

(抜粋・要約)

#### ◇背景

2020年2月にCOVID-19に関するWHOの研究フォーラムが、治療法について大規模無作為化臨床試験により評価するよう勧告し、またWHOの別の専門家グループが、死亡率に対して少なくとも中程度の効果が見込める転用薬として4種の抗ウイルス薬(レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル、およびインターフェロンβ-1a)を特定した。2020年3月に、WHOはこれら4薬の院内死亡率に対する有効性を評価するため、入院患者を対象とした大規模でシンプルな国際共同オープンラベル無作為化試験を開始した。本試験はアダプティブデザインであり、中間解析結果から効果が見込めないと判断された試験薬を中止し、他の有望な試験薬を追加することができる。最終的に、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル、およびインターフェロンは無益として中止されたが、他の医薬品(モノクローナル抗体など)が今後追加される予定である。本稿では、当初の4薬に関する中間解析結果を報告する。

#### ◇方法

COVID-19入院患者<sup>A</sup>を、試験薬4種のうちそれぞれの試験施設で利用可能な1種を投与する群と、対照群とに同数をオープンラベルで無作為に割り付けた<sup>B</sup>。ITT集団における主解析で、各試験薬群(各試験施設で利用可能な試験薬を各施設での標準治療に上乘せ)と対照群(標準治療のみ)の4組の組み合わせについて院内死亡率を比較した(主要評価項目)。院内死亡は初回入院中の死亡とし、追跡期間は退院時までとした。死亡率比は、年齢および試験登録時の人工呼吸器使用状況により層別して算出した。副次アウトカムは、人工呼吸器の使用開始と入院日数とした。

#### ◇結果

30カ国、405カ所の病院で、11,330人の成人が無作為化を受けた。内訳として、2750人がレムデシビル投与群<sup>C</sup>、954人がヒドロキシクロロキン投与群、1411人がロピナビル投与群(インターフェロン併用せず)、2063人がインターフェロン投与群(インターフェロン+ロピナビルの651人を含む)、4088人が試験薬不使用群に割り付けられた。治療期間の中間段階でのアドヒアランスは94~96%、試験中の治療レジメンの切り替え(クロスオーバー)は2~6%であった。全体で1253例の院内死亡が報告された(死亡日の中央値:Day-8, 四分位範囲:4~14)<sup>D</sup>。Kaplan-Meier法による28日死亡率は11.8%(70歳以上の患者では20.4%、50歳未満では6.2%;無作為化時に既に人工呼吸器を使用していた患者では39.0%、それ以外の患者では9.5%)であった。死者数は、レムデシビル投与群2743人中301人、その対照群2708人中303人[率比0.95;95%信頼区間(CI)[0.81~1.11];*p*=0.50]、ヒドロ

<sup>A</sup> 適格基準は、COVID-19と診断された18歳以上の入院患者で、これまで4種の試験薬のいずれも使用しておらず、72時間以内に転院する見込みがなく、4種の試験薬のいずれにも禁忌でないと医師が判断した患者とした。

<sup>B</sup> 試験薬4種の治療群とそれぞれの試験施設での標準治療群。本試験ではプラセボは使用しなかった。

<sup>C</sup> レムデシビルの投与レジメンは、Day-0に200mg、Day-1~Day-9に100mgの10日間静注(または、死亡あるいは退院まで)。

<sup>D</sup> 退院日の中央値はDay-8(四分位範囲:5~12)であった。

キシクロロキン投与群947人中104人, その対照群906人中84人(率比1.19;95%CI[0.89~1.59]; $p=0.23$ ), ロピナビル投与群1399人中148人, その対照群1372人中146人(率比1.00;95%CI[0.79~1.25]; $p=0.97$ ), インターフェロン投与群2050人中243人, その対照群2050人中216人(率比1.16;95%CI[0.96~1.39]; $p=0.11$ )であった。これらの4薬すべてについて, 患者全体でも, あるいはいずれの患者サブグループにおいても, 死亡率を明確に低減せず, また人工呼吸器使用開始率の低減や入院期間短縮の効果も示されなかった。

## ◇考 察

### ◇本試験の限界

本オープンラベル試験では, いずれの試験薬に割り付けられた患者も退院が多少遅延した。これは, 退院基準を満たしていたが単に試験薬治療を継続するために院内に留められた患者がいたためと考えられる。全患者および人工呼吸を受けていなかった患者において, 試験薬に割り付けられることにより, 治療を継続する間, 退院までの日数が約1~3日延長した。

### ◇ACTT-1試験との結果の相違について

レムデシビルについて検討したACTT-1試験はプラセボ対照試験であったことから, 退院までの日数においてバイアスを回避している。しかしながら, ACTT-1試験では偶然にも, 低リスク患者(高流量酸素療法も人工呼吸器も未使用の患者)の割合がレムデシビル群の方がプラセボ群に比べ明らかに高かった。この偶然的アンバランスが, 回復までの日数においてACTT-1とSolidarity試験とで差があった理由の1つであった可能性がある。

## ◇結 論

レムデシビル, ヒドロキシクロロキン, ロピナビル, およびインターフェロンの治療レジメンはいずれも, 全死亡率, 人工呼吸器使用開始率, 入院期間の点で, COVID-19入院患者への効果はほとんど, あるいは全くないことが示された。