

Vol.18(2020) No.13(06/25) L02

COVID-19 入院患者治療におけるインターフェロン β -1b, ロピナビル・リトナビル, およびリバビリンを用いた 3 剤併用オープンラベル無作為化第 II 相試験

[Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial](#)

Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al.

[Lancet. 2020 May 30;395(10238):1695-1704]-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

ロピナビルおよび多くのインターフェロン, 特にインターフェロン β は, SARS-CoVおよびMERS-CoVに対して*in vitro*でやや弱い抗ウイルス活性を示し, リバビリンと相乗的に使用することができる。ロピナビル・リトナビルまたはインターフェロン β -1bは, サルにおいてウイルス量低減, 肺病理の改善効果が示されている。そこで, 成人COVID-19入院患者を対象に, インターフェロン β -1b, ロピナビル・リトナビル, およびリバビリンを用いた3剤併用治療の有効性および安全性を評価した。

◇方法

◇研究デザインおよび患者

香港の6カ所の病院に入院した成人のCOVID-19患者を対象として, 多施設共同前向きオープンラベル無作為化第II相試験を実施した。適格基準は, 成人(18歳以上), NEWS2^Aスコアが1以上, 症状発現から登録(入院)までが14日以内, であった。

◇無作為化とマスクング, 治療, モニタリング

患者は, 併用群[ロピナビル(400 mg)・リトナビル(100 mg)およびリバビリン(400 mg)を1日2回^B, 14日間経口投与, ならびにインターフェロン β -1b(800万IU)を1日おきに1~3日間^C皮下投与], または対照群[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]に2:1で無作為に割り付けられた。治療はオープンラベル(非盲検)とした。介入治療は, 入院後48時間以内に開始した。標準治療として, 酸素治療, 非侵襲的または侵襲的人工呼吸器, 体外式膜型人工肺(ECMO), 透析支援, および二次細菌感染に対する抗菌治療を行い, 酸素飽和度が低下した患者には, コルチコステロイドの全身投与を行った。患者の経過観察と心調律異常の早期検出のため, 胸部X線撮影と心電図計測をベースライン時, およびその後定期的に実施した。心臓の基礎疾患を有する患者には心モニタリングを実施した。全例について退院後30日間, 感染症クリニックで追跡調査した。

◇評価項目

主要評価項目は, 鼻咽頭スワブ検体においてSARS-CoV-2がRT-PCR判定で陰性化するまでの日数とした。

^A National Early Warning Score 2(早期警告スコア2): 急性患者の重症度判定に使用される英国NHS制定のモニタリングスコア

^B QTc延長や徐脈, ALTの上昇($\geq 3 \times \text{ULN}$)がみとめられた場合はロピナビル・リトナビルを1日1回に減量, ALT $> 6 \times \text{ULN}$ の場合, ロピナビル・リトナビル治療を中止した。ULN: 正常上限値

^C 症状発現から1~2日後に投与を開始した場合はインターフェロン β -1bを3回投与, 3~4日後に開始した場合は2回投与, 5~6日後に開始した場合は1回投与。症状発現から7~14日後に登録し, 治療を開始した患者については, インターフェロン β -1bの炎症促進作用を避けるため, 同薬の注射を行わなかった。

副次評価項目は、症状消失(NEWS2スコア0の状態を24時間にわたって維持)までの日数、NEWS2およびSOFA^Dの日毎のスコア、入院日数、および30日以内の死亡とした。ウイルス量的評価として、すべての臨床検体^EにおいてSARS-CoV-2がRT-PCR判定で陰性化するまでの日数、最初の7日間の日毎のウイルス量変化、等を測定した。安全性の評価項目は、有害事象の出現頻度および持続期間とした。

◇結果

◇患者特性

2020年2月10日～3月20日に、患者144名をスクリーニングし^F、うち127名を登録した。86例が併用群に、41例が対照群に無作為に割り付けられた。患者の年齢中央値は52歳、男性68名(54%)、女性59名(46%)であった。51例(40%)に基礎疾患があった。症状発現から入院までの日数(中央値)は5日であった。両群で、年齢、性別、ベースライン時の人口統計学的特徴は類似していた。

◇有効性

・主要評価項目

試験薬開始から鼻咽頭スワブ検体のウイルス陰性化までの日数については、併用群(中央値7日、IQR[5～11])の方が対照群(中央値12日、IQR[8～15])よりも有意に短かった[ハザード比(HR)4.37; $p=0.0010$]。

・副次評価項目

症状消失までの日数は併用群の方が有意に短かった(NEWS2スコア0までの日数:併用群4日vs対照群8日; HR 3.92; $p<0.0001$)。日毎のNEWS2スコアおよびSOFAスコアも同様に、併用群の方が、臨床的改善効果が有意に高かった。併用群の入院日数(中央値)は対照群と比較して短かった(併用群9.0日vs対照群14.5日; HR 2.72, $p=0.016$)。

・ウイルス量

併用治療は、すべての検体^Eを個別および総合的に評価した場合も、ウイルス陰性化までの日数の有意な短縮と関連していた。なお、尿検体はすべてウイルス陰性であった。

◇安全性

有害事象は悪心、下痢などであり、両群で発現率、持続時間に差はみとめられなかった。対照群の1例で肝障害により治療が中止された。試験中に死亡した患者はいなかった。

◇考察

本試験にはいくつか限界がある。オープンラベル試験であり、プラセボ群を設けなかったこと、症状発現からの日数にもとづきインターフェロン β -1b投与を行わなかったサブグループも併用群に含めたことから交絡が生じたこと、などである。

◇結論

早期の抗ウイルス薬3剤(インターフェロン β -1b+ロピナビル・リトナビル+リバビリン)併用治療は、軽症～中等度COVID-19患者の症状緩和、ウイルス陰性化までの日数の短縮、入院日数の短縮において、ロピナビル・リトナビル単独療法よりも安全かつ有効であった。

^D Sequential Organ Failure Assessment: 臓器障害の重症度を判定するためのスコア

^E 鼻咽頭スワブ、後咽頭唾液、咽頭スワブ、便、および尿、など

^F スクリーニングを受けた患者数は、同時期に香港で確認されたCOVID-19症例の80%であった。