COVID-19の治療用剤バリシチニブ（商品名オルミエント）

データに深刻な矛盾あり、信頼できない

薬のチェック編集委員会

まとめ

● COVID-19（新型コロナウイルス感染症）の治療用薬剤として、すでにレムデシビルとデキサメタゾンが承認されていますが、有用なのは重症例に対するデキサメサゾンのみです。

● 2021年4月に、強力な免疫抑制剤のバリシチニブが、レムデシビルとの併用を条件にCOVID-19用に緊急承認されました。

● COVID-19成人患者を対象に全員にレムデシビルを用いたランダム化比較試験（RCT）で、併用薬剤としてバリシチニブとプラセボが比較されました（ACTT-2試験）。主アウトカム（回復までの日数中央値）がプラセボ群8日に対しバリシチニブは1日有意に短縮した、とされています。しかし、有意に短縮していた患者は、開始時点の重症度別が6（高流量酸素吸入剤もしくは非侵襲的人工呼吸器使用）の群だけで、それ以外では有意差がない、という不自然な結果でした。

●バリシチニブは免疫抑制剤ですから、添付文書でも警告しているように、同群に有害事象としてCOVID-19以外の感染症が増えるはずです。ところが、バリシチニブ群では、感染症がプラセボ群の約半分（オッズ比0.54）しか起こらないという、まったく理解不可能な結果でした。

●この試験で、ステロイド剤使用者は不使用者の約5.7倍感染症が多くなり、有害事象による死亡も6.6倍多くなっていました。入院時ステロイド剤併用者は有意ではなかったものの、バリシチニブ群に少ない傾向があったことが不自然な結果の原因である可能性が大きいと推察されました。

●そもそも、試験対象者全員に使用されたレムデシビルは、効力の根拠となったACTT-1試験自体が確実な証拠と言えず、最大規模のWHO試験を含めたメタ解析で無効だったものです。無効な薬剤と併用という今回の試験も、バリシチニブの効力を示す根拠にはなりません。

結論：データ操作が疑わしく、この試験は効力と安全性の根拠にならない。

キーワード：免疫抑制剤、ステロイド剤、感染症、腎障害、レムデシビル

SARS-CoV-2による肺炎用（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

本誌の評価：不要

一般名（商品名）：バリシチニブ（オルミエント）

用法： 2mgと4mgの錠剤があるが、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4mgを1日1回経口使用。なお、総使用期間は14日間までとする。

警告欄には、「（前略）**結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、**本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とある。

価格： 4㎎1錠が5,274.9円　**製造販売元：**日本イーライリリー株式会社

はじめに

バリシチニブ（商品名オルミエント）はレムデシビルとデキサメタゾンに続き COVID-19（新型コロナウイルス感染症）の治療用に 2021 年 4 月に、レムデシビルとの併用という条件で承認されました [1]。

バリシチニブは、すでに日本で 2017 年 7 月に「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）」の効能・効果で承認され [2]、2020 年 12 月には、ステロイド剤やタクロリムスなどを使っても無効の難治性アトピー皮膚炎への効能が追加承認されています。厳密には、新規成分の薬剤ではなく、適応が拡大された物質（New Products）です。

通常、感染症では、体が熱やインターフェロンなどのサイトカインを出してウイルスをやっつけるため自然に治ります。しかし、COVID-19 では、原因ウイルスの SARS-CoV-2（新型コロナウイルス）がサイトカインの攻撃を回避（escape）する性質を持っている場合があり、サイトカインが過剰産生されてサイトカイン・ストームを起こし、正常な体を攻撃して重症化につながることがあると考えられています [3]。

バリシチニブは、サイトカインの一つインターロイキン -6（IL-6）というタンパク質の作用に深く関わるヤヌスキナーゼ（Janus kinase：以下、JAK）というタンパク質の働きを阻害します。この JAK 阻害作用により、サイトカイン・ストームを抑制し、炎症を抑えると考えられています [1]。

この作用が、COVID-19 重症化の防止につながるのではと期待され、2020 年 5 月より国際共同治験（ACTT-2）が行われました。半年後の 11 月、米国では FDA（食品医薬品局）の緊急使用許可を得て「COVID-19 重症化の予防につながる可能性のある薬剤」として重症患者への使用が開始されました。日本でも ACTT-2 試験の結果を踏まえて、COVID-19 治療剤として承認されました [1]。

ACTT-2 試験 [1,4] では COVID-19 に対し有効性が安全性を上回るとの結果でした。しかし、すでに使われている関節リウマチ等での害反応として、免疫抑制作用による帯状疱疹や結核等を含めた重篤な感染症、悪性腫瘍、血球減少、脂質異常、静脈血栓塞栓症、憩室炎等が報告されており [2]、決して安全な薬剤ではありません。

また、重症敗血症のサイトカイン・ストームを防止する目的で使用したインフリキシマブやエタネルセプトがことごとく失敗に終わっています。トシリズマブも COVID-19 に対する効果が期待されて臨床試験が多数実施されましたが、効力は示されていません [5]。

ステロイド剤のデキサメタゾンも免疫を抑制するからではなく、重症化で低下した副腎機能を一時的に補助する作用によって効果があると考えられます [6]。

本稿では ACTT-2 試験結果を分析し、COVID-19 に対する有効性と安全性を評価します。

ACTT- 2 試験とは

ACTT- 2 試験は、レムデシビルを使用している成人の COVID-19 入院患者 1033 人（**註**）に、バリシチニブ（515 人）またはプラセボ（518 人）を最長 14 日間使った場合の有効性と安全性を評価項目としたプラセボ対象無作為化二重遮蔽試験（RCT）です [1,4]。

症状回復までの日数を主要評価項目、14 日時点での臨床症状等を副次評価項目としています。主要評価項目の「症状回復」とは、8 段階の順序尺度（ordinal scale）（**表**）で、1（活動に制限のない状態で退院）～ 3（入院中だが酸素療法も治療も必要としない）の状態になること、と定義されています。

また、SARS-CoV-2 による感染症自体に静脈血栓塞栓症（以下、VTE）の発現リスクがあります。そのうえ、既に適応が承認されているリウマチ等の臨床試験結果から、バリシチニブは VTE の発現リスクを有することが分かっています。このため、この試験では活動性の出血事象またはヘパリン誘発性血栓症の既往などの禁忌がない限り、すべての患者に VTE の予防を行っています。ベースライン時または試験期間中、血栓予防目的などで、薬剤群の 495/507 例（97.6%）、プラセボ群の 498/509 例（97.8%）で、主にヘパリン（低分子ヘパリンを含む）が使用されました。

註：対象患者は（1）肺炎画像所見、（2）SpO_2（室内気）が 94%以下、（3）酸素吸入を要する、（4）人工呼吸器管理または ECMO を要する、のうち少なくとも 1 つ以上が認められ、中等症もしくは重症の患者で表 1 のスコア 4 ～ 7 に該当する。

表：重症度の順序尺度

スコア	尺度
1	退院し、活動制限なし
2	退院したが活動制限あり又は在宅で酸素吸入
3	入院中だが酸素不要 . 治療不要
4	入院中、酸素は不要だが治療必要 （COVID-19 感染症関連又はそれ以外）
5	入院中であり、酸素吸入が必要
6	入院中、非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素要す
7	入院中、侵襲的人工呼吸または ECMO 実施中
8	死亡

スコア６にだけ効果（背景に偏りがないとして）

主要評価項目の回復までの日数（無作為化後 28 日時点）は、バリシチニブ群で７日間、プラセボ群では８日間（いずれも中央値）で、有意に１日短縮したと報告されました。ハザード比で表すと 1.16（95%CI:1.01-1.32）でした。

しかし、臨床試験登録時の重症度で分けて、回復日数を比較すると，バリシチニブ群で効果がみられたのは，スコア６（高流量酸素療法または非侵襲的人工呼吸器使用）の患者だけで、回復までの日数は薬剤群で 10 日、プラセボ群で 18 日でした。

登録時にスコア６よりも軽症（スコア４、５）または重症（スコア７）の患者では、バリシチニブ群とプラセボ群とで回復までの日数に差はありませんでした。スコア４（酸素補充不要）ではバリシチニブ群で５日、プラセボ群で４日とプラセボ群のほうが回復までの日数は短いくらいでした。スコア５（酸素補充のみ）では５日と６日、最重症のスコア７（人工呼吸器または ECMO 使用）でもハザード比 1.08（95%CI:0.59-1.97）で有意差はありませんでした（**図１**）。

さらに、副次評価項目の一つ「無作為後 14 日時点での臨床状態のスコア」でも主要評価項目と全く同様の傾向がみられています。

試験開始 28 日時点における死亡率は、バリシチニブ群で 5.1%、プラセボ群で 7.8%、ハザード比 0.65（95%CI:（0.39 ～ 1.09）と本剤群で低い傾向がありましたが有意ではありませんでした。

有害事象と背景の偏り

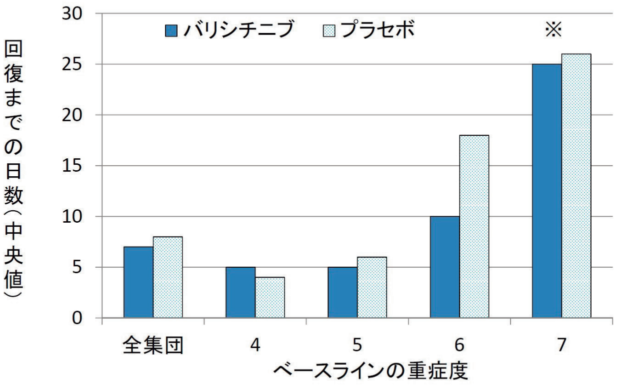
ACTT- ２試験における全有害事象の割合は、バリシチニブ群 41.4％、プラセボ群 47.5％ と、有意にバリシチニブ群が少ないとの報告でした（p=0.0495）。死亡に至る有害事象は、それぞれ 3.7% と 6.1％で有意ではありませんが、服薬中止に至る有害事象は、バリシチニブ群に有意に少なく報告されていました（6.7％対 11.6％、オッズ比 0.54、p=0.007）。特に急性腎障害の違いが顕著でした（1.4％対 3.5%、オッズ比 0.38、p=0.027）（**図２**）。

試験群と対照群の背景因子がそろっている場合、目標としたアウトカムの病気を減らすことができたとしても、有害事象はおおむね、両群で同等かやや試験群で多い傾向があるものです。そして、軽い有害事象が有意に多いとしても、重篤な有害事象に有意の差がなければ、利益が害を上回る、と評価されることになります。しかし、今回の ACTT-2 試験は、これまでの一般的な有害事象の出方と完全に様相を異にしています。このように有害事象、特に死亡に至る有害事象など重大な有害事象が軒並み試験群に有意に少ない試験は初めて遭遇しました。

有害事象の報告中、最大の問題は感染症です。バリシチニブは強力な免疫抑制剤ですから、ふつう、バリシチニブ群に感染症が多くなります。添付文書でも警告されています。しかし、感染症の発症もバリシチニブ群のほうが有意に少なく、バリシチニブ群 47 件（9.3％）、プラセボ群 81 件（15.9％）、オッズ比 0.54（95％信頼区間 0.37-0.79、p=0.0014）でした（**図２**）。元データは、審査報告書には掲載されていませんが、公表論文の補足資料（Supplement）の表 S11（グレード３および４有害事象）に記載されていた感染症関連有害事象の合計数です。

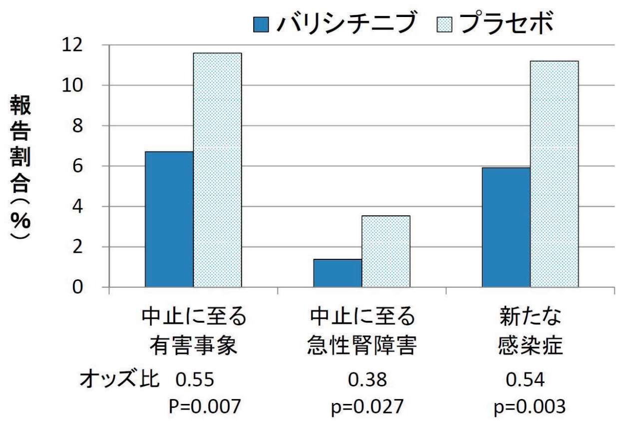
ベースラインでのステロイド剤使用者は、バリシチニ

図１：28 日時点での回復までの日数の中央値



※ベースライン７群では中央値は推定不能のため、95％信頼区間の下限値を示す。

図２：免疫抑制剤で感染症が減少は本当か



免疫抑制剤を用いると通常は新たな感染症が増えるが、バリシチニブでは逆の結果であった。
背景因子の重大な偏りの可能性がある。有害事象が少ない理由もそのためだろう。

ブ群 20.7％、プラセボ群 23.2％とバリシチニブ群に少ない傾向があるものの差は有意でありませんでした。しかし、審査報告書 [1] のデータを用いて分析すると、ステロイド剤を併用している人は、していない人に比べて、死亡に至る有害事象は 6.6 倍多く、重篤な有害事象は 7 倍多いという計算結果になりました（**図3**）。さらには公表論文 [4] の記述データをもとに計算すると、新たな感染が 5.7 倍多かったとなりました（**図3**）。

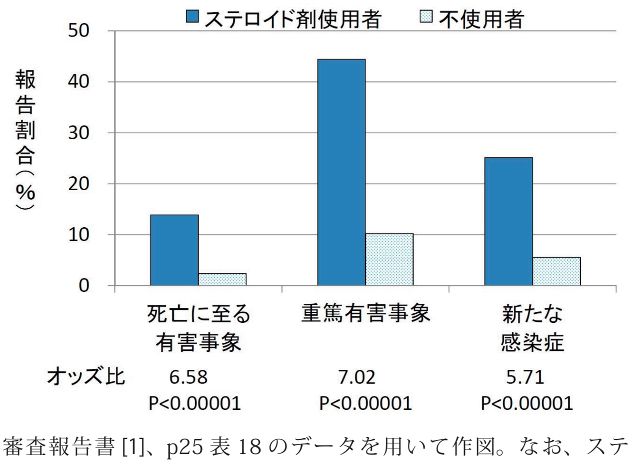
したがって、ベースラインでのステロイド剤併用のわずかな差が、バリシチニブ群に著しく有利に働き、新たな感染症を少なくし、合併症としての敗血症や急性腎不全を少なくし、回復を見かけ上、わずかに早めた可能性があると考えられます。

なお、バリシチニブは、関節リウマチへの適応申請時の毒性試験で、動物に用量依存性の腎障害が認められています [2]。そのような物質を用いているのに、急性腎障害が顕著に少なくなることも（**図2**）きわめて不自然であり、報告書を検討した当初は、背景に腎機能の偏りがあるかと、疑ったほどでした。

検討をすすめると、背景因子として腎機能は両群で全く差が認められませんでした。しかし、前述のように、ステロイド剤併用のわずかな差が予後に大きく関係したとすれば、すべての有害事象の差も、見かけ上の有効性の差も説明がつきます。データ操作が強く疑われます。

また、静脈血栓塞栓症（VTE）は、COVID-19 自体の合併症としても起こりますが [7]、バリシチニブ使用でさらに生じやすいため、ほぼすべての患者に血栓溶解剤を使用しているにも関わらず、プラセボ群よりバリシチニブ群で多く発生しており、重篤な害として見過ごせません。

図3：ステロイド剤使用者は新たな感染、死亡の危険が大きい



審査報告書 [1]、p25 表 18 のデータを用いて作図。なお、ステロイド剤使用者の割合はバリシチニブ群に少ない傾向があった（20.8％対 23.2％、オッズ比 0.87、p=0.31）。このわずかな差でも、ステロイド剤使用の有無で、図のような予後の差があれば、影響がありえよう。

レムデシビルそのものを WHO は推奨していない

さらに、COVID-19 の基礎治療として用いられているレムデシビルは、効力の根拠となった ACTT- 1 試験自体が、効力を示す確実な証拠を示しているとは言えませんでした [8]。そして、最大規模の WHO 試験を含めたメタ解析で無効でしたので、WHO は使用を推奨していません [9]。

これらのことから、バリシチニブ＋レムデシビル併用療法が COVID-19 による重症肺炎に有効であるとはいえません。使用すべきでないと判断します。

実地臨床では

プラセボ群より 1 日回復が早まることや臨床症状の改善傾向などの見かけ上の効果は、重症度 6 のサブグループのみで見られ、不自然です。しかもこれらの結果は、感染症を悪化させる背景因子がバリシチニブ群に大きく有利に作用したためと考えられます。

したがって、効力も安全性も証明されていないと判断され、COVID-19 の治療に使うべきではありません。

参考文献

1) オルミエント錠　審査報告書（SARS-CoV-2 による肺炎に対する使用）
2) オルミエント錠　審査報告書（「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」に対する使用）
および、申請資料概要
3) Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. .Clin Immunol. 2020 Jun;215:108448. PMID: 32353634
4) A.C. Kalil et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med . 2021 Mar 4;384(9):795-807. PMID: 33306283
5) Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T et al Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 18;3:CD013881. PMID: 33734435
6) 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
7) Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):268-277. PMID: 32374815
8) 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）-COVID-19 に無効の可能性が大きい . 薬のチェック 2020：20(90)：76-79
9) 薬のチェック編集委員会、レムデシビル：WHO 試験で効果を認めず . 薬のチェック 2021：21(93)：12-13