

(要旨)

#### ◇背景

Nirmatrelvirは経口投与用SARS-CoV-2メインプロテアーゼ(Mpro)阻害薬であり, *in vitro*で強力な汎ヒトコロナウイルス活性を有している。

#### ◇方法

重症化リスクが高く, ワクチン未接種の症候性COVID-19非入院成人患者を対象に第II/III相二重盲検無作為化比較試験を実施し, 参加者をnirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg (ritonavirは薬物動態学的増強因子<sup>A</sup>)またはプラセボを12時間ごとに5日間投与する群のいずれかに1:1で割り付けた。28日目までのCOVID-19関連の入院または全死因死亡, ウイルス量, および安全性を評価した。

#### ◇結果

合計2246人の患者を無作為化し, 1120人をnirmatrelvir + ritonavir投与群(nirmatrelvir群), 1126人をプラセボ群に割り付けた。症状発現から3日以内に治療を受けた患者(修正ITT<sup>B</sup>集団:最大の解析対象集団1361人のうちの774人で構成)を対象とした事前に規定した中間解析では, 28日目までのCOVID-19関連の入院または死亡の発生率は, nirmatrelvir群の方がプラセボ群より6.32パーセンテージポイント低かった[95%信頼区間(CI) [-9.04 ~ -3.59];  $p < 0.001$ ; 相対リスク減少89.1%]。すなわち, nirmatrelvir群でのイベント(入院または死亡)発生率は0.77%(3/389)で死亡例はなかったのに対し, プラセボ群では7.01%(27/385)で, 死亡は7例あった。修正ITT集団1379人を対象とした最終解析において有効性は維持され, イベント(入院または死亡)発生率のプラセボ群との差は-5.81パーセンテージポイントであった(95%CI [-7.78 ~ -3.84];  $p < 0.001$ ; 相対リスク減少88.9%)。死亡13例は, いずれもプラセボ群で発生した。治療開始から5日目のウイルス量は, nirmatrelvir群の方がプラセボ群よりも少なく, 症状発現から3日以内に治療を開始した場合の調整済み平均差は-0.868 log<sub>10</sub>コピー/mLであった。治療期間中の有害事象の発現率は, 両群で同程度であった(全有害事象:nirmatrelvir群22.6% vs プラセボ群23.9%; 重篤な有害事象:1.6% vs 6.6%; 実薬またはプラセボの投与中止に至った有害事象:2.1% vs 4.2%)。また, 味覚障害(5.6% vs 0.3%)および下痢(3.1% vs 1.6%)は, nirmatrelvir群の方がプラセボ群より高頻度に発現した。

#### ◇結論

Nirmatrelvir + ritonavir による症候性 COVID-19 の治療は, 重症化リスクをプラセボと比較して 89%低減し, 安全性に関して明らかな懸念はみられなかった(ClinicalTrials.gov 登録番号:NCT04960202)。

<sup>A</sup> pharmacokinetic enhancer または pharmacokinetic booster

<sup>B</sup> intention-to-treat