

# COVID-19ワクチンの接種回数と Casirivimab/imdevimab投与後の infusion reactionに関する調査

小林友里<sup>†</sup> 森 伸晃\* 神谷 緩子  
武内 偲乃 工藤 浩史 谷地 豊

IRYO Vol. 77 No. 3 (198-201) 2023

## 要 旨

Casirivimab/imdevimab (以下、本剤)は2021年7月19日に日本で特例承認された薬剤であり、Coronavirus disease 2019 (COVID-19)の重症化を抑制するといわれている。本剤投与後のinfusion reactionは0.2%と報告されており、アメリカ合衆国のFood and Drug Administrationは、少なくとも本剤投与後1時間は経過観察することを推奨している。そこで、国立病院機構東京医療センターにおいて2021年9月2日から10月28日までに本剤を使用した患者のinfusion reactionに関して後ろ向きに調査し、ワクチンの接種回数ごとの臨床状態の変化に関して比較した。対象は12例であり、本剤投与後にワクチン未接種者で低酸素血症が1例、ワクチン2回接種者で倦怠感、悪寒、高血圧がそれぞれ1例ずつみられた。

キーワード COVID-19, Casirivimab/imdevimab, infusion reaction

## 序 文

Casirivimab/imdevimab (本剤)は、Coronavirus disease 2019 (以下、COVID-19)の世界的流行を受け、開発された薬剤である。日本では2021年7月に特例承認されており、COVID-19の重症化を抑制する効果があるといわれている<sup>1)</sup>。また、本剤使用開始時は重症化リスク因子を有することが条件とされている<sup>2)</sup>。

海外第I/II/III相試験 (COV-2067試験)の第III相パートにおいて、本剤投与中または投与4日目までに発現したグレード2以上のinfusion reactionの発現割合は、Casirivimab 600 mg および imdevi-

mab 600 mg 併用投与群で0.2% (2/827例)との報告<sup>2)</sup>があり、添付文書上においても重大な副作用として位置付けられている。また、医薬品リスク管理計画書では安全性検討事項の重要な特定リスクの区分に分類されている<sup>3)</sup>。infusion reactionとは薬剤投与中もしくは投与開始後24時間以内に現れる過敏症などの症状の総称である。しかし、これらはワクチン未接種者を対象としており、ワクチン接種後の患者におけるinfusion reactionの発現割合については不明である。ワクチン接種が普及し、ワクチンの接種者が増加すると予測された<sup>4)</sup>ためワクチン接種歴とinfusion reactionを調査した。独立行政法人国立病院機構東京医療センター (当院)では

国立病院機構東京医療センター 薬剤部 \*総合内科・感染症科 †薬剤師

著者連絡先: 小林友里 国立国際医療研究センター国府台病院 薬剤部 〒272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1

e-mail: yuri022275@gmail.com

(2022年6月24日受付, 2023年2月10日受理)

Number of COVID-19 Vaccine Inoculations and the Investigation of the Infusion Reaction Following Administration of Casirivimab and Imdevimab

Yuri Kobayashi, Nobuaki Mori\*, Hiroko Kamiya, Shino Takeuchi, Hiroshi Kudo and Yutaka Yachi, Department of Pharmacy, \*Department of General Internal Medicine・Infectious Disease, NHO Tokyo Medical Center

(Received Jun. 24, 2022, Accepted Feb. 10, 2023)

Key Words : COVID-19, Casirivimab/imdevimab, infusion reaction

2021年9月以降、COVID-19感染症に対して本剤の使用が開始されており、当院で本剤を使用した症例を後ろ向きに調査した。

## 方 法

対象は2021年9月2日から10月28日までの期間に当院において本剤を使用した患者とした。調査項目としては、性別、年齢、重症化リスク因子の内訳と該当数、発症日から投与までの日数とした。また、COVID-19に対するワクチンの接種回数と本剤投与前後の臨床状態の変化、体温、血圧、SpO<sub>2</sub>、脈拍や血液検査の推移に関して診療録より調査した。重症化リスク因子については年齢（50歳以上）、肥満（Body mass index 30 kg/m<sup>2</sup>以上）、心血管疾患（高血圧を含む）、慢性肺疾患（喘息を含む）、1型または2型糖尿病、慢性腎障害（透析患者を含む）、慢性肝疾患、免疫抑制状態の項目について添付文書<sup>2)</sup>の記載に従って調査した。本剤投与後の臨床状態の変化はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0 をもとに判定した。Grade 1（軽症）、Grade 2（中等症）、Grade 3（重度）、Grade 4（生命を脅かす）、Grade 5（有害事象による死亡）に分類した。またワクチン未接種者、ワクチン1回接種者、ワクチン2回接種者の体温、血圧、SpO<sub>2</sub>、脈拍の推移について、本剤投与日をday 1とし、day 1、day 2、day 5について調査した。本研究のinfusion reactionはCasirivimab/imdevimabの投与中もしくは投与開始後24時間以内に現れる症状とした。血液検査はワクチン未接種者、ワクチン1回接種者、ワクチン2回接種者の本剤投与前と投与後のAspartate aminotransferase (AST)、Alanine aminotransferase (ALT)、Estimated glomerular filtration rate (e-GFR)、Blood urea nitrogen (BUN)、Creatinine (Cre)、Natrium (Na)、Kalium (K)、Total-Bilirubin (T-Bil)、C-reactive protein (CRP)、White blood cell (WBC)、Platelet (PLT)、Hemoglobin (Hb)の項目を比較した。本剤投与前の血液検査についてはCOVID-19に罹患した日から投与直前までのデータを収集した。倫理基準として、本研究は後ろ向き症例集積であり、当院倫理委員会の承認の上（R21-114）、診療録よりデータの収集および解析を行った。

## 結 果

2021年9月2日から10月28日までの期間に当院においてCOVID-19感染症に対して本剤を使用した患者は12例であった。その調査項目について表1に示す。

対象患者の平均年齢は60歳であり、男性7例、女性5例であった。重症化リスク因子である年齢（50歳以上）、肥満（Body mass index 30 kg/m<sup>2</sup>以上）、心血管疾患（高血圧を含む）、慢性肺疾患（喘息を含む）、1型または2型糖尿病、慢性腎障害（透析患者を含む）、慢性肝疾患、免疫抑制状態の項目のうち1項目該当した患者は7例、2項目該当した患者は4例、3項目該当した患者は1例であった。その該当項目の内訳として50歳以上の患者は4例、糖尿病は3例、慢性肝疾患は1例、心血管疾患は2例、肥満（Body mass index 30 kg/m<sup>2</sup>以上）は1例、慢性腎障害は1例、免疫抑制状態は2例であった。本剤は、発症3日目から発症6日目に投与が行われていた。

本剤投与後の臨床状態の変化について表1に示す。ワクチン未接種者でGrade 3の低酸素血症が1例みられた。本剤投与後、一時的に酸素投与（1-2l/分）が必要になった。ワクチン2回接種者では、Grade 1の倦怠感1例、Grade 1の悪寒1例、Grade 3の高血圧が1例みられた。Grade 1の倦怠感を訴えた患者は本剤の投与を一時的に中断した。Grade 1の悪寒を訴えた患者は、すぐに軽快した。Grade 3の高血圧が認められた患者は、本剤投与中に一時的に血圧が200 mmHg台まで上昇した。体温、血圧、SpO<sub>2</sub>、脈拍、血液検査の結果について調査したところ、ワクチン未接種者、ワクチン1回接種者、ワクチン2回接種者のday 1、day 2、day 5の体温、血圧、SpO<sub>2</sub>、脈拍、血液検査に大きな変化はみられなかった。

## 考 察

アメリカ合衆国のFood and Drug AdministrationのEmergency Use Authorizationの報告によると、本剤投与終了後少なくとも1時間は経過観察することが推奨されており、アナフィラキシーやinfusion reactionを含む重篤な過敏症が、本剤投与中から24時間後にかけて観察されている<sup>6)</sup>。そのため症例数としては12例だが、ワクチン接種者における

表1 患者背景

	ワクチン未接種 (n= 3)			ワクチン1回投与後 (n= 3)			ワクチン2回投与後 (n= 6)		
年齢 (範囲)	48 (34-57)			47 (34-59)			72 (42-91)		
性別									
男性	2			2			3		
年齢層									
<50	1			2			1		
50≤	2			1			5		
重症化リスク因子の内訳									
糖尿病	1			1			1		
慢性肝疾患	1			0			0		
心血管疾患	0			1			1		
肥満 (≥BMI30kg/m <sup>2</sup> )	0			1			0		
慢性腎不全	0			0			1		
免疫抑制状態	0			1			1		
重症化リスク因子の保有数									
1	2			2			3		
2	1			0			3		
3	0			1			0		
有害事象									
infusion reaction	1			0			3		
注射部位反応	0			0			0		
症状									
倦怠感	0			0			Grade1 (1)		
高血圧	0			0			Grade3 (1)		
悪寒	0			0			Grade1 (1)		
低酸素血症	Grade3 (1)			0			0		
発症から投与するまでの日数									
3日	2			0			1		
4日	0			1			2		
5日	0			1			2		
6日	1			1			1		
臨床検査値の推移									
	ワクチン未接種 (n=3)			ワクチン1回投与後 (n=3)			ワクチン2回投与後 (n=6)		
測定日	day1	day2	day5	day1	day2	day5	day1	day2	day5
収縮期血圧	125.3	127.0	128.3	117.3	123.7	123.7	126.5	133.3	145.2
拡張期血圧	79.0	78.0	74.0	88.0	86.3	83.0	77.5	74.2	80.6
平均血圧	94.4	94.3	92.1	97.8	98.8	96.6	93.8	93.9	102.1
脈拍数	85.7	74.7	71.7	83.0	80.3	72.0	71.5	71.5	71.0
呼吸数	16.5	-	17.5	24.0	-	18.0	18.5	-	18.0
SpO <sub>2</sub>	97.3	98.0	97.7	97.3	96.7	98.0	97.2	98.2	98.3
体温	37.8	37.2	36.4	35.9	36.2	36.7	36.8	37.0	36.3

Casirivimab/imdevimab 投与後のinfusion reactionの発現頻度は不明なため、報告が必要であると考えた。

当院で観察された症状もinfusion reactionに該当すると判断したが、COVID-19感染症による症状との鑑別は困難であった。また、医療スタッフや患者本人も症状を認識されていない可能性もあると考える。そのため、患者本人や医療スタッフへのinfusion reactionの注意喚起は継続して行う必要があると考える。

2021年11月に本剤はCOVID-19感染症患者的濃厚接触者への有効性も示された<sup>5)</sup>。2022年7月時点で

オミクロン株には、有効性が減弱するおそれがあり、他の治療薬の選択が多くなった。しかし、COVID-19感染症患者的濃厚接触者や重症化リスク因子を有する患者、ワクチン接種歴のない人やワクチンの効果が不十分な人に対して本剤は初めて発症抑制として保険適応された。2022年8月には、筋肉内注射用薬剤としてTixagevimab/Cilgavimabも承認<sup>7)</sup>された。日本におけるワクチン接種率の上昇<sup>4)</sup>を鑑みると医療機関は、ワクチン接種後の患者におけるinfusion reactionについて把握することは重要である。本研究では対象症例数が少ないため、有害事象のシグナルの検出および評価等をさらに解析していく必要がある。

著者の利益相反：報告すべきものなし。

---

[文献]

- 1) Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 ; **385** : e81.
- 2) 中外製薬株式会社. ロナプリーブ®注射液セット300, ロナプリーブ®注射液セット1332 添付文書 (2022年7月).
- 3) 中外製薬株式会社. ロナプリーブ®注射液セット300, ロナプリーブ®注射液セット1332に係る医薬品リスク管理計画書 (2021年11月).
- 4) Prime Minister's office of Japan. 新型コロナウイルスについて. 首相官邸ホームページ (cited Nov. 25, 2020 at <http://www.kantei.go.jp>.)
- 5) European Medicines Agency. Regeneron Ireland DAC use of casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19. 2021 Feb 25.
- 6) O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021 ; **13** : 1184-95.
- 7) アストラゼネカ株式会社: エバシエルド 筋注セット添付文書 (2022年8月).