



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.12 (2021/06/10)

### 新型コロナウイルス関連情報

#### 目次

##### ●ファビピラビル

- COVID-19中等症患者におけるアビファビル(一般名:ファビピラビル)治療 — 第II/III相多施設共同無作為化試験の中間報告[Clin Infect Dis. 2020 Aug 9;ciaa1176] .....3
- 非重症COVID-19患者におけるファビピラビル早期投与は早期解熱に関連 [J Infect Chemother. 2021 Apr 17;27(7):1051-1057] .....5

##### ●トシリズマブ

- トシリズマブの早期投与は重篤なSARS-CoV-2感染患者の生存率の改善に関連する [Crit Care Explor. 2021 Mar 29;3(4):e0395] .....7
- COVID-19入院患者におけるトシリズマブの有効性 — CORIMUNO-TOCI-1無作為化臨床試験のフォローアップ報告(リサーチレター)[JAMA Intern Med. 2021 May 24] .....8

##### ●バリシチニブ, ルキシリチニブ, インターフェロン

- COVID-19患者に良好な臨床アウトカムをもたらすJAK阻害薬とI型インターフェロンの作用 — システマティックレビューとメタアナリシス[BMC Infect Dis. 2021 Jan 11;21(1):47] .....10

##### ●イベルメクチン

- 非重症COVID-19患者のウイルス量, 症状, 液性応答に対するイベルメクチンによる早期治療の効果 — 二重盲検プラセボ対照無作為化パイロット臨床試験[EClinicalMedicine. 2021 Feb;32:100720] .....12
- 軽症COVID-19成人患者の症状消失までの日数におけるイベルメクチンの効果 — 無作為化臨床試験[JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435] .....13

##### ●カモスタット

- COVID-19入院患者におけるTMPRSS2阻害薬カモスタットメシル酸塩の有効性 — 二重盲検無作為化比較試験[EClinicalMedicine. 2021 Apr 22;35:100849] .....17

<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

### [ファビピラビル](#)

Vol.19(2021) No.12(06/10) L01

- COVID-19中等症患者におけるアビファビル(一般名:ファビピラビル)治療 — 第II/III相多施設共同無作為化試験の中間報告

#### [AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial](#)

Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al.

**【Clin Infect Dis. 2020 Aug 9;ciaa1176】-peer reviewed (査読済み)**

(抜粋・要約)

#### ◇背景

SARS-CoV-2に対して有効となりそうな抗ウイルス薬の転用はCOVID-19との闘いでよく用いられている戦略の一つであり、特に経口剤の開発が待ち望まれている。ファビピラビルはRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬であり、日本(販売名:アビガン)および中国(販売名:ファビラビル)で、新型または再興型インフルエンザ流行時の第二選択治療として承認されている。2020年の初めに、ファビピラビルがVero E6細胞で抗SARS-CoV-2ウイルス活性を示し、また、COVID-19患者のウイルスクリアランスまでの時間を短縮することが報告された。

ロシア保健省は、第II/III相臨床試験の中間結果にもとづき、ファビピラビルを条件付きで承認した。現時点で、中等症COVID-19治療における唯一の経口剤となっている。本稿では、パイロットステージである第II相臨床試験に登録された患者60人の中間結果を報告する。

#### ◇方法

##### ◇試験デザイン

本試験は、中等症COVID-19肺炎入院患者を対象とし、ファビピラビルと標準治療(SOC)を比較する、多施設共同オープンラベル無作為化アダプティブデザイン第II/III相臨床試験である。本試験のパイロットステージは2020年4～5月にロシアのモスクワ、スモレンスク、ニジニ・ノヴゴロドにある6カ所の病院で実施され、独立したデータモニタリング委員会が中間解析結果をレビューした。(ClinicalTrials.gov:NCT04434248)

##### ◇適格患者および試験介入

インフォームド・コンセントに署名し、PCRでCOVID-19と確定した(スクリーニング時に陽性であった)中等症患者で、薬剤の経口投与が可能であり、試験期間中および試験終了後3カ月間、適切な避妊を行う意思のある18歳以上の男性および妊娠していない女性の入院患者を適格とした。患者はDay-1にファビピラビル1600 mgを1日2回、Day-2～14に600 mgを1日2回投与する群

(1600/600 mg投与群)<sup>A</sup>, Day-1にファビピラビル1800 mgを1日2回, Day-2～14に800 mgを1日2回投与する群(1800/800 mg投与群), またはSOC(対照)群のいずれかに1:1:1の比率で無作為に割り付けられた。試験中, 全患者に原因療法および対症療法の使用が許可された。ファビピラビル投与群の患者には, 他の抗ウイルス薬または抗マラリア薬の使用は許可しないこととした。

#### ◇評価項目

パイロットステージにおける有効性の主要評価項目は, Day-10までのSARS-CoV-2消失(24時間以上間隔をおいた2回のPCR検査で陰性と定義)とした。副次評価項目は, Day-5までのウイルスクリアランス率, 臨床症状(体温)の正常化までの時間, Day-15までのCT画像上の変化, 試験薬関連の有害事象の発生率と重症度とした。

#### ◇結果

##### ◇患者の特性

COVID-19肺炎入院患者60例を, ファビピラビル1600/600 mg投与群(20例), ファビピラビル1800/800 mg投与群(20例), またはSOC(対照)群(20例)のいずれかに無作為に割り付けた。無作為化したすべての患者を安全性およびITT(intent-to-treat)解析に含めた。

ファビピラビル投与群と対照群は, 人口統計学的特性およびベースライン特性が全体的に同等であった。60例中28例(46.7%)が重症化リスク因子(年齢60歳以上および/または慢性疾患の併存)を有していた。45例(75.0%)は室内気呼吸であったが, 15例(25.0%)はマスクまたは鼻カニューラによる酸素補充を要していた。15例(25.0%)では体温が38°Cを超え, 42例(70.0%)ではCRPが10 mg/Lを超えていた。症状発現からベースライン時点までの平均罹患期間は6.7日であった。

##### ◇有効性の主要評価項目

ファビピラビル投与レジメンはいずれの用量も類似したウイルス学的奏効を示し, Day-10までに, ファビピラビル投与群では40例中37例(92.5%), SOC群では20例中16例(80.0%)がウイルスクリアランスを達成した( $p=0.155$ )。これにより, POC(proof of concept)を実証するために必要な奏効例数が達成された。

##### ◇有効性の副次評価項目

Day-5には, ファビピラビル投与群40例中25例(62.5%), SOC群20例中6例(30.0%)でウイルスクリアランスを達成した( $p=0.018$ )。体温正常化(37°C未満)までの日数の中央値は, ファビピラビル投与群で2日(IQR:1~3), SOC群で4日(IQR:1~8)であった( $p=0.007$ )。Day-15までの胸部CT画像では, ファビピラビル投与群で40例中36例(90.0%), SOC群20例中16例(80.0%)で改善がみられた( $p=0.283$ )。

##### ◇安全性の評価項目

ファビピラビルに対する医薬品有害反応(ADR)は40例中7例(17.5%)で報告され, 下痢, 悪心,

<sup>A</sup> 新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対する日本での承認された用法及び用量と同じ。ただし, インフルエンザ薬としての総投与期間は5日間である。(訳注)

嘔吐、胸痛、肝トランスアミナーゼ値の上昇が含まれていた。ADRは軽症から中等症であり、40例中2例(5.0%)でADRのため試験薬の早期中止に至った。

#### ◇結論

ファビピラビルは、第II/III相臨床試験のパイロットステージ(第II相)で、使用患者の62.5%において4日間以内にSARS-CoV-2ウイルスクリアランスを達成し、安全性および忍容性は良好であった。

### Vol.19(2021) No.12(06/10)L02

#### ●非重症COVID-19患者におけるファビピラビル早期投与は早期解熱に関連

#### [Early favipiravir treatment was associated with early defervescence in non-severe COVID-19 patients](#)

Fujii S, Ibe Y, Ishigo T, et al.

【J Infect Chemother. 2021 Apr 17;27(7):1051-1057】-peer reviewed(査読済み)

(要旨)

#### ◇背景

抗ウイルス薬ファビピラビルは、SARS-CoV-2<sup>A</sup>に対して*in vitro*で抗ウイルス活性を有することが示されている。本研究では、非重症COVID-19患者におけるファビピラビル治療の臨床的ベネフィットおよび治療開始の時期について検討した。

#### ◇方法

本研究は、単一施設における後ろ向きコホート研究である。ROC曲線下面積(AUC)を求め、ファビピラビル治療開始時期の最適なカットオフ値を算出して7日以内の解熱を予測した。単変量および多変量のCox回帰解析を行い、解熱に影響し得る因子を特定した。解熱は、37°C未満の体温が2日間以上持続することと定義した。

#### ◇結果

患者41人のデータが有効性の評価に用いられた。発熱から解熱までの日数は、発熱からファビピラビルの投与開始までの日数と正の相関を示した( $r=0.548$ ,  $p<0.001$ )。最適なカットオフ値は、Day-4でのファビピラビルの投与であった。患者は、発熱からファビピラビル投与開始までの最適なカットオフ値にもとづいて、早期投与群(4日以内)と後期投与群(5日目以降)の2群に割り付けられた。多変量解析では、年齢、性別、および発熱からファビピラビル治療開始までの日数で調整する

<sup>A</sup> severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2

と、有意な影響を及ぼす因子は男性であること、およびファビピラビル治療開始までの日数であった。

#### ◇結論

ファビピラビルを治療に使用する場合は、可能な限り早期に開始することを推奨する。

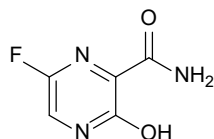
---

#### 薬剤情報

◎Favipiravir〔ファビピラビル, 抗インフルエンザウイルス薬〕国内:発売済 海外:開発中

※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版](#)」(令和3年5月26日)薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に第2版(2020/05/18)から掲載されている。

※国内では新型コロナウイルス感染症治療薬として承認申請中(2020/10/16)であるが、厚生労働省の専門部会は承認の判断を見送り、継続審議が決定(2020/12/21現在)



Favipiravir

## ●トシリズマブ

Vol.19 (2021) No.12 (06/10) L03

●トシリズマブの早期投与は重篤なSARS-CoV-2感染患者の生存率の改善に関連する

### [Early Tocilizumab Dosing Is Associated With Improved Survival in Critically Ill Patients Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2](#)

Petrak RM, Van Hise NW, Skorodin NC, et al.

【Crit Care Explor. 2021 Mar 29;3(4):e0395】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

#### ◇目的

重篤なSARS-CoV-2感染患者に対する最も効果的なトシリズマブ投与のタイミングを特定する。

#### ◇研究デザイン, セッティング, 被験者

本研究は多施設共同観察コホート研究であり, 2020年3月13日~4月16日に入院した患者118人を対象として, 米国内4州の急性期病院23施設で行われた。患者81人がトシリズマブを投与された。トシリズマブ投与を受けなかった37人を対照群とした。

#### ◇主要アウトカム評価指標と主な結果

主要アウトカムは死亡率であり, トシリズマブ投与のタイミング別に解析した。早期投与は, 挿管前または挿管後1日以内のトシリズマブの投与と定義し, 後期投与は, 挿管後1日を超えてからの投与と定義した。標準治療のみ(トシリズマブ非投与)の群を対照として比較に用いた。早期のトシリズマブ治療は, トシリズマブ非投与患者と比較して, 統計的に有意な死亡率低下と関連していた ( $p=0.003$ )。トシリズマブの後期投与は, トシリズマブ非投与群と比較して, 死亡率上昇と関連していた ( $p=0.006$ )。

#### ◇結論と関連性

トシリズマブの早期投与は, 重篤なSARS-CoV-2患者の死亡率低下と関連していたが, 投与時期が遅い場合は有害となる可能性が示唆された。

Vol.19 (2021) No.12 (06/10) L04

●COVID-19入院患者におけるトシリズマブの有効性 — CORIMUNO-TOCI-1無作為化臨床試験のフォローアップ報告(リサーチレター)

[Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial \(Research Letter\)](#)

Mariette X, Hermine O, Tharaux PL, et al.

【JAMA Intern Med. 2021 May 24】-peer reviewed(査読済み)

(概要)

◇背景

COVID-19患者の治療を目的とした8報のトシリズマブの無作為化臨床試験では、さまざまな結果が報告されている。試験のうち4報では主要エンドポイントが達成されたが、28日生存率の改善が示されたのは最も規模が大きく、かつ最も死亡率が高かったRECOVERY試験およびREMAP-CAP試験の2報のみであった。さらに、C反応性蛋白(CRP)高値の患者のみが登録されていたのはRECOVERY試験だけであった。RECOVERY試験とREMAP-CAP試験では、デキサメタゾンを使用した患者の割合が高かった(両治療群ともに80%超)。試験のアウトカムの差は、検出力、集団、試験デザイン、試験管理、または追跡期間の長さなどの差と関連する可能性がある。

我々は以前、酸素投与を受けている(流量3 L/分以上)が、高流量または人工呼吸を必要としない入院患者を対象としたトシリズマブの臨床試験について発表した。この研究では、Day-14に非侵襲的人工呼吸もしくは挿管が必要であったかまたは死亡した患者の割合という主要複合エンドポイントを達成したが、Day-28の生存率に差はみられなかった。今回のフォローアップ報告では、追跡調査期間を90日間に延長し、ベースライン時のCRP値によって生存率が異なるかどうかを調査した。

◇方法

今回のフォローアップ報告では、無作為化時の年齢および施設で調整した変数効果Coxモデルを用いて、3カ月後の生存率を比較した。またCRPで層別した事後解析を行った。

◇結果

Day-90までの死亡者は、トシリズマブ群で63人中7人(11%)、通常治療群で67人中11人(18%)であった[調整済みハザード比(HR)0.64;95%信用区間(CI<sup>A</sup>) [0.25~1.65]]。アウトカムをCRP値にもとづいて解析すると、CRP値と、Day-14の主要複合エンドポイントおよびDay-90の生存率との間に統計的交互作用がみとめられ、CRP値が15.0 mg/dL(mg/L換算には10を乗じる)を上回る患者ではトシリズマブのベネフィットがみとめられたが、CRP値が15.0 mg/dL以下の患者ではみとめられなかった。CRP値が15.0 mg/dLを上回っていた患者では、主要エンドポイント(非侵襲的もしくは

---

<sup>A</sup> credibility interval



侵襲的な人工呼吸を受けたかまたは死亡した患者の割合)の発生率は、トシリズマブ群で18%、通常治療群で57%であった(HR 0.18;95%CI[0.06~0.59])。同様に、Day-90の死亡率は、トシリズマブ群で9%、通常治療群で35%であった(HR 0.18;95%CI[0.04~0.89])。通常治療は施設や時期によって異なる可能性があり、無作為化時にステロイドを投与されていた患者は少なかった(トシリズマブ群16%、通常治療群18%)。サンプルサイズは小さく、信用区間も広がった。最後に、本試験は、COVID-19患者集団中の一部の限定された患者(WHOの認知機能尺度<sup>B</sup>スコアが厳密に5で、酸素3 L/分以上を必要とする患者群)を対象としており、今回の結果は他の集団に対して一般化することはできない。

#### ◇結論

今回のフォローアップ解析では、中等度～重度のCOVID-19関連肺炎がありCRP値が高い患者の治療において、トシリズマブの使用を検討できる可能性が示唆された。さらなる研究により、どのようなCOVID-19関連肺炎患者がトシリズマブ+デキサメタゾン併用治療による恩恵を最も多く受けるかの解明につながるであろう。

---

#### 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(世界110カ国以上)

※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(Phase III; 2021/04/22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版](#)」(令和3年5月26日)薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に第2版(2020/05/18)から掲載されている。

---

<sup>B</sup> World Health Organization Cognitive Performance Scale

● [パキシチニブ](#), [ルキシソリチニブ](#), インターフェロン

Vol.19 (2021) No.12 (06/10) L05

- COVID-19患者に良好な臨床アウトカムをもたらすJAK阻害薬とI型インターフェロンの作用 — システマティックレビューとメタアナリシス

[JAK-inhibitor and type I interferon ability to produce favorable clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis](#)

Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP, et al.

【BMC Infect Dis. 2021 Jan 11;21(1):47】-peer reviewed (査読済み)

(概要)

## ◇ 背景

高い病原性をもつ新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の蔓延は、100年に一度のパンデミックを引き起こしており、世界中で既に6300万人以上が感染している。新しい治療法が早急に求められている。ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬は過剰なサイトカイン放出を伴う疾患に対する有効性が、またI型インターフェロンはウイルス(コロナウイルスを含む)に対する直接的な抗ウイルス作用が証明されていることから、COVID-19患者に対するウイルス感染症治療薬の候補として浮かび上がってきた。

## ◇ 方法

研究者3人が、2020年7月30日までのMEDLINEとMedRxivで文献検索し、JAK阻害薬<sup>A</sup>またはI型インターフェロンの投与を受けたヒトの治療アウトカムを対照と比較した研究(種類は問わない)を特定した。本研究の組み入れ基準は、リスク推定値または逆算可能な数値が明確に示されたデータがあることとした。

## ◇ 結果

検索した研究733報の中から、無作為化試験4報と非無作為化試験11報を組み入れた。このうち5報の試験は未発表であった。JAK阻害薬を投与された患者は、標準治療群と比較して、死亡率[OR 0.12;95%CI[0.03~0.39]; $p<0.001$ ]およびICU入院(OR 0.05;95%CI[0.01~0.26]; $p<0.001$ )のオッズが有意に低下し、退院のオッズが有意に上昇した(OR 22.76;95%CI[10.68~48.54]; $p<0.00001$ )。I型インターフェロンを投与された患者は、死亡率のオッズが有意に低下し(OR 0.19;95%CI[0.04~0.85]; $p<0.05$ )、退院のオッズは有意に近い上昇がみられた(OR 1.89;95%CI[1.00~3.59]; $p=0.05$ )。

## ◇ 結論

JAK阻害薬治療は、死亡率、ICU入院、および退院の観点で、良好な臨床アウトカムと有意に関

<sup>A</sup> 本研究で組み入れたヤヌスキナーゼ阻害薬は、パキシチニブとルキシソリチニブ。

連していた。I型インターフェロン治療は、死亡率と退院に関して良好な臨床アウトカムと関連していた。これらのデータは有望性を示すが、COVID-19患者における臨床アウトカムとJAK阻害薬およびI型インターフェロンとの関係をさらに解明するには、適切に実施されたRCTが今後必要である。

---

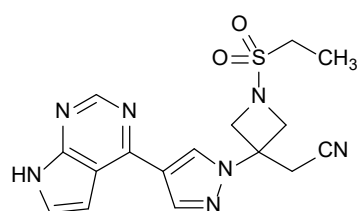
## 薬剤情報

◎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

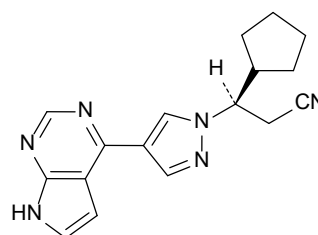
※SARS-CoV-2感染症の治療として国内ではSARS-CoV-2による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る)の効能または効果で追加承認取得(2021/04/23)

米国では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)

◎Ruxolitinib〔ルキシソリチニブリン酸塩, Ruxolitinib Phosphate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 関節リウマチ薬〕国内:発売済 海外:発売済



Baricitinib



Ruxolitinib

## ● [イベルメクチン](#)

Vol.19 (2021) No.12 (06/10) L06

- 非重症 COVID-19 患者のウイルス量, 症状, 液性応答に対するイベルメクチンによる早期治療の  
効果 — 二重盲検プラセボ対照無作為化パイロット臨床試験

[The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial](#)

Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al.

【[EClinicalMedicine. 2021 Feb;32:100720](#)】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

### ◇ 背 景

イベルメクチンは、*in vitro*で、現在承認されている用量では容易に達成できない濃度下で SARS-CoV-2の複製を阻害する。COVID-19患者への臨床使用を支持するエビデンスは限られている。発症後早期のイベルメクチンの単回投与はSARS-CoV-2の感染を減少させる効果があるかを評価するために、無作為化二重盲検プラセボ対照パイロット試験を実施した。

### ◇ 方 法

2020年7月31日～9月11日にUniversidad de Navarra病院の救急外来(ER)を受診した、合併症のリスク因子のない非重症COVID-19患者を登録した。すべての登録は、発熱または咳嗽の発症から72時間以内に行われた。患者は、イベルメクチン400 µg/kgの単回投与群(n=12)またはプラセボ投与群(n=12)に1:1で無作為に割り付けられた。主要アウトカムの評価指標は、治療後Day-7に鼻咽頭スワブ検体によるPCR検査でSARS-CoV-2 RNAが検出された患者の割合とした。各検体のウイルス量および感染力の測定によって主要アウトカムを評価した。イベルメクチンとプラセボの差はフィッシャーの正確確率検定を用いて算出し、相対リスク比として表した。本研究のClinicalTrials.gov登録番号はNCT04390022である。

### ◇ 結 果

登録された患者全員が試験を完了した[年齢中央値26歳;イベルメクチン群の年齢のIQR[19～36歳], 対照群の年齢のIQR[21～44歳];女性12人(50%)。患者の100%で登録時に症状があり、70%が頭痛, 62%が発熱, 50%が全身倦怠, 25%が咳嗽を報告した。Day-7では、PCR検査陽性患者の割合に差はなかった(RR 0.92;95%信頼区間(CI)[0.77～1.09]; $p=1.0$ )。イベルメクチン群では、治療後Day-4(E遺伝子では $p=0.24$ , N遺伝子では $p=0.18$ )およびDay-7(E遺伝子では $p=0.16$ , N遺伝子では $p=0.18$ )に、統計的に有意ではないがウイルス量が低くなり、治療後Day-21でのIgG力価も低かった( $p=0.24$ )。イベルメクチン群の患者は、嗅覚減退/無嗅覚からより早く回復した(76人・日対158人・日; $p<0.001$ )。

## ◇解 釈

発熱または咳嗽の発症から72時間以内にイベルメクチン400 µg/kgを単回投与された、重症化リスク因子のない非重症COVID-19患者においては、PCR陽性の割合に差はなかった。しかしながら、無嗅覚/嗅覚減退(自己報告による)が顕著に減少し、咳嗽が減少し、またウイルス量およびIgG力価の低下の傾向がみられたことから、より大規模な試験での評価が必要である。

## Vol.19 (2021) No.12 (06/10) L07

●軽症 COVID-19 成人患者の症状消失までの日数におけるイベルメクチンの効果 — 無作為化臨床試験

[Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19:A Randomized Clinical Trial](#)

López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al.

【JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

## ◇背景・目的

イベルメクチンは、臨床的ベネフィットが未だ不確実であるものの、ウイルス複製を抑制すると考えられていることから、いくつかの国で治療ガイドラインに取り入れられ、COVID-19の治療薬候補として広く処方されている。ウイルス複製はCOVID-19の早期過程で特に活発であると考えられることから、感染初期にイベルメクチンを投与すれば回復が促進されるという仮説にもとづき、本無作為化試験を実施した。

## ◇方 法

## ◇試験デザインおよび被験者

コロンビア国カリ市の単一施設で実施された二重盲検無作為化臨床試験。被験者候補は、試験期間中にPCR検査または抗原検査でSARS-CoV-2陽性が確認されたCOVID-19有症状患者に関する州保健局の電子データベースから、単純無作為抽出法により特定・選択した。症状発現から7日以内の成人軽症<sup>A</sup>患者計476人を2020年7月15日～11月30日に登録し、2020年12月21日まで追跡した<sup>B</sup>。

<sup>A</sup> 在宅または入院療養で、高流量鼻カニューラ酸素療法も人工呼吸器(侵襲的または非侵襲的)も使用していないことと定義

<sup>B</sup> 無症状者、重症肺炎、登録前5日以内のイベルメクチンの使用、肝機能障害があるかまたは肝機能検査値が正常値の1.5倍を超えている患者は除外した。

## ◇無作為化およびインターベンション

適格患者を、イベルメクチン投与群 (n=200) またはプラセボ群 (n=200) に、1:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ5日間、イベルメクチン<sup>C</sup>を300 µg/kg/日、またはプラセボが投与された。

## ◇評価項目

主要アウトカムは、21日間の追跡調査期間内において、症状消失までに要した日数<sup>D</sup>とした。副次アウトカムは、無作為化以降に臨床的増悪<sup>E</sup>、発熱、死亡、ケアのエスカレーション<sup>F</sup>等が生じた患者の割合およびその期間とした。非自発的な有害事象<sup>G</sup>、治療中止に至った有害事象、および重篤有害事象を収集した。

## ◇結果

## ◇被験者の特性

無作為化を受けた患者の中で一次解析集団の対象となった400人〔年齢中央値37歳〔IQR:29~48〕、女性58%〕のうち、398人(99.5%)が試験を完了した(イベルメクチン群 200人、プラセボ群 198人)。両群の患者は、ベースライン時点で人口統計学的特性と疾患特性においてバランスが取れていた。

## ◇主要アウトカム

症状消失までの日数の中央値は、イベルメクチン群で10日〔IQR:9~13〕に対し、プラセボ群では12日〔IQR:9~13〕であった〔症状消失のハザード比1.07;95%信頼区間(CI) [0.87~1.32];ログランク検定 $p=0.53$ 〕。Day-21までに症状が消失した患者は、イベルメクチン群で82%、プラセボ群で79%であった。

## ◇副次アウトカム

8カテゴリー式順序尺度で2ポイント以上の臨床的増悪が生じた患者はわずかで、2群間に有意な差はみられなかった〔イベルメクチン群2%、プラセボ群3.5%;絶対差-1.53(95%CI[-4.75~1.69]);OR 0.56(95%CI[0.16~1.93])〕。

ケアのエスカレーションを要した患者の割合は、2群間で差がなく〔イベルメクチン群 2%、プラセボ群 5%;絶対差-3.05(95%CI[-6.67~0.56]);OR 0.38(95%CI[0.12~1.24])〕、ケアのエスカレーションを要した期間も、イベルメクチン群とプラセボ群で有意な差はなかった〔差の中央値 7日〔IQR:-5.0~16.5〕〕。試験期間中に発熱した患者の割合は、2群間で有意な差がなく〔イベルメク

<sup>C</sup> 経口液剤(0.6%溶液)として服用。日本で販売されているイベルメクチンは、経口錠剤のみである。(訳注)

<sup>D</sup> 8カテゴリー式順序尺度で、患者がスコア0を最初に報告した日と定義。内訳は、0=感染の臨床的エビデンスなし、1=入院しておらず活動制限なし、2=入院していないが、活動制限ありと在宅酸素療法必要のいずれかまたは両方、3=入院中だが酸素補充不要で治療継続の必要なし、4=入院中で酸素補充が必要、5=入院中で高流量鼻カニューラ酸素療法と非侵襲的人工呼吸のいずれかまたは両方が必要、6=入院中、ECMOと侵襲的人工呼吸のいずれかまたは両方が必要、7=死亡。

<sup>E</sup> 8カテゴリー式順序尺度でベースラインから2ポイント分悪化したことと定義

<sup>F</sup> escalation of care: 一般病棟またはICUへの新規入院、または24時間を超える酸素補充を新規に要したこと

<sup>G</sup> solicited adverse event。本試験では、追跡調査で被験者に電話するたび有害事象について尋ねた。

チン群 vs プラセボ群の絶対差  $-2.61$  (95%CI $[-8.31\sim 3.09]$ ); OR  $0.73$  (95%CI $[0.37\sim 1.45]$ ), 発熱持続期間についても有意差はなかった[イベルメクチン群 vs プラセボ群の絶対差 $-0.5$ 日 (95%CI $[-1.0\sim 2.0]$ )].

無作為化からDay-21までに、イベルメクチン群の計154人(77%), プラセボ群161人(81.3%)で有害事象が報告された。非自発的な有害事象で最も多かったものは頭痛で、イベルメクチン群104人(52%), プラセボ群111人(56%)で発現した。重篤有害事象で最も多かったのは多臓器不全で、4人に発現した(各群2人ずつ)。試験期間中に、プラセボ群の患者1人が死亡した。

#### ◇考察

##### ◇限界

本試験にはいくつか限界がある。当初主要アウトカムとしていた臨床的増悪の発生率が3%を下回り、検出力不足となったため、試験開始から6週間後に主要エンドポイントを症状消失に変更したこと、ウイルス学的評価を行わなかったこと、最初の65人の患者で用いられたプラセボは、イベルメクチンと味も匂いも異なっていたこと、副次アウトカムのうち2項目は8カテゴリー式順序尺度を用いており、初期段階では患者自身による報告にもとづいていたため、主観性が入り込む余地があったこと、イベルメクチンの血漿中濃度のデータが収集されなかったこと、被験者集団が比較的若年であり、高齢集団であれば結果が異なっていた可能性があること、などである。

#### ◇結論

軽症の成人COVID-19患者を対象とした本二重盲検無作為化試験で、感染のエビデンスがあつてから7日間以内に開始したイベルメクチンの5日間投与は、プラセボに比べ、症状消失までの日数を有意に改善しなかった。本結果は、軽症COVID-19の治療でのイベルメクチンの使用を支持していない。臨床的に重要な他のアウトカムに関するイベルメクチンの効果を評価するには、より大規模な試験が必要である。(EPIC<sup>H</sup>試験, ClinicalTrials.gov登録番号:NCT04405843)

---

#### 薬剤情報

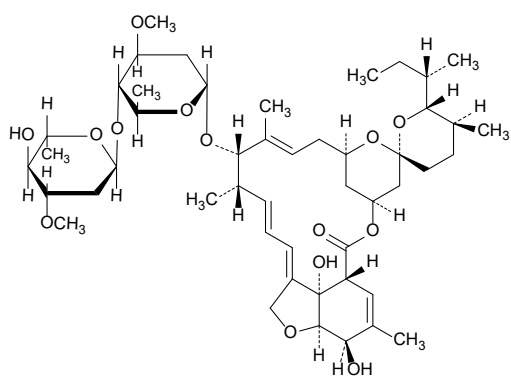
◎Ivermectin [イベルメクチン, 駆虫薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では軽症から中等症の新型コロナウイルス感染症を対象に、医師主導治験開始(第2相臨床試験相当; 2020/09/17現在) or 医師主導治験中(第2相臨床試験相当; 2021/04/01現在)

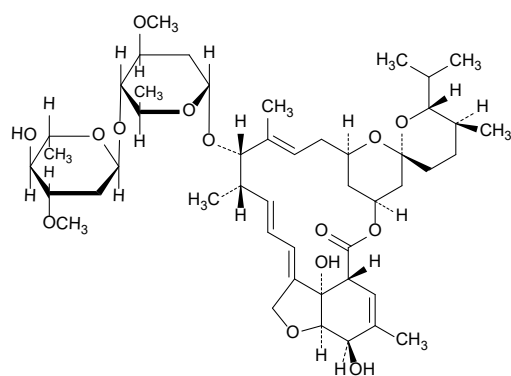
※厚生労働省「[新型コロナウイルス感染症\(COVID-19\)診療の手引き・第5版](#)」(令和3年5月26日)薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に第2版(2020/05/18)から掲載されている。

---

<sup>H</sup> Estudio Para Evaluar la Ivermectina en COVID-19



Ivermectin B<sub>1a</sub>



Ivermectin B<sub>1b</sub>

※本剤はイベルメクチンB<sub>1a</sub>を90%以上、イベルメクチンB<sub>1b</sub>を10%未満含有する。



● [カモスタット](#)

Vol.19 (2021) No.12 (06/10) L08

- COVID-19 入院患者における TMPRSS2 阻害薬カモスタットメシル酸塩の有効性 — 二重盲検無作為化比較試験

[Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19-a double-blind randomized controlled trial](#)

Gunst JD, Staerke NB, Pahus MH, et al.

【[EClinicalMedicine. 2021 May;35:100849](#)】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇ 背景

II型膜貫通型セリンプロテアーゼ (TMPRSS2) は, SARS-CoV-2の細胞侵入および感染において重要な役割を果たす。COVID-19患者でのTMPRSS2阻害薬の有効性及び安全性は, 無作為化試験では未だ評価されていない。

◇ 方法

2020年4月4日～12月31日にSARS-CoV-2感染が確定して入院した患者を対象に, 医師主導型二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験を実施した。参加者は, 入院から48時間以内に, TMPRSS2阻害薬カモスタットメシル酸塩200 mgを1日3回5日間投与される群またはプラセボ群に2:1の比率で無作為に割り付けられた。主要評価項目は, 退院までの期間, または臨床的改善(7ポイント式順序尺度で2ポイント以上の上昇)とした。その他の評価項目は, 30日死亡率, 安全性, 中咽頭ウイルス量の変化等とした。

◇ 結果

137人の患者がカモスタットメシル酸塩投与群, 68人がプラセボ投与群に割り付けられた。臨床的改善までの日数の中央値は, カモスタット群で5日〔四分位範囲 (IQR) : [3~7]〕, プラセボ群で5日 (IQR: [2~10])であった ( $p=0.31$ )。プラセボ群と比較したカモスタット群の30日死亡率のハザード比は0.82 [95%信頼区間 (CI) [0.24~2.79];  $p=0.75$ ]であった。有害事象の頻度は両群で類似していた。ベースライン時点からDay-5までのウイルス量の変化 (中央値) はカモスタット群で $-0.22 \log_{10}$  copies/mL ( $p<0.05$ ), プラセボ群で $-0.82 \log_{10}$  copies/mL ( $p<0.05$ )であった。

◇ 結論

今回のプロトコルにもとづくカモスタットメシル酸塩による治療はCOVID-19による入院期間中の有害事象を増加させなかったものの, 臨床的改善までの日数, ICU入院への病状進行, あるいは死亡率に影響を与えることはなかった。

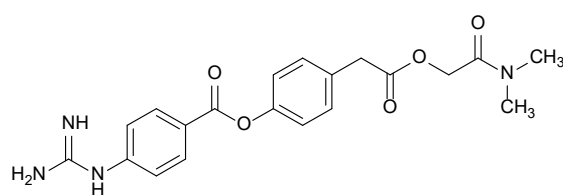
---

## 薬剤情報

◎Camostat〔カモスタットメシル酸塩, Camostat Mesilate (JP), 蛋白分解酵素阻害薬〕国内: 発売済  
海外: 発売済

※国内では, 新型コロナウイルス感染症を対象疾患として開発 (Phase III; 2021/05/06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版](#)」(令和3年5月26日)薬物療法の「日本国内で入手できる薬剤の適応外使用」の項に第2版(2020/05/18)から掲載されている。



Camostat

以上

---

## 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子