

(抜粋・要約)

◇背景・目的

イベルメクチンは、臨床的ベネフィットが未だ不確実であるものの、ウイルス複製を抑制すると考えられていることから、いくつかの国で治療ガイドラインに取り入れられ、COVID-19の治療薬候補として広く処方されている。ウイルス複製はCOVID-19の早期過程で特に活発であると考えられることから、感染初期にイベルメクチンを投与すれば回復が促進されるという仮説にもとづき、本無作為化試験を実施した。

◇方法

◇試験デザインおよび被験者

コロンビア国カリ市の単一施設で実施された二重盲検無作為化臨床試験。被験者候補は、試験期間中にPCR検査または抗原検査でSARS-CoV-2陽性が確認されたCOVID-19有症状患者に関する州保健局の電子データベースから、単純無作為抽出法により特定・選択した。症状発現から7日以内の成人軽症^A患者計476人を2020年7月15日～11月30日に登録し、2020年12月21日まで追跡した^B。

◇無作為化およびインターベンション

適格患者を、イベルメクチン投与群(n=200)またはプラセボ群(n=200)に、1:1の割合で無作為に割り付け、それぞれ5日間、イベルメクチン^Cを300 µg/kg/日、またはプラセボが投与された。

◇評価項目

主要アウトカムは、21日間の追跡調査期間内において、症状消失までに要した日数^Dとした。副次アウトカムは、無作為化以降に臨床的増悪^E、発熱、死亡、ケアのエスカレーション^F等が生じた患者の割合およびその期間とした。非自発的な有害事象^G、治療中止に至った有害事象、および重篤有害事象を収集した。

^A 在宅または入院療養で、高流量鼻カニューラ酸素療法も人工呼吸器(侵襲的または非侵襲的)も使用していないことと定義

^B 無症状者、重症肺炎、登録前5日以内のイベルメクチンの使用、肝機能障害があるかまたは肝機能検査値が正常値の1.5倍を超えている患者は除外した。

^C 経口液剤(0.6%溶液)として服用。日本で販売されているイベルメクチンは、経口錠剤のみである。(参考情報)

^D 8 カテゴリー式順序尺度で、患者がスコア0を最初に報告した日と定義。内訳は、0=感染の臨床的エビデンスなし、1=入院しておらず活動制限なし、2=入院していないが、活動制限ありと在宅酸素療法必要のいずれかまたは両方、3=入院中だが酸素補充不要で治療継続の必要なし、4=入院中で酸素補充が必要、5=入院中で高流量鼻カニューラ酸素療法と非侵襲的人工呼吸のいずれかまたは両方が必要、6=入院中、ECMOと侵襲的人工呼吸のいずれかまたは両方が必要、7=死亡。

^E 8 カテゴリー式順序尺度でベースラインから2ポイント分悪化したことと定義

^F escalation of care: 一般病棟またはICUへの新規入院、または24時間を超える酸素補充を新規に要したこと

^G solicited adverse event。本試験では、追跡調査で被験者に電話するたび有害事象について尋ねた。

◇結果

◇被験者の特性

無作為化を受けた患者の中で一次解析集団の対象となった400人〔年齢中央値37歳〔IQR:29~48〕,女性58%〕のうち,398人(99.5%)が試験を完了した(イベルメクチン群 200人,プラセボ群198人)。両群の患者は,ベースライン時点で人口統計学的特性と疾患特性においてバランスが取れていた。

◇主要アウトカム

症状消失までの日数の中央値は,イベルメクチン群で10日〔IQR:9~13〕に対し,プラセボ群では12日〔IQR:9~13〕であった〔症状消失のハザード比1.07;95%信頼区間(CI)〔0.87~1.32〕;ログランク検定 $p=0.53$ 〕。Day-21までに症状が消失した患者は,イベルメクチン群で82%,プラセボ群で79%であった。

◇副次アウトカム

8カテゴリー式順序尺度で2ポイント以上の臨床的増悪が生じた患者はわずかで,2群間に有意な差はみられなかった〔イベルメクチン群2%,プラセボ群3.5%;絶対差-1.53(95%CI〔-4.75~1.69〕);OR 0.56(95%CI〔0.16~1.93〕)〕。

ケアのエスカレーションを要した患者の割合は,2群間で差がなく〔イベルメクチン群 2%,プラセボ群 5%;絶対差-3.05(95%CI〔-6.67~0.56〕);OR 0.38(95%CI〔0.12~1.24〕)〕,ケアのエスカレーションを要した期間も,イベルメクチン群とプラセボ群で有意な差はなかった〔差の中央値 7日〔IQR:-5.0~16.5〕〕。試験期間中に発熱した患者の割合は,2群間で有意な差がなく〔イベルメクチン群 vs プラセボ群の絶対差 -2.61(95%CI〔-8.31~3.09〕);OR 0.73(95%CI〔0.37~1.45〕)〕,発熱持続期間についても有意差はなかった〔イベルメクチン群 vs プラセボ群の絶対差-0.5日(95%CI〔-1.0~2.0〕)〕。

無作為化からDay-21までに,イベルメクチン群の計154人(77%),プラセボ群161人(81.3%)で有害事象が報告された。非自発的な有害事象で最も多かったのは頭痛で,イベルメクチン群104人(52%),プラセボ群111人(56%)で発現した。重篤有害事象で最も多かったのは多臓器不全で,4人に発現した(各群2人ずつ)。試験期間中に,プラセボ群の患者1人が死亡した。

◇考察

◇限界

本試験にはいくつか限界がある。当初主要アウトカムとしていた臨床的増悪の発生率が3%を下回り,検出力不足となったため,試験開始から6週間後に主要エンドポイントを症状消失に変更したこと,ウイルス学的評価を行わなかったこと,最初の65人の患者で用いられたプラセボは,イベルメクチンと味も匂いも異なっていたこと,副次アウトカムのうち2項目は8カテゴリー式順序尺度を用いており,初期段階では患者自身による報告にもとづいていたため,主観性が入り込む余地があったこと,イベルメクチンの血漿中濃度のデータが収集されなかったこと,被験者集団が比較的若年であり,高齢集団であれば結果が異なっていた可能性があること,などである。

◇結論

軽症の成人COVID-19患者を対象とした本二重盲検無作為化試験で,感染のエビデンスがあってから7日以内に開始したイベルメクチンの5日間投与は,プラセボに比べ,症状消失までの日数を有意に改善しなかった。本結果は,軽症COVID-19の治療でのイベルメクチンの使用を支持していない。臨床的に重要な他のアウトカム

に関するイベルメクチンの効果を評価するには、より大規模な試験が必要である。(EPIC^H試験,
ClinicalTrials.gov登録番号:NCT04405843)

^H Estudio Para Evaluar la Ivermectina en COVID-19