

シクレソニド吸入剤（オルベスコ®吸入用）

2020年12月28日改訂

吸入ステロイド薬シクレソニドの COVID-19 を対象とした特定臨床研究の結果が公表され、同薬の使用による肺炎の増悪が懸念されることが判明した

(https://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20201223_1.html)。

厚生労働省より関連の事務通知も発出されている

(<https://www.mhlw.go.jp/content/000710383.pdf>)。

これらをうけ本治療指針を改訂した。

主な変更点

変更前	変更後
COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け 「一般的な使用は推奨されない。使用する場合は、各施設における倫理審査など十分な議論を経ることが必要である。」	同薬投与による肺炎の増悪の報告をうけ、「気管支喘息でない小児 COVID-19 感染者に対する治療としての投与を行わないことを推奨する」とした。
本来の適応症	気管支喘息に本剤を使用している患者が COVID-19 に罹患した場合を追記した： 気管支喘息のコントロール状況と COVID-19 の重症度を勘案しながら継続の可否を判断する。
主な研究結果	大規模観察研究結果とランダム化比較試験結果の概要を追記した。

COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：in vitro 研究で抗 SARS-CoV-2 効

果が報告された事を契機に、成人の COVID-19 患者に対する投与が行われてきた。使用経験については大規模なデータ蓄積が得られたものの、研究デザインの性質上、有効性に関する明確な評価は困難である。その一方で、無症状および軽症の COVID-19 成人例に対するランダム化比較試験の結果、本薬剤の使用により肺炎の増悪のリスクが高まる可能性が報告された。

小児 COVID-19 症例の多くは軽症であり、同薬の使用経験も限られている。成人における RCT の結果を踏まえ、本委員会では気管支喘息でない小児の COVID-19 症例に対する使用を行わないことを推奨する。

入手方法：日本感染症学会と厚生労働省との協議により、COVID-19 に対するシクレソニド（オルベスコ®）投与症例の観察研究に必要十分量のシクレソニド（オルベスコ®）が確保されている。日本感染症学会の会員で本観察研究に参画を希望する場合は、シクレソニド投与観察研究事務局（藤田医科大学：covid-19@fujita-hu.ac.jp）まで連絡すると、本観察研究への参加及び倫理的手続きに関する事項、ならびにシクレソニド（オルベスコ®）の医療機関への供給について、同事務局より連絡がある。

投与上の注意点：

- ・添付文書上は「有効な抗菌剤の存在しない感染症」への投与は禁忌扱いとなっている。

本来の適応症：気管支喘息

気管支喘息に本剤を使用している患者が COVID-19 に罹患した場合：

気管支喘息のコントロール状況と COVID-19 の重症度を勘案しながら継続の可否を判断する。

小児への適応と用法・用量：

- ・気管支喘息に対する用法・用量は以下の通りである。
成人：通常、シクレソニドとして100～400 μ gを1日1回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800 μ gとする。また、1日に800 μ gを投与する場合は、朝、夜の1日2回に分けて投与する。
小児：通常、シクレソニドとして100～200 μ gを1日1回吸入投与する。なお、良好に症状がコントロールされている場合は50 μ g 1日1回まで減量できる。
- ・成人のCOVID-19症例に対しては、100～400 μ gを1日2～3回、原則14日間の吸入投与が行われているが、成人でも小児でも適正な用法・用量は分かっていない。

機序：SARS-CoV-2 に特異的な抗ウイルス作用が *in vitro* 研究により示されているが、明確な作用機序は不明。

***in vitro* 研究または動物実験の成績：**シクレソニドは *in vitro* の実験系で培養細胞内の SARS-CoV-2 の増殖を抑制($EC_{90} = 6.3\mu M$)したが、RS ウイルスやインフルエンザウイルスの増殖は抑制しなかった¹⁾。シクレソニド存在下でウイルスを継代培養したところ、11 回目で耐性変異がおり非構造蛋白 (nonstructural protein NSP15) のアミノ酸置換 (A25V) が認められた。またウイルスへの reverse genetics による変異導入によりシクレソニド耐性株が発生した。以上のことから、シクレソニドの効果はコロナウイルスに特異的である事が確認された。

シクレソニドの抗 SARS-CoV-2 効果は、他の研究でも確認されている($IC_{50} = 4.33\mu M$)²⁾。

COVID-19 に対する臨床研究のまとめ：症例報告や使用経験の報告がなされている³⁾⁻⁵⁾。

無症候例や軽症例に対するオープンラベル・ランダム化比較試験 (Phase 2) の結果が報告された⁶⁾⁻⁷⁾。

わが国における臨床研究の現状：

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の無症状・軽症患者に対するシクレソニド吸入剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検ランダム化比較試験 (Phase 2) (国立国際医療研究センター病院)⁶⁾

20 歳以上の成人を対象とした研究となっている。

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190269>

主な臨床研究の紹介

(1) 著者：Iwabuchi K, et.al.³⁾

国・地域：日本・ダイヤモンドプリンセス号乗客

雑誌名：J Infect Chemother. 2020 Jun; 26(6): 625-632.

doi:10.1016/j.jiac.2020.04.007.

研究デザイン：症例集積報告 (3 例)

研究対象：60-70 代の肺炎患者 3 例。呼吸状態の悪化 (酸素投与量の増加) を認めた状況で開始されている。

治療介入：著者が推奨している投与量

シクレソニド (オルベスコ®) 200 µg インヘラー (56 吸入用), 1日2回, 1回につき2吸入 (肺炎例)

シクレソニド (オルベスコ®) 200 µg インヘラー (56 吸入用), 1日3回, 1回につき2吸入 (重症肺炎例)

治療開始時期：発症後 14-16 日後

結果：いずれの症例も 2 日後より、解熱や呼吸状態の改善が認められた。

コメント：対照群はなく、自然経過との違いは不明である。ウイルス量についても検証は行われていないため、抗ウイルス作用が発揮されたか否かは不明。

(2) 著者：一般社団法人日本感染症学会 藤田医科大学抗ウイルス薬観察研究事務局

国・地域：日本・全国

雑誌名：日本感染症学会 HP 「COVID-19 に対するシクレソニド投与の観察研究」

研究デザイン：観察研究

研究対象：2020 年 8 月末までに登録された症例を対象とした。448 の医療施設からシクレソニド投与患者 2,728 例が登録された。1 か月後の最終転帰が判明している症例が 2,632 例であった。

60 歳未満が 58.1% (10 歳未満は 6 例、10 歳代が 32 例)

治療介入：患者・施設間でばらつき多い

シクレソニド (オルベスコ®) 200 µg インヘラー

1回につき200~400µgを1~3回

64.6%がファビピラビル投与をうけていた。

治療開始時期：陽性確認日から中央値 2 日、入院日からの開始日中央値 0 日

結果：開始 7 日後の増悪は入院時軽症例で 10.5%、中等症例で 20.6%、重症例で 31.2%であった。入院 1 か月後の死亡転帰は入院時軽症群で 1.8%、中等症で 11%、重症群で 26.9%であった。ファビピラビル非併用群における解析では、開始 7 日後の増悪は入院時軽症例で 2.9%、中等症例で 14.2%、重症例で 12.5%であった。入院 1 か月後の死亡転帰は入院時軽症群で 0.4%、中等症で 6.6%、重症群で 11.1%であった。

コメント：シクレソニド非投与群はなく、ファビピラビル投与・非投与群の比較も困難であり、有効性については評価ができない。

(3) 著者：国立国際医療研究センター

国・地域：日本

出展：「吸入ステロイド薬シクレソニド（販売名：オルベスコ）の COVID-19 を対象とした特定臨床研究結果速報について」^{6,7)}

国立国際医療研究センターHP

https://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20201223_1.html

研究デザイン：多施設共同非盲検ランダム化第Ⅱ相試験

研究対象：無症候又は軽症の COVID-19 患者 90 名

治療介入：シクレソニド（オルベスコ®）200 µg インヘラー

方法：COVID-19 患者において、シクレソニド吸入剤投与群と対症療法群との肺炎増悪割合を群間で比較し、シクレソニド吸入剤の有効性を検討した。また、有害事象（又は疾病等）の発現率を群間で比較し、安全性についても検討した。

主要評価項目：胸部 CT 画像による入院 8 日目以内の肺炎増悪割合（CT 画像は、本研究からは独立した放射線科医がブラインドで読影した。）

主な副次評価項目：鼻咽頭ぬぐい液のウイルス量の変化量

結果：肺炎増悪率は、シクレソニド吸入剤投与群 41 例中 16 例（39%）、対症療法群 48 例中 9 例（19%）であり [リスク差 0.20（90%信頼区間 0.05-0.36）、リスク比 2.08（90%信頼区間 1.15-3.75）, p=0.057]、p 値は両側有意水準 10%を下回り、対症療法群と比べてシクレソニド吸入剤投与群の方が有意に肺炎増悪が多いと結論される。

コメント：小児症例は含まれていない。

文献：

1.Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et.al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. J Virol. 2020 Dec 9;95(1) : e01648-20. doi: 10.1128/JVI.01648-20. PMID: 33055254.

2.Jeon S, Ko M, Lee J, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. Antimicrob Agents Chemother. 2020 May 4. pii: AAC.00819-20. doi: 10.1128/AAC.00819-20. PubMed PMID : 32366720

3.Kato H, Shimizu H, Shibue Y, et al. Clinical course of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in individuals present during the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. J Infect Chemother. 2020 May 13. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.005. Epub ahead of print. PMID: 32405245; PMCID : PMC7218347.

4.Nakajima K, Ogawa F, Sakai K, et al. A Case of coronavirus disease 2019 treated with ciclesonide. Mayo Clin Proc. 2020 Apr 15: S0025-6196(20)30368-2. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.007. Epub ahead of print. PMID : 32402512; PMCID: PMC7158774.

5.Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, et al. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia : Report of three cases. J Infect Chemother. 2020; 26(6): 625-632. Doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007

6.新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の無症状・軽症患者に対するシクレソニド吸入剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検ランダム化比較試験（Phase 2）（国立国際医療研究センター病院） Japan Registry of Clinical Trials. 認定番号: CRB3180024. <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031190269>

7.A trial of ciclesonide in adults with mild COVID-19 (Phase 2). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04330586. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330586>