

抗体療法

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。

1. 抗体カクテル REGN-COV2 (カシリビマブ/イムデビマブ)

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 以上の小児患者で、重症化リスクを有する者。

添付文書上の重症化リスク因子としては、50 歳以上、肥満 (BMI 30 以上)、心血管疾患 (高血圧を含む)、慢性肺疾患 (喘息を含む)、1 型又は 2 型糖尿病、慢性腎障害 (透析患者を含む)、慢性肝疾患、免疫抑制状態が挙げられている。

小児等に対する投与経験は少なく、小児等に対する安全性および有効性は未確認。

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：

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 発症早期、7 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。

作用機序：

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：

1) 18 歳以上の外来患者を対象とした二重盲検第 3 相試験で、入院・死亡に対する有効性と安全性が示された²⁾。

2) モノクローナル抗体製剤を使用した 12 歳以上 20 歳以下の基礎疾患を持つ 17 人の軽症から中等症の患者についてのイタリアからの後方視的研究で 3 人に REGN-COV2 が投与され、重篤な有害事象なかったことが報告されている³⁾。

備考：

in vitro での評価で、オミクロン株に対して、濃度依存的効果が確認されず中和活性が著しく低下している可能性がある。患者の感染しているウイルス株がオミクロン株であることが明らかである場合や、その蓋然性が高い場合、投与することは推奨されない。

抗体療法の有害事象として Infusiosn reaction とアナフィラキシーが報告されている⁴⁾

2. 抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体（ソトロビマブ）

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 以上の小児患者で、重症化リスクを有する者。

添付文書上の重症化リスク因子としては、55 歳以上、薬物治療を要する糖尿病、肥満（BMI 30 以上）、慢性腎障害（eGFR が 60mL/分/1.73 m²未満）、うっ血性心不全（NYHA 心機能分類クラス II 以上）、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患又は労作時の呼吸困難を伴う肺気腫）、中等症から重症の喘息（症状コントロールのために吸入ステロイドを要する又は 1 年以内に経口ステロイドが処方されている者）が挙げられている。

米国 FDA から出されたソトロビマブに関するファクトシートでは、上記以外に、妊婦、免疫不全あるいは免疫抑制治療を受けている者、先天性心疾患を含む心血管疾患、高血圧、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、肺高血圧症、鎌状赤血球症、脳性麻痺、遺伝性疾患、代謝性疾患、重症の先天畸形、気管切開、胃瘻造設、陽圧換気療法などの医療的ケアが必要な者なども重症化リスク因子として挙げられている。

(<https://www.fda.gov/media/149534/download>)

小児等に対する投与経験はなく、小児等に対する安全性および有効性は未確認。

入手方法：ゼビュティ点滴静注薬として発売されている。

投与上の注意点：

- 1) 他の抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体が投与された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。
- 2) 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。
- 3) 発症早期、1 週間程度までを目安に投与する。

小児への適応と用法・用量：

ソトロビマブとして 500 mgを 30 分以上かけて単回点滴静注。小児と成人の投与量は同じ。

作用機序：

ソトロビマブは、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上の ACE2 受容体結合部位とは異なる部位に結合し、SARS-CoV-2 に対する中和作用を示す。

海外での臨床報告：

18 歳以上の外来患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験の中間解析で、入院・死亡に対する有効性と安全性が示されている⁵⁾。

備考：

オミクロン株(BA. 4 系統及び BA. 5 系統)では本剤の有効性が減弱するおそれがあり、他の治療薬が使用できない場合に投与を検討する。

3. 抗体療法の小児への投与について

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 患者に対する抗体製剤の使用に関する提言が発表された⁴⁾。その後、2022 年に思春期（12 歳以上）に限定して改訂された提言では、「現状（2021 年 8 月 31 日時点）、重症化リスクが最も高い軽症から中等症の COVID-19 治療に抗体製剤の使用を提案する。重症化リスクが中等度であれば、症例毎のリスク評価および意思決定に基づき検討する。重症化リスクの低い症例では一律の投与を推奨しない。」としている⁶⁾。重症化リスクが最も高い状態は、肥満、呼吸サポートを必要とする医療的ケア児、重度の免疫不全状態等が含まれる。

主な臨床研究の紹介：

1) 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 3 相試験

研究対象：18 歳以上の COVID-19 外来症例

治療介入：プラセボ、1,200mg または 2,400 mg の REGN-COV2 を単回点滴静注。

治療期間：2020/9/24～2021/1/17

主要評価項目：投与 29 日目までの入院・死亡・症状消失までの時間及び安全性。

結果：入院：死亡については、REGN-CoV2 2,400 mg 投与群は 1.3% (18/1355) であり、プラセボ投与群 4.6% (62/1341) と比較し有意に低かった。また、REGN-CoV2 1,200 mg 投与群は 1.0% (7/736) であり、プラセボ投与群 3.2% (24/748) と比較し有意に低かった。REGN-CoV2 投与群は、プラセボ投与群よりも症状消失までの期間が平均 4 日短く、ウイルス消失までの時間も短かった。重篤な有害事象は、1,200 mg 投与群 (1.1%) および 2,400 mg 投与群 (1.3%) よりもプラセボ投与群 (4.0%) でより多く認められた。

コメント：REGN-COV は、COVID-19 関連の入院と死亡のリスクを減らした。また、プラセボ投与群に比較し、早期に症状を改善すると共に、SARS-CoV-2 ウイルス量を減少させた。

2) 著者：Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al.⁵⁾

国・地域：米国・カナダ・ブラジル・スペイン

雑誌名：N Engl J Med

研究デザイン：二重盲検第 3 相試験

研究対象：18 歳以上の COVID-19 症例 計 583 名 (プラセボ 292 名、ソトロビマブ 291 名)

治療介入：プラセボ、または 500mg のソトロビマブを単回点滴静注。

治療期間：2020/8/27～2021/3/4

主要評価項目：無作為化後 29 日以内の 24 時間以上の入院または死亡。

結果：ソトロビマブ群 3 名 (1%)、プラセボ群 21 名 (7%) で入院または死亡に至る症状の進行を示した (相対リスク低減 85%, 97.24%信頼区間 44-96; P=0.002)。プラセボ群では 5 名が集中治療室へ入室し、うち 1 名が 29 日目までに死亡した。安全性に差は認めなかった。

コメント：ソトロビマブは、軽症から中等症の COVID-19 高リスク患者において、疾患進行のリスクを減少させた。

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. REGEN-COV Antibody

Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19.

N Engl J Med. 2021 Dec 2;385(23): e81. doi: 10.1056/NEJMoa2108163.

3) Mak G, Dassner AM, Hammer DM, et al. Safety and Tolerability of Monoclonal Antibody Therapies for Treatment of COVID-19 in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Dec; 40(12): e507-e509.

4) 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.

5) Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934.

6) Wolf J, Abzug MJ, Anosike BI, et al. Updated Guidance on Use and Prioritization of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of COVID-19 in Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022 May 30;11(5):177-185. doi: 10.1093/jpids/piab124.