

Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial

Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al.

【JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

レムデシビルはヌクレオチドアナログのプロドラッグであり、活性代謝物はSARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。レムデシビルの臨床的ベネフィットは、COVID-19重症患者でのプラセボ対照試験において示されているが、中等症患者での有効性は不明であった。そこで、COVID-19中等症の入院患者を対象に、レムデシビルの5日間または10日間の投与を標準治療と比較して有効性と安全性を評価した。

◇方法

◇試験デザイン、セッティング、参加者

SARS-CoV-2感染の確定診断を受け、かつ中等症COVID-19肺炎の症状(肺浸潤あり、室内空気呼吸時の酸素飽和度>94%)を呈する入院患者^Aを、米国、欧州、およびアジア^Bの計105カ所の病院で登録し、無作為化オープンラベル試験を実施した。

◇試験介入

患者をレムデシビル10日間投与群(n=197)、レムデシビル5日間投与群(n=199)、または標準治療群(n=200)に、1:1:1の割合で無作為に割り付けた。Day-1にレムデシビル200 mg、それ以降は100 mg/日を静脈内投与した。重度の肝酵素レベル上昇が発現した、またはクレアチニン・クリアランス推定値が30 mL/分を下回った患者については、レムデシビル治療を中止した。十分に回復したと試験担当医師が判断した患者は、割り付けられた治療コースの終了を待たずに退院できることとした。

◇評価項目

主要エンドポイントは、治療開始後11日目(Day-11)時点の臨床状態とし、7ポイントの順序尺度^Cにもとづき評価した。副次エンドポイントは、試験期間全体を通して、有害事象を発現した患者の割合とした。

^A 肝機能障害(ALTまたはAST>ULN×5)、または腎機能障害(CCr<50 mL/min)のある患者は除外した。

^B 本試験に参加した国および地域:フランス、ドイツ、香港、イタリア、オランダ、韓国、シンガポール、スペイン、スイス、台湾、英国、米国。ClinicalTrials.gov: NCT04292730 には、これらに加え、スウェーデン、中国、日本も含まれていた。

^C 7-point ordinal scale。1ポイント=死亡、2ポイント=入院〔侵襲的人工呼吸または体外式膜型人工肺(ECMO)を要する〕、3ポイント=入院(非侵襲的人工呼吸または高流量酸素療法を要する)、4ポイント=入院(低流量酸素療法を要する)、5ポイント=入院〔酸素補充は不要であるが継続的治療(COVID-19との関連は問わず)を要する〕、6ポイント=入院(酸素補充も継続的治療も不要)、7ポイント=退院。

◇結果

◇患者の特性

無作為割り付けされた596人のうち、適格とされて試験を開始したのは584人〔年齢中央値:57歳, 女性39%, 基礎疾患は心血管疾患(56%), 高血圧(42%), 糖尿病(40%)〕で, 193人がレムデシビル10日間投与, 191人がレムデシビル5日間投与, 200人が標準治療を受けた。試験を完了したのは533人(91%)であった。3群に分けられた患者は, 人口統計学的特徴, 疾患の特徴のいずれにおいてもバランスが取れていた。治療期間の中央値は, レムデシビル5日間投与群で5日, レムデシビル10日間投与群で6日であった。

◇有効性(主要エンドポイント)

Day-11に臨床症状の改善(7ポイント順序尺度で1段階以上の改善)がみられた患者の割合は, レムデシビル5日間投与群では標準治療群と比較して有意に高かった〔オッズ比(OR)1.65;95%CI[1.09~2.48], $p=0.02$]が, レムデシビル10日間投与群と標準治療群の間には統計的有意差はみられなかった($p=0.18$)。

◇有害事象(副次エンドポイント)

有害事象は, レムデシビル5日間投与群の51%, 10日間投与群の59%, 標準治療群の47%で発現した。レムデシビル5日間投与群と標準治療群との発現率に統計的有意差はなかったが, レムデシビル10日間群と標準治療群の間には有意差がみとめられた(12.0%;95%CI[1.6~21.8%]; $p=0.02$)。両レムデシビル群において, 標準治療群に比べ多くみられた有害事象は, 悪心(10% vs 3%), 低カリウム血症(6% vs 2%), および頭痛(5% vs 3%)であった。重篤有害事象は, 標準治療群(9%)に比べ, 両レムデシビル群(いずれも5%)の方が少なかった。Day-28までの死亡9例〔レムデシビル5日間投与群で2例(1%), 10日間投与群で3例(2%), 標準治療群で4例(2%)〕はすべて64歳以上の患者で, レムデシビル治療が原因とされた死亡例はなかった。

◇考察

◇限界

本試験にはいくつか限界がある。オープンラベルデザインを用いたため, 患者の治療とデータ報告にバイアスが生じる可能性があったこと, レムデシビルがSARS-CoV-2ウイルス量に及ぼす影響などウイルス学的アウトカムの評価を行わなかったこと, 臨床検査値をルーティンに収集しなかったこと, アウトカム評価に用いた順序尺度は中等症COVID-19患者での差を検出するには理想的な方法ではなかったことなどである。

◇結論

中等症COVID-19患者において, レムデシビル10日間投与は標準治療に比べ, Day-11の臨床症状の有意な改善効果は示されなかったが, レムデシビル5日間投与では有意な臨床症状の改善効果が示された。