

(抜粋・要約)

◇背景

レムデシビルが成人のCOVID-19肺炎入院患者に対して有効であることが、ACTT-1試験^A(無作為化二重盲検プラセボ対照試験)で示されたが、それにもかかわらず、COVID-19による有病率および死亡率は実質的には改善していない。最近のデータから、疾患重症度は炎症の調節不全に一部起因すると考えられている。免疫反応を抑制し、過剰炎症状態への進行を防止することで、臨床転帰がさらに改善する可能性がある。バリシチニブはヤヌスキナーゼ(JAK1/JAK2)を選択的に阻害する経口薬であり、重症COVID-19で発現レベルが上昇するサイトカイン(IL^B-2, IL-6, IL-10, IFN^C γ , GM-CSF^Dなど)の細胞内シグナル伝達経路を遮断する。そこで、バリシチニブ+レムデシビル併用治療がレムデシビル単独治療よりも優越性を示すか評価するため、ACTT-2試験をデザインした。

◇方法

成人のCOVID-19入院患者でのバリシチニブ+レムデシビル併用治療を評価する、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。患者には、レムデシビル(≤10日間)に加え、バリシチニブ(≤14日間)またはプラセボ(対照)を投与した。主要アウトカムは回復までの日数とした。重要な副次アウトカムはDay-15における臨床状態とした。

◇結果

◇対象患者

適格基準を満たした計1033例の患者が無作為化され、515例が併用治療群に、518例が対照群に割り付けられた。ITT集団^Eには、中等症(順序スコア^Fが4または5)患者706例、重症(順序スコアが6または7)患者327例が含まれていた。患者の平均年齢は55.4歳で、63.1%は男性であった。全体で、患者の人種は48.0%が白人、15.1%が黒人、9.8%がアジア人、患者の民族は1.0%がアメリカ先住民またはアラスカ先住民、51.4%がヒスパニックまたはラティーンであった。

^A Adaptive COVID-19 Treatment Trial 1:2020年5月に、レムデシビルがFDAによりEUA(緊急使用許可)承認された根拠となった試験。

^B Interleukin インターロイキン

^C Interferon Gamma インターフェロン ガンマ

^D Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor 顆粒球単球コロニー刺激因子

^E intention-to-treat population

^F 各カテゴリー定義: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、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、非侵襲的人工呼吸器または高流量酸素療法を使用、7)入院、人工呼吸器またはECMOを使用、8)死亡

◇主要アウトカム

回復までの日数(中央値)は、バリシチニブを投与された患者では7日[95%信頼区間(CI)[6~8]], 対照群では8日(95%CI[7~9])であり(回復率比1.16;95%CI[1.01~1.32]; $p=0.03$), 併用治療群では対照群に比べ、回復までの日数が1日(中央値)短縮された。登録時の重症度で層別して解析すると、併用治療群でベネフィットが最も顕著にみられたのは、高流量酸素療法または非侵襲的人工呼吸器を使用していた患者(順序スコア:6)であった[回復までの日数(中央値):併用治療群で10日, 対照群で18日, 回復率比1.51;95%CI[1.10~2.08]]。一方、それより軽症または重症の患者では、併用治療群と対照群とで回復までの日数に有意な差はみられなかった。すなわち登録時に酸素補充不要であった患者(順序スコア:4)[回復率比0.88(95%CI[0.63~1.23])], 酸素補充を要した(人工呼吸器は使用せず)患者(順序スコア:5)[回復率比1.17(95%CI[0.98~1.39])], 人工呼吸器またはECMOを使用していた患者(順序スコア:7)[回復率比1.08(95%CI[0.59~1.97])]。

◇副次アウトカム

Day-15での臨床状態改善のオッズ(順序スケールで評価)はバリシチニブ投与群の方が30%高かった(オッズ比1.3;95%CI[1.0~1.6])。Day-15において臨床的改善がみられる割合が最も高かったのは、登録時の順序スコアが6で、かつ併用治療を受けた患者であった(オッズ比2.2;95%CI[1.4~3.6])。

◇死亡率

Day-28における死亡率は、併用治療群で5.1%, 対照群で7.8%であった(死亡のハザード比0.65;95%CI[0.39~1.09])。併用治療群と対照群の間の死亡率の差が最も大きかったのは、登録時の順序スコアが5または6の患者であった。

◇安全性アウトカム

重篤有害事象が発現した割合は、併用治療群の方が対照群より低く(16.0% vs. 21.0%; 差-5.0%;95%CI[-9.8~-0.3]; $p=0.03$), 二次的感染症に罹患する割合も低かった(5.9% vs. 11.2%; 差-5.3%;95%CI[-8.7~-1.9]; $p=0.003$)。

◇結論

バリシチニブ+レムデシビル併用治療は、回復までの日数の短縮と臨床状態改善の促進において、特に高流量酸素療法または非侵襲的人工呼吸器を使用していた患者で、レムデシビル単独治療に対する優越性が示された。この併用治療に伴う重篤有害事象は、単独治療に比べ少なかった。