

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19に対して世界中で多くの研究がなされているが、ワクチン開発には成功したものの、COVID-19治療薬の開発は今なお困難な状況にある。これまでに、小規模臨床試験においてクロロキン(抗マラリア薬)、アジスロマイシン(抗菌薬)、リトナビル/ロピナビル(HIVプロテアーゼ阻害薬)、イベルメクチン(抗寄生虫薬)、ファビピラビル(抗ウイルス薬)などの有効性が示されたが、大規模臨床試験では有効性が示されていない。現在、レムデシビル(抗ウイルス薬)が唯一、各国規制当局からCOVID-19への適応を承認されている。

免疫暴走は重症COVID-19の特徴であり、過剰な炎症反応がサイトカイン放出症候群を引き起こし、多臓器不全および死亡の原因となり得る。そのため、免疫抑制・調節薬はCOVID-19の有望な治療薬候補に挙げられている。

#### ◇免疫抑制薬

##### ◇コルチコステロイド

コルチコステロイドは強力な抗炎症作用をもつ。COVID-19に対しては、シクレソニド(吸入ステロイド薬)にSARS-CoV-2のRNA複製阻害作用、メチルプレドニゾロンに急性呼吸窮迫症候群(ARDS)患者の死亡率低下効果、酸素療法使用期間の短縮が示されるなど、いくつか有望な結果が得られている。ごく最近では、RECOVERY試験において、デキサメタゾンが人工呼吸器使用患者での死亡率を低下させたと報告された。一方、非重症患者では、コルチコステロイド治療により臨床転帰の悪化、重症化リスクの上昇、入院期間の延長がみとめられることから、コルチコステロイド投与は中等症～重症COVID-19患者の治療にベネフィットをもたらす可能性が強く示された。

##### ◇インターロイキン阻害薬

COVID-19が引き起こすサイトカインの放出には複数のインターロイキンが関与しており、それらの阻害は有効であると考えられる。IL-1阻害薬(アナキンラ)、IL-6阻害薬(トシリズマブまたはサリルマブ)について、いくつか試験結果が示されている。IL-6阻害薬については、重症COVID-19患者の生存率改善(REMAP-CAP試験)、生存退院率上昇および死亡率低下(RECOVERY試験)が報告されている一方、重症のCOVID-19関連肺炎患者で臨床状態改善も死亡率低下もみられず(COVACTA試験)、生存率を改善しなかった(EMPACTA試験)報告もあり、トシリズマブにおいてはCOVID-19の重症度や人工呼吸の必要度により臨床結果が異なってくると考えられる。

##### ◇キナーゼ阻害薬

キナーゼ阻害薬は、SARS-CoV-2ウイルスの侵入、細胞内輸送、複製サイクルおよびライフサイクルなどに重要な役割を果たす多くのキナーゼ[ABL, NAK, CDK, PI3K/PKB/mTOR, ERK/MAPK, JAK(ヤヌスキナーゼ)など]を阻害するため、COVID-19治療薬として有望である。バリシチニブ(JAK阻害薬)は、免疫活性化や炎症反

応のシグナル伝達に關与する主要なタンパク質のリン酸化を抑制する。ACTT-2試験において、レムデシビル治療にバリシチニブを上乗せした場合、回復期間の短縮や臨床状態改善効果がみられている<sup>A</sup>。

#### ◇免疫調節薬

免疫抑制薬に加えて、いくつかの免疫調節薬がCOVID-19治療薬として提案されている。

#### ◇インターフェロン

インターフェロン(IFN)は、病原性ウイルスに反応した宿主細胞が産生・放出するサイトカインの一種である。SARS-CoV-2は、IFN応答を抑制することで、感染の初期に自然免疫から逃れる可能性がある。中等症COVID-19患者で、IFN $\alpha$ -2b噴霧吸入により上気道からのウイルス除去時間の短縮、全身性の炎症の抑制、IFN $\beta$ -1a皮下投与(他の治療への上乗せ)により退院率上昇と死亡率低下が示されているが、WHOのSolidarity試験では、IFN $\beta$ -1a投与による死亡率の低下はみられなかった。

#### ◇高力価免疫グロブリン・回復期血漿

高力価免疫グロブリンおよび回復期血漿は、特定の病原体に対し高い抗体価を有する人から採取され、特定の病原体に対する受動免疫(中和抗体)を付与することができる。観察研究では、回復期血漿の輸血により、酸素必要量の減少、生存率上昇、入院期間短縮が示されている。しかしながら、RECOVERY試験などの無作為化比較試験(RCT)では生存率や臨床アウトカムの改善は報告されていない。

#### ◇非特異的な静脈内免疫グロブリン(IVIg)<sup>B</sup>

SARS-CoV-2非特異的な静脈内免疫グロブリン(IVIg)は、ドナーの血漿をプールして製造され、広範囲の病原体に対する受動免疫を付与する。いくつかの後ろ向き研究において、早期IVIg投与の効果として、重症COVID-19患者の死亡率低下、入院期間短縮、炎症反応の軽減、多臓器の生理機能改善、臨床転帰の改善が報告されている。

#### ◇迅速な免疫調節のためには病期の特定が重要

これまでの臨床試験の大半では、重症COVID-19患者において免疫抑制薬および免疫調節薬の有効性が示された一方、非重症患者では逆に転帰を悪化させた、あるいは臨床転帰や死亡率を有意に改善しなかったと考えられた。またWHOガイドラインも、重症COVID-19患者には全身性コルチコステロイドの経口または静脈内投与を強く推奨しているが、非重症COVID-19患者に対しては、基礎疾患のために既に使用している場合を除き、全身性コルチコステロイドは使用しないよう勧告している。初期段階での免疫学的治療は、ウイルスに対する免疫反応を阻害する可能性があるため、COVID-19の病期に合わせた治療法を選択することが非常に重要である。

#### ◇結論

免疫抑制薬および免疫調節薬はいずれも、適切なステージ(病期)/重症度に応じて用いることで、強力なCOVID-19治療薬となり得る。免疫療法の有害作用や合併症を最小限に抑えるためには、患者の背景や併存疾患も考慮すべきである。

<sup>A</sup> NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.04(2021/03/11)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」参照。<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly19/04210311.pdf>

<sup>B</sup> intravenous immunoglobulin