

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年4月11日

NEJM :

新型コロナ急性期治療の最終結論はまだ明らかにされていない

【松崎雑感】

ワンクールの治療薬価が10万円ほどのパクスロビドの話です。ワクチン接種前には、多くの人々の重症化を大きく防ぎましたが、ほとんどの人々が既感染あるいはワクチン接種済みの現在、この薬の意義がどこにあるかを検討したNEJMの論説です。結論から言うと、「以前のワクチン接種や感染状況に関係なく、主に高齢患者(特に ≥ 65 歳)、免疫不全の患者、およびCovid-19の重症化リスクを大幅に高める状態にある患者のCovid-19の治療に推奨することが合理的であるように思われます」という事です。

新型コロナ急性期治療の最終結論はまだ明らかにされていない

Gandhi RT, Hirsch M. **Treating Acute Covid-19 - Final Chapters Still Unwritten.** *N Engl J Med.* 2024;390(13):1234-1236.
doi:10.1056/NEJMe2402224

ニルマトレルビル-リトナビル(パクスロビド)は、高リスク患者におけるCovid-19のプロテアーゼ阻害の評価(EPIC-HR)試験の結果に基づいて、Covid-19の非入院患者の第一選択療法として使用され、この薬は入院または死亡のリスクを88%減少させることが示されました。EPIC-HR試験には、SARS-CoV-2ワクチンを接種しておらず、重症のCovid-19に進行するリスクが高い成人が登録されました。これらの結果から、ニルマトレルビル-リトナビルがワクチン接種を受けた人、または重症化の危険因子を持たない人に利益をもたらすかどうかという疑問が生じました。

NEJMの本号で結果が報告されている、メーカーが後援するEvaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in Standard-Risk Patients(EPIC-SR)試験は、これらの疑問に答えようとしていました。

参加者は、無作為化前の5日以内に症状が発症し、ワクチン接種が完了していて重症化の危険因子があるか、ワクチン未接種(または前年以内にCovid-19ワクチンを接種していなかった)で危険因子がなかった人を対象としました。

参加者はニルマトレルビル-リトナビルまたはプラセボを5日間投与されました。この試験には約1300人が登録され、57%がCovid-19のワクチン接種を受けており、50%が重症化の危険因子を有していました。

参加者の年齢の中央値は42歳で、65歳以上はわずか5%でした。肥満、喫煙、高血圧を除けば、重度のCovid-19の危険因子はまれでした。例えば、心臓や肺に疾患があったのは参加者の2%未満でした。この比較的 low リスク集団では、症状の持続的な緩和までの時間(主要エンドポイント)は、ニルマトレルビル-リトナビル群とプラセボ群(中央値、それぞれ12日および13日)で同程度でした。

Covid-19で入院した参加者や何らかの原因で死亡した参加者は、ニルマトレルビル-リトナビル群ではプラセボ群よりも少なかったが(654人中5人[0.8%]対634人中10人[1.6%])、その差は有意ではありませんでした。

注目すべきは、EPIC-HR試験(ワクチン未接種の危険因子を持つ成人を登録)のプラセボ群の参加者の6.3%が入院または死亡したことであり、EPIC-SR試験の参加者のCovid-19重症化リスクが大幅に低いことが浮き彫りになっています。

Covid-19の治療のためのニルマトレルビル-リトナビルに関するこれら2つの試験から、どのような結論を下すことができるでしょうか？ ワクチン未接種の高リスク者で観察された利益は、ワクチン接種済みでCovid-19の重症化リスクが低い人には見られなかったことは明らかです。

したがって、疾患の重症化リスクが高い人にのみニルマトレルビル-リトナビルを推奨するガイドラインが望ましいことを示しています。

重症のCovid-19の危険因子があるが、SARS-CoV-2ワクチンを接種した人の治療についてはどうでしょうか？いくつかの観察研究は、ワクチン接種者でもパクスロビド治療が有益であることを示唆しているが、これらの研究は、残存交絡の可能性があるため、決定的なものとは言えません。

EPIC-SR試験では、有益性を示すエビデンスは示されなかったが、Covid-19で入院した患者のほとんどを占める、重症化リスクが最も高い人(高齢者、免疫不全の人、重篤な併存疾患(心臓や肺疾患など)のある人)のごく一部しか登録されませんでした。多くの医療的介入と同様に、ニルマトレルビル-リトナビルの有益性には差があり、重症化リスクが最も高い患者が最大の利益を得る可能性が最も高いと言えます。

したがって、ニルマトレルビル-リトナビルは、以前のワクチン接種や感染状況に関係なく、主に高齢患者(特に ≥ 65 歳)、免疫不全の患者、およびCovid-19の重症化リスクを大幅に高める状態にある患者のCovid-19の治療に推奨することが合理的であるように思われます。

EPIC-SR試験は、EPIC-HR試験と同様に、症状およびウイルスのリバウンドがニルマトレルビル-リトナビルの使用と有意な関連がないことを示しました。別な調査では、関連性が示唆されているものもありますが、そのような研究すべてに共通しているのは、リバウンドがあったとしても、一般的に短く軽度であるということです。

したがって、リバウンドに関する懸念は、恩恵を受ける可能性のある患者にニルマトレルビル-リトナビルを差し控える理由にはなりません。急性Covid-19に対する異なる治療期間の試験と、リバウンドした患者を対象とした第2のコースの試験が進行中です(ClinicalTrials.gov 数、NCT05567952、NCT05438602)。

EPIC-SR試験の結果は、Covid-19治療の追加研究の必要性を示しています。ニルマトレルビルとリトナビルは特定の薬剤と相互作用するため(これらの薬剤を服用している患者ではベネフィットとリスクの比率が低下する)、薬物相互作用の少ない治療法の開発は依然として最優先事項です。

Covid-19の重症化はほとんどの感染者ではまれであるため、薬が入院リスクに及ぼす影響を評価する研究はかなり大規模でなければなりません。

したがって、今後の臨床トライアルでは、インフルエンザ治療の試験で頻繁に使用されるエンドポイントである症状の緩和に焦点を当てる必要があります。EPIC-SR試験では、ニルマトレルビル-リトナビルは症状緩和を早めなかったが、米国以外の国で承認または認可された抗ウイルス薬(リトナビルで増強されたシムノトレルビル、エンシトレルビル、ミンドウデシビル)は臨床的利益を示していることが報告されています。

EPIC-SR試験と他の薬剤の使用を支持する研究との間の異なる結果は、タイミングの違いに関連している可能性があります(例えば、症状発症後72時間以内に治療効果が認められた研究)、参加者の特徴、症状の改善の評価方法、SARS-CoV-2変異株(ただし、ウイルス酵素を標的とするニルマトレルビル-リトナビルなどの低分子薬は、これまでに検出されたすべての変異株に対して活性があると予想されます)、または薬剤の抗ウイルス効力の差にあると思われる。

今後は、結果の比較を容易にするために、より標準化された試験デザイン、選択基準、およびエンドポイントを採用する必要があります。

さらに、SARS-CoV-2の広範な感染とワクチン接種による集団免疫が広範に広がっていることを考えると、誰が最もリスクが高いのかをより深く理解し、特定の患者にCovid-19の重症化を発症する可能性を予測するためのより良いツールが必要です。

米国疾病管理予防センター(CDC)は、リスクをもたらすさまざまな疾患をリストアップしていますが、病気が進行する可能性が最も高い患者に治療を集中させるためには、重症化因子を層化したアプローチを採用する必要があります。

重度の免疫不全の人は、Covid-19の重症化リスクが最も高い集団です。このような患者を治療する最善の方法を理解するために、単剤療法と比較して異なる治療期間や併用療法を評価する試験が必要です。

最後に、急性感染症の治療がロングコロナ発症を予防するかどうかを判断するために、試験の参加者の長期的な追跡調査を行う必要があります。

これまでSARS-CoV-2の治療法については驚くほど多くのことが明らかになりましたが、新型コロナの治療に関する最終章はまだ書かれていません。