

(要旨)

◇背景

炎症性サイトカインの上昇は、COVID-19 の重症度の上昇と関連している。本研究では、重症(鼻カニューレまたはフェイスマスクによる酸素補充を要する状態)または重篤(さらに多くの酸素補充、人工呼吸、または体外式呼吸サポートを要する状態)の COVID-19 患者におけるインターロイキン-6 受容体阻害剤サリルマブの安全性および有効性の評価を目的とした。

◇方法

アルゼンチン、ブラジル、カナダ、チリ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、ロシア、およびスペインの病院45施設で、60日間の多国間共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。臨床検査により SARS-CoV-2感染および肺炎が確定した、酸素補充または集中治療を要する成人入院患者(18歳以上)を試験に組み入れた。患者はサリルマブ静注400 mg群、200 mg群、またはプラセボ群に2:2:1の割合で割り付けられた(置換ブロック法、ブロックサイズ5)。試験期間中、患者、医療従事者、アウトカム評価者、および試験責任医師には介入の割り付けが知らされていなかった。主要エンドポイントは、修正ITT集団において臨床的スコアを2ポイント以上改善するまでの期間^Aとした。重要な副次エンドポイントは、day-29に生存している被験者の割合とした。安全性のアウトカムは、有害事象および臨床検査値とした。本試験はClinicalTrials.gov 番号NCT04327388 EudraCT番号2020-001162-12、およびWHO番号U1111-1249-6021として登録されている。

◇結果

2020年3月28日～7月3日に、スクリーニングされた患者431人中420人が無作為化を受け、416人が、プラセボ(n=84;20%)、サリルマブ200 mg(n=159;38%)、またはサリルマブ400 mg(n=173;42%)の投与を受けた。Day-29時点で、2ポイント以上の臨床的改善に要する日数の中央値は、プラセボ群[12.0日;95%信頼区間(CI)[9.0～15.0]]とサリルマブ200 mg群(10.0日;[9.0～12.0])[ハザード比(HR)1.03;95%CI[0.75～1.40];ログランク検定 $p=0.96$]の間においても、またはサリルマブ400 mg群(10.0日[9.0～13.0])(HR 1.14;95%CI[0.84～1.54];ログランク検定 $p=0.34$)との間においても有意差はみとめられなかった。また、生存患者の割合の差も有意ではなかった[プラセボ群84人中77人(92%)、サリルマブ200 mg群159人中143人(90%)、プラセボ群との差-1.7[-9.3～5.8]; $p=0.63$ 、サリルマブ400 mg群173人中159人(92%)、プラセボ群との差0.2[-6.9～7.4]; $p=0.85$]。Day-29時点で、重篤患者では、サリルマブ400 mg群(88%)とプラセボ群(79%;差+8.9%;95%CI[-7.7～25.5]; $p=0.25$)との間で有意ではないが、数値的な生存率の差がみとめられた。予期せぬ安全性シグナルはみられなかった。試験治療下で発現した有害事象の発現率は、プラセボ群で65%(84人中55人)、サリル

^A 1:死亡～7:退院の7ポイント順序尺度

マブ200 mg群で65%(159人中103人), サリルマブ400 mg群で70%(173人中121人)であり, 死亡に至った患者の割合はプラセボ群で11%(84人中9人), サリルマブ200 mg群で11%(159人中17人), サリルマブ400 mg群で10%(173人中18人)であった。

◇考 察

本試験では, 酸素補充を受けていたCOVID-19入院患者でのサリルマブの有効性は示されなかった。重篤COVID-19患者を対象に, 標的免疫調節療法に関し, 生存率を主要エンドポイントとして評価する, 十分な検出力を有する試験の必要性が示唆される。