

(抜粋・要約)

◇背景

レムデシビルは細胞内でアデノシン三リン酸類似体に代謝されてRNAポリメラーゼ阻害作用を発揮するヌクレオチド類似体(プロドラッグ)であり、エボラウイルスやコロナウイルス等を含む広いスペクトラム活性を有するとされ、SARS-CoV-2に対し*in vitro*で薬効も認められている。本研究では、重症のCOVID-19入院患者に対するレムデシビルのコンパッションエート・ユース(人道的使用)に関するコホート研究を実施した。

◇方法

◇対象症例

RT-PCR検査によりSARS-CoV-2感染と診断され、周囲の空気または酸素補充下で酸素飽和度が94%以下の入院症例のうち、レムデシビル治療を開始した症例を対象とした。投薬は1日1回、10日間の静脈内投与とし、初日は200 mg、その後の9日間は100 mgが投与され、医師の裁量により支持療法も加えられた。追跡は投与開始後、28日間まで、または退院もしくは死亡までの期間とした。

◇評価方法

酸素療法要求度[周囲の空気、低流量酸素療法、経鼻高流量酸素療法、非侵襲的陽圧換気療法(NIPPV)、体外式膜型人工肺(ECMO)]、退院、および治療中止に至るものを含めた有害事象の発生、死亡を評価項目として用いた。臨床的改善度の評価は、Kaplan-Meier解析にて、退院、またはWHO R&D Blueprintグループの推奨する6段階からなる順序尺度^Aの2段階以上の改善を指標として、評価した。治療開始前の患者特性と治療効果との関連は、Cox比例ハザードモデルにて評価した。

◇結果

◇患者の人口統計

解析対象の基準を満たした53例(米国22例、日本9例、欧州21例、カナダ1例)のうち75%が10日間の治療を完了した。40例(75%)が男性、年齢は23歳から85歳(中央値:64歳)であり、大半の症例(34例:64%)は侵襲的換気療法[うち、30例(57%)は人工呼吸器、4例(8%)は体外式膜型人工肺(ECMO)を使用]が施されており、これらの症例群は、投与開始時に非侵襲的換気療法を施されていた症例群と比較して、より高齢(中央値:67歳 vs. 53歳)、男性(79% vs. 68%)、血清ALT高値(48 U vs. 27 U)、血清クレアチニン高値(0.90 mg/dL vs. 0.79 mg/dL)、

^A 1:入院無し, 2:入院, 酸素療法無し, 3:入院, 酸素療法有り, 4:入院, 経鼻高流量酸素療法または非侵襲的人工呼吸器の使用, またはその両方, 5:入院, 侵襲的人工呼吸器またはECMO使用, またはその両方, 6:死亡

合併症(高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喘息)を有する各患者の割合が高かったが, レムデシビル投薬前の罹患期間(中央値:12日間)には差は認められなかった。

◇レムデシビル治療による臨床改善効果

追跡期間内(中央値:18日間)において, 53例中の36例(68%)に酸素療法要求度において改善が認められ, 8例(15%)では悪化が見られた。改善症例としては, 酸素療法なし, または低流量酸素療法を施されていた12例全例, 非侵襲的酸素療法〔高流量酸素療法または陽圧換気療法(NIPPV)〕を施されていた7例中の5例(71%)であった。特に, 30例中の17例(57%)は侵襲的人工呼吸器が抜管された。また, ECMOを用いられていた4例中3例もECMOが不要となった。また, 53例中の25例(47%)は退院となった〔内訳は, 侵襲的換気療法の34例中8例(24%), 非侵襲的酸素療法の19例中17例(89%)〕。臨床的改善率(6カテゴリーの順序尺度で2ポイント以上の改善または退院した症例の累計)は, 84%であった。臨床的改善率は, 侵襲的換気療法を施されていた症例や70歳以上では低かったが, 性別, 登録地域, 合併症, レムデシビル投与開始前の罹患期間との関連は認められなかった。

◇死亡率

レムデシビル投与終了後の死亡例が, 53例中の7例(13%)に認められ, 内訳は, 侵襲的換気療法34例中の6例(18%)および非侵襲的酸素療法19例中の1例(5%)であった。治療開始から死亡までの日数の中央値は15日であった。また, 入院100日間あたりの全死亡率は0.56であり, 非侵襲的換気療法と侵襲的換気療法との差は認められなかった。死亡リスク要因として, 70歳以上, 投与前血清クレアチニン高値, および侵襲的換気療法との関連が挙げられた。

◇安全性

治療期間中, 53例中の32例(60%)に有害事象が認められたが, いずれも新規の有害事象シグナルは認められなかった。主な有害事象は, 肝酵素活性上昇, 下痢, 発疹, 腎機能障害, 低血圧であった。うち, 重篤な症例は12例(23%)であり, 主に, 投与前から侵襲的換気療法を施されていた症例での多臓器不全症候群, 敗血症性ショック, 急性腎障害, 低血圧であった。

◇考察と結論

本研究は, 少数症例および比較的短期の追跡期間である臨床研究で, さらにランダム化された対照群がないものの, 本解析により, レムデシビルがCOVID-19の重症入院症例に対し, 臨床的改善効果をもたらす可能性が示唆された。しかし, 施設ごとの支持療法の違いや, 入院の基準等の違いも結果に影響することから, 現在, 行われているプラセボをコントロールとしたランダム化比較試験において, 有効性に関するさらなる評価が必要である。