

重症COVID-19で入院中の成人患者におけるロピナビル-リトナビル試験

[A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.](#)

Cao B, Wang Y, Wen D, et al.

[N Engl J Med. 2020 Mar 18]-peer reviewed

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2による重症疾患の治療において、これまでに有効性が証明された治療薬はない。2003年SARS出現の折に、既承認薬のスクリーニングから、HIV-1プロテアーゼ阻害薬であるロピナビルが*in vitro*でSARS-CoV抑制効果を示すことが見出された。今回、SARS-CoV-2感染症に対するロピナビル-リトナビル経口投与の有効性と安全性を評価するため、オープンラベル無作為化比較試験 (LOTUS China試験) を実施した。

◇方法

◇患者および試験デザイン

RT-PCR検査でSARS-CoV-2感染が確定し入院しており、CT診断による肺炎と呼吸不全^Aのある成人COVID-19患者199人を対象とし、被験薬群〔標準治療^Bに、ロピナビル(400 mg)-リトナビル(100 mg)を1日2回、14日間経口投与を追加〕(99人)と、対照群(標準治療のみ)(100人)に無作為に割り付けた。主要評価項目は「臨床症状改善^Cまでの期間」とした。また、Day-28(試験終了日)での死亡率等を副次評価項目とした。

◇統計解析

有効性の主解析はITT (intention-to-treat) で行い、すべての患者がDay-28に到達した後に臨床症状改善までの期間を評価した。Day-28までに改善しなかったか、または死亡した症例は右側打ち切りとした。臨床症状改善までの期間はKaplan-Meierプロットとログランク検定により比較した。ハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)はCox比例ハザードモデルで算出した。ロピナビル-リトナビル群患者のうち5人は薬剤の投与を1度も受けなかった(うち3人は24時間以内に死亡)が、ITT解析に含めた。早期死亡の3人を除外した修正ITT解析も実施した。

◇結果

◇患者背景

患者の年齢中央値は約60歳、約60%が男性であった。発症から割り付けまでの中央値は13日であった。登録時の人口動態学的特徴、ベースラインの臨床検査結果、7段階の臨床的重症度段階 (ordinal scale score) の分布、

^A 動脈血酸素飽和度 (SaO₂) が94%以下、または動脈血酸素分圧 (PaO₂) と吸入気酸素濃度 (FiO₂) の比 (PaO₂/FiO₂; P/F比) が300 mm Hg以下

^B 酸素補充、非侵襲的・侵襲的人工呼吸、抗菌薬、血管収縮薬、腎代替療法、体外式膜型人工肺 (ECMO; extracorporeal membrane oxygenation) を必要に応じて実施

^C 健康状態から、入院や酸素補充、ECMO等の使用を経て死に至るまで、7段階に臨床的重症度を分類する順序尺度 seven-category ordinal scale が2ポイント上昇、または退院、と規定

組み入れ時のNEWS2スコアにおいて重要な群間差はなかった。

◇有効性

ITT解析で、ロピナビル-リトナビル治療と標準治療との間で、臨床症状改善までの期間に有意な差はみられず〔中央値:16日 vs. 16日, HR 1.24^註〕, Day-28時点の死亡率も、両群ではほぼ同等であった(約19% vs. 約25%; -5.8%差)。修正ITT解析^Dでは、ロピナビル-リトナビル群の臨床症状改善までの期間が標準治療群より1日短縮した(中央値:15日 vs. 16日, HR 1.39)。

ロピナビル-リトナビル群で、ICU滞在期間(6日 vs. 11日)は短く、Day-14時点の臨床症状改善割合(約46% vs. 約30%)は高かった。一方、酸素治療を行った期間、入院期間、無作為割り付けから死亡までの期間など、他の評価項目については、有意な差はなかった。

◇ウイルス検査

SARS-CoV-2ウイルスRNAを咽喉ぬぐい液で検出した患者の割合は、いずれのサンプリング日も、2群間でほぼ同じであった。

◇安全性

Day-28までに、ロピナビル-リトナビル群の46人(約48%)、標準治療群の49人(約50%)で有害事象が報告された。消化管の有害事象はロピナビル-リトナビル群の方が多かった。また重篤な有害事象は、標準治療群の方が多かった。ロピナビル-リトナビル群のうち13人(約14%)は、有害事象のため早期に治療を中止した。臨床検査値異常のあった患者の割合は、2群間でほぼ同じであった。

◇考察と結論

本試験にはいくつか限界がある。特に、本試験は盲検化されていなかったため、治療の割り付けを知ることが臨床症状評価に影響した可能性がある。また、副腎皮質ステロイドなどの併用薬が交絡因子となった可能性、ロピナビルに耐性を有するウイルス変異の出現検討を行っていないこと、ロピナビルの曝露量に関するデータがないことなどが限界として挙げられた。

結論として、重症COVID-19患者でのロピナビル-リトナビルによる治療は、標準治療に比して、臨床症状改善の有意な促進や死亡率低下につながらず、咽頭部のウイルスRNAの検出率低下をもたらすこともなかった。

注: 本HR値は要旨に記載の値であり、本文の結果には「HR 1.31; $p=0.09$ 」と記載

^D 早期(24時間以内)死亡したため割り付けられた治療を1度も受けていないロピナビル-リトナビル群の3人をITT解析集団から除外