

COVID-19入院患者における回復期血漿(RECOVERY試験) — オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験

[Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 \(RECOVERY\): a randomised controlled, open-label, platform trial](#)

RECOVERY Collaborative Group

[Lancet. 2021 May 29;397(10289):2049-2059]-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

回復期血漿は、米国FDAのExpanded Access Programに登録された10万人超の患者での使用を含め、臨床試験外で広く用いられてきている。観察研究^Aから、回復期血漿は重度のウイルス性呼吸器感染症での死亡率を低下させる可能性が示唆されているが、無作為化試験によるエビデンスは未だわずかで、結論には至っていない。本試験では、COVID-19入院患者での回復期血漿の有効性と安全性を評価することを目的とした。

◇方法

◇試験デザイン、被験者、無作為割り付け

RECOVERY^B試験は、医師主導のオープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験であり、英国のCOVID-19入院患者を対象に、いくつかの治療薬の候補^Cを評価している。英国内の177カ所のNHS病院で、通常治療のみを受ける群(通常治療群)、または通常治療に加えて高力価の回復期血漿を投与する群(回復期血漿群)のいずれかに適格患者^Dを1:1の割合で無作為に割り付けた。抗SARS-CoV-2抗体の有無を評価するため、無作為割り付け前に患者から血清検体を採取した。

◇手順

回復期血漿のドナーは、英国内の4つの血液事業^Eを介して募集しスクリーニングを行った。本試験では、抗スパイク糖タンパク質のEUROIMMUN IgG ELISAアッセイで検体/カットオフ比が6.0以上の血漿のみを用いた^F。回復期血漿投与群の患者には2単位[275(200~350)ml]を静注投与することとし、1回目は無作為化後できるだけ速やかに、2回目(異なるドナー由来の血漿^G)は翌日に(1回目から12時間以上間隔をおいて)投与した。

^A 米国でメイヨークリニック主導により行われた単群非比較試験。2020年4月から開始された患者登録は、回復期血漿が緊急使用許可を受けた2020年8月に中止された。

^B Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

^C これまでに、デキサメタゾン、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル・リトナビル、アジスロマイシン、トシリズマブの試験結果が公表されている。

^D SARS-CoV-2感染が臨床的に疑われたか、または検査で確認され、本試験に参加することによりリスクが高まるような病歴がないと主治医が判断した入院患者(年齢を問わない)を適格とした。

^E NHS Blood and Transplant, Northern Ireland Blood Transfusion Service, Scottish National Blood Transfusion Service, および Welsh Blood Service

^F EUROIMMUN IgGは中和アッセイとの相関性が高いことが実証されており、6.0以上の検体/カットオフ比は回復期血漿の中和抗体価1:100以上に相当する。米国FDAは、EUROIMMUNで3.5以上の検体/カットオフ比の回復期血漿を高力価とし、緊急使用許可(EUA)で入院患者の治療に使用可としている。

^G 中和抗体が高力価である確率を高める(少なくとも一方は高力価とする)ため。

◇アウトカム

主要アウトカムは28日目の全死因死亡率とし、ITT^Hベースで解析した。副次アウトカムは、退院までの日数、および無作為化時点で人工呼吸器を使用していなかった患者での無作為後の侵襲的人工呼吸器の使用(ECMO^Iを含む)もしくは死亡、とした。事前に規定した補助的な臨床アウトカムは、人工呼吸器の使用、侵襲的人工呼吸器離脱成功(28日以内に侵襲的人工呼吸器から離脱し生存していることと定義)までの日数、および腎透析または血液濾過透析の使用とした。

事前に規定した安全性アウトカムは、無作為化から72時間後での輸血関連有害事象(呼吸状態の悪化、輸血反応が疑われる症状、発熱、低血圧、溶血、および血栓イベント)、死因別死亡率、および重度の不整脈とした。

◇結果

◇患者特性

2020年5月28日～2021年1月15日に、RECOVERY試験に登録された16,287人の患者のうち11,558人(71%)が回復期血漿投与の適格基準を満たし、回復期血漿群または通常治療群のいずれかに割り付けられた。患者の平均年齢は63.5(±14.7 SD)歳で、発症から無作為化までの日数(中央値)は9日(IQR 6～12)であった。無作為化された11,558人のうち、5%は無作為化時点で侵襲的人工呼吸を受けており、87%は酸素補充のみを受け、8%は酸素療法を受けていなかった。11,558人中10,681人(92%)は無作為化時点でコルチコステロイドを使用していた。ベースライン時に38%は血清中SARS-CoV-2抗体陰性であった。

◇主要アウトカム

2群間で28日死亡率に有意な差はなく、回復期血漿群5795人中1399人(24%)、通常治療群5763人中1408人(24%)が28日以内に死亡した(率比1.00;95%CI[0.93～1.07]; $p=0.95$)。28日死亡率比は、事前に規定したサブグループ解析、探索的事後サブグループ解析のいずれにおいてもほぼ同じであった。

◇副次アウトカム

退院までの日数の中央値は、回復期血漿群で12日、通常治療群で11日であり、28日以内の生存退院率はほぼ同じであった〔回復期血漿群5795人中3832人(66%) vs 通常治療群5763人中3822人(66%);率比0.99, 95%CI[0.94～1.03]; $p=0.57$]。ベースライン時に侵襲的人工呼吸を受けていなかった患者のうち、事前に規定した複合的副次アウトカム(侵襲的人工呼吸の使用または死亡)に至った患者は、2群間でほぼ同じであった〔回復期血漿群5493人中1568人(29%) vs 通常治療群5448人中1568人(29%);率比 0.99, 95%CI[0.93～1.05]; $p=0.79$]。補助的な臨床アウトカムについても有意な差はなかった。

◇安全性

重度のアレルギー反応は、無作為化後72時間以内に、回復期血漿群5795人中16人、通常治療群5763人中2人で発現した。呼吸状態の悪化、39°Cを超える発熱またはベースラインから2°Cを超える体温上昇、低血圧、溶血、および血栓イベントの発生頻度は、2群間で概ね同程度で、重度不整脈についても有意差はなかった。

◇結論

COVID-19 入院患者において、高力価の回復期血漿は生存期間、および事前に規定した他の臨床アウトカムも改善しなかった。

^H intention-to-treat

^I extra-corporeal membrane oxygenation (体外式膜型人工肺)