

(抜粋・要約)

#### ◇背景

レムデシビルは、SARS-CoV<sup>A</sup>およびMERS-CoV<sup>B</sup>に対する阻害効果を有するRNAポリメラーゼ阻害薬であり、*in vitro*でSARS-CoV-2に対する抑制効果が認められたことから、早期よりCOVID-19<sup>C</sup>の有望な治療薬候補に挙げられてきた。

#### ◇方法

##### ◇試験デザイン

COVID-19で入院し、下気道障害を呈した成人患者(18歳以上)を対象に、レムデシビルの第III相二重盲検無作為化プラセボ対照試験(ACTT-1試験<sup>D</sup>)を実施した。患者登録は2020年2月21日～4月19日に、計60の臨床試験登録サイトおよび13のサブサイト[米国(45カ所)、デンマーク(8)、英国(5)、ギリシャ(4)、ドイツ(3)、韓国(2)、メキシコ(2)、スペイン(2)、日本(1)<sup>E</sup>、およびシンガポール(1)]で行われた。

適格患者を、レムデシビル群(Day-1に200 mg、Day-2～Day-10に維持用量として100 mg/日を静脈内投与)またはプラセボ群のいずれかに1:1で無作為に割り付け、最大10日間<sup>F</sup>投与を行い<sup>G</sup>、登録後29日間の臨床症状、重症度に関する8段階順序スケール<sup>H</sup>、有害事象について記録した。

##### ◇統計解析

主要アウトカムは、入院後28日間における回復までの日数とし、回復の定義は、退院、または感染予防上の理由による入院継続(COVID-19治療の継続は不要)のいずれかへの移行(重症度に関する8段階順序スケールの1～3に該当<sup>H</sup>)とした。主解析は、プラセボ群を対照に、Day-1における重症度の8段階順序スケール(4～7)にもとづく層別化ログランク検定による評価とした。

副次アウトカムは、Day-15における重症度(8段階順序スケール)の改善度(比例オッズモデルによるオッズ比)、Day-14までの死亡率(Kaplan–Meier推定値)、安全性アウトカムは、すべての重篤有害事象、グレード3および4の有害事象等とした。

<sup>A</sup> Severe Acute respiratory syndrome coronavirus

<sup>B</sup> Middle East respiratory syndrome coronavirus

<sup>C</sup> coronavirus infectious disease 2019: 新型コロナウイルス感染症

<sup>D</sup> Adaptive Covid-19 Treatment Trial-1

<sup>E</sup> 国立国際医療研究センター

<sup>F</sup> 退院および死亡により10日以前に打ち切った症例があるため

<sup>G</sup> すべての患者は試験実施病院の標準治療にもとづく支持療法も受け、またその病院に、他のCOVID-19治療法の使用に関する文書化された方針やガイドラインがあれば、それらの治療法も受けられることとした。

<sup>H</sup> 各カテゴリーの定義は次の通り。1) 入院なし、活動制限なし、2) 入院なし、活動制限と在宅酸素療法のいずれかまたは両方が必要、3) 入院、酸素補充不要、継続的医療は不要(感染予防上の理由で入院延長された場合)、4) 入院、酸素補充は不要であるが、継続的医療が必要、5) 入院、酸素補充が必要、6) 入院、非侵襲的人工換気または高流量酸素投与システムを使用、7) 入院、侵襲的人工換気またはECMOを使用、8) 死亡

## ◇結果

### ◇患者のベースライン特性

本予備解析の対象集団は、無作為化割り付け後のデータが利用可能であった1059例(レムデシビル群538例、プラセボ群521例)とした。

全患者の平均年齢は約60歳で、約60%が男性であった。患者の約80%は北米、約15%は欧州、約5%はアジアで登録された。全体として、患者の約50%は白人、約20%は黒人、約13%はアジア人であり、また約20%はヒスパニックまたはラテン系であった。患者の多くは、登録時に1種または2種以上の併存症があり、多い併存症は高血圧(約50%)、肥満(約40%)、および2型糖尿病(約30%)であった。

発症から無作為化までの日数の中央値は9日であった。約90%の症例は登録時に重症の呼吸器障害を呈しており、約26%は8段階順序スケールのカテゴリー7、約20%はカテゴリー6、約40%はカテゴリー5、約12%はカテゴリー4に該当していた。患者のベースライン特性については、レムデシビル群とプラセボ群との間に不均衡はみられなかった。

### ◇主要アウトカム

レムデシビル群の患者は、プラセボ群に比べ、回復までの日数の短縮がみられ、中央値はレムデシビル群で11日、プラセボ群では15日であり、回復率比は1.32( $p<0.001$ )であった。

### ◇副次アウトカム

Day-15時点の重症度(8段階順序スケール)の改善度は、レムデシビル群の方がプラセボ群に比べて高かった(オッズ比:1.50,  $p=0.001$ )。Day-14までの死亡率は、レムデシビル群(約7%)の方がプラセボ群(約12%)に比べ低かったが、有意な差ではなかった(ハザード比:0.70)。

### ◇安全性アウトカム

すべての重篤有害事象については、レムデシビル群の約20%、プラセボ群の約30%で報告された。グレード3または4の有害事象は、レムデシビル群では30%近く、プラセボ群では30%をやや超えていた。

## ◇考察

本予備解析の結果から、COVID-19の入院患者に対し、レムデシビルがプラセボ群と比較し、回復までの日数短縮において有効であることが示唆された。この結果を受け、本試験は進行中ではあったが、データ・安全性モニタリング委員会から、NIAID<sup>1</sup>の試験チームメンバーに対して結果を開示するよう勧告があり、これによりNIAIDは結果の公表を決定した。本結果は、試験に参加中の患者、および試験に参加していない患者の治療においても、緊急性のある重要な知見と考えられる。引き続き、最終解析では症状改善に要する時間についての解析が予定されている。また、死亡率を考慮すると抗ウイルス薬単剤の効果は十分とは言えず、他の薬剤との併用療法に関する検討も必要と考えられる。

---

<sup>1</sup> National Institute of Allergy and Infectious Diseases (米国国立アレルギー・感染症研究所)