

抗体カクテル療法：入院を減らすが非常に高価

薬のチェック編集委員会

まとめ

- COVID-19 に感染して重症化リスクがあるものの、酸素飽和度が 93%以上の患者に対して、抗体カクテル療法（商品名ロナプリーブ）が 2021 年 7 月から使用されています。これは、SARS-CoV-2（新型コロナウイルス）の 2 種類のスパイクタンパク質に対して遺伝子組み換え法で作成した 2 種類のモノクローナル抗体を混合したものです。
- 生理食塩液をプラセボ対照としたランダム化比較試験（RCT）で、COVID-19 に関連した入院（一部死亡）が、プラセボ群 2.98%に対して、臨床使用量（2 種類各 600mg）を用いた抗体群は 0.84%でした。カクテル療法による入院の減少率は約 72%（ $p=0.001$ ）と報告されています。しかし、実際の減少幅は 2.98%から 0.84%ですから 2.14%（100 人中 2.14 人）です。これは、1 人が入院を免れるには 47 人にカクテル療法が必要ということを意味します。
- COVID-19 に関連しない重篤な有害事象の発生では、両群で特に差はありませんでした。しかし、添付文書には、アナフィラキシーや呼吸困難など、点滴に伴う過敏反応に注意が必要、とあります。
- 添付文書では、重症患者での症状悪化の可能性が警告されています。また、入院例を対象にした RCT では、入院時に抗体陰性なら死亡率が 20%減少しましたが、入院時に抗体が陽性例には無効でした。
- 600mg が 31 万円ときわめて高価です。47 人に用いてはじめて入院が 1 人減るというものです。47 人分の費用は約 1500 万円。これほどの医療費を投じる価値はあるのでしょうか？

結論：COVID-19 重症化リスクのある人に感染初期の軽症時に使えば、47 人に 1 人の割合で入院を減らすと推定されるが重篤な害反応に注意を要する。重症例では悪化する可能性があり、使えない。

キーワード：モノクローナル抗体、ロナプリーブ、NNTB、アナフィラキシー、呼吸困難、infusion reaction

はじめに

COVID-19 に有効な治療法は、酸素吸入の必要な患者に対するデキサメタゾン（ステロイド療法）のみでした [1,2]。抗インフルエンザ剤のファビピラビル（商品名アビガン）[3] は COVID-19 には承認されておらず、特例承認されたレムデシビル [2,3] は WHO による大規模 RCT を併合すると無効でした。バリシチニブ [4] はデータ操作が強く疑われ、効力を支持する証拠はありません。モノクローナル抗体は動物実験では、感染前と感染直後に使用して有効でしたが、症状出現後使用のデータがないため、臨床に有効かどうか不確実でした [5]。

2021 年 7 月、重症化リスクがあるものの、酸素飽和度が 93%以上で酸素吸入の必要はない COVID-19 の患

者に、抗体カクテル療法（商品名ロナプリーブ、中外製薬）が日本でも特例承認されました。入院や宿泊療養施設の患者に加え、外来や自宅療養中でも使用されています。

この抗体カクテルは、SARS-CoV-2 の 2 種類のスパイクタンパク質それぞれに対するモノクローナル抗体を遺伝子組み換え法で作成し混合したものです。日本の審査報告書 [6] をもとに臨床試験データを見ていきます。

入院を約 70%減らしたというが

臨床使用されているロナプリーブは製剤中に 2 種類の抗体をそれぞれ 600mg 含みます（以下、600mg と表記）。特例承認の根拠となった RCT では、生理食塩液を用いたプラセボ群 1843 人と、臨床使用量と同量の 600mg

群 827 人、1200mg 群 1849 人、4000mg 群 1012 人を対象としました。主アウトカムは COVID-19 に関連した入院または理由を問わない死亡で、これを「イベント」と称していますが、大部分は入院です。イベントの発生が、本剤 600mg 群では 0.84% (7/838)、対応するプラセボ群で 2.98% (5/840) でした。2.98% から 0.84% に減少したとして、(相対)減少率が約 72% ($p=0.001$) と報告されています (FAS 集団: 註)。

註: FAS は Full analysis set のこと。RCT で適格条件を満たさない、試験製剤を一度も受けていない、開始後のデータが全くないなど、割り付けと無関係の除外例を除く集団。この試験では、さらに除外した mFAS 集団で主に解析している (m は modified の略)。mFAS 集団ではイベント減少率は 70%。

47 人に使って入院が 1 人減った

しかし、絶対リスク減少 ($ARR = 2.98 - 0.84\%$) は 2.14%、オッズ比 0.27、NNTB=47 です。つまり、47 人に 1 人が入院を免れることができた と推定されます (mFAS 集団では NNTB=44)。

死亡は、「死亡に至った有害事象」として報告されています。抗体群全体が 0.05% (3686 人中 2 人)、全プラセボ群 0.27% (1843 人中 5 人) で、抗体群に低い傾向があり、($p=0.077$)。絶対リスク減少は 0.22%、NNTB は 461 です。

重篤な過敏反応に要注意

有害事象は COVID-19 関連症状が抗体群に少ないのを反映し、抗体群 7.1%、プラセボ群 10.3% でした ($p=0.01$)。しかし、添付文書には、アナフィラキシーや点滴に伴う反応 (infusion reaction) として発熱や呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等が記載されており、これらも、アナフィラキシー並みの治療が必要です。

中外製薬からの情報で、発売から約 1 か月間に 5871 人に用いられ、79 人 (1.35%) で副作用が疑われて報告があった、と報道されています [7]。27 人は重篤で、発熱 5 人、酸素飽和度の低下 4 人、悪寒 2 人、狭心症やおう吐、血圧の低下や上昇などがそれぞれ 1 人だったとのこと。重篤例は約 200 人に 1 人で、決して少なくありません。緊急時の対応は大丈夫か、心配です。

重症例では悪化の可能性

添付文書では、高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する重症者の悪化の可能性が 2 か所で注意されています。

効能又は効果に関連する注意で「症状が悪化したとの報告がある」、臨床使用に基づく情報の項では「SARS-CoV-2 による感染症の徴候や症状の悪化 (発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等) が報告されている」とあります。

COVID-19 で入院し、酸素吸入が不要か、通常の酸素吸入の患者に本剤 4g を用いた英国の公的機関による非遮蔽の RCT で、入院時に血中抗体 (-) の患者の死亡率が 20% 減少した ($p=0.001$) と報告されています [8]。NNTB は 18.4 です。しかし、入院時に抗体が (+) の患者の死亡率は改善せず、どちらかという悪化の傾向がありました (リスク比 1.09、 $p=0.28$)。

感染初期なら救命効果がありますが、感染後経過例では無効か、逆に悪化する可能性があるようです。

国が負担するとはいえ著しく高価

菅前首相は 10 月 13 日、1 人分が 31 万円であること、これを 50 万人分確保したことを明かしています [9]。総額は 1550 億円に上ります。NNTB が 47 ですから、1 人の入院を減らすのに約 1500 万円を費やすことになります。その価値はあるといえるのでしょうか？

実地臨床では

COVID-19 重症化リスクのある人に感染初期の軽症時に使えば、約 50 人に 1 人の割合で入院を減らしうると推定され、費用を考慮しなければ価値はあるといえるでしょう。しかし、重篤な反応に注意が必要です。

抗体陽性例や重症例では悪化する可能性があり、使えません。

参考文献

- 1) 薬のチェック編集委員会、ステロイド剤デキサメタゾンが重症者に効果? 薬のチェック、2020: 20(91): 114-115
- 2) 薬のチェック編集委員会、ステロイド補充: 重症例の救命効果あり、薬のチェック、2021: 21(93): 13-14
- 3) 中西剛明 浜六郎、ファビピラビル (商品名アビガン錠)、2020: 20(90): 80-81
- 4) 薬のチェック編集委員会、レムデシビル (商品名ベクルリー)、2020: 20(90): 76-79
- 5) 薬のチェック編集委員会、COVID-19 の治療用剤バリシチニブ (商品名オルミエント)、薬のチェック、2021: 21(96): 82-85
- 6) 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、ロナブリーブ審査報告書
- 7) NHK、「抗体カクテル療法」往診での使用は慎重に検討 厚生労働省 (2021/9/16)
<https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/medicine/detail/remedies.html>
- 8) RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.
<https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542> doi: