

## バリシチニブ（商品名：オルミエント錠 4 mg、同 2 mg）

### COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置づけ<sup>1, 2)</sup>：

バリシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーの JAK1 及び JAK2 分子に高い選択性を有する JAK 阻害薬であり、既存治療で効果不十分な成人の関節リウマチ、およびアトピー性皮膚炎に適応があり、COVID-19 に対しては 2021 年 4 月 23 日に SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者（成人）に限る）に適応が追加された。小児患者に対する使用の報告はない。小児等に対する安全性は確立しておらず、小児に対する適応は承認されていない。関節リウマチ患者、日本で承認申請のために評価されたアトピー性皮膚炎患者、及び SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした臨床試験では、18 歳未満の患者にバリシチニブは投与されていない。

### 本来の適応症<sup>1, 2)</sup>：

既存治療で効果不十分な 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、アトピー性皮膚炎、SARS-CoV-2 による肺炎。

### 入手方法：

商品名オルミエント錠 4 mg、同 2 mg として発売されている。

### 投与方法<sup>1, 2, 3)</sup>：

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行う。

### 投与時の注意<sup>1), 2), 3)</sup>：

SARS-CoV-2 による肺炎に対するレムデシビル以外の薬剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

1) 本剤は、入院後から時間的経過が短く（3 日以内）、炎症マーカーが増加し、高流量酸素療法や非侵襲的人工呼吸管理を必要とする等、酸素需要が急激に増加している患者を対象に入院下で投与を行うこと。

2) 他の生物学的製剤と同様、「全例市販後調査のためのバリシチニブ適正使用ガイド」では投与前には結核・非結核性抗酸菌症や B 型肝炎のスクリーニングが推奨されている。

3) 血栓塞栓予防をおこなうこと。

4) 中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

重度の腎機能障害（ $15 \leq eGFR < 30$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup>）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、下表を参考に投与することができる。

プロベネシドとの併用時には本剤を 2 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。禁忌（次の患者には投与しないこと）：

〈効能共通〉

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

活動性結核の患者

好中球数が 500/mm<sup>3</sup>未満の患者

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉では

透析患者又は末期腎不全（eGFR が 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満）の患者

リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup>未満の患者

### 重要な基本的注意<sup>2)</sup>：

〈効能共通〉

1) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。

2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロニン  $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。

3) 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。

4) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。

5) 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。

6) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

7) 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の 5~10 倍以上に上昇した症例も報告されている。

9) 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

本剤投与時には、やむを得ない場合を除き、抗凝固薬の投与等による血栓塞栓予防を行うこと。

#### 作用機序：

造血、炎症、免疫機能に関与する各種サイトカインや成長因子が受容体に結合する際に JAK が介在した細胞内シグナル伝達が行われる。細胞内シグナル伝達経路の中で JAK 自体のリン酸化とともに対応するシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) がリン酸化される。リン酸化された STAT は核内に移行し、サイトカインに反応する遺伝子群の転写を亢進する<sup>4)</sup>。バリシチニブは JAK1 及び JAK2 活性を阻害し、STAT のリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する<sup>5)</sup>。

COVID-19 患者は、SARS-CoV-2 への感染及びそれに伴うサイトカイン活性化を原因とした死亡リスクが高いことが知られている。バリシチニブは、JAK1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤であるが、JAK1 及び JAK2 活性阻害による抗炎症作用が作用機序として示唆されており、COVID-19 患者での炎症マーカーの調整不良を回復させると考えられている<sup>6, 7, 8)</sup>。

中等症から重症の COVID-19 患者を対象にバリシチニブの血液中バイオマーカーの影響を検討したところ、バリシチニブは SARS-CoV-2 による感染症で増幅された、IL-6、IFN- $\gamma$ 、MCP-3、CXCL10、IL-10、MCP-2、CCL19、PTX3、IL-27 などのバイオマーカー値を減少させ、一方、SARS-CoV-2 による感染症で減少した CCL17、GDF2、SCF などのマーカーを増加することが報告されている<sup>6)</sup>。また、バリシチニブは NAK ファミリー (AAK1、BIKE、及び GAK) を介した SARS-CoV-2 の受容体介在性エンドサイトーシスを阻害する可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。

#### 主な臨床報告：

1) 著者：Kalil AC et al.<sup>9)</sup>

国・地域：米国、シンガポール、韓国、メキシコ、日本、スペイン、英国、デンマーク

雑誌名：N Engl J Med. 2021; 384(9): 795-807. DOI:10.1056/NEJMoa2031994.

研究デザイン：RCT

研究対象：18 歳以上の COVID-19 肺炎

治療介入：レムデシビル (1 日以内) に加えて、バリシチニブ (14 日以内) またはプラセボ (対照) を投与

結果：ACTT-2 (RCT) は 18 歳以上の SARS-CoV-2 による肺炎と診断された入院患者 1,033 人 (日本人 1 人を含む) を対象にレムデシビル (1 日以内) に加えて、バリシチニブ (14 日以内) またはプラセボ (対照) を投与した RCT で、バリシチニブを投与された患者の回復までの期間の中央値は 7 日、対照群では 8 日であり (回復率比、1.16; 95%CI、1.01~1.32; p=0.03)、15 日目の臨床状態の改善のオッズは 30%高かった (オッズ比、1.3; 95%CI、1.0~1.6)。また登録時に高流量酸素または非侵襲的人工呼吸管理を受けた患者の回復までの

期間は、併用療法で 10 日、対照群で 18 日であった（回復率比、1.51;95%CI、1.10~2.08）。

2) 著者：Marconi VC <sup>10)</sup>

国・地域：アジア、ヨーロッパ、北米、南米の 12 カ国

雑誌名：Lancet Respir Med. 2021; 12(9): 1407-18. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)

研究デザイン：RCT

研究対象：18 歳以上の COVID-19 入院患者

治療介入：標準療法（副腎皮質ステロイド投与 79%、レムデシビル投与 19%）に加えて、バリシチニブ又はプラセボを投与した。

結果：COV-BARRIER（ランダム化二重盲検比較試験：RCT）では 18 歳以上の COVID-19 入院患者 1,525 人を対象に標準療法（副腎皮質ステロイド投与 79%、レムデシビル投与 19%）に加えて、バリシチニブ又はプラセボを投与した。要評価項目である 28 日目までに非侵襲的若しくは侵襲的人工呼吸管理へ移行又は死亡に至った患者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で低い傾向にあったが、統計学的有意差は認められなかった（オッズ比 0.85;95%CI 0.67~1.08; p=0.18）。バリシチニブ又はプラセボ投与開始 28 日以内の死亡に関しては、バリシチニブ群で 8.1%、プラセボ群で 13.1%とバリシチニブ群で低く 38.2%の死亡率の低下が認められた（ハザード比 0.57、95%CI 0.41-0.78、p=0.002）。特に高流量酸素/非侵襲的換気を行っていた入院患者で最も顕著であった。

米国食品医薬品局はこの結果を基にバリシチニブの単剤での使用について EUA（緊急使用許可）を発出した <sup>11)</sup>。

3) 著者：Ely EW et al. <sup>12)</sup>

国・地域：アルゼンチン、ブラジル、メキシコ、および米国

雑誌名：Lancet Respir Med. 2022 Feb 3; S2213-2600(22)00006-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6

研究デザイン：RCT

研究対象：SARS-CoV-2 感染症で入院した 18 歳以上の患者で、侵襲的人工呼吸または体外式膜型人工肺で治療した 101 人。

治療介入：バリシチニブ（4 mg）またはプラセボに 1 日 1 回最大 14 日間ランダムに割り当てられた（1:1）。標準治療には、ベースラインの全身性コルチコステロイドが 87 人（86%）の患者で使用された。

結果：バリシチニブによる治療は、プラセボと比較して 28 日間の全原因死亡率を有意に減少させた（51 人の参加者の 20 人 [39%]がバリシチニブ群で死亡したのに対し、プラセボ群の 50 人中の 29 人（58%）；ハザード比（HR）0.54（95%CI 0.31-0.96、p=0.030；46% 相対減少；絶対リスク減少 19%）。また、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で 60 日死亡率が著明に低下した（23 [45%]イベント対 31 [62%]；HR 0.56（95%CI 0.33-0.97）；p=0.027；44%の相対減少；絶対リスク削減 17%）。バリシチニブで治療した患者 6 人につ

き、28日目と60日目にプラセボと比較して、1人の追加の死亡が予防された。

4) 著者 : Lin Z et al. <sup>13)</sup>

雑誌名 : J Med Virol. 2022; 94(4): 1523-1534.

研究デザイン : 系統的レビュー、メタ解析

研究対象 : 2021年9月までの Pubmed、Embase、Clinical Trial、Web of Science にて、“Baricitinib” AND “SARS-CoV-1,” OR “coronavirus disease 2019” OR “Covid-19.” で検索した論文 512 編から抽出した 12 編。

結果 : 3,564 人に対するバリシチニブによる治療は死亡率を改善させ (死亡の相対リスク = 0.56; 95%CI : 0.46-0.69; p < 0.001)、集中治療室への入室及び侵襲的人工呼吸導入を減少させた。有害事象のリスクも減らした。

#### 文献

1) 日本感染症学会: COVID-19 に対する薬物治療の考え方第 13.1 版(2022年2月18日)

2) オルミエント錠 4 mg/オルミエント錠 2 mg 医薬品添付文書 2021年4月改訂(第4版、効能変更)

3) 厚生労働省 : COVID-19 診療の手引き 6.2

4) Higashi Y: Folia Pharmacol Jpn. 2014; 144(4): 160-166.

5) Fridman JS, et al.: Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902819>

6) Sims JT, et al. : Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(1): 107-111. (32920092) (AIM00840)

7) Stebbing J, et al.: Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. EMBO Mol Med. 2020; 12(8) : e12697 (32473600). (AIM00832)

8) Bronte V, et al.: Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. J Clin Invest. 2020; 130(12): 6409-6416. (32809969)

9) Kalil AC, et al.: Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384(9): 795-807. DOI:10.1056/NEJMoa2031994.

10) Marconi VC, et al.: 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. Lancet Respir Med. 2021; 12(9): 1407-1418. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3).

11) Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. <https://www.fda.gov/media/143823/download>

12) Ely EW, et al.: COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus

standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb 3; S2213-2600(22)00006-6. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6

13) Zhang, et al.: The efficacy and safety of janus kinase inhibitors for patients with COVID-19: A living systematic review and meta-analysis. *Front Med*: 27 January 2022 doi: 10.3389/fmed.2021.800492

13) Lin Z, et al.: Clinical efficacy and adverse events of baricitinib treatment for coronavirus disease-2019(COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022; 94(4): 1523-1534.