

(抜粋・要約)

◇背景

最近のデータから、COVID-19による合併症および死亡はウイルス量が高いことと関連している可能性が考えられる。そこで、ウイルス量を低減することにより臨床的ベネフィットが得られるという仮説を立てた。REGN-COV2は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(RBD)^Aを標的とする2種のヒトIgG1中和抗体のカクテルであり、ACE2^B受容体を介してウイルスがヒト細胞に侵入することを阻害する。

さらに、すべての患者について、既にSARS-CoV-2に対する抗体を有しているか否かスクリーニングし、試験登録時に血清抗体陽性であったか陰性であったかで層別して解析した。

◇方法

◇試験デザインと対象患者

COVID-19の非入院患者^Cを対象とした進行中の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第I/II/III相試験において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する2種の完全ヒト型モノクローナル中和抗体(カシリマブとイムデビマブ)を評価した^D。これらの抗体は、治療抵抗性変異ウイルスの出現リスクを下げるために混合カクテル(REGN-COV2)として用いた。すべての患者をプラセボ投与群、REGN-COV2を2.4 g投与する群(低用量群)、REGN-COV2を8.0 g投与する群(高用量群)のいずれかに1:1:1の割合で無作為に割り付けた。

すべての患者についてSARS-CoV-2抗体検査を行った^E。解析ではまず、血清抗体陰性であった患者サブグループ、すなわち3種の抗体(スパイクタンパク質のS1サブユニットに対するIgA抗体とIgG抗体、およびヌクレオカプシドタンパク質に対するIgG抗体)すべてについて検査で陰性であった患者について有効性を評価した。これらの抗体のいずれか1つでも陽性であった患者は、血清抗体陽性とした。

◇エンドポイント

SARS-CoV-2に対する内因性の免疫応答について(血清抗体陽性か、血清抗体陰性か)、ベースライン時に前向きに調査した。ウイルス学的主要エンドポイントは、ベースライン(Day-1)からDay-7までのウイルス量の時間荷重平均変化量(血清抗体陰性患者から採取した鼻咽頭ぬぐい液検体を定量的RT-PCRで測定)とした。他のウイルス学的エンドポイントとして、ベースラインから試験期間中のさまざまな時点までのウイルス量の変化を、また、事後のウイルス学的エンドポイントとして、ウイルス絶対量の変化も測定した。臨床的主要エンドポイントは、

^A receptor-binding domain

^B angiotensin-converting enzyme 2(アンジオテンシン変換酵素2)

^C 適格基準として、18歳以上、非入院、無作為化前72時間以内に検査でSARS-CoV-2陽性が確認されていること、無作為化前7日以内に症状が発現していたこととした。

^D 今回報告する中間解析は、本試験の第I/II相部分の最初の登録患者275人を対象とし、REGN-COV2の安全性と有効性を評価し、外来患者でのCOVID-19の病状経過について知見を得ることにより、今後の解析でのエンドポイントを精査することを目的としていた。

^E この検査結果は無作為化時点では得られなかったため、患者はベースラインの抗体保有状況とは無関係に無作為化を受けた。

Day-29までに少なくとも1回COVID-19関連で医療機関を受診した患者の割合とした。安全性は全患者について評価した。

安全性評価については、観察期間中に発現または悪化した有害事象(グレード3および4, 第I相のみ), 観察期間中に発現または悪化した重篤有害事象(第I/II相), および特に注目すべき有害事象^Fであるグレード2以上の過敏反応または注入関連反応(第I/II相)に関するデータを収集した。

◇結果

◇患者のベースライン特性

患者275人^Gが、高用量REGN-COV2投与群(90人), 低用量REGN-COV2投与群(92人), プラセボ群(93人)に無作為に割り付けられた。試験集団の年齢の中央値は44.0歳, 49%は男性, 13%は黒人またはアフリカ系アメリカ人, 56%はヒスパニックまたはラティーノであった。COVID-19症状発現から無作為化までの日数の中央値は3.0日であった。ベースライン時に, 123人(45%)は血清抗体陽性, 113人(41%)は血清抗体陰性, 39人(14%)は抗体保有状況が不明であった。

◇病状経過

ベースラインのウイルス量の中央値と平均値はそれぞれ, 血清抗体陰性患者で7.18 log₁₀ copies/mL, 6.60 log₁₀ copies/mL, 血清抗体陽性患者で3.49 log₁₀ copies/mL, 3.30 log₁₀ copies/mLであった。血清抗体陽性サブグループの患者は, 血清抗体陰性サブグループの患者に比べ, ウイルス量がかなり低くなっており, 医療機関を受診する割合も低かった。

◇ウイルス学的有効性

Day-1からDay-7までのウイルス量の時間荷重平均変化の最小二乗平均差(複合REGN-COV2群^Hvs.プラセボ群)は, ベースライン時に血清抗体陰性であった患者群では-0.56 log₁₀ copies/mL (95%CI^I[-1.02~-0.11])であり^J, 試験集団全体では-0.41 log₁₀ copies/mL (95%CI[-0.71~-0.10])であった^K。

◇臨床的有效性

試験集団全体では, プラセボ群の93人中6人(6%), 複合REGN-COV2群の182人中6人(3%)が医療機関を受診しており, ベースライン時に血清抗体陰性であった患者では, プラセボ群の15%, 複合REGN-COV2群の6%であった(プラセボ群に対する絶対差:-9%ポイント;95%CI[-29~11])。

◇安全性

過敏反応, 注入関連反応, その他の有害事象のあった患者の割合は, 複合REGN-COV2群とプラセボ群で同

^F adverse event of special interest

^G このうち269人が実際にREGN-COV2またはプラセボの投与を受けた。

^H 高用量 REGN-COV2 投与群+低用量 REGN-COV2 投与群

^I confidence interval (信頼区間)

^J 低用量REGN-COV2群で -0.52 log₁₀ copies/mL (95%CI[-1.04~0.00]), 高用量REGN-COV2群で -0.60 log₁₀ copies/mL (95%CI[-1.12~-0.08])

^K 低用量REGN-COV2群で -0.25 log₁₀ copies/mL (95%CI[-0.60~0.10]), 高用量REGN-COV2群で -0.56 log₁₀ copies/mL (95%CI[-0.91~-0.21])

等であった。

◇考 察

◇本研究の限界

今回の暫定的解析についての重要な限界は、抗体保有状況にもとづく解析は予め規定していたものの、第一種過誤 (type I error) を制御するための正式な仮説検証を実施しなかったことである。さらに、ベースラインのウイルス量にもとづく解析は事後解析として実施した。したがって、これらの結果は、進行中の本試験における次回の解析で厳密に検証すべきである。

◇結 論

今回の中間解析で、REGN-COV2抗体カクテルはウイルス量を減少させ、免疫応答がまだ開始されていない患者やベースライン時にウイルス量が高かった患者に大きな効果をもたらすことが示された。安全性アウトカムは、複合REGN-COV2抗体カクテル群とプラセボ群で同等であった。