

COVID-19 Hot Topics ～治療薬まとめ～

練馬光が丘病院

総合救急診療科 集中治療部門

稲田 崇志 / 片岡 惇



但し書き①

ここにある情報は
2020/06/29時点のものです

但し書き②

COVID-19に対する抗凝固療法は 割愛します

Journal Club

Hot Topics of Covid-19

凝固異常／血栓症

2020年6月2日

JSEPTIC
Journal Club

練馬光が丘病院
総合救急診療科 集中治療部門
木庭 茂／片岡 惇

NH ER ICU GIM
PROUD OF GENERALIST

目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

一般名	商品名	従来の適応症	特徴
レムデシビル	ベクルリー [®]	エボラ	RNA合成酵素阻害
ファビピラビル	アビガン [®]	インフルエンザ	RNA合成酵素阻害
ロピナビル・リトナビル	カレトラ [®]	HIV	プロテアーゼ阻害
イベルメクチン	ストロメクトール [®]	疥癬	駆虫剤
カモスタット	カモスタット メシル酸塩 [®]	慢性膵炎	蛋白合成阻害
ナファモスタット	ナファモスタット酸 メシル [®]	急性膵炎	蛋白合成阻害
トシリズマブ	アクテムラ [®]	関節リウマチ	抗IL-6受容体抗体
サリルマブ	ケブザラ [®]	関節リウマチ	抗IL-6受容体抗体
アナキンラ	キネレット [®]	関節リウマチ	抗IL-1受容体抗体
ヒドロキシクロロキン	プラケニル [®]	SLE	免疫調整剤
IFNβ-1b	ベタフェロン [®]	多発性硬化症	蛋白合成阻害, RNA切断
ステロイド	プレドニン [®]		副腎皮質ホルモン
シクレソニド	オルベスコ [®]	気管支喘息	吸入ステロイド
回復期血漿輸血		ポリオ	免疫反応強化

一般名	商品名	従来の適応症	特徴
レムデシビル	ウイルス合成過程の阻害		RNA合成酵素阻害
ファビピラビル			RNA合成酵素阻害
ロピナビル・リトナビル			プロテアーゼ阻害
イベルメクチン			駆虫剤
カモスタット			蛋白合成阻害
ナファモスタット			蛋白合成阻害
トシリズマブ	免疫調整作用		抗IL-6受容体抗体
サリルマブ			抗IL-6受容体抗体
アナキンラ			抗IL-1受容体抗体
ヒドロキシクロロキン			免疫調整剤
IFNβ-1b			蛋白合成阻害, RNA切断
ステロイド			副腎皮質ホルモン
シクレソニド			吸入ステロイド
回復期血漿輸血			免疫反応強化

目次

1. 治療一覧

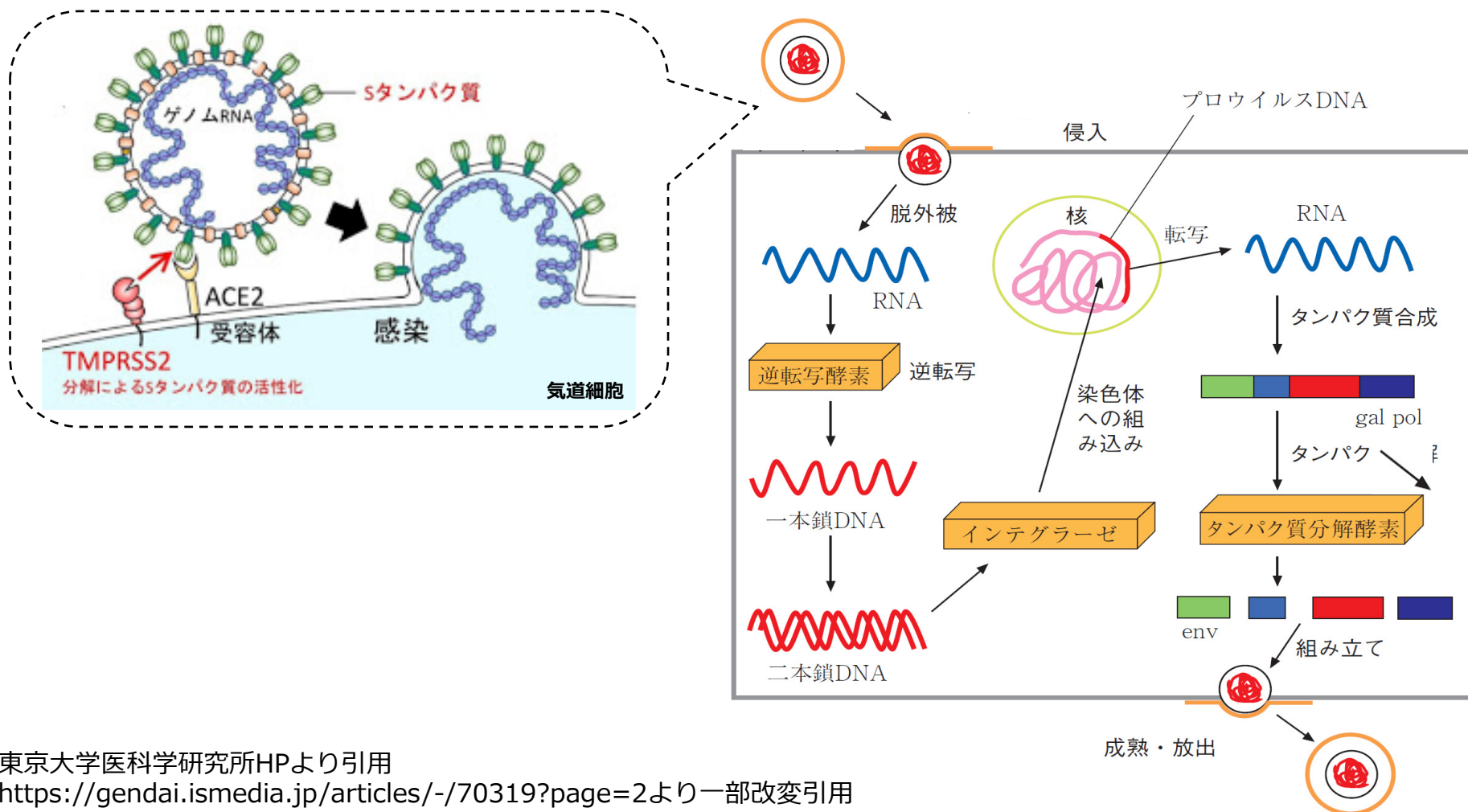
2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

ウイルスの合成過程



目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬

2. プロテアーゼ阻害薬

3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体

2. 抗IL-1受容体抗体

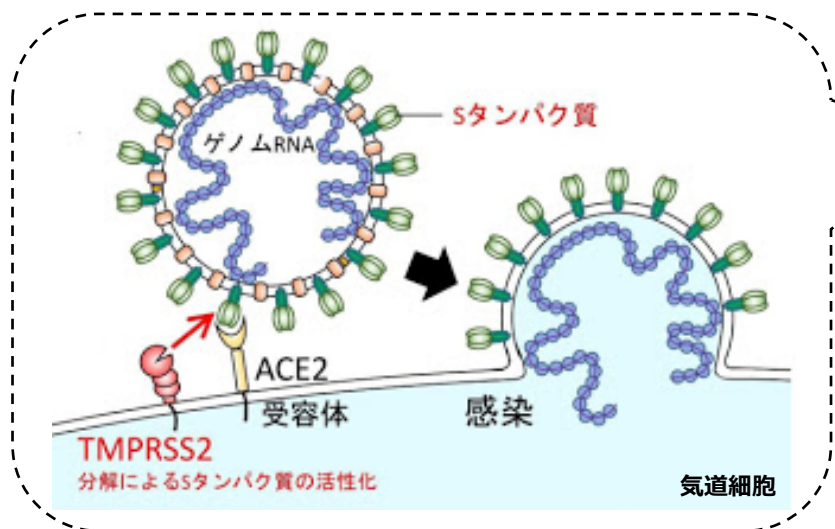
3. インターフェロン

4. 免疫調整剤

5. 副腎皮質ホルモン

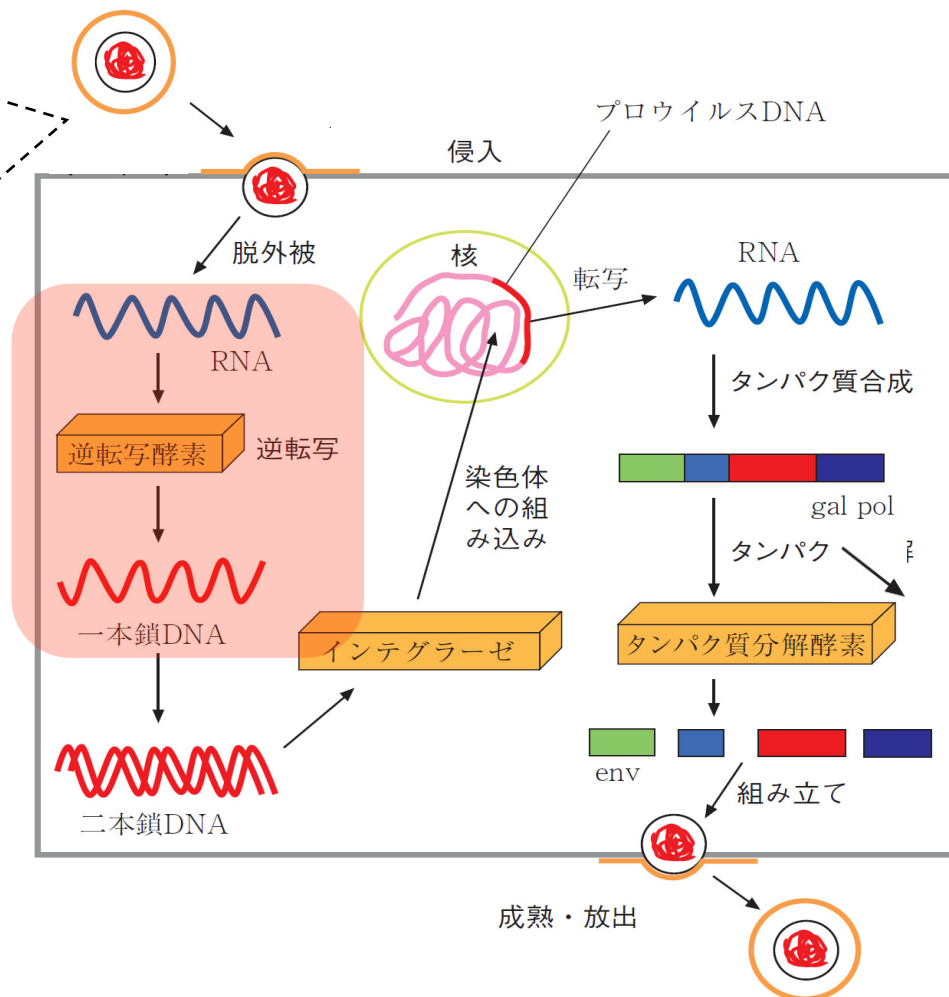
6. 回復期血漿療法

RNA合成酵素阻害薬



RNA合成阻害

Remdesivir
Favipiravir



Remdesivir

商品名	ベクルリー
特徴	唯一COVID-19に適応症あり（6/29時点）
従来に適応	エボラ出血熱
薬理作用	RNA合成酵素阻害作用にてウイルス増殖を抑制
用法用量	成人, 体重 $\geq 40\text{kg}$ 初日100mg/d iv, 2日目以降200mg/d iv (最大10日間)
副作用	肝機能障害, 下痢, 皮疹, 腎機能障害



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report

『COVID-19におけるレムデシビルの治療効果』

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

『COVID-19におけるレムデシビルの投与期間 』

(5日 vs.10日間)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report

『COVID-19におけるレムデシビルの治療効果』

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

『COVID-19におけるレムデシビルの投与期間』

(5日 vs.10日間)

多施設 二重盲検 無作為化 10か国60施設

P 成人COVID-19入院患者*¹

I Remdesivir投与*²

C Placebo投与

O 臨床改善*⁴までの期間

*¹ : 以下のいずれかがあること

胸部X線で陰影, SpO₂ ≤ 94%(室内気), 酸素需要/IPPV/ECMO

*² : 1日目に200mg, 2日目以降100mg/d (最大9日間)

*³ : 状態を8つのカテゴリーに分類し, ①～③を臨床改善とした

①外来+活動制限なし

②外来+活動制限あり

③入院+酸素需要なし+継続加療不要

④入院+酸素需要なし+継続加療必要

⑤入院+酸素需要あり

⑥入院+NIPPV or HFNC必要

⑦入院+IPPV or ECMO必要

⑧死亡

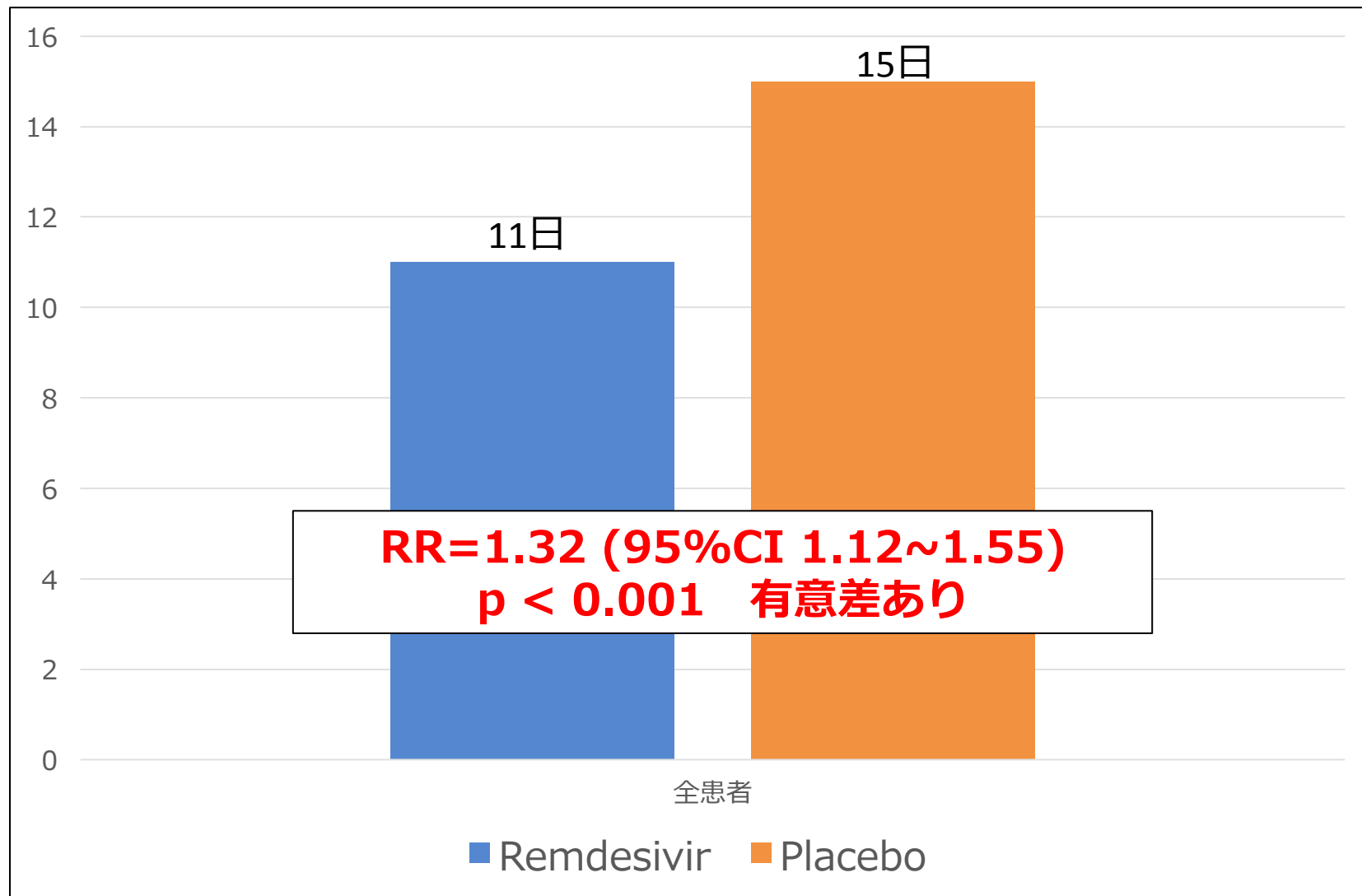
患者背景

	レムデシビル (N=541)	プラセボ (N=522)
年齢	58.6 ± 14.6	59.2 ± 15.4
白人	279 (51.6%)	286 (54.8%)
アジア人	77 (14.2%)	57(10.9%)
発症からの期間	9 (6-12)	9 (7-13)
高血圧	231 (49.3%)	229 (49.9%)
肥満	177 (37.7%)	165 (36.2%)
糖尿病	144 (30.6%)	131 (28.7%)

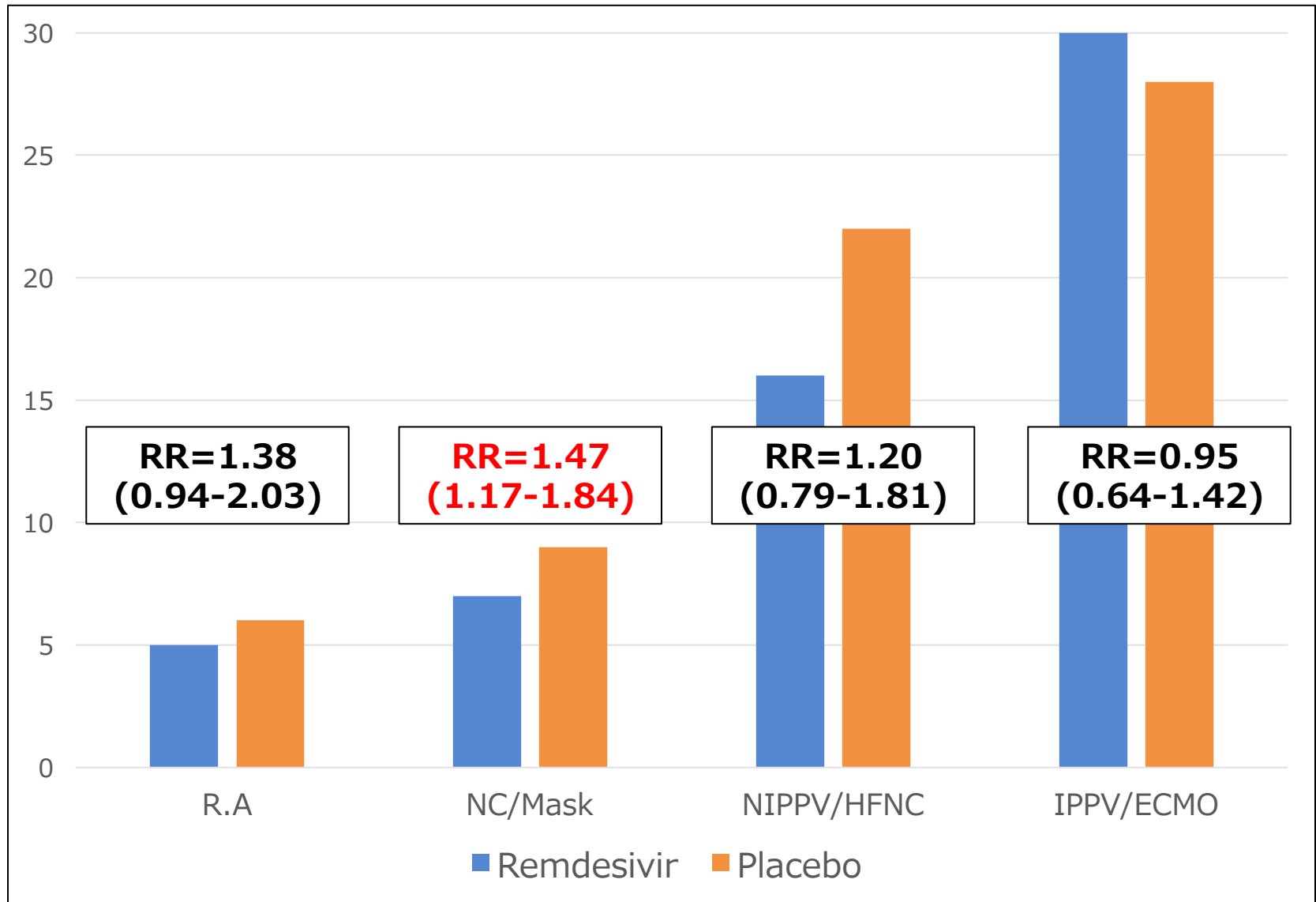
患者背景

カテゴリ	レムデシビル (N=541)	プラセボ (N=522)
R.A	67 (12.4%)	60 (11.5%)
NC/Mask	222 (41.0%)	199 (38.1%)
NIPPV/HFNC	98 (18.1%)	99 (19.0%)
IPPV/ECMO	125 (23.1%)	147 (28.2%)

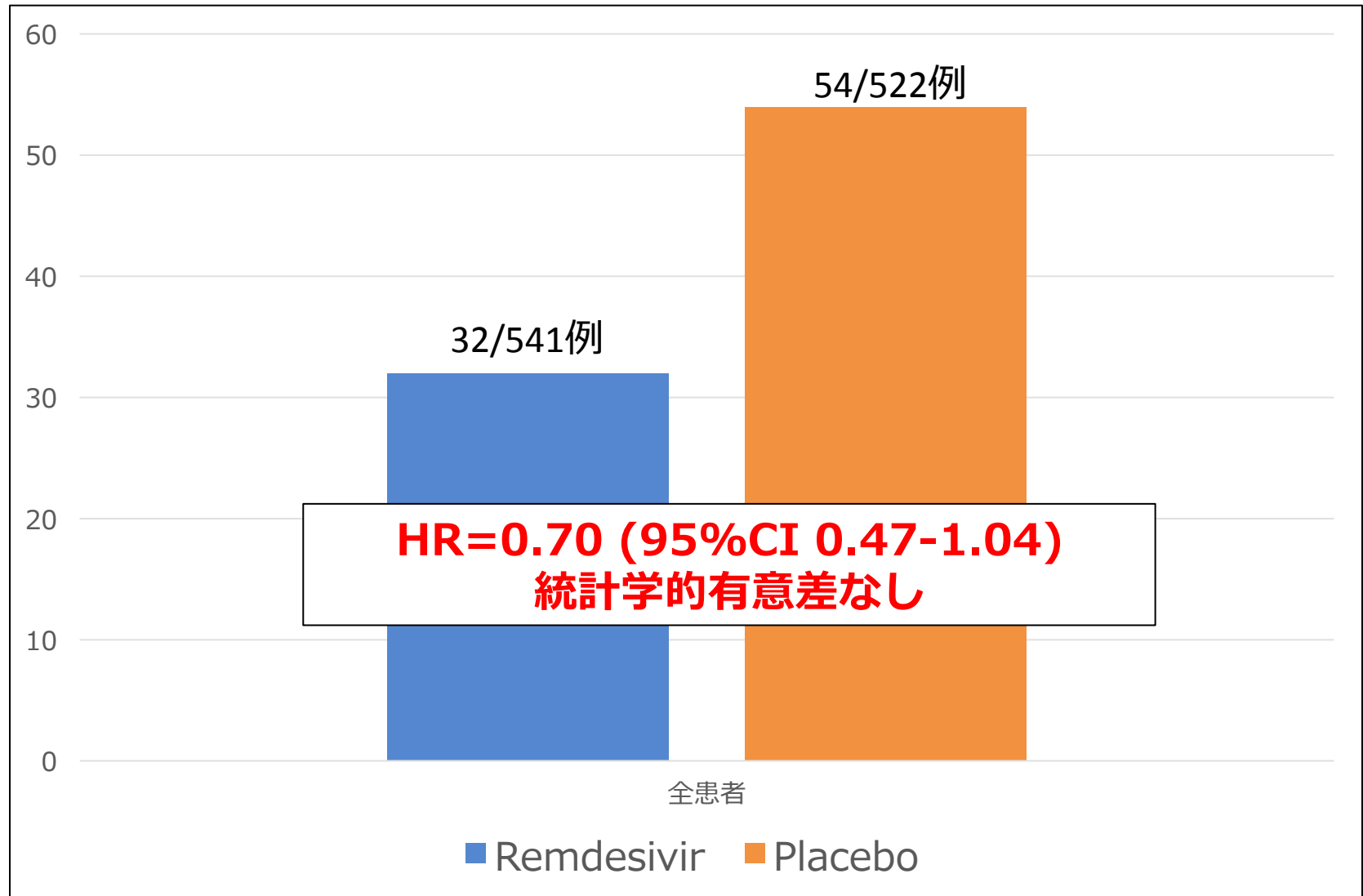
臨床改善までの期間 全患者



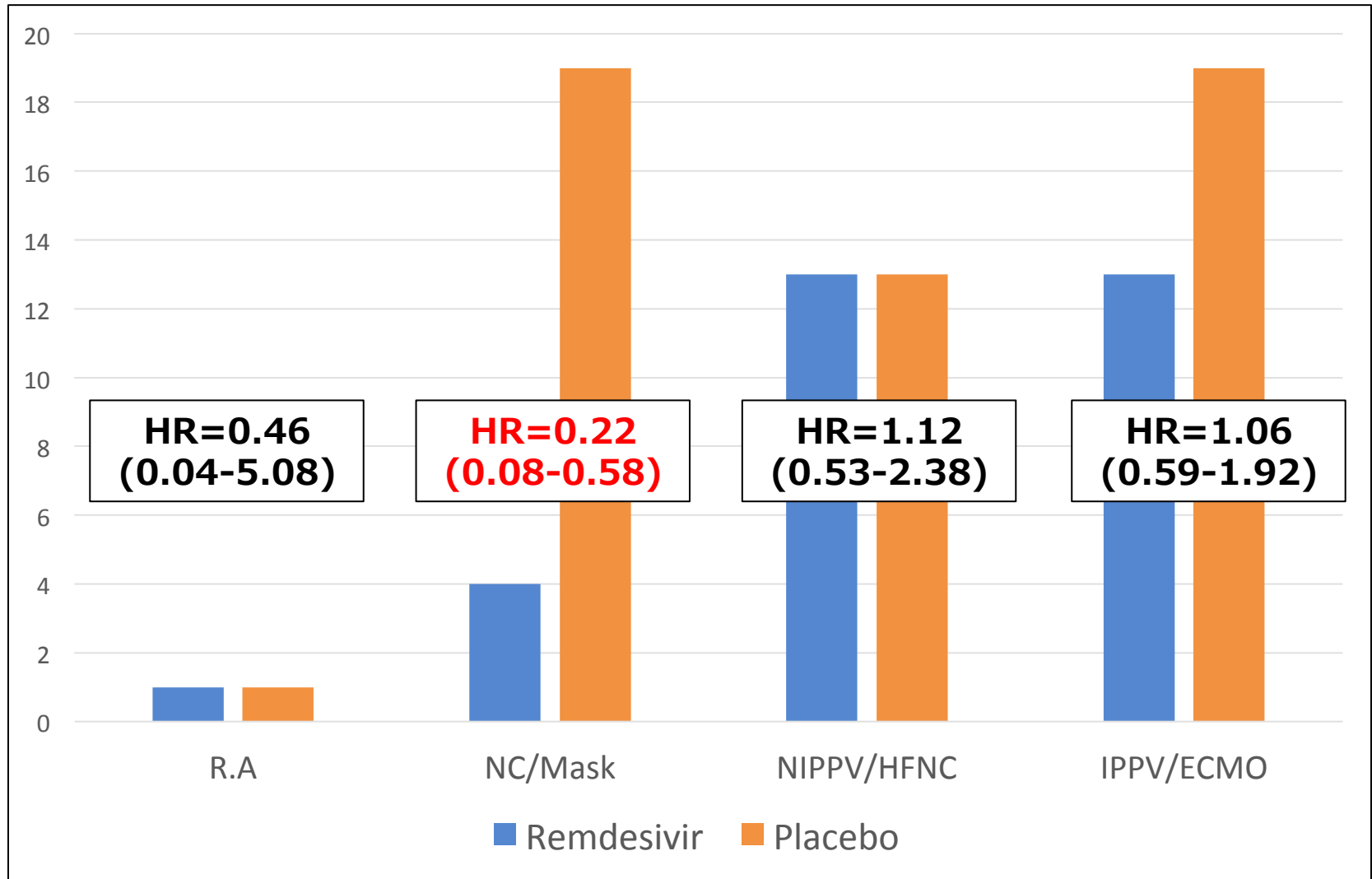
臨床改善までの期間 カテゴリ別



死亡数（14日目時点） 全患者



死亡数（14日目時点） カテゴリ別



批判的吟味

- アウトカムが入院加療継続必要の有無であり、効果が示されているのは酸素投与の患者のみに関わらず、酸素投与についてのプロトコルもないので、主治医の裁量による主観的なもの
- ランダム化時にプラセボ群でIPPV/ECMOがやや多い
- 試験開始後にプライマリアウトカムが変更
変更前：8つのカテゴリスケールの比較
変更後：29日目までの回復時間の比較
- 死亡率改善効果や、そもそも途中結果の報告で長期アウトカムは不明である

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report

『COVID-19におけるレムデシビルの治療効果』

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

『COVID-19におけるレムデシビルの投与期間 』

(5日間 vs.10日間)

多施設 非盲検 無作為化 8か国55施設

P 成人COVID-19入院患者

I Remdesivir投与 5日間*¹

C Remdesivir投与 10日間*²

O 14日目時点の臨床症状*³

*1 : 1日目に200mg, 2~5日目100mg/d

*2 : 1日目に200mg, 2~10日目100mg/d

*3 : 状態を7つのカテゴリーに分類

①死亡

②入院+IPPV or ECMO

③入院+NIPPV or HFNC

④入院+低流量酸素

⑤入院+酸素需要なし+継続加療必要

⑥入院+酸素需要なし+継続加療不要

⑦外来

Criteria	
Inclusion	• 18歳以上 • ランダム化4日前までにPCR検査でSARS-CoV-2が陽性 • 発熱 (腋窩温$\geq 36.6^{\circ}\text{C}$, 口腔温$\geq 37.2^{\circ}\text{C}$, 直腸温$\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) • 酸素飽和度$\leq 94\%$ • 画像検査で肺陰影
Exclusion	• COVID-19に関する他の治験に参加中でない • COVID-19効果を示す可能性のある薬剤を24時間以内に使用していない • 多臓器不全がない • 人工呼吸器, ECMOを必要としない • ALT, ASTが基準値上限の5倍以上 • CCr $< 50\text{ml/min}$ • 妊婦, 授乳中

患者背景

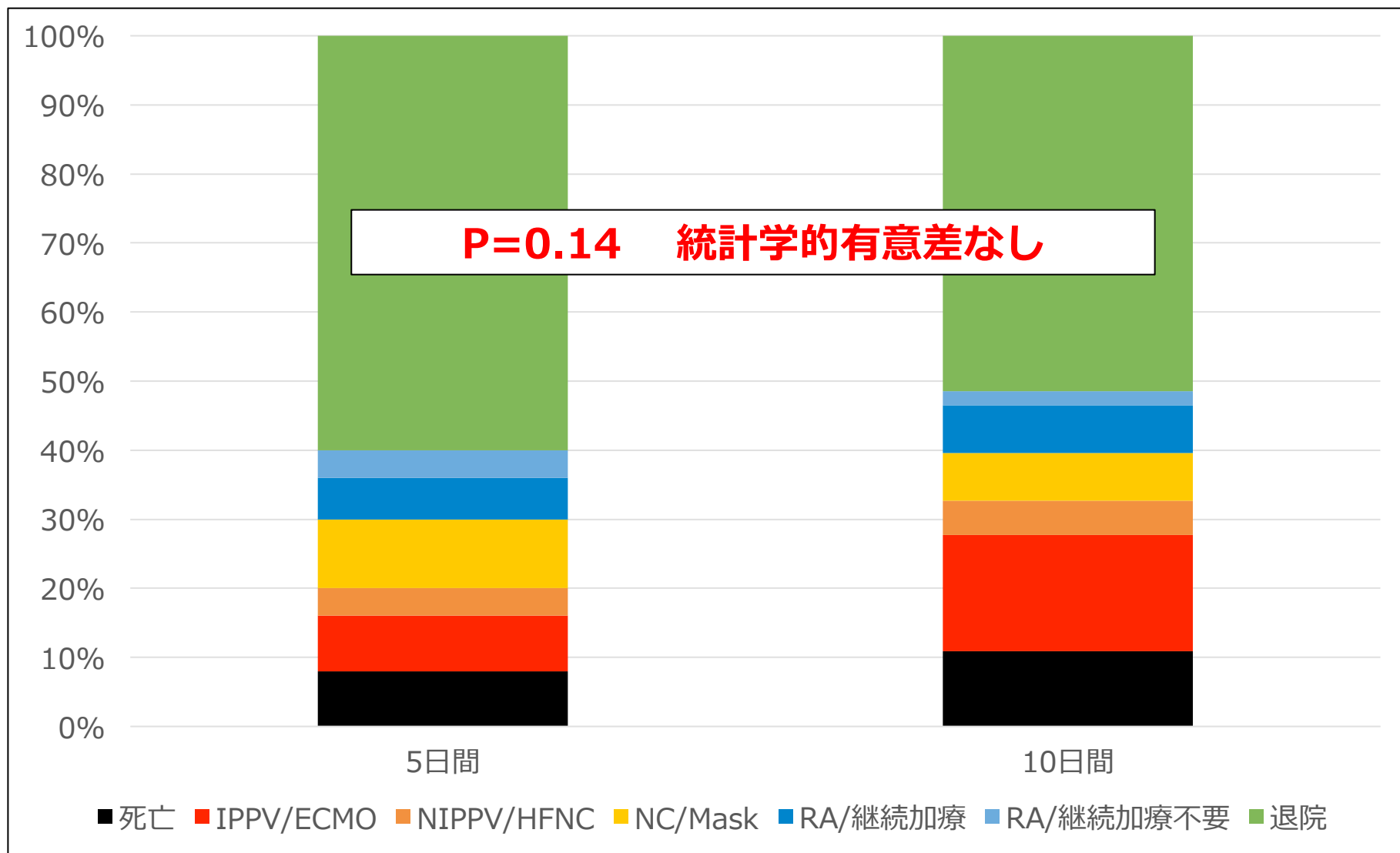
	5日間 (N=200)	10日間 (N=197)
年齢	61 (50-69)	62 (50-71)
アジア人	20 (10%)	25 (13%)
発症から薬剤 投与までの期間	8 (5-11)	9 (6-12)
糖尿病	47 (24%)	43 (22%)
高血圧	100 (50%)	98 (50%)
喘息	27 (14%)	22 (11%)

患者背景

カテゴリ	5日間 (N=200)	10日間 (N=197)
R.A	34 (17%)	21 (11%)
NC/Mask	113 (56%)	107 (54%)
NIPPV/HFNC	49 (24%)	60 (30%)
IPPV/ECMO	4 (2%)	9 (5%)

10日間グループの方が臨床状態は5日間よりも不良 ($p=0.02$)

14日目の臨床症状



批判的吟味

- 非盲検化
- 侵襲的換気, 人工心肺, 多臓器不全患者は除外
- 登録後開始後にInclusion criteriaの変更
適格年齢の引き下げ (18→12歳)
腋窩温は基準より削除
- 登録開始後にPrimary endpointの変更
変更前 : 14日目の体温の正常化
変更後 : 14日目の臨床状態の評価
- 10日間群でベースラインの臨床状態が不良

進行中の研究

Study Design

Go to

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 6000 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of **Remdesivir (GS-5734™)** in Participants With Severe **COVID-19**

Actual Study Start Date ⓘ : March 6, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : June 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : June 2020

**N=6000 非盲検対照多施設RCT
(Remdesivir, Standard care)**

Study Design

Go to

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 1032 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Double (Participant, Investigator)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of **COVID-19** in Hospitalized Adults (ACTT-II)

Actual Study Start Date ⓘ : May 8, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : August 1, 2023

Estimated Study Completion Date ⓘ : August 1, 2023

**N=1032 二重盲検対照多施設RCT
(Remdesivir, Baricitinib, Placebo)**

Remdesivir まとめ

- 中等症の患者において臨床症状改善までの期間は短縮されるかもしれない
- 死亡率については現時点では有意差はでていないが、より大規模なデザインであれば低下する可能性も
- 中等症では、投与期間は 5日間 vs. 10日間では差がなかった
- 現状RCTで効果が認められた唯一の抗ウイルス剤であるが、最終的な結論は現在進行中の大規模研究の結果を待つ必要がある



COVID-19 Treatment Guidelines

Remdesivir

Recommendations for Hospitalized Patients with Severe COVID-19:

- The Panel recommends the investigational antiviral agent **remdesivir** for treatment of COVID-19 in hospitalized patients with $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ on ambient air (at sea level) or those who require supplemental oxygen (**A1**).
- The Panel recommends **remdesivir** for treatment of COVID-19 in patients who are on mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (**B1**).

Recommendation for Duration of Therapy in Patients with Severe COVID-19 Who Are Not Intubated:

- The Panel recommends that hospitalized patients with severe COVID-19 who are not intubated receive 5 days of **remdesivir** (**A1**).

SpO₂ ≤ 94% or 酸素投与が必要な患者で使用を推奨 (A1)
MV or ECMOが必要な患者で使用を推奨 (B1)
挿管されていない患者では5日間投与を推奨 (A1)

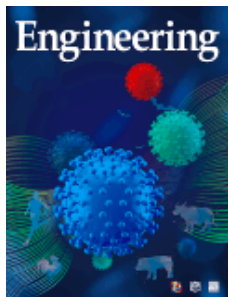
Remdesivir（実際の使用）

用法用量	成人, 体重 $\geq 40\text{kg}$ 初回200mg iv, 2日目以降100mg iv q24hr 最大10日間 生理食塩水に添加し, 30~120分かけて投与	
副作用	肝機能異常, 下痢, 皮疹, 腎機能障害	
適格基準	入院中, PCR検査においてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度 $\leq 94\%$, 酸素需要またはNEWSスコア ≥ 4	
除外基準	多臓器不全の症状を呈する患者 継続的に昇圧剤が必要な患者 妊婦	ALTが基準値上限の5倍以上 CCr $< 30\text{ml/min}$ または透析患者

Favipiravir

商品名	アビガン
従来の変応	インフルエンザ
薬理作用	RNA合成酵素阻害
副作用	尿酸増加, 下痢, 好中球減少, 肝機能障害 胎児の催奇形性, 初期胚の死産, 流産など





Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study

『COVID-19におけるファビピラビルの治療効果』

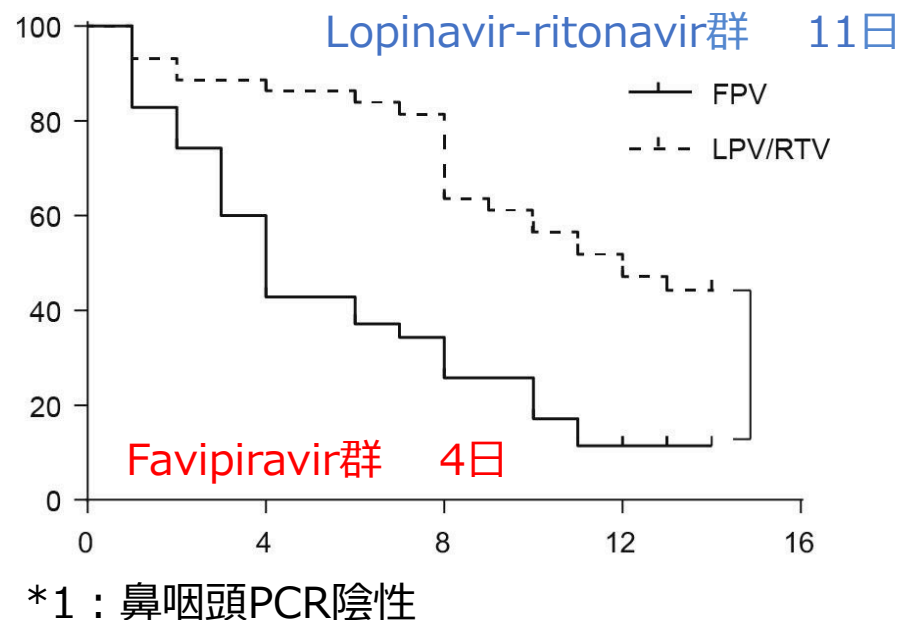
中国単施設 比較対照試験

P 軽症 成人COVID-19患者

I Favipiravir投与 (35名)
(2020/1/30-2/14)

C Lopinavir-ritonavir投与
(45名)
(2020/1/24-1/30)

O ウイルス消失*1までの期間



批判的吟味

- 比較対照試験
- 非盲検化
- 非ランダム化
- 重症例は除外
($RR \geq 30/\text{min}$, $SPO_2 \leq 93\%$, ICU入室)
- エビデンスレベルは非常に低い

進行中の研究

Study Design

Go to 

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 256 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Intervention Model Description: This is a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled (1:1) clinical study to explore the efficacy and safety of Favipiravir

Masking: Double (Participant, Investigator)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of **Favipiravir** in the Treatment of Adult Patients With **COVID-19**-Moderate Type

Estimated Study Start Date ⓘ : June 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : August 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : September 2020

N=256 二重盲検プラセボ対照多施設RCT

Study Design

Go to 

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

Actual Enrollment ⓘ : 330 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Sequential Assignment

Intervention Model Description: This is an adaptive, multicenter, open-label, randomized clinical study of Favipiravir versus standard of care (SOC) in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia.

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: An Adaptive, Multicenter, Randomized, Open-label, Comparative Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of **Favipiravir** in Hospitalized Patients With **COVID-19**

Actual Study Start Date ⓘ : April 23, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : July 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : July 2020

N=330 非盲検多施設RCT

Favipiravir まとめ

- エビデンスレベルの高い報告はない
- 現時点で実臨床への応用は困難
- 多施設RCTが進行中

目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬

2. プロテアーゼ阻害薬

3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体

2. 抗IL-1受容体抗体

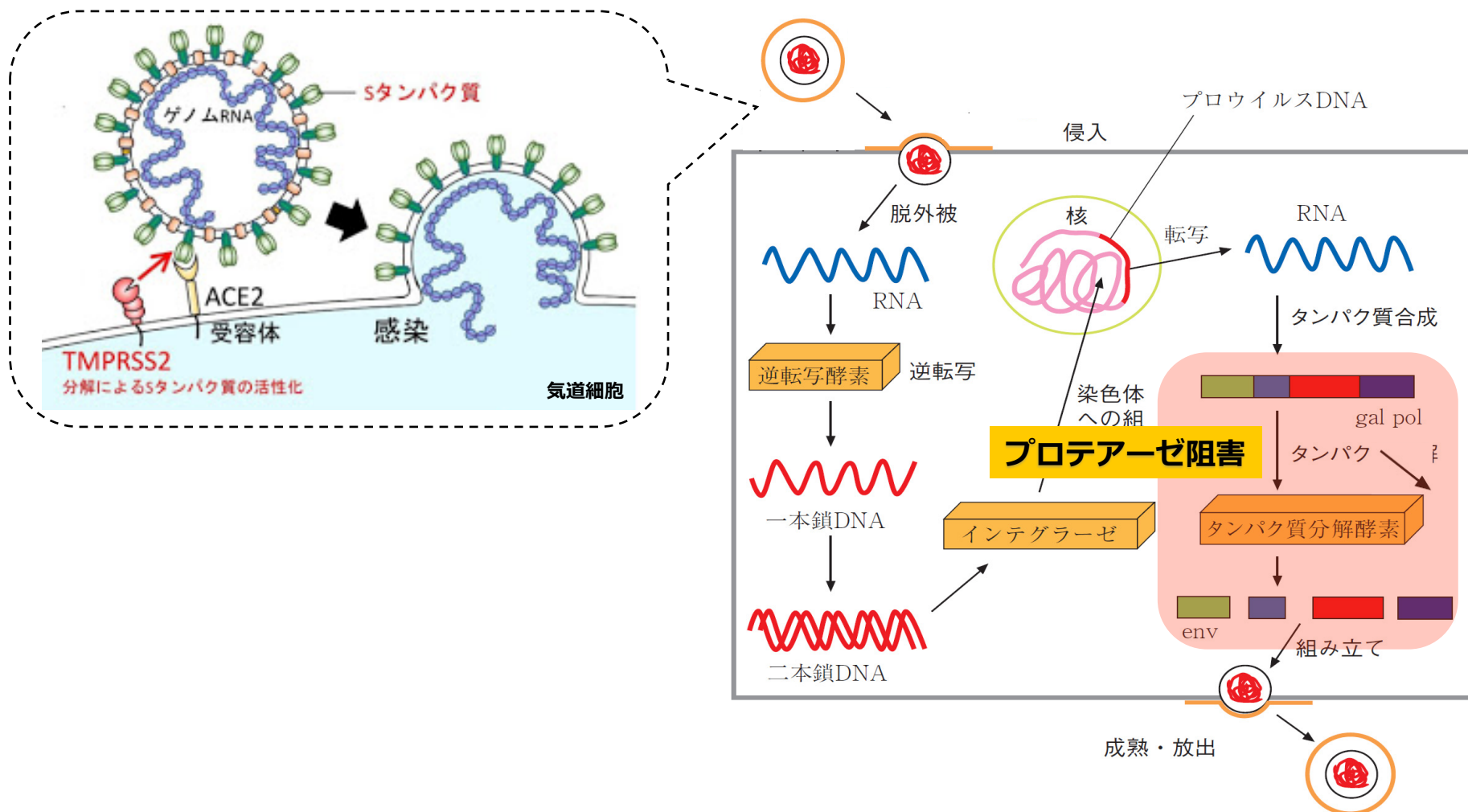
3. インターフェロン

4. 免疫調整剤

5. 副腎皮質ホルモン

6. 回復期血漿療法

プロテアーゼ阻害薬



Lopinavir-Ritonavir

商品名	カレトラ
従来 of 適応	HIV
薬理作用	プロテアーゼ阻害
副作用	下痢, 嘔気, 肝障害など



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 7, 2020

VOL. 382 NO. 19

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized
with Severe Covid-19

重症COVID-19における
ロピナビル-リトナビルの治療効果

中国 単施設 非盲検 無作為化

P 成人COVID-19入院患者

I Ropinavir-ritonavir投与群*¹

C Control群*²

O 臨床改善までの期間*³

*¹ : Ropinavir400mg, ritonavir200mg 1日2回 14日間

*² : 必要に応じて酸素投与, NIPPV, IPPV, 抗菌薬, 昇圧剤, ECMO併用

*³ : 状態を7つのカテゴリーに分類し, ランダム化から2ポイントの改善

①外来+活動制限なし

②外来+活動制限あり

③入院+酸素需要なし+継続加療不要

④入院+酸素需要あり

⑤入院+NIPPV or HFNC必要

⑥入院+IPPV or ECMO必要

⑦死亡

Criteria	
Inclusion	• 18歳以上 • PCR検査でSARS-CoV-2が陽性 • P/F$\leq$300 • 画像検査で肺炎像
Exclusion	• ALT, ASTが基準値上限の5倍以上 • 妊婦, 授乳中 • 薬剤への過敏症

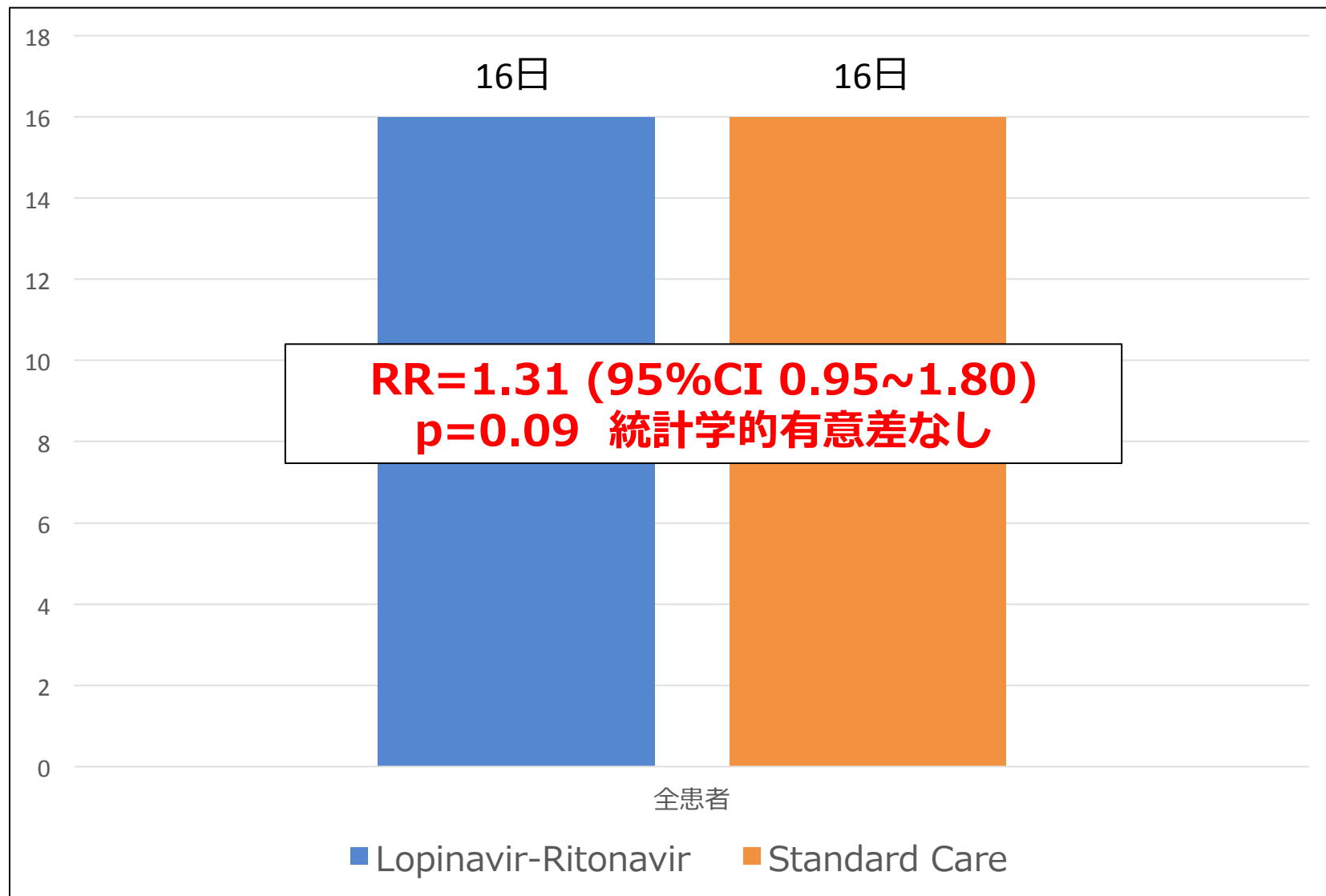
患者背景

	Lopinavir-Ritonavir (N=99)	Standard Care (N=100)
年齢	58.0 (50-68)	58.0 (48-68)
男性	61 (61.6%)	59 (59%)
発症から 薬剤投与まで	13 (11-16)	13 (11-17)
糖尿病	23 (11.6%)	13 (13.0%)
悪性腫瘍	5 (5.1%)	1 (1.0%)
NEWS score	5.0 (4.0-6.0)	5.0 (4.0-7.0)
呼吸回数 $\geq$ 24/分	21 (21.6%)	16 (16.0%)

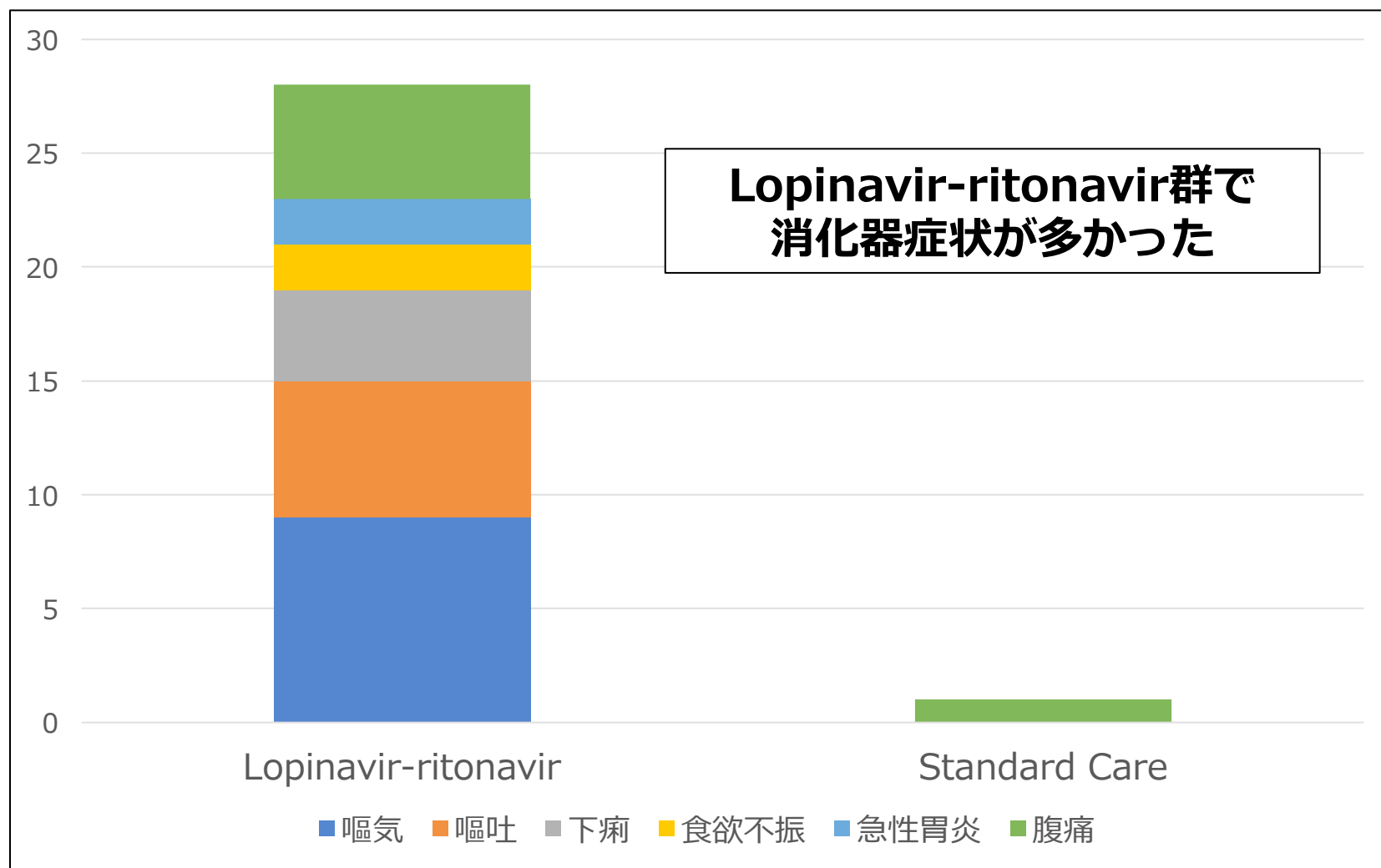
患者背景

カテゴリ	Lopinavir-Ritonavir (N=99)	Standard Care (N=100)
R.A	11 (11.1%)	17 (17%)
NC/Mask	72 (72.7%)	67 (67%)
NIPPV/HFNC	15 (15.2%)	16 (16%)
IPPV/ECMO	1 (1.0%)	0

臨床改善までの期間



副作用



批判的吟味

- 非盲検化
- 予定したサンプルサイズを超えてinclusionしている
- 介入群の14%が副作用のため治療期間を完遂できていない
- 症状発現から薬剤投与までの期間が長い（13日）



**Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19
thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir, 29 June 2020**

『治療効果 大規模 非盲検化RCT』

News

多施設 非盲検 無作為化

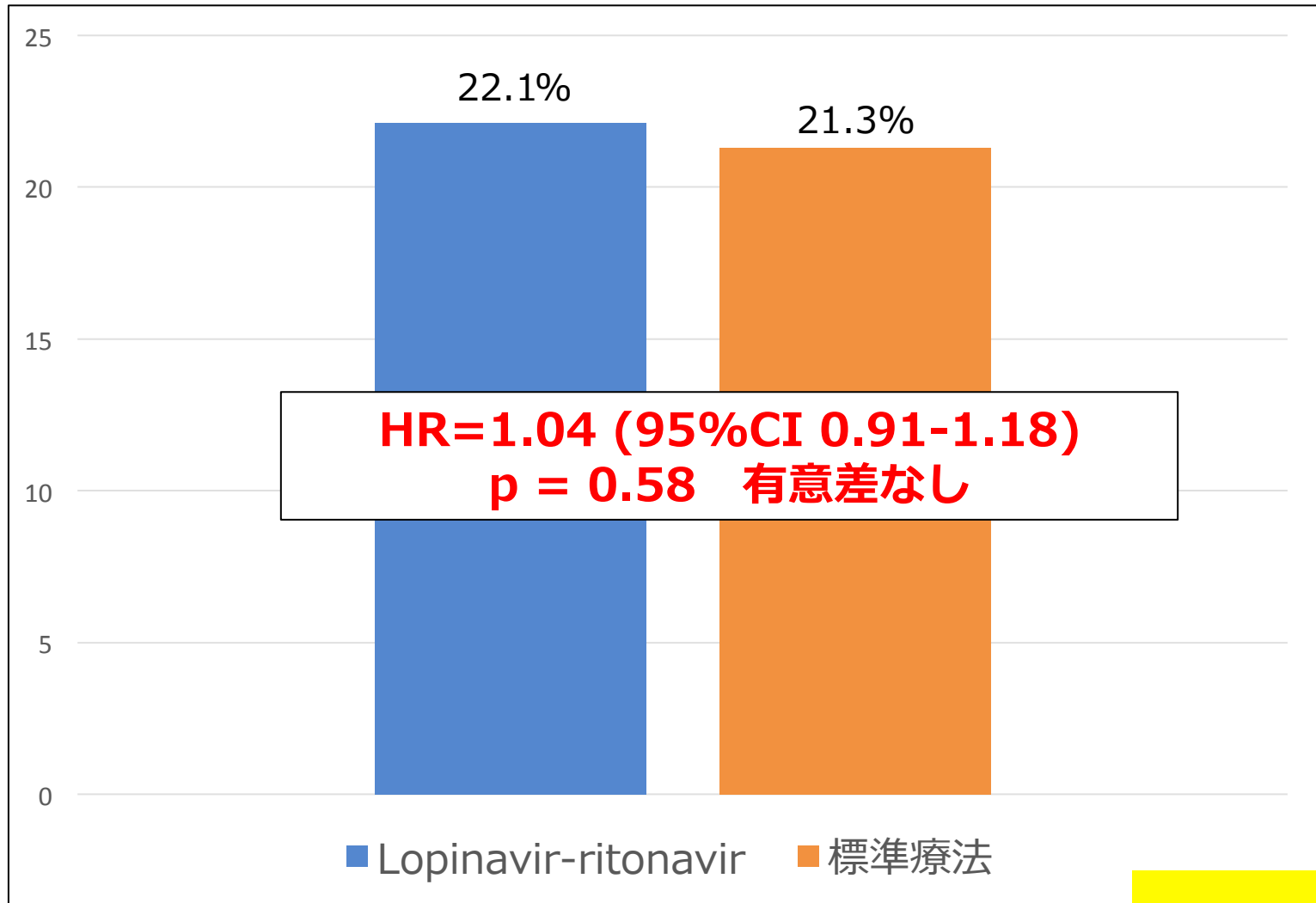
P	イギリス, 成人COVID-19入院患者*1
I	Lopinavir-ritonavir投与+標準療法群
C	標準療法群
O	28日死亡率

*1 イギリス内の176施設, 11,800例

Lopinavir-ritonavir群 : 1596例, 標準療法群 : 3376例

酸素なし : 26%、酸素療法 : 70%、人工呼吸器管理 : 4%

28日死亡率



News

Lopinavir-ritonavir まとめ

- 臨床症状改善や死亡率の低下には寄与しない
- 消化器系の副作用を増加させる可能性
- 臨床応用は推奨されない
- 大規模多施設RCTの結果も効果なしの模様



COVID-19 Treatment Guidelines

Other Antiviral Drugs:

- The Panel **recommends against** using the following drugs to treat COVID-19 except in a clinical trial:
 - **Lopinavir/ritonavir (A1)** or **other HIV protease inhibitors (AIII)**, because of unfavorable pharmacodynamics and because clinical trials have not demonstrated a clinical benefit in patients with COVID-19.

**副作用かつ、臨床試験で効果を示せなかったため、
臨床試験以外で使用しないことを推奨（A1）**

目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬

2. プロテアーゼ阻害薬

3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体

2. 抗IL-1受容体抗体

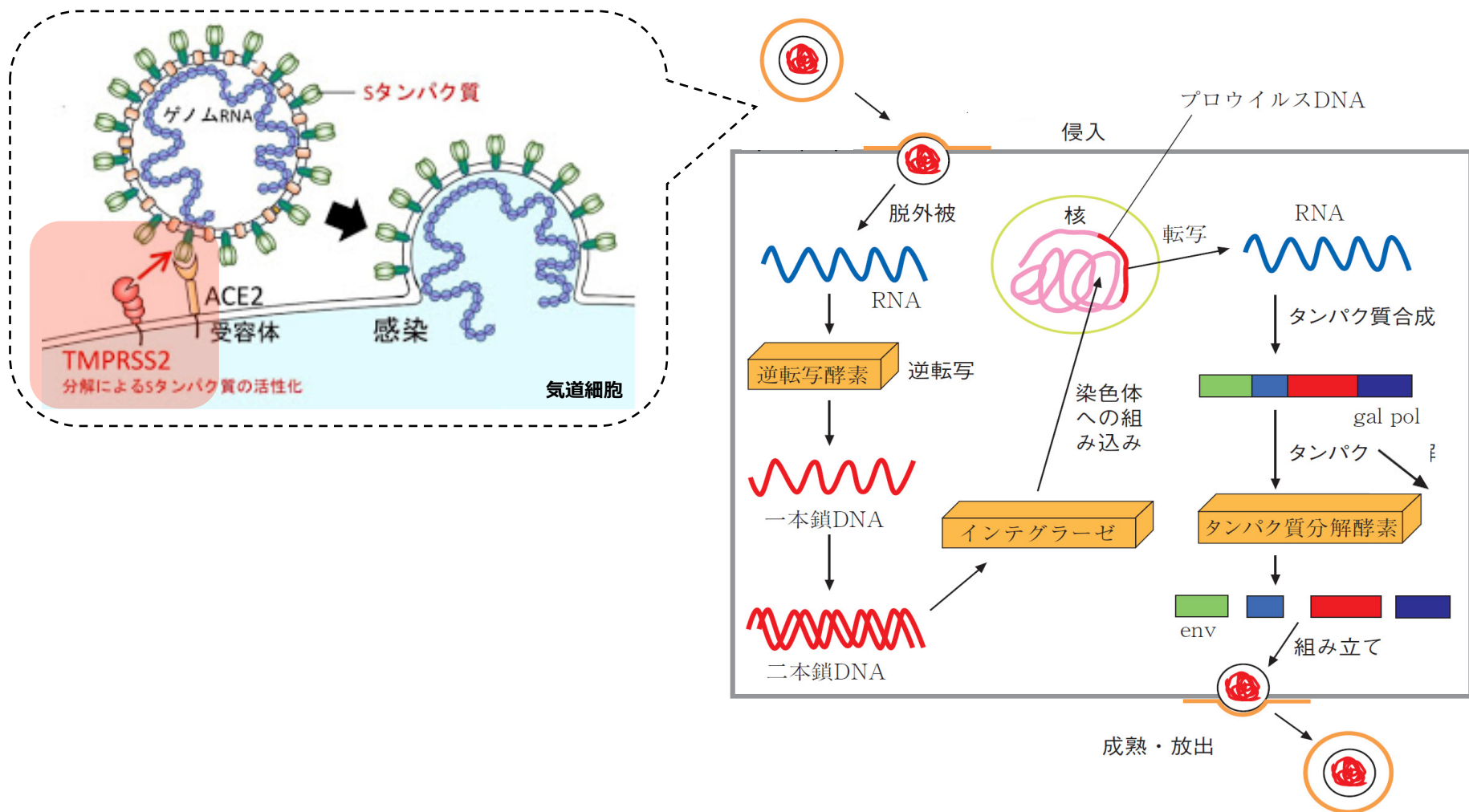
3. インターフェロン

4. 免疫調整剤

5. 副腎皮質ホルモン

6. 回復期血漿療法

蛋白合成阻害薬



カモスタット

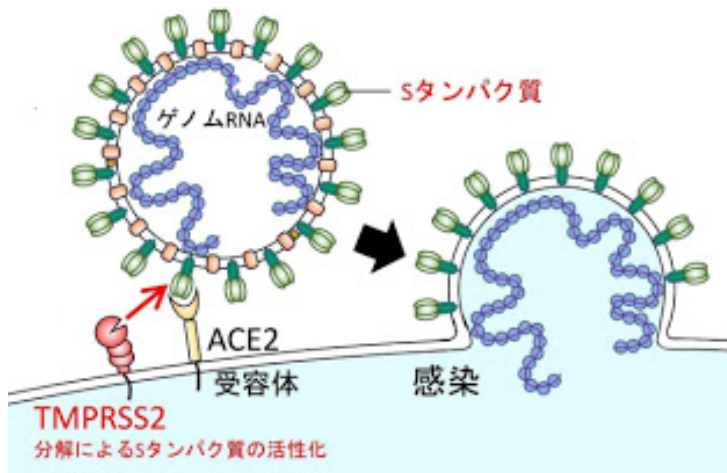
商品名	カモスタットメシル酸塩 フオイパン
従来 of 適応	慢性膵炎
薬理作用	蛋白合成阻害
副作用	稀に肝障害, 高カリウム血症など

ナファモスタット

商品名	ナファモスタットメシル酸塩 フサン
従来 of 適応	急性膵炎
薬理作用	蛋白合成阻害
副作用	稀に高カリウム血症など

SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor

『プロテアーゼ阻害薬によるウイルス侵入の阻害』



- コロナウイルスの外膜にはSpike蛋白（S蛋白）がある
- S蛋白質はプロテアーゼによりS1とS2に切断
- S1がACE2受容体と結合, S2はTMPRSS2により切断
- 結果, 膜融合が進行する

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する治療法の早期確立を目指す
「肺炎を有する COVID-19 患者に対するファビピラビルとナファモスタットメシル酸塩の併用療法」に関する
多施設共同単盲検ランダム化比較試験(特定臨床研究)の開始

Study Design

Study Type ⓘ :	Interventional (Clinical Trial)	N=256 二重盲検プラセボ対照多施設RCT
Estimated Enrollment ⓘ :	256 participants	
Allocation:	Randomized	
Intervention Model:	Parallel Assignment	
Intervention Model Description:	Randomized, double blind, placebo-controlled parallel-group trial, on top of best standard of care	
Masking:	Double (Participant, Investigator)	
Masking Description:	Randomization will be done with an algorithm tailored to the study design. Investigators and patients will be blinded to the treatment administered.	
Primary Purpose:	Treatment	
Official Title:	RAandomized Clinical Trial in COvid 19 Patients to Assess the Efficacy of the Transmembrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) Inhibitor NAfamostat (RACONA Study)	
Estimated Study Start Date ⓘ :	April 2020	
Estimated Primary Completion Date ⓘ :	December 2021	
Estimated Study Completion Date ⓘ :	December 2021	

Study Design

Study Type ⓘ :	Interventional (Clinical Trial)	N=84 非盲検プラセボ対照多施設RCT
Estimated Enrollment ⓘ :	84 participants	
Allocation:	Randomized	
Intervention Model:	Parallel Assignment	
Intervention Model Description:	This study is an open-labelled, randomized clinical trial to evaluate the efficacy of nafamostat in patients with COVID-19 pneumonia.	
Masking:	None (Open Label)	
Primary Purpose:	Treatment	
Official Title:	Treatment Effect of Nafamostat Mesylate in Patients With COVID -19 Pneumonia: Open Labelled Randomized Controlled Clinical Trial	
Estimated Study Start Date ⓘ :	May 25, 2020	
Estimated Primary Completion Date ⓘ :	March 30, 2021	
Estimated Study Completion Date ⓘ :	April 30, 2021	

プロテアーゼ阻害薬 まとめ

- 現在研究が進行中

目次

1. 治療一覧

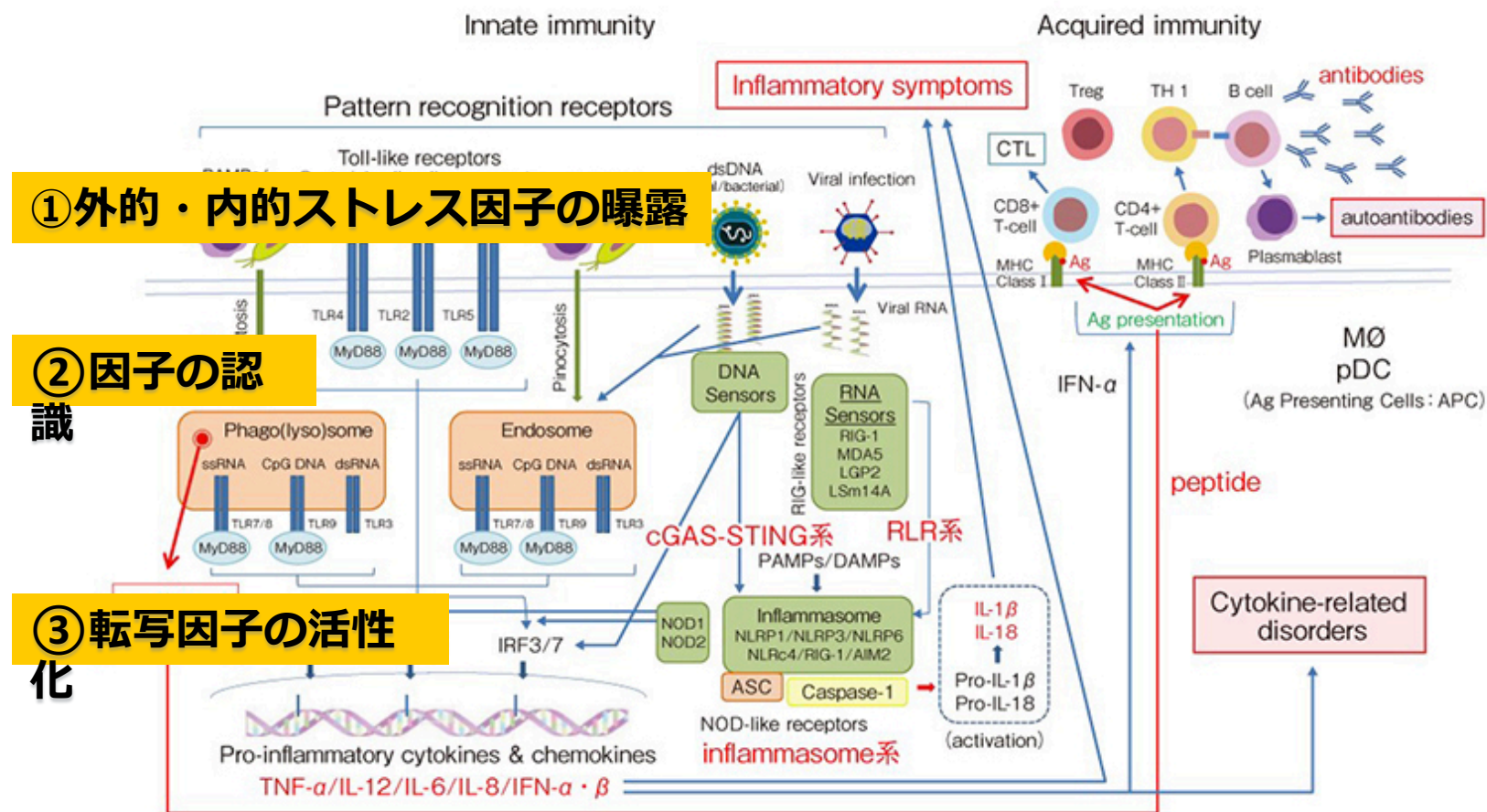
2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

自然免疫と獲得免疫



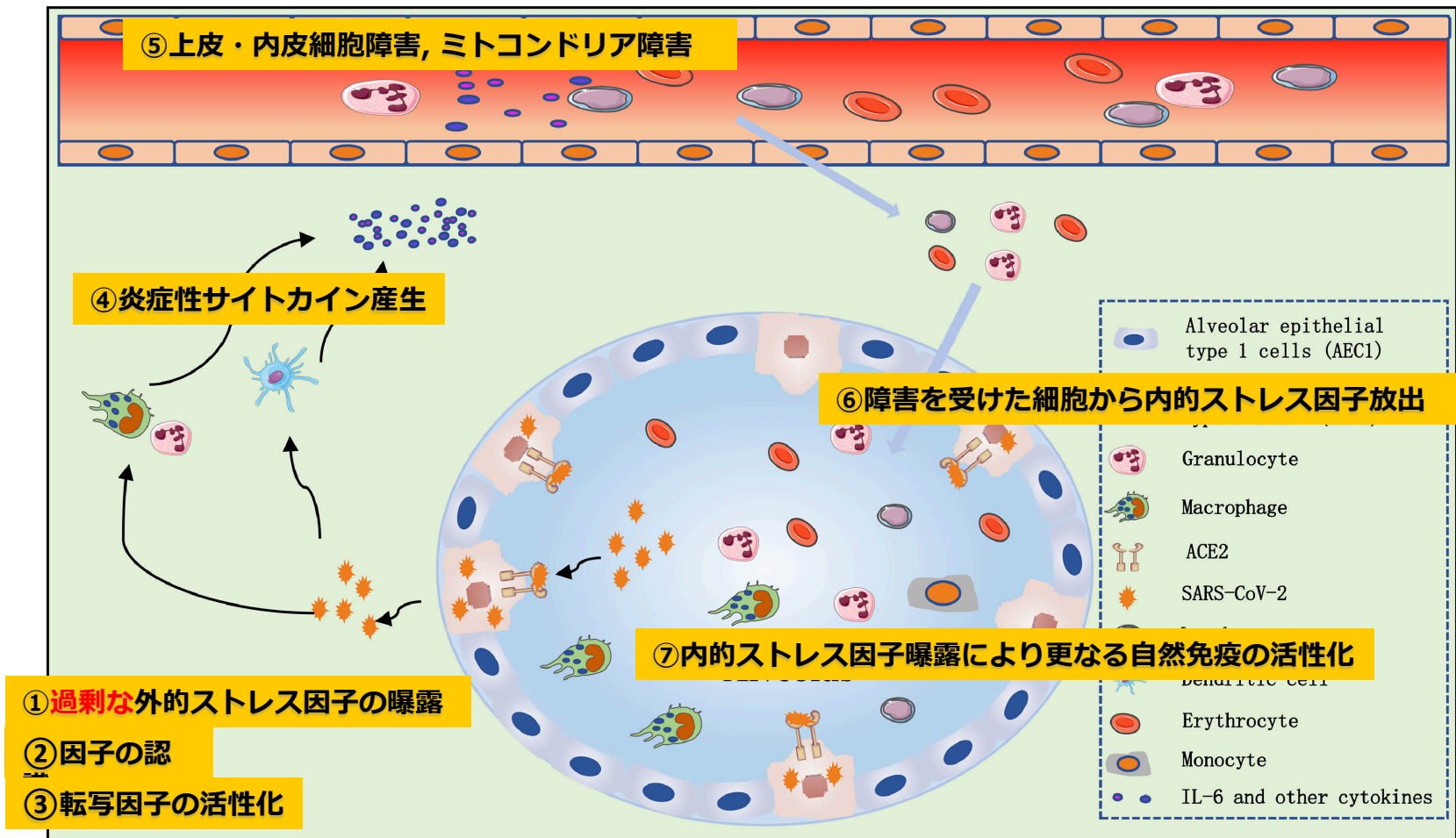
① 外的・内的ストレス因子の曝露

② 因子の認識

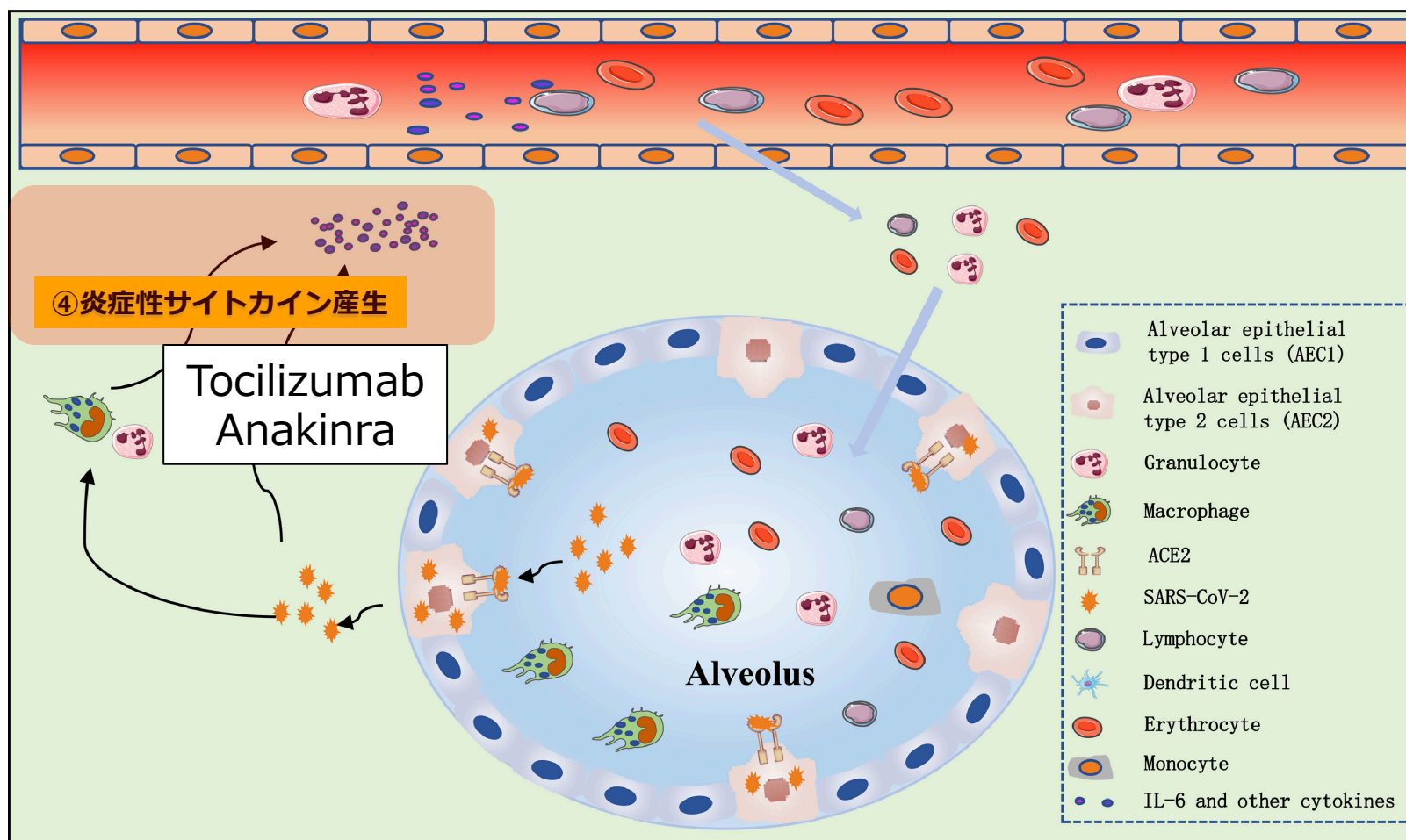
③ 転写因子の活性化

④ 炎症性サイトカイン/インターフェロン産生

SARS-CoV-2によるサイトカインストーム



抗インターロイキン受容体抗体



目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

Tocilizumab

商品名	アクテムラ
従来 of 適応	関節リウマチ, 成人still病, Castleman病
薬理作用	抗IL-6受容体抗体
副作用	感染症, 間質性肺炎, 血球減少, 腸管穿孔など



Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab

Xiaoling Xu^{a,1,2}, Mingfeng Han^{b,1}, Tiantian Li^a, Wei Sun^b, Dongsheng Wang^a, Binqing Fu^{c,d}, Yonggang Zhou^{c,d}, Xiaohu Zheng^{c,d}, Yun Yang^e, Xiuyong Li^f, Xiaohua Zhang^b, Aijun Pan^e, and Haiming Wei^{c,d,2}

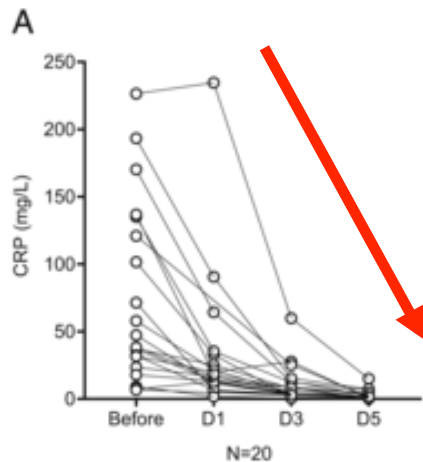
『COVID-19におけるトシリズマブの治療効果』

- ケースシリーズ
- 中国 単施設COVID-19患者 21例

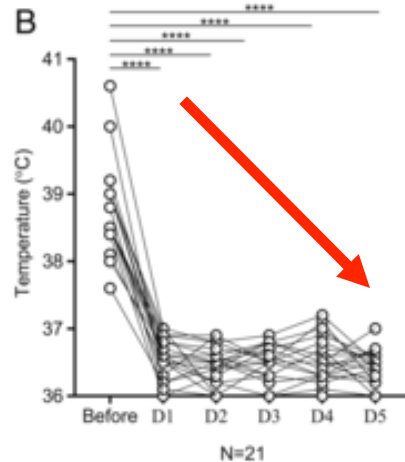
年齢	56.8±16.5
高血圧	9 (42.9%)
糖尿病	5 (23.8%)
COPD	1 (4.8%)

NC/Mask	8 (40.0%)
HFNC	9 (45.0%)
NIPPV	1 (5.0%)
IPPV	2 (10.0%)

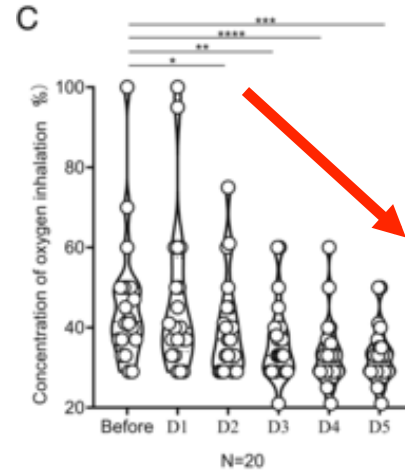
CRP



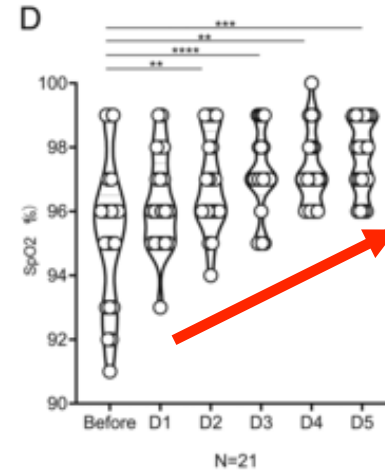
体温



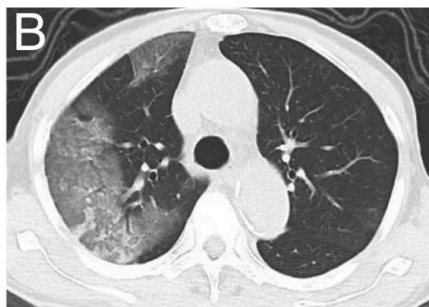
酸素需要



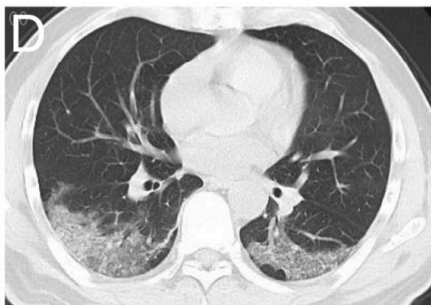
酸素飽和度



Before tocilizumab



After tocilizumab



改善

- ・臨床所見
- ・画像検査

進行中のStudy

Study Design

Go to

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 450 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Double (Participant, Investigator)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus **Tocilizumab** Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Patients With Severe **COVID-19** Pneumonia

Actual Study Start Date ⓘ : June 16, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : July 31, 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : July 31, 2020

**N=450 二重盲検対照多施設RCT
(Tocilizumab, Remdesivir, Placebo)**

Study Design

Go to

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 12000 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Factorial Assignment

Intervention Model Description: Main randomisation (part A): Eligible patients will be randomly allocated between the available 5 treatment arms.

Main randomisation (part B): Simultaneously, eligible patients will be randomly allocated between convalescent plasma or no additional treatment.

Subsequent randomisation: Participants with progressive COVID-19 (as evidenced by hypoxia and an inflammatory state) may undergo an optional second randomisation.

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Randomised Evaluation of

Actual Study Start Date ⓘ : March 19, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : December 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : June 2021



**N=12000 非盲検対照多施設RCT [Recovery trial]
(Lopinavir-ritonavir, corticosteroid, hydroxychloroquine,
azithromycin, convalescent plasma, tocilizumab)**

Tocilizumab まとめ

- ケースシリーズでは良好な結果
- あくまで観察研究
- 二重盲検RCTが進行中

目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

Anakinra

商品名	キネレット
従来 of 適応	関節リウマチ
薬理作用	抗IL-1受容体抗体
副作用	肝機能障害, 好中球減少症など

『COVID-19におけるアナキンラの治療効果』

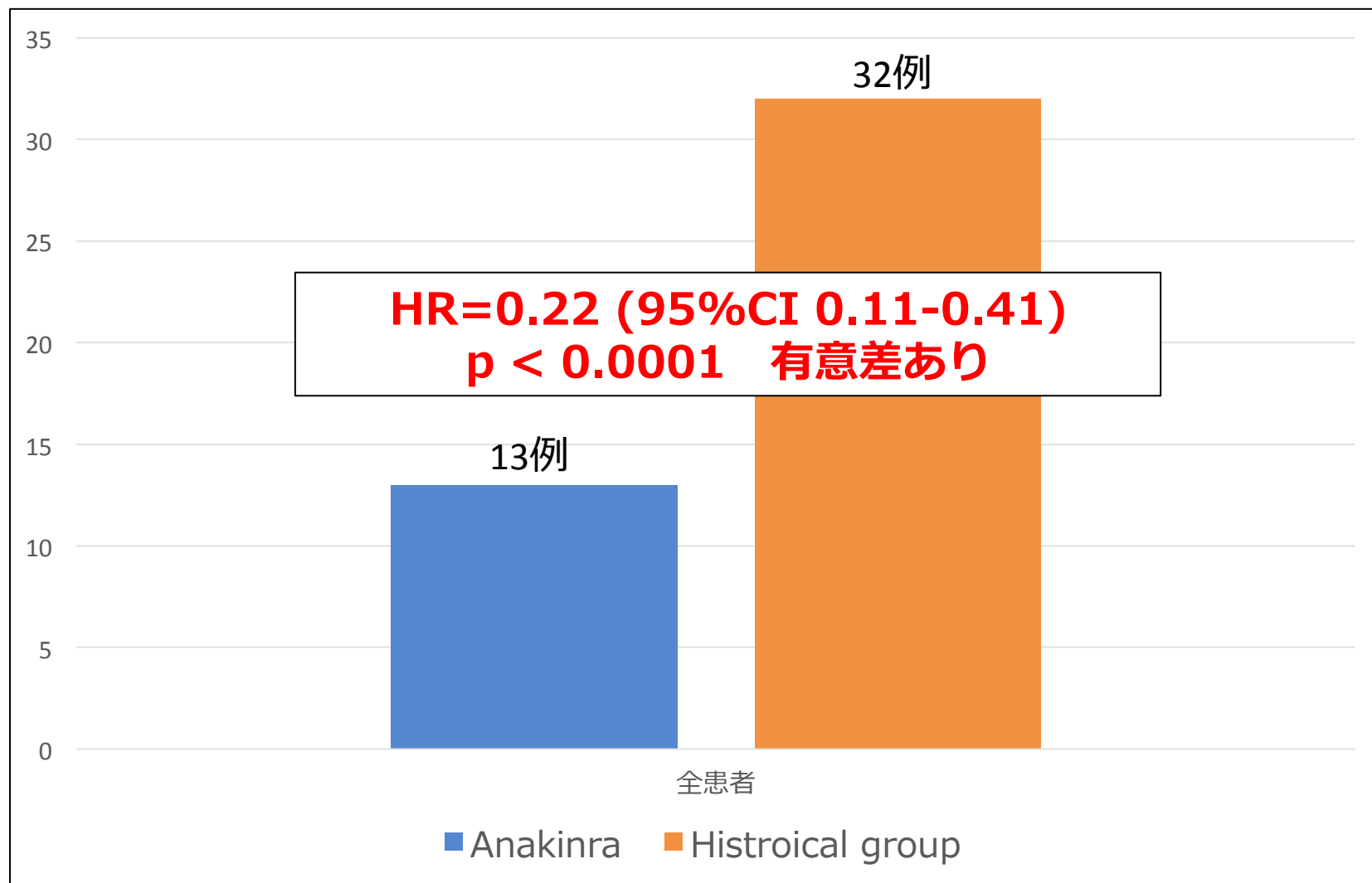
- コホート研究, フランス,
- 単施設COVID-19患者 Anakinra群52例, 標準治療群44例
- “ICUにおける人工呼吸器装着もしくは死亡”を比較

Inclusion	• 18歳以上 • PCR検査でSARS-CoV-2が陽性 • 画像検査で両側肺浸潤影
Exclusion	• 参加拒否 • 寝たきり, 終末期に近い患者 • すでにICUに入室している患者

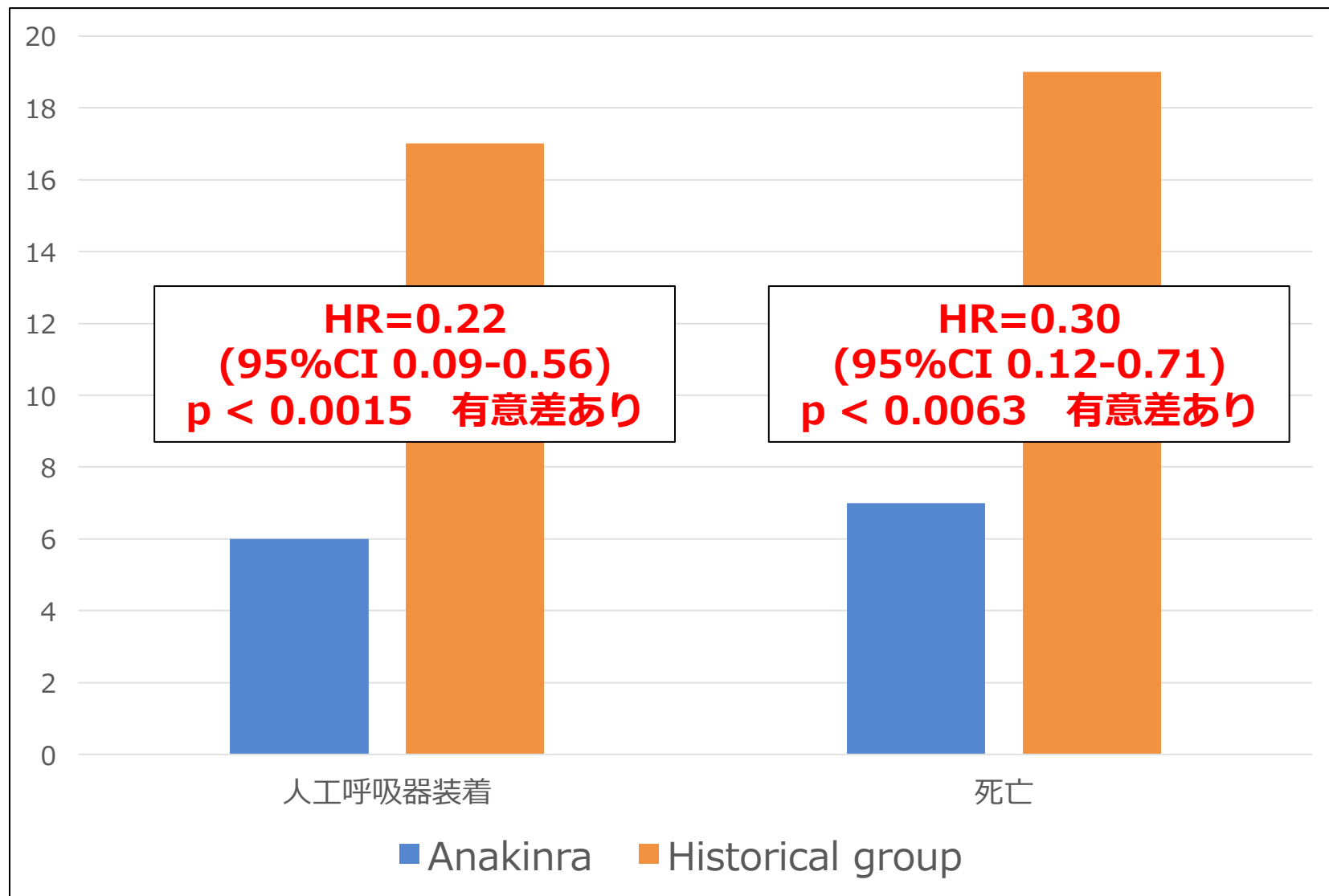
患者背景

	アナキンラ群 (N=52)	標準療法群 (N=44)
年齢 (中央値)	71.0	71.1
男性	36 (69%)	25 (57%)
発症からの日数 (中央値)	8.4	6.2
併存症2つ以上	29 (50%)	20 (45%)
SpO2≤93%(≥6L/min下)	42 (81%)	41 (93%)
併用療法		
ヒドロキシクロロキン	47 (90%)	27 (61%)
アジスロマイシン	49 (94%)	34 (77%)
βラクタム	51 (98%)	43 (98%)
ステロイドパルス	2 (4%)	0

人工呼吸器装着 or 死亡 全患者



人工呼吸器装着, 死亡 全患者



批判的吟味

- コホート研究
- 単施設
- 対照群の患者背景, 併用療法が異なる
- 有意差はでていないが, Anakinra群のほうが酸素化が良好であった可能性

進行中のStudy

**N=240 非盲検対照多施設RCT
(Anakinra, Standard of care)**

Study Design

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 240 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Intervention Model Description: ANACONDA study is a French multicentre, open-label, randomized, controlled superiority trial comparing the administration of optimized standard of care and Anakinra versus optimized standard of care alone in patients hospitalized in a medical unit with COVID-19.

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Efficacy and Safety of **ANakinra** During Adult " **COVID-19** " With Aggravating Respiratory Symptoms: a Multicenter Open-label Controlled Randomized Trial

Actual Study Start Date ⓘ : April 27, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : September 10, 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : September 24, 2020

Go to 

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 342 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Factorial Assignment

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Prospective, Randomized, Factorial Design, Interventional Study to Compare the Safety and Efficacy of Combinations of Blockade of Interleukin-6 Pathway and Interleukin-1 Pathway to Best Standard of Care in Improving Oxygenation and Short- and Long-term Outcome of **COVID-19** Patients With Acute Hypoxic Respiratory Failure and Systemic Cytokine Release Syndrome

Estimated Study Start Date ⓘ : April 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : September 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : December 2020

**N=342 非盲検対照多施設RCT
(Anakinra, Tocilizumab, Siltuximab, Usual care)**

Anakinra まとめ

- コホート研究では死亡, 人工呼吸器装着を減少
- 観察研究
- RCTが進行中



COVID-19 Treatment Guidelines

- There are insufficient data to recommend either for or against the use of the following agents for the treatment of COVID-19 (AIII):
 - Interleukin-1 inhibitors (e.g., anakinra)
 - Interleukin-6 inhibitors (e.g., sarilumab, siltuximab, tocilizumab)

十分なデータがなく、使用についての推奨ができない（AⅢ）

目次

1. 治療一覧

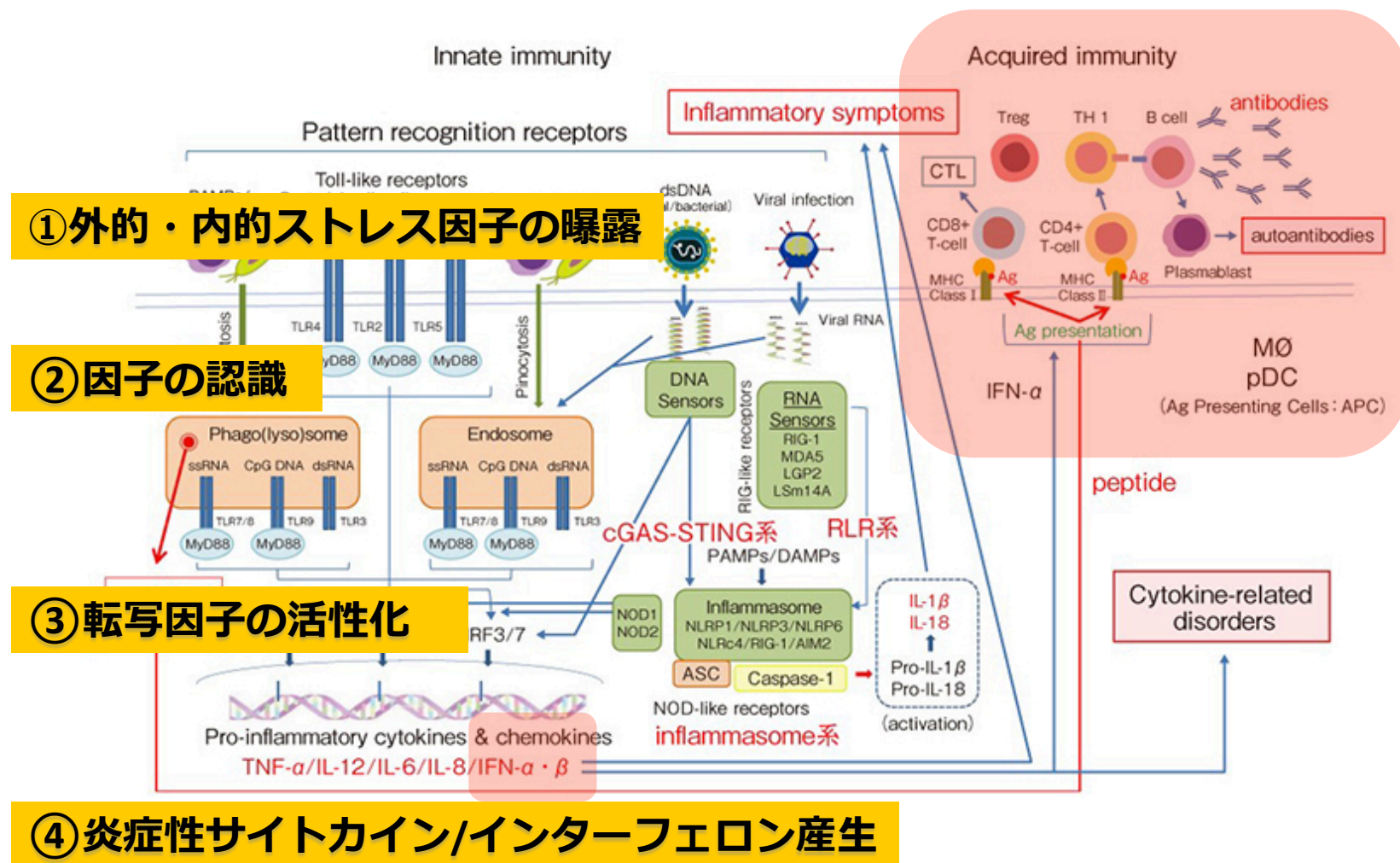
2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

インターフェロン



IFN β -1b

商品名	ベタフェロン
従来 of 適応	多発性硬化症
薬理作用	獲得免疫の誘導
副作用	感染症, 間質性肺炎, 血球減少, 腸管穿孔など

THE LANCET

Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial

『COVID-19に対するIFN β を含む3剤併用療法』

多施設 非盲検 無作為化

P

香港, 成人COVID-19患者

I

Lopinavir-ritonavir^{*1} + Ribavirin^{*2} + IFN β -1b^{*3}群

C

Lopinavir-ritonavir群

O

鼻咽頭スワブ RT-PCR陰性化までの期間

*1 Lopinavir : 400mg, ritonavir : 100mg q12hr 14days

*2 Ribavirin : 400mg q12hr *3 IFN β -1b : 800万IU 3 times

Criteria	
Inclusion	• 18歳以上 • PCR検査でSARS-CoV-2が陽性入院患者 • NEWS score$\geq$1 • 有症状であること (38℃以上の発熱, 咳, 痰, 咽頭痛, 鼻汁, 頭痛, 倦怠感等) • 症状発現から14日以内
Exclusion	• 既知の心電図異常*があること (QTc延長(>480ms), 心室性不整脈(TdP, II or III° AV block)) • 使用薬剤と相互作用がある薬剤を内服している • 重度のうつ病がある • 妊娠, 授乳中 • 1ヶ月以内に他のstudyに参加していない • 過去5年間, アルコール多飲, 薬剤乱用歴がある

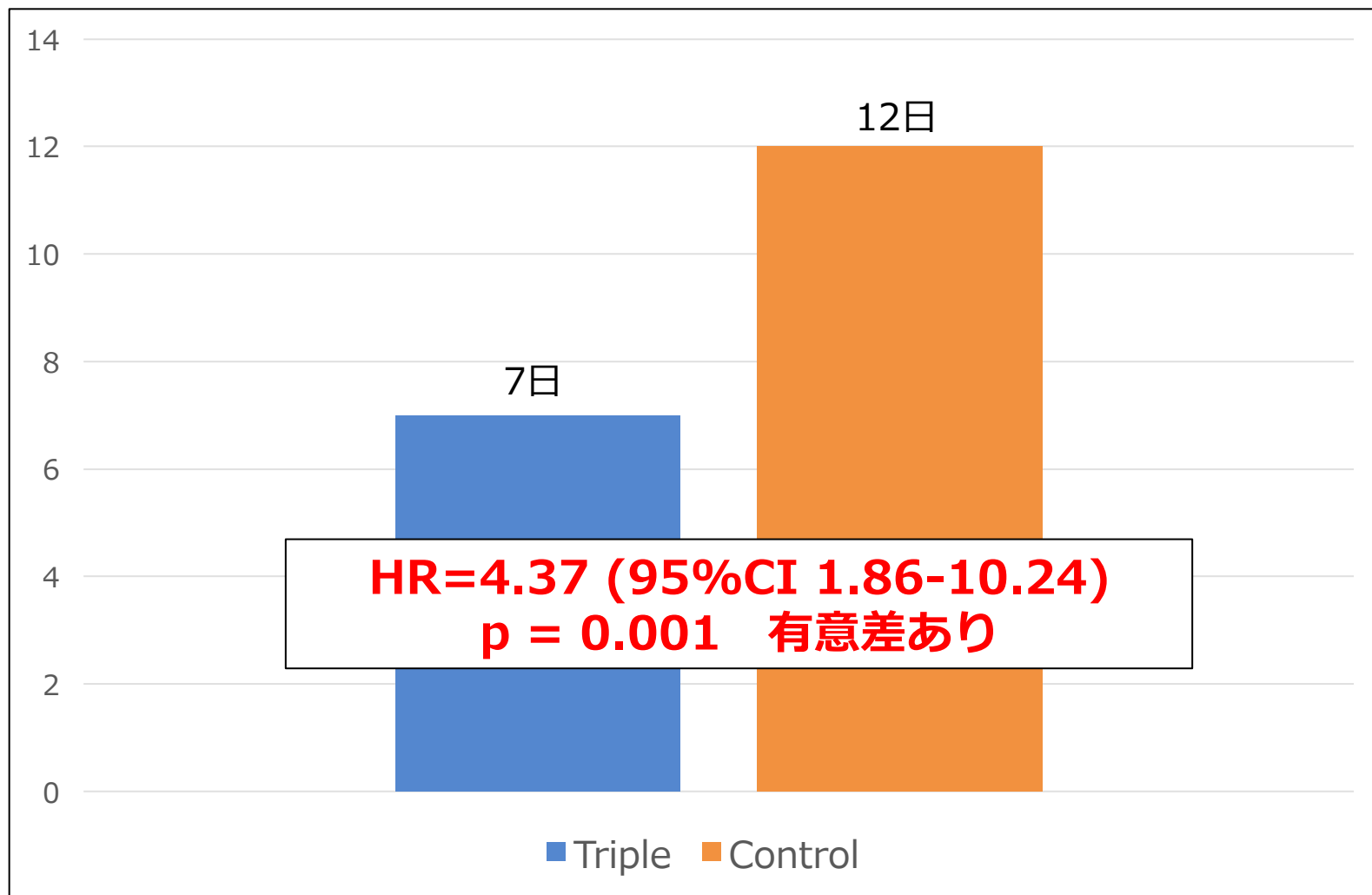
患者背景

	Triple (N=86)	Control (N=41)
年齢 (中央値)	51.0	52.0
男性	45 (52%)	23 (56%)
症状発現からの日数	5 (4-7)	4 (3-8)
併存疾患		
糖尿病	11 (13%)	6 (15%)
高血圧	23 (27%)	13 (32%)
冠動脈疾患	5 (6%)	5 (12%)
B型慢性肝炎	2 (2%)	1 (2%)
C型慢性肝炎	0	1 (2%)
NEWS2スコア	2 (1-2)	2 (2-2)
SOFAスコア	0 (0-1)	0 (0-1)

患者背景

併用療法	Triple (N=86)	Control (N=41)
酸素療法	12 (14%)	5 (12%)
NIPPV	3 (3%)	2 (5%)
IPPV	0	1 (2%)
全身ステロイド	6 (7%)	2 (5%)

鼻咽頭スワブ RT-PCR陰性化までの期間



批判的吟味

- プラセボ対照試験ではなく非盲検
- Nが少ない
- エンドポイントがPCRの陰性化
- 酸素投与していない軽症例ばかりで、重症例は
ほほいない

進行中のStudy

Study Design

Go to 

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 4000 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Intervention Model Description: Open-label, parallel group, factorial, randomized controlled trial

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of **COVID-19**, a Randomized Trial

Actual Study Start Date ⓘ : April 21, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : December 31, 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : June 30, 2021

**N=4,000 非盲検多施設RCT
(Colchicine, Rivaroxaban, aspirin, IFNβ)**

Study Design

Go to 

Study Type ⓘ : **Interventional**

Estimated Enrollment ⓘ : 3100 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Intervention Model Description: The study will randomize participants 1:1:1:1:1 to standard of care alone (control) or with investigational product added. If additional arms are added to or dropped from the trial, randomization will proceed with an equal probability of assignment to each of the remaining arms.

Masking: None (Open Label)

Masking Description: the treatment arm SOC + hydroxychloroquine has been temporarily suspended since May 24, 2020

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of **COVID-19** in Hospitalized Adults

Actual Study Start Date ⓘ : March 22, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : March 2023

Estimated Study Completion Date ⓘ : March 2023

**N=4,000 非盲検多施設RCT
(Remdesivir, Lopinavir-ritonavir, IFNβ, HCQ, SOC)**

IFN β まとめ

- 質の高いRCTは存在しない
- 大規模試験進行中



COVID-19 Treatment Guidelines

- Except in the context of a clinical trial, the Panel **recommends against** the use of other immunomodulators, such as:
 - **Interferons (AIII)**, because of the lack of efficacy in treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) and toxicity.
 - **Janus kinase inhibitors** (e.g., **baricitinib**) (**AIII**), because of their broad immunosuppressive effect.

**臨床試験以外で、使用しないことを推奨（AⅢ）
SARSやMERSへの使用で効果が示されず、毒性もある**

目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

Hydroxychloroquine and Chloroquine

商品名	プラケニル
従来 of 適応	全身性エリテマトーデス, マラリア
薬理作用	詳細不明 (免疫系の活性化を阻害)
副作用	QT延長, 嘔気, 下痢, 稀に視力低下, 失明など



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

『治療効果 観察研究』



**Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease
2019: open label, randomised controlled trial**

『軽度～中等度COVID-19 非盲検化RCT』

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

『治療効果 観察研究』

thebmj

Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease
2019: open label, randomised controlled trial

『軽度～中等度COVID-19 非盲検化RCT』

- 観察研究
- 単施設, ニューヨーク
- N = 1376例
- 主要エンドポイント：
挿管または死亡のイベント発生

Inclusion	• 成人 • PCR検査でSARS-CoV-2が陽性 • 特定期間に当該病院に入院
Exclusion	組み入れ前に • 挿管 • 死亡 • 転院搬送

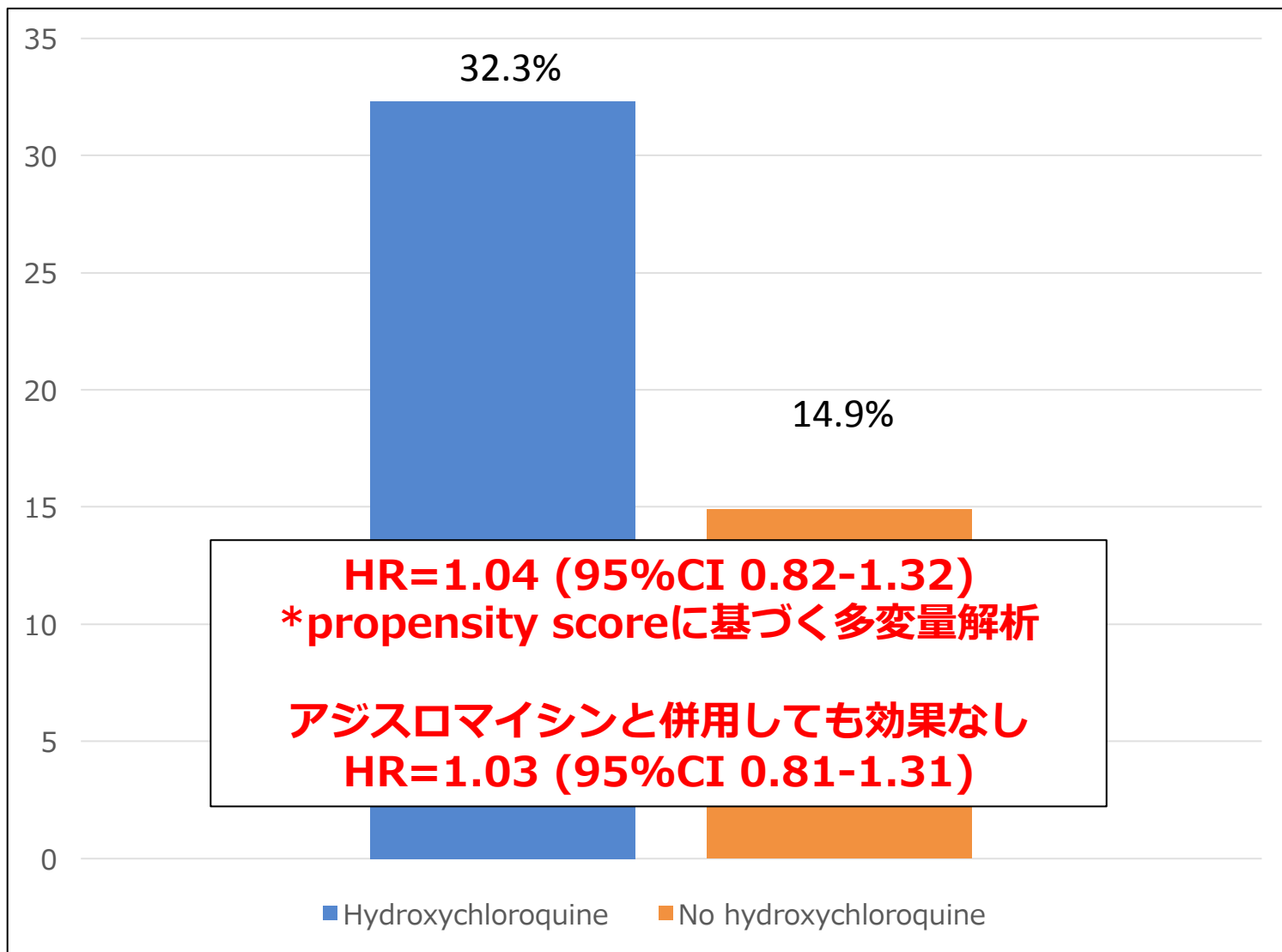
患者背景

ヒドロキシクロロキン群の方が
高齢で低酸素血症を合併

	Hydroxychloroquine (N=811)	No hydroxychloroquine (N=565)
年齢(<59)	297 (36.7%)	247 (43.7%)
年齢(60≤)	514 (73.3%)	318 (56.3%)
男性	337 (41.6%)	258 (45.7%)
併存症		
糖尿病	301 (37.1%)	190 (33.6%)
慢性腎不全	133 (16.4%)	105 (18.6%)
慢性肺疾患	146 (18.0%)	105 (18.6%)
P/F比	233mmHg	360mmHg

ヒドロキシクロロキン群の59.9%でアジスロマイシンを併用

人工呼吸器装着 or 死亡 全患者



批判的吟味

- 観察研究
- 単施設
- 開始当初はAzithromycinやchloroquineの併用が行われていたが, 試験途中で中止となった
- 対照群の治療内容は不明確

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

『治療効果 観察研究』

thebmj

**Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease
2019: open label, randomised controlled trial**

『軽度～中等度COVID-19 非盲検化RCT』

多施設 非盲検 無作為化

P

中国 成人COVID-19入院患者

I

Hydroxychloroquine投与*¹+標準療法群

C

標準療法群*²

O

28日目までの
①RT-PCRの陰性化, ②臨床的改善*³

*¹ : d1-3 1200mg/d, d4- 800mg/d (軽症-中等症11ds, 重症18ds)

*² : 中国のCOVID-19に対する国内診療ガイドラインに準拠

*³ : 解熱(<36.6℃), SpO₂正常化(>94%, 室内気)

Inclusion	18歳以上, RT-PCR陽性
Exclusion	- 多臓器不全, 重度の肝障害, 重度の腎障害 - 維持透析患者 - 妊娠, 授乳中

患者背景

HCQ : Hydroxychloroquine, SOC : Standard of care

	HCQ+SOC (N=75)	SOC (N=75)
年齢 (平均)	48.0	44.1
男性	42 (56%)	40 (53%)
BMI (平均)	23.9	23.2
発症からの日数(平均)	16.0	17.1
併存症		
糖尿病	12 (16%)	9 (12%)
高血圧	6 (8%)	3 (4%)
重症度*1		
軽症	15 (20%)	7 (9%)
中等症	59 (79%)	67 (89%)
重症	1 (1%)	1 (1%)

*1 軽症 : 軽度の症状はあるが, 画像上肺炎の所見がないもの
中等症 : 発熱, 咳, 痰があり, 画像上肺炎の所見があるもの
重症 : P/F $\leq$ 300

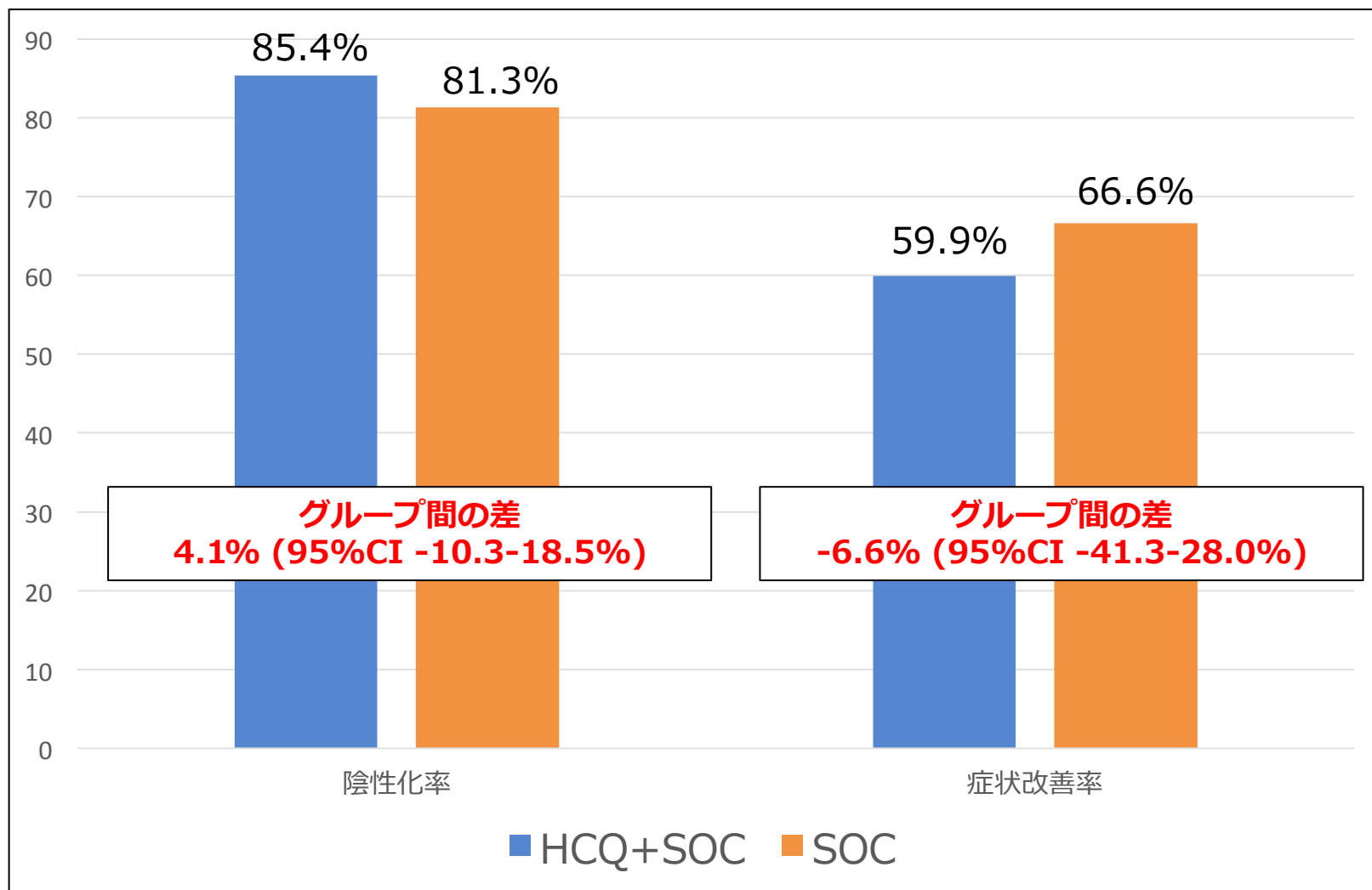
患者背景

	HCQ+SOC (N=75)	SOC (N=75)
治療薬(ランダム化前)	47 (63%)	43 (57.3%)
抗ウイルス薬	12 (16%)	24 (32%)
ロピナビル-リトナビル	6 (8%)	14 (19%)
アルビドール	12 (16%)	8 (11%)
オセルタミビル	3 (4%)	3 (4%)
エンテカビル	1 (1%)	0
ビラゾール	3 (4%)	6 (8%)
ガンシクロビル	0	2 (3%)

患者背景

治療薬(ランダム化後)	HCQ+SOC (N=75)	SOC (N=75)
抗ウイルス薬	47 (63%)	48 (64%)
ロピナビル-リトナビル	13 (17%)	12 (16%)
アルビドール	37 (49%)	33 (44%)
オセルタミビル	8 (11%)	9 (12%)
エンテカビル	1 (1%)	1 (1)
ビラゾール	13 (17%)	15 (20%)
抗生物質	32 (43%)	27 (36%)
全身ステロイド	6 (8%)	4 (5%)

28日時点のRT-PCR陰性化率 / 症状改善率



批判的吟味

- 非盲検化
- プラセボ対照試験ではない
- 無作為化前後で他剤による介入がなされている
- 重症例は少ない
- 全てが病気の初期段階で介入できてはいない



**Statement from the Chief Investigators of the Randomised
Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on
hydroxychloroquine, 5 June 2020**

『治療効果 大規模 非盲検化RCT』

多施設 非盲検 無作為化

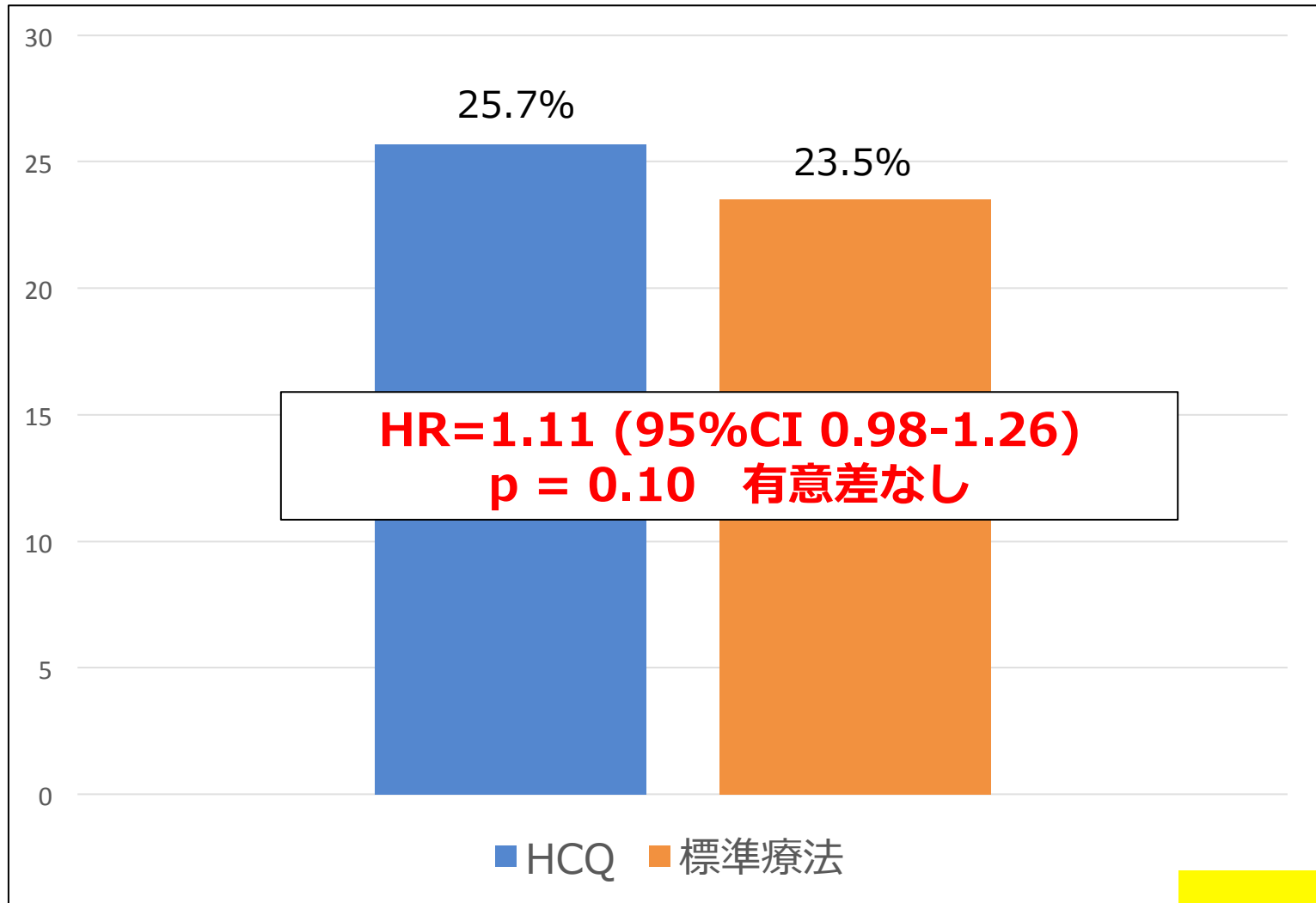
P	イギリス, 成人COVID-19入院患者* ¹
I	Hydroxychloroquine投与* ² +標準療法群
C	標準療法群
O	28日死亡率

*1 イギリス内の175施設, 11,000例

HCQ群 : 1542例, 標準療法群 : 3132例

*2 初回800mg, 6時間後800mg, 12時間後400mg, 24時間後400mg
以後, 12時間おきに400mg (最大10日間)

28日死亡率



News

Hydroxychloroquine まとめ

- 有用性を示した試験は今のところない
- 実臨床で使用する根拠には乏しい



COVID-19 Treatment Guidelines

Chloroquine/Hydroxychloroquine:

- The Panel **recommends against** the use of **chloroquine** or **hydroxychloroquine** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (AII).
- The Panel **recommends against** the use of **high-dose chloroquine** (600 mg twice daily for 10 days) for the treatment of COVID-19 (AI).

Other Antiviral Drugs:

- The Panel **recommends against** using the following drugs to treat COVID-19 except in a clinical trial:
 - The combination of **hydroxychloroquine plus azithromycin (AIII)**, because of the potential for toxicities.

クロロキン/ヒドロキシクロロキンは、
臨床試験以外での投与を推奨しない（AⅡ）
特に高用量のクロロキンは投与を推奨しない（A1）
ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用は、
その毒性から、臨床試験以外での投与を推奨しない（AⅢ）

目次

1. 治療一覧

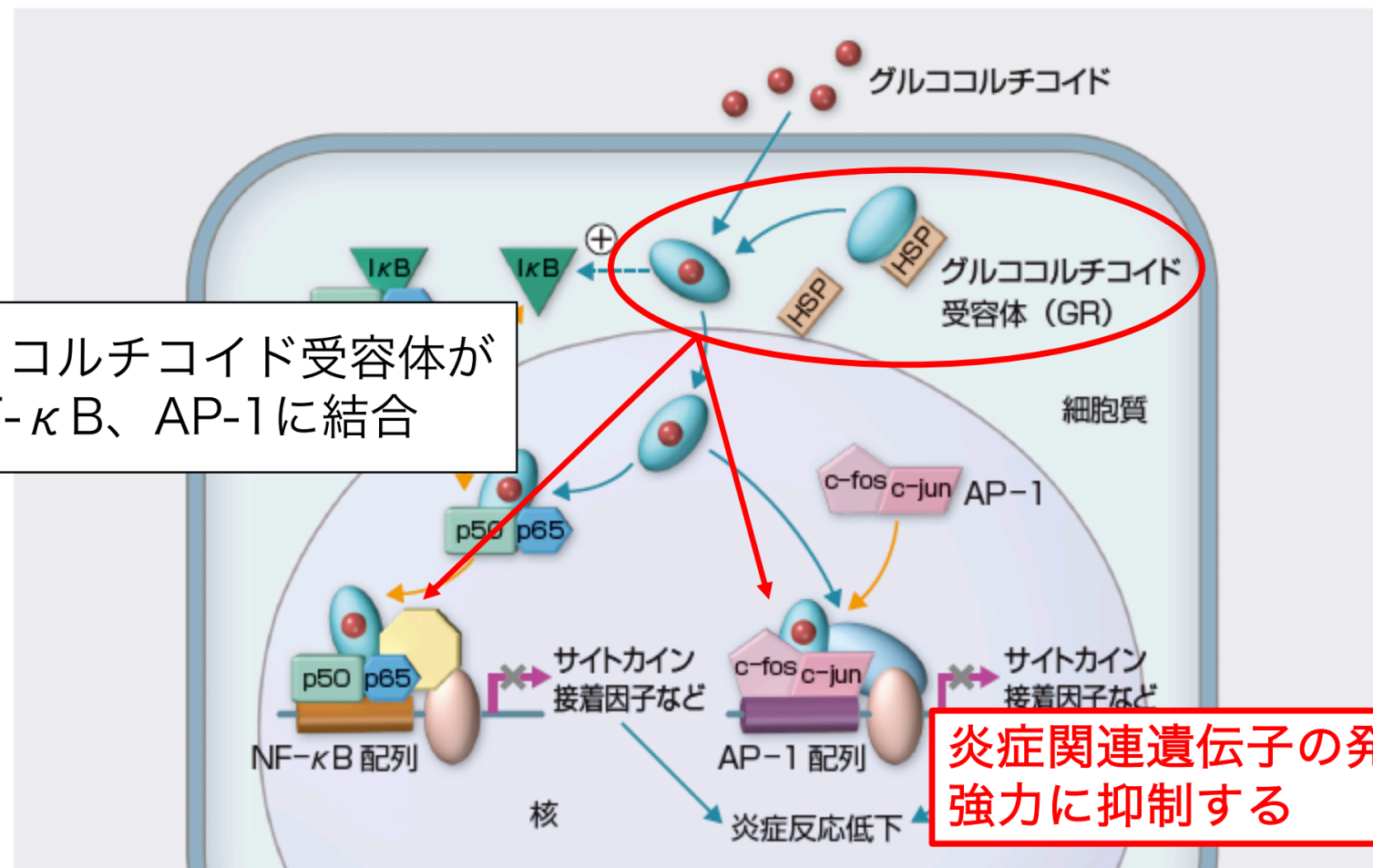
2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

ステロイドの抗炎症作用



Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19

**Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with
COVID-19: Preliminary Report**

『デキサメサゾンによる死亡率低下を示した
大規模非盲検化RCT』

査読前

多施設 非盲検 無作為化

P イギリス, 成人COVID-19入院患者*¹

I Corticosteroid投与*²群

C 標準療法群

O 28日死亡率

*1 イギリス内の176施設, 6425例を1 : 2にランダム割付

Corticosteroid群 : 2104例, 標準療法群 : 4321例

*2 デキサメサゾン6mg/d q24h 合計10日間

妊婦, 授乳婦 : PSL40mgもしくはヒドロコルチゾン80mg q12hr

査読前

Recovery trialのランダム化について

Part A

Usual care, Lopinavir-Ritonavir, Corticosteroid, Hydroxychloroquine, Azithromycinに、2:1:1:1:1にランダムに割付

Part B

Usual care, Convalescent plasmaに、1:1にランダムに割付

Second randomisation for patients with progressive COVID-19

上記に21日以内に組み込まれた患者で、低酸素血症および高CRP血症（ $\geq 75\text{mg/L}$ ）がある場合に、Tocilizumab, No additional treatmentに1:1にランダムに割付

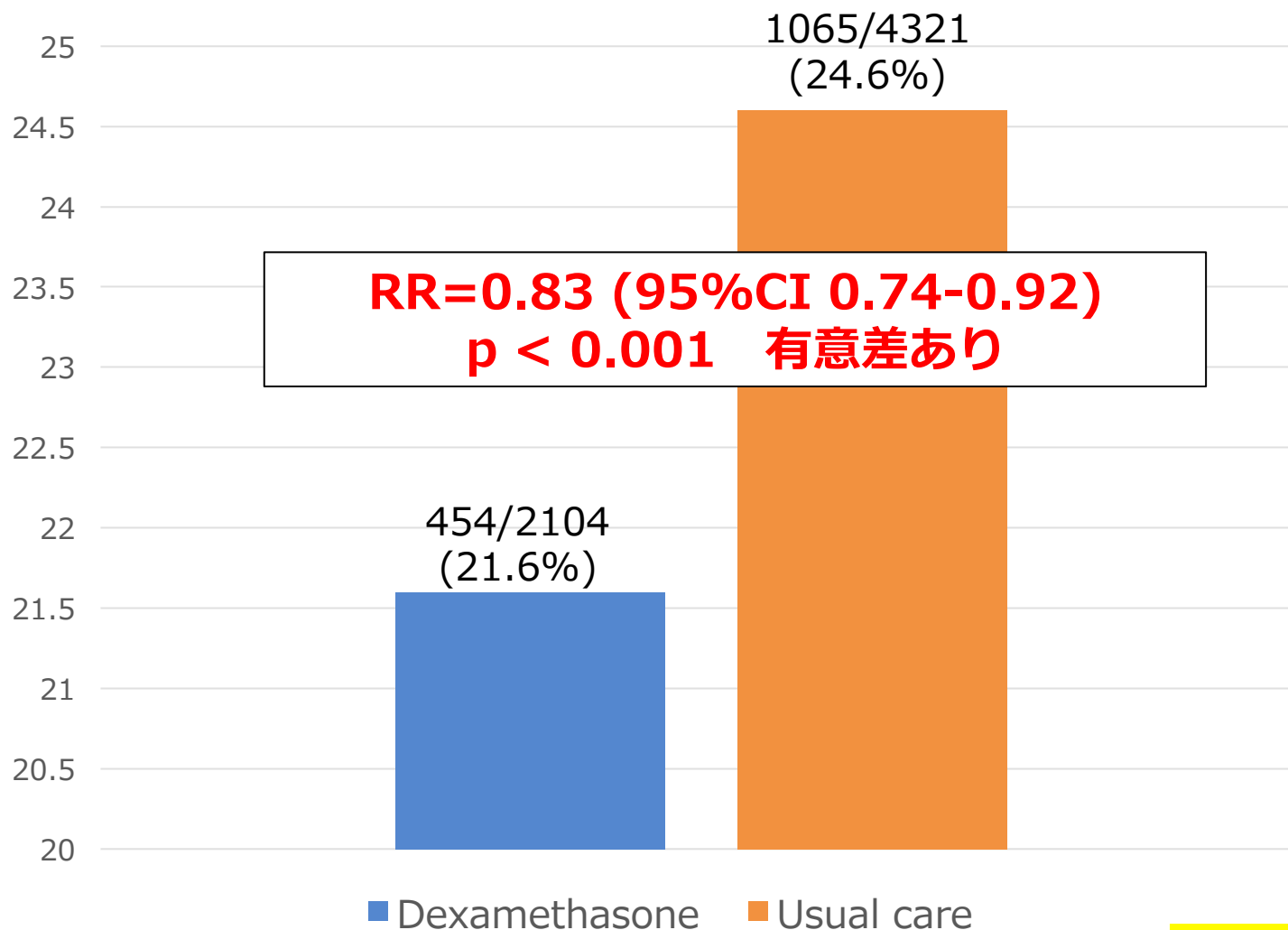
患者背景

	Corticosteroid (N=2104)	Standard Care (N=4321)
年齢	66.9	65.8
男性	1338 (64%)	2506 (58%)
発症から 薬剤投与まで	8 (5-13)	9 (5-13)
糖尿病	521 (25%)	1025 (24%)
心疾患	586 (28%)	1171 (27%)
慢性閉塞性肺疾患	415 (20%)	931 (22%)
併存疾患なし	1174 (56%)	2417 (56%)

患者背景

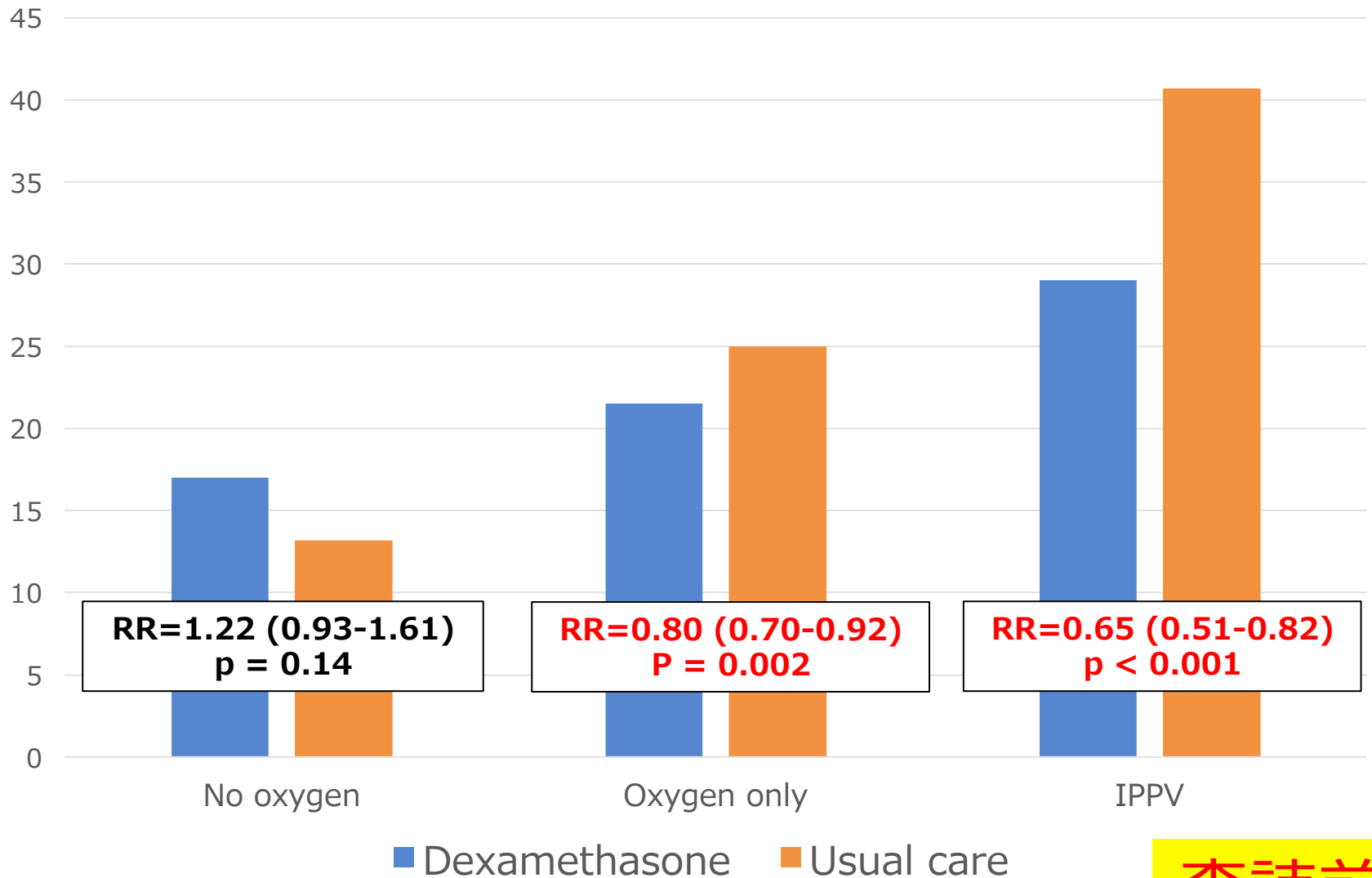
	Corticosteroid (N=2104)	Standard Care (N=4321)
酸素需要なし	501 (24%)	1034 (24%)
酸素需要あり 機械的サポート不要	1279 (61%)	2604 (60%)
機械的サポート要	324 (15%)	683 (16%)

28日死亡率 全患者



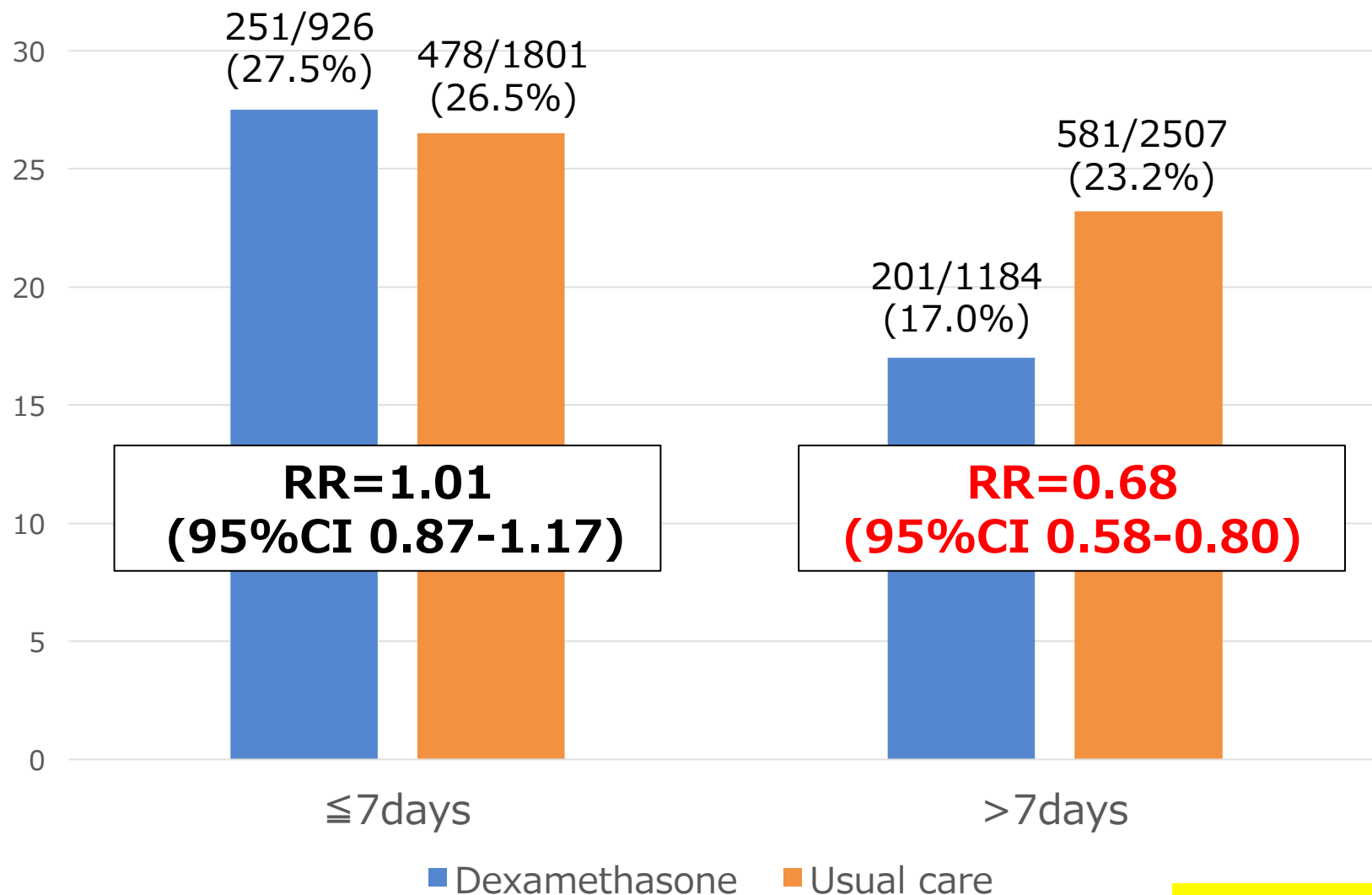
査読前

28日死亡率 呼吸器サポート別



査読前

28日死亡率 症状発現からの日数別



査読前

批判的吟味

- 非盲検化
- 酸素投与または人工呼吸器装着患者で、
発症から7日経過している患者で効果あり
- その他、大きなlimitationはないように見えるが、
査読前の論文なので、詳細は今後publishされたら
確認すべし

Corticosteroid まとめ

- Recovery trialの結果が真であれば…
 - デキサメサゾンで死亡率の低下が望める
 - 酸素療法/人工呼吸器管理を受けている患者群で有益
 - 症状発現から7日以上経過している患者群で有益



COVID-19 Treatment Guidelines

査読前の発表を受けて、NIHはデキサメタゾンの使用を推奨

The National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel Provides Recommendations for Dexamethasone in Patients with COVID-19

Last Updated: June 25, 2020

Based on these preliminary results:

- The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends using dexamethasone (at a dose of 6 mg per day for up to 10 days) in patients with COVID-19 who are mechanically ventilated **(A1)** and in patients with COVID-19 who require supplemental oxygen but who are not mechanically ventilated **(B1)**.
- The Panel **recommends against** using dexamethasone in patients with COVID-19 who do not require supplemental oxygen **(A1)**.

人工呼吸器患者においてはデキサメタゾンの投与を推奨（A1）
酸素投与患者においてはデキサメタゾンの投与を推奨（B1）
酸素を投与していない患者においては投与を推奨しない（A1）

目次

1. 治療一覧

2. 合成過程の阻害

1. RNA合成酵素阻害薬
2. プロテアーゼ阻害薬
3. 蛋白合成阻害薬

3. 免疫調整作用

1. 抗IL-6受容体抗体
2. 抗IL-1受容体抗体
3. インターフェロン
4. 免疫調整剤
5. 副腎皮質ホルモン
6. 回復期血漿療法

Convalescent Plasma

- 特定の病原体に対する抗体を負荷した血漿輸血

Ann Intern Med. 2006;145(8):599-609.

- SARS-CoV, MERSの重症例で臨床的改善

J Antimicrob Chemother. 2005;56(5):919-922

Antivir Ther. 2008; 23(7):617-622

JAMA | **Original Investigation**

**Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement
in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19**
A Randomized Clinical Trial

『COVID-19における回復期血漿の治療効果』

多施設 非盲検 無作為化

P

中国, 成人COVID-19患者

I

回復期血漿投与群*¹

C

標準治療群*²

O

28日以内の臨床改善までの期間*³

*¹ ドナー：18-55歳, 治療完遂後, 鼻咽頭PCR2回陰性, 退院後2週以上経過
投与：FFPで置換, 4-13mg/kg, ABO型マッチング

*² 中国の診療ガイドラインに準拠 (抗ウイルス薬, ステロイド含)

*³ 6ポイントに分類された重症スケールにおける2ポイントの改善

①退院

②入院+酸素需要なし

③入院+酸素需要あり

④入院+NIPPV or HFNC

⑤入院+IPPV or ECMO

⑥死亡

Criteria	
Inclusion	• 18歳以上 • PCR検査で診断 • 組み入れ前72時間以内にPCR検査陽性 • 胸部X線で肺炎像がある • 重篤^{*1}もしくは致命的な^{*2}臨床症状がある • 他の試験に参加していない
Exclusion	• 妊娠, 授乳中 • IgA欠損症 • 体動困難にて血栓症リスクが高い • 生命予後が24時間以内 • DIC, 重症敗血症, P/F<100, 重症心不全 • S蛋白に特異的な受容体結合ドメインIgG$\geq$1640倍

*1 RR $\geq$ 30/min, SpO₂ $\leq$ 93%, P/F $\leq$ 300

*2 IPPV, ショック, ICUでのモニタリングを必要とする肺以外の臓器不全

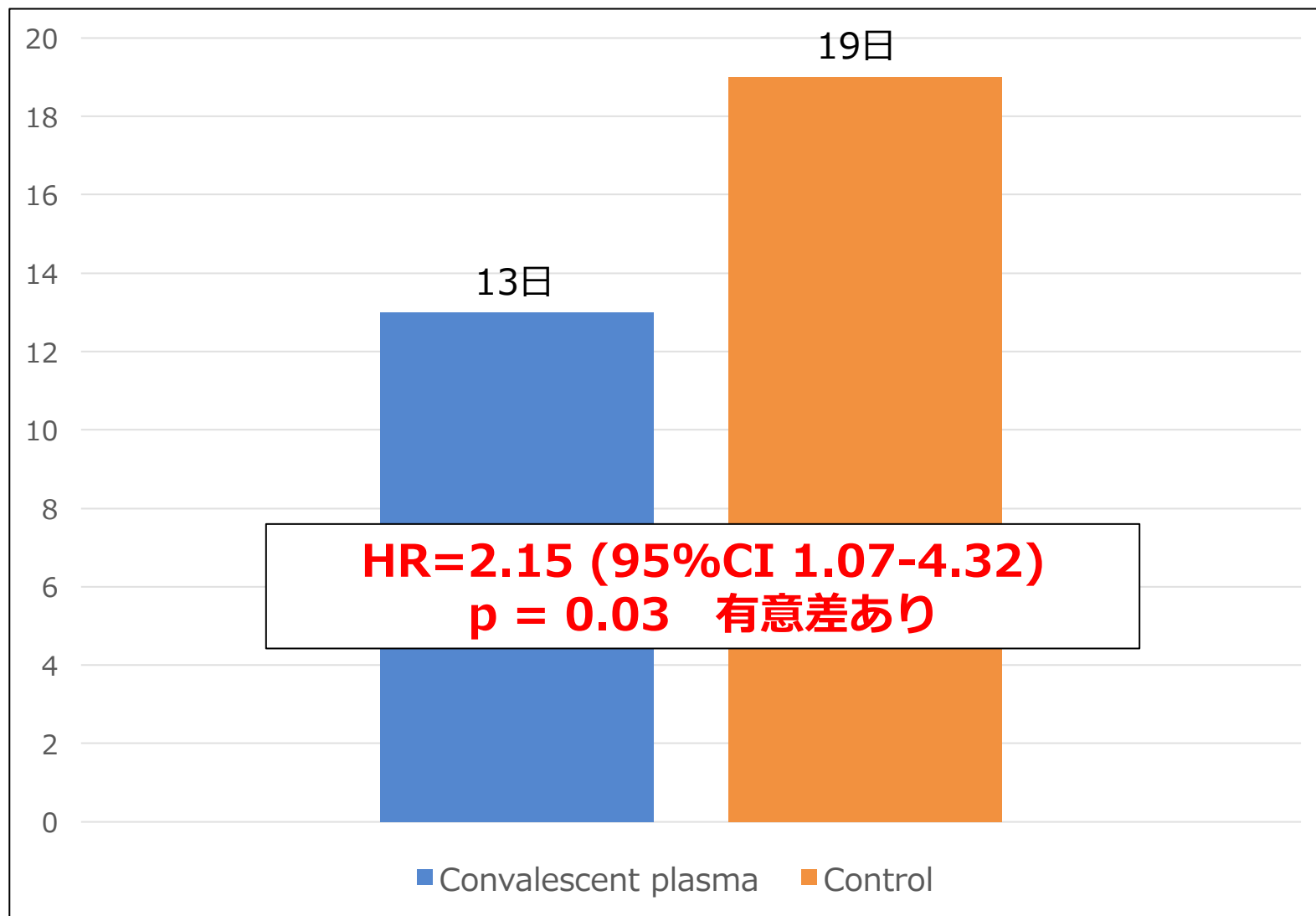
患者背景

	Convalescent plasma (N=52)	Control (N=51)
年齢 (中央値)	70 (62-80)	69 (63-76)
男性	27 (51.9%)	33 (64.7%)
症状発現からランダム化 までの日数 (中央値)	27 (22-39)	30 (19-38)
併存疾患		
高血圧	29 (55.8%)	27 (52.9%)
冠動脈疾患	14 (26.9%)	12 (23.5%)
脳血管障害	11 (21.2%)	7 (13.7%)
糖尿病	9 (17.3%)	12 (23.5%)
肝障害	5 (9.6%)	5 (9.8%)
悪性腫瘍	3 (5.8%)	0

患者背景

	Convalescent plasma (N=52)	Control (N=51)
6ポイントスケール [day1]		
2 (入院+酸素需要なし)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
3 (入院+酸素需要あり)	15 (29.4%)	15 (30.0%)
4 (入院+NIPPV or HFNC)	21 (41.2%)	23 (46.0%)
5 (入院+IPPV or ECMO)	14 (27.5%)	11 (22.0%)
併用薬		
抗ウイルス薬	41 (89.1%)	44 (89.8%)
漢方薬	26 (56.5%)	30 (61.2%)
ステロイド	21 (45.7%)	16 (32.7%)
IFN	12 (26.1%)	7 (14.3%)

臨床症状改善までの期間



批判的吟味

- サンプルサイズが少ない (N = 103)
- 症状発現からランダム化まで30日経過
- 非盲検化試験
- 標準治療群がプロトコル化されていなかった
- 回復期血漿群でステロイド使用が多い

進行中のStudy

Study Design

Go to 

[Study Type](#) ⓘ : **Interventional**

Estimated [Enrollment](#) ⓘ : 12000 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Factorial Assignment

Intervention Model Description: Main randomisation (part A): Eligible patients will be randomly allocated between the available 5 treatment arms.

Main randomisation (part B): Simultaneously, eligible patients will be randomly allocated between convalescent plasma or no additional treatment.

Subsequent randomisation: Participants with progressive COVID-19 (as evidenced by hypoxia and an inflammatory state) may undergo an optional second randomisation.

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Randomised Evaluation of **COVID-19** Therapy

Actual [Study Start Date](#) ⓘ : March 19, 2020

Estimated [Primary Completion Date](#) ⓘ : December 2020

Estimated [Study Completion Date](#) ⓘ : June 2021



N=12000 非盲検対照多施設RCT [Recovery trial]
(Lopinavir-ritonavir, corticosteroid, hydroxychloroquine, azithromycin,
convalescent plasma, tocilizumab)

回復期血漿 まとめ

- サンプルサイズの少ない非盲検化試験では症状改善までの期間短縮を示しているが、対照群が一定でなく、鵜呑みにはできない
- 大規模臨床試験が進行中

プラクティスは？（私見）

酸素需要なし	• 対症療法
酸素需要あり	• Remdesivir 5～10日間投与 • （デキサメサゾン10日間投与）
人工呼吸器管理	• Remdesivir 5～10日間投与 • 治療量の抗凝固療法を考慮 • （デキサメサゾン10日間投与）

まとめ 全体を通して

- エビデンスレベルは低めであるが,
唯一有意な結果が出ているのはレムデシビルのみ
- 本論文のpublishを待つ必要があるが, ステロイドは
有用な治療選択肢となる可能性
- 抗炎症薬と回復期血漿は大規模研究が進行中