

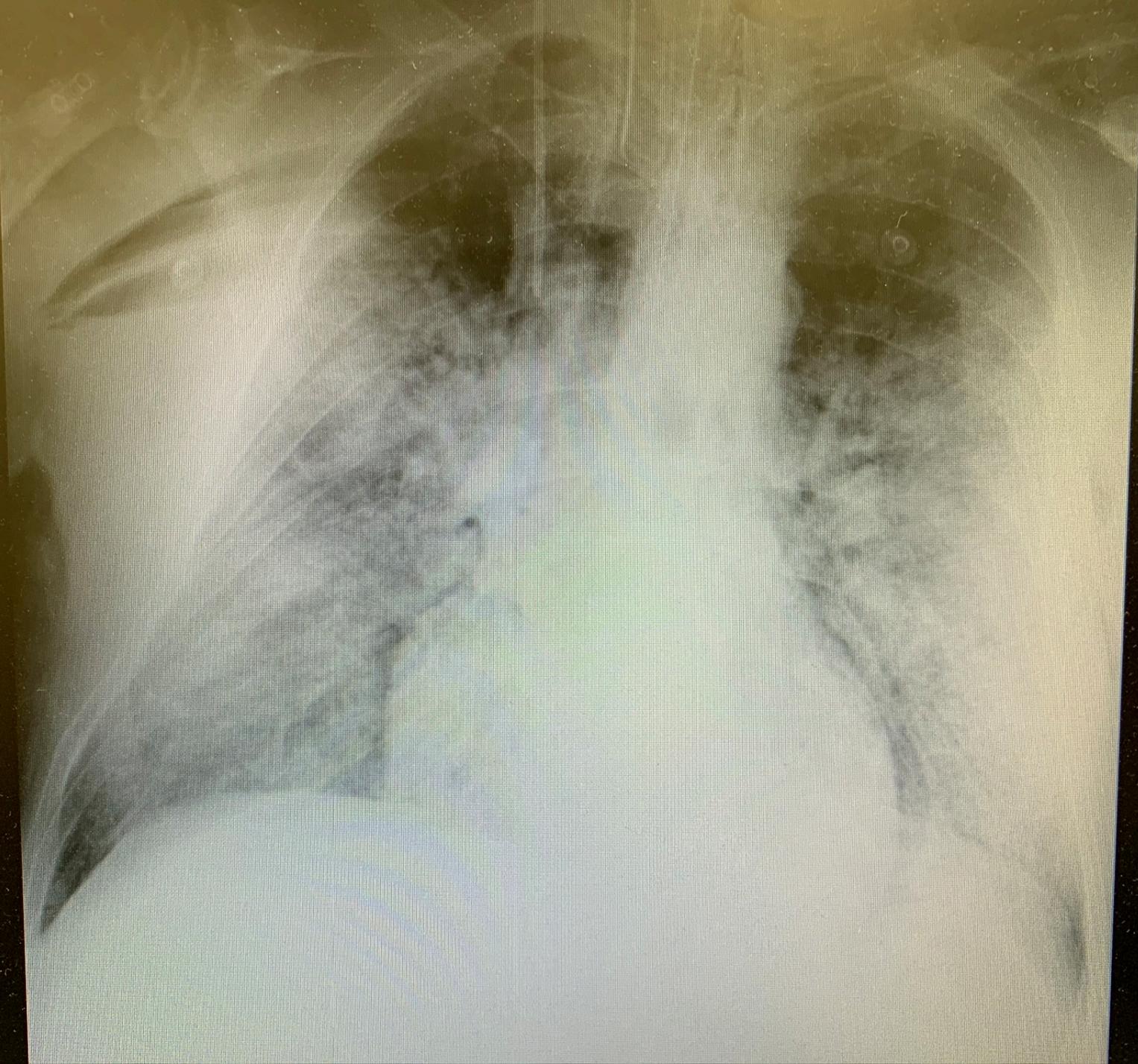
COVID-19 に対するRemdesivir の安全性および有効性を検証する
多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較臨床試験について

2020年3月23日

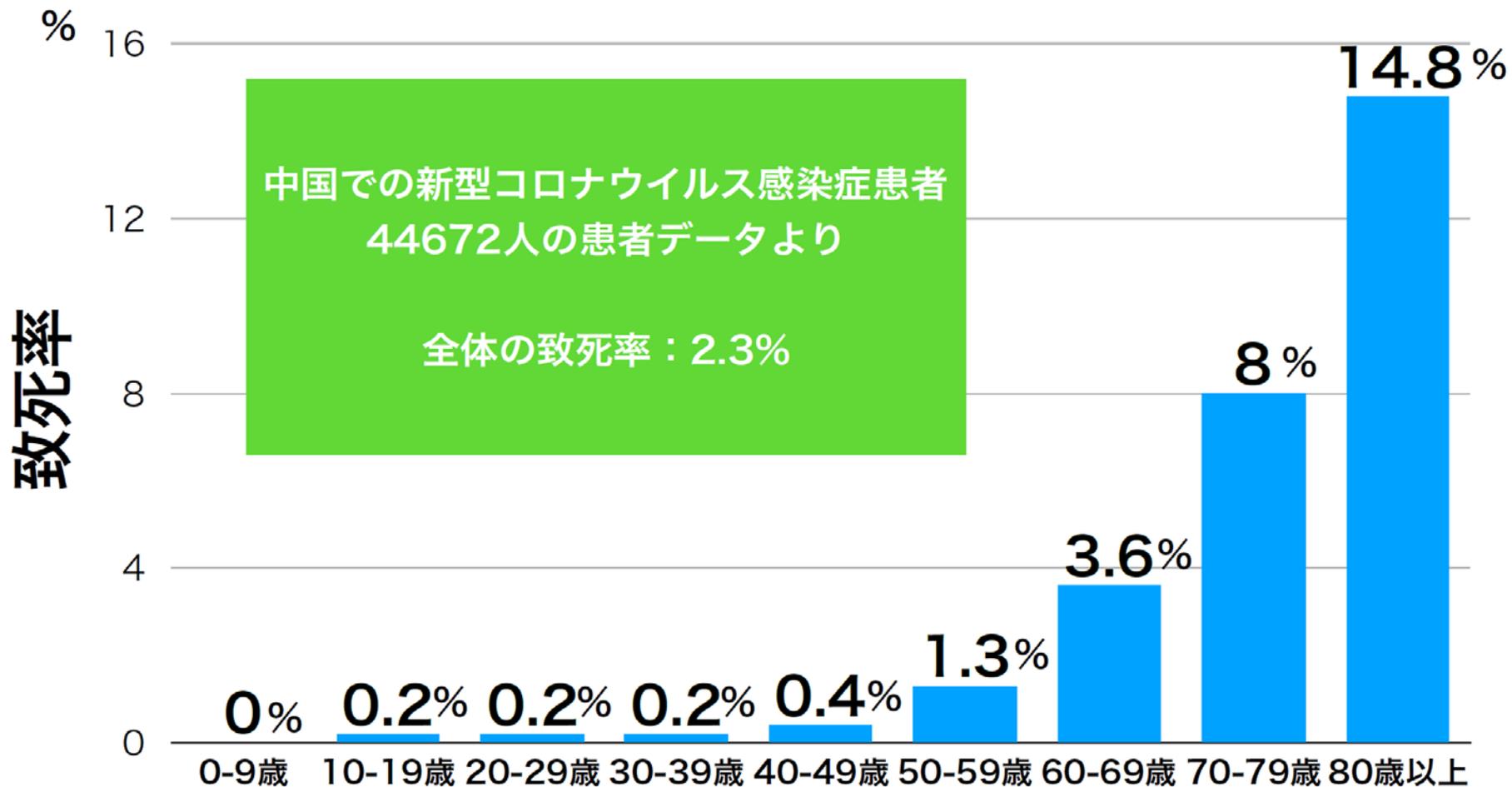
NCGM 国立国際医療研究センター 国際感染症センター

大曲 貴夫

20200219



年齢別にみた 新型コロナウイルス感染症の致死率



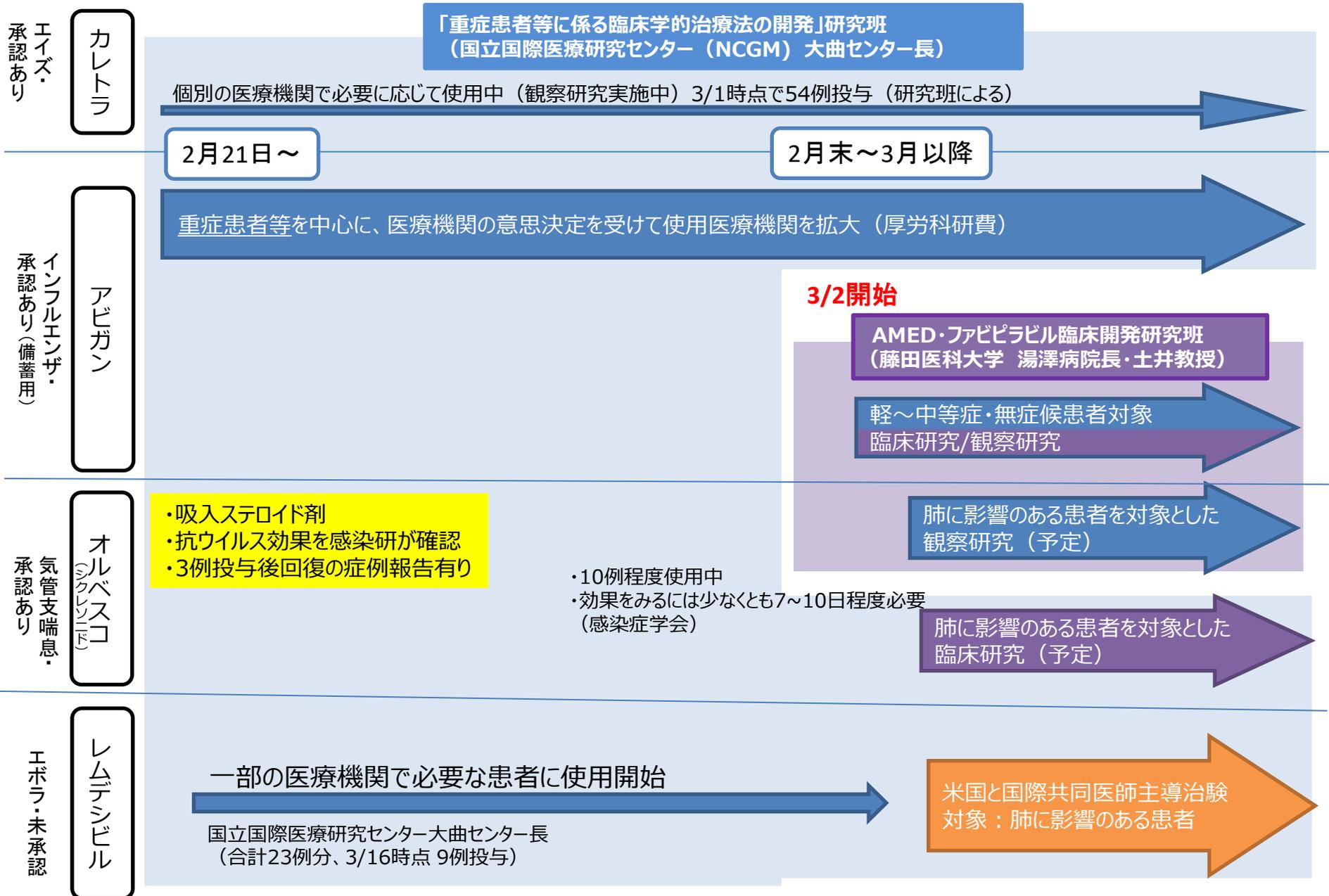
現在本邦で検討中の候補薬

1. カレトラ（ロピナビル・リトナビル）
プロテアーゼ合成阻害薬；抗HIV薬
2. アビガン（ファビピラビル）
RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤；新型インフルエンザ薬
3. オルベスコ（シクレソニド）
吸入ステロイド薬
4. ナファモスタット、カモスタット
セリンプロテアーゼ阻害薬、
5. レムデシビル
ウイルスのRNAポリメラーゼを阻害

その他

1. クロロキン
抗マラリア薬
2. リバビリン
ヌクレオシドのグアノシンアナログでありウイルスのRNA合成を中断
3. インターフェロン

既存の治療薬等の治療効果及び安全性検討



Remdesivir

- 開発コードGS-5734
- Remdesivirは代謝されてその活性型GS-441524になる。GS-441524はウイルスRNA産生の減少を引き起こす。
- 一本鎖RNAウイルス（RSウイルス、フニンウイルス、ラッサ熱ウイルス、ニパウイルス、ヘンドラウイルス、コロナウイルス（MERSおよびSARSウイルスを含む））に対して抗ウイルス活性を示すことが見出された。
- 2019年8月までコンゴ民主共和国北キブ州でのエボラ出血熱流行の時に使用された。モノクローナル抗体治療より有意に効果が少なかったが、この研究により安全性プロファイルが確立された。
- SARS-CoV-2を含む複数のコロナウイルスでの抗ウイルス活性が示された。



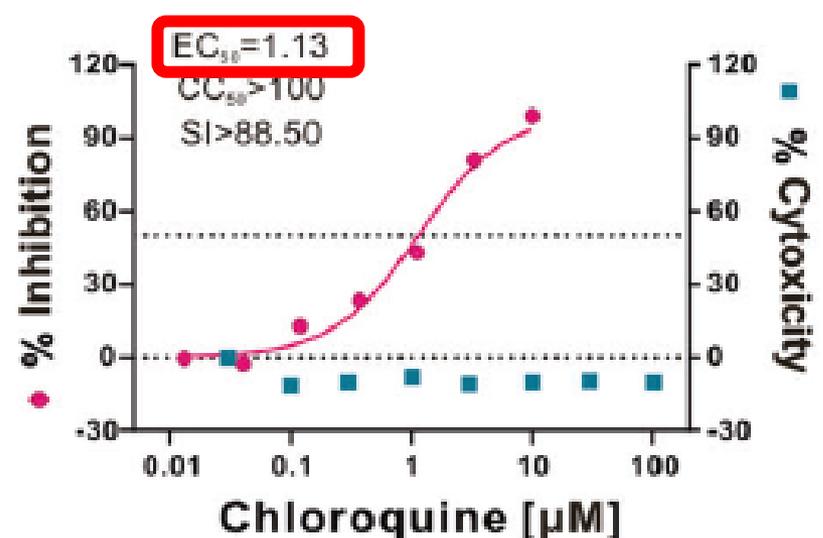
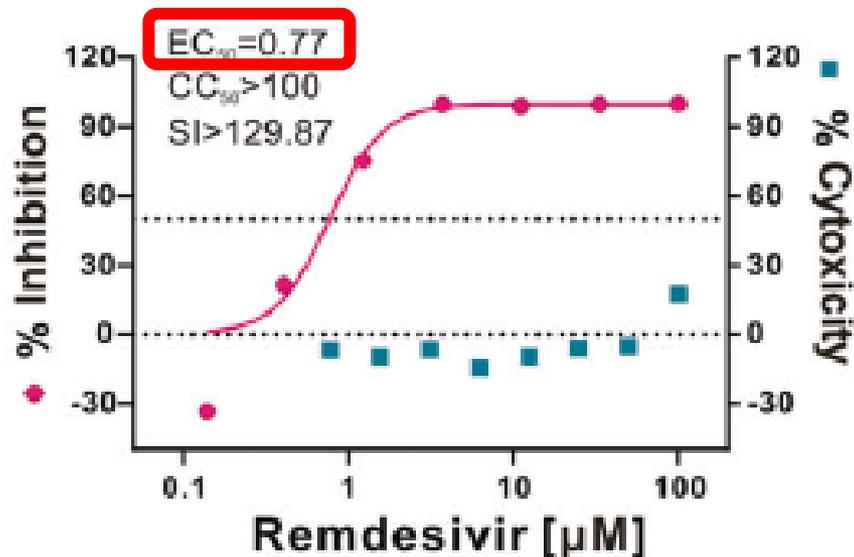
LETTER TO THE EDITOR OPEN

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

Cell Research (2020) 0:1–3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

培養細胞（Vero E6）にSARS-CoV-2を感染させ、48時間後のウイルス増殖に及ぼす効果を評価

※50%効果濃度（EC₅₀：半数効果濃度）：薬物や抗体などが最低値からの最大反応の50%を示す濃度



**COVID-19 に対する Remdesivir の安全性および有効性を検証する
多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較臨床試験**

簡易標題：アダプティブ COVID-19 治療試験 (ACTT)

DMID 治験実施計画書番号：20-0006

治験依頼者：
微生物感染症学部門 (DMID)
国立アレルギー感染症研究所
国立衛生研究所

アダプティブCOVID-19 治療試験（ACTT）の概要

- COVID-19 と診断された入院成人における新規治療薬の安全性及び有効性を評価するためのアダプティブ、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
- 最大約75 の医療機関で実施される国際多施設共同試験。
- アダプティブとは？：ある治療法が有効であることが判明した場合、この治療法が新たな試験的治療法と比較するための対照群になることがある。
- 当初の被験者数は約440 名と算出され、新たに治療群が追加される場合、被験者数は再計算される。
- 主要な評価項目はDay 15 における被験者の臨床状態（8点順序尺度で評価）。

アダプティブCOVID-19 治療試験（ACTT）：主要評価項目

- 死亡
- 入院、侵襲的機械的人工換気又はECMO の使用、
- 入院、非侵襲的人工的換気又は高流量酸素装置の使用、
- 入院、酸素補給が必要、
- 入院、酸素補給が不要 - 治療の継続は必要（COVID-19 関連又はそれ以外）
- 入院、酸素補給が不要 - 治療の継続も不要
- 入院なし、活動の制限及び／又は自宅での酸素療法が必要、
- 入院なし、活動に制限なし。

アダプティブCOVID-19 治療試験（ACTT）：選択基準

1. COVID-19 感染を示唆する症状で入院している患者。
2. 試験手順を開始する前に文書による同意取得が得られる患者（又は代諾者）
3. 規定された試験手順を理解し、遵守することに同意する患者。
4. 口腔咽頭（OP）スワブの採取に同意する患者。
5. 登録時に20 歳以上の成人男性又は妊娠していない成人女性。
6. 無作為化前72 時間未満に採取されたすべての検体において、検査機関でPCR 又はその他の市販又は公衆衛生定量法によって判定され、SARS-CoV-2 感染が確定された患者。

アダプティブCOVID-19 治療試験（ACTT）：選択基準（続）

1. 任意の期間の疾患及び少なくとも以下のいずれか1 つが認められる患者：
 - ✓ 画像（胸部X線撮影、CT スキャンなど）によるX線撮影浸潤、又は
 - ✓ 臨床評価（検査時のラ音／断続性ラ音の所見）及び室内空気中
 - ✓ SpO₂ が94%以下、又は
 - ✓ 酸素補給が必要、又は
 - ✓ 機械換気が必要。
2. 妊娠可能な女性は、スクリーニング時からDay 29 まで禁欲するか又はホルモン避妊法を除く主要な避妊法を1 種類以上使用することに同意しなければならない。
3. Day 29 までにCOVID-19 又はSARS-CoV-2 の治療を目的とする別の臨床試験に参加しないことに同意する患者。

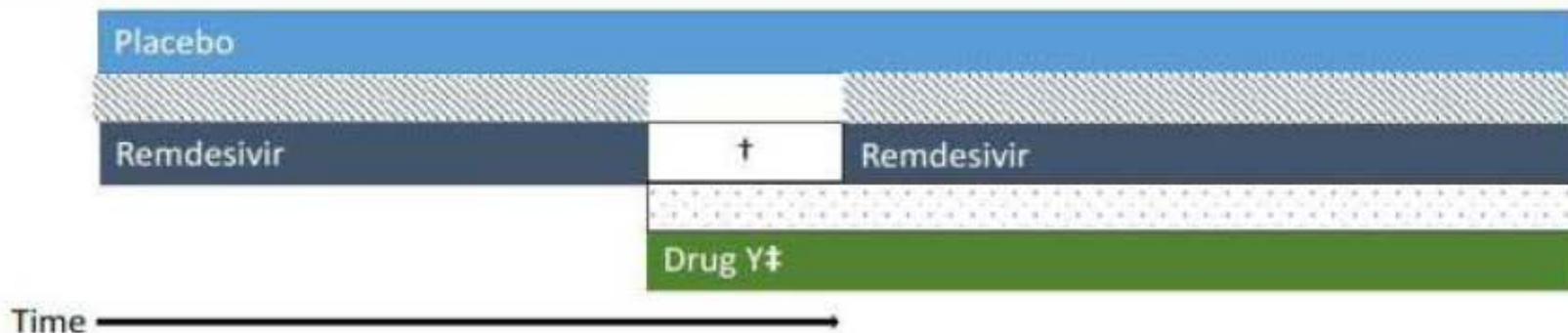
アダプティブCOVID-19 治療試験（ACTT）：除外基準

1. ALT/AST が正常値上限の5 倍を超える患者。
2. 推定糸球体ろ過速度（eGFR）が50 未満又は透析の必要な患者。
3. 妊娠又は授乳中の女性。
4. 72 時間以内に実施医療機関以外の別の病院に搬送が予定されている患者。
5. 試験薬にアレルギーのある患者。

アダプティブCOVID-19 治療試験（ACTT）：治験介入

1. 本試験は2 群で実施し、被験者は無作為化され、以下に示す実薬又はプラセボの投与を受ける。
2. Remdesivir については、Day 1 に200 mg 負荷用量を静脈内（IV）投与後、入院期間中に100 mg 維持用量を1 日1 回静注 投与する（最長10 日間）。
3. 同一のスケジュールで、対応プラセボを同容量で投与する。

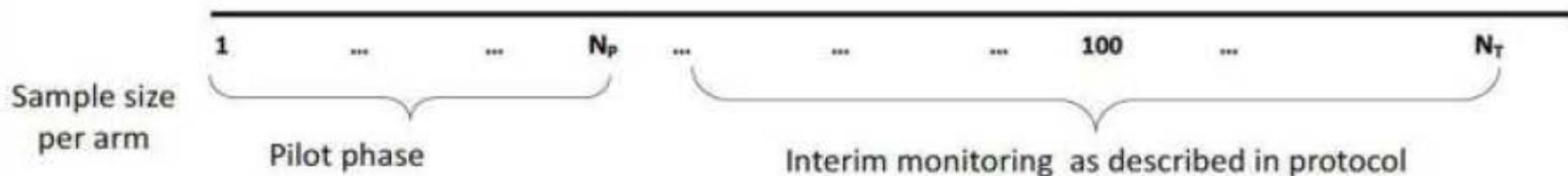
アダプティブ COVID-19 治療試験 (ACTT) : 群の追加



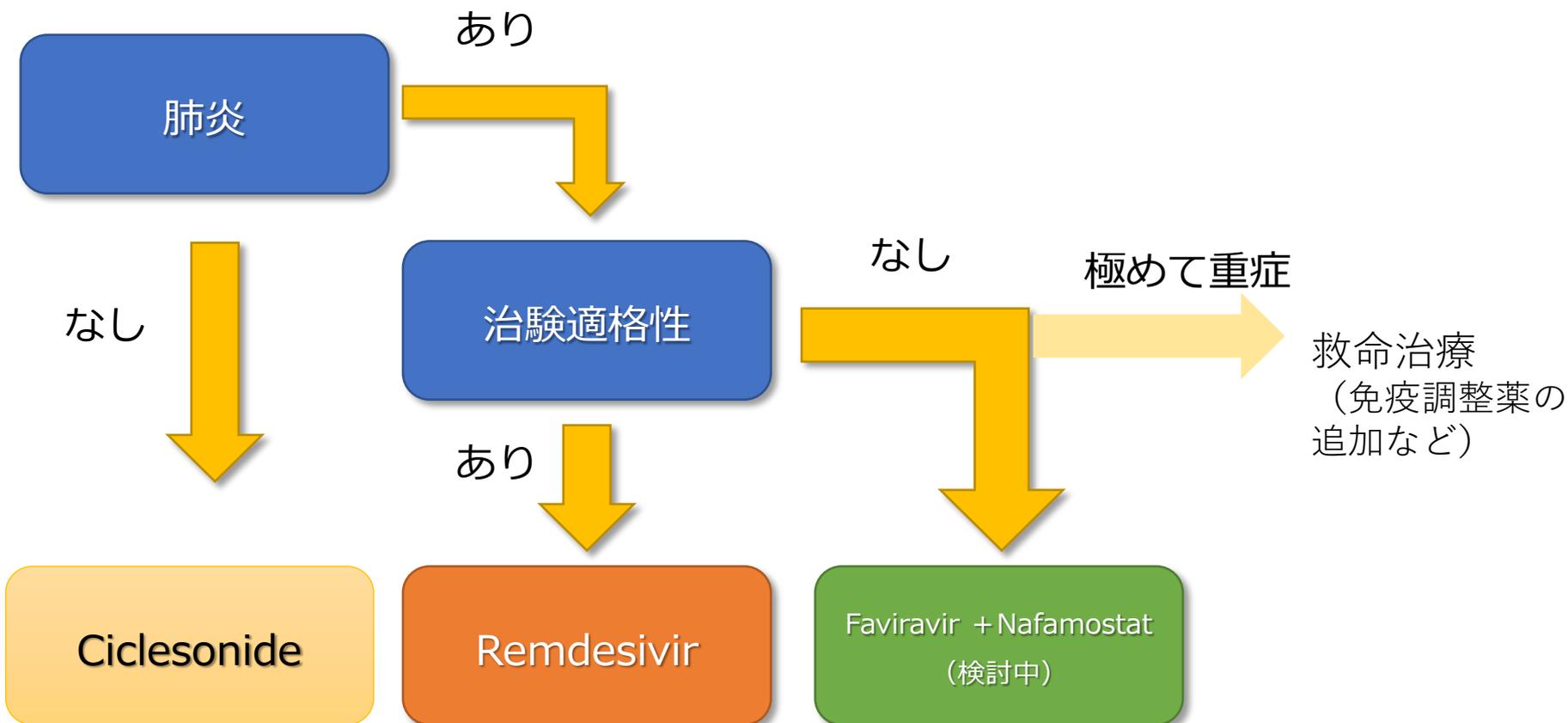
Key:  Periods for comparison of Placebo vs Remdesivir
 Periods for comparison of Placebo vs Drug Y

† Potential drug shortage

‡ Trial plans will vary in the event of a shortage. Initiation of a 3rd arm is one option.



NCGMによる今後のCOVID-19肺炎の包括的治療・研究開発戦略



COVID-19患者登録による観察研究（レジストリ）を開始

- 国立国際医療研究センターは、全国のCOVID-19と診断された方に参加していただき、重症化する方の特徴や経過、薬剤投与後の経過など、COVID-19に関する様々な点について明らかにすることを目的とした観察研究（レジストリ）を開始しました。
- 本研究で得られる情報から、国内における患者さんの臨床経過や様々な治療効果について分析を行うことで、将来の治療法の開発や新薬などの迅速な開発の基礎データとなることを期待しています。
- **問い合わせ先（医療機関・研究者からの問い合わせのみ）**

国立国際医療研究センター COVIDレジストリ研究事務局

registry.covid@hosp.ncgm.go.jp

COVID-19患者登録による観察研究（レジストリ）を開始しました

2019年12月から中国の武漢市で新型コロナウイルスによる肺炎の集団発生が確認されました。新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）には確立された治療法はありませんが、重症例を中心に抗ウイルス薬などの薬剤が投与されています。どのような方が重症化しやすいか、妊婦や小児の患者さんなどにおいてどのような経過をたどるのかなど、多くのことがまだわかっていません。

国立国際医療研究センターは、全国のCOVID-19と診断された方に参加していただき、重症化する方の特徴や経過、薬剤投与後の経過など、COVID-19に関する様々な点について明らかにすることを目的とした観察研究（レジストリ）を開始しました。

本研究で得られる情報から、国内における患者さんの臨床経過や様々な治療効果について分析を行うことで、将来の治療法の開発や新薬などの迅速な開発の基礎データとなることを期待しています。

登録状況については参加される医療機関・研究者向けに2020年3月下旬から随時公開いたします。
（当センターウェブサイト上で公開予定です。）

最終的な結果は、学術雑誌への投稿や学会での発表で2024年中を目途に公表する予定です。

○ 参加いただける医療機関の皆さまへ

- レジストリへの参加方法（従属機関に入る方法）
3月下旬公開予定です。作成中ですので、しばらくお待ちください。
- ユーザー登録のお知らせ
3月下旬公開予定です。作成中ですので、しばらくお待ちください。
- 問い合わせ先（医療機関・研究者からの問い合わせのみとさせていただきます）
国立国際医療研究センター
COVIDレジストリ研究事務局
registry.covid@hosp.ncgm.go.jp