

# NIAID ACTT-1 試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

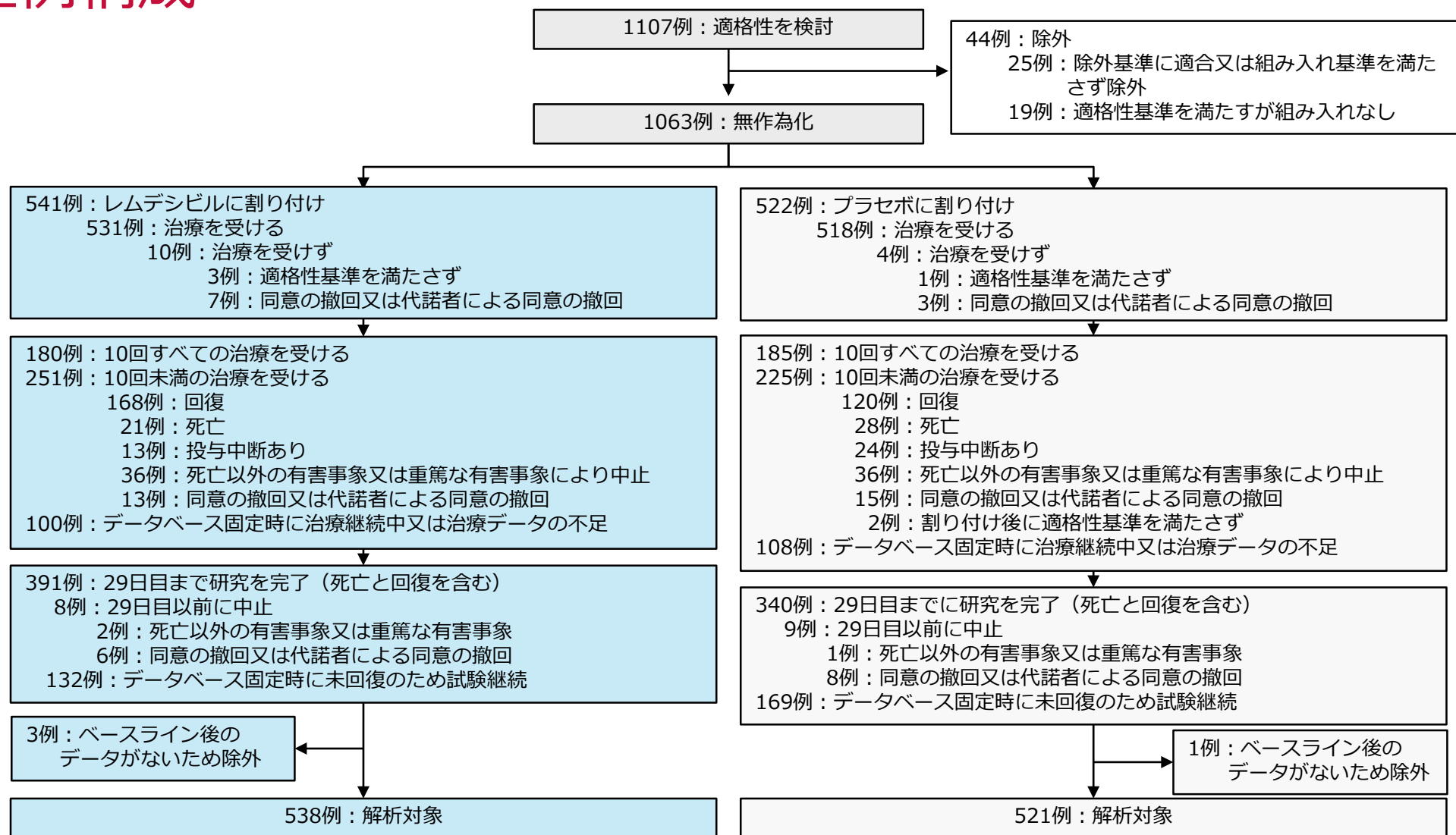
# NIAID ACTT-1 試験

## 試験概要（国際共同第Ⅲ相試験）

- 目的： 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者に対するレムデシビルの安全性と有効性を検討する。
- 対象： 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,063例（米国、デンマーク、英国、ギリシャ、ドイツ、韓国、メキシコ、スペイン、日本、シンガポールの73施設）
- 方法： 国際多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に1：1の比率で割り付けた。
- 主要評価項目： 無作為化後28日目までにおける回復までの時間
- 副次評価項目： 15日目の臨床状態、14日目及び28日目における死亡割合、有害事象の発現状況
- 解析計画： 回復は、患者が8段階の順序尺度（1. 活動に制限がない退院、2. 活動制限及び/又は在宅酸素療法が必要な退院、3. 酸素吸入や治療が不要な入院、4. 酸素吸入は不要だが治療が必要な入院、5. 酸素吸入が必要な入院、6. 非侵襲的換気又は高流量酸素による管理が必要な入院、7. 侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理が必要な入院、8. 死亡）の1、2、3のうちのいずれかを満たすことと定義した。主要評価項目である回復までの時間はKaplan-Meier法で解析し重症度で層別化したlog-rank検定で評価した。主要評価項目及び15日目の臨床状態についてベースライン時の属性（性別、年齢等）、重症度、症状の持続期間によるサブグループ解析を行った。

# NIAID ACTT-1 試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

## 症例構成



# NIAID ACTT-1 試験（国際共同第Ⅲ相試験） ベースライン時の人口統計学的及び臨床的特性\*

特性	すべて (N=1063)	レムデシビル群 (N=541)	プラセボ群 (N=522)
年齢—歳	58.9±15.0	58.6±14.6	59.2±15.4
男性—例数 (%)	684 (64.3)	352 (65.1)	332 (63.6)
人種又は民族集団—例数 (%) †			
アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	7 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.6)
アジア系	134 (12.6)	77 (14.2)	57 (10.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	219 (20.6)	108 (20.0)	111 (21.3)
白人	565 (53.2)	279 (51.6)	286 (54.8)
ヒスパニック又はラテン系—例数 (%)	249 (23.4)	132 (24.4)	117 (22.4)
症状の発現から無作為化までの時間の中央値 (IQR)—日数‡	9 (6-12)	9 (6-12)	9 (7-13)
合併症の数—例数 /合計例数 (%) †			
なし	193/920 (21.0)	91/467 (19.5)	102/453 (22.5)
1	248/920 (27.0)	131/467 (28.1)	117/453 (25.8)
2以上	479/920 (52.1)	245/467 (52.5)	234/453 (51.7)
合併症—例数 /合計例数 (%)			
高血圧	460/928 (49.6)	231/469 (49.3)	229/459 (49.9)
肥満	342/925 (37.0)	177/469 (37.7)	165/456 (36.2)
2型糖尿病	275/927 (29.7)	144/470 (30.6)	131/457 (28.7)
順序尺度スコア—例数 (%)			
4. 酸素吸入は不要だが治療 (SARS-CoV-2による感染症に関わらず) が 必要な入院	127 (11.9)	67 (12.4)	60 (11.5)
5. 酸素吸入が必要な入院	421 (39.6)	222 (41.0)	199 (38.1)
6. 非侵襲的換気又は高流量酸素による管理が必要な入院	197 (18.5)	98 (18.1)	99 (19.0)
7. 侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理が必要な入院	272 (25.6)	125 (23.1)	147 (28.2)
ベースラインスコアなし	46 (4.3)	29 (5.4)	17 (3.3)

\* : 「±」は平均値±SDを示す。パーセンテージは端数処理のため合計で100にならない場合がある。IQRは四分位範囲を示す。

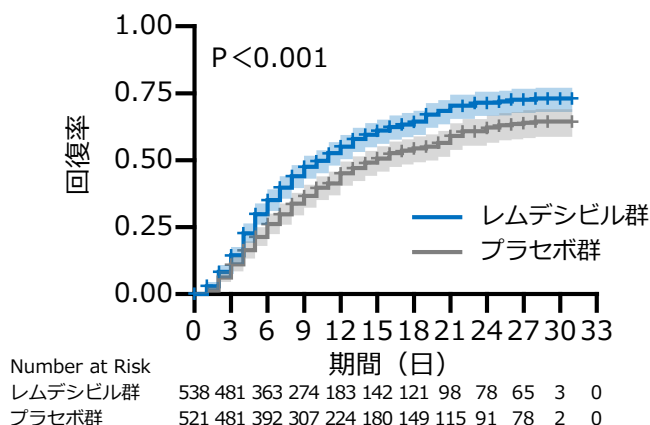
† : 人種及び民族集団は患者からの報告に基づく。

‡ : 2020年4月28日時点で15例の症状発現に関するデータがなかった。133例で合併症に関するデータがなく10例で不完全だった。

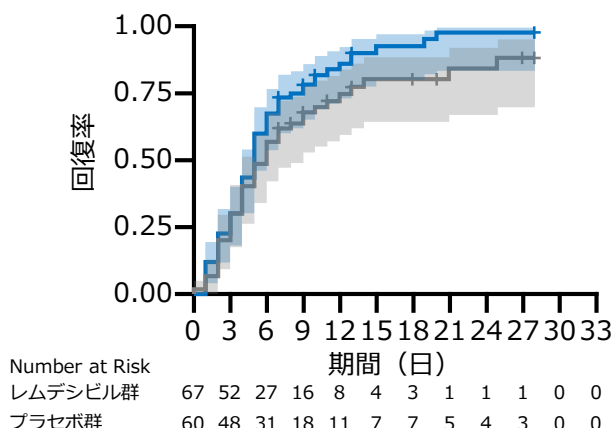
# NIAID ACTT-1 試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

## 累積回復率 (主要評価項目)

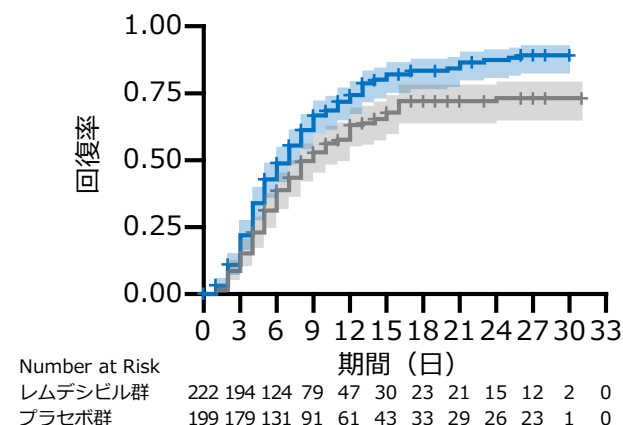
**A 全体**



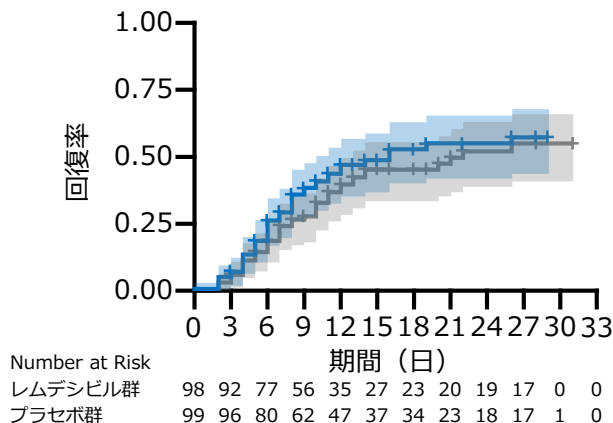
**B 酸素吸入を必要としていない患者**



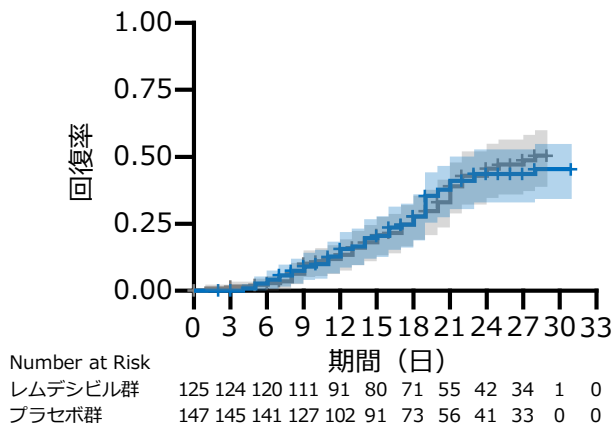
**C 酸素吸入を必要としている患者**



**D 非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を必要とする患者**



**E 侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理を必要とする患者**



全体 (A) 及びベースライン時の順序尺度スコア4 (B)、5 (C)、6 (D)、7 (E) の患者のKaplan-Meier法による累積回復率を示す。P値は層別log-rank検定による。

対象：18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,063例  
 方法：国際多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に1：1の比率で割り付けた。

# NIAID ACTT-1 試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

## 15日目における臨床状態 (ITT集団)

### (主要評価項目・副次評価項目) \*

	全体*		ベースライン時の順序尺度スコア							
			4		5		6		7	
	レムデシビル群 (N=538)	プラセボ群 (N=521)	レムデシビル群 (N=67)	プラセボ群 (N=60)	レムデシビル群 (N=222)	プラセボ群 (N=199)	レムデシビル群 (N=98)	プラセボ群 (N=99)	レムデシビル群 (N=125)	プラセボ群 (N=147)
<b>回復</b>										
回復した症例数	334	273	61	47	177	128	47	43	45	51
回復までの期間の中央値 (95% CI) —日数 (主要評価項目)	11 (9-12)	15 (13-19)	5 (4-6)	6 (4-8)	7 (6-8)	9 (7-11)	16 (NE- 10)	22 (NE- 12)	NE-NE	28 (NE- 22)
回復率比 (95% CI) †	1.32 (1.12-1.55 [P<0.001])		1.38 (0.94-2.03)		1.47 (1.17-1.84)		1.20 (0.79-1.81)		0.95 (0.64-1.42)	
<b>死亡</b>										
ハザード比 (95% CI)	0.70 (0.47-1.04)		0.46 (0.04-5.08)		0.22 (0.08-0.58)		1.12 (0.53-2.38)		1.06 (0.59-1.92)	
14日までの死亡者数	32	54	1	1	4	19	13	13	13	19
カプラン・マイヤー法による 推定死亡率-% (95% CI)	7.1 (5.0-9.9)	11.9 (9.2-15.4)	1.5 (0.2-10.1)	2.5 (0.4-16.5)	2.4 (0.9-6.4)	10.9 (7.1-16.7)	15.2 (9.0-25.0)	14.7 (8.7-24.3)	11.3 (6.7-18.8)	14.1 (9.2-21.2)

\* : P値と信頼区間 (CI) は多重比較に対して調整していない。「NE」は推定できないことを示す。

† : 回復率比とハザード比は層別化Coxモデル、P値は層別化log-rank検定で算出した。1を超える回復率比はレムデシビル群が優位であることを示す。ハザード比が1未満の場合レムデシビル群が優位であることを示す。

対 象 : 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,063例

方 法 : 国際多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に1 : 1の比率で割り付けた。

Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

Beigel JH, et al.: N Engl J Med 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print. 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。

# NIAID ACTT-1 試験（国際共同第Ⅲ相試験） 15日目における臨床状態（ITT集団）（副次評価項目）\*

	全体*		ベースライン時の順序尺度スコア							
			4		5		6		7	
	レムデシビル群 (N=538)	プラセボ群 (N=521)	レムデシビル群 (N=67)	プラセボ群 (N=60)	レムデシビル群 (N=222)	プラセボ群 (N=199)	レムデシビル群 (N=98)	プラセボ群 (N=99)	レムデシビル群 (N=125)	プラセボ群 (N=147)
<b>15日目の順序尺度スコア（±2日）－例数（%）*</b>										
ベースラインと15日目のスコアデータがある患者－例数	434	410	60	51	196	161	71	77	101	115
1	99 (22.8)	76 (18.5)	22 (36.7)	15 (29.4)	54 (27.6)	45 (28.0)	13 (18.3)	7 (9.1)	10 (9.9)	8 (7.0)
2	158 (36.4)	127 (31.0)	25 (41.7)	21 (41.2)	95 (48.5)	66 (41.0)	28 (39.4)	27 (35.1)	6 (5.9)	10 (8.7)
3	11 (2.5)	6 (1.5)	7 (11.7)	4 (7.8)	4 (2.0)	2 (1.2)	0	0	0	0
4	23 (5.3)	20 (4.9)	1 (1.7)	3 (5.9)	12 (6.1)	7 (4.3)	4 (5.6)	4 (5.2)	6 (5.9)	6 (5.2)
5	34 (7.8)	40 (9.8)	3 (5.0)	5 (9.8)	14 (7.1)	6 (3.7)	2 (2.8)	7 (9.1)	15 (14.9)	22 (19.1)
6	16 (3.7)	14 (3.4)	1 (1.7)	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.9)	6 (8.5)	6 (7.8)	7 (6.9)	5 (4.3)
7	60 (13.8)	72 (17.6)	0 (0)	2 (3.9)	12 (6.1)	12 (7.5)	5 (7.0)	13 (16.9)	43 (42.6)	45 (39.1)
8	33 (7.6)	55 (13.4)	1 (1.7)	1 (2.0)	4 (2.0)	20 (12.4)	13 (18.3)	13 (16.9)	14 (13.9)	19 (16.5)
オッズ比 (95%CI)	1.50 (1.18–1.91 [P=0.001])		1.51 (0.76–3.00)		1.31 (0.89–1.92)		1.60 (0.89–2.86)		1.04 (0.64–1.68)	

\*：P値と信頼区間（CI）は多重比較に対して調整していない。「NE」は推定できないことを示す。

†：15日目のスコアは前日までのもっとも重症度の高いスコアとした。レムデシビル群では103例の患者がデータ固定時の15日目にスコアがなかった（軽度から中等度が11例、重症が92例）。プラセボ群では109例がデータ固定時の15日目のスコアがなかった（軽症から中等症の12例、重症が97例）。2例が無作為化の15日後に死亡しスコアには含まれているが、14日目までの死亡率の推定には含まれていない。オッズ比とP値は比例オッズモデルにより算出した。オッズ比が1を超える場合、レムデシビル群が優位であることを示している。

対 象：18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,063例

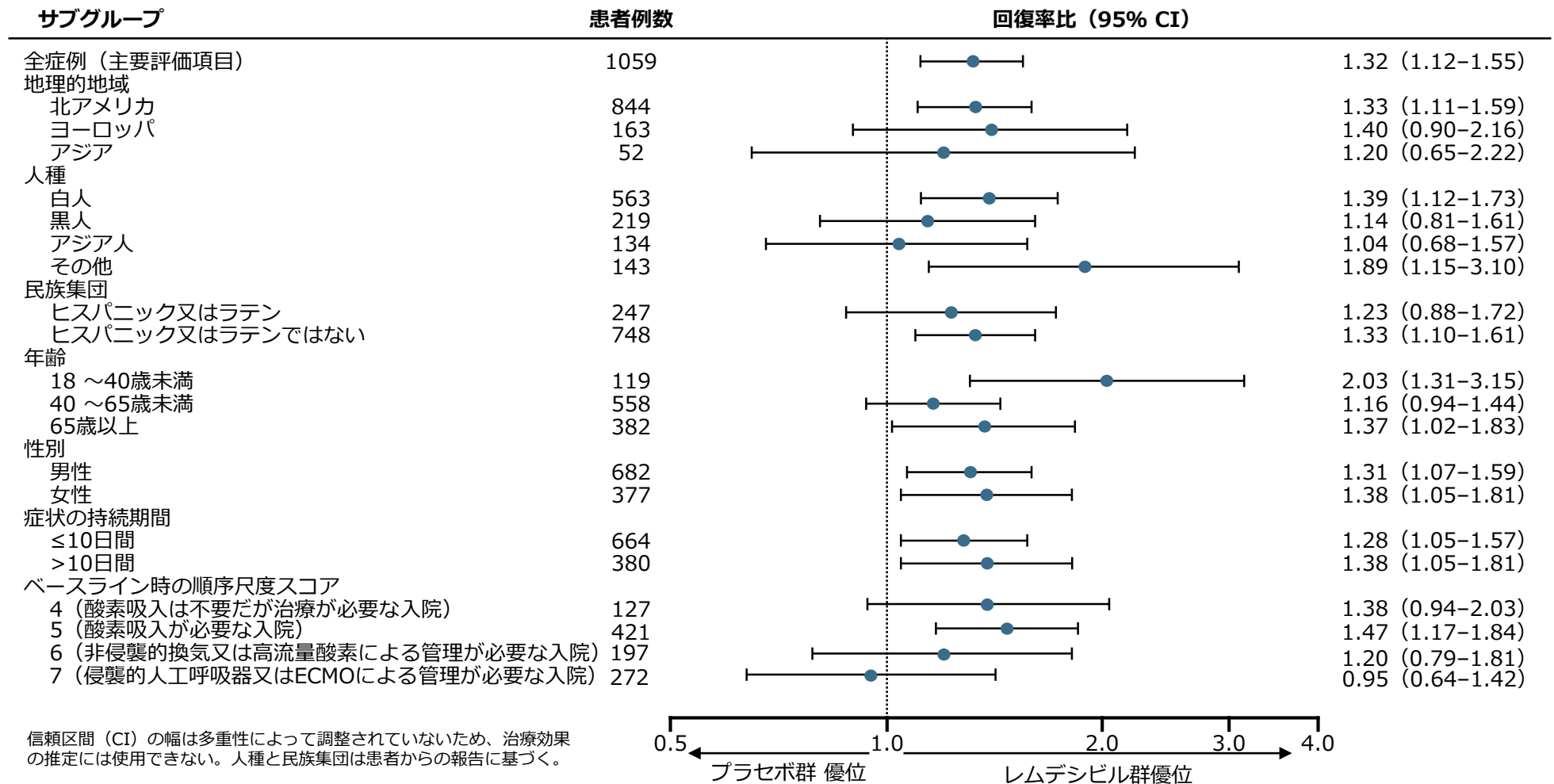
方 法：国際多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に1：1の比率で割り付けた。

Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

Beigel JH, et al.: N Engl J Med 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print. 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。

# NIAID ACTT-1 試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

## サブグループ別の回復時間



対 象：18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,063例

方 法：国際多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に1：1の比率で割り付けた。

Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

Beigel JH, et al.: N Engl J Med 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print. 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。



# NIAID ACTT-1 試験（国際共同第Ⅲ相試験）

## 5例以上に認められた重篤な有害事象（副次評価項目）

MedDRA器官別大分類	基本語	レムデシビル群 (N = 541) No.	プラセボ群 (N= 522) No.
全器官別大分類	全基本語	114	141
心臓障害	心停止	6	5
	心房細動	4	2
感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	6	7
	ウイルス性肺炎	3	7
臨床検査	糸球体濾過率減少 <sup>a</sup>	3	2
腎および尿路障害	急性腎障害 <sup>a</sup>	4	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	28	42
	急性呼吸不全	9	12
	呼吸窮迫 <sup>b</sup>	9	10
	低酸素症 <sup>b</sup>	4	5
	気胸	3	3
	肺塞栓症	3	3
外科および内科処置	人工呼吸器	1	5
	気管内挿管	2	3
分類不能	分類不能	19	22
血管障害	低血圧	2	12
	ショック	4	3

No. : 少なくとも1つの事象を報告した患者数。腎障害は1つの群でのみ発現したので表には記載していない。

a 糸球体濾過率減少かつ/又は急性腎障害が認められた患者の合計はレムデシビル群で7、プラセボ群で9であった。

b 低酸素症かつ/又は呼吸窮迫が認められた患者の合計はレムデシビル群で13、プラセボ群で15であった。

対 象 : 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,063例

方 法 : 国際多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に1:1の比率で割り付けた。

Copyright ©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

Beigel JH, et al.: N Engl J Med 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print. 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。

# NIAID ACTT-1 試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

## 5例以上に認められた重篤ではない有害事象 (副次評価項目)

MedDRA器官別大分類	基本語	レムデシビル群 (N = 541) No. (%)	プラセボ群 (N = 522) No. (%)
全器官別大分類	全基本語	156 (28.8)	172 (33.0)
血液およびリンパ系障害	貧血 <sup>a</sup>	22 (4.1)	25 (4.8)
	リンパ球減少症 <sup>b</sup>	1 (0.2)	10 (1.9)
心臓障害	心房細動	3 (0.6)	6 (1.1)
全身障害および投与部位の状態	発熱	27 (5.0)	17 (3.3)
感染症および寄生虫症	肺炎	8 (1.5)	2 (0.4)
臨床検査	ヘモグロビン減少 <sup>a</sup>	22 (4.1)	23 (4.4)
	糸球体濾過率減少 <sup>c</sup>	20 (3.7)	17 (3.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 <sup>d</sup>	15 (2.8)	20 (3.8)
	リンパ球数減少 <sup>b</sup>	13 (2.4)	18 (3.4)
	血糖値上昇 <sup>e</sup>	12 (2.2)	6 (1.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 <sup>d</sup>	8 (1.5)	9 (1.7)
	血中ビリルビン増加	7 (1.3)	8 (1.5)
	血中クレアチニン増加 <sup>c</sup>	8 (1.5)	4 (0.8)
	プロトロンビン時間延長	7 (1.3)	3 (0.6)
	血中アルブミン減少	6 (1.1)	3 (0.6)
	トランスアミナーゼ上昇 <sup>d</sup>	3 (0.6)	6 (1.1)
	クレアチンクリアランス減少 <sup>c</sup>	3 (0.6)	5 (1.0)
代謝および栄養障害	高血糖 <sup>e</sup>	10 (1.8)	11 (2.1)
	アシドーシス	5 (0.9)	5 (1.0)
	低アルブミン血症	4 (0.7)	5 (1.0)
	アルカローシス	4 (0.7)	2 (0.4)
精神障害	譫妄	4 (0.7)	4 (0.8)
腎および尿路障害	急性腎障害 <sup>c</sup>	15 (2.8)	17 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症 <sup>f</sup>	7 (1.3)	9 (1.7)
	呼吸困難 <sup>f</sup>	6 (1.1)	3 (0.6)
	呼吸窮迫 <sup>f</sup>	3 (0.6)	5 (1.0)
分類不能	分類不能	30 (5.5)	34 (6.5)
血管障害	低血圧	12 (2.2)	7 (1.3)
	高血圧	11 (2.0)	4 (0.8)
	深部静脈血栓症	6 (1.1)	9 (1.7)

No. : 少なくとも1つの事象を報告した患者数。菌血症は1つの群でのみ発現したので表には記載していない。

a 貧血かつ/又はヘモグロビン減少が認められた患者の合計はレムデシビル群で43、プラセボ群で47であった。

b リンパ球減少症かつ/又はリンパ球数減少が認められた患者の合計はレムデシビル群で14、プラセボ群で28であった。

c 糸球体濾過率減少、急性腎障害、血中クレアチニン増加かつ/又はクレアチンクリアランス減少が認められた患者の合計はレムデシビル群で40、プラセボ群で38であった。

d トランスアミナーゼ上昇、AST増加かつ又はALT増加が認められた患者の合計はレムデシビル群で22、プラセボ群で31であった。

e 高血糖かつ又は血糖値上昇が認められた患者の合計はレムデシビル群で22、プラセボ群で17であった。

f 低酸素症、呼吸困難かつ又は呼吸窮迫が認められた患者の合計はレムデシビル群で16、プラセボ群で17であった。

対 象 : 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,063例

方 法 : 国際多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に1:1の比率で割り付けた。

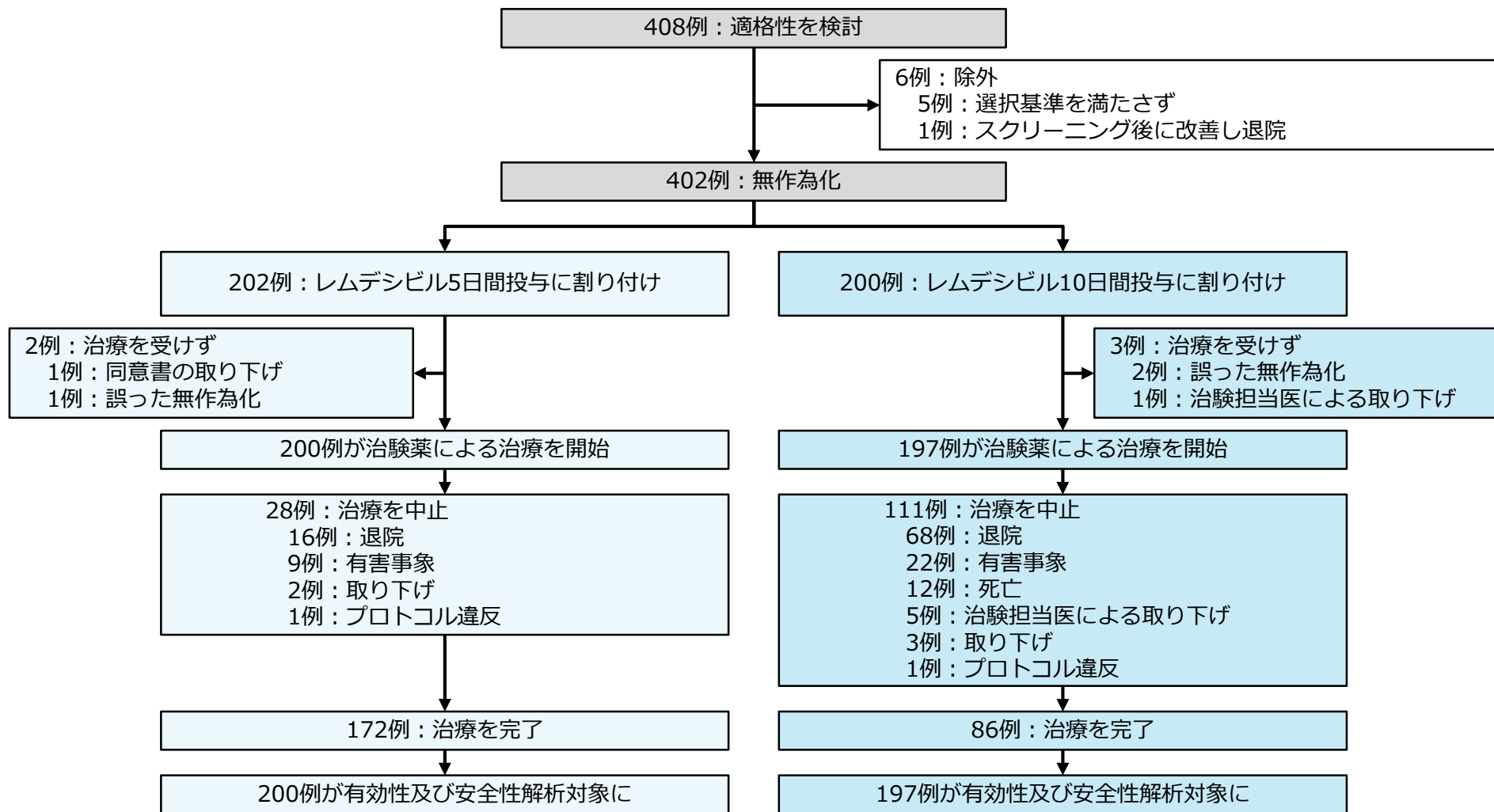
# GS-US-540-5773試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

# GS-US-540-5773試験（国際共同第Ⅲ相試験）

## 試験概要

- 目的： SARS-CoV-2による重症感染症患者に対する5日間及び10日間のレムデシビル静脈内投与の有効性及び安全性を検討する。
- 対象： 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上のSARS-CoV-2による重症感染症患者397例（米国、イタリア、スペイン、ドイツ、香港、シンガポール、韓国、台湾の55施設）
- 方法： 国際多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、標準療法に加え、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、5日目まで1日1回100mg投与する群と10日目まで1日1回100mg投与する群に割り付けた。
- 主要評価項目： 無作為化後14日目に7点の順序尺度で評価した臨床状態
- 副次評価項目： 有害事象の発現状況（レムデシビル投与初日～最終投与の30日後）
- 探索的評価項目： 臨床的改善までの時間、回復までの時間、修正済み回復までの時間、全死亡
- 解析計画： 臨床的改善は、事前に定義した7点の順序尺度（①死亡、②入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、③入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、④入院かつ低流量酸素による管理、⑤入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する、⑥入院しており、酸素吸入及び、本剤投与以外の継続的な治療は要しない、⑦退院）による評価において、ベースライン時から2点以上の改善が認められた場合と定義した。回復は、酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義された。修正済み回復は、ベースラインスコア②～④から⑤～⑦への改善、あるいはベースラインスコア⑤から⑥又は⑦への改善として定義された。

# GS-US-540-5773試験（国際共同第Ⅲ相試験） 症例構成



# GS-US-540-5773試験（国際共同第Ⅲ相試験）

## ベースライン時の患者の人口統計学的及び臨床的背景\*

特性	5日間投与群 (N=200)	10日間投与群 (N=197)
年齢の中央値 (IQR) ー 歳	61 (50-69)	62 (50-71)
男性 ー 例数 (%)	120 (60)	133 (68)
人種 ー 例数/N (%) †		
白人	142/200 (71)	134/192 (70)
黒人	21/200 (10)	23/192 (12)
アジア人	20/200 (10)	25/192 (13)
その他	17/200 (8)	10/192 (5)
ボディマス指数 (BMI) 中央値 (IQR) ‡	29 (25-34)	29 (25-33)
考慮すべき合併症 ー 例数 (%)		
糖尿病	47 (24)	43 (22)
高脂血症	40 (20)	49 (25)
高血圧	100 (50)	98 (50)
喘息	27 (14)	22 (11)

IQR：四分位範囲

\*：パーセンテージは端数処理のため合計が100にならない場合がある。

†：人種は患者から報告された。

‡：ボディマス指数 (BMI) は、体重 (kg) を身長 (m) ×2で割った値である。

# GS-US-540-5773試験（国際共同第Ⅲ相試験） ベースライン時の患者の人口統計学的及び臨床的背景\*

特性	5日間投与群 (N=200)	10日間投与群 (N=197)
臨床状態の7点の順序尺度 一例数 (%) §		
2 : 入院かつ侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理	4 (2)	9 (5)
3 : 入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	49 (24)	60 (30)
4 : 入院かつ低流量酸素による管理	113 (56)	107 (54)
5 : 入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する	34 (17)	21 (11)
レムデシビル初回投与前の入院期間中央値 (IQR) 一日数	2 (1-3)	2 (1-3)
レムデシビル初回投与前の症状の期間の中央値 (IQR) 一日数	8 (5-11)	9 (6-12)
AST中央値 (IQR) —U/liter¶	41 (29-58)	46 (34-67)
ALT中央値 (IQR) —U/liter	32 (22-50)	36 (23-58)
Cockcroft-Gault式によるクレアチンクリアランス中央値 (IQR) — ml/min	106 (80-142)	103 (80-140)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、IQR : 四分位範囲

\* : パーセンテージは端数処理のため合計が100にならない場合がある。

§ : P=0.02 ウィルコクソンの順位和検定による5日投与群と10日投与群の比較。

¶ : P=0.008 ウィルコクソンの順位和検定による5日投与群と10日投与群の比較。

# GS-US-540-5773試験（国際共同第Ⅲ相試験）

## 臨床結果（主要評価項目・探索的評価項目）

特性	5日間投与群 (N=200)	10日間投与群 (N=197)	ベースライン調整済差 (95% CI) *
7点の順序尺度で評価した14日目における臨床状態 一例数 (%) (主要評価項目)			P=0.14 <sup>†</sup>
1: 死亡	16 (8)	21 (11)	
2: 入院かつ侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理	16 (8)	33 (17)	
3: 入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	9 (4)	10 (5)	
4: 入院かつ低流量酸素による管理	19 (10)	14 (7)	
5: 入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する	11 (6)	13 (7)	
6: 入院しており、酸素吸入及び、本剤投与以外の継続的な治療は要しない	9 (4)	3 (2)	
7: 退院	120 (60)	103 (52)	
臨床的改善までの時間（累積発生率50%の中央値 <sup>‡</sup> ）（探索的評価項目）	10	11	0.79 (0.61 to 1.01)
臨床的改善 一例数 (%)			
5日目	33 (16)	29 (15)	0.2% (-7.0 to 7.5)
7日目	71 (36)	54 (27)	-5.0% (-14.0 to 4.0)
11日目	116 (58)	97 (49)	-4.8% (-14.1 to 4.6)
14日目	129 (64)	107 (54)	-6.5% (-15.7 to 2.8)

\*: 差異は群間の割合の差を示すが、臨床的改善までの時間、回復までの時間及び修正済み回復までの時間については群間差はハザード比及びその95%信頼区間 (CI) として示す。イベント発生までのエンドポイントについては、治療群間で評価中のイベントが発生した被験者の割合の差と95%信頼区間はベースラインの臨床状態によって調整されたMantel-Haenszel割合から推定された。事前に規定された時点（例えば、5、7、11、14日）でのイベントについては、治療群間で評価中のイベントが発生した被験者の割合の差と95%信頼区間はベースラインの臨床状態によって調整されたMantel-Haenszel割合から推定された。

†: P値はベースラインの臨床状態によって層別化されたウィルコクソンの順位和検定により算出された。

‡: 臨床的改善は、7ポイントの序数スケールでのベースラインからの少なくとも2ポイントの改善として定義された。回復は、ベースラインスコア2~5から、6又は7への改善として定義された。修正済み回復は、ベースラインスコア2~4から5~7への改善、あるいはベースラインスコア5から6又は7への改善として定義された。累積イベント関数は死亡を競合リスクとして評価対象のイベント（臨床的改善、回復、又は修正済み回復）までの日数について各群で算出した。最終評価時に評価対象のイベントを達成していない患者データは最後評価時を打ち切りとした。評価対象のイベントを達成する前に死亡した患者は競合イベントを経験したと見なされた。

対 象: 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上のSARS-CoV-2による重症感染症患者397例

方 法: 国際多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、標準療法に加え、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、5日目まで1日1回100mg投与する群と10日目まで1日1回100mg投与する群に割り付けた。



# GS-US-540-5773試験（国際共同第Ⅲ相試験）

## 臨床結果（主要評価項目・探索的評価項目）

特性	5日間投与群 (N=200)	10日間投与群 (N=197)	ベースライン調整済差 (95% CI) *
回復までの時間（累積発生率50%の中央値 <sup>‡</sup> ）（探索的評価項目）	10	11	0.81 (0.64 to 1.04)
回復 —例数 (%)			
5日目	32 (16)	27 (14)	0.1% (-7.0 to 7.1)
7日目	71 (36)	51 (26)	-6.0% (-14.8 to 2.7)
11日目	115 (58)	97 (49)	-3.7% (-12.8 to 5.5)
14日目	129 (64)	106 (54)	-6.3% (-15.4 to 2.8)
修正済み回復までの時間（累積発生率50%の中央値 <sup>‡</sup> ）（探索的評価項目）	9	10	0.82 (0.64 to 1.04)
修正済み回復 —例数 (%)			
5日目	51 (26)	41 (21)	-2.3% (-10.5 to 5.9)
7日目	84 (42)	69 (35)	-3.4% (-12.6 to 5.8)
11日目	128 (64)	106 (54)	-5.7% (-14.6 to 3.2)
14日目	140 (70)	116 (59)	-6.7% (-15.3 to 1.9)

\*：差異は群間の割合の差を示すが、臨床的改善までの時間、回復までの時間及び修正済み回復までの時間については群間差はハザード比及びその95%信頼区間（CI）として示す。イベント発生までのエンドポイントについてのハザード比と95% CIは、治療とベースラインの臨床状態を共変量として含む要因特異的比例ハザードモデルから推定された。事前に規定された時点（例えば、5、7、11、14日）でのイベントについては、治療群間で評価中のイベントが発生した被験者の割合の差と95%信頼区間はベースラインの臨床状態によって調整されたMantel-Haenszel割合から推定された。

‡：臨床的改善は、7ポイントの序数スケールでのベースラインからの少なくとも2ポイントの改善として定義された。回復は、ベースラインスコア2～5から、6又は7への改善として定義された。修正済み回復は、ベースラインスコア2～4から5～7への改善、あるいはベースラインスコア5から6又は7への改善として定義された。累積イベント関数は死亡を競合リスクとして評価対象のイベント（臨床的改善、回復、又は修正済み回復）までの日数について各群で算出した。最終評価時に評価対象のイベントを達成していない患者データは最後評価時を打ち切りとした。評価対象のイベントを達成する前に死亡した患者は競合イベントを経験したと見なされた。

対 象：12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上のSARS-CoV-2による重症感染症患者397例

方 法：国際多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、標準療法に加え、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、5日目まで1日1回100mg投与する群と10日目まで1日1回100mg投与する群に割り付けた。

# GS-US-540-5773試験（国際共同第Ⅲ相試験） 有害事象の発現状況\*（副次評価項目）

事象または異常	5日間投与群（N=200）	10日間投与群（N=197）
有害事象 一例数（%）	141（70）	145（74）
悪心	20（10）	17（9）
急性呼吸不全	12（6）	21（11）
ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）増加	11（6）	15（8）
便秘	13（6）	13（7）
AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）増加	10（5）	13（7）
低カリウム血症	10（5）	12（6）
低血圧	9（4）	12（6）
呼吸不全	7（4）	14（7）
不眠症	10（5）	11（6）
急性腎障害	4（2）	15（8）
投与中止に至った有害事象 一例数	9	20
重篤な有害事象 一例数	42	68
急性呼吸不全	10	18
呼吸不全	5	10
敗血症性ショック	2	5
急性呼吸窮迫症候群	1	5
低酸素	2	4
呼吸窮迫	3	4
呼吸困難	4	1
気胸	2	3
ウイルス性肺炎	3	2
ALT値の上昇	3	2

\*：記載されている有害事象は、いずれかの治療群患者の少なくとも5%で発生したものであり、記載されている重篤な有害事象は、5例以上の患者で発生したものである。

対 象：12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上のSARS-CoV-2による重症感染症患者397例

方 法：国際多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、標準療法に加え、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、5日目まで1日1回100mg投与する群と10日目まで1日1回100mg投与する群に割り付けた。

# GS-US-540-5773試験（国際共同第Ⅲ相試験） 有害事象の発現状況\*（副次評価項目）

事象または異常	5日間投与群（N=200）	10日間投与群（N=197）
グレード3以上の検査所見の異常 一例数/N	53/195	64/191
選択されたグレード3以上の検査所見の異常 一例数/N		
クレアチニンクリアランスの減少		
Grade 3	13/193	13/188
Grade 4	5/193	23/198
ALT値の上昇		
Grade 3	8/194	11/191
Grade 4	4/194	5/191
AST値の上昇		
Grade 3	11/194	7/190
Grade 4	3/194	4/190
ビリルビンの増加		
Grade 3	1/193	3/190
Grade 4	0	1/190

\*：記載されている有害事象は、いずれかの治療群患者の少なくとも5%で発生したものであり、記載されている重篤な有害事象は、5例以上の患者で発生したものである。

対 象：12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上のSARS-CoV-2による重症感染症患者397例  
 方 法：国際多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較、第Ⅲ相試験。患者を無作為化し、標準療法に加え、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、5日目まで1日1回100mg投与する群と10日目まで1日1回100mg投与する群に割り付けた。

# 人道的見地から行われた 投与経験

2020年3月14日以前に投与された患者データ

# 要約

## ベクルリーの人道的使用で治療を受けた最初の163名の暫定的データ:

対象はSARS-CoV-2による感染症患者

- 64%が侵襲的酸素療法（ほぼ半数が3日以上）、4%が体外式膜型人工肺（ECMO）
- 約3分の1が70歳以上

## 結果

- 死亡率は20%
- 酸素療法の状態の改善は47.2%

死亡率のデータは外部の対照集団と比べて良好でした。

- ベクルリーを投与された患者ではTriNetX リアルワールドデータ集団\*より死亡率が低い傾向が認められました。
  - 傾向スコアによる調整及びIPTW法により死亡率の低下傾向は高くなりました。
- 先行文献における重症患者の死亡率と比べて良好でした。

\*：主に米国の医療機関のデータをもとに臨床情報サービスを提供するTriNetX社によるリアルワールドデータ集団 [N=153、男性76例（50%）、侵襲的人工呼吸器管理（ベースライン時）13例（9%）、死亡11例（7%）]。

## 安全性

本剤の投与を受けた163例のうち、50%の患者に有害事象が報告されました。5例以上報告された重篤な有害事象は呼吸不全（10例、6%）、低血圧（6例、4%）、急性腎障害（6例、4%）、コロナウイルス感染症（5例、3%）でした。

# 治療日数及び追跡観察日数

	全体 N=163
ベクルリーによる治療日数	
平均 (SD)	9 (2.3)
中央値 (四分位範囲)	10 (8, 10)
最初のベクルリー投与からの追跡観察日数	
平均 (SD)	15 (7.0)
中央値 (四分位範囲)	15 (10, 17)
範囲 (日)	4, 44
15日を超えて追跡観察した患者数, n (%)	76 (47)

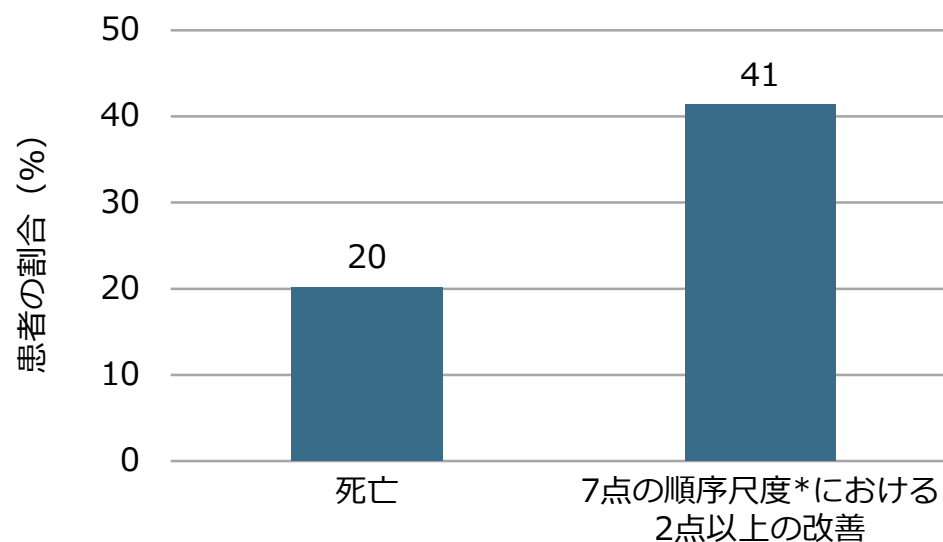
2020年3月14日以前に規定のベクルリー投与を開始した患者（予備的データ）

対 象：SARS-CoV-2による感染症患者163例（日本9例：内訳は日本人4例、中国系アメリカ人2例、アメリカ人2例、不明1例）

方 法：用法・用量は、投与初日にベクルリー200mgを、投与2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与することとされた。医師の裁量で標準療法の実施が可能とされた。初回投与からの追跡観察期間の中央値は15日（範囲：4～44日）であった。

# 臨床結果

達成された結果, n (%)	全体 N=163
酸素療法の状態の改善	77 (47)
7点の順序尺度*における2点以上の改善	67 (41)
退院	49 (30)
死亡	33 (20)



\*: ①死亡、②入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、③入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、④入院かつ低流量酸素による管理、⑤酸素吸入を要しない入院、⑥活動制限がある状態の退院、⑦活動制限がない状態の退院

2020年3月14日以前に規定のベクルリー投与を開始した患者（予備的データ）  
酸素療法の状態が不明であった1例が解析から除外された

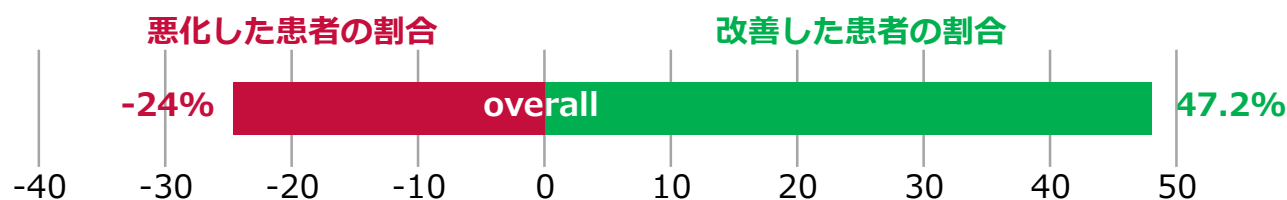
対 象：SARS-CoV-2による感染症患者163例（日本9例：内訳は日本人4例、中国系アメリカ人2例、アメリカ人2例、不明1例）

方 法：用法・用量は、投与初日にベクルリー200mgを、投与2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与することとされた。医師の裁量で標準療法の実施が可能とされた。初回投与からの追跡観察期間の中央値は15日（範囲：4～44日）であった。

# 最終報告時点の酸素療法の状態

## ベースライン時の酸素療法の状態別

n (%)		ベースライン時の酸素療法の状態			
		侵襲的 <sup>a)</sup> n=104	非侵襲的 <sup>b)</sup> n=24	低流量酸素 n=31	室内気 酸素飽和度<94% n=3
投与後の 酸素療法の状態	死亡	27 (26)	5 (21)	1 (3)	0
	侵襲的 <sup>a)</sup>	39 (38)	5 (21)	1 (3)	0
	非侵襲的 <sup>b)</sup>	8 (8)	4 (17)	0	0
	低流量酸素	6 (6)	1 (4)	3 (10)	0
	室内気	12 (12)	0	2 (7)	0
	退院	12 (12)	9 (38)	24 (77)	3/3
	改善	<b>38 (37)</b>	<b>10 (42)</b>	<b>26 (84)</b>	<b>3/3</b>



a) 体外式膜型人工肺（ECMO）又は侵襲的人工呼吸器管理  
b) 非侵襲的陽圧換気療法又は高流量酸素

47.2%の患者において酸素療法の状態の1段階以上の改善が認められました。臨床的悪化を示したのは24%でした。日本においてベクルリーが投与された9例（侵襲的換気8例、低流量酸素療法1例）について、酸素療法の状態の1段階以上の改善が6例で認められました。死亡は1例に認められました。

2020年3月14日以前に規定のベクルリー投与を開始した患者（予備的データ）  
酸素療法の状態が不明であった1例が解析から除外された

対 象：SARS-CoV-2による感染症患者163例（日本9例：内訳は日本人4例、中国系アメリカ人2例、アメリカ人2例、不明1例）

方 法：用法・用量は、投与初日にベクルリー200mgを、投与2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与することとされた。医師の裁量で標準療法の実施が可能とされた。初回投与からの追跡観察期間の中央値は15日（範囲：4～44日）であった。



# 主な安全性結果

		合計 N=163
有害事象, n (%)	全有害事象	82 (50)
	重篤な有害事象	38 (23)
	投与中止に至った有害事象	13* (8)
2例以上に報告された重篤な有害事象, n (%)	呼吸不全	10 (6)
	低血圧	6 (4)
	急性腎障害	6 (4)
	コロナウイルス感染	5 (3)
	腎不全	4 (3)
	多臓器不全症候群	3 (2)
	急性呼吸窮迫症候群	3 (2)
	敗血症性ショック	3 (2)
	呼吸窮迫	2 (1)
	肺炎	2 (1)
	敗血症	2 (1)

2020年3月14日以前に規定のベクルリー投与を開始した患者（予備的データ）

\*ギリアドの治験実施計画書に記載されている肝臓及び腎臓の臨床検査値に関するガイダンスに基づき投与中止となった5例及び死亡により投与中止となった4例を含む。

対 象：SARS-CoV-2による感染症患者163例（日本9例：内訳は日本人4例、中国系アメリカ人2例、アメリカ人2例、不明1例）

方 法：用法・用量は、投与初日にベクルリー200mgを、投与2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与することとされた。医師の裁量で標準療法の実施が可能とされた。初回投与からの追跡観察期間の中央値は15日（範囲：4～44日）であった。

社内資料（レムデシビル治験薬概要書）：承認時評価資料

# 【参考】健康成人対象の臨床試験における安全性 (海外・外国人データ)

- 単回投与試験 (GS-US-399-1812試験)

外国人健康被験者を対象に、ベクルリーを単回静脈内投与した臨床試験において、ベクルリー投与時に以下の有害事象\*が認められました。

便秘、浮動性めまい、全身性そう痒症、注入部位血管外漏出、医療機器使用部位皮膚炎、斑状出血、失神寸前の状態、医療機器使用部位刺激感、リパーゼ増加、アミラーゼ高値、総コレステロール増加、LDLコレステロール増加

- 単回投与試験 (GS-US-399-4231試験)

外国人健康被験者を対象に、ベクルリーの<sup>14</sup>C標識体を単回静脈内投与した臨床試験において、ベクルリー投与時に有害事象\*として下痢、紅斑、鼻漏、血清カルシウム及びカリウム増加が認められました。

- 反復投与試験 (GS-US-399-1954試験)

外国人健康被験者を対象に、ベクルリーを反復静脈内投与した臨床試験において、ベクルリー投与時に以下の有害事象\*が認められました。

便秘、消化不良、四肢痛、頭痛、悪心、嘔吐、振戦、食欲減退、接触皮膚炎、そう痒症、斑状出血、注入部位血管外漏出、注入部位出血、注入部位疼痛、PT延長、高血糖、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇、心電図T波逆転、浮動性めまい

\* : 本薬との因果関係は評価されていません。

## 【参考】エボラウイルス感染症患者における有害事象 発現状況（海外データ）

エボラウイルス感染症患者にベクルリーを初回負荷用量200mgで1日1回、その後維持用量として100mgを1日1回点滴静注しました（小児に対しては体重によって用量を調整）（投与期間：9日～13日）。

ベクルリーの投与時に有害事象\*として、低血圧が認められました。

\*：本薬との因果関係は評価されていません。

社内資料（レムデシビル治験薬概要書）：承認時評価資料  
Mulangu S, et al.: N Engl J Med. 2019; 381: 2293.  
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ある。

# 中国にて早期終了した試験 (海外データ)

# 中国にて早期終了した試験： 重症COVID-19成人患者に対する試験（海外データ）

研究者主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験（中国・武漢）

## 主な選択基準

- 入院中の成人患者
- SARS-CoV-2陽性（PCR検査）
- 症状 ≤ 12日
- 肺炎画像所見
- SpO<sub>2</sub> ≤ 94%（室内気）あるいは PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mm Hg

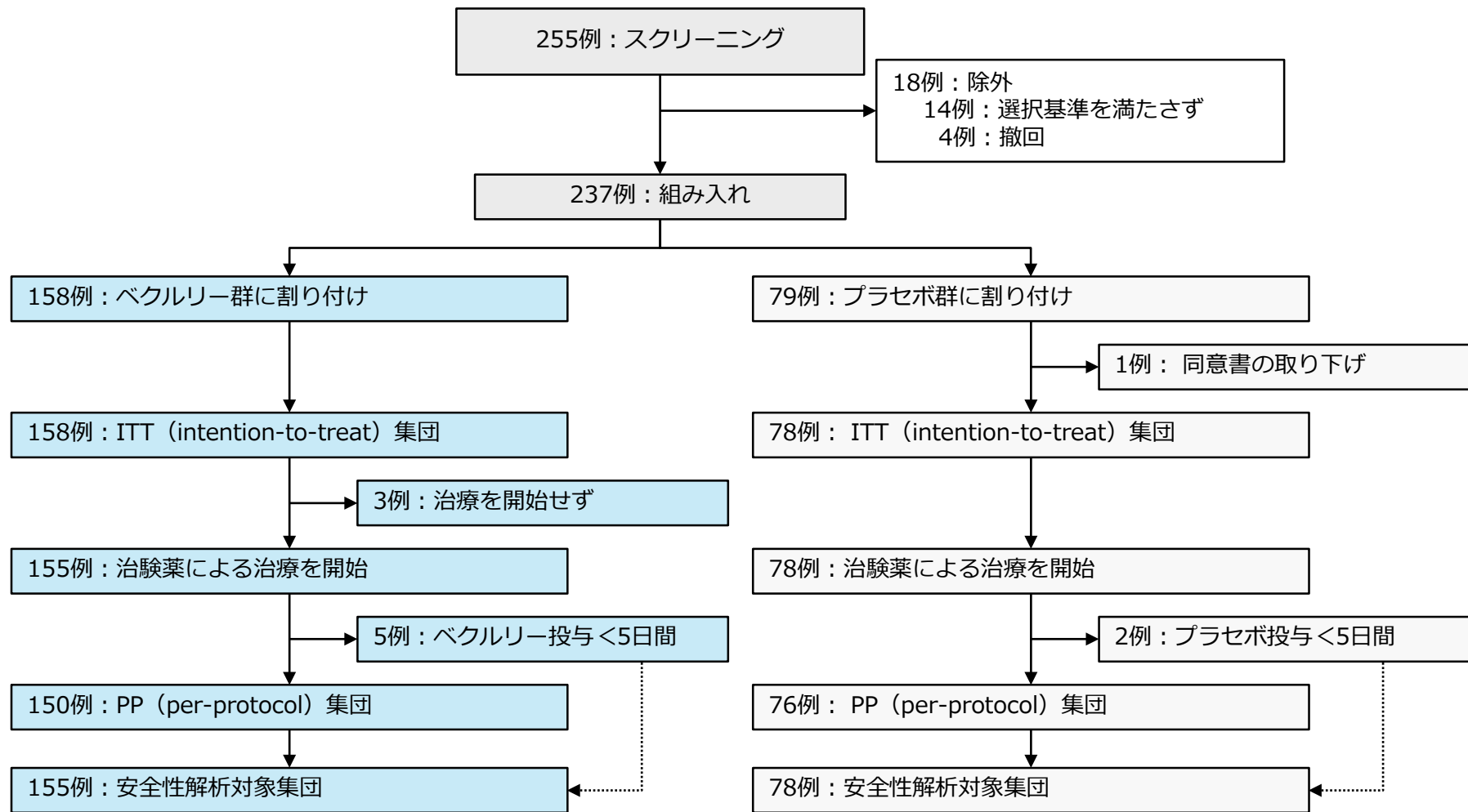
## 主な除外基準

- 妊娠又は授乳婦
- ALT又はASTが基準範囲上限5倍超又は肝硬変
- eGFR <30mL/分/1.73m<sup>2</sup> 又は持続的腎代替療法・血液透析・腹膜透析で治療中



- 副次評価項目：無作為化後7日目、14日目、28日目における臨床状態、28日目における全死亡、侵襲的人工呼吸器の使用、酸素療法の持続期間、入院期間、ウイルス量の変化、安全性等
- 無作為化はベースライン時の酸素療法の状態によって層別化した
- 武漢における感染拡大の抑制により、2020年3月12日以降は患者が組み込まれず、被験者は目標の453例に対して237例にとどまった
- 利用可能な病床数の制限のため、感染症の進行後期に大部分の患者が組み込まれることになった
- ロピナビル-リトナビル、インターフェロン、副腎皮質ステロイドの使用は許容された（本邦ではCOVID-19に対して承認外）
- 解析計画：臨床状態の改善とは臨床状態〔次の6段階のスケールで定義：①退院又は退院の基準に相当、②入院しているが酸素療法は不要、③入院しており酸素療法を要する（ただし非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を必要としない）、④入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を要する、⑤入院かつECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理を要する、⑥死亡〕の2段階以上の改善、又は退院のいずれかが最初に認められる状態と定義された。臨床状態の改善までの時間はKaplan-Meier法で解析しlog-rank検定で群間差を評価した。臨床状態の改善についてのハザード比とその95%信頼区間（CI）はCox比例ハザードモデルで算出した。

# 中国にて早期終了した試験： 症例構成（海外データ）



# 中国にて早期終了した試験： ベースライン時の患者特性①（海外データ）

	ベクルリー群 (N=158)	プラセボ群 (N=78)
年齢、歳	66.0 (57.0-73.0)	64.0 (53.0-70.0)
性別		
男性	89 (56%)	51 (65%)
女性	69 (44%)	27 (35%)
合併症		
高血圧	112 (71%)	55 (71%)
糖尿病	72 (46%)	30 (38%)
冠動脈心疾患	40 (25%)	16 (21%)
	15 (9%)	2 (3%)
体温、°C	36.8 (36.5-37.2)	36.8 (36.5-37.2)
発熱	56 (35%)	31 (40%)
呼吸数 >24回/分	36 (23%)	11 (14%)
白血球数、×10 <sup>9</sup> /L		
中央値	6.2 (4.4-8.3)	6.4 (4.5-8.3)
4~10	108/155 (70%)	58 (74%)
<4	27/155 (17%)	12 (15%)
>10	20/155 (13%)	8 (10%)
リンパ球数、×10 <sup>9</sup> /L		
≥1.0	0.8 (0.6-1.1)	0.7 (0.6-1.2)
<1.0	49/155 (32%)	23 (29%)
	106/155 (68%)	55 (71%)
血小板数、×10 <sup>9</sup> /L		
≥100	183.0 (144.0-235.0)	194.5 (141.0-266.0)
<100	148/155 (95%)	75 (96%)
	7/155 (5%)	3 (4%)
血清クレアチニン、μmol/L		
≤133	68.0 (56.0-82.0)	71.3 (56.0-88.7)
>133	151/154 (98%)	76 (97%)
	3/154 (2%)	2 (3%)

データは中央値 (IQR)、n (%)、n/N (%) 又は平均値 (SE)。

## 中国にて早期終了した試験： ベースライン時の患者特性②（海外データ）

	ベクルリー群 (N=158)	プラセボ群 (N=78)
AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、U/L ≤40 >40	31.0 (22.0–44.0) 109/155 (70%) 46/155 (30%)	33.0 (24.0–48.0) 49 (63%) 29 (37%)
ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ)、U/L ≤50 >50	26.0 (18.0–42.0) 130/155 (84%) 25/155 (16%)	26.0 (20.0–43.0) 66 (85%) 12 (15%)
LDH (乳酸脱水素酵素)、U/L ≤245 >245	339.0 (247.0–441.5) 36/148 (24%) 112/148 (76%)	329.0 (249.0–411.0) 17/75 (23%) 58/75 (77%)
クレアチニンキナーゼ、U/L ≤185 >185	75.9 (47.0–131.1) 118/141 (84%) 23/141 (16%)	75.0 (47.0–158.0) 54/67 (81%) 13/67 (19%)
1日目のNational Early Warning Score (NEWS) レベル2	5.0 (3.0–7.0)	4.0 (3.0–6.0)
1日目の6段階スケール 2—入院しているが酸素療法は不要 3—入院しており酸素療法を要する 4—入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を要する 5—入院かつECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理を要する 6—死亡	0 129 (82%) 28 (18%) 0 1 (1%)	3 (4%) 65 (83%) 9 (12%) 1 (1%) 0
鼻咽頭及び口腔咽頭スワブのベースラインウイルス量、log <sub>10</sub> コピー/mL	4.7 (0.3)	4.7 (0.4)
ベースライン時のインターフェロンアルファ-2b投与	29 (18%)	15 (19%)
ベースライン時のロピナビル-リトナビル投与	27 (17%)	15 (19%)
ベースライン時の抗生物質投与	121 (77%)	63 (81%)
ベースライン時の副腎皮質ステロイド療法	60 (38%)	31 (40%)

データは中央値 (IQR)、n (%)、n/N (%) 又は平均値 (SE)。



## 中国にて早期終了した試験： 組み入れ前後に受けた治療（海外データ）

	ベクルリー群 (N=158)	プラセボ群 (N=78)
症状発現から治験薬の投与開始までの日数*	11 (9-12)	10 (9-12)
早い (発症から10日以内)	71/155 (46%)	47 (60%)
遅い (発症から10日以上)	84/155 (54%)	31 (40%)
インターフェロンアルファ-2bの注射	46 (29%)	30 (38%)
ロピナビル-リトナビルの投与	44 (28%)	23 (29%)
昇圧薬	25 (16%)	13 (17%)
腎代替療法	3 (2%)	3 (4%)
もっとも重症度の高い酸素療法		
非侵襲的換気	14 (9%)	3 (4%)
侵襲的人工呼吸器	11 (7%)	10 (13%)
侵襲的人工呼吸器又はECMO	2 (1%)	0
抗生物質	142 (90%)	73 (94%)
副腎皮質ステロイド療法	102 (65%)	53 (68%)
症状の発現から副腎皮質ステロイド療法までの日数	9 (7-11)	8 (6-10)
副腎皮質ステロイド療法の期間、日数	9 (5-15)	10 (6-16)

データは中央値 (IQR) 又はn (%)。

\* 3人の患者は治療を開始しなかったため本項目に含まれていない。

# 中国にて早期終了した試験：臨床的転帰①（ITT集団） （主要評価項目・副次評価項目）（海外データ）

	ベクルリー群 (N=158)	プラセボ群 (N=78)	差異*
臨床状態の改善までの時間（主要評価項目）	21.0 (13.0 to 28.0)	23.0 (15.0 to 28.0)	1.23 (0.87 to 1.75) †
28日目における死亡率	22 (14%)	10 (13%)	1.1% (-8.1 to 10.3)
早い（症状発現から10日以内）	8/71 (11%)	7/47 (15%)	-3.6% (-16.2 to 8.9)
遅い（症状発現から10日超）	12/84 (14%)	3/31 (10%)	4.6% (-8.2 to 17.4)
臨床状態の改善率			
7日目	4 (3%)	2 (3%)	0.0% (-4.3 to 4.2)
14日目	42 (27%)	18 (23%)	3.5% (-8.1 to 15.1)
28日目	103 (65%)	45 (58%)	7.5% (-5.7 to 20.7)
侵襲的人工呼吸器管理の期間、日数	7.0 (4.0 to 16.0)	15.5 (6.0 to 21.0)	-4.0 (-14.0 to 2.0)
生存者における期間、日数‡	19.0 (5.0 to 42.0)	42.0 (17.0 to 46.0)	-12.0 (-41.0 to 25.0)
非生存者における期間、日数‡	7.0 (2.0 to 11.0)	8.0 (5.0 to 16.0)	-2.5 (-11.0 to 3.0)
酸素療法の期間、日数	19.0 (11.0 to 30.0)	21.0 (14.0 to 30.5)	-2.0 (-6.0 to 1.0)
入院期間、日数	25.0 (16.0 to 38.0)	24.0 (18.0 to 36.0)	0.0 (-4.0 to 4.0)
無作為割り付けから退院までの時間、日数	21.0 (12.0 to 31.0)	21.0 (13.5 to 28.5)	0.0 (-3.0 to 3.0)
無作為割り付けから死亡までの時間、日数	9.5 (6.0 to 18.5)	11.0 (7.0 to 18.0)	-1.0 (-7.0 to 5.0)

データは中央値（IQR）、n（%）、n / N（%）又は平均値（SE）。

\*：割合の差あるいは Hodges-Lehmann 推定量及び 95% CI で表している。

†：Cox 比例リスクモデルによるハザード比及び 95% CI

‡：各群 3 例が生存者であり、ベクルリー群 10 例とプラセボ群 7 例が生存者であった。

対 象：入院中の SARS-CoV-2 による成人感染症患者 237 例（中国・武漢）

方 法：研究者主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。患者を無作為化し、ベクルリーを点滴静注で初日に 200mg 投与した後、10 日目まで 1 日 1 回 100mg 投与する群とプラセボ群に 2：1 の比率で割り付けた。

# 中国にて早期終了した試験：臨床的転帰②（ITT集団） （主要評価項目・副次評価項目）（海外データ）

	ベクルリー群 (N=158)	プラセボ群 (N=78)	差異*
7日目における6段階スケール			
1-退院（生存）	4/154 (3%)	2/77 (3%)	OR 0.69 (0.41 to 1.17) §
2-入院しているが酸素療法は不要	21/154 (14%)	16/77 (21%)	-
3-入院しており酸素療法を要する	87/154 (56%)	43/77 (56%)	-
4-入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を要する	26/154 (17%)	8/77 (10%)	-
5-入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理を要する	6/154 (4%)	4/77 (5%)	-
6-死亡	10/154 (6%)	4/77 (5%)	-
14日目における6段階スケール			
1-退院（生存）	39/153 (25%)	18/78 (23%)	OR 1.25 (0.76 to 2.04) §
2-入院しているが酸素療法は不要	21/153 (14%)	10/78 (13%)	-
3-入院しており酸素療法を要する	61/153 (40%)	28/78 (36%)	-
4-入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を要する	13/153 (8%)	8/78 (10%)	-
5-入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理を要する	4/153 (3%)	7/78 (9%)	-
6-死亡	15/153 (10%)	7/78 (9%)	-
28日目における6段階スケール			
1-退院（生存）	92/150 (61%)	45/77 (58%)	OR 1.15 (0.67 to 1.96) §
2-入院しているが酸素療法は不要	14/150 (9%)	4/77 (5%)	-
3-入院しており酸素療法を要する	18/150 (12%)	13/77 (17%)	-
4-入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を要する	2/150 (1%)	2/77 (3%)	-
5-入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理を要する	2/150 (1%)	3/77 (4%)	-
6-死亡	22/150 (15%)	10/77 (13%)	-

データは中央値 (IQR)、n (%)、n / N (%) 又は平均値 (SE)。

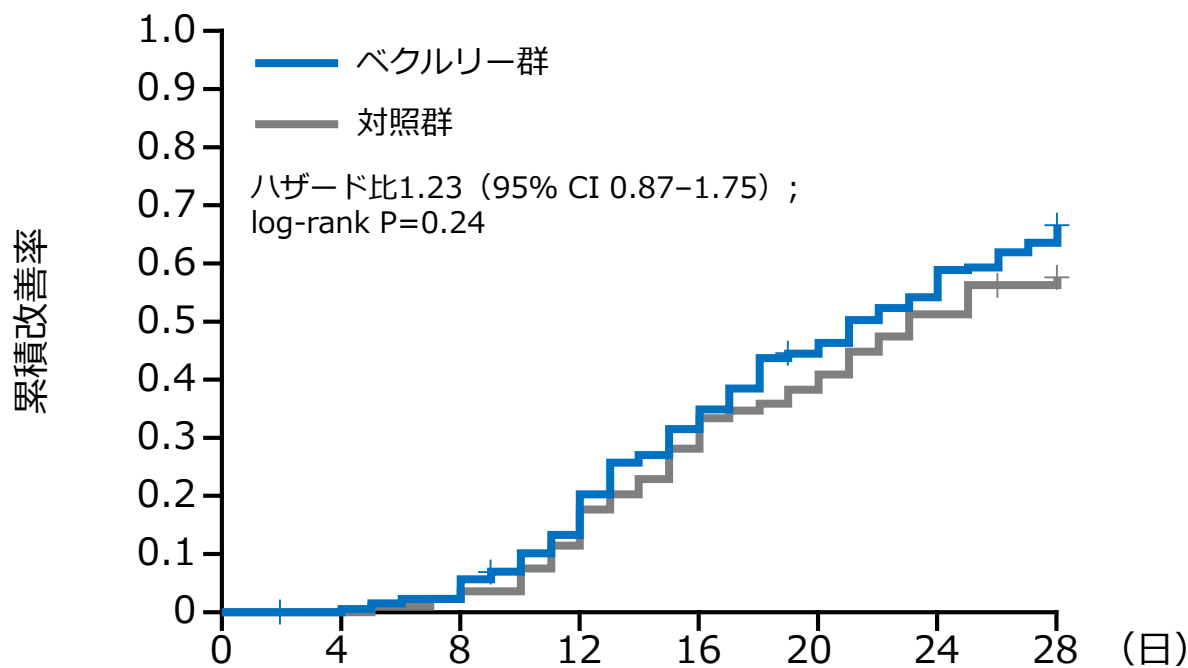
\* : 割合の差あるいは Hodges-Lehmann 推定量及び 95% CI で表している。

§ : 順序ロジスティック回帰モデルによって算出した。

対 象 : 入院中の SARS-CoV-2 による成人感染症患者 237 例 (中国・武漢)

方 法 : 研究者主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。患者を無作為化し、ベクルリーを点滴静注で初日に 200mg 投与した後、10 日目まで 1 日 1 回 100mg 投与する群とプラセボ群に 2 : 1 の比率で割り付けた。

# 中国にて早期終了した試験：臨床状態の改善までの時間 (ITT集団) (主要評価項目) (海外データ)



Number at risk  
(打ち切りとされた数)

試験開始からの期間

	0	4	8	12	16	20	24	28
ベクルリー群	158 (0)	155 (2)	147 (0)	123 (1)	101 (0)	82 (1)	63 (0)	25 (26*)
対照群	78 (0)	78 (0)	75 (0)	64 (0)	52 (0)	46 (0)	38 (0)	17 (16*)

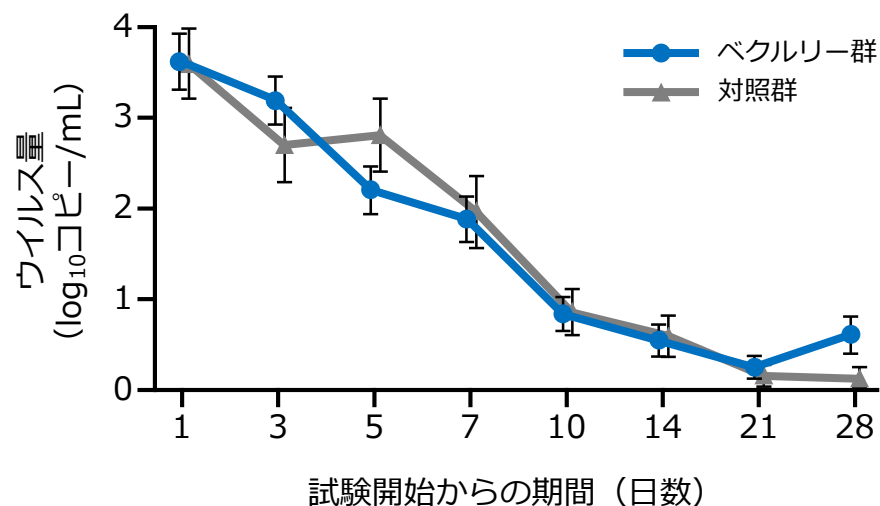
無作為化時の層別化で調整されたハザード比は1.25 (95%CI 0.88-1.78) であった。

\* : 28日目以前の死亡を28日目の右側打ち切りとして含み、臨床的な改善がみられない患者数はNumber at riskに含まれる。

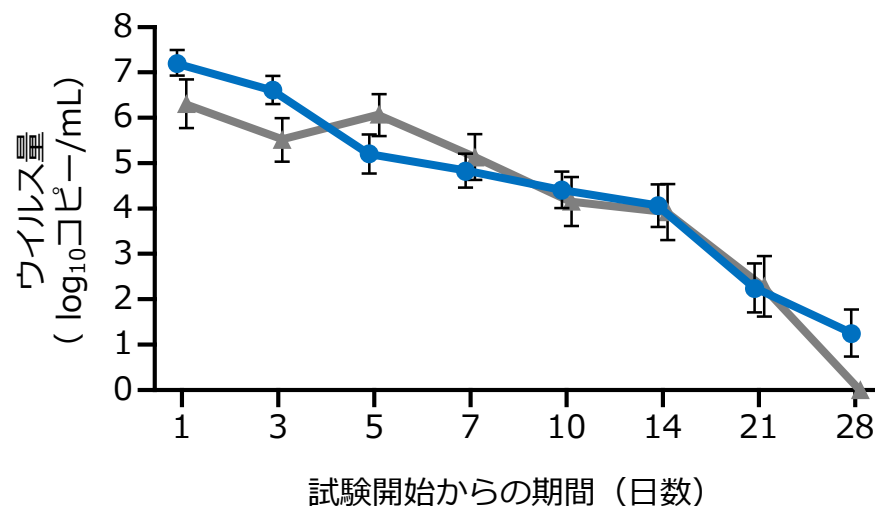
対 象：入院中のSARS-CoV-2による成人感染症患者237例（中国・武漢）  
方 法：研究者主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。患者を無作為化し、ベクルリーを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に2：1の比率で割り付けた。

# 中国にて早期終了した試験：定量PCRによるウイルス量の変化（副次評価項目）（海外データ）

## A 上気道検体



## B 下気道検体



データは平均値 (SE)。PCRアッセイの定量下限未滿で定性的検出限界を超えるデータは実測値の半分の値として補完した。ウイルスRNA陰性患者のデータは0 log<sub>10</sub>コピー/mLとして補完した。

対象：入院中のSARS-CoV-2による成人感染症患者237例（中国・武漢）  
方法：研究者主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。患者を無作為化し、ベクトルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に2：1の比率で割り付けた。

# 中国にて早期終了した試験：有害事象の発現状況① (安全性解析対象集団) (副次評価項目) (海外データ)

	ベクルリー群 (N=155)		プラセボ群 (N=78)	
	すべてのグレード	グレード3又は4	すべてのグレード	グレード3又は4
<b>有害事象 (いずれかの群で2%以上に発現)</b>				
全有害事象	102 (66%)	13 (8%)	50 (64%)	11 (14%)
低アルブミン血症	20 (13%)	0	12 (15%)	1 (1%)
低カリウム血症	18 (12%)	2 (1%)	11 (14%)	1 (1%)
高血糖	11 (7%)	0	6 (8%)	0
貧血	18 (12%)	1 (1%)	12 (15%)	2 (3%)
発疹	11 (7%)	0	2 (3%)	0
血小板減少症	16 (10%)	4 (3%)	5 (6%)	3 (4%)
総ビリルビンの増加	15 (10%)	1 (1%)	7 (9%)	0
血中脂質の増加	10 (6%)	0	8 (10%)	0
白血球数の増加	11 (7%)	0	6 (8%)	0
高脂血症	10 (6%)	0	8 (10%)	0
血中尿素窒素の増加	10 (6%)	0	5 (6%)	0
好中球の増加	10 (6%)	0	4 (5%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇	7 (5%)	0	9 (12%)	0
便秘	21 (14%)	0	12 (15%)	0
悪心	8 (5%)	0	2 (3%)	0
下痢	5 (3%)	0	2 (3%)	0
嘔吐	4 (3%)	0	2 (3%)	0
血清ナトリウム値の低下	4 (3%)	0	2 (3%)	0
血清カリウム値の上昇	4 (3%)	2 (1%)	1 (1%)	0

データはn (%) であり、抗ウイルス治療後に報告されたすべての事象が含まれる。一部の患者には複数の有害事象が認められた。36例が投与を中止し、22例が有害事象のため、14例が他の理由 (例: 退院又は早期死亡) であった。

対 象：入院中のSARS-CoV-2による成人感染症患者237例 (中国・武漢)  
方 法：研究者主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。患者を無作為化し、ベクルリーを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に2:1の比率で割り付けた。

## 中国にて早期終了した試験：有害事象の発現状況② (安全性解析対象集団) (副次評価項目) (海外データ)

	ベクルリー群 (N=155)		プラセボ群 (N=78)	
	すべてのグレード	グレード3又は4	すべてのグレード	グレード3又は4
<b>重篤な有害事象</b>				
すべての重篤な有害事象	28	9	20	10
呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群	16	4	6	4
心肺機能不全	8	0	7	1
肺塞栓症	1	1	1	1
COVID-19の再発	1	0	0	0
心停止	1	0	0	0
急性冠症候群	0	0	1	1
頻脈	0	0	1	0
敗血症性ショック	1	0	1	1
肺膿瘍	0	0	1	1
敗血症	0	0	1	1
気管支炎	0	0	1	1
血小板減少症	1	1	0	0
Dダイマー高値	0	0	1	1
下部消化管出血	1	1	0	0
イレウス	0	0	1	0
深部静脈血栓症	1	1	1	1
急性腎障害	1	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1	1
多臓器不全症候群	1	0	2	0

データは例数であり、抗ウイルス治療後に報告されたすべての事象が含まれる。一部の患者には複数の有害事象が認められた。36例が投与を中止し、22例が有害事象のため、14例が他の理由（例：退院又は早期死亡）であった。

対 象：入院中のSARS-CoV-2による成人感染症患者237例（中国・武漢）  
方 法：研究者主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。患者を無作為化し、ベクルリーを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に2：1の比率で割り付けた。

## 中国にて早期終了した試験：有害事象の発現状況③ (安全性解析対象集団) (副次評価項目) (海外データ)

	ベクルリー群 (N=155)		プラセボ群 (N=78)	
	すべてのグレード	グレード3又は4	すべてのグレード	グレード3又は4
<b>投与中止に至った有害事象</b>				
すべての投与中止に至った有害事象	18	3	4	1
呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群	7	1	1	0
二次感染	4	0	7	2
心肺機能不全	3	0	1	0
悪心	1	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0
イレウス	0	0	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加	2	1	0	0
発疹	2	0	0	0
食欲不振	1	0	0	0
総ビリルビン値の増加	1	0	0	0
急性腎障害	1	1	0	0
痙攣発作	0	0	1	0
統合失調症の悪化	0	0	1	1
うつ病の悪化	0	0	1	1

データは例数であり、抗ウイルス治療後に報告されたすべての事象が含まれる。一部の患者には複数の有害事象が認められた。36例が投与を中止し、22例が有害事象のため、14例が他の理由（例：退院又は早期死亡）であった。

対 象：入院中のSARS-CoV-2による成人感染症患者237例（中国・武漢）  
方 法：研究者主導、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験。患者を無作為化し、ベクルリーを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に2：1の比率で割り付けた。