

対談『COVID-19におけるベクルリー®投与の適応とタイミングについて考える』

SARS-CoV-2による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する治療は、抗ウイルス薬のレムデシビル(ベクルリー®)の承認・適応の拡大やデキサメタゾン、バリシチニブの承認により、少しずつではあるが進展してきました。本記事ではレムデシビル投与の適応とタイミングについて臨床の第一線でCOVID-19診療にあたる迎氏と出雲氏にお話をいただきました。

対談『COVID-19におけるベクルリー®投与の適応とタイミングについて考える』



長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科
呼吸器内科学分野(第二内科)
教授 迎 寛 先生



日本赤十字社医療センター 呼吸器内科
部長 出雲 雄大 先生

迎 COVID-19では重症度に応じて薬物療法を選択されているかと思いますが、出雲先生の施設ではどのように薬物療法を選択されていますか。

出雲 軽症に関しては解熱剤と鎮咳薬による対症療法のみを行っています。呼吸不全のない中等症Iに関してはレムデシビルを単独投与、呼吸不全がある中等症IIや重症ではレムデシビルに加えて、ステロイドやバリシチニブまたは治験薬など治験薬を適宜併用しています。

迎 ステロイドの使用状況に関しては、日本呼吸器学会の基幹施設・連携施設に対して、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会が行ったアンケート結果¹がありますので、参考にさせていただければと思います。

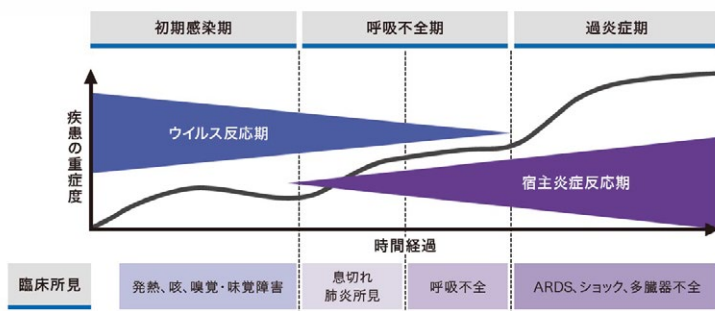
出雲先生は薬物療法以外で何か注意していることはありますか。

出雲 中等症II及び重症では、背側の浸潤影が強くなることがあるので、できるだけ腹臥位療法を行うようにしています。

迎 COVID-19はウイルス感染症ですので、最初にウイルスが増殖をして、その後、宿主の炎症反応が起こって重症化していくというのが一般的な経過だと思います(図1)²⁻⁴。先生はどのタイミングで抗ウイルス薬を投与するのがよいとお考えですか。

出雲 私は入院時に全例投与する方針にしています。COVID-19はウイルスによる肺炎ですので、抗ウイルス薬を使用するのが基本だと考えます。ところで、発症から日数が経過して入院してくる症例がありますよね。

図1 COVID-19の病期と臨床所見(文献2~4より作成)



先生はこのような症例でも抗ウイルス薬を投与されていますか。

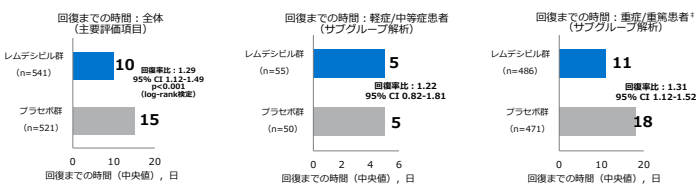
迎 難しい問題ですね。PCR検査でウイルス量が多く、まだ炎症反応も進行していない場合は抗ウイルス薬を投与するようにしています。

出雲 遅れて入院してくる場合はステロイドのみが投与されていることも多いのですが、ウイルス性肺炎ですので、抗ウイルス薬の投与は基本ですね。

図2 レムデシビルの臨床試験と組み入れ基準⁵⁻⁹

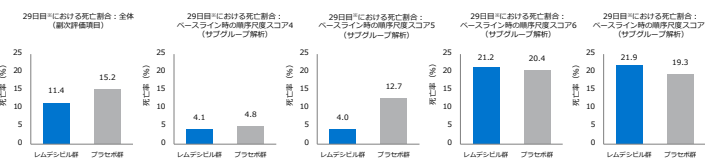


図3 全体及びベースライン時の重症度別の回復までの時間 (ACTT-1試験[国際共同第III相試験][ITT集団][主要評価項目])*⁷



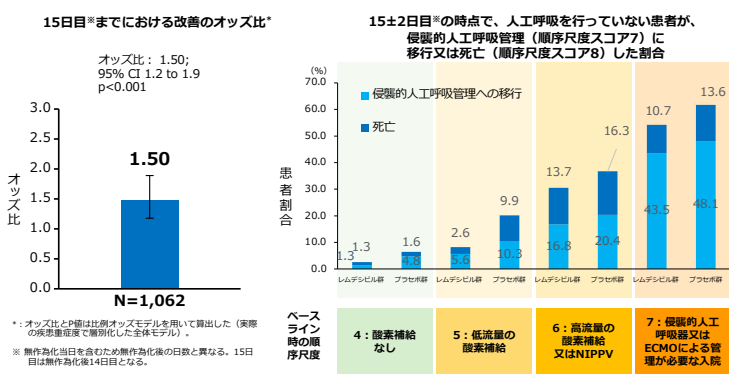
: 95%信頼区間 (CI) は多量比較に対して調整していない。†: 回復率はバイアード社は個別のlog-rank検定で算出した。実際の患者重症度で層別化した全体モデル)。回復率が1より大きい場合は、レムデシビルによるネットメリットを示している。: 継続的酸素吸入、酸素療法、室内SpO2 94%以下、解呼吸 (呼吸数>30回/分、又は呼吸量>50%)

図4 全体及びベースライン時の順序尺度スコア別の死亡率 (ACTT-1試験[国際共同第III相試験][ITT集団][副次評価項目])*⁷



: 最初の14日間における死亡率には組み入れ後14日間を生存しているすべての患者のデータが含まれ、14日間の最大経過時間であることを想定して15日目(打ち切り)とされている。試験期間を通じての死亡率は試験終了のみを含め使用し、組み入れ後28日間(生存)と経過期間を完了した患者のデータは打ち切りとした。: 無作為化当日を含むため無作為化後の日数と異なる。29日目の死亡率は68日目となる。

図5 15日目までにおける臨床状態の改善 (副次評価項目)・15±2日目時点におけるベースライン時の順序尺度スコア別の臨床状態 (ITT集団) (サブグループ解析)



: オッズ比と信頼区間は比例オッズモデルを用いて算出した (実際の患者重症度で層別化した全体モデル)。: 無作為化当日を含むため無作為化後の日数と異なる。15日目は無作為化後14日目となる。

迎 当院も先生と全く同じ考えで、最初から抗ウイルス薬をしっかり使っていくのが基本です。日本ではCOVID-19に対する抗ウイルス薬として唯一レムデシビルが承認されています。レムデシビルの臨床データの解釈に関しては重症度の分類の違いに注意する必要があります (図2)⁵⁻⁹。

主要な臨床試験であるACTT-1試験は、日本における中等症1の中でも入院にて継続的治療が必要な患者以上を対象としています。この試験において、レムデシビルは回復までの時間 (中央値) を5日間短縮しました (10日:レムデシビル群 vs 15日:プラセボ群 (回復率比 1.29、95% CI 1.12-1.49、p<0.001 [log-rank検定])) (図3)⁷。また、低流量酸素吸入を必要としている患者群において、試験期間を通じての死亡率は、レムデシビル群で4.0%、プラセボ群で12.7%でした (図4)⁷。

出雲 ACTT-1試験における臨床症状の改善についてはいかがでしょうか。

迎 レムデシビル群はプラセボ群と比較して臨床症状を50%改善することが示されています (OR: 1.50、95% CI 1.2-1.9; p<0.001 [比例オッズモデル])。また、侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理に移行、または死亡した患者は、ベースラインの順序尺度スコア4の患者ではベクルリー群で2.6%、プラセボ群で6.4%、ベースラインの順序尺度スコア5の患者ではベクルリー群で8.2%、プラセボ群で20.2%でした (図5)⁷。発症早期の患者で効果が認められていることから、やはりレムデシビルは早めに投与するのがよいと考えます。また、有害事象はレムデシビル群で57%、プラセボ群で63%に認められています。

出雲 初期の患者に対するレムデシビルの効果ということでは、SIMPLE-Moderateも参考になります。この試験は中等症の患者を対象にしており、レムデシビル5日間投与群と標準療法群との比較において、レムデシビルは有意に臨床的改善を示しました(OR: 1.65、95% CI 1.09-2.48; p=0.02 [比例オッズモデル]) (図6)⁸。有害事象はレムデシビル10日投与群、レムデシビル5日投与群、標準療法群でそれぞれ、59%、51%、47%に認められました。

迎 臨床所見の改善について、実臨床ではどのように確認しているのでしょうか。

出雲 COVID-19では発熱が多いこと、肺炎であることから、基本は解熱だと考えます。それから呼吸回数や酸素投与から判断した呼吸器症状の改善が挙げられます。画像所見に関しては、呼吸器症状が改善しても、あまり改善しないことも多いと思います。

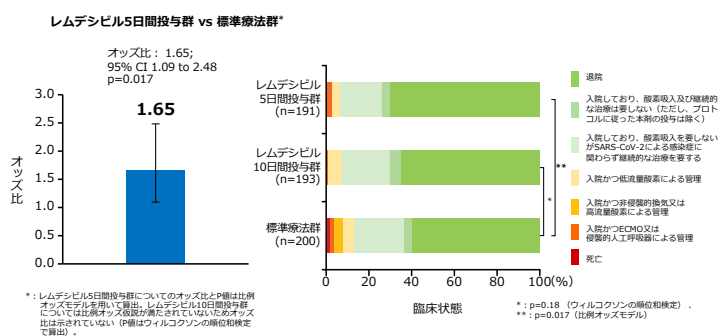
迎 私も呼吸器症状、特に低酸素血症が評価の最も重要なポイントだと思います。また、低酸素血症が改善されて、解熱しているような症例でも、画像所見は数か月間異常が続くこともあり、COVID-19における画像所見の評価は非常に難しいと感じています。

ところで、レムデシビル投与時はどのような点で効果を実感されますか。

出雲 現在はステロイドを使わずにレムデシビル単剤で治療している患者も多いのですが、速やかな解熱で効果を実感することが多いですね。抗ウイルス作用によって肺炎が改善された結果、解熱したのだと考えています。

迎 COVID-19の治療に関しては、まだ選択できる治療薬も少なく、承認されているレムデシビルをどのように使っていくかが重要になってくると思います。できるだけ発症早期にレムデシビルを使うことによって重症化を阻止することが大切なのではないかと思います。また、酸素投与が必要な肺炎症例ではレムデシビルとバリシチニブとの併用ができるようになりました。今後はこの併用療法も治療戦略の1つになると思われます。本日はありがとうございました。

図6 無作為化後10日目における臨床状態 (SIMPLE-Moderate[国際共同第III相試験][主要評価項目])⁸



試験概要・安全性の結果は[こちら](#)

References:

- 1) 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: COVID-19診療に関するアンケート調査結果報告書(2021年3月16日作成)
https://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/covid19/20210316_COVID-19_IT.pdf(2021年4月21日閲覧)
- 2) Cevik M, et al.: BMJ 2020; 371: m3862.
- 3) Cano EJ, et al.: CHEST 2021; 159(3):1019-1040.
- 4) Lippi G, et al.: Ann Transl Med 2020; 8(11): 693.
- 5) 令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究 新型コロナウイルス感染症 COVID-19診療の手引き 第4.2版.2021年2月19日発行
- 6) NIH COVID-19 Treatments Guidelines Last Updated: February 11, 2021.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> (2021年2月26日閲覧)
- 7) Beigel JH, et al.: N Engl J Med 2020; 383: 1813-26. 本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。
- 8) Spinner CD, et al.: JAMA 2020; 324(11): 1048-1057. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。
- 9) Goldman JD, et al.: N Engl J Med 2020; 383: 1827-37. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。