

Vol.18(2020) No.11(05/26)L01

COVID-19の成人重症患者でのレムデシビル:無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験

[Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.](#)

Wang Y, Zhang D, Du G, et al.

**【Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569-1578】-peer reviewed**

(抜粋・要約)

#### ◇背景

レムデシビルは、アデノシンアナログのプロドラッグであり、広域スペクトルの抗ウイルス活性をもつ。レムデシビルは一部の国でコンパッションネート・ユースとしてCOVID-19患者に用いられ、ベネフィットが報告されているが、COVID-19に対するレムデシビルの臨床的有効性はまだ確定していない。

#### ◇方法

##### ◇試験デザイン

中国湖北省武漢市の10カ所の病院で、医師主導の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験を実施した。

#### ◇患者

適格基準は、RT-PCR検査によりSARS-CoV-2感染が確定し入院した成人(18歳以上)で、発症から試験登録まで12日以内であり、室内空気呼吸時の酸素飽和度が94%以下もしくは $P_aO_2/F_iO_2^A$ が300 mmHg以下<sup>B</sup>、および胸部画像所見で肺炎が確認された患者とした。

#### ◇無作為割り付けと盲検化

適格患者を2:1の割合でレムデシビル群[Day-1に200 mg, それ以降(Day-2~Day-10)は、100 mgを1日1回点滴静注]とプラセボ群のいずれかに割り付けた。無作為化は、呼吸補助のレベルにより、1)酸素補充なし、または鼻カニューレもしくはマスクによる酸素補充、2)高流量酸素療法、非侵襲的人工換気、侵襲的人工換気、またはECMO<sup>C</sup>の使用、に層別化して行った。ロピナビル・リトナビル、インターフェロン、副腎皮質ステロイドの併用治療は許容した。

#### ◇アウトカム

主要評価項目は、無作為化から28日以内における臨床的改善までの期間とした。臨床的改善は、6段階の臨床的重症度スケール(1=退院か退院相当~6=死亡)で、患者の入院時から2段階の改善か、または病院からの生存退院のいずれか早い方と定義した。主解析はITT<sup>D</sup>集団で行い、安全性の解析は、割り付けられた治療を開始したすべての患者(per-protocol集団)を対象とした。

<sup>A</sup> 動脈血酸素分圧( $P_aO_2$ )と吸入気酸素濃度( $F_iO_2$ )の比(P/F比)

<sup>B</sup> 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の診断基準

<sup>C</sup> extracorporeal membrane oxygenation(体外式膜型人工肺)

<sup>D</sup> intention-to-treat

副次評価項目は、無作為割り付け後Day-7, -14, -28での6段階スケールそれぞれのカテゴリーの患者の割合、Day-28での全死因死亡率、侵襲的人工換気の使用割合、酸素療法期間、入院期間、および院内感染患者の割合とした。ウイルス学的評価項目は、ウイルスRNAが検出された患者の割合とウイルスRNA量(定量RT-PCRにより測定)とした。安全性アウトカムは、試験治療下で発現した有害事象、重篤有害事象、および試験薬の早期使用中止とした。

## ◇結果

### ◇患者背景

2020年2月6日～3月12日に255人の患者をスクリーニングし、そのうち237人が適格基準を満たした。158人はレムデシビル投与群に、79人はプラセボ投与群に無作為に割り付けられた<sup>E</sup>。

患者の年齢中央値は65歳、性別は、レムデシビル群で男性56%、女性44%、プラセボ群で男性65%、女性35%であった。最も多かった併存疾患は高血圧で、次いで糖尿病、冠動脈心疾患であった。ベースライン時に18%がロピナビル-リトナビルを使用していた。多くの患者は、ベースライン時に、臨床状態に関する6段階スケールでカテゴリー3<sup>F</sup>であった。発症から治療開始までの期間の中央値は10日であった。

### ◇有効性の主要アウトカム

ITT集団において、臨床的改善までの期間はレムデシビル群と対照群で有意な差はなく[レムデシビル群で中央値21日、対照群で23日、ハザード比(HR)1.23]、per-protocol集団でもほぼ同じ結果であった(レムデシビル群で中央値21日、対照群で23日、HR 1.27)。

発症から10日以内にレムデシビルまたはプラセボを投与した患者に限った解析では、統計的に有意ではないが、ITT集団においてレムデシビル群は、プラセボ群より臨床的改善までの時間が数値的に短縮された(レムデシビル群で中央値18日、対照群で23日、HR 1.52)。

### ◇有効性の副次アウトカムとウイルス学的評価項目

Day-28での死亡率は2群ではほぼ同じであった(レムデシビル群で14%、プラセボ群で13%が死亡、差は1.1%)。酸素療法期間、入院期間、無作為化から退院までの期間、無作為化から死亡までの期間、およびDay-7、Day-14、Day-28における6段階スケールでの分布について、2群間に有意差はみられなかった。また、ウイルスRNA量の経日的低下やDay-28におけるウイルスRNA陰性の割合も、2群間で同様であった。

### ◇安全性

有害事象は、レムデシビル群155人中66%、プラセボ群78人中64%で報告された<sup>G</sup>。有害事象または重篤有害事象のため試験薬の使用中止に至った患者数は、レムデシビル群の方がプラセボ群より多く(それぞれ、12%、5%)、そのうち7人(5%)は呼吸不全または急性呼吸窮迫症候群によるもので、すべてレムデシビル群であった。

<sup>E</sup> 割り付け後にインフォームド・コンセントを撤回したプラセボ群の1人はITT集団から除外した。レムデシビル群のうち3人は割り付けられた治療を開始しなかったため、安全性解析には含めなかった。

<sup>F</sup> 酸素療法(高流量酸素療法や非侵襲性人工換気を要しない)を要する入院

<sup>G</sup> 最も多くみられた有害事象は、レムデシビル群で便秘、低アルブミン血症、低カリウム血症、貧血、血小板減少症、および総ビリルビン上昇であり、対照群では低アルブミン血症、便秘、貧血、低カリウム血症、AST上昇、血中脂質上昇、および総ビリルビン上昇であった。

## ◇考 察

武漢でアウトブレイクが沈静したため、3月12日以降に登録された患者はなく、プロトコルに規定された基準にもとづきデータ安全性・モニタリング委員会が、3月29日に試験を終了しデータ解析するよう勧告した。他のすべての前提条件が変わらなかったと仮定すると、実際に登録された患者数236人では統計的検出力は当初想定の80%から58%に低下した。

本試験の限界として、当初想定していた検出力が得られなかったこと、COVID-19発症からかなり経過した後に治療が開始されたこと、感染性ウイルスの量に関するデータやレムデシビルへの感受性低下ウイルスの出現に関するデータが欠けていることなどがある。

## ◇結 論

COVID-19の重症入院患者に対し、レムデシビルは統計的に有意な臨床的改善を示さなかった。しかしながら、早期に治療を開始した患者で臨床的改善までの期間を数値的に短縮した点については、より大規模な試験で確認する必要がある。