

1)

担当：小林祥也

題：エンパグリフロジンと HFpEF

Empagliflozin and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

結論：SGLT-2 阻害薬(Empagliflozin)は心不全の入院を有意に減少させる。

Journal Watch の Year in Review 2021 から

DELIVER 試験については以下の URL から入手可能（無料）

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213>

本文：2021年より前に、数種類の SGLT-2 阻害薬は駆出率の低下した心不全(HFrEF)患者における疾患イベントの予後を改善することが示された。2021年に入り企業指導の無作為臨床試験において駆出率の保持された心不全(HFpEF)でも糖尿病の有無にかかわらずその効果が示された。EMPEROR-Preserved 試験では、EF が 40%以上を保ち、心不全クラス II~IV、ナトリウム利尿ペプチドが上昇した患者が対象とされ、empagliflozin 1日 10mg とプラセボに振り分けられた。観察期間中央値の 26 ヶ月間において、empagliflozin 投与群では入院リスクが優位に軽減した(empagliflozin 群 8.6% vs. placebo 群 11.8%)。また、複合評価項目でも心不全あるいは心血管関連死亡は優位に軽減した(empagliflozin 群 13.8% vs. placebo 群 17.1%)。empagliflozin 群では入院中の血管作動因子の使用や ICU 入院が少なく、治療開始数週間でその効果が見られた。EF40-60%の患者ではその有効性が一貫して見られたが、EF60%以上ではやや低下した。empagliflozin 群では低血圧、複雑性尿路感染症あるいは性器感染が多く見られた。研究者はさらに質問用紙を用いた健康状態においても empagliflozin の有効性を示した。違いは小さいが、empagliflozin 群では健康状態が改善し、悪化も少なかった。これらの結果から、empagliflozin は HFpEF 患者に対する重要な治療選択肢となるだろう。empagliflozin は HFpEF 患者に対しての治療適応は未だ認められていないが、FDA は有効な治療薬と考えている。また、dapagliflozin を用いた DELIVER 試験でも同様の対象患者で臨床研究が進んでおり追加研究結果も近く発表される。重要な点として、SGLT-2 阻害薬の糖尿病以外での使用についてはその副作用や、コストの問題ですすんでいない。臨床医は SGLT-2 阻害薬を学びその使用に習熟し適切な投与をするように努力する必要がある。

2)

担当：星野潮

題：COVID-19 の外来患者に対する 2 種の経口治療薬

結論：両者とも臨床的に有効だが、不明確な部分も残されている

原題：FDA. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for Paxlovid. FDA 2021 Dec 22; [e-pub]. (<https://www.fda.gov/media/155050/download>)

FDA. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for molnupiravir. FDA 2021 Dec 23; [e-pub]. (<https://www.fda.gov/media/155054/download>)

本文：

2021 年 12 月下旬に FDA が軽度から中等度の COVID-19 患者に対し 2 つの新しい経口抗ウイルス薬の使用を緊急承認した。両者は発売前には大きな期待を持たれていたが、不明確な部分を残したままの発売となった。

Nirmatrelvir(Paxlovid,ファイザー)はウイルスプロテアーゼ阻害剤で、現在までの SARS-Cov-2 の臨床的に重要な変異株に対しても invitro では効果が期待されている。製薬会社支援の非公開データによれば、nirmatrelvir は CYP3a 阻害剤の ritonavir 併用で効果増幅され、ワクチン未接種でハイリスクの軽症から中等症 COVID-19 外来患者の入院比率及び死亡率を 90%低下させた。ワクチン接種者で低リスク患者に対する効果についての研究も進行中である。また、ワクチン未接種の小児および 10 代（12 歳以上）でも認められている。用法は、nirmatrelvir150mg2 錠と ritonavir100mg1 錠を同時に一日 2 回、5 日間内服する。腎機能障害がある場合は減量し、重度の腎・肝疾患は適用外となる。CYP3A で代謝される薬物や酵素誘導をする薬剤との併用は危険である。現在までに nirmatrelvir と ritonavir 併用で非特異的な副作用も確認されている。

Molnupiravir(Lagevrio,メルク)は SARS-Cov-2 ゲノムに致命的な変異をもたらすヌクレオシドアナログで、臨床的に重要な変異株に対しても invitro で活性を持つ。ワクチン未接種でハイリスクの軽症から中等症 COVID-19 外来患者における製薬会社支援の研究で、この薬剤は入院率を減少させ、致死率を 30%減少させた。(N Engl J Med 2021 Dec 16) 催奇形性の可能性を考慮して、妊婦に対して molnupiravir は認められていない。また骨、軟骨、その両者への毒性の可能性を考慮して、18 歳以下の若年者にも投与が認められていない。用法は 200mg4 カプセルを 1 日 2 回 5 日間投与。副作用は軽度の Hb 減少に限られて

いる。肝腎機能による用量調節は不要で、薬物間相互作用も認められていない。FDA 諮問委員会は薬剤がウイルスの変異体を誘導する可能性について明確な懸念を表明している。

コメント：

これら 2 つの薬が承認されるまで、重症化ハイリスク COVID-19 外来患者に対する治療はモノクローナル抗体投与に限られていた。最近のモノクローナル抗体 (NEJM JW Gen Med Nov 15 2021、N Engl J Med 2021385、NEJM JW Gen Med Dec 15 2021 and N Engl J Med 2021 385:1941) は nirmatrelvir と同等の効果をもたらし、molnupiravir よりも有効であったとされるが、モノクローナル抗体は現実的には投与手技の難しさを考慮すべきであり、またすべての変異株に有効とは言えない。外来 COVID-19 患者に対する良いデータが、非経口薬の抗ウイルス薬レムデシビルの有効性を支持しているが (N Engl J Med 2021 Dec 22)、やはり現実的な難しさがある。

経口抗ウイルス薬は非経口薬に比べ、患者及び医療者にとって容易なものではあるが、臨床医は未知の事象の可能性を忘れてはならない。つまり現在及び将来のウイルス変異体とその実際の毒性に対する薬剤の有効性について理解すべきである。特に molnupiravir は他の治療薬が使用できないときに限って使用することを代理店が臨床医に指示するよう、FDA とアドバイザーが懸念を示している。このアドバイスから、molnupiravir は治療薬の最後の選択肢と位置づけられる。外来 COVID-19 患者の階層別の治療は、新薬の登場や変異株の状況、2 つの経口剤の臨床データなどにより今後変化していく。