位〔275（200～350）ml〕を静注投与することとし，1回目は無作為化後できるだけ速やかに，2回目（異なるドナー由来の血漿[H]）は翌日に（1回目から12時間以上間隔をおいて）投与した。

### ◇アウトカム

主要アウトカムは28日目の全死因死亡率とし，ITT[I]ベースで解析した。副次アウトカムは，退院までの日数，および無作為化時点で人工呼吸器を使用していなかった患者での無作為後の侵襲的人工呼吸器の使用（ECMO[J]を含む）もしくは死亡，とした。事前に規定した補助的な臨床アウトカムは，人工呼吸器の使用，侵襲的人工呼吸器離脱成功（28日以内に侵襲的人工呼吸器から離脱し生存していることと定義）までの日数，および腎透析または血液濾過透析の使用とした。

事前に規定した安全性アウトカムは，無作為化から72時間後での輸血関連有害事象（呼吸状態の悪化，輸血反応が疑われる症状，発熱，低血圧，溶血，および血栓イベント），死因別死亡率，

---

[B] Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

[C] これまでに，デキサメタゾン，ヒドロキシクロロキン，ロピナビル・リトナビル，アジスロマイシン，トシリズマブの試験結果が公表されている。

[D] National Health Service（国民保健サービス）（訳注）

[E] SARS-CoV-2感染が臨床的に疑われたか，または検査で確認され，本試験に参加することによりリスクが高まるような病歴がないと主治医が判断した入院患者（年齢を問わない）を適格とした。

[F] NHS Blood and Transplant, Northern Ireland Blood Transfusion Service, Scottish National Blood Transfusion Service，およびWelsh Blood Service

[G] EUROIMMUN IgGは中和アッセイとの相関性が高いことが実証されており，6.0以上の検体/カットオフ比は回復期血漿の中和抗体価1:100以上に相当する。米国FDAは，EUROIMMUNで3.5以上の検体/カットオフ比の回復期血漿を高力価とし，緊急使用許可（EUA）で入院患者の治療に使用可としている。

[H] 中和抗体が高力価である確率を高める（少なくとも一方は高力価とする）ため。

[I] intention-to-treat

[J] extra-corporeal membrane oxygenation（体外式膜型人工肺）

および重度の不整脈とした。

## ◇結　果

### ◇患者特性

2020年5月28日～2021年1月15日に，RECOVERY試験に登録された16,287人の患者のうち11,558人（71%）が回復期血漿投与の適格基準を満たし，回復期血漿群または通常治療群のいずれかに割り付けられた。患者の平均年齢は63.5（±14.7 SD）歳で，発症から無作為化までの日数（中央値）は9日（IQR 6～12）であった。無作為化された11,558人のうち，5%は無作為化時点で侵襲的人工呼吸を受けており，87%は酸素補充のみを受け，8%は酸素療法を受けていなかった。11,558人中10,681人（92%）は無作為化時点でコルチコステロイドを使用していた。ベースライン時に38%は血清中SARS-CoV-2抗体陰性であった。

### ◇主要アウトカム

2群間で28日死亡率に有意な差はなく，回復期血漿群5795人中1399人（24%），通常治療群5763人中1408人（24%）が28日以内に死亡した（率比1.00；95%CI［0.93～1.07］；$p$＝0.95）。28日死亡率比は，事前に規定したサブグループ解析，探索的事後サブグループ解析のいずれにおいてもほぼ同じであった。

### ◇副次アウトカム

退院までの日数の中央値は，回復期血漿群で12日，通常治療群で11日であり，28日以内の生存退院率はほぼ同じであった〔回復期血漿群5795人中3832人（66%）vs 通常治療群5763人中3822人（66%）；率比0.99，95%CI［0.94～1.03］；$p$=0.57〕。ベースライン時に侵襲的人工呼吸を受けていなかった患者のうち，事前に規定した複合的副次アウトカム（侵襲的人工呼吸の使用または死亡）に至った患者は，2群間でほぼ同じであった〔回復期血漿群5493人中1568人（29%） vs 通常治療群5448人中1568人（29%）；率比 0.99，95%CI［0.93～1.05］；$p$=0.79〕。補助的な臨床アウトカムについても有意な差はなかった。

### ◇安全性

重度のアレルギー反応は，無作為化後72時間以内に，回復期血漿群5795人中16人，通常治療群5763人中2人で発現した。呼吸状態の悪化，39°Cを超える発熱またはベースラインから2°Cを超える体温上昇，低血圧，溶血，および血栓イベントの発生頻度は，2群間で概ね同程度で，重度不整脈についても有意差はなかった。

## ◇結　論

COVID-19入院患者において，高力価の回復期血漿は生存期間，および事前に規定した他の臨床アウトカムも改善しなかった。

**Vol.19（2021） No.16（08/05）L03**

**•COVID-19入院患者に対するアスピリンの投与（RECOVERY試験） ― オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験**

**Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial**

RECOVERY Collaborative Group

**【medRxiv. 2021 Jun 8】-not peer reviewed（査読前）**

（抜粋・要約）

**◇背 景**

抗血栓作用を有するアスピリンが，COVID-19の治療薬として提案されている。

**◇方 法**

このオープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験では，COVID-19で入院した患者を対象として，いくつかの治療薬候補を通常の治療と比較して評価した。適格基準を満たし，かつ同意が得られた成人を，割り付けを隠蔽化したウェブベースの単純（非層別）無作為化法により，通常の標準治療のみの群，または通常の標準治療に加えてアスピリン150 mgを1日1回退院まで投与する群のいずれかに1：1で割り付けた。主要アウトカムは28日死亡率とした。本試験はISRCTN（50189673）およびclinicaltrials.gov（NCT04381936）に登録されている。

**◇結 果**

2020年11月01日～2021年3月21日に，7,351人の患者をアスピリン併用群に，7,541人の患者を通常治療のみの群に無作為に割り付けた。全体で，アスピリン併用群の患者のうち1,222人（17%），および通常治療群の患者のうち1,299人（17%）が28日以内に死亡した〔率比0.96；95%信頼区間（CI）［0.89～1.04］；$p$=0.35）。事前に規定された患者サブグループのすべてで，一貫した結果が得られた。アスピリン併用群の患者は，入院期間がわずかに短縮され（中央値8日 vs 9日），28日以内に生存退院した割合が高かった（75% vs 74%；率比1.06；95%CI［1.02～1.10］；$p$=0.0062）。ベースライン時に侵襲的人工呼吸を受けていなかった患者では，複合エンドポイントである侵襲的人工呼吸器の使用または死亡に至る割合に有意な差は示されなかった（21% vs 22%；リスク比0.96；95%CI［0.90～1.03］；$p$=0.23）。アスピリンの使用は，血栓症イベントにおける0.6%（±0.4% SE）の絶対リスク低下，および重大な出血イベントにおける0.6%（±0.2% SE）の絶対リスク上昇と関連していた。

**◇考 察**

COVID-19入院患者では，アスピリンは28日死亡率，および侵襲的人工呼吸への移行または死亡のリスク低減とは関連しなかったが，28日以内の生存退院率のわずかな上昇と関連していた。

**薬剤情報**

◎Acetylsalicylic acid〔アセチルサリチル酸，アスピリン，Aspirin（JP，USAN），NSAID，抗血小板薬〕国内：発売済　海外：発売済

※Acetylsalicylic acidはINNではなくWHOのATC分類による表記

---

**Vol.19（2021） No.16（08/05）L04**

**•COVID-19入院患者に対するカシリビマブ＋イムデビマブの投与（RECOVERY試験） ― オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験**

**Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial**

RECOVERY Collaborative Group

**【medRxiv 2021 Jun 16】-not peer reviewed（査読前）**

（抜粋・要約）

**◇背　景**

REGEN-COVは，SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上の2カ所の異なる部位に結合するモノクローナル抗体2種類（カシリビマブおよびイムデビマブ）を組み合わせた医薬品である。本研究では，COVID-19入院患者を対象としてREGEN-COVの有効性および安全性を評価することを目的とした。

**◇方　法**

このオープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験では，COVID-19で入院した患者を対象として，いくつかの治療薬候補を通常の治療と比較して評価した。適格基準を満たし，かつ同意が得られた成人を，通常の標準治療のみの群（通常治療群），または通常治療に加えてREGEN-COV 8 g（カシリビマブ4 g＋イムデビマブ4 g）の単回静脈注射を行う群（REGEN-COV群）のいずれかに1：1で無作為に割り付けた。主要アウトカムとして，まず無作為化時にSARS-CoV-2に対する抗体が検出されなかった（血清陰性）患者について28日死亡率を評価し，次に患者全員についても評価した。本試験は，ISRCTN（50189673）およびclinicaltrials.gov（NCT04381936）に登録されている。

**◇結　果**

2020年9月18日～2021年5月22日に，患者9785人が通常治療+REGEN-COVを投与する群，または通常治療のみの群に無作為に割り付けられた。患者の内訳は，血清陰性の患者3153人

（32%），血清陽性の患者5272人（54%），ベースライン時の抗体の有無が不明な患者1360人（14%）であった。主要有効性評価の対象とした血清陰性患者集団において，REGEN-COV群に割り付けられた1633人のうち396人（24%），通常治療群に割り付けられた1520人のうち451人（30%）が28日以内に死亡した〔率比0.80；95%信頼区間（CI）［0.70～0.91］；$p$=0.0010〕。無作為化を受けた患者全員（ベースライン時の抗体の有無を問わない）を対象とした解析では，REGEN-COV併用群に割り付けられた4839人のうち944人（20%），通常治療群に割り付けられた4946人のうち1026人（21%）が28日以内に死亡した（率比0.94；95%CI［0.86～1.03］；$p$=0.17）。死亡率に対するREGEN-COVの比例効果は，血清陽性患者と血清陰性患者とで有意な差がみとめられた（異質性 $p$=0.001）。

◇解 釈

COVID-19で入院した患者において，モノクローナル抗体のカシリビマブとイムデビマブの併用療法（REGEN-COV）は，ベースライン時に血清陰性であった患者の28日死亡率を低下させた。

---

薬剤情報

◎Casirivimab+imdevimab〔｛カシリビマブ（遺伝子組換え），Casirivimab（Genetical Recombination）｝/｛イムデビマブ（遺伝子組換え），Imdevimab（Genetical Recombination）｝モノクローナル抗体，SARS-CoV-2による感染症治療薬〕国内：特例承認（2021/07/19現在） 海外：緊急使用許可（米国：2020/11/21現在）

※販売名ロナプリーブ点滴静注セット300/ 1332

※SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質（以下，Sタンパク質）に対する中和抗体2種類（カシリビマブおよびイムデビマブ）を組み合わせて同時投与する抗体カクテル療法

**Vol.19（2021） No.16（08/05）L05**

**•COVID-19肺炎の入院患者におけるトファシチニブの投与**

**Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia**

Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al.

**【N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406-415】-peer reviewed（査読済み）**

（抜粋・要約）

**◇背 景**

COVID-19肺炎で入院した患者においてヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬トファシチニブを使用した場合の有効性と安全性は未だ明らかではない。

**◇方 法**

COVID-19肺炎による入院患者を，1日2回トファシチニブ10 mgを最長14日間（もしくは退院まで）投与する群またはプラセボ群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けた。主要アウトカムは，Day-28までの死亡または呼吸不全の発現とし，8段階の順序尺度（スコアは1～8，スコアが高いほど状態が不良）を用いて評価した。全死因死亡率および安全性も評価した。

**◇結 果**

ブラジル国内の15施設において，計289人の患者が無作為化された。全体で，89.3%の患者が入院中にグルココルチコイドの投与を受けていた。Day-28までの死亡または呼吸不全の累積発生率は，トファシチニブ投与群で18.1%，プラセボ群で29.0%であった〔リスク比0.63；95%信頼区間（CI）［0.41～0.97］；$p$=0.04〕。Day-28までの全死因死亡率は，トファシチニブ投与群で2.8%，プラセボ群で5.5%であった（ハザード比0.49；95%CI［0.15～1.63］）。プラセボ群と比較して，トファシチニブ投与群で8段階式順序尺度のスコアが悪化する比例オッズは，Day-14で0.60（95%CI［0.36～1.00］），Day-28で0.54（95%CI［0.27～1.06］）であった。重篤な有害事象は，トファシチニブ投与群で20人（14.1%），プラセボ群で17人（12.0%）に発生した。

**◇結 論**

COVID-19肺炎入院患者において，トファシチニブはプラセボと比較して，Day-28までの死亡または呼吸不全が発現するリスクを低下させた（STOP-COVID試験，ClinicalTrials.gov番号：NCT04469114）。

---

**薬剤情報**

◎Tofacitinib〔トファシチニブ，ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬，抗リウマチ薬〕国内：発売済 海外：発売済

**Vol.19（2021） No.16（08/05）L06**

**•COVID-19入院患者におけるIL-6阻害薬の投与と死亡率との関連 ― メタアナリシス**

**Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis**

WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

**【JAMA. 2021 Jul 6:e2111330】-peer reviewed（査読済み）**

（抜粋・要約）

**◇背景，目的**

COVID-19で入院した患者を対象としてIL-6阻害薬の有効性を評価した臨床試験では，ベネフィット，無効性，および有害性など，さまざまな結果が報告されている。COVID-19入院患者において，IL-6阻害薬の投与と28日全死因死亡率および他のアウトカムとの関連を，通常の治療またはプラセボと比較して評価した。

**◇データソース，試験の選択**

2020年10月～2021年1月に電子データベースをシステマティックに検索し，臨床試験を特定した。検索には，試験の状況や言語による制限を設けなかった。検索以外から試験を組み入れる場合は，研究者間で連絡を取った上で特定した。

COVID-19入院患者を，IL-6阻害薬を投与する群と，IL-6阻害薬も他のいずれの免疫調整薬（コルチコステロイドを除く）も投与されない群に無作為に割り付けた試験を適格とした。検索から特定された72の試験のうち，27試験（37.5%）が選択基準を満たしていた。

**◇データの抽出と合成**

この前向きのメタアナリシスでは，Cochrane Risk of Bias Assessment Toolを用いてバイアスのリスクを評価した。また，試験結果間の異質性は，$I^2$統計量を用いて評価した。主要解析は，28日全死因死亡率のオッズ比（OR）の逆分散固定効果メタアナリシスとした。

**◇主要評価項目**

主要評価項目は，無作為化後28日目までの全死因死亡率とした。副次評価項目として，28日目までの侵襲的人工呼吸への移行または死亡，28日目までの二次感染のリスクなど9項目を設定した。

**◇結 果**

27試験の参加者計10,930人〔年齢中央値61歳［範囲：52～68］，3,560人（33%）が女性〕を解析対象とした。28日目までに，IL-6阻害薬群に無作為割り付けされた患者6,449人のうち1,407人が死亡し，通常治療群またはプラセボ群に無作為割り付けされた患者4,481人のうち1,158人が死亡した

〔要約オッズ比（OR）0.86；95%信頼区間（CI）［0.79～0.95］；$p$=0.003（固定効果メタアナリシスにもとづく）〕。これは，通常治療群またはプラセボ群の推定死亡リスクが25%であるのに対し，IL-6阻害薬群の絶対死亡リスクが22%であることに相当する。それに対応する要約ORは，トシリズマブ投与群で0.83（95%CI［0.74～0.92］；$p$<0.001），サリルマブ投与群で1.08（95%CI［0.86～1.36］；$p$=0.52）であった。コルチコステロイドの投与を受けている患者については，通常治療群またはプラセボ群と比較して，トシリズマブと死亡率との関連の要約ORは0.77（95%CI［0.68～0.87］），サリルマブと死亡率との関連の要約ORは0.92（95%CI［0.61～1.38］）であった。通常治療群またはプラセボ群と比較して，すべてのIL-6阻害薬と侵襲的人工呼吸への移行または死亡との関連のORは0.77（95%CI［0.70～0.85］），トシリズマブとそれらのアウトカムとの関連のORは0.74（95%CI［0.66～0.82］），サリルマブとそれらのアウトカムとの関連のORは1.00（95%CI［0.74～1.34］）であった。28日目までに二次感染が生じたのは，IL-6阻害薬投与群では21.9%であったのに対し，通常治療またはプラセボ投与を受けた患者では17.6%であった（試験のサンプルサイズを考慮したOR 0.99；95%CI［0.85～1.16］）。

**◇結論と関連性**

COVID-19入院患者を対象とした臨床試験の前向きメタアナリシスを実施した結果，IL-6阻害薬の投与は，通常治療またはプラセボと比較して，28日全死因死亡率の低下との関連が示された。

---

**薬剤情報**

◎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

※SARS-CoV-2感染症に関しては治療実施中

※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5.2版」（2021/07/30）薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に第2版（2020/05/18）から掲載されている。

◎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/COVID-19治療薬として{米国：緊急使用許可（EUA）（2021/6/24）}

※国内では新型コロナウイルス肺炎を予定適応症として開発中（Phase III；2021/07/26現在）

※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5.2版」（2021/07/30）薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に第2版（2020/05/18）から掲載されている。

## 免疫低下患者での免疫応答

**Vol.19（2021） No.16（08/05）L07**

**•免疫不全患者での SARS-CoV-2 感染症の治療としてバムラニビマブを使用中に E484K 変異が出現したドイツの症例**

**Emergence of the E484K mutation in SARS-COV-2-infected immunocompromised patients treated with bamlanivimab in Germany**

Jensen B, Luebke N, Feldt T, et al.

**【Lancet Reg Health Eur. 2021 Sep;8:100164】-peer reviewed（査読済み）**

（抜粋・要約）

**◇背 景**

バムラニビマブ（LYCoV555）などのモノクローナル抗体（mAb）製剤は，SARS-CoV-2感染初期の治療薬として期待されている。しかし，免疫不全患者では，迅速なウイルスクリアランスが得られないリスクが高く，mAbによる治療下で免疫逃避型ウイルス変異株が選択されやすくなると考えられる。免疫不全患者はmAbの臨床試験の対象となる機会が少ないことから，今回，バムラニビマブを用いた治療後にウイルスクリアランスが遅延した免疫不全患者5人において，ウイルス進化の特徴を調べた。

**◇方 法**

**◇デザインおよび設定**

ドイツの大学関連の三次救急施設で，重症のCOVID-19に進行するリスクの高いSARS-CoV-2感染患者に対してバムラニビマブが投与された。バムラニビマブによる治療中にウイルスのリバウンド（再活性化）がみられた免疫不全患者を特定後，全ゲノム配列解析によりSARS-CoV-2臨床分離株の性状を解析した。バムラニビマブ投与の前後を通じてウイルス量を測定し，配列解析を実施した。

**◇結 果**

バムラニビマブによる治療を受けた免疫不全患者6人のうち5人で，治療開始初期にはウイルス量が減少したものの，ウイルスクリアランスは達成されず，その後1～2週間でウイルス複製量が再び増加した。これら5人の患者では，バムラニビマブ投与前には検出されていなかったE484K変異（免疫逃避型）がウイルスのリバウンド時に検出された。

**◇考 察**

**◇E484K変異の出現頻度**

重度の免疫抑制状態下でSARS-CoV-2に感染した6人にバムラニビマブを投与したところ，5人の患者でウイルスの免疫逃避がみとめられた。多くのSARS-CoV-2株で選択されたE484K変異は，

南アフリカで最初に報告されたB.1.351株（WHO呼称でのベータ株）や，ブラジルで検出されたP1株（WHO呼称でのガンマ株）およびP2株（WHO呼称でのゼータ株）など（ドイツでは今のところまれである），免疫逃避に関連するさまざまなVOC[A]にも存在している。E484K変異が地域のベースラインとしてどの程度拡がっているかを調べるため，その時点のデュッセルドルフ地域で得られたSARS-CoV-2の全ゲノム配列を調べたところ，入手できた1270配列のうち，意外にもE484K変異を有していたのは3つだけで，B.1.351株と特定された。この観察結果と，患者全員がベースライン時にはE484Eを有していたことから，E484K変異は，液性および細胞性の免疫が低下していた患者6人のうち5人において，バムラニビマブに特異的な免疫圧の下で新たに選択されたという仮説が支持される。また，最近報告されたB.1.617.1株（インドで最初に報告されたWHO呼称でのカッパ株）にはE484Q変異が存在しており，この変異がこの5人のうちの1人で選択されたことも注目に値する。

**◇免疫不全患者でE484K変異が出現する臨床的な意味**

E484KまたはE484Qの変異を有するSARS-CoV-2は，バムラニビマブによる中和に抵抗性を示すことが*in vitro*で報告されているが，これらの変異がバムラニビマブ治療下で新たに出現し，臨床転帰を悪化させた可能性があるという今回の臨床的観察は，個々の患者の臨床管理のみならず，パンデミック制御のための疫学的な対策にも重要な意味を持つ可能性がある。特に，外来で免疫不全患者に使用する場合に，免疫逃避型変異ウイルスの伝染リスクがあり，このような変異が，B.1.1.7株のようにウイルス伝染力の強いVOCで選択された場合，重要な意味を持つ可能性がある。SARS-CoV-2陽性の免疫抑制患者に対するmAb治療においては，慎重な管理と感染予防・管理の徹底が望まれる。

**◇免疫不全患者で免疫逃避型変異が現れる機序とその対策**

今回，重度の免疫抑制状態にある患者ではE484Kの出現率が6人中5人（83%）と非常に高かった。免疫不全患者では，液性および細胞性の免疫制御が持続的に低下しているため，ウイルス複製期間が長くなっていると考えられる。さらに，SARS-CoV-2の特定のエピトープを標的とするmAbの場合，ポリクローナル免疫血清や自然免疫などと比較して，単一のmAbでは，変異によって抗体中和から逃れることが容易である。それに加え，狭い選択圧の下でウイルスが長期間複製されることで，今回の患者にみられたウイルスの急速な免疫逃避が説明できる可能性がある。

2つ以上のmAbまたはポリクローナル抗血清の組み合わせは，免疫系からの逃避をほぼ抑制できるほど遺伝的障壁を高める可能性がある。さらに，すでに免疫逃避型変異を有しているVOCの場合，2種類のmAbを組み合わせて使用しても実質的には単剤療法となり得ることに留意すべきである。

## ◇結　論

今回の結果は，SARS-CoV-2に感染した免疫不全患者へのmAbの使用には細心の注意が必要

[A] variant of concern（懸念される変異株）

であることを示唆している。

---

**薬剤情報**

◎Bamlanivimab〔遺伝子組換えSARS-CoV-2ウイルス　スパイクタンパク質　中和ヒトIgG1モノクローナル抗体，新型コロナウイルス感染症治療薬〕海外：緊急使用許可｛バムラニビマブを緊急使用許可（EUA）（米国：2020/11/09）｝/｛エテセビマブとの併用療法のEUA取得（米国：2021/02/09）｝/｛バムラニビマブ単剤療法のEUAを取り消し（米国：2021/4/16）｝/エテセビマブとの併用療法の供給停止（米国：2021/06/25）｝

※ドイツでは2021年1月末から使用可能となった。

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：　青木　良子