



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.19 No.22 (2021/10/28)

目 次

I. 各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- 特定の慢性炎症疾患に適応のあるヤヌスキナーゼ阻害薬について、FDA は重篤な心臓関連イベント、がん、血栓、および死亡のリスク上昇に関する枠組み警告を要求 2

II. 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

【バリシチニブ】

- バリシチニブにより中等症～重症 COVID-19 肺炎患者の 30 日死亡率が低減
[J Am Geriatr Soc. 2021 Oct;69(10):2752-2758] 7
- 重症 COVID-19 患者におけるバリシチニブ+レムデシビル+デキサメタゾン併用療法の臨床的影響 [Respir Investig. 2021 Aug 10:S2212-5345(21)00125-8] 8
- 成人のCOVID-19入院患者におけるバリシチニブの有効性および安全性 (COV-BARRIER 試験) — 無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照第III相試験
[Lancet Respir Med. 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3] 9
- 強力な COVID-19 薬物療法としての免疫調節 — 過去・現在・未来
[J Inflamm Res. 2021 Jul 20;14:3419-3428] 11

<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。

I. 各国規制機関情報

Vol.19(2021) No.22(10/28) R01

【米FDA】

- 特定の慢性炎症疾患に適応のあるヤヌスキナーゼ阻害薬について、FDA は重篤な心臓関連イベント、がん、血栓、および死亡のリスク上昇に関する枠組み警告を要求

FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions: Approved uses also being limited to certain patients

Drug Safety Communication

通知日:2021/09/01

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>

<https://www.fda.gov/media/151936/download>

◇概要

FDAは大規模な無作為化安全性臨床試験のレビューを完了し、その結果、関節炎および潰瘍性大腸炎の治療薬であるtofacitinib(['Xeljanz']および['Xeljanz XR'])の使用に伴い、心臓発作、脳卒中、がん、血栓、死亡など重篤な心臓関連イベントのリスクが高まると結論し、この情報を追加して「枠組み警告」^Aを更新するよう求めている。この試験では、関節リウマチ患者を対象として、['Xeljanz']をTNF阻害薬(別のクラスの関節炎治療薬)と比較して評価した。また、試験の最終結果から、低用量の['Xeljanz']についても血栓と死亡のリスク上昇が示された。本試験の中間結果にもとづいて発行された前回のDrug Safety Communication^Bでは、高用量でのみ血栓と死亡のリスク上昇がみられたと報告していた。

FDAは、['Xeljanz']と同じクラス[ヤヌスキナーゼ(JAK)^C阻害薬]に属する他の2品目の関節炎治療薬(baricitinib['Olumiant']およびupadacitinib['Rinvoq'])についても、警告の新規追加および更新を要求している。['Olumiant']と['Rinvoq']に関しては、今回の大規模な安全性臨床試験に類した試験は実施されていないため、十分なリスク評価は行われていない。しかしながら、両剤は['Xeljanz']と同様の作用機序を有していることから、['Xeljanz']での安全性試験で示されたのと同様のリスクを伴う可能性があるとしてFDAは判断している。

他のJAK阻害薬の['Jakafi'](ruxolitinib)および['Inrebic'](fedratinib)は、血液疾患の治療に用いられており、関節炎を含む炎症性疾患の適応はないため、今回の製品情報改訂の対象に含まれない。

^A Boxed Warning

^B 2021年2月4日付けDrug Safety Communication(下記サイト参照)

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/initial-safety-trial-results-find-increased-risk-serious-heart-related-problems-and-cancer-arthritis>

^C Janus kinase

◇背景

FDAがtofacitinib[‘Xeljanz’]を最初に承認した際、製造業者であるPfizer社に対し、methotrexateを使用している関節リウマチ(RA)^D患者を対象に、重篤な心臓関連イベント、がん、および感染症のリスクを評価するための安全性臨床試験を実施するよう求めた。同試験では、methotrexateへの上乗せ治療として、2種類の用量の[‘Xeljanz’][5 mgを1日2回(RAの適応で承認された用量)、10 mgを1日2回(高用量)]を、別のRA治療薬であるTNF^E阻害薬と比較した。被験者の組み入れ基準は50歳以上で、かつ心臓疾患のリスク因子を少なくとも1つ有していることとした。

最終試験結果のレビューにより、[‘Xeljanz’](いずれの用量も)の使用患者では、TNF阻害薬の使用患者に比べ、重篤な心臓関連イベント(心臓発作、脳卒中、がん、血栓、死亡など)の発生率が高いことが示された。重要なのは、以前発表した中間結果では高用量についてのみリスクがみとめられたのに対し、最終結果では[‘Xeljanz’]の2種類の用量のいずれについても、TNF阻害薬に比べて血栓と死亡の発生率が高かったことである。がんについては、[‘Xeljanz’]使用患者では、TNF阻害薬使用患者に比べ、リンパ腫の発生率が高かった。現在または過去の喫煙者においては、[‘Xeljanz’]使用患者の方がTNF阻害薬使用患者に比べ、肺がんの発生率が高かった。さらに、現在または過去の喫煙者はがん全体のリスク上昇もみられた(「データの要約」を参照)。

◇Tofacitinib([‘Xeljanz’], [‘Xeljanz XR’]), baricitinib[‘Olumiant’], およびupadacitinib [‘Rinvoq’]について

- この3剤はヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬と呼ばれる医薬品クラスに属しており、特定の重篤、慢性、および進行性の炎症疾患の治療に用いられる。
- 3剤とも、単独使用または他の医薬品との併用で、関節性リウマチの治療薬として承認されている。[‘Xeljanz’]は乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、および多関節型若年性特発性関節炎の適応も承認されている。
- この3剤は免疫系の働きを抑制することで効果を発揮する。
- この3剤は経口製剤(速放錠、徐放錠、および内服液)として販売されている。
- この3剤の副作用として多いものは、上気道感染症(感冒、副鼻腔感染など)、気管支炎、頭痛、咳嗽、コレステロール値上昇、高血圧、筋酵素値上昇、発疹、悪心、下痢、ざ瘡、口唇ヘルペス、帯状疱疹などである。

◇医療従事者向け詳細情報

- FDAは、JAK阻害薬のtofacitinib([‘Xeljanz’], [‘Xeljanz XR’]), baricitinib[‘Olumiant’], およびupadacitinib[‘Rinvoq’]の使用に伴い、重大な心臓イベント、悪性腫瘍、血栓症、およ

^D rheumatoid arthritis

^E tumor necrosis factor

び死亡のリスクが上昇することに関し、警告の新たな追加および更新を求めている。

- この3剤は、TNF阻害薬(単独使用または併用)が十分奏効しなかったか、または忍容性のない患者のみに用いるべきである。
- [‘Xeljanz’]/[‘Xeljanz XR’]), [‘Olumiant’], または[‘Rinvoq’]による治療の開始または継続を決定する前に、個々の患者についてベネフィット・リスクを考慮すべきである。現在または過去の喫煙者、他の心血管リスク因子のある患者、悪性腫瘍患者、および治療が奏効した非黒色腫皮膚癌(NMSC)^F以外の悪性腫瘍のある患者では特に考慮が必要である。
- 患者に対し、重篤な心臓イベントの徴候に関する情報を提供し、もし徴候が現れたら緊急に医師の診察を受けるよう伝えること。
- 毎処方時に渡されるMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)に目を通すよう患者に促すこと。Medication Guideには、安全性リスクに関する説明や、その他の重要情報が記載されている。
- FDAが医薬品の使用に伴う安全性問題を追跡できるように、[‘Xeljanz’]/[‘Xeljanz XR’], [‘Olumiant’], あるいは[‘Rinvoq’]に関わる有害事象を、他の医薬品と同様、MedWatchプログラム^Gに報告すること。

◇データの要約

FDAは、[‘Xeljanz’](tofacitinib)を最初に承認した際、製造業者であるPfizer社に対し、methotrexateを使用している関節リウマチ(RA)患者を対象に、心血管イベント、悪性腫瘍、および感染症のリスクを評価するための無作為化安全性臨床試験を実施するよう求めた。この多施設共同無作為化オープンラベル試験は、2種類の用量の[‘Xeljanz’][5 mgを1日2回(RAの適応で承認された用量)(N=1455)および10 mgを1日2回(高用量)(N=1456)]を、TNF阻害薬による治療(N=1451)との比較で評価することを目的とした。組み入れ基準は、50歳以上で、かつ心血管リスク因子を1つ以上有していることとした。主要エンドポイントは、主要有害心血管イベント(MACE)^H(心血管死、非致死性心筋梗塞、および非致死性脳卒中と定義)、および悪性腫瘍[非黒色腫皮膚癌(NMSC)を除く]とした。試験デザインでは、それぞれの主要エンドポイントについて、対照薬であるTNF阻害薬と比較した場合の[‘Xeljanz’](両用量)のハザード比に関し、1.8をリスクマージンとした除外基準を予め規定した。追跡調査期間の中央値は4年であった。

被験者の平均年齢は61歳で、中央値は60歳(範囲[50~88])であった。女性の患者(78%)、および白人の患者(77%)が多かった。MACEおよび悪性腫瘍のエンドポイントのいずれについても、[‘Xeljanz’](両用量)とTNF阻害薬との比較は、ハザード比の95%信頼区間(CI)^Iの上限値が予め規定した非劣性基準である1.8を超えたため、非劣性基準を満たさなかった。MACEについては、[‘Xeljanz’](両用量)のTNF阻害薬に対する推定ハザード比と95%CIは1.33[0.91~1.94]であっ

^F nonmelanoma skin cancer

^G MedWatchプログラムについて詳しくは下記サイトを参照:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

^H major adverse cardiovascular event

^I confidence interval

た。NMSCを除く悪性腫瘍については、[‘Xeljanz’] (両用量) のTNF阻害薬に対する推定ハザード比と95%CIは1.48[1.04~2.09]であった。

[‘Xeljanz’]は両用量とも、死亡、MACE、悪性腫瘍、および血栓症のリスクを上昇させた。このデータから、いずれの用量の[‘Xeljanz’]も、TNF阻害薬と比較して、MACE、全死因死亡率、および血栓症について用量依存性のリスク上昇のエビデンスが示された。さらに、このデータから、[‘Xeljanz’]はTNF阻害薬と比較して、NMCSを除く悪性腫瘍に関し、非用量依存性のリスク上昇のエビデンスも示された。[‘Xeljanz’]の使用患者は、TNF阻害薬の使用患者と比較して、リンパ腫および肺がんの発生率が高かった。特に、現在または過去の喫煙者では、[‘Xeljanz’]使用患者の方で肺がんの発生率が高かった。現在または過去の喫煙者はさらにがん全体のリスク上昇もみとめられた。

参考情報

※2021年7月6日付でEMAより、本件に関するDirect Healthcare Professional Communicationが発行されている。

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse_en.pdf

※2021年10月11日付で*Lancet Rheumatology*誌のNewsに、本件に関する解説記事が掲載されている。

[”FDA expands JAK inhibitors warning: going beyond the data?”](#)

この中で、FDAがtofacitinibの市販後安全性試験で見出されたリスクにもとづき同じ薬剤クラスのbaricitinibとupadacitinibにも枠組み警告の更新を要求していることについて、両薬の製造企業からの反論、および専門家からの意見[安全性試験でのイベント発現率は一般的な関節リウマチ患者で報告される範囲内と思われる、今回のデータを異なるリスク集団に外挿してJAK阻害剤に関する包括的な警告とすることには懸念がある{炎症性腸疾患 (IBD) 等の治療にも影響が及ぶ}、今回の警告がJAK阻害剤のリスク/ベネフィット・プロファイルを改善するよりもむしろ悪化させる可能性がある、など]が紹介されている。

※日本製薬団体連合会のDSU(医薬品安全対策情報)No.303に、トファシチニブクエン酸塩の添付文書改訂情報が掲載された。心筋梗塞等の心血管系事象、悪性腫瘍等の記載が追加される。

<https://dsu-system.jp/dsu/web/viewer.html?file=/dsu/303/303.pdf> (2021年10月26日付Web掲載)

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.17 No.09 (2019/04/25) R01 (Drug Safety Communications: 関節リウマチ患者での高用量使用に伴う肺塞栓症および死亡のリスクが安全性臨床試験で示される; FDAが調査)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly17/09190425.pdf>

薬剤情報

- ◎Tofacitinib [トファシチニブクエン酸塩, Tofacitinib Citrate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗リウマチ薬, 免疫抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Baricitinib [バリシチニブ, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗リウマチ薬, 免疫抑制薬] 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)
- ◎Upadacitinib [ウパダシチニブ水和物, Upadacitinib Hydrate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 抗リウマチ薬, 免疫抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ruxolitinib [ルキシロチニブリン酸塩, Ruxolitinib Phosphate, ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬, 骨髄繊維症治療薬, 真正多血症治療薬, 抗腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Fedratinib [ヤヌスキナーゼ (JAK) 2阻害薬, 骨髄繊維症治療薬, 抗腫瘍薬] 国内: 開発中 (Phase II:2021/08/01) 海外: 発売済

II. 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

Vol.19(2021) No.22(10/28) L01

●バリシチニブにより中等症～重症 COVID-19 肺炎患者の 30 日死亡率が低減

[Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia](#)

Abizanda P, Calbo Mayo JM, Mas Romero M, et al.

【J Am Geriatr Soc. 2021 Oct;69(10):2752-2758】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

高齢者は、COVID-19による重症化や死亡のリスクが最も高い。無作為化試験データではバリシチニブがこれらの患者の転帰を改善することが示されているが、高齢者コホートに焦点を当てた層別解析は未だ十分行われていない。本研究では、高齢の中等症～重症COVID-19肺炎患者を対象にバリシチニブの有効性解析を行った。

◇方法

本研究は、傾向スコア (PS)^Aでマッチングした後ろ向きコホート研究である。中等症～重症COVID-19肺炎で入院したCOVID-AGEコホートおよびAlba-Scoreコホートの患者^Bを、70歳未満(バリシチニブ投与群86人、PSマッチング対照群86人)または70歳以上(バリシチニブ投与群78人、PSマッチング対照群78人)の2つの年齢層に分けた。30日死亡率をKaplan-MeierモデルとCox比例ハザードモデルで解析した。

◇結果

70歳以上の患者群の平均年齢は79.1歳、70歳未満の患者群の平均年齢は58.9歳であった。女性は29.6%であった。バリシチニブ治療により、70歳以上の患者において全死因死亡は大きく48%減少し、30日死亡率の絶対リスクは18.5%低下[n/N:バリシチニブ16/78(20.5%)、PSマッチング対照群30/78(38.5%); $p<0.001$]するとともに、調整後の30日致死率を低下させた[HR 0.21;95%信頼区間(CI)[0.09~0.47]; $p<0.001$]。死亡率に対する有益な効果は、70歳未満の年齢層でも観察された[30日死亡率の絶対リスクの8.1%低下、HR 0.14;95%CI[0.03~0.64]; $p=0.011$]。

◇結論

70歳以上のCOVID-19肺炎による入院患者において、バリシチニブは死亡の絶対リスクの18.5%低下と関連している。

^A propensity score

^B 本研究には、COVID-AGE研究(NCT04362943)およびAlba-Scoreプロジェクトから患者を組み入れた。

Vol.19 (2021) No.22 (10/28) L02

●重症 COVID-19 患者におけるバリシチニブ+レムデシビル+デキサメタゾン併用療法の臨床的影響

[Clinical impact of combination therapy with baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in patients with severe COVID-19](#)

Izumo T, Kuse N, Awano N, et al.

【Respir Investig. 2021 Aug 10:S2212-5345(21)00125-8】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

COVID-19は世界中で蔓延しており、日本においても重要な疾患となっている。そのため、重症化したCOVID-19に対して最適な治療戦略を緊急に確立する必要がある。バリシチニブ(ヤヌスキナーゼ阻害薬)+レムデシビル+デキサメタゾン併用(BRD)療法の効果は未だ明らかではない。

◇方法

本研究には、日本赤十字社医療センターでバリシチニブ+レムデシビル+デキサメタゾン併用(BRD)療法を受けた患者が登録された。全患者は、バリシチニブ(14日以下)、レムデシビル(10日以下)、デキサメタゾン(10日以下)の投与を受けた。有効性と有害事象を評価した。

◇結果

本研究には、重症のCOVID-19患者計44人が登録された。28日死亡率は2.3%(1/44人)と低かった。侵襲的人工呼吸の必要性はほとんどの患者で回避された(90%, 17/19人)。BRD療法を受けた患者の入院期間は11日、回復までの期間は9日、集中治療室での滞在期間は6日、侵襲的人工呼吸使用期間は5日、酸素補給療法の使用期間は5日であった(すべて中央値)。有害事象は15人(34%)で発生した。内訳は、肝機能障害(全患者の11%)、血栓症(同11%)、腸腰筋血腫(同2%)、腎機能障害(同2%)、人工呼吸関連肺炎(同2%)、感染性心内膜炎(同2%)、帯状疱疹(同2%)であった。

◇結論

BRD併用療法は、重症COVID-19の治療に有効であり、有害事象の発生率は低かった。本研究の結果は有望であるが、さらなる無作為化臨床試験が必要である。

Vol.19 (2021) No.22 (10/28) L03

- 成人の COVID-19 入院患者におけるバリシチニブの有効性及び安全性(COV-BARRIER 試験) — 無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照第 III 相試験

[Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 \(COV-BARRIER\): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial](#)

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al.

【Lancet Respir Med. 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3】-peer reviewed (査読済み)

(要旨)

◇背景

バリシチニブはヤヌスキナーゼ(JAK)1およびJAK2の選択的な阻害薬(経口剤)で、抗炎症作用を有することが知られている。本試験では、成人のCOVID-19入院患者を対象として、標準療法にバリシチニブを上乗せした治療の有効性及び安全性を評価した。

◇方法

この第III相二重盲検無作為化プラセボ対照試験では、アジア、欧州、北米、南米12カ国にわたる101施設で参加者が登録された。標準治療を受けているCOVID-19入院患者を、1日1回最大14日間バリシチニブ(4 mg)またはマッチングしたプラセボを投与する群に、無作為に1:1で割り付けた。標準治療は、全身性コルチコステロイド(デキサメタゾンなど)、抗ウイルス薬(レムデシビルなど)などであった。複合的な主要エンドポイントは、Day-28までに高流量酸素療法、非侵襲的人工呼吸、侵襲的人工呼吸、または死亡に至った患者の割合とし、ITT^A集団で評価した。Day-28までの全死因死亡を重要な副次エンドポイント、Day-60までの全死因死亡を探索的エンドポイントとし、いずれもITT集団で評価した。安全性解析については、無作為に割り付けられた参加者のうち、少なくとも1回の試験薬投与を受け、ベースライン後の初回受診日まで追跡可能であった参加者全員を安全性評価の対象とした(ClinicalTrials.gov登録番号 NCT04421027)。

◇結果

2020年6月11日～2021年1月15日に、参加者1525人がバリシチニブ投与群(n=764)またはプラセボ群(n=761)に無作為に割り付けられた。データが利用可能であった1518人のうち1204人(79.3%)がベースライン時に全身性コルチコステロイドを投与されており、そのうち、1099人(91.3%)はデキサメタゾンであった。また287人(18.9%)はレムデシビルを投与されていた。全体として、バリシチニブ投与群の27.8%とプラセボ群の30.5%で病状が進行して主要エンドポイントを満たす状態に至った[オッズ比0.85(95%CI^B[0.67~1.08];p=0.18), 絶対リスク差 -2.7パーセンテージポイント(95%CI[-7.3~1.9])]。

^A intention-to-treat

^B confidence interval (信頼区間)

Day-28の全死因死亡率は、バリシチニブ投与群で8% (n=62)、プラセボ投与群で13% (n=100)であった〔ハザード比(HR)0.57(95%CI[0.41~0.78]), $p=0.0018$ 〕。死亡率は相対的に38.2%減少し、これは20人のバリシチニブ治療につき1人の死亡減に相当した。Day-60の全死因死亡率は、バリシチニブ投与群で10% (n=79)、プラセボ群で15% (n=116)であった(HR 0.62, 95%CI[0.47~0.83], $p=0.0050$)。重篤な有害事象〔バリシチニブ投与群750人中110例(15%) vs. プラセボ群752人中135例(18%)〕, 重篤な感染症〔64例(9%) vs. 74例(10%)〕, 静脈血栓塞栓症〔20例(3%) vs. 19例(3%)〕の発現頻度は両群間で同程度であった。

◇解釈

全般的に、疾患が進行した患者の割合に有意な減少はみられなかったが、標準治療(デキサメタゾンなど)とバリシチニブを併用した治療では、標準治療のみ行った場合と同程度の安全性プロファイルが示され、成人のCOVID-19入院患者の死亡率低下との関連がみとめられた。

Vol.19 (2021) No.22 (10/28) L04

●強力な COVID-19 薬物療法としての免疫調節 — 過去・現在・未来

[Immunomodulation as a Potent COVID-19 Pharmacotherapy: Past, Present and Future \(Review\)](#)

Hertanto DM, Wiratama BS, Sutanto H, et al.

【J Inflamm Res. 2021 Jul 20;14:3419-3428】-peer reviewed (査読済み)

(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シン(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関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^A。

◇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 α -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 β -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 β -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)^B

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

^A 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>

^B intravenous immunoglobulin

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。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子