

COVID-19 Hot Topics

第3の治療薬～JAK阻害薬 バリシチニブ～

2021/6/10

練馬光が丘病院 総合救急診療科 集中治療部門

稲田 崇志 / 片岡 惇

これまで本邦で承認されたCOVID-19治療薬

	対象患者	推奨度
レムデシビル	酸素投与 人工呼吸器・人工心肺	Grade 2C
デキサメタゾン		Grade 1B

2021/5/1 現在

第3の治療薬として承認



**SOLVE
ON.**

Press Release

2021 年 4 月 23 日



日本イーライリリー株式会社

〒651-0086
神戸市中央区磯上通 5-1-28
www.lilly.co.jp

EL21-12

**経口ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤「オルミエント®錠 4mg、同 2mg」
SARS-CoV-2 による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る)に
対する適応追加の承認を取得**

JAK阻害薬 ～Baricitinib（オルミエント®）～



アストラゼネカHPより

JAKとは

- 4つのサブタイプ：JAK1, JAK2, JAK3, TYK2
- 炎症性サイトカインのシグナル伝達を担う
 1. 炎症性サイトカインが受容体に結合
 2. JAK, 受容体が活性化しSTATをリン酸化
 3. STATが細胞核内へ移行
 4. 炎症性サイトカインの転写が促進

Baricitinibとは

- JAK1, JAK2を阻害
- 適応：関節リウマチ, アトピー性皮膚炎
COVID-19 (2021/4/23承認)

(STAT:シグナル伝達兼転写活性化因子)

ACTT-2 trial

レムデシビルに対するバリシチニブの併用効果

SARS-CoV-2による感染症
(COVID-19)の成人入院患者を
対象とした国際共同第Ⅲ相試験

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 4, 2021

VOL. 384 NO. 9

Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta, K.M. Tomashek, C.R. Wolfe, V. Ghazaryan, V.C. Marconi, G.M. Ruiz-Palacios, L. Hsieh, S. Kline, V. Tapson, N.M. Iovine, M.K. Jain, D.A. Sweeney, H.M. El Sahly, A.R. Branche, J. Regalado Pineda, D.C. Lye, U. Sandkovsky, A.F. Luetkemeyer, S.H. Cohen, R.W. Finberg, P.E.H. Jackson, B. Taiwo, C.I. Paules, H. Arguinchona, N. Erdmann, N. Ahuja, M. Frank, M. Oh, E.-S. Kim, S.Y. Tan, R.A. Mularski, H. Nielsen, P.O. Ponce, B.S. Taylor, L.A. Larson, N.G. Rouphael, Y. Saklawi, V.D. Cantos, E.R. Ko, J.J. Engemann, A.N. Amin, M. Watanabe, J. Billings, M.-C. Elie, R.T. Davey, T.H. Burgess, J. Ferreira, M. Green, M. Makowski, A. Cardoso, S. de Bono, T. Bonnett, M. Proschan, G.A. Deye, W. Dempsey, S.U. Nayak, L.E. Dodd, and J.H. Beigel, for the ACTT-2 Study Group Members*

Study design

多施設二重盲検化RCT¹⁾, adaptive, placebo対照

2020/5/8～2020/7/1

P	18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者 n=1033例
I	レムデシビル ²⁾ +バリシチニブ ³⁾
C	レムデシビル ²⁾ +プラセボ
O	主要：無作為化後28日時点での回復までの期間 ⁴⁾

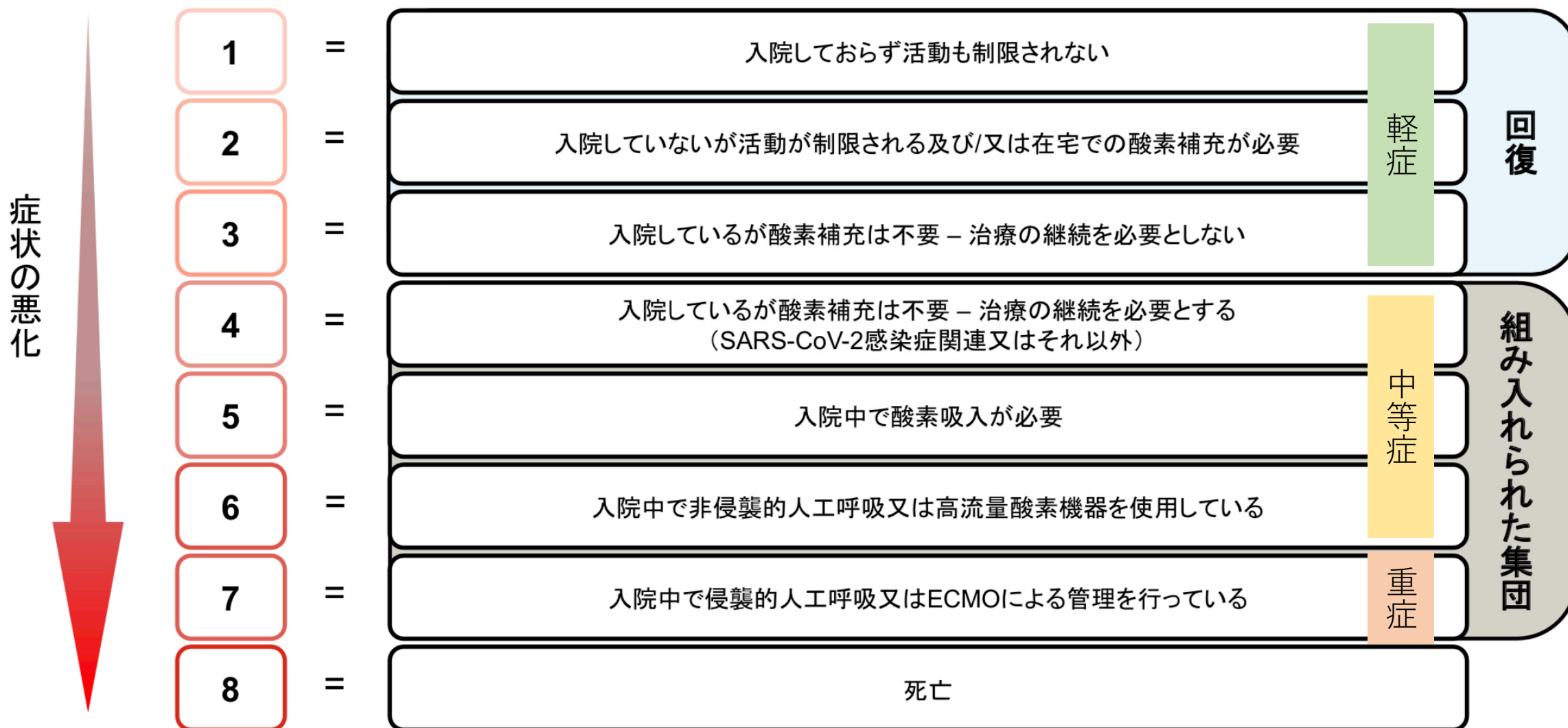
1) 8カ国67施設, ベースラインの重症度に基づき層別無作為化

2) 無作為化時に200mg, その後100mgを1日1回静脈内投与, 最長10日間, 退院とともに終了

3) 4mgを1日1回経口投与(eGFR<60ml/min未満では2mg), 最長14日間投与, 退院とともに終了

4) NIAID順序尺度(NIAID-OS)において「回復」と定義されたカテゴリを達成するまでの期間

8段階のNIAID順序尺度



評価項目

主要評価項目	無作為化後28日時点での回復までの期間 (NIAID-OSにおいて, OS-1, 2, 3を達成した最初の日, を回復の定義とする)
副次評価項目	- 無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態 - 無作為化後14日時点, 28日時点での全死亡率 - 安全性 他

選択・除外基準

選択基準	• SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 • PCR法または同等の臨床検査でSARS-CoV-2感染と診断されている • 以下のいずれか1つ以上を有する • 肺炎の画像所見, $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ • 酸素需要あり • 人工呼吸管理または体外膜型人工肺を要する
除外基準	• AST, ALTが基準範囲上限の5倍以上 • $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$, 血液透析または濾過透析を受けている • 好中球数 $< 1000/\text{mm}^3$, リンパ球数 $< 200/\text{mm}^3$, 妊婦または授乳婦 • 副腎皮質ステロイドの適応*外使用患者 (副腎機能不全, 喘息発作, 喉頭浮腫, 敗血症性ショック, ARDS)

中等症-重症

解析

- 評価項目の解析はITT解析を施行, 安全性評価の解析はAs-Treated集団を用いた
- 主要評価項目の回復までの期間についてはベースラインの疾患の重症度を加味した層別log-rank検定を施行
- 副次評価項目の臨床状態については重症度をモデルに含めた比例オッズモデルを用いて解析
- 有意水準を5%として検定を実施
- ハザード比, オッズ比の推定値にはWald信頼区間を使用
- 全体集団の統計解析に加え, ベースラインのNIAID-OSのカテゴリーによるサブグループ解析も事前に計画

結果

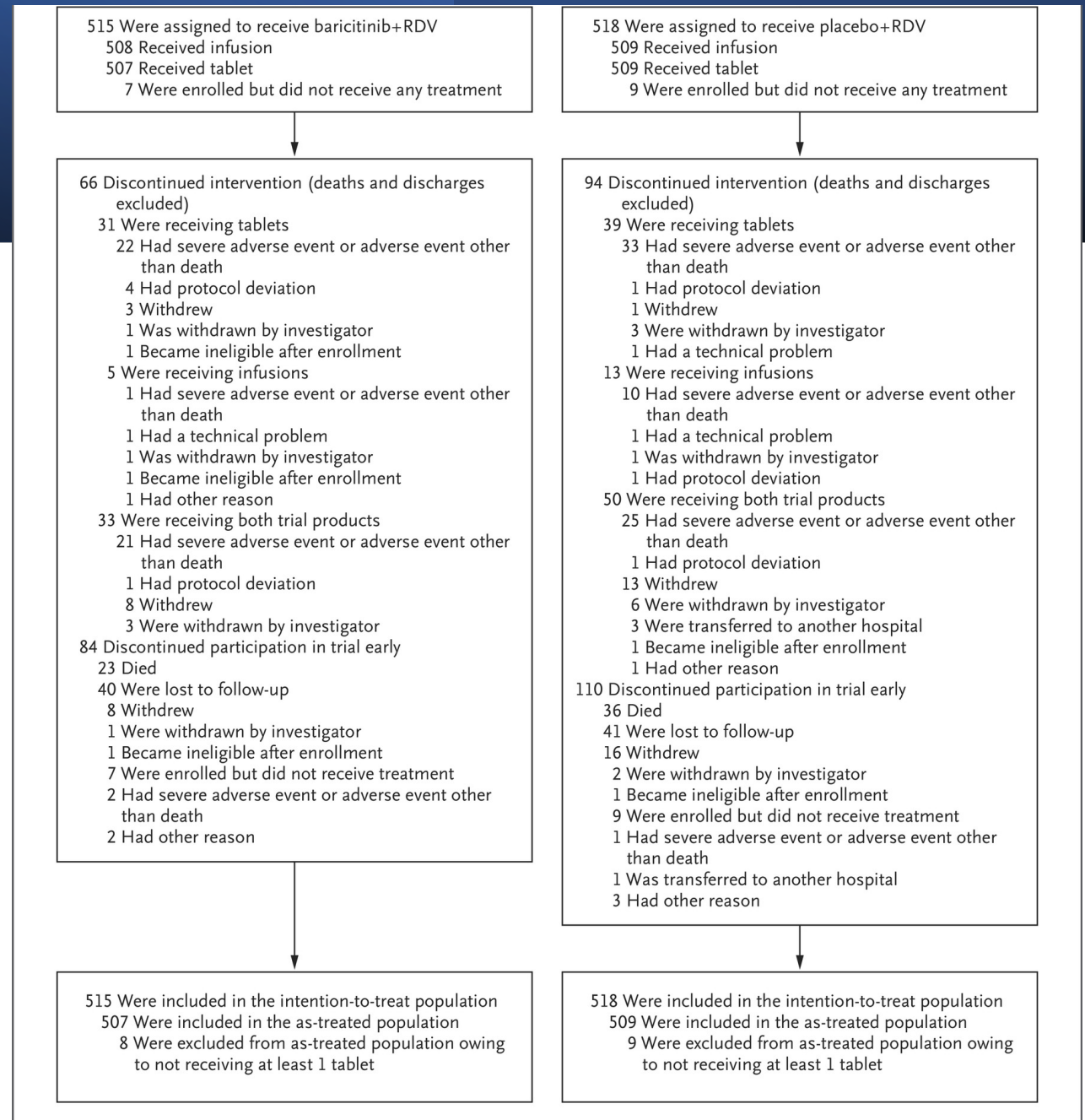
患者背景①

- バリシチニブ群 (n=515)

- 66例 継続困難(副作用44例)
- 40例 追跡不能
- 23例 死亡

- プラセボ群 (n=518)

- 94例 継続困難(副作用68例)
- 41例 追跡不能
- 36例 死亡



患者背景②

年齢, 性別, 人種, BMI

	全体(n=1033)	プラセボ(n=518)	バリシチニブ(n=515)
年齢	55.4 (15.7)	55.8 (16.0)	55.0 (15.4)
<40	173 (16.7)	86 (16.6)	87 (16.9)
40-64	555 (53.7)	274 (52.9)	281 (54.6)
≥ 65	305 (29.5)	158 (30.5)	147 (28.5)
女性	381 (36.9)	185 (35.7)	196 (38.1)
人種			
白人	496 (48.0)	245 (47.3)	251 (48.7)
アジア人	101 (9.8)	52 (10)	49 (9.5)
地域			
北米	953 (92.3)	477 (92.1)	476 (92.4)
アジア	67 (6.5)	34 (6.6)	33 (6.4)
BMI	32.2	32.3	32.2

患者背景③

重症度

	全体(n=1033)	プラセボ(n=518)	バリシチニブ(n=515)
症状から無作為割付までの日数	8 (1-35)	8 (1-32)	8 (0-35)
疾患重症度			
中等症	706 (68.3)	348 (67.2)	358 (69.5)
重症	327 (31.7)	170 (32.8)	157 (30.5)
NIAID-OS			
4：入院必要, 酸素不要	142 (13.7)	72 (13.9)	70 (13.6)
5：入院必要, 酸素必要	564 (54.6)	276 (53.3)	288 (55.9)
6：NIV or HFNC	216 (20.9)	113 (21.8)	103 (20.0)
7：MV or ECMO	111 (10.7)	57 (11.0)	54 (10.5)
合併症			
1つ	270 (26.1)	122 (23.6)	148 (28.7)
2つ	569 (55.1)	285 (55.0)	284 (55.1)

患者背景④

合併症

	全体(n=1033)	プラセボ(n=518)	バリシチニブ(n=515)
合併症			
肥満	567 (54.9)	272 (52.5)	295 (57.3)
高血圧	522 (50.5)	264 (51.0)	258 (50.1)
2型糖尿病	370 (35.8)	175 (33.8)	195 (37.9)
冠動脈疾患	101 (9.8)	51 (9.8)	50 (9.7)
喘息	97 (9.4)	44 (8.5)	53 (10.3)
慢性呼吸器疾患	69 (9.4)	30 (5.8)	39 (7.6)
慢性腎臓病	64 (6.7)	33 (6.4)	31 (6.0)
うっ血性心不全	62 (6.2)	31 (6.0)	31 (6.0)

患者背景⑤

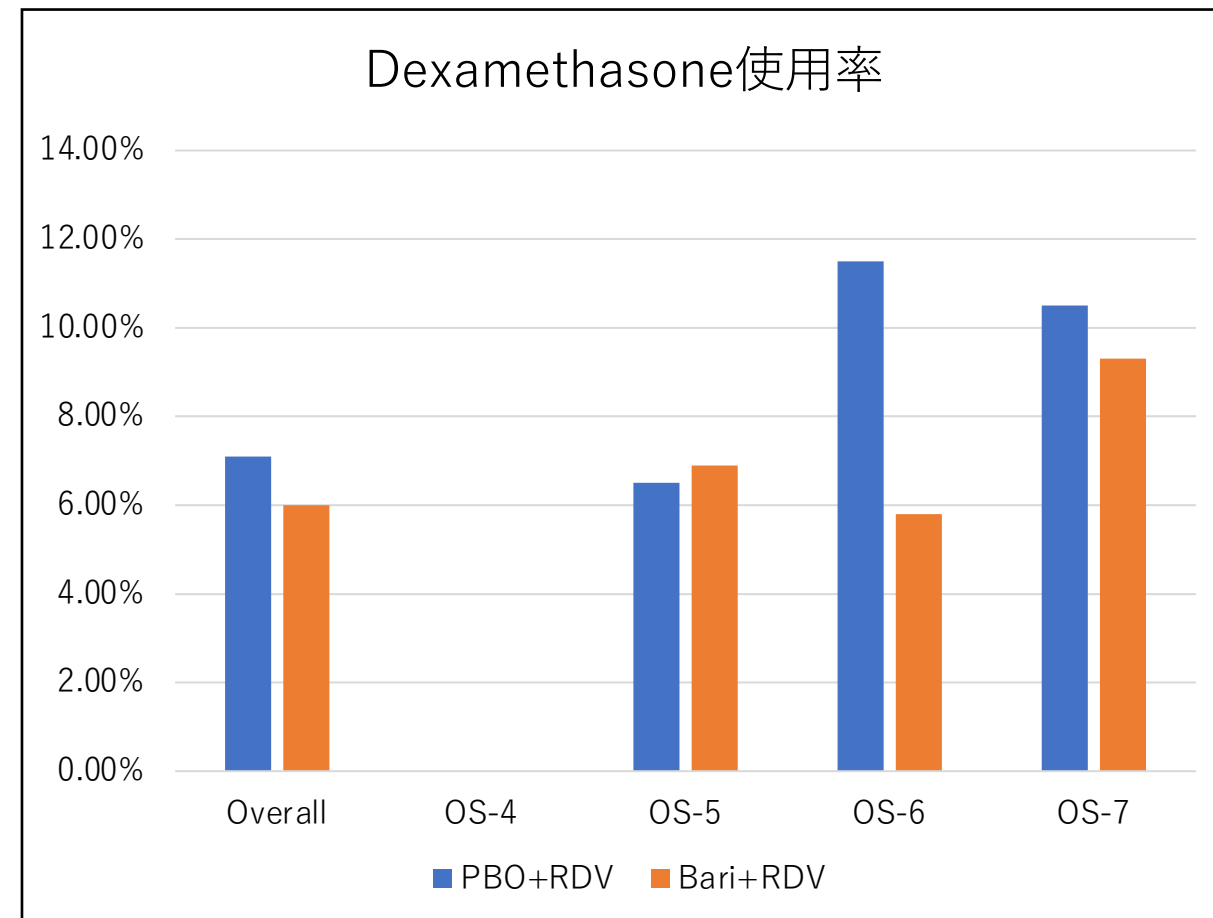
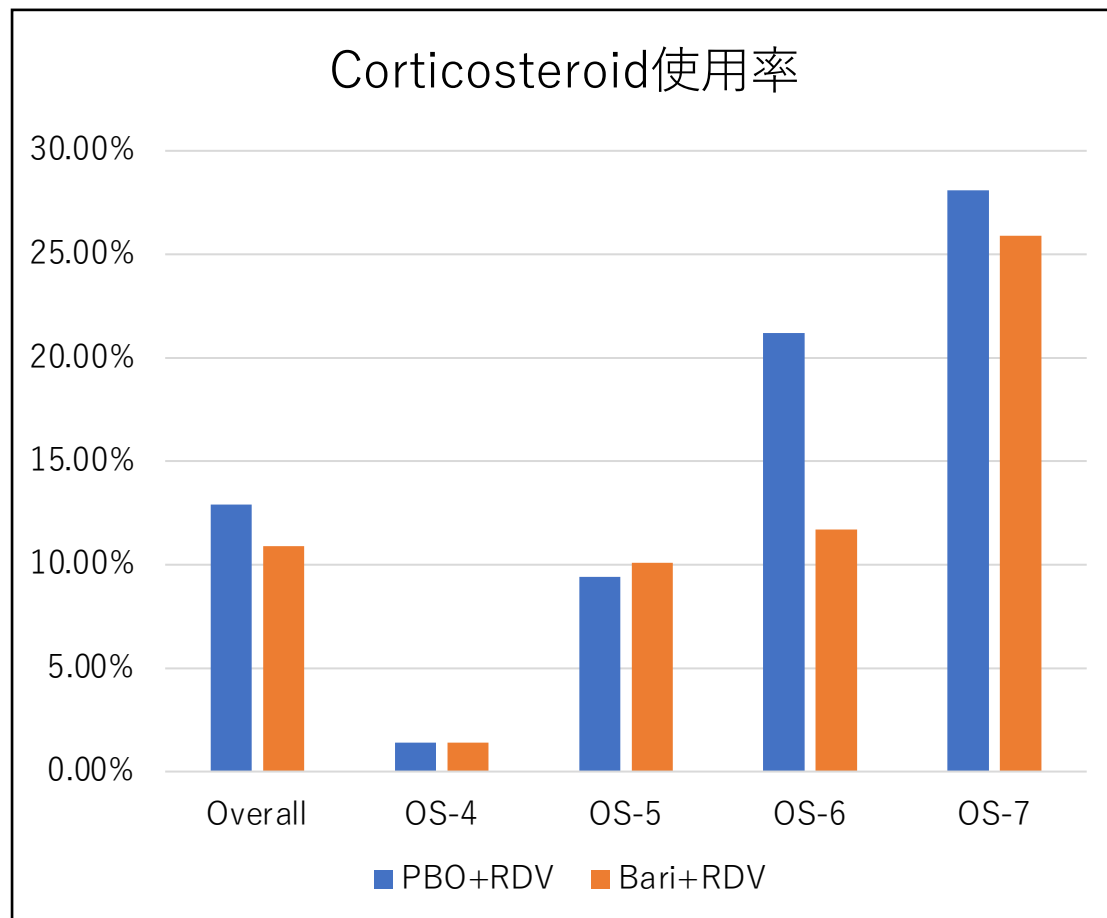
ステロイド使用

	プラセボ(n=518)	バリシチニブ(n=515)	Difference(95%CI)
Corticosteroid use	67 (12.9%)	56 (10.9%)	-2.1% (-6.0~1.9%)
OS-4	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0.04% (-3.8~3.0%)
OS-5	26 (9.4%)	29 (10.1%)	0.6% (-4.2~5.5%)
OS-6	24 (21.2%)	12 (11.7%)	-9.6% (-19.3~0.2%)
OS-7	16 (28.1%)	14 (25.9%)	-2.1% (-18.7~14.4%)
Dexamethasone use	37 (7.1%)	31 (6.0%)	-1.1% (-4.1~1.9%)
OS-4	0 (0%)	0 (0%)	NA
OS-5	18 (6.5%)	20 (6.9%)	0.4% (-3.7%~4.6%)
OS-6	13 (11.5%)	6 (5.8%)	-5.7% (-13.1~1.7%)
OS-7	6 (10.5%)	5 (9.3%)	-1.3% (-12.4~9.8%)

ステロイド使用率は10%程度のみ（RECOVERY研究発表前の組み込み）

患者背景⑤

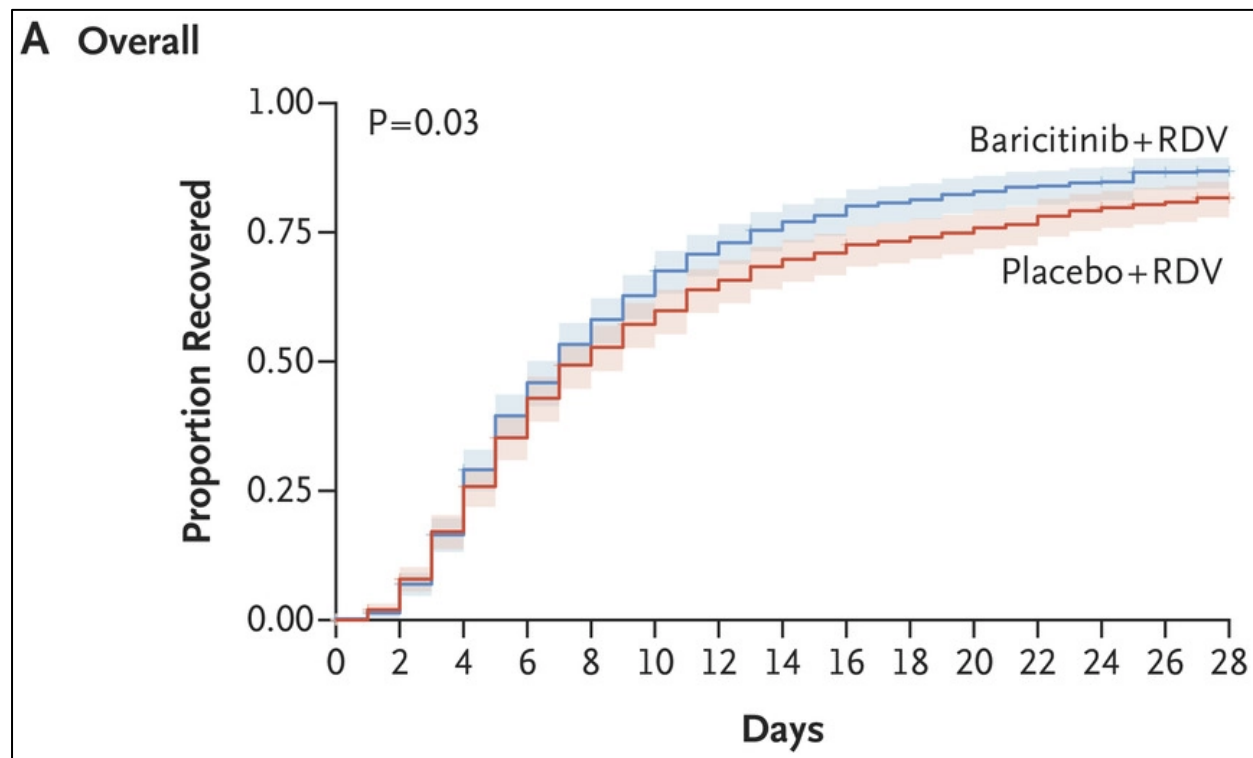
ステロイド使用



ステロイド使用率に有意差なし

主要評価項目

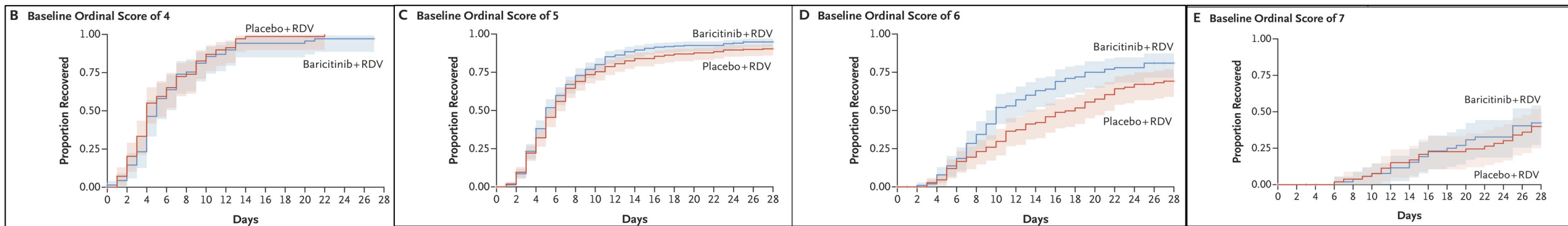
-28日時点での回復までの期間-



	プラセボ (N=518)	バリシチニブ (N=515)
回復した患者数	406	433
回復までの期間	8 (7-9)	7 (6-8)
ハザード比	1.15 (1.00-1.31) p=0.047	

回復までの期間の中央値はバリシチニブ群で1日短く、
プラセボ+RDV群に対するバリシチニブ+RDVの優越性が示された

主要評価項目（サブグループ） -28日時点での回復までの期間-



	OS-4		OS-5		OS-6		OS-7	
	プラセボ (N=72)	バリシチニブ (N=70)	プラセボ (N=276)	バリシチニブ (N=288)	プラセボ (N=113)	バリシチニブ (N=103)	プラセボ (N=57)	バリシチニブ (N=54)
回復した患者数	69	67	243	262	73	82	21	22
回復までの期間	4 (4-6)	5 (4-6)	6 (5-6)	5 (5-6)	18 (13-21)	10 (9-13)	NE	NE
ハザード比	0.88 (0.62-1.23)		1.17 (0.98-1.39)		1.51 (1.10-2.08)		1.08 (0.59-1.97)	

サブグループで効果が示されたのは、OS-6の集団（HFNC or NIV）のみ

副次評価項目

-臨床状態, 死亡率-

	全体		OS-4		OS-5		OS-6		OS-7	
	プラセボ (N=518)	バリシチニブ (N=515)	プラセボ (N=72)	バリシチニブ (N=70)	プラセボ (N=276)	バリシチニブ (N=288)	プラセボ (N=113)	バリシチニブ (N=103)	プラセボ (N=57)	バリシチニブ (N=54)
NIAID-OSに基づく臨床状態										
オッズ比	1.26 (1.01-1.57) p=0.044		0.58 (0.31-1.10)		1.19 (0.88-1.62)		2.25 (1.39-3.64)		1.67 (0.82-3.42)	
死亡率 (28日時点)										
死亡数	37	24	0	0	12	5	13	7	12	12
ハザード比	0.65 (0.39-1.09)		1.00 (1.00-1.00)		0.40 (0.14-1.14)		0.55 (0.22-1.38)		1.00 (0.45-2.22)	

28日死亡率は全体・いずれのサブグループでも有意差なし

安全性

	プラセボ	バリシチニブ
Grade3-4*の有害事象	47% (238/509)	41% (207/507)
死亡に至った有害事象	6% (31/509)	4% (19/507)
投与中止に至った有害事象	12% (59/509)	7% (34/507)

Grade3：日常生活活動を営むことができない。臨床状態に重大に影響する。

Grade4：生命を脅かす可能性のある事象

バリシチニブを追加しても重篤な有害事象は増えない

結論

レムデシビルに対するバリシチニブの併用は

- 回復までの期間の中央値を7日 vs. 8日と1日の短縮
- 特にHFNC, NIV群では10 vs. 18日と8日の短縮
- 無作為化後14日時点での臨床状態を有意に改善
- 死亡率改善効果は示されず
- Grade3, 4の有害事象は増やさなかった

コメント

- 二重盲検、サンプルサイズも大きい
- 主要評価項目の改善を示したが、主観的で、ハードアウトカムではない
- 重症度によって統計学的有意差にムラがあり、一貫性がない（その効果が示されたのはHFNC, NIVの患者のみ）
- 死亡率の改善効果はなし
- RECOVERY研究発表前の組み込みであり、ステロイド使用率が10%程度と低い（ステロイドとの併用効果は不明）

ACTT-2試験を受けて NIH COVID-19治療ガイドラインでは

- In the rare circumstance when corticosteroids cannot be used, the Panel recommends **baricitinib** in combination with **remdesivir** for the treatment of COVID-19 in hospitalized, non-intubated patients who require oxygen supplementation (**BIIa**).
- The Panel recommends against the use of **baricitinib** without **remdesivir**, except in a clinical trial (**AIII**).
- There are insufficient data for the Panel to recommend either for or against the use of baricitinib in combination with corticosteroids for the treatment of COVID-19. Because both baricitinib and corticosteroids are potent immunosuppressants, there is potential for an additive risk of infection.

推奨	ステロイドが使用できない稀な状況における 非挿管, 酸素需要のある患者に対するレムデシビル に併用する形でのバリシチニブの使用	BIIa
非推奨	レムデシビルを併用しないバリシチニブの単独使用	AIII
データ不足	ステロイド+レムデシビル+バリシチニブ	—

COV-BARRIER試験

COVID-19の成人入院患者を対象としたBaricitinibの第3相試験（Eli Lilly社の資金援助あり）

Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalized Adults with COVID-19

medRxiv
THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES



BMJ Yale

*Vincent C. Marconi, Athimalaipet V. Ramanan, Stephanie de Bono, Cynthia E. Kartman,
Venkatesh Krishnan, Ran Liao, Maria Lucia B. Piruzeli, Jason D. Goldman, Jorge Alatorre-
Alexander, Rita de Cassia Pellegrini, Vicente Estrada, Mousumi Som, Anabela Cardoso, Sujatro
Chakladar, Brenda Crowe, Paulo Reis, Xin Zhang, David H. Adams, and E. Wesley Ely on
behalf of the COV-BARRIER Study Group**

査読前

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21255934v1>

Study design

P	成人SARS-CoV-2患者 12カ国101施設, n=1525 NIAID-OS:4~7, 炎症性マーカーが1つ以上 ¹⁾ 上昇
I	標準治療 ²⁾ +バリシチニブ ³⁾
C	標準治療+プラセボ
O	主要：人工呼吸器, 体外膜型人工肺装着率 副次：死亡率

1) 炎症性マーカー：CRP, D-dimer, Lactate, ferritin

2) 副腎皮質ステロイド(79%), レムデシビル(19%), 抗マラリア薬, アジスロマイシン等

3) 4mgを1日1回経口投与, 最長14日間投与, 退院とともに終了

選択・除外基準

選択基準	- 成人18歳以上のSARS-CoV-2感染症が診断されている - 肺炎像, 症状を伴う 1つ以上炎症性マーカーの上昇 (CRP, D-dimer, Lactate, ferritin)
除外基準	- 組み入れ時点で人工呼吸器管理 (OS-7) - 免疫抑制剤投与中 (高用量corticosteroids, 生物学的製剤, T細胞/B細胞標的治療薬, IFN, JAK阻害剤) - COVID-19に対しての回復期血漿, 免疫グロブリン投与中

評価項目

主要評価項目	無作為化後28日時点での増悪*の割合（*NIAID-OS 6.7.8） 上記をそれぞれのグループで評価 Population1：全患者 Population2：酸素療法(+) かつ 全身ステロイド投与(-)	OS-6:HFNC/NIV OS-7:MV/ECMO OS-8:Death
副次評価項目	- 無作為化後28日時点での全死亡率 - NIAID-OS 1point以上改善, 人工呼吸器離脱期間, 症状改善までの期間 4.7.10.14日目までの退院, 症状改善, 酸素化の改善 28日目までの副作用	

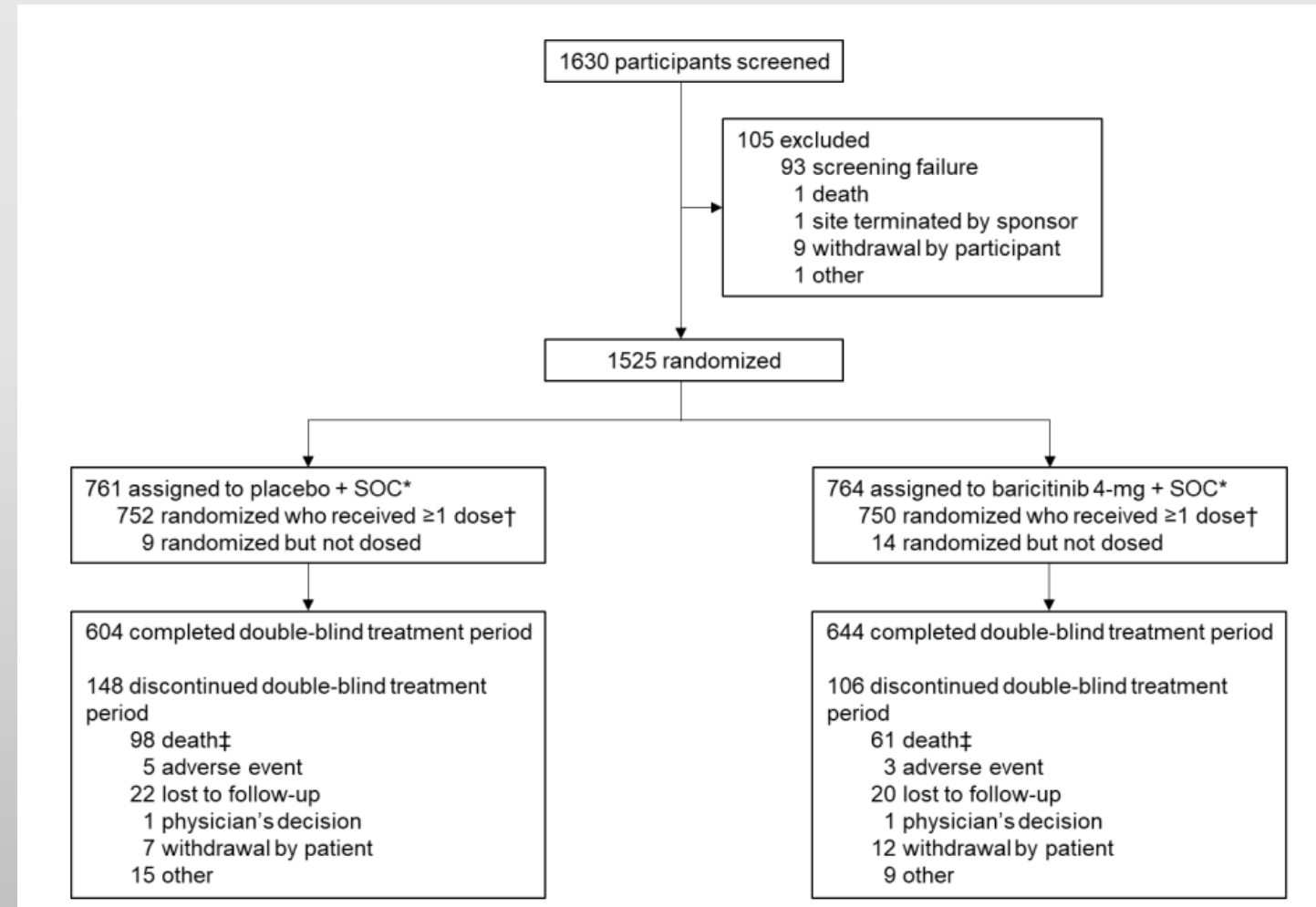
解析

- 評価項目の解析はITT解析を施行
- 主要評価項目については分散分析モデルが使用
- 副次評価項目については比例オッズモデルを用いてロジスティック解析
- 生存時間解析にはCox比例ハザードモデルからlog-rank検定, ハザード比使用
- 主要/副次評価項目ともに事前計画した解析方法で解析を行った

結果

患者背景①

- プラセボ群 (n=761)
 - 9例 投与されず
 - 148例 継続困難
 - 98例：死亡, 5例：副作用
 - 22例：追跡不能, 1例：主治医判断
 - 7例：患者が辞退
- バリシチニブ群 (n=764)
 - 14例 投与されず
 - 106例 継続困難
 - 61例：死亡, 3例：副作用
 - 20例：追跡困難, 1例：主治医判断
 - 12例：患者が辞退



患者背景②

	全体(n=1525)	プラセボ(n=761)	バリシチニブ(n=764)
年齢	57.6 (14.1)	55.8 (16.0)	55.0 (15.4)
<65	1026 (67.3)	518 (68.1)	508 (66.5)
≥65	499 (32.7)	243 (31.9)	256 (33.5)
女性	562 (36.9)	288 (37.8)	274 (35.9)
人種			
白人	920 (61.6)	440 (59.4)	480 (63.8)
アジア人	174 (11.7)	94 (12.7)	80 (10.6)
地域			
米国	320 (21.0)	158 (20.8)	162 (21.2)
日本	38 (2.5)	19 (2.5)	19 (2.5)
BMI	30.5	30.6	30.4

患者背景③

	全体(n=1525)	プラセボ(n=761)	バリシチニブ(n=764)
症状から無作為割付まで ≥ 7 日	1265 (83.3)	640 (84.7)	625 (82.0)
NIAID-OS			
4：入院必要, 酸素不要	186 (12.3)	97 (12.8)	89 (11.7)
5：入院必要, 酸素必要	962 (63.4)	472 (62.4)	490 (64.3)
6：NIV or HFNC	370 (24.4)	187 (24.7)	183 (24.0)
合併症			
肥満	503 (33.0)	253 (33.2)	250 (32.7)
糖尿病	457 (30.0)	233 (30.6)	224 (29.3)
COPD	70 (4.6)	36 (4.7)	34 (4.5)
高血圧	731 (47.9)	366 (48.1)	365 (47.8)

患者背景④

	全体(n=1525)	PBO+SOC(n=761)	BARI+SOC(n=764)
併用薬剤			
レムデシビル	287 (18.9)	147 (19.4)	140 (18.4)
全身ステロイド	1204 (79.3)	592 (78.3)	612 (80.3)
デキサメサゾン	1099/1204 (91.3)	533/592 (90.0)	566/612 (92.5)

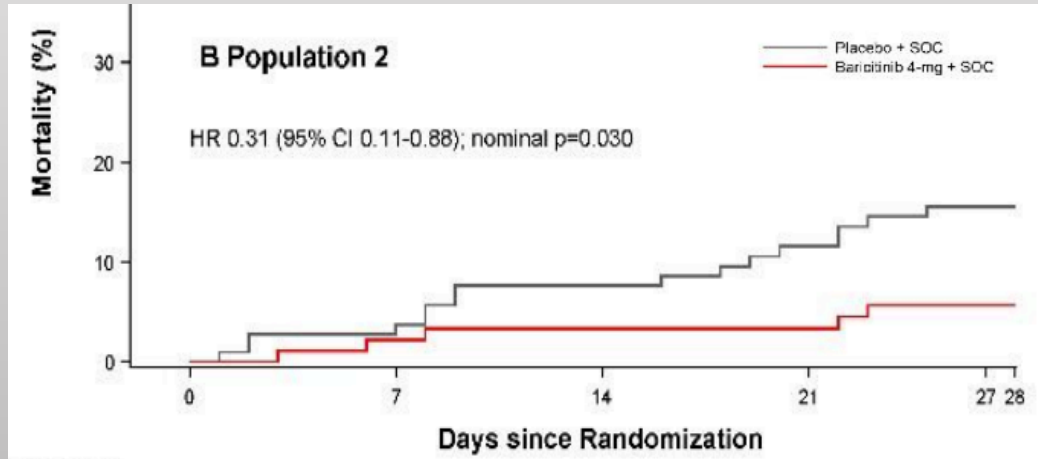
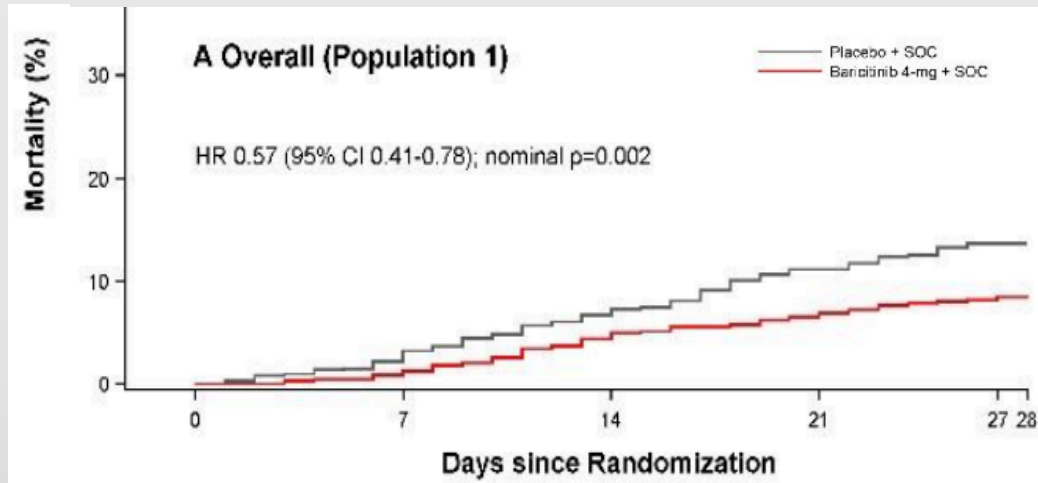
ステロイド投与は80%程度と多い

主要評価項目 -28日時点の増悪の割合-

	プラセボ (N=761)	バリシチニブ (N=764)	HR (95%CI)
Population 1 全患者	30.5%	27.8%	0.85 (0.67-1.08) p=0.18
Population 2 酸素療法(+) かつ 全身ステロイド投与(-)	27.1%	28.9%	1.12 (0.58-2.16) p=0.73

増悪（NIAID-OS 6-8）の割合に差なし

副次評価項目 -28日死亡率-



	プラセボ (N=761)	バリシチニブ (N=764)	HR (95%CI)
Population 1	13.1%	8.1%	0.57 (0.41-0.78) p=0.002
Population 2	14.7%	5.2%	0.31 (0.11-0.88) p=0.030

どちらのPopulationにおいても

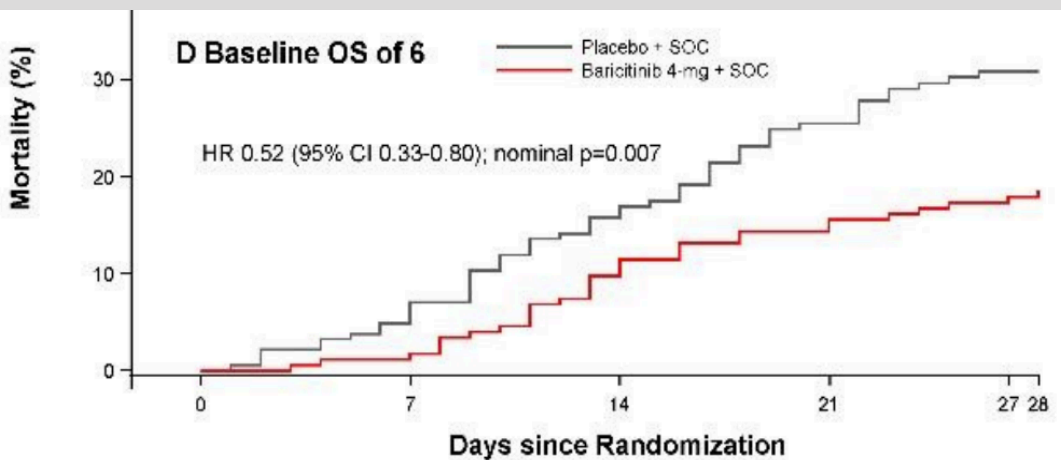
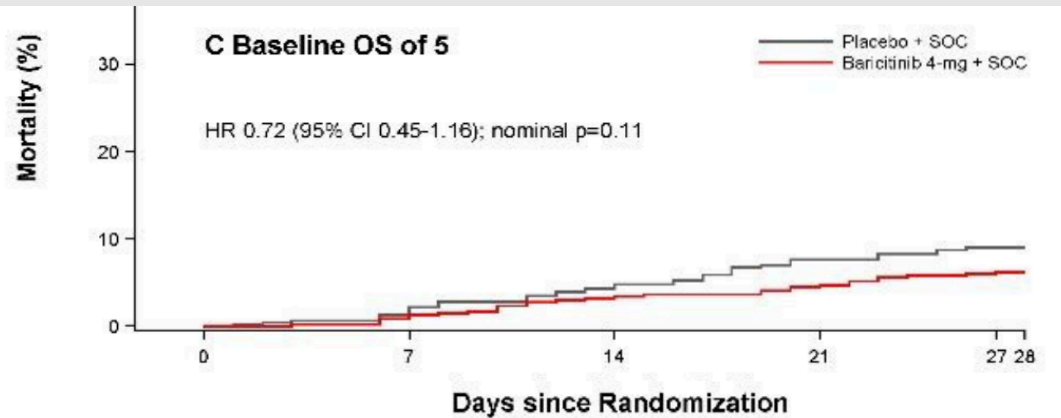
バリシチニブ群で

有意に28日死亡率の減少を認めた

Population1：全患者

Population2：酸素療法(+) かつ 全身ステロイド投与(-)

副次評価項目 -NIAID-OS別の28日死亡率-

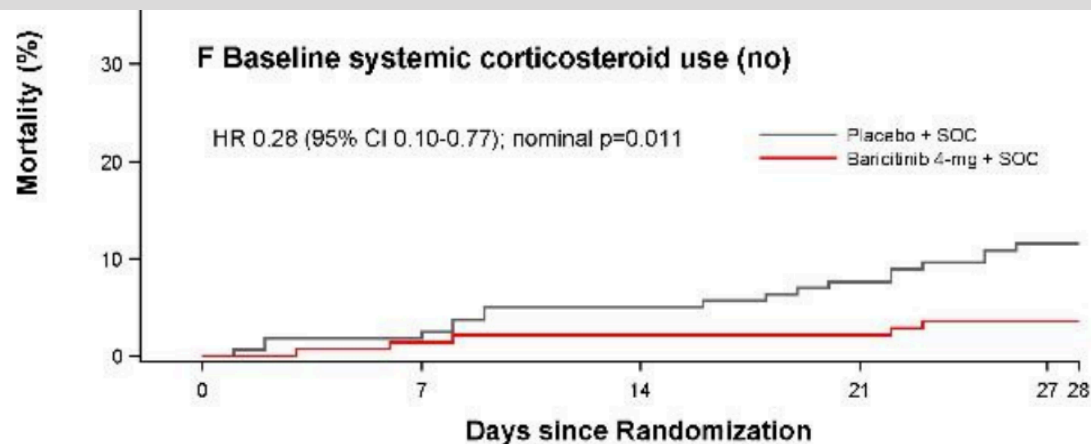
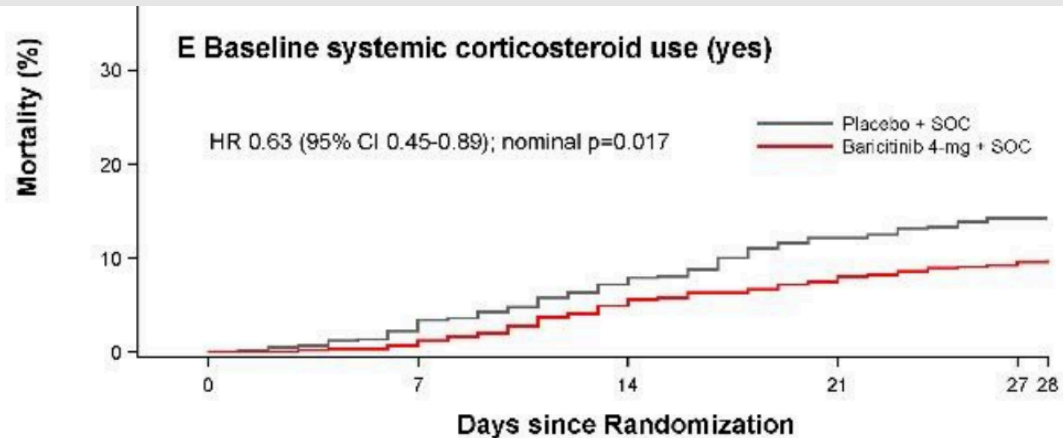


	プラセボ (N=761)	バリシチニブ (N=764)	HR (95%CI)
OS-4	4.1%	1.1%	0.24 (0-2.18) p=0.23
OS-5	8.7%	5.9%	0.72 (0.45-1.16) p=0.11
OS-6	29.4%	17.5%	0.52 (0.33-0.80) p=0.007

OS-6 (HFNC or NIV)において

バリシチニブ群で有意に28日死亡率の減少を認めた

副次評価項目 –ステロイド併用と28日死亡率–

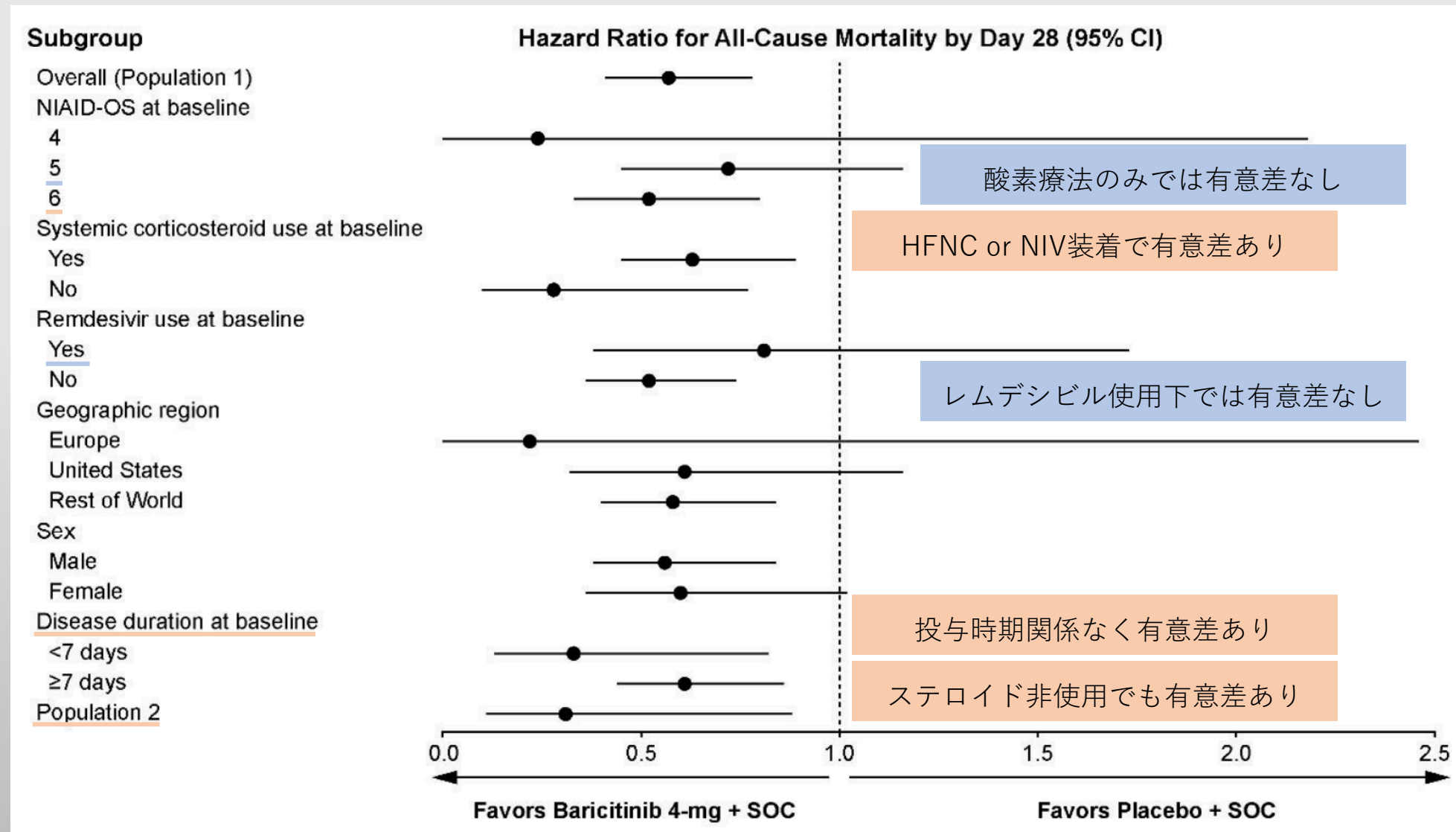


	プラセボ (N=761)	バリシチニブ (N=764)	HR (95%CI)
ステロイド (+)	13.9%	9.3%	0.63 (0.45-0.89) p=0.017
ステロイド (-)	11.0%	3.3%	0.28 (0.10-0.77) p=0.011

全身ステロイドの使用の有無に関わらず

バリシチニブ群で有意に28日死亡率の減少を認めた

各サブグループ毎の28日死亡率



副作用

	プラセボ(n=752)	バリシチニブ(n=750)
緊急を要する	334 (44.4%)	334 (44.5%)
軽度	115 (15.3%)	133 (17.7%)
中等度	518 (68.1%)	508 (66.5%)
重症	243 (31.9%)	256 (33.5%)
副作用による死亡	31 (4.1%)	12 (1.6%)
副作用別		
感染症	123 (16.4%)	119 (15.9%)
静脈塞栓症	19 (2.5%)	20 (2.7%)

バリシチニブ群で有害事象の増加は認めず

COV-BARRIER試験 結果まとめ

- 主要評価項目(増悪する割合)は差なし
- 総じてバリシチニブ併用群で28日死亡率の改善を認めた
 - 特にNIV, HFNC群で有意, 酸素療法群では有意差なし
 - ステロイド使用の有無に関わらず有意
 - 投与開始時期に関わらず死亡率を減少
- 有害事象の発生率について差はなし

COV-BARRIER試験 強み

- 多施設二重盲検化RCT
- n=1500の比較的大規模
- 現在のガイドラインに則する形で薬物治療が行われている
(ステロイド、レムデシビルなど)
- ハードアウトカムで結果を出せている
- ステロイドの使用の有無に関わらず死亡率を減少
- 投与開始時期に関わらず死亡率を減少
- 有害事象に差がない

COV-BARRIER試験 弱み

- 結果が出ているのはあくまで副次評価項目
- 挿管・人工呼吸器管理患者（重症例）が組み込みされていない

COV-BARRIER試験 疑問点

- レムデシビル併用
 - ACTT-2ではレムデシビルとの併用を原則としている
 - 併用群で死亡率改善なし、非併用群で死亡率改善あり
→ACTT-2と結果が異なるのはなぜ？
- 通常の酸素療法群では有意差でておらず, MV or ECMO患者での効果は？
- ステロイドの併用の有無に関わらず効果があるというのはトシリズマブと異なる結果である

COV-BARRIER試験 私見

- Eli Lillyの資金援助を受けた研究であり、注意は必要
- 死亡率はあくまで副次評価項目である
- レムデシビルとの併用の立ち位置が不明確
- MV or ECMO患者での効果が知りたいところ
- ステロイド非併用者でも死亡率減少を認めたのは
BARI単独の効果？それとも患者群の問題？

進行中の試験

ACTT-4試験のグラフィックは、左側に配置されています。それは、前景にオレンジ色の大きな丸角矩形があり、その左上隅に青い丸角矩形が重なっている構成です。

ACTT-4試験

RECOVERY試験のグラフィックは、右側に配置されています。それは、前景にオレンジ色の大きな丸角矩形があり、その左上隅に青い丸角矩形が重なっている構成です。

RECOVERY試験

ACTT-4 試験

多施設二重盲検化RCT, adaptive, placebo対照

2021/6/30 研究終了予定

P	18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者 n=1010例
I	レムデシビル ¹⁾ +バリシチニブ ²⁾
C	レムデシビル ¹⁾ +デキサメサゾン ³⁾
O	主要：day1-29においてNIAID-OSで7,8とならない割合

- 1) 無作為化時に200mg, その後100mgを1日1回静脈内投与, 最長10日間, 退院とともに終了
- 2) Baricitinib4mgを1日1回経口投与, 最長14日間, 退院とともに終了
- 3) DEX6mgを1日1回静脈内投与, 最長10日間, 退院とともに終了



Position statement on potential co-administration of baricitinib and tocilizumab

The RECOVERY trial added baricitinib to the trial protocol on 2 February 2021. Patients hospitalised with COVID-19 are eligible for this randomisation, regardless of whether they are receiving oxygen or other forms of respiratory support or whether they have evidence of systemic inflammation. The results of the trial's tocilizumab comparison were not known at that time, so the protocol required that participants who had already received tocilizumab during that admission (or for whom there was a plan to give it in the next 24 hours) should not receive baricitinib in addition.

まとめ

ACTT-2 N=1033

- レムデシビル+プラセボ vs. レムデシビル+バリシチニブ
- 主要評価項目である、改善までの期間が1日短縮
- 死亡率の改善効果はなし
- ステロイド投与の割合が10%と低い

COV-BARRIER N=1425

- プラセボ vs. バリシチニブ
- ステロイド投与が約80%と高い
- 主要評価項目である増悪率は有意差なし
- 死亡率を有意に改善
- RDV併用の是非は不明、重症患者は除外なのでその適応は不明

進行中のトライアル

- ACTT4 : RDV+BARI vs. RDV+DEX
- RECOVERY

ドラッグインフォメーション

Baricitinib

販売名	オルミエント®錠 4mg、同2mg
一般名	バリシチニブ
効能又は効果	-既存治療で効果不十分な下記疾患 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 ^{注)} - SARS-CoV-2 による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る) 注)最適使用推進ガイドライン対象
用法および用量	〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉 通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。 〈 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4mg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
製造販売承認取得日	2017年7月3日
薬価収載日	2017年8月30日
発売日	2017年9月1日
薬価	オルミエント®錠 4mg: 5,274.90円 オルミエント®錠 2mg: 2,705.90円 (2021年4月時点)
製造販売元	日本イーライリリー株式会社

トシリズマブとの比較

(トシリズマブはCOVID-19に対して本邦未承認)

	バリシチニブ	トシリズマブ
規格	2mg, 4mg	50mg, 200mg 400mg
投与経路	経口	経静脈
用法用量	1日1回 最大14日間	1日1回
eGFR ≧ 60	4mg	8mg/kg
60 > eGFR ≧ 30	2mg	
30 > eGFR	—	
薬価		
eGFR ≧ 60	73836円	73298円
60 > eGFR ≧ 30	37918円	

(50kg換算)

バリシチニブに対する私見

- 推奨薬剤となるにはACTT-2は弱いエビデンスである印象
- COV-BARRIERより死亡率の減少を認めたとしても副次評価項目で, 重症例では不明確
- 規格が経口薬のみであり, 重症患者においてbioavailabilityに懸念が残る
- 使用するとなった際に7万円のコストがかかるにも関わらず, ハードアウトカムに寄与せず, 改善までの期間の短縮のみであれば費用対効果の面で強みが乏しい
- ステロイドとの併用薬としてはトシリズマブの方がエビデンスレベルは高いだろう
- RECOVERY研究の結果を待ちたい

今後のバリシチニブに関する当院のプラクティス

COVID-19肺炎と診断し、酸素需要のある患者で、
ステロイドが使用できない場合にレムデシビルとの併用を検討
重症例におけるステロイドとの併用薬としては、
トシリズマブを選択する