

(抜粋・要約)

◇背景

レムデシビル(開発番号GS-5734)は、RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬であり、*in vitro*でSARS-CoV-2を阻害する効果のみとめられたことから、早い時期よりCOVID-19の有望な治療薬候補に挙げられてきた。また、非ヒト霊長類での試験で、肺のウイルス量および肺の損傷を低減する効果がみとめられた。

検査によりCOVID-19と確定された成人入院患者を対象に、治療薬候補の臨床的有効性・安全性の評価を目的とした、一連の第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験を迅速に実施するため、アダプティブ^Aプラットフォーム臨床試験をデザインした。本稿では、レムデシビルの治療効果をプラセボとの比較で評価するACTT^B-1試験の結果を報告する。

◇方法

下気道感染症状を呈する成人(18歳以上)のCOVID-19入院患者を対象に、レムデシビル(静脈内投与)の二重盲検無作為化プラセボ対照試験(ACTT-1試験)を実施した。本試験は計60カ所の施設、および米国の13カ所のサブ施設で実施され、内訳は米国(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)^C、およびシンガポール(1)であった。患者はレムデシビル群(Day-1に初回投与量として200 mg、その後維持量として100 mg/日を最大9日間投与)またはプラセボ群(最大10日間投与)のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けられた。無作為化は、試験施設および登録時点の疾患の重症度^Dにより層別して実施した。すべての患者は、試験施設(病院)の標準治療にもとづく支持療法も受けた。入院期間中、Day-1~Day-29まで毎日患者を評価し、臨床症状は、8段階順序スケール^EおよびNational Early Warning Score^Fにもとづき、毎日記録した。すべての重篤有害事象、Day-1に比べ重症度が上昇したグレード3または4の有害事象、および医薬品との関連が疑われるグレード2以上のすべての薬剤性過敏反応を記録した。

主要アウトカムは回復までの日数とし、回復の定義は、退院、または感染防止上の理由のみによる入院延長(COVID-19の治療継続は不要)のいずれかとした。

^A アダプティブデザインとは、中間解析結果にもとづき、各群への被験者の割り付けの割合を変更したり、目標症例数の見直し、ある特定の試験群を中止するなど、進行中の試験デザインに変更を加えられる多段階臨床試験デザインを指す。

^B Adaptive Covid-19 Treatment Trial

^C 国立国際医療研究センター

^D 機械的人工換気を要する患者、酸素補充を要する患者、パルスオキシメータで測定した室内空気呼吸下の酸素飽和度(SpO₂)が94%以下の患者、あるいは頻呼吸(呼吸数 \geq 24/分)の患者を重症例とみなした。

^E 順序スケールの各スコアの定義は次の通り。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、治療継続(感染予防または他の非医学的理由による入院延長以外)は不要、4:入院、酸素補充は不要であるが、COVID-19または他の医学的理由による医療継続が必要、5:入院、何らかのタイプの酸素補充が必要、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(体外式膜型人工肺)を使用、8:死亡

^F 6種類の生理学的測定項目(呼吸数、酸素飽和度、収縮期血圧、脈拍数、意識レベルまたは新規の錯乱、体温)から成り、合計スコアは0~20で、高スコアほど臨床的リスクが高いことを示す。

◇結果

◇患者

計1062人〔159人(15.0%)は軽症～中等症, 903人(85.0%)は重症〕の患者が無作為化の対象となった(541人がレムデシビル投与群, 521人がプラセボ投与群に割り付けられた)。患者の平均年齢は58.9歳で, 64.4%は男性であった。患者の登録は, 79.8%が北米, 15.3%が欧州, 4.9%がアジアの施設で行われ, 患者の53.3%は白人, 21.3%は黒人, 12.7%はアジア人, 12.7%はその他の人種かまたは人種の報告がなかった患者であった。また, 250人(23.5%)はヒスパニックまたはラティーノであった。多くの患者は, 登録時に, 併存疾患を1種(25.9%)または2種以上(54.5%)有しており, 最も多かったのは高血圧(50.2%), 肥満(44.8%), および2型糖尿病(30.3%)であった。発症から無作為化までの日数の中央値は9日(四分位範囲:6～12日)であった。

◇有効性アウトカム

レムデシビル投与群では, 回復までの日数(中央値)が10日〔95%信頼区間(CI)〔9～11〕〕であったのに対し, プラセボ群では15日(95%CI〔13～18〕)であり, レムデシビル群の方が回復までの日数が短かった(回復率比1.29;95%CI〔1.12～1.49〕, $p<0.001$)。8段階式順序スケールを用いた比例オッズモデルによる解析では, レムデシビル群の患者はプラセボ群に比べ, Day-15の時点での臨床的改善の割合が高かった(オッズ比1.5;95%CI〔1.2～1.9〕)。死亡率は, Day-15時点でレムデシビル群は6.7%, プラセボ群は11.9%, Day-29時点でレムデシビル群は11.4%, プラセボ群は15.2%であった(ハザード比0.73;95%CI〔0.52～1.03〕)。

◇安全性アウトカム

重篤有害事象は, レムデシビル群532人中131人(24.6%), プラセボ群516人中163人(31.6%)で報告された。割り付けられた治療に関連した死亡例はなかった。

◇結論

本試験結果から, 下気道感染症状を呈する成人COVID-19入院患者において, レムデシビル治療は, 回復までの日数の短縮においてプラセボに対する優越性が示された。