

当資料は、米国ギリアド・サイエンシズ社が、2020年7月10日（現地時間）に発表した英文プレスリリースを日本語に翻訳、一部編集したものです。正式な言語は英語であり、その内容ならびに解釈については英語が優先いたします。

ギリアド・サイエンシズ COVID-19 の治療薬として開発中の抗ウイルス薬 レムデシビルに関する追加データを発表

- 第III相SIMPLE試験の参加者と、標準治療を受けたCOVID-19重症患者からなる実臨床コホートの臨床的改善と死亡の比較結果などを発表 —
- 従来の臨床試験で主な対象とされてこなかった人種・民族においても対象患者全体と同様の臨床成績が得られる —

ギリアド・サイエンシズ（本社：米カリフォルニア州フォスターシティ、ナスダック：GILD、以下「ギリアド」）は7月10日、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬として開発中の抗ウイルス薬レムデシビルの治療成績について、従来の知見を補完する追加データを発表しました。本データは、オンライン開催となった第23回国際エイズ会議（AIDS 2020：オンライン開催）の一環として開催されたバーチャル COVID-19 カンファレンスで発表されました。その内容には、第III相SIMPLE-Severe 試験と、実臨床で治療を受けた重症 COVID-19 患者のレトロスペクティブコホートを比較した解析結果も含まれます。この解析では、レムデシビルは標準治療と比べ、臨床改善率が高く、死亡リスクが62%減少しました。重要な所見であり、今後プロスペクティブな臨床試験での検証が必要です。

第III相SIMPLE-Severe 試験について行った別のサブグループ解析では、米国で治療を受けた患者を人種・民族別に解析し、レムデシビルの安全性および有効性を検討したところ、従来の臨床試験では検討対象とされることが少なかった人種・民族における臨床転帰も本試験の患者集団全体と同様であることが明らかにされました。

ギリアドはさらに、レムデシビルの人道的使用プログラムから新たに得られた解析結果も発表しています。この解析では、重症度が多岐にわたる小児患者（患者数=77）の83%、妊婦および産褥婦（患者数=86）の92%が投与開始から28日目までに回復したことが明らかにされました。これらの集団のいずれでも、レムデシビルによる新たな安全性シグナルは認められませんでした。個々の症例におけるこれらの結果の理解をさらに深めるため、ギリアドはこのほど、新生児から18歳未満の小児・青年期患者に対するレムデシビルの安全性、忍容性、および薬物動態の評価を目的とした国際共同非盲検第II/III相試験を開始することを発表しました。ギリアドはさらに妊婦を対象とした試験にも協力しています。

今回の公衆衛生の危機に際し、米国食品医薬品局（FDA）は、緊急時使用許可として、レムデシビルを COVID-19 の重症入院患者の治療薬として用いることを認めて

います。米国におけるレムデシビルに関する重要な警告や許可された使用法に関する情報については、以下をご覧ください。米国では、レムデシビルは現在開発中の新薬候補であり FDA による承認は得られておらず、COVID-19 治療薬としてのレムデシビルの安全性および有効性は確立されていません。

ギリアドのチーフ・メディカル・オフィサーであるマーダッド・パーシー (Merdad Parsey, MD, PhD) は、「私たちはレムデシビルの有用性に関する理解を広げるべく活動を進めています。現在進行中のパンデミックの緊急性に対処するため、当社ではできる限り迅速に研究者とデータを共有し、レムデシビルに関して新たな進展があれば透明性が高い形で速やかに最新情報を提供しています。バーチャル COVID-19 カンファレンスで発表された今回のデータは、COVID-19 感染症の発現率が高いと考えられる患者集団や、小児、妊婦や産褥婦など、特に本疾患の影響を受けやすい集団におけるレムデシビルの使用について新たな知見を提供するものとなりました。」と述べています。

第 III 相 SIMPLE-Severe 試験と実臨床で標準治療を受けた重症 COVID-19 患者のレトロスペクティブコホートとの比較解析

この事前に計画された解析では、第 III 相 SIMPLE-Severe 試験で治療を受けた患者 312 例と、試験と同時期に実臨床にて標準治療を受け、患者背景と重症度が試験参加者と同様の患者 818 例からなるレトロスペクティブコホートとを比較しました。患者は主として北米 (レムデシビルコホート 92% vs. 標準治療コホート 91%)、欧州 (5% vs. 7%)、およびアジア (3% vs. 2%) に居住していました。解析の結果、レムデシビル投与群は標準療法群に比べ臨床的回復が有意に改善し、死亡リスクを 62% 低下させることが明らかになりました。投与開始から 14 日目までに回復がみられた患者の割合は、レムデシビル投与群では 74.4%、標準治療群では 59.0% でした。なお、回復は、7 段階スケールを用いた臨床状態の改善により定義しました。投与開始から 14 日時点の死亡率は、レムデシビル投与群では 7.6%、標準治療群では 12.5% でした (調整後オッズ比 0.38, 95% 信頼区間 0.22-0.68, $p=0.001$)。

コロンビア大学のアービング・メディカルセンター (Columbia University Irving Medical Center) のスーザン・オレンダー (Susan Olender, MD) は、「この解析は、標準治療との比較で評価したレムデシビルのベネフィットについて、有用な追加情報を提供しています。今回の解析は無作為化比較対照試験ほど頑強ではありませんが、実臨床で得られたデータとの比較という点で重要であり、臨床試験データを補う重要な情報といえます。今回の解析結果は、このウイルスに対する理解を深める内容であるとともに、現在進行中のパンデミック拡大のおそるべき速さを反映しています。」と述べています。

今回の比較解析の結果は、米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) が既に発表している COVID-19 の入院患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果を裏付ける内容です。NIAID 試験では、レムデシビル投与群はプラセボ投与群と比べ、回復までの期間を平均で 4 日間短縮しました。(11 日 vs. 15 日 ; $p<0.001$) また、NIAID 試験では、レムデシビル投与群の死亡率はプラセボ投与群より低い傾向がみられましたが、有意差は認められませんでした。(第 14 日時点の死亡率 : 7.1% vs. 11.9% ; $p = 0.07$)

第 III 相 SIMPLE-Severe 試験の解析

第 III 相 SIMPLE-Severe 試験では、COVID-19 の重症入院患者を対象にレムデシビルを 5 日間または 10 日間静脈内投与した場合の安全性および有効性を評価しました。本試験では、患者 397 例を 1 : 1 の比率で無作為化し、標準治療に加えレムデシビルを 5 日間投与する群または 10 日間投与する群のいずれかに割り付けました。この結果は、The New England Journal of Medicine 誌に 5 月に発表されています。本試験の拡大フェーズでは、人工呼吸器装着例を含め最大 5,600 例を追加登録して検討しており、結果は今後得られる見込みです。

バーチャル COVID-19 カンファレンスで発表されたレムデシビルの安全性および有効性に関する新たな追加データには、米国内で登録した患者の人種・民族別の層別解析、臨床的改善に寄与する全体集団におけるベースラインでの患者背景、およびヒドロキシクロロキンの併用に関するデータなどが含まれています。

SIMPLE-Severe 試験において、米国内の治験実施施設で登録した患者は 229 例でした。臨床的改善は 7 段階スケールで 2 段階以上の改善がみられることと定義しました。投与開始から 14 日時点で臨床的改善が認められた患者の割合は、アフリカ系アメリカ人（患者数 = 43）で 84%、ヒスパニック系白人（HW）（患者数 = 17）で 76%、アジア系（患者数 = 18）で 67%、非ヒスパニック系白人（NHW）（患者数 = 119）で 67%、いずれのグループにも属さない患者（患者数 = 32）では 63%でした。米国におけるレムデシビル投与例の人種・民族別の有効性および安全性に関する主な結果は下表の通りです。

	NHW 患者数 =119	黒人 患者数 =43	HW 患者数 =17	アジア系 患者数 =18	その他 患者数 =32
投与開始から 14 日時点の死亡率、臨床改善率および退院率 - 米国における人種・民族別解析					
2 段階以上の臨床的改善	80 (67%)	36 (84%)	13 (76%)	12 (67%)	20 (63%)
退院	80 (67%)	32 (74%)	13 (76%)	12 (67%)	20 (63%)
死亡	13 (11%)	3 (7%)	1 (6%)	2 (11%)	3 (9%)

世界全体でのレムデシビル投与例 397 例のうち、投与開始から 14 日時点での 2 段階以上の臨床的改善と有意な相関がみられた背景因子は、黒人、65 歳未満、イタリア以外で治療を受けている患者、ベースライン時点で低流量酸素療法のみ必要であったか室内気呼吸であった患者でした。

クロロキシンがレムデシビルの抗ウイルス活性を用量依存的に阻害することを示した *in vitro* データが得られたため、ギリアドは、レムデシビルとヒドロキシクロロキンの併用例と非併用の臨床転帰を比較する解析を行いました。中央値で 14 日間の追跡期間中、回復したか回復傾向がみられた患者の割合は、ヒドロキシクロロキシン併用例の方がヒドロキシクロロキシン非併用例より低値でした [57% vs. 69%, 共変量調整後 HR (95%CI) 0.61 (0.45, 0.83), $p = 0.002$]。投与開始から 14 日時点では、ヒドロキシクロロキシンの併用による死亡率の上昇は認められませんでした。また、ヒド

ロキシクロキニン併用例では、有害事象の発現率が高く、患者背景で調整すると、グレード3~4の有害事象の発現率に有意差を認めました。

ギリアドのレムデシビル人道的使用プログラムの追加データ

ギリアドは、レムデシビルの人道的使用プログラムにおいて本剤の投与を受けたCOVID-19重症入院患者53例における本剤の安全性および有効性の評価結果を既に報告していますが、今回のバーチャル会議では、本プログラムでレムデシビルの投与を受けた小児、妊婦と産褥婦のデータを発表しています。本解析における回復は、ベースライン時に酸素療法を必要とした患者の場合は室内気呼吸にまで改善すること、またベースライン時に酸素療法を必要としなかった患者については退院することと定義しました。

人道的使用プログラムでレムデシビルの投与を受けた小児77例を解析したところ、投与開始から28日目までに大多数の患者で臨床状態の改善が認められ、73%が退院しました。28日時点で依然として入院中であるものの、室内気呼吸となった患者は12%、死亡は4%でした。ベースライン時に侵襲的人工換気を必要とした重篤例39例のうち80%が回復し、侵襲的換気を必要としなかった患者38例のうち、87%が回復しました。

人道的使用プログラムでレムデシビルの投与を受けた妊婦および産褥婦86例（年齢の中央値：33歳）のうち、妊婦の96%、産褥婦の89%で酸素療法のレベルが改善しました。ベースライン時点で重症度が高かった妊婦および産褥婦もそれぞれ93%および89%で臨床的回復を認めました。ベースライン時点で酸素療法を必要としなかった妊婦では回復期間の中央値が5日と最短で、ベースライン時に侵襲的換気を必要とした妊婦と産褥婦の回復期間の中央値はいずれも13日でした。新たな安全性シグナルは認められませんでした。最も高頻度で認められた有害事象は基礎疾患によるものであり、臨床検査値異常の多くはグレード1~2でした。

レムデシビルについて

レムデシビルは、現在、複数の国際共同試験で検討中の抗ウイルス薬です。今回の公衆衛生の危機に際し、現時点で得られている臨床データに基づき、一部の国々ではレムデシビルが承認されています。レムデシビルが規制当局から承認されていない国々では、本剤は開発中の医薬品であり、その安全性および有効性は確立していません。

米国におけるレムデシビルに関する重要な情報

米国では、レムデシビル（GS-5734™）は、緊急時使用許可（EUA）により、SARS-CoV-2感染が疑われるか検査で感染が確定し、重度のCOVID-19症状を呈する患者にのみ用いることが許可されています。重症COVID-19とは、室内気下の酸素飽和度（SPO₂）が94%以下であるか、酸素補給または人工呼吸器、または体外式膜型人工肺（ECMO）を必要とする場合と定義されています。レムデシビルは静脈内に投与する薬剤であるため、入院中の成人または小児患者で、静注薬剤の使用が臨床上適切とされる患者さんに用いることが認められています。

レムデシビルは現在開発中の薬剤で、いかなる用途でも FDA の承認を得ておらず、COVID-19 治療薬としての安全性と有効性は確立されていません。この緊急時使用許可は一時的な措置で、取り消される可能性もあり、正式な新薬承認申請の提出、審査と承認のプロセスに代わるものではありません。米国における緊急時使用許可の下でのレムデシビルの使用法と要件に関する情報については、医療提供者向けファクトシートと FDA の承認通知書 (www.gilead.com/remdesivir) をご覧ください。

レムデシビルに関する臨床データは限られています。本剤の使用に伴い、今までに報告されていない重篤で予測できない有害事象が発現するおそれがあります。本剤の投与中および投与後に、注入に伴う反応やアナフィラキシー反応などの過敏症反応の発生が報告されています。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないでください。臨床試験でレムデシビルを投与した健常被験者や COVID-19 患者で、トランスアミナーゼ上昇が認められています。患者に対しては臨床状態の観察や臨床検査を適切に行い、有害事象の早期検出に努めてください。レムデシビルの投与開始前と投与中には毎日、腎機能と肝機能のモニタリング、血液化学検査と血液学的検査を行ってください。ALT が施設基準値上限の 5 倍以上であるか、eGFR が 30 mL/分未満の患者には、本剤を投与しないでください。有害事象が現れた場合の投与継続・中止の判断は、各患者について臨床所見に基づくリスク/ベネフィット評価に基づき行ってください。

抗ウイルス活性が低下する危険性があるため、レムデシビルとリン酸 クロロキンまたはヒドロキシクロロキン硫酸塩の併用は避けてください。

医療提供者および/または被指名者は、レムデシビルによる治療中に生じたか、本剤との関連が考えられる医療過誤、重篤有害事象や死亡を全て FDA MedWatch に報告する義務があります。これら事象は、発現後 7 日以内（休日含む）に報告する必要があります。MedWatch への有害事象報告は、FDA の専用サイト (www.fda.gov/medwatch) から送信するか、電話連絡 (1-800-FDA-1088) にて行ってください。

ギリアド・サイエンシズについて

ギリアド・サイエンシズは、医療ニーズがまだ十分に満たされない分野において、革新的な治療を創出、開発、製品化するバイオファーマ企業です。会社の使命は、生命を脅かす病を抱える世界中の患者さんのために医療を向上させることです。カリフォルニア州フォスターシティに本社を置き、世界 35 か国以上で事業を行っています

コロナウイルスの集団発生に対するギリアドの対応に関する詳細については、同社の専用ウェブページ (<https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19>) をご覧ください。

ギリアドの将来予想に関する記述

本プレスリリースは、1995 年米国民事証券訴訟改革法 (Private Securities Litigation Reform Act of 1995) で定義される「将来予測に関する記述」に該当し、いくつかのリスク、不確定要素、およびその他の要因を含む場合があります。レムデシビルは現在開発中の新薬候補で、いかなる用途でも FDA の承認は得ておらず、COVID-19 治療薬としての安全性と有効

性は確立されていません。レムデシビルに関連して現在実施中の試験や今後行われる臨床試験で良好な結果が獲られない可能性があるほか、ギリアドおよびその他の団体がこれら試験のうちの 1 件またはそれ以上を予定通りに完了することができないか、または試験の中止に至る可能性もあります。さらに、ギリアドの戦略的判断によりレムデシビルの開発中止に至る可能性、FDA またはその他の規制当局がレムデシビルを承認しない可能性、あるいは承認された場合にもその使用に大きな制限がつく可能性があります。その結果、レムデシビルが製品化に至らない可能性があります。これらのリスク、不確定要素、およびその他の要因により、実際の結果が「将来予想に関する記述」と著しく異なったものとなる可能性があります。将来予想に関する記述のみに依拠することはお控えください。これらのリスクやその他のリスクについては、米国証券取引委員会に提出している、2020 年 3 月 31 日を期末とするギリアド社四半期報告書（フォーム 10-Q）で詳細に説明しています。将来予想に関する記述は全て、ギリアドが現在入手できる情報に基づいており、ギリアドは将来予想に関する記述を更新する義務を負いません。

###