

抗体カクテル療法



この「高齢者」に昨年使用されて脚光を浴びた抗体カクテル療法、我が国でも最近、「番頭」さんが追い詰められて(?)飛びつきました。第90報では抗体カクテル療法について特集してみました。

Reported by K Ishikawa & S Kojima, Aug 9, 2021



中外製薬：抗体カクテル療法「ロナプリーブ点滴静注セット」、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対し、世界で初めて製造販売承認を取得

2021年07月19日 | 抗体カクテル療法「ロナプリーブ点滴静注セット」、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対し、世界で初めて製造販売承認を取得
| ニュースリリース | 中外製薬 (chugai-pharm.co.jp)

商品名：ロナプリーブは、新型コロナウイルスの回復者の抗体を利用するなどして作った二つの中和抗体「カシリビマブ」と「イムデビマブ」を組み合わせた点滴薬。米製薬企業レジネロンが開発し、日本では中外製薬が販売を担う。海外の臨床試験で、**入院や死亡のリスクを7割減らす効果**などが確認されたことから、米国では緊急使用許可の対象になっている。日本では、世界で最初に特例承認を本年7月19日に取得した。適応は、症状が発現後7日以内で、下記の重症化リスク因子*を有し、かつ酸素投与を必要としない入院患者。[添付文書情報 \(chugai-pharm.jp\)](https://www.chugai-pharm.jp) [ロナプリーブ調製・使用方法のご案内 | PLUS CHUGAI 中外製薬医療関係者向けサイト \(医師向け\) \(chugai-pharm.jp\)](https://www.chugai-pharm.jp)

7割が独り歩きしている感があるので、どんな治験結果からか？ 検証してみました。以下の紹介論文で度々でる略語 REGN-COVの REGN は Regeneron社を指しているかと思われます。

*

- ・50歳以上
- ・肥満（BMI 30kg/m²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

Covid-19外来患者におけるREGN-COV2*, 中和抗体カクテル

*REGN-COV2を構成する2つの抗体は、Regeneron社が開発したcasirivimab (REGN10933) とimdevimab (REGN10987)

Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. Jan 21, 2021.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>.

酸素投与を必要としない軽症/中等症外来患者
PCR陽性確認後3日以内/症状発現後7日以内
年齢：18歳以上

抗体カクテル治療開始後28日以内の病院受診回数の比較

治療	患者数	入院/救急外来 受診数	入院/救急外来 受診者の割合
プラセボ	93	6	6.5%
抗体薬低用量群*	92	3	3.3%
抗体薬高用量群**	90	3	3.3%
抗体薬低 & 高用量群	182	6	3.3%

病院受診：救急外来受診、電話相談も含む

*2400mg **8000mg

外来患者(軽症で高リスク因子を少なくとも一つ)を対象とした第III相 REGN-COV 2067試験の主な結果

中外製薬ニュースリリース：[2021年04月02日 | 入院をしていないCOVID-19患者を対象とした第III相臨床試験において、casirivimabとimdevimabの抗体カクテル療法が入院または死亡のリスクを70%減少 | ニュースリリース | 中外製薬 \(chugai-pharm.co.jp\)](#)

	1,200mg 静脈内投与群 n=736	プラセボ群 n=748	2,400mg 静脈内投与群 n=1,355	プラセボ群 n=1,314
29日までにCOVID-19により入院又は死亡した患者				
リスク低下	70% (p=0.0024)		71% (p<0.0001)	
イベント発現 例数	7 (1.0%)	24 (3.2%)	18 (1.3%)	62 (4.6%)
COVID-19の症状消失までの期間				
短縮期間 (中 央値、日)	4 (p<0.0001)		4 (p<0.0001)	
中央値 (日)	10	14	10	14

今回のレポートで特別に共同報告者になって頂いた小島勢二先生のコメントです。

留意すべきは「独り歩きしている70%の効果の意味です。カクテル投与群では736人のうち7人(1%)しか病気の進行や死亡が見られなかったのにプラセボ群748人では24人(3.2%)に病気の進行が見られた事が70%の効果の意味するところです。すなわち、748人のうち24人-7人=17人でイベントが起こらなかったことを $17/24=71\%$ の効果があったと製薬会社は宣伝しているわけです。実際に抗体薬が投与されてメリットがあったのは $17/748=2\%$ のみで98%はメリットがなかったことになります。製薬会社のいう70%が独り歩きしていて、メディアにでる専門家も70%の意味について触れていない」のが残念です。

REGEN-COV皮下注射療法について

O'Brien MP, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med. Aug 4, 2021.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682>.

患者対象：同居家族がCOVID-19と診断されてから4日以内に1) 抗体カクテル1200mg投与群と2) プラセボ投与群に振り分け、その後28日間感染の有無を観察した。

	抗体カクテル群 n=753	プラセボ群 n=752	リスク低下
COVID-19発症数 ¹⁾	11(1.5%)	59(7.8%)	81.4%(P<0.001)
COVID-19感染数 ²⁾	36(4.8%)	107(14.2%)	66.4%(p<0.001)
COVID-19症状消失 期間の平均	1.2週	3.2週	

1) 咳嗽、発熱などの症状がありかつPCR陽性

2) 症状の有無にかかわらずPCR陽性

軽症あるいは中等症Covid-19におけるBamlanivimab-Etesevimab療法*

Dougan M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. July 14, 2021.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>.

患者対象：重症化リスクが高い*軽症または中等症Covid-19の12歳以上の外来患者。（*65歳以上，BMI 35以上，慢性腎臓病，1型または2型糖尿病，免疫不全状態，心血管疾患，高血圧，慢性呼吸器疾患などの特定の基礎疾患；および免疫抑制剤の投与を受けている）。患者は，SARS-CoV-2が陽性となってから3日以内に、軽度または中等度のCovid-19を発症していた。検査陽性診断後3日以内に，中和モノクローナル抗体併用療法剤（bamlanivimab 2800mgとetesevimab 2800mgの併用）またはプラセボのいずれかを単回静脈内注射。

	抗体カクテル群 n=518	プラセボ群 n=517	リスク低下
29日目までの入院または死亡	11(2.1%)	36(7.0%)	70%(P<0.001)
うち死亡	0(0%)	10(1.9%)	
COVID-19症状消失期間の中央値	8	9	P=0.007

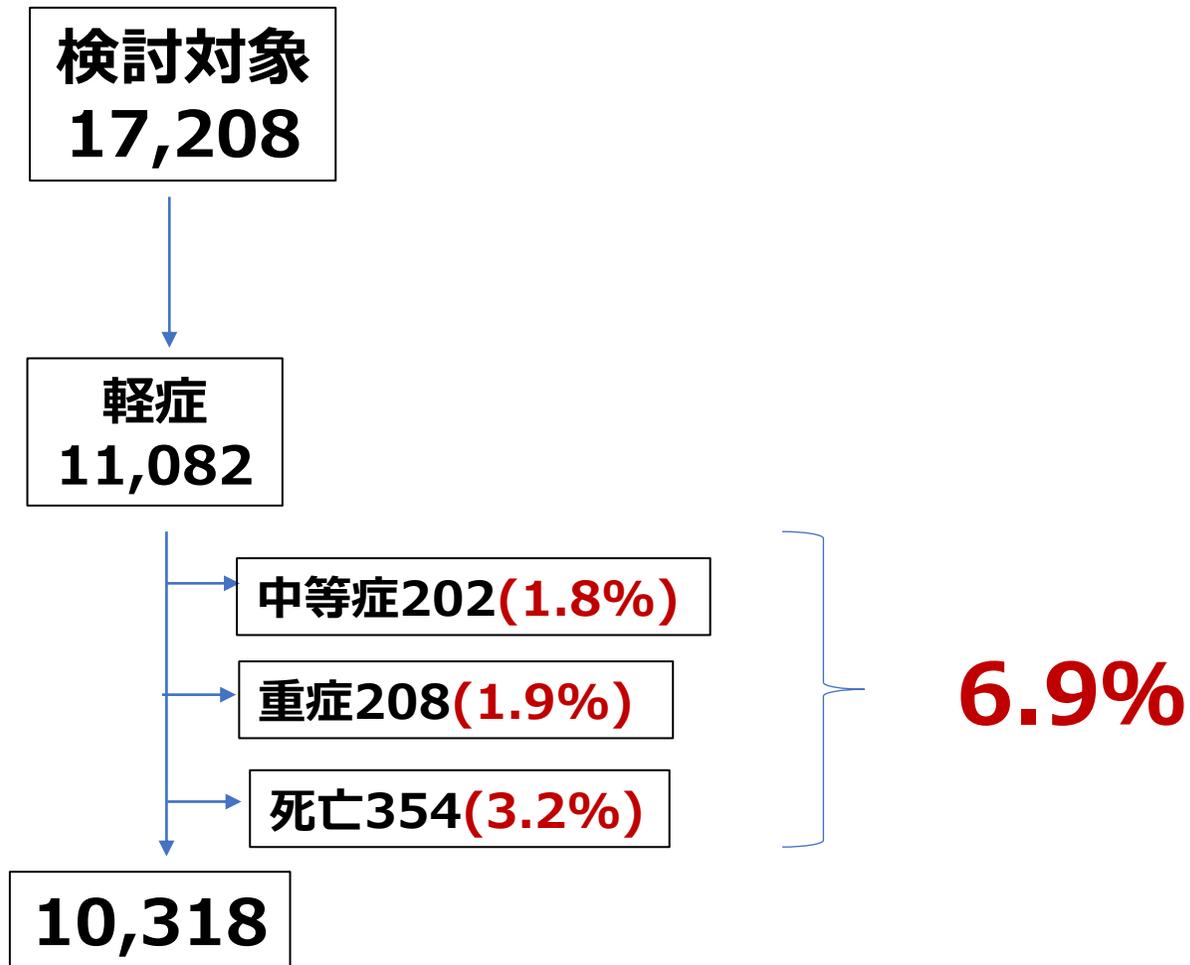
*2種類の中和モノクローナル抗体、bamlanivimabとetesevimabは、それぞれ米国と中国のCovid-19患者の回復期血漿から分離された。これらの強力な中和モノクローナル抗体は、ウイルスの宿主細胞への侵入を媒介するSARS-CoV-2の表面スパイク糖タンパク質を標的としている。Bamlanivimabは、AbCellera Biologics社および米国国立アレルギー感染症研究所のワクチン研究センターの研究者によって発見された後、Eli Lilly社によって開発された。Etesevimabは、Eli Lilly社、Junshi Biosciences社、中国科学院微生物研究所（the Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences）の共同研究により開発された。Eli Lilly社の製品の治験です。

Regeneron社にEli-Lilly社も参入です。
第89報での検討を、抗体カクテル療法の適
応対象となるリスク因子の一つの「50歳以
上」で行ってみました。

PCR陽性判明時
病型→最終病型
(50代以上)

陽性判明時病型

最終病型



コメント； 50代以上では軽症者の約7%(11,082例中764例)が中等症以上に進展

今回紹介した論文のプラセボ群と矛盾しない結果でした。単純な私は70%減は魅力的かついってしまいました。

次に、抗体カクテル療法で問題になるのは価格、供給量、投与方法かと思います。「ロナプリーブ」は全額を国が負担すると云う事で、薬価収載されないとの事です。国がいくらで買うのか不明ですが [2021.1.12 ロイター：米政府は、米製薬リジェネロン・ファーマシューティカルズが開発した新型コロナウイルスの抗体カクテル治療薬125万回分を追加購入する。調達額は約26億3000万ドルで、これで150万回を超える分を確保することになる] から推測すると一回20万円くらいでしょうか…。供給量・供給体制は私には全く分かりません。

投与方法で、細かい点ですが供給される「ロナプリーブ」は1バイアルで2人分です([ロナプリーブ調製・使用方法のご案内 | PLUS CHUGAI 中外製薬医療関係者向けサイト \(医師向け\) \(chugai-pharm.jp\)](#))。在宅療養で点滴すると1人分が破棄になる可能性を秘めています。ホテル等の療養施設で医師会管理下で使用するのが理想的と思うのですが…。今回、私が調べた限りでは適応に「入院」患者との縛りを見つけられませんでした。特例承認の長～い審議報告書もみましたが…。

[450045000_30300AMX00310_A100_3.pdf \(pmda.go.jp\)](#)

今回のレポートで特別に共同報告者になって頂いた小島勢二先生のコメントです。

「申請の基になった治験の抗体カクテルの投与日の中央値は発症日から4日です。入院して、厚労省に連絡して中外から薬剤が配送されるに、4日では困難かと思います。また、申請のもとになった米国の臨床研究は外来投与です。病院に在庫を置くなり、また外来で投与するなりの工夫が必要です。6頁で紹介したNEJMに掲載された家庭内感染の予防投与では皮下注で投与しているので、非入院例に皮下注射で投与するのがよいかと思います」