

抗体カクテル療法

REGN-COV2 antibody combination (casirivimab/imdevimab)

COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：国内で認可され、12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児患者に対して使用可能となったが、小児に対する有効性、安全性の情報が乏しいため、一律の投与は推奨せず、症例ごとに判断して使用する。

適応症：酸素投与を必要としない SARS-CoV-2 による感染症成人患者および 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児患者。

入手方法：ロナプリーブ™ 点滴静注セットとして発売されている。

投与上の注意点：

- ・高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告があり、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行う。
- ・本剤の使用にあたっては、あらかじめ患者又は代諾者の文書による同意を得てから投与する。
- ・発症早期、8 日以内に投与する。

小児への適応と用法・用量：カシリビマブ及びイムデビマブとしてそれぞれ 600 mg を併用により 20 分以上かけて単回点滴静注。小児と成人の投与量は同じ。

機序：REGN-COV2 は、SARS-CoV-2 のスパイク蛋白質を認識し、このウイルスに対する中和作用を持つ完全ヒトモノクローナル抗体 2 種 (REGN10933 と REGN10987) を組み合わせた抗体カクテルであり、ウイルスの細胞への侵入を阻止することにより、増殖を抑制するとされている。in vitro 研究または動物実験の成績：軽症モデルのアカゲザルと、重症モデルのゴールデンハムスターを用いて REGN-COV2 の in vivo での有効性を評価した。REGN-COV2 は、アカゲザルに予防的または治療的に投与すると、下気道および上気道のウイルス量を大幅に減らした。またハムスターの体重減少を制限し、肺のウイルス力価と肺炎の程度を軽減させた¹⁾。

海外での臨床報告：

- ・15 歳以下の小児を対象とした臨床研究はまだない。
- ・18 歳以上の外来患者を対象とした二重盲検第 1～3 相試験で、ウイルス量を減らすことが示されている²⁾。

なお、北米の小児感染症専門医、小児感染症専門薬剤師、小児集中治療専門医、小児血液専門医がエキスパートパネルを形成し、公表されている文献等から小児及び思春期の COVID-19 患者に対する 2 つの抗体製剤、bamlanivimab と REGN-COV2 (casirivimab/imdevimab) の使用に関する提言が発表されている³⁾。提言では、「現状(2020年12月20日時点)、2つの抗体製剤の小児及び思春期の COVID-19 患者に対する有効性、安全性の情報が乏しく、基礎疾患のある患者も含め、一律の投与は推奨しない。投与にあたっては、個々の症例ごとに判断し、使用することを検討する。」としており、同様のコメントは Up to date の COVID-19:Management in children にも記載されている。

主な臨床研究の紹介：

著者：Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al.²⁾

国・地域：米国

雑誌名：N Engl J Med

研究デザイン：二重盲検第 1～3 相試験

研究対象：18 歳以上の Covid-19 症例 計 275 名 (プラセボ 93 名、低用量 92 名、高用量 90 名)

治療介入：プラセボ、2.4g の REGN-COV2、または 8.0g の REGN-COV2 を単回点滴静注。

治療期間：2020/6/16～8/13

主要評価項目：投与 7 日までのウイルス量の減少、29 日目までに再診となった患者の割合
結果：7 日目までのウイルス量の時間加重平均変化の最小二乗平均差 (REGN-COV2 投与 2 群対プラセボ群) は、 $-0.56 \log_{10}$ コピー/mL であった。1 回以上の再診は、全体ではプラセボ群の 6%、および REGN-COV2 群の 3%であり、ベースラインの血清抗体陰性であった患者ではプラセボ群 15%に対し REGN-COV2 群では 6%と少なくなっていた。安全性に差は認めなかった。

コメント：REGN-COV2 はウイルス量を低下させた。免疫応答がまだ開始されていないか、ベースライン時に高いウイルス量を示した患者でその効果はより大きいと考えられた。

文献：

1) Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020 Nov27;370(6520):1110-1115. DOI: 10.1126/science.abe2402. Epub 2020 Oct 9.

2) Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):238-251. DOI: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub 2020 Dec 17.

3) Wolf J, Abzug MJ, Wattier RL, et al. Initial Guidance on Use of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of Coronavirus Disease 2019 in Children and Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021 May 28;10(5):629-634. DOI: 10.1093/jpids/piaa175.