

**レムデシビル(ベクルリー点滴静注用)に関する  
公的分析の結果**

**[第 1.0 版 2022 年 11 月 25 日]**

## 【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果.....	7
1.1 評価結果の概要.....	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー.....	12
1.3 公的分析における参考事項.....	12
2. 追加的有用性の評価.....	15
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー.....	15
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション.....	15
2.1.2 実施の流れ.....	15
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	16
2.1.4 使用したデータベース.....	16
2.1.5 使用した検索式.....	17
2.1.6 検索結果.....	19
2.1.7 臨床試験の概要.....	20
2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要.....	28
【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	29
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	30
2.3.1 製造販売業者が実施したメタアナリシスの概要と追加的有用性評価.....	30
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果.....	31
2.3.3 メタアナリシスの詳細.....	31
2.3.3.1 分析方針.....	31
2.3.3.2 データ抽出.....	33
2.3.3.3 統計解析.....	34
2.3.3.4 結果.....	34
2.3.4 結果の解釈.....	40
2.4 追加的有用性の有無に関する評価.....	42
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】.....	46
3. 費用対効果の評価.....	47
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	47
3.1.1 製造販売業者による費用対効果分析の概要.....	47
3.1.2 費用対効果評価の結果.....	53

3.1.3 標準治療と比較した費用効果分析に対する見解.....	54
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 .....	55
3.3 実施が必要な再分析の概要 .....	56
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの) .....	56
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの).....	56
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容 .....	57
3.4.1 分析対象集団(a)中等症 I 及び(b)中等症 II における退院の HR .....	57
【具体的な再分析の内容】.....	57
3.4.2 分析対象集団(a)中等症 I 及び(b)中等症 II における死亡の HR .....	59
【具体的な再分析の内容】.....	59
3.4.3 分析対象集団(c)重症における費用最小化分析の実施.....	61
【具体的な再分析の内容】.....	61
4. 分析結果 .....	62
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	62
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....	63
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移.....	65
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	66
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	67
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	69
4.3.1 退院及び死亡の HR に関するシナリオ分析 .....	69
4.3.2 専門組織で決定されたシナリオ分析.....	70
4.4 分析結果の解釈.....	71
4.5 価格調整率の重み.....	72
5. 参考文献 .....	73
6. 補足資料 .....	77

## 【略語表】

略語	正式表記
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease of 2019
DL	DerSimonian-Laird
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
HTA	Health technology assessment
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICER	Institute of Clinical and Economic Review
IMV	Invasive mechanical ventilation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to treat
KM	Kaplan-Meier
MEDLINE	MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online
M-H	Mantel-Haenszel
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCR	Polymerase chain reaction
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-adjusted life year
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SD	Standard deviation

SMC	Scottish Medicines Consortium
SOC	Standard of care
SpO <sub>2</sub>	Percutaneous arterial oxygen saturation
SR	Systematic review
WHO	World health organization

## 0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「レムデシビル(ベクルリー点滴静注用 100 mg)」で、製造販売業者名は、ギリアド・サイエンシズ株式会社である。レムデシビルは「SARS-CoV-2による肺炎を有する患者の治療」について保険適用となっており、2021年8月4日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。収載当初の市場規模は181億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。レムデシビルに係る分析枠組みは、2021年11月26日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。設定された分析枠組み内では、未成年の患者については本邦においては患者数が極めて限定されることから、本分析の対象としないことが決定された。

表0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	SARS-CoV-2による肺炎を有する成人の患者を以下の重症度 <sup>※</sup> ごとに分析対象集団とする。 (a)中等症 I (b)中等症 II (c)重症 ※ 重症度の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第6.0版に準ずる。
比較対照技術名	分析対象集団(a)(b)(c): 標準治療(評価対象技術: レムデシビル+標準治療)
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a)(b)(c): 2021年8月時点でレムデシビルの他に適応を有する抗ウイルス薬が存在しないため
「公的医療の立場」以外の分析の希望	有(その詳細: ) <input type="checkbox"/> 無
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	以下の感度分析(シナリオ分析)を実施する。 分析対象集団を、重症度で区別しない「SARS-CoV-2による肺炎を有する成人の患者」とした分析

## **1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果**

### **1.1 評価結果の概要**

諸外国の医療技術評価機関におけるレムデシビルの評価を調査し、製造販売業者の報告と比較した。諸外国の評価の概要を表 1-1-1、1-1-2 に要約した。イギリス NICE が、assessment report として経済評価の結果を公表していたため、表 1-1-3 にその詳細を記載した。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/<u>その他</u></li> <li>(COVID-19 治療ガイドライン内での記載)</li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他 ( )</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/<u>その他</u></li> <li>(COVID-19 治療の Multiple technology appraisal として実施)</li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/<u>その他</u></li> <li>(Assessment report が 2022 年 7 月 11 日に発表)</li> </ul>
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/<u>その他</u></li> <li>(NICE のガイドラインを準拠)</li> </ul>	左記に同じ
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR: V</li> <li>・ ASMR: I/II/III/IV/<u>V</u></li> <li>・ 効率性評価: あり(主な ICER の値: )/<u>評価中</u>/<u>未実施</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR:</li> <li>低流量酸素を必要とする患者: Low</li> <li>高流量酸素を必要とする患者: Insufficient</li> <li>・ ASMR:</li> <li>低流量酸素を必要とする患者: V(absence)</li> <li>・ 効率性評価: あり(主な ICER の値: )/<u>評価中</u>/<u>未実施</u></li> <li>(2020 年 10 月 23 日)</li> </ul>
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Major/<u>Considerable</u>/Minor/Unquantifiable/No additional benefit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療開始時に低流量酸素が必要な成人患者(18 歳以上): considerable benefit</li> <li>・ 治療開始時に低流量酸素を使用していた青少年患者(12 歳以上 18 歳未満): added benefit not proven(データ)</li> </ul>



			なし) ・治療開始時に高流量酸素/非侵襲的換気を使用していた患者: added benefit not proven (2021年7月1日)
カナダ	CADTH	・推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/ <u>その他</u> ( )	左記に同じ(Reviewのみ)
オーストラリア	PBAC	・推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/ <u>その他</u> ( )	左記に同じ(Provisional approval)

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり/ <u>なし</u> / 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	あり/ なし/ <u>評価中</u> (ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	あり/ <u>なし</u> / 評価中/不明	左記に同じ
フランス	HAS	あり/ <u>なし</u> / 評価中/不明	左記に同じ
カナダ	CADTH	あり/ <u>なし</u> / 評価中/不明	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり/ <u>なし</u> / 評価中/不明	左記に同じ

表 1-1-3 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 v23.1 (2022/4/13 公開)	<a href="#">Project documents   Therapeutics for people with COVID-19 [ID4038]   Guidance   NICE</a>
評価対象技術	レムデシビル	レムデシビル、トシリズマブ、カシリビマブ及びイムデビマブ、バリシチニブ、ソトロビマブ、モルヌピラビル、アナキンラ、レンジルマブ、及びニルマトルビル/リトナビル
評価結果	未実施: ID3808 で評価方法を開発中	評価中
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細		
評価対象疾患		① 重症の COVID-19 に進行するリスクの高い軽症の COVID-19 患者 ② 入院治療が必要な重症な COVID-19 患者(酸素吸入群と非酸素吸入群の 2 群に分けて解析)
使用方法		初日に 200 mg、その後 100 mg を 1 日 1 回、5~10 日間点滴静注
比較対照		標準治療
主要な増分費用効果比の値		酸素吸入が必要な入院患者を対象とした場合、有効性(死亡の HR、退院の RR)の点推定値を使用し、標準治療と比した際の ICER は£6,553/QALY であった。酸素吸入が必

		要ない入院患者を対象とした場合、ICER は £6,058/QALYであった。
--	--	---

## 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

公的分析によるレビューの結果、製造販売業者による IQWiG と HAS の評価結果については差異が認められた。NICE については製造販売業者による報告書の提出後に assessment report が発表されたため、公的分析ではこの情報を追加した。

## 1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関の評程における指摘等を検討し、本公的分析の参考となりうる事項を以下に整理した。

### <NICE(1)>

#### 追加的有用性についての論点

- 諸外国の医療技術評価機関で唯一、イギリス NICE が assessment report として経済評価結果を報告していた。
- NICE では評価対象技術として複数の治療薬が含まれている点、また、入院患者を酸素の必要の有無で2つのグループで評価している点で、本邦における分析枠組みの設定と異なる。
- 臨床的な有用性を評価する上では、2022年5月時点のRCTの試験を対象とした the COVID-NMA initiative(2)、および、the metaEvidence initiative(3)を使用しており、独自のSRは実施していない点には留意する必要がある(Supplementary 1)。
- 標準治療に対して入院患者を対象とした死亡の HR 0.77 [95% CI: 0.57–1.04]、28日時点の回復の RR 1.04 [95% CI: 0.99–1.10]という結果が示された。

#### 費用効果分析の論点

- 入院患者について、酸素吸入の必要有無で集団を分けた分析が実施された。
- モデルで使用された有効性パラメータについては、試験間の異質性を考慮して living SR で得られた各分布の有効性(死亡の HR、退院の RR)の点推定値、95% CI の上限値、95% CI の下限値の3種類が用いられた。
- 酸素吸入が必要な入院患者を対象とした場合、平均的な有効性の推定値を使用し標準治療と比した際の ICER は、£6,553/QALY であった。酸素吸入が不要な入院患者を対象とした場合、ICER は£6,058/QALY であった。
- 有効性の推定値に 95% CI の上限値を使用した場合は、酸素が必要な入院患者での ICER は、£6,339/QALY、酸素吸入が不要な入院患者での ICER は£4,787/QALY であった。

- 有効性の推定値に 95% CI の下限値を使用し場合は、酸素が必要な入院患者、及び酸素吸入が必要ない入院患者での ICER はいずれも dominated という結果であった。
- 試験間での標準治療の定義、ワクチン接種を受けた人の割合、SARS-CoV-2 の優勢な変異体等の状況による異質性の存在や薬剤費用の変動の可能性から、得られた結果については高い不確実性が伴うことが示された。

## <IQWiG(4)>

### 追加的有用性についての論点

- IQWiG では評価結果が 2021 年 7 月に発表されたことから、追加的有用性の評価のために特定された試験がコロナパンデミックの初期段階に実施された試験となっていた。
- 対象患者は成人(18 歳以上)、および、青少年(12 歳以上 18 歳未満)の COVID-19 に罹患し、肺炎により酸素吸入が必要な入院を要した患者とされた。さらに、酸素吸入を(a)低流量の酸素を必要とする群、(b)高流量の酸素、または、他の非侵襲的な換気を必要とする群の、2 つのグループで評価されている点で、本邦における分析枠組みの設定と異なる。
- 比較対照は標準治療とし、死亡と回復までの期間がアウトカムとして設定された。
- RCT を分析対象とし、Beigel 2020(5)、Spinner 2020(6)、Wang 2020(7)を特定し、メタアナリシスが実施された。
- メタアナリシスの結果は、死亡では(a)低流量の酸素が必要な患者については、統計学的な有意差をもってレムデシビルの方が高いことが示された(RR: 0.28; 95% CI: 0.14-0.56)。(b)高流量の酸素、または、他の非侵襲的な換気を必要な患者については、レムデシビル群と比較対照群に統計学的な有意差が無い(RR: 0.98; 95% CI: 0.56-1.72)ことが示された。
- 回復では、(a)低流量の酸素が必要な患者については 14 日目/15 日目におけるイベントのメタアナリシスの結果は統計学的な有意差をもって、レムデシビルの方が高い(RR: 1.22; 95% CI: 1.08-1.38)ことが示された。(b)高流量の酸素、または、他の非侵襲的な換気が必要な患者については、レムデシビル群と比較対照群で統計学的な有意差が無い(RR: 1.20; 95% CI: 0.84-1.72)ことが示された。
- 追加的有用性の判断については、治療開始時に(a)低流量酸素が必要な成人患者では、considerable benefit とされ、(b)高流量酸素/非侵襲的換気を使用していた患者では、added benefit not proven と結論付けられた。
- 治療開始時に低流量酸素を使用していた青少年患者を対象とした評価については、該当データがないことから、added benefit not proven と結論付けられた。

## <HAS (8) >

- 評価結果はコロナパンデミックの初期段階である 2020 年 10 月に発表された。
- 対象患者は成人(18 歳以上)、および、青少年(12 歳以上 18 歳未満)の COVID-19 に罹患し、肺炎により酸素吸入が必要な入院を要した患者とされた。さらに酸素吸入について、(a)低流量の酸素を必要とする群、(b)高流量の酸素、または、他の非侵襲的な換気を必要とする群の、2 つのグループで評価されている点で、本邦における分析枠組みの設定と異なる。
- 比較対照は標準治療とし、死亡と回復がアウトカムとして設定された。
- 臨床効果の評価として 3 つの試験結果(Beigel 2020(5)、Spinner 2020(6)、Wang 2020(7))が参照され、そのうち最もサンプルサイズの大きい Beigel 2020 の preliminary な結果(n=1,063 人)をもとに有用性が評価された。
- 回復までの期間については、全体集団ではレムデシビル投与を受けた患者で、中央値が 11 日(95% CI: 9-12)であったのに対し、プラセボ投与を受けた患者では 15 日(95% CI: 13-19)であった(RR: 1.32, 95% CI: 1.12-1.55)。サブグループ解析により、ベースラインで低流量の酸素を必要とした患者においてのみ、回復までの期間に統計学的有意差が認められた(HR: 1.47, 95% CI: 1.17-1.84)。
- 14 日時点での死亡率の低下には有意な差が見られなかったが(レムデシビル群 7.1%、プラセボ群 11.9%、HR: 0.70, 95% CI: 0.47-1.04)、サブグループ解析では、低流量酸素療法を受けている患者のサブグループでのみ、この評価項目に関する有効性を示したとされた。
- SMR については、(a)低流量酸素療法を必要とする患者においては、低レベル(low)で、(b)高流量酸素/非侵襲的換気を要する患者においては不十分(insufficient)であると判断された。
- ASMR については、(a)低流量酸素療法を必要とする COVID-19 の肺炎で入院した患者においては V(absence)という結果が示された。
- 追加データとして、Beigel 2020 試験の 28 日時点の死亡率データを、遅くとも 2022 年 10 月までに提出することが要求された。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人の患者におけるレムデシビルの追加的有用性を検討するために、RCT を対象とした SR を実施した。

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析が設定したリサーチクエスチョンを、表 2-1-1-1 に示す。

表 2-1-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	内容
対象集団	SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人の患者
介入	レムデシビル+標準治療
比較対照	標準治療
アウトカム	有効性(回復、退院、死亡)・安全性
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2022 年 5 月末まで

#### 2.1.2 実施の流れ

SR の文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための臨床研究を特定する作業は、2 名の独立したレビュアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビュアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。

### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SR の主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表 2-1-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人の患者	
介入	レムデシビル+標準治療	
比較対照	標準治療	
アウトカム	有効性(回復、退院、死亡)・安全性	
研究デザイン	RCT	
文献の種類	原著論文	学会抄録 ・ノート ・論説 ・レター
言語	英語・日本語	

### 2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、医中誌 web を用いた。



## 2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を以下に示す。

**表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式**

通番	検索式	結果数
#1	"SARS CoV 2"[MH]	126,075
#2	"covid 19"[MH]	162,494
#3	"covid 19"[TW] OR "ncov"[TIAB] OR "coronavirus"[TW]	267,983
#4	#1 OR #2 OR #3	265,251
#5	remdesivir[TW] OR "veklury"[TIAB] OR "gs 5734"[TIAB]	2,767
#6	#4 AND #5	2,645
#7	"Randomized Controlled Trial"[PT] OR (random*[TIAB] AND (trial*[TI] OR blind[TW] OR placebo[TW]))	696,859
#8	#6 AND #7	134
	最終検索日	2022/05/31
	件数	134 件

**表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式**

通番	検索式	結果数
#1	(EMB.EXACT.EXPLODE("coronavirus disease 2019")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")) OR ab(covid-19) OR ab(coronavirus) OR ab(ncov)	277,858
#2	EMB.EXACT("remdesivir") OR ab(remdesivir) OR ab(veklury) OR ab(gs-5734) OR ab(gs5734)	7,961
#3	S2 AND S1	7,724
#4	(EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial")) OR (AB(random*) AND (Ab(trial*) OR AB("blind") OR AB("placebo")))	1,141,245
#5	S4 AND S3	526
#6	"S4 AND S3Limits applied	286
	最終検索日	2022/05/31
	件数	286 件

**表 2-1-5-3 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) に対して用いた検索式**

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	1,722
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	959
#3	("covid-19"):ti,ab,kw OR ("covid 19"):ti,ab,kw OR ("ncov"):ti,ab,kw OR ("coronavirus"):ti,ab,kw OR ("sars-cov-2"):ti,ab,kw	10,738
#4	#1 OR #2 OR #3	10,745
#5	(remdesivir):ti,ab,kw OR (veklury):ti,ab,kw OR (gs-5734):ti,ab,kw OR (gs 5734):ti,ab,kw	298
#6	#4 AND #5	288
	in Trials	284
	最終検索日	2022/05/31
	件数	284 件

**表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式**

通番	検索式	結果数
#1	コロナウイルス感染症/TH	25,711
#2	[COVID-19]/TH	23,396
#3	[SARS コロナウイルス-2]/TH	1,169
#4	コロナウイルス /TA or covid-19/TA or ncov/TA or coronavirus/TA	20,952
#5	#1 or #2 or #3 or #4	30,608
#6	[Remdesivir]/TH	294
#7	remdesivir/TA or veklury/TA or ベクルリー/TA or レムデシビル/TA or gs-5734/TA	106
#8	#6 or #7	322
#9	#5 and #8	319
#10	(#9) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)	3
	最終検索日	2022/05/31
	件数	3 件

## 2.1.6 検索結果

検索結果を、PRISMA 声明の推奨するフローチャートを参考に、図 2-1-6-1 に示した。アブストラクトスクリーニングの対象は、559 件であり、最終的に 10 件の文献が適格な研究報告として特定された。さらに後述するメタアナリシスにおいては、うち 3 件の研究報告が用いられた。

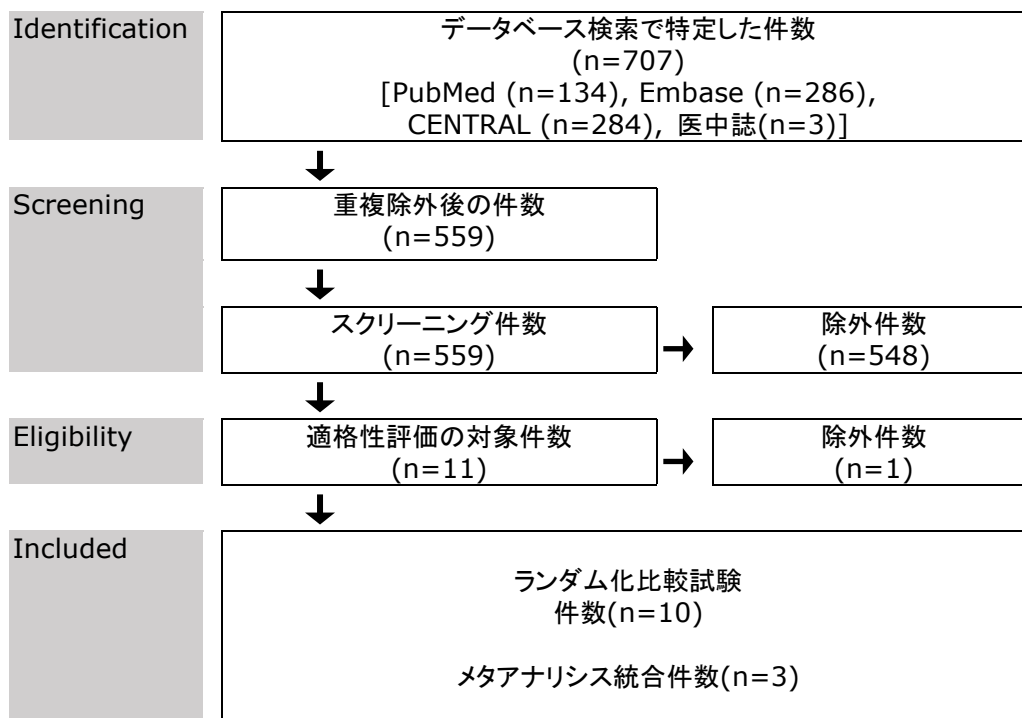


図 2-1-6-1 PRISMA フローチャート

### 2.1.7 臨床試験の概要

以下に、適格な研究報告として特定された臨床試験の概要を示す。

表 2-1-7-1 該当臨床試験

番号	試験名	title	year	参考文献
1	Pan 2022 (Solidarity 最終報告)	Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses	2022	(9)
2	Ali 2022(CATCO)	Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial	2022	(10)
3	Ader 2021	Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial	2022	(11)
4	Abd-Elsalam 2021	Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial	2021	(12)
5	Barratt-Due 2021	Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial	2021	(13)
6	Pan 2020 (Solidarity 中間報告)	Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results	2021	(14)
7	Mahajan 2021	Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study	2021	(15)
8	Beigel 2020(ACTT-1)	Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report	2020	(5)
9	Spinner 2020(GS-US-540-5774 試験)	Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial	2020	(6)
10	Wang 2020	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	2020	(7)

後述するメタアナリシスの統合対象となった 3 試験についての試験概要を以下に示す。その他の試験については、Supplementary 2 に記載する。

**表 2-1-7-2 臨床試験の概要(Pan 2022)**

試験名	Pan 2022(Solidarity 試験 最終報告)
タイトル	Remdesivir and three other drugs for randomized patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomized trial and updated meta-analyses.
書誌情報	WHO Solidarity Trial Consortium, Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):497-511. Doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2.
臨床試験登録情報	NCT04315948
スポンサー	WHO
試験を実施した場所	WHO の全ての 6 つの地域 30 国における 405 病院
試験の登録期間	2020 年 3 月 22 日から 2021 年 1 月 29 日
対象集団	18 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者
適格基準	以下のいずれかを満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺野でラ音/クラックル音の存在</li> <li>• SpO<sub>2</sub> が 94% 以下(ルームエア)</li> <li>• 高流量酸素装置や非侵襲的人工呼吸を含む補助的酸素が必要</li> <li>• 症状が出てから無作為化までの期間が 9 日以内</li> <li>• 無作為化前 5 日以内に実施した SARS-CoV-2 PCR が陽性</li> <li>• ランダム化前 6 時間以内に迅速抗原検査の結果が陽性</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 侵襲的人工呼吸器または ECMO を登録時に使用</li> <li>• ALT または AST の上限が正常の 5 倍以上</li> <li>• 糸球体濾過率(GFR)が 15 mL/min 未満、または維持透析が必要な方</li> <li>• 妊娠中</li> <li>• 授乳中</li> <li>• 無作為化後 72 時間以内に試験実施施設ではない他の病院に転院することが予想される場合</li> <li>• 試験薬へのアレルギー</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を投与した後に、過敏症、輸液関連反応、または重篤な有害反応を起こしたことがある</li> <li>SARS-CoV-2 感染症の予防を目的とした治験または認可されたワクチン、その他の mAb/生物学的製剤、または COVID-19 の投与を受けたことがあるか、または退院後 30 日以内に投与されることが予想されること</li> </ul>
介入方法の詳細	レムデシビル(n=4,146) 初日に 200 mg、その後 100 mg を 9 日間+標準治療
比較対照の詳細	標準治療(n=4,129)
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	院内死亡
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>人工呼吸器の使用</li> <li>入院期間</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>全体の死亡率: レムデシビル群 4,146 例中 602 例、標準治療群 4,129 例中 643 例(RR: 0.91 [95% CI: 0.82-1.02], p=0.12)</li> <li>重症の死亡率: レムデシビル群 359 例中 151 例、標準治療群 347 例中 134 例(RR: 1.13 [95% CI: 0.89-1.42], p=0.32)</li> <li>中等症 II(交流量酸素を含む)の死亡率: レムデシビル群 2,918 例中 426 例、標準治療群 2,921 例中 476 例(RR: 0.87 [95% CI: 0.76-0.99], p=0.03)</li> <li>中等症 I の死亡率: レムデシビル群 869 例中 25 例、861 例中 33 例(RR: 0.76 [95% CI: 0.46-1.28], p=0.30)</li> </ul>
安全性	記載無し
日本人集団における有効性	記載無し
日本人集団における安全性	記載無し

**表 2-1-7-3 臨床試験の概要(Beigel 2020)**

試験名	Beigel 2020(ACTT-1)
-----	---------------------

タイトル	Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report.
書誌情報	Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(19):1813-1826. Doi:10.1056/NEJMoa2007764
臨床試験登録情報	NCT04280705
スポンサー	The NIAID, National Institutes of Health(NIH), Bethesda, MD.
試験を実施した場所	アメリカ(45 病院)、デンマーク(8 病院)、イギリス(5 病院)、ギリシャ、ドイツ、韓国(2 病院)、メキシコ(2 病院)、日本(1 病院)、シンガポール(1 病院)
試験の登録期間	2020 年 2 月 21 日から 2020 年 4 月 19 日
対象集団	18 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SARS-CoV-2 による感染症で入院中</li> <li>• 以下のいずれかに該当 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 無作為化前 72 時間未満に採取された検体において PCR 陽性</li> <li>- 無作為化前 72 時間以前に採取された検体において PCR 陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつ SARS-CoV-2 による感染によると思われる症状が進行している</li> </ul> </li> <li>• 少なくとも以下のいずれか 1 つが認められる <ul style="list-style-type: none"> <li>- 肺炎画像所見(胸部 X 線、CT スキャン等)</li> <li>- SpO<sub>2</sub> 94%(室内気)以下</li> <li>- 酸素吸入を要する</li> <li>- 人工呼吸器を使用</li> <li>- 頻呼吸(24 以上/分)</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AST 又は ALT が基準範囲上限の 5 倍超</li> <li>• 推定糸球体ろ過量(eGFR)が 30 mL/min 未満(血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む)</li> <li>• 妊婦又は授乳婦</li> <li>• 72 時間以内に退院又は転院予定</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>レムデシビル(n=541)</p> <p>投与初日に 200 mg、2~10 日目に 100 mg を 1 日 1 回。退院した場合は治験薬投与を中止。治験薬投与に加えて各国の SARS-CoV-2 による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施は可能。</p>

比較対照の詳細	プラセボ(n=521)
試験デザイン	ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	無作為化後 28 日目までにおける回復(8 点順序尺度スコア 1~3 に該当)までの期間
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 日目の臨床症状(順序尺度スコア)</li> <li>• ベースラインからのカテゴリーが 1 段階と 2 段階回復するまでの時間</li> <li>• 3 日、5 日、8 日、11 日、15 日、22 日、29 日目の臨床症状</li> <li>• 退院までの日数</li> <li>• National Early Warning Score 2 以下(24 時間持続)</li> <li>• 1 日目から 3 日、5 日、8 日、11 日、15 日、22 日、29 日目での National Early Warning Score の変化量</li> <li>• 酸素投与を必要とした日数</li> <li>• 非侵襲的換気療法または高流量酸素療法、侵襲的換気療法、または ECMO を必要とした日数(ベースラインで使用していた患者)</li> <li>• 酸素投与の開始、非侵襲性換気療法、高流量酸素療法、侵襲的換気療法、または ECMO を治療経過で使用した人数</li> <li>• 29 日までの入院日数</li> <li>• 組み入れから 14 日目、28 日目での死亡</li> <li>• 試験期間における Grade3 と 4 の有害事象と重大な有害事象</li> <li>• 輸液の中止または一時的な停止</li> <li>• 経時的な血液検査値の変化</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 回復までの期間はプラセボ群と比較して、レムデシビル群の方が早かった(中央値 レムデシビル群 10 日、プラセボ群 15 日;回復率: 1.29; 95% CI: 1.12-1.49; P&lt;0.001)</li> <li>• 重症患者(n=957)のみを対象にすると、レムデシビル群は中央値 11 日 プラセボ群は 18 日(回復に対する率比: 1.31; 95% CI: 1.12-1.52)</li> <li>• ベースラインスコア 5 の患者が最も回復率が高かった(回復に対する率比: 1.45; 95% CI: 1.18-1.79)、ベースラインスコア 4 の患者 1.29 (95% CI: 0.91-1.83)、ベースラインスコア 6 の患者 1.09(95% CI: 0.76-1.57)、ECMO 使用の患者(ベースラインスコア 7 の患者) 0.98(95% CI: 0.70-1.36)</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインスコアで調整した回復も上記同様の結果であった(回復に対する率比: 1.26; 95% CI: 1.09-1.46)</li> <li>• 症状出現から 10 日以内にランダム化した患者の回復率比は 1.37 [95% CI: 1.14-1.64]、10 日以降の患者では 1.20 [95% CI: 0.94-1.52]</li> <li>• グルココルチコイドまたはヒドロキシクロロキンの使用が最も早く報告された時点でデータを打ち切った感度解析でも、レムデシビルの方が回復は早かった。グルココルチコイド;レムデシビル群 9 日、プラセボ群 14 日、回復比率 1.28 [95% CI: 1.09-1.50]、ヒドロキシクロロキン;レムデシビル群 10 日、プラセボ群 16.0、回復率比 1.32 [95% CI: 1.11-1.58]</li> <li>• 死亡率の Kaplan-Meier 推定値は、15 日目でレムデシビル群 6.7%、プラセボ群 11.9%(HR 0.55; 95% CI: 0.36-0.83)、29 日目ではレムデシビル群 11.4%、プラセボ群 15.2%であった(HR 0.73; 95% CI: 0.52-1.03)</li> <li>• 死亡率の群間差は、ベースラインの重症度によって大きく異なり、ベースラインスコア 5 の患者で最大の差が見られた(HR: 0.30; 95% CI: 0.14-0.64)</li> <li>• レムデシビル群は、プラセボ群に比べて、退院までの期間、または National Early Warning Score が 2 以下になるまでの期間が短かった(中央値 8 日 vs 12 日、HR: 1.27; 95% CI: 1.10-1.46)。</li> <li>• 入院期間は、レムデシビル群がプラセボ群よりも短かった(中央値 12 日 vs 17 日)</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重篤な有害事象は、レムデシビルを使用した患者では 532 例中 131 例(24.6%)、プラセボを使用した患者では 516 例中 163 例(31.6%)に発生した(as-treated 集団)</li> <li>• 急性呼吸不全や気管内挿管を含む重篤な呼吸不全の有害事象は、レムデシビル群で 47 件(8.8%)、プラセボ群で 80 件(15.5%)であった</li> <li>• この試験に関連した死亡はなかった</li> </ul>
日本人集団における有効性	記載無し
日本人集団における安	記載無し

全性	
----	--

**表 2-1-7-4 臨床試験の概要(Spinner 2020)**

試験名	Spinner 2020(GS-US-540-5774 試験)
書誌情報	Spinner CD, Gottlieb RL et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. Doi: 10.1001/jama.2020.16349. PMID: 32821939; PMCID: PMC7442954.
臨床試験登録情報	NCT04292730
スポンサー	Gilead Sciences
試験を実施した場所	アジア、ヨーロッパおよびアメリカの 105 病院
試験の登録期間	2020 年 3 月 15 日から 2020 年 4 月 18 日
対象集団	SARS-CoV-2 感染症の入院患者
適格基準	以下の全てを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 歳以上、および体重が 40 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満</li> <li>• 無作為化前 4 日以内に実施した PCR 検査において SARS-CoV-2 感染が確認</li> <li>• 入院中で COVID-19 に対する治療中</li> <li>• スクリーニング時に、SpO<sub>2</sub> が &gt;94%(室内気)</li> <li>• 画像上、肺浸潤影を認める</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• コロナの他の臨床試験に参加</li> <li>• 抗ウイルス活性のあるコロナの治療薬をすでに使用</li> <li>• スクリーニング時に人工呼吸器を使用</li> <li>• ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍</li> <li>• クレアチニン・クリアランスが 50 mL/min 未満(18 歳以上の場合は Cockcroft-Gault 式、18 歳未満の場合は Schwartz 式を用いて算出)</li> <li>• 妊娠検査陽性</li> <li>• 授乳中</li> <li>• 治験薬、代謝、賦形剤に対する過敏がある</li> </ul>
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 日間投与群では、投与初日に 200 mg を、2~5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与(n=191)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>10日間投与群では、投与初日に200 mgを、2～10日目に100 mgを1日1回静脈内投与(n=193)</li> </ul>
比較対照の詳細	標準療法(n=200)
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	介入11日目における7点順序スケールにおける臨床症状の分布
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>試験期間での有害事象の割合</li> </ul> <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>回復までの期間(ベースラインスコア2-5から6または7、またはベースラインスコア6から7への改善)</li> <li>回復までの期間(ベースラインスコア2-4からスコア5-7、スコア5から6-7、またはスコア6から7への改善)</li> <li>臨床的改善までの時間(2点以上の改善)</li> <li>1点またはそれ以上の改善にかかる時間</li> <li>酸素を中止するまでの時間</li> </ul> <p>(上記は5日目、7日目、11日目に評価)</p> <p>その他の探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>入院期間</li> <li>呼吸器における違うモードの期間</li> <li>全死亡</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床症状の分布: 治療11日目において標準療法群に対するレムデシビル投与群の比例オッズ比 [95% CI]は、5日間投与群で1.65 [95% CI: 1.09-2.48, p=0.02]と有意に良好</li> <li>10日間投与群と標準治療群では有意差無し(p=0.18)</li> </ul>
安全性	<p>レムデシビル群はそれぞれ5%で標準治療群は9%。</p> <p>5日間介入群と標準治療群での有害事象の割合は統計学的な有意差はなかった(4.8%; 95% CI: -5.2-14.7, p = 0.36)が、10日間介入群と標準治療群では有意な差があった(12.0%; 95% CI: 1.6-21.8%, p= 0.02)</p>
日本人集団における有効性	記載無し
日本人集団における安全性	記載無し

## 2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

- **製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(手法)について**

製造販売業者が実施した SR の手法はおおむね適切であったが、SR の研究デザインの組み入れ条件が RCT、非 RCT、擬似 RCT デザインを含むものであったため、RCT のみを対象とする公的分析の組み入れ条件と差異が生じた。また、製造販売業者の文献検索期間は 2021 年 12 月 14 日までであったが、公的分析では 2022 年 5 月 31 日までを文献検索期間としたため特定された文献に差異が生じた。

- **製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(結果)について**

公的分析による SR では研究デザインを RCT に限定したのに対して、製造販売業者による SR では観察研究も含めた検索が実施された。このため、製造販売業者は 6 件の RCT を含む計 22 件の文献を特定し、一方で、公的分析では 10 件の RCT の文献を特定した。文献検索期間の違いから、製造販売業者による SR では特定されていなかった WHO の Solidarity 試験の最終報告(9)については、最新、かつ、これまでで最大の RCT の結果であることから、本品目の追加的有用性を評価する上では重要であると判断し公的分析のレビューの対象とした。

- **製造販売業者の実施したシステマティックレビューの妥当性について**

製造販売業者が実施した SR の研究デザインの組み入れ条件が、RCT だけでなく非 RCT、擬似 RCT デザインを含むものであった点については費用対効果評価の分析ガイドライン第 2 版(16)に準拠しておらず、妥当でないと判断した。また、文献検索期間の設定により製造販売業者による SR では特定されていなかった文献についても、リサーチクエスチョンに合致する適格な文献であったことから公的分析に含めることが妥当であると判断した。

**【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】**

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.3.1 製造販売業者が実施したメタアナリシスの概要と追加的有用性評価

製造販売業者は観察研究も含めたメタアナリシスを実施し、各集団における追加的有用性を以下の通りに判断した。

#### 分析対象集団(a) 中等症 I

メタアナリシスの結果、レムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.16 [95% CI: 0.96–1.38](変量効果モデル)であり、統計学的有意差はないものの、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向であった。死亡 HR は 0.91 [95% CI: 0.75–1.10](変量効果モデル)であり、統計学的有意差はないものの、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向であった。報告が少ないことから統計学的有意差が見られなかった可能性がある点、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向である点を考慮し、追加的有用性ありと判断した。死亡のメタアナリシスでは  $I^2=48.0\%$ とある程度の異質性は懸念されたが、特に異質性を考慮した追加的な検討は実施されなかった。

#### 分析対象集団(b) 中等症 II

メタアナリシスの結果、レムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.31 [95% CI: 1.00–1.71](変量効果モデル)であり、レムデシビルの治療効果が高いことが統計学的に有意に示された。死亡 HR は 0.78 [95% CI: 0.65–0.93](変量効果モデル)であり、レムデシビルの治療効果が高いことが統計学的に有意に示され追加的有用性ありと判断した。退院のメタアナリシスでは  $I^2=44.1\%$ 、死亡のメタアナリシスでは  $I^2=65.2\%$ とある程度の異質性は懸念されたが、特に異質性を考慮した追加的な検討は実施されなかった。

#### 分析対象集団(c) 重症

メタアナリシスの結果、レムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.28 [95% CI: 0.72–2.26](変量効果モデル)であり、統計学的有意差は見られなかったものの、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向であった。死亡 HR は 0.92 [95% CI: 0.72–1.18](変量効果モデル)であり、統計学的有意差は見られなかったものの、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向であった。重症患者における報告は少ないことから統計学的有意差が見られなかった可能性がある点、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向である点を考慮し、追加的有用性ありと判断した。退院のメタアナリシスでは  $I^2=73.6\%$ 、死亡のメタアナリシスでは  $I^2=45.4\%$ とある程度の異質性は懸念されたが、特に異質性を考慮した追加的な検討は実施されなかった。

### 2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

公的分析におけるレビューの結果、以下の論点が挙げられた。

- (1) 製造販売業者は、観察研究を含めたメタアナリシスを実施しレムデシビルの追加的有用性を評価した。しかし、費用対効果評価の分析ガイドライン第2版(16)ではRCTのSRを実施し、追加的有用性の有無を評価することとされている。したがって公的分析では、RCTを対象としたメタアナリシスを実施し、追加的有用性を評価した。
- (2) 製造販売業者の実施したメタアナリシスには、最新(2022年5月)で最大の被検者(n=8,275)を含む、WHO主導のSolidarity試験(9)(Pan2022)が含まれていなかった。公的分析では当該試験を、本品目の追加的有用性を評価する上で重要であると判断し、メタアナリシスの統合対象として含めた。

### 2.3.3 メタアナリシスの詳細

#### 2.3.3.1 分析方針

「2.2 システマティックレビュー」により収集されたエビデンスを用いて、下表 2-3-3-1-1 に示す分析条件でメタアナリシスを実施した。

表 2-3-3-1-1 メタアナリシスの分析条件

分析条件	基本分析	シナリオ分析
対象集団	(a)中等症 I (b)中等症 II (c)重症	全体
アウトカム	退院(回復) 死亡	退院(回復) 死亡
解析に用いるデータ	HR	HR
評価期間	28日±1日	28日±1日

対象集団は SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人患者で、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き」(17)に準じて、(a)中等症 I、(b)中等症 II、(c)重症とし、アウトカムは退院(退院と同等の回復含む)及び死亡までの生存分析を用いたメタアナリシスを実施した。原則として HR を統合するが、率比も HR の近似と考えて統合に含めた。シ

ナリオ分析として、全体集団を対象とした解析を実施した。さらに、分析にあたって以下の取り扱いを行った。

#### ① 重症度による分類

重症度分類については、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き」(17)の基準に従い、区分が明確でないものや、本基準に従った区分での解析結果が示されていない報告は統合対象から除外した。

#### ② 投与期間

レムデシビルの投与期間は10日投与を基準とし、5日投与のデータのみ試験は統合対象から除外した。

#### ③ アウトカム

##### • 評価期間

アウトカムは回復または退院、及び死亡とし、28日(±1日)の評価期間中の生存時間解析のHRを統合対象とした。

##### • 退院・回復の定義

退院と同等の回復の定義については、試験内で定義されていない場合は、Beigel 2020 (ACTT-1)試験の定義(1 not hospitalized and no limitations of activities; 2 not hospitalized, with limitation of activities, home oxygen requirement, or both; 3 hospitalized, not requiring supplemental oxygen and no longer requiring ongoing medical care)に該当する結果を採用した。

#### ④ 報告の重複

同一試験で複数の報告がある場合は、最新、かつ最も包括的な報告を採用した。SRで収集された文献のうち、上記の分析基準に合致した試験は以下の3試験であった。

1. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. The Lancet. 2022;399(10339):1941-53. (9)
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. New England Journal of Medicine. 2020;383(19):1813-36. (5)
3. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, López JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et



al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(11):1048-57. (6)

### 2.3.3.2 データ抽出

#### ① 原著論文を用いたデータ抽出

分析基準に合致した 3 試験について、あらかじめ定めた項目についてデータ抽出を行った。データ抽出項目は、重症度別、及び、全体集団のアウトカムとした。なお、効果指標の標準誤差については 95% CI から逆算し、メタアナリシスに用いた。このため、再度メタアナリシスで 95% CI を算出した際に一部丸め誤差が生じている。

#### ② ソフトウェアを用いた図からのデータ抽出(デジタイズ)

分析基準に合致した 3 試験のうち、WHO 主導の Solidarity 試験(9)(Pan 2022)について、退院までの期間を重症度別に示す曲線は報告されているものの、それぞれの HR 又は率比が論文内で記載されていなかった。公的分析では、本品目の評価において重要な文献情報が一部考慮されないまま評価を進めることへの懸念があると判断し、まず著者への問い合わせを実施した。WHO へ問い合わせを 4 回行い、うち、2 回の返信は論文内容の再掲で、曲線の作成に使用された数値や、具体的な HR の提示はなかった。このため、次策としてコクランハンドブックに掲載されている方法(18)に従い、Solidarity 試験における退院の HR を論文内の曲線からデジタイズし推計した。

##### • デジタイズの実施方法

論文上で示されている退院までの期間を示す曲線を KM 曲線として扱った。重症度別の number at risk は、本試験のプロトコル(14)で censoring の定義が“when patients die or are discharged, follow-up ceases”とあり、退院の期間へも適応可能であると判断し、論文で示されている死亡の number at risk の数値を使用した。Web plot digitizer (19)を使用しデータをプロットし、Guyot ら(20)が提唱した方法に則り、R スクリプトを用いて生存時間データの作成後、Stata17 を使用し Cox 比例ハザードモデルにより HR と 95% CI を推定した。

##### • 結果

中等症 I については HR が 0.94 [95% CI: 0.85–1.03]、中等症 II については HR が 0.98 [95% CI: 0.93–1.04]、重症については HR が 0.90 [95% CI: 0.70–1.17]、全体については 0.97 [95% CI: 0.93–1.02]の結果が得られた。

### 2.3.3.3 統計解析

HR の統合には Stata17 を用いた。メタアナリシスは、変量効果モデルを用いて、DerSimonian-Laird 法(DL 法)により各試験の HR を統合した。試験間の異質性の評価のために、異質性の検定(Q 統計量を計算)、および、 $I^2$  統計量を算出した。

### 2.3.3.4 結果

基本分析及びシナリオ分析の結果について対象集団の重症度ごとに示す。製造販売業者の報告では最新の Solidarity 試験の結果が含まれていなかったが、公的分析では Solidarity 試験を含めた解析を実施した。追加的有用性を評価するうえで重要となると考えられる Solidarity 試験の考慮の有無での結果を比較検証するために、基本分析においては、1. Solidarity 試験の結果をメタアナリシスに含めた場合、2. Solidarity 試験の結果をメタアナリシスに含めなかった場合の結果を提示する。

#### <1. Solidarity 試験の結果をメタアナリシスに含めた場合>

##### 分析対象集団(a) 中等症 I

退院をアウトカムとした HR によるメタアナリシスの対象は 3 研究であった。Beigel 2020 は日本を含む 10 カ国で実施された二重盲検 RCT(総評価期間:29 日)、Pan 2022 は WHO 主導の Solidarity 試験の最終報告のオープンラベルの RCT(総評価期間:28 日)で、Spinner 2020 は欧米及びアジアで実施されたオープンラベル RCT(総評価期間:28 日)であった。

変量効果モデルにおいてのレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.05 [95% CI: 0.88–1.24]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。 $I^2=55.0\%$ であり、異質性が認められた(図 2-3-3-4-1)。

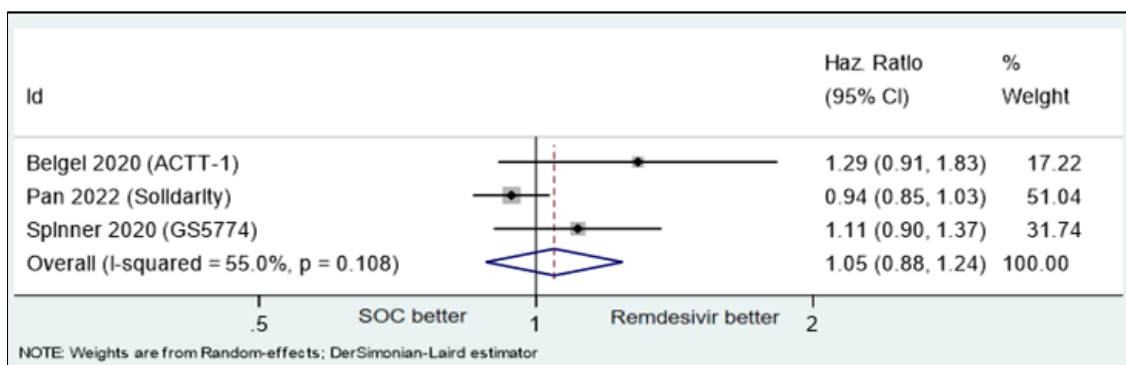


図 2-3-3-4-1 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(中等症 I 退院)

死亡をアウトカムとした、HRによるメタアナリシスの対象は退院と同じ3研究であった。変量効果モデルにおけるレムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.76 [95% CI: 0.48–1.22]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した(図 2-3-3-4-2)。

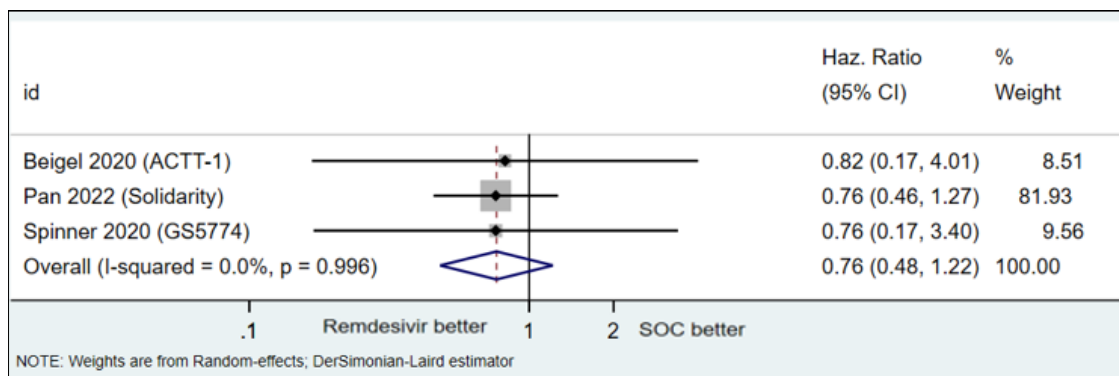


図 2-3-3-4-2 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(中等症 I 死亡)

#### 分析対象集団(b) 中等症 II

退院をアウトカムとした、HRによるメタアナリシスの対象は Beigel 2020 と Pan 2022 の 2 研究であった。Beigel 2020 は中等症 II をさらに、酸素吸入の low flow と high flow で対象患者を分けている。

変量効果モデルにおけるレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.15 [95% CI: 0.87–1.53]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。I<sup>2</sup>=84.4%であり、異質性が認められた(図 2-3-3-4-3)。

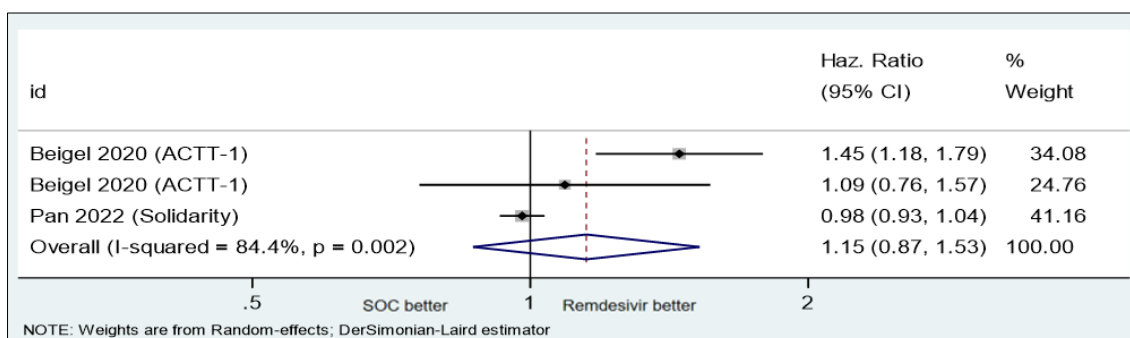


図 2-3-3-4-3 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(中等症 II 退院)

死亡をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は退院と同じ 2 研究であった。変量効果モデルにおけるレムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.70 [95% CI: 0.39–1.23]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。I<sup>2</sup>=73.9%であり、異質性が認められた(図 2-3-3-4-4)。

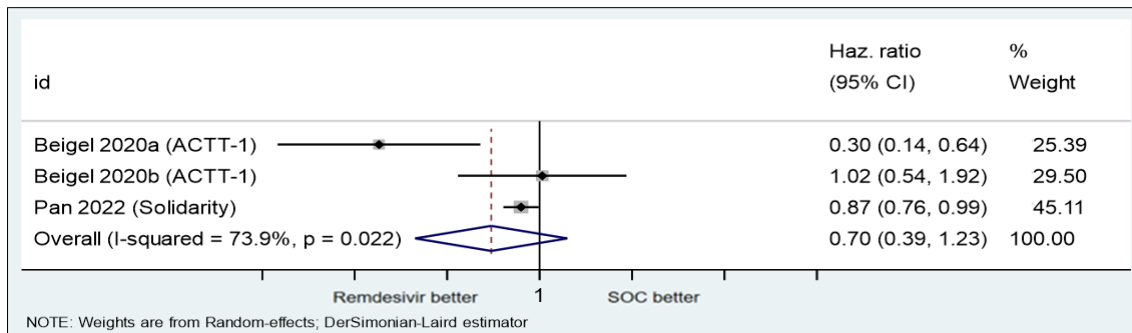


図 2-3-3-4-4 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(中等症 II 死亡)

#### 分析対象集団(c) 重症

退院をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は Beigel 2020 と Pan 2022 の 2 研究であった。

変量効果モデルにおけるレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 0.93 [95% CI: 0.76–1.14]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向を示した(図 2-3-3-4-5)。

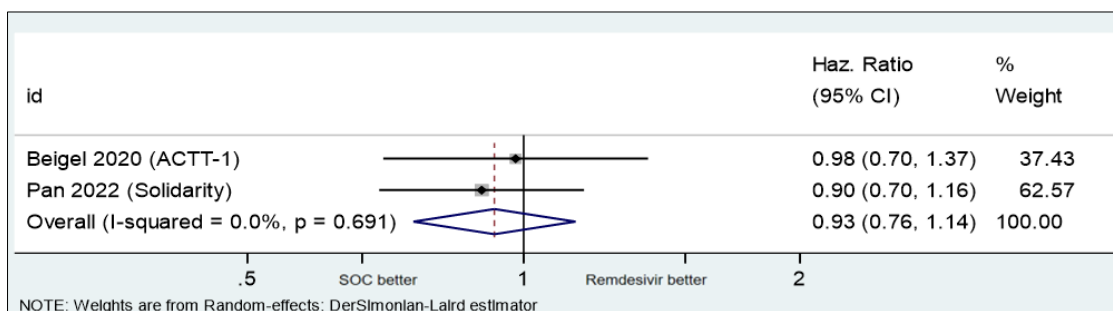


図 2-3-3-4-5 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(重症 退院)

死亡をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は退院と同じ 2 研究であった。変量効果モデルにおけるレムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 1.13 [95% CI: 0.91–1.40]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向を示した(図 2-3-3-4-6)。

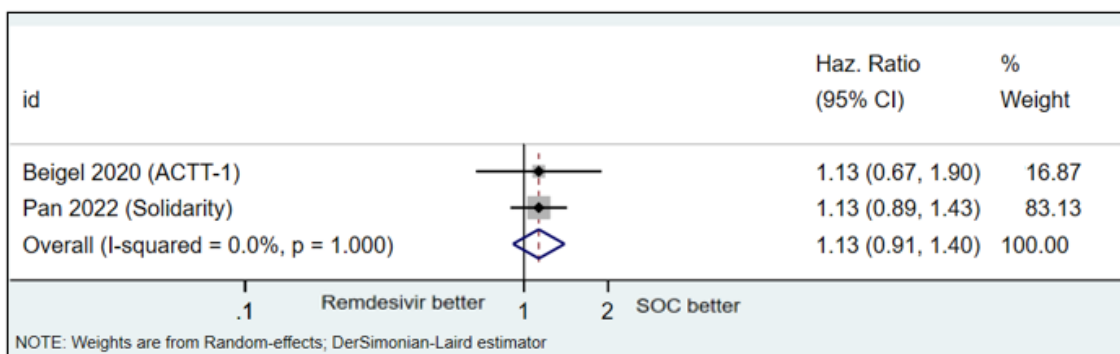


図 2-3-3-4-6 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(重症 死亡)

## <2. Solidarity 試験の結果をメタアナリシスに含めなかった場合>

### 分析対象集団(a) 中等症 I

退院をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は Beigel 2020 と Spinner 2020 の 2 研究であった。

変量効果モデルにおけるレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.16 [95% CI: 0.96–1.38]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した(図 2-3-3-4-7)。

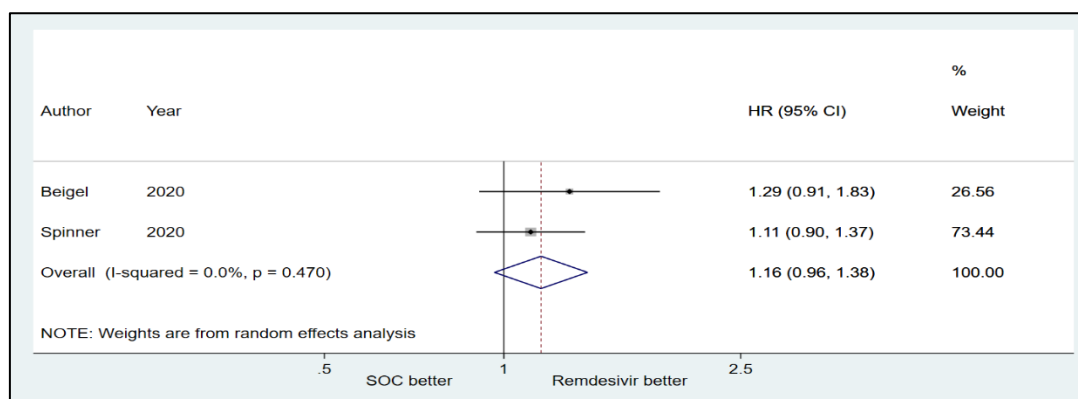


図 2-3-3-4-7 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(中等症 I 退院)

死亡をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は退院と同じ 2 研究であった。変量効果モデルにおけるレムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.79 [95% CI: 0.26–2.34]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した(図 2-3-3-4-8)。

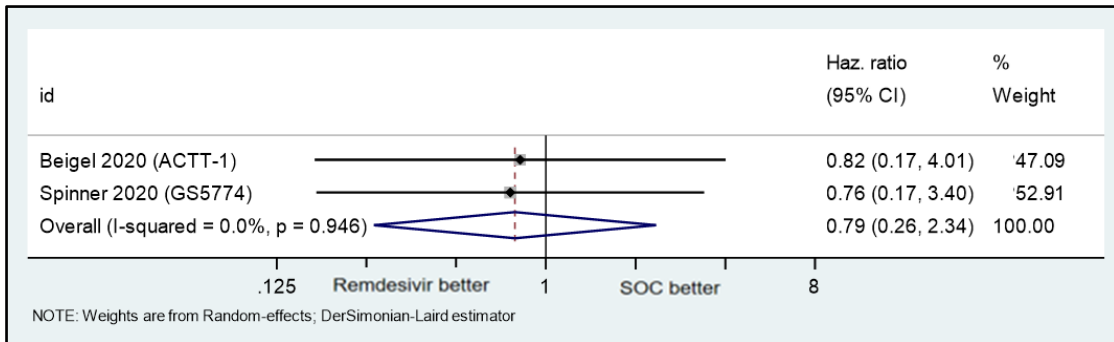


図 2-3-3-4-8 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(中等症 I 死亡)

### 分析対象集団(b) 中等症 II

退院をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は中等症 II をさらに、酸素吸入の low flow と high flow で対象患者を分けている Beigel 2020 の 1 研究のみであった。

変量効果モデルにおいてのレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.31 [95% CI: 1.00–1.71]であり、95% CI は 1.00 を含んでおらず、レムデシビルの治療効果が高いことが示された。1 研究のみであるものの、サブグループの集団間で異質性( $I^2=44.1\%$ )が認められた(図 2-3-3-4-9)。

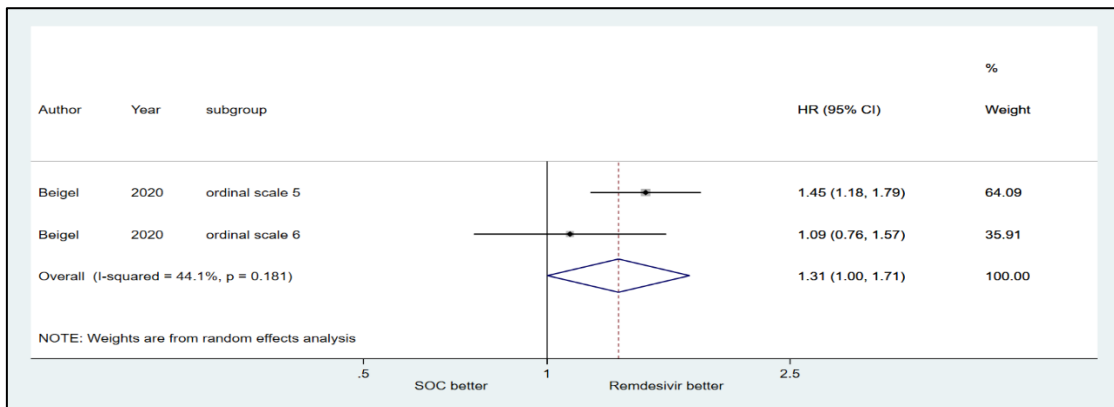


図 2-3-3-4-9 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(中等症 II 退院)

死亡をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は退院と同じ Beigel 2020 の 1 研究のみであった。レムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.56 [95% CI: 0.17–1.87]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、レムデシビルの治療効果が高い傾向が示された。1 研究のみであるものの、サブグループの集団間で異質性( $I^2=83.0\%$ )が認められた(図 2-3-3-4-10)。

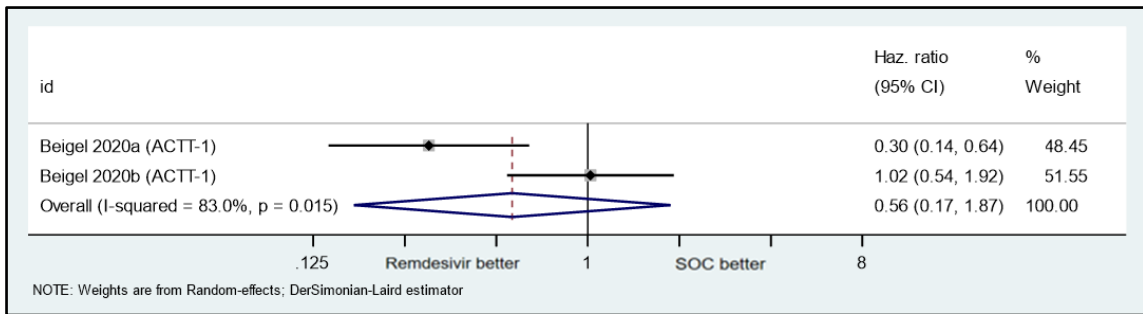


図 2-3-3-4-10 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(中等症 II 死亡)

### 分析対象集団(c) 重症

退院をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は Beigel 2020 のみで、メタアナリシスは実施できなかった。HR は 0.98 [95% CI: 0.70–1.36] であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向を示した。死亡をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象も退院と同様に Beigel 2020 のみであった。HR は 1.13 [95% CI: 0.67–1.89] であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向を示した。

### <シナリオ分析(全体)>

退院をアウトカムとした、HR によるメタアナリシスの対象は、Beigel 2020、Spinner 2020、Pan 2022 を含む 3 試験であった。変量効果モデルでのレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.11 [95% CI: 0.91–1.35] であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。I<sup>2</sup>=86.5% であり、異質性が認められた(図 2-3-3-4-11)。

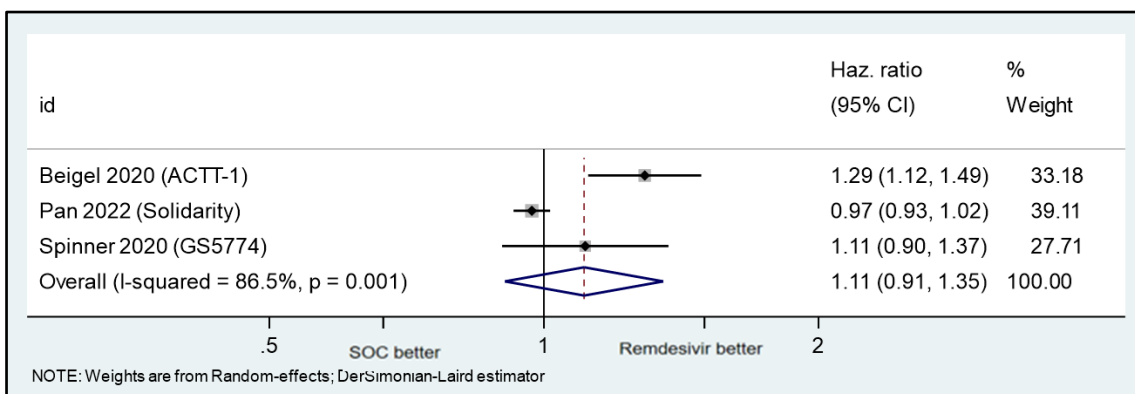


図 2-3-3-4-11 HR によるメタアナリシスのフォレストプロット(全体 退院)

死亡をアウトカムとした、HRによるメタアナリシスの対象は、Beigel 2020、Spinner 2020、Pan 2022 の 3 試験であった。変量効果モデルでのレムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.89 [95% CI: 0.80-0.99]であり、95% CI は 1.00 を含んでおらず、レムデシビルの治療効果が高いことが示された(図 2-3-3-4-12)。

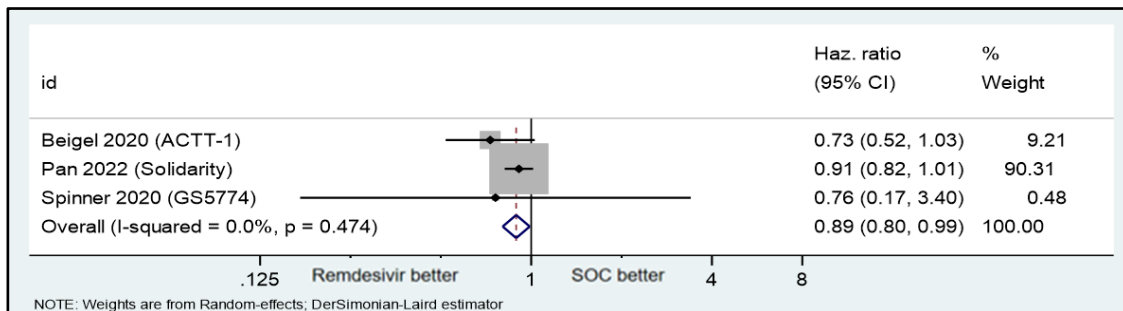


図 2-3-3-4-12 HRによるメタアナリシスのフォレストプロット(全体 死亡)

### 2.3.4 結果の解釈

公的分析では、RCT を対象としたメタアナリシスを実施し、追加的有用性を評価した。製造販売業者の実施したメタアナリシスには、最新(2022年5月)で最大の被検者(n=8,275)を含む、WHO 主導の Solidarity 試験(8)(Pan2022)が含まれていなかったため、公的分析では当該試験を本品目の追加的有用性を評価する上で重要であると判断し、メタアナリシスの統合対象として含めた。追加的有用性に関する評価として、以下の通りにまとめられた。

#### 分析対象集団(a) 中等症 I

Solidarity 試験をメタアナリシスに含めるかどうかに関わらず、退院・死亡のいずれのアウトカムにおいても、95% CI は 1.00 を含んでいたがレムデシビルが優れる傾向を示していた。退院について、Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合の HR は 1.05 [95% CI: 0.88-1.24]であり、レムデシビルによる追加的有用性は限定的であると考えられる。しかし死亡については、メタアナリシスの統合対象となった各試験において、いずれも HR の点推定値が 0.80 近傍にあり、一貫してレムデシビルの治療効果が高い傾向が示されていた。以上より、レムデシビルは標準治療に比較して、少なくとも死亡に関しては追加的有用性を有すると判断した。

#### 分析対象集団(b) 中等症 II

退院について、Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合、HR の 95% CI が 1.00 を含んでいたが、レムデシビルの治療効果が高い傾向にあった。一方、Solidarity 試験を含めなかつ



た場合、95% CI は 1.00 を含んでおらず、レムデシビルの治療効果も高いことが示された。死亡については、Solidarity 試験をメタアナリシスに含めるかどうかに関わらず、レムデシビルの治療効果が高い傾向にあった。また、個々の試験結果を確認すると、ACTT-1 試験では退院・死亡双方について、低酸素吸入を必要とする集団で HR の 95% CI は 1.00 を含んでおらず、レムデシビルの治療効果が高いことを示していた。加えて、Solidarity 試験は、死亡の HR の 95% CI が 1.00 を含んでおらず、レムデシビルの治療効果が高いことを示していた。以上より、レムデシビルは標準治療に比較して、追加的有用性を有すると判断した。

### **分析対象集団(c) 重症**

Solidarity 試験をメタアナリシスに含めるかどうかに関わらず、退院・死亡のいずれのアウトカムにおいても、HR の 95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向が示された。以上より、レムデシビルの追加的有用性は示されていないと判断した。

### **総評**

中等症 I、II の集団については追加的有用性を有するとし、重症集団については追加的有用性が示されていないとした判断は、本邦における診療の手引きでのレムデシビルの有効性に関する記載『レムデシビルはすでに人工呼吸や高流量の酸素投与に至った重症例では効果が期待できない可能性が高いが、サブグループ解析の結果からは、そこまでに至らない酸素需要のある症例では有効性が見込まれる(16)(p.48)』とも一致する。また、特に重症集団における判断は、本邦における臨床専門家に対する聴取によっても支持されることを確認している。製造販売業者が実施した SR およびメタアナリシスは非 RCT を対象に含んでおり、重症集団の結果に相違が認められたが、上述の通り、RCT を対象として実施した公的分析の SR およびメタアナリシスの結果がより妥当であると考えられる。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析の SR に基づいて、分析対象集団 (a)(b)(c)における追加的有用性を評価した。結果を、表 2-4-1、表 2-4-2、表 2-4-3 に要約する。

**表 2-4-1 レムデシビルの追加的有用性に関する評価(分析対象集団[a] 中等症 I)**

対象集団	SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人中等症 I 患者
介入	レムデシビル(+標準治療)
比較対照	標準治療
アウトカム	退院、死亡
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input checked="" type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li> <p>• <b>退院</b></p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合のレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.05 [95% CI: 0.88–1.24]で、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。</p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めなかった場合のレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.16 [95% CI: 0.96–1.38]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。</p> </li> <li> <p>• <b>死亡</b></p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合、レムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.76 [95% CI: 0.48–1.22]であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。</p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めなかった場合、レムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.79 [95% CI: 0.26–2.34]であり、95% CI</p> </li> </ul>

	<p>は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。</p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めるかどうかに関わらず、退院・死亡のいずれのアウトカムにおいてもレムデシビルの治療効果が高い傾向が示されたが、HR の 95% CI は 1.00 を含んでいた。一方、メタアナリシスの統合対象となった各試験において、いずれも死亡に関する HR の点推定値が 0.80 近傍にあり、一貫してレムデシビルの治療効果が高い傾向が示されていた。したがって、少なくとも死亡については追加的有用性ありと判断した。</p>
--	---

**表 2-4-2 レムデシビルの追加的有用性に関する評価(分析対象集団[b] 中等症 II)**

対象集団	SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人中等症 II 患者
介入	レムデシビル(+標準治療)
比較対照	標準治療
アウトカム	退院、死亡
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input checked="" type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>退院</b>  Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合の、レムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.15 [95% CI: 0.87-1.53]で、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。ただし、<math>I^2=84.4\%</math>(<math>p=0.002</math>)であり、異質性が認められた。  Solidarity 試験をメタアナリシスに含めなかった場合の対象は、中等症 II をさらに、low flow と high flow で対象患者を分けている Beigel 2020 の 1 研究のみであった。レムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 1.31 [95% CI: 1.00-1.71]で、95% CI は 1.00 を含んでおらず、レムデシビルの治療効果が高いことが示された。 </li> </ul>

	<p>• <b>死亡</b></p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合、レムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.70 [95% CI: 0.39–1.23]で、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。ただし、<math>I^2=73.9\%</math>(<math>p=0.022</math>)であり、異質性が認められた。</p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めなかった場合、対象は退院と同じ Beigel 2020 の 1 研究のみであり、レムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 0.56 [95% CI: 0.17–1.87]で、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が高い傾向を示した。ただし、<math>I^2=83.0\%</math>(<math>p=0.015</math>)であり、異質性が認められた。</p> <p>退院について、Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合、HR の 95% CI が 1.00 を含んでいたが、レムデシビルの治療効果が高い傾向にあった。一方、Solidarity 試験を含めなかった場合、95% CI は 1.00 を含んでおらず、レムデシビルの治療効果も高いことが示された。死亡については、Solidarity 試験をメタアナリシスに含めるかどうかに関わらず、レムデシビルの治療効果が高い傾向にあった。また、個々の試験結果から、レムデシビルの治療効果が高いことを支持するものも確認された。以上より、追加的有用性ありと判断した。</p>
--	---

**表 2-4-3 レムデシビルの追加的有用性に関する評価(分析対象集団[c] 重症)**

対象集団	SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人重症患者
介入	レムデシビル(+標準治療)
比較対照	標準治療
アウトカム	退院、死亡
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input checked="" type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )

<p>追加的有用性の有無を判断した理由</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li> <p>• <b>退院</b></p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合のレムデシビルの標準治療に対する退院 HR は 0.93 [95% CI: 0.76–1.14]で、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向を示した。</p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めなかった場合の対象は、Beigel 2020 のみでメタアナリシスは実施できなかった。HR は 0.98 [95% CI: 0.70–1.36]で、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向を示した。</p> </li> <li> <p>• <b>死亡</b></p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合のレムデシビルの標準治療に対する死亡 HR は 1.13 [95% CI: 0.91–1.40]で、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向を示した。</p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めなかった場合の対象は、Beigel 2020 のみでメタアナリシスは実施できなかった。HR は 1.13 [95% CI: 0.67–1.89] であり、95% CI は 1.00 を含んでいたが、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向を示した。</p> <p>Solidarity 試験をメタアナリシスに含めるかどうかに関わらず、退院・死亡のいずれのアウトカムにおいても、点推定値はレムデシビルの治療効果が劣る傾向が示されていることから、追加的有用性なしと判断した。</p> </li> </ul>
-------------------------	--

**【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】**

**分析対象集団(a) 中等症 I**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

**分析対象集団(b) 中等症 II**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

**分析対象集団(c) 重症**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )


### 3. 費用対効果の評価

#### 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

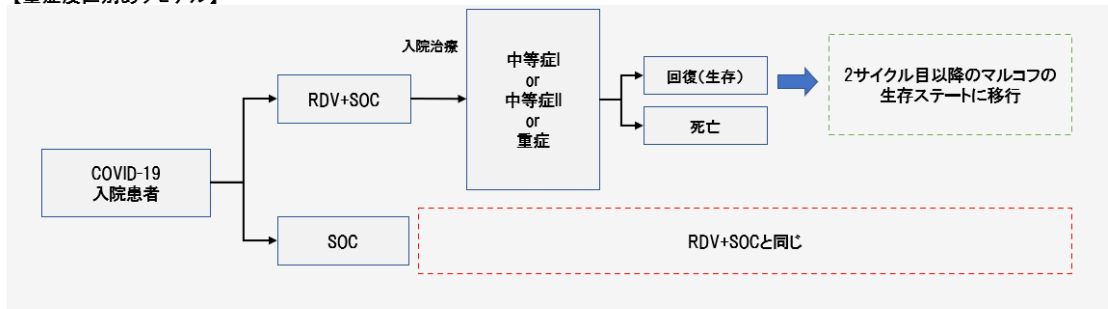
##### 3.1.1 製造販売業者による費用対効果分析の概要

製造販売業者は、分析対象集団(a)中等症 I、(b)中等症 II、(c)重症のいずれの集団においても、レムデシビルが比較対照技術に対して追加的有用性を有することを前提とした費用対効果分析を実施した。費用対効果分析の枠組みと分析条件(表 3-1-1-1)、および、分析モデルの構造(図 3-1-1-2)を以下に示す。

**表 3-1-1-1 製造販売業者による費用対効果分析の枠組みと分析条件**

項目	内容
費用	
QOL 値	Targeted Literature Review による収集
分析モデル	US の ICER が分析に用いている「ICER-COVID Model 2: Remdesivir Cost-Effectiveness Analysis」のモデル構造をベースに日本版分析モデルを構築(本剤の治療効果として入院期間の短縮、死亡率の減少を考慮)
分析期間	生涯(分析サイクル:1ヵ月)
分析の立場	公的医療の立場
費用対効果の 効果指標	Quality-adjusted life year(QALY)
割引率	費用、効果ともに年率 2%

【重症度区別ありモデル】



【2サイクル目以降（各モデル共通）】



図 3-1-1-2 製造販売業者による分析モデル構造概要

製造販売業者の採用した分析モデルは、追加的有用性評価のアウトカムに採用した、SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者の入院期間中の治療アウトカム[入院期間の減少及び死亡率(入院中)の低下]と、その後の自然死亡を考慮したマルコフモデルである。分析サイクルは 1 ヶ月、分析期間は生涯とした。モデルでは、初回サイクルにおいて分析対象技術又は比較対照技術による入院治療を行うものとした。入院期間は治療群に応じて設定され、入院期間中はレムデシビルの治療費を除いた各重症度に応じた共通の治療費用、及び QOL 値の減少がそれぞれ考慮された。初回サイクル終了後は回復又は死亡の状態に移行し、回復となった場合は一般集団と同様の状態と仮定した。2 サイクル目以降は生存及び死亡の 2 状態のみを考慮し、死亡率は日本人の一般死亡率に従うものとした。

<分析モデルで使用された仮定>

- 重症度は入院開始時の状態で定義され、入院開始時の重症度に応じた入院期間、入院費用、QOL 値の減少が適用されているため、入院期間中の重症度の悪化は考慮されていない。
- 入院期間中の QOL 値減少の程度及び 1 日当たりの医療費は分析対象技術、比較対照技術で同様と仮定し、入院期間中の分析対象技術の治療効果は入院期間の短縮により反映されるモデル構造とした。
- 初回サイクルで死亡する患者は入院期間終了後に死亡するものとし、各群の入院期間は回復(生存)例、死亡例で同じと仮定した。
- 退院後に回復へ移行した患者は一般集団と同様と仮定した。
- 比較対照技術の平均入院期間は国立研究開発法人 国立国際医療研究センターが代表を務める大規模な国内レジストリ研究(COVID-19 REGISTRY JAPAN, COVIREGI-JP)の報告である Matsunaga 2021(21, 22)の四分位の報告を基にパラメトリックな生存曲線を



推定し算出したが、臨床的妥当性の観点から推定した生存曲線を一意に選択できなかったため、検討した4分布の平均入院期間の平均値が用いられた。

- 分析モデルでは新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 診療の手引き・第 6.0 版を基に重症度が定義されていたが、比較対照技術の入院期間で引用された Matsunaga 2021 (21)の報告値は中等症 II と重症を区別できなかったため、本分析では中等症 II と重症で同じ値を用いた。

### <生存販売業者の分析で使用されたパラメータ>

製造販売業者が分析で使用したモデルパラメータを表 3-1-1-3 に示す。

**表 3-1-1-3 製造販売業者が基本分析で使用したパラメータと推定値**

変数名	値	95% CI	分布	設定根拠
分析開始年齢				
中等症 I	51.5	-	-	Matsunaga 2021(22)を引用
中等症 II	67	-	-	
重症	67	-	-	
重症度別の平均入院日数: 標準治療				
中等症 I	18.2	-	-	Matsunaga 2021(22) を基に設定
中等症 II	21.7	-	-	
重症	21.7	-	-	
分析対象技術の比較対照技術に対する退院 HR				
中等症 I	1.16	0.96, 1.38	Log-normal (0.1, 0.1)	メタアナリシスの変量効果モデルの結果
中等症 II	1.31	1.00, 1.71	Log-normal (0.3, 0.1)	
重症	1.28	0.72, 2.26	Log-normal (0.2, 0.3)	
全体(シナリオ分析)	1.13	-	-	
重症度別の死亡率(入院中): 比較対照技術				
中等症 I	0.4%	0.1%, 0.7%	Beta (6.5, 1613.5)	Matsunaga 2021(22) を基に設定
中等症 II	14.6%	12.1%, 17.1%	Beta	

			(114.8, 671.2)	
重症	33.5%	27.3%, 39.7%	Beta (74.7, 148.3)	
分析対象技術の比較対照技術に対する死亡 HR				
中等症 I	0.91	0.75, 1.10	Log-normal (-0.1, 0.1)	メタアナリシスの変量効果モデルの結果
中等症 II	0.78	0.65, 0.93	Log-normal (-0.2, 0.1)	
重症	0.92	0.72, 1.18	Log-normal (-0.1, 0.1)	
全体(シナリオ分析)	0.90	-	-	
2 サイクル目以降の死亡率				
全重症度共通	生命表に従う	-	-	簡易生命表(令和2年)(23)
一般集団の年齢別 QOL 値				
回復後の QOL 値	国民標準値を設定	-	-	Shiroiwa2021(24)
COVID-19 症状による減少 QOL 値				
全重症度共通	-0.19	-0.23, -0.15*	Beta (80.8, 344.5)	ICER(25), Smith2002(26)
重症度別の入院期間中の減少 QOL 値				
中等症 I	-0.30	-0.36, -0.24*	Beta (69.7, 162.6)	ICER(25), Barbut2019(27)
中等症 II	-0.50	-0.60, -0.40*	Beta (49.5, 49.5)	
重症	-0.60	-0.72, -0.48*	Beta (39.4, 26.3)	
レムデシビル治療費用(1 治療あたり)				
中等症 I	381,200 円	-	-	レムデシビル薬価及び関連費用を基に設定
中等症 II	387,556 円	-	-	
重症	699,000 円	-	-	
レムデシビル使用本数(1 治療あたり)				
中等症 I	6.0	4.8, 7.2*	Gamma	

			(100, 0.1)	
中等症 II	6.1	4.9, 7.3*	Gamma (100, 0.1)	
重症	11.0	8.8, 13.2*	Gamma (100, 0.1)	
重症度別の 1 日あたりの入院医療費				
中等症 I	89,550 円	89,065, 90,035	Gamma (131110.2, 0.7)	
中等症 II	113,582 円	112,617, 114,547	Gamma (53253.1, 2.1)	解析の結果より設定
重症	257,515 円	253,329, 261,701	Gamma (14535.6, 17.7)	

\* 95% CI の報告がないため、±20%の値を記載した。

## ● 治療効果について

### ・ 退院

分析対象技術の平均入院期間は、メタアナリシスで推定した各重症度のレムデシビルの標準治療に対する退院 HR(変量効果モデル)の点推定値を、比較対照技術の退院をイベントとした生存曲線に適用することにより推定した。比較対照技術の入院期間は、COVIREGI-JP の報告である Matsunaga 2021(21, 22)を基に設定した。

### ・ 死亡

各重症度の比較対照技術の死亡率(入院中)にメタアナリシスで推定した各重症度の HR を適用することにより、分析対象技術の死亡率(入院中)を算出した。比較対照技術の重症度別の死亡率(入院中)は、COVIREGI-JP のレジストリ研究の報告を用いた(21)。

## ● QOL 値について

先行研究及び米国 ICER の評価モデルを参考(25, 29-31)に設定された。本分析モデルでは 1 サイクル目の入院期間中に SARS-CoV-2 の肺炎による QOL の低下を考慮した。入院期間中

の QOL 値は「一般集団の年齢別 QOL 値」から「COVID-19 症状による減少 QOL 値」及び、呼吸管理による「重症度別の入院期間中の減少 QOL 値」を引いた値とし、入院期間中に適用した。1 サイクル目の入院期間終了後及び 2 サイクル目以降は一般集団と同じ状態になると仮定し、一般集団の年齢別 QOL 値(24)を設定した。

- 費用について

- (1) レムデシビルの薬剤費

レセプトではレムデシビルの使用本数に関する情報が得られないため、各重症度別の 1 治療あたりのレムデシビルの使用本数は、ギリアド・サイエンシズ株式会社が把握する厚生労働省の医療機関情報支援システムによる出荷本数と使用予定患者数から算出した。

- (2) 重症度別の 1 日入院医療費

重症度別の 1 日入院医療費は [REDACTED] を用いて集計した。[REDACTED] から SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者を特定し、入院開始時点の重症度ごとに 1 入院あたりの医療費と入院日数を集計し、1 日あたりの入院費用を算出した。

### 3.1.2 費用対効果評価の結果

製造販売業者による基本分析の結果は以下の通りであった。

#### 分析対象集団(a) 中等症 I

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.011 QALY、増分費用は 197,754 円であり、ICER は 18,748,972 円/QALY であった。基本分析結果の要約及び費用の内訳を示す(表 3-1-2-1)。

表 3-1-2-1 基本分析(中等症 I)結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	21.702	0.011	1,825,201	197,754	18,748,972
標準治療	21.692		1,627,447		

#### 分析対象集団(b) 中等症 II

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.432 QALY、増分費用は-107,798 円であり、結果は Dominant であった。基本分析結果の要約及び費用の内訳を示す(表 3-1-2-2)。

表 3-1-2-2 基本分析(中等症 II)結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	12.478	0.432	2,351,321	-107,798	Dominant
標準治療	12.046		2,459,118		

#### 分析対象集団(c) 重症

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.316 QALY、増分費用は-340,731 円であり、結果は Dominant であった。基本分析結果の要約及び費用の内訳を示す(表 3-1-2-3)。

**表 3-1-2-3 基本分析(重症)結果の要約**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	9.694	0.316	5,234,623	-340,731	Dominant
標準治療	9.377		5,575,354		

### 3.1.3 標準治療と比較した費用効果分析に対する見解

製造販売業者の実施した費用効果分析は、メタアナリシスで得られた重症度別のレムデシビルの標準治療に対する退院・死亡 HR の点推定値を適用し推計されている。しかし、SR においての文献検索対象期間の違いから、メタアナリシスの実施の際に最新で、最もサンプルサイズの大きい RCT である Solidarity 試験の結果が考慮されておらず、さらに、製造販売業者の実施したメタアナリシスには RCT 以外の観察研究が含まれている点について課題があると判断された。

したがって、分析対象集団(a)中等症 I、(b)中等症 II については、公的分析のメタアナリシスで得られたレムデシビルの標準治療に対する退院・死亡 HR の点推定値を適用し再分析を実施する。この際、Solidarity 試験の結果をメタアナリシスに含めた場合を基本分析として示すが、メタアナリシスの結果で示された異質性を考慮して、複数のシナリオ分析を実施する。シナリオ分析 1 として、Solidarity 試験の結果をメタアナリシスに含めなかった場合の HR を用いた分析を実施する。また、シナリオ分析 2 として Solidarity 試験の結果のみを使用した分析を実施する。分析対象集団(c)重症については、追加的有用性を認めないために、費用最小化分析を実施する。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### **3.3 実施が必要な再分析の概要**

#### **3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)**

##### **分析対象集団(a)中等症 I 及び(b)中等症 II**

- a) 治療効果の設定(退院 HR)
- b) 治療効果の設定(死亡 HR)

##### **分析対象集団(c)重症**

- a) 費用最小化分析の実施

#### **3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)**

該当なし



### 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

#### 3.4.1 分析対象集団(a)中等症 I 及び(b)中等症 II における退院の HR

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	p.93	図表 4-7

【報告書等の記述】			
重症度	HR	95%CI	
中等症 I	1.16	0.96	1.38
中等症 II	1.31	1.00	1.71

#### 【具体的な再分析の内容】

公的分析の追加的有用性の評価として 2.4 で示したメタアナリシス及び Solidarity 試験の結果について、以下の表 3-4-1-2、3-4-1-3、3-4-1-4 にまとめる。

#### ● 基本分析

表 3-4-1-2 Solidarity 試験をメタアナリシスに含めた場合の退院の HR と 95% CI

重症度	HR	95% CI	
中等症 I	1.05	0.88	1.24
中等症 II	1.15	0.87	1.53

#### ● シナリオ分析 1

表 3-4-1-3 Solidarity 試験をメタアナリシスに含めなかった場合の退院の HR と 95% CI

重症度	HR	95% CI	
中等症 I	1.16	0.96	1.38
中等症 II	1.31	1.00	1.71

● シナリオ分析 2

表 3-4-1-4 Solidarity 試験における退院の HR と 95% CI

重症度	HR	95% CI	
中等症 I	0.94	0.85	1.03
中等症 II	0.98	0.93	1.04

### 3.4.2 分析対象集団(a)中等症 I 及び(b)中等症 II における死亡の HR

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1	p.109	図表 4-12

【報告書等の記述】			
重症度	HR	95%CI	
中等症 I	0.91	0.75	1.10
中等症 II	0.78	0.65	0.93

#### 【具体的な再分析の内容】

公的分析の追加的有用性の評価として 2.4 にて示したメタアナリシス及び Solidarity 試験の結果について、以下の表 3-4-2-2、3-4-2-3、3-4-2-4 にまとめる。

表 3-4-2-2 (a)中等症 I、(b)中等症 II の死亡をアウトカムとしたメタアナリシスの HR と 95% CI

重症度	HR	95% CI	
中等症 I	0.76	0.48	1.22
中等症 II	0.70	0.39	1.23

#### ● シナリオ分析 1

表 3-4-2-3 Solidarity 試験をメタアナリシスに含めなかった場合の死亡の HR と 95% CI

重症度	HR	95% CI	
中等症 I	0.79	0.26	2.34
中等症 II	0.56	0.17	1.87

● シナリオ分析 2

表 3-4-2-4 Solidarity 試験における死亡の HR と 95% CI

重症度	HR	95% CI	
中等症 I	0.76	0.46	1.28
中等症 II	0.87	0.76	0.99

### 3.4.3 分析対象集団(c)重症における費用最小化分析の実施

表 3-4-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.1	p.121	図表 5-5

【報告書等の記述】					
	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	9.694	0.316	5,234,623	-340,731	Dominant
比較対照技術	9.377		5,575,354		

#### 【具体的な再分析の内容】

追加的有用性の検討結果から、退院や死亡に関する HR に群間差を設定せず、治療費用を比較する費用最小化分析を実施した。製造販売業者が報告書 4.2.3(28)で示しているレムデシビルの治療費用の推計について、公的分析では妥当であると判断し、その結果を治療費用とした用いた(表 3-4-3-2)。

表 3-4-3-2 製造販売業者が推計した重症集団におけるレムデシビルの治療費用

項目	重症度	値	備考
レムデシビル 治療費用 (1 治療あたり)	重症	699,000 円	投与初日：200 mg、2 日目以降：100 mg/日とし、重症度別の使用本数をもとに計算 注射用水 20 mL の薬価 62 円、希釈用の生理食塩液 250 mL の薬価 164 円を加えている。
レムデシビル 使用本数 (1 治療あたり)	重症	11.0 本	添付文書の記載に従い、中等症 I の患者には 6 本、重症の患者に対しては 11 本使用されるものと仮定。

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

#### 分析対象集団(a) 中等症 I

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

#### 分析対象集団(b) 中等症 II

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

#### 分析対象集団(c) 重症

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

重症度ごとの基本分析の結果を示す。

##### 分析対象集団(a) 中等症 I

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1、表 4-1-1-2 に示す。再分析の結果、レムデシビルの ICER は 14,555,045 円/QALY であり、1,000 万円/QALY を超過した。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	21.702	0.011	1,825,201	197,754	18,748,972
標準治療	21.692		1,627,447		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル+ 標準治療	21.713	0.022	1,944,825	317,378	14,555,045
標準治療	21.692		1,627,447		

##### 分析対象集団(b) 中等症 II

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-3、表 4-1-1-4 に示す。再分析の結果、レムデシビルの ICER は 190,503 円/QALY であり、200 万円/QALY を下回った。

表 4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	12.478	0.432	2,351,321	-107,798	Dominant
標準治療	12.046		2,459,118		

**表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	12.633	0.587	2,571,003	111,885	190,503
標準治療	12.046		2,459,118		

**分析対象集団(c) 重症**

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-5、表 4-1-1-6 に示す。再分析の結果、レムデシビルは 699,000 円の費用増加となった。

**表 4-1-1-5 製造販売業者による基本分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	9.694	0.316	5,234,623	-340,731	Dominant
標準治療	9.377		5,575,354		

**表 4-1-1-6 再分析における基本分析の結果**

	費用(円)	増分費用(円)
レムデシビル+ 標準治療	699,000	699,000
標準治療	0	



#### 4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

費用効果分析の再分析における修正内容と ICER に対する影響を表 4-1-2-1、4-1-2-2 に要約する。分析対象集団(c)重症については、費用最小化分析を実施したため、本項は該当しない。

##### 分析対象集団(a) 中等症 I

表 4-1-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	0.011	197,754	18,748,972
a)	退院の HR 公的分析のメタアナリシスの HR に置換	0.009	317,378	36,198,545
b)	死亡の HR 公的分析のメタアナリシスの HR に置換	0.024	197,754	8,383,961
	a)+b) 再分析における基本分析	0.022	317,378	14,555,045

##### 分析対象集団(b) 中等症 II

表 4-1-2-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	0.432	-107,798	Dominant
a)	退院の HR 公的分析のメタアナリシスの HR に置換	0.429	111,885	260,824
b)	死亡の HR 公的分析のメタアナリシスの HR に置換	0.590	-107,798	Dominant
	a)+b) 再分析における基本分析	0.587	111,885	190,503

#### **4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因**

標準治療の変遷、ワクチン接種の状況、SARS-CoV-2 の感染歴、流行している SARS-CoV-2 の変異株などの状況については、これらを考慮した分析を実施することは困難であるが、結果に影響を与えうる要因となる可能性が高い。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

再分析における一元感度分析の結果を要約する。製造販売業者が設定した変動範囲に基づいて実施し、ICER の変動範囲が大きかった上位 8 パラメータの結果を提示する(表 4-2-1, 表 4-2-2)。

**表 4-2-1 一元論的感度分析の結果(分析対象集団[a] 中等症 I)**

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
重症度別の死亡率(入院中): 比較対照技術_中等症 I	0.1%	0.7%	企業設定	54,764,752	8,401,185
分析対象技術の比較対照技術に対する退院 HR_中等症 I	0.88	1.24	公的分析の 95% CI	31,375,725	5,059,971
分析対象技術の比較対照技術に対する死亡 HR_中等症 I	0.48	1.22	公的分析の 95% CI	6,875,114	Dominated
割引率	0.0%	4.0%	企業設定	10,565,797	18,989,757
レムデシビル使用本数(1 治療あたり)_中等症 I	■	■	企業設定	11,057,194	18,052,897
重症度別の入院期間中の減少 QOL 値_中等症 I	-0.36	-0.24	企業設定	14,477,315	14,633,614
COVID-19 症状による減少 QOL 値	-0.23	-0.15	企業設定	14,505,720	14,604,707
重症度別の 1 日あたりの入院医療費_中等症 I	89,065	90,035	企業設定	14,570,888	14,539,202

表 4-2-2 一元論的感度分析の結果(分析対象集団[b] 中等症 II)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
分析対象技術の比較対照技術に対する退院 HR_中等症 II	0.87	1.53	公的分析の 95% CI	1,231,948	Dominant
分析対象技術の比較対照技術に対する死亡 HR_中等症 II	0.39	1.23	公的分析の 95% CI	91,698	Dominated
レムデシビル使用本数(1 治療あたり)_中等症 II	■	■	企業設定	58,472	322,534
割引率	0.0%	4.0%	企業設定	153,531	230,300
重症度別の死亡率(入院中): 比較対照技術_中等症 II	12.1%	17.1%	企業設定	226,552	164,887
重症度別の 1 日あたりの入院医療費_中等症 II	112,617	114,547	企業設定	194,490	186,517
重症度別の入院期間中の減少 QOL 値_中等症 II	-0.60	-0.40	企業設定	190,288	190,719
COVID-19 症状による減少 QOL 値	-0.23	-0.15	企業設定	190,421	190,585

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

#### 4.3.1 退院及び死亡の HR に関するシナリオ分析

再分析において実施した、退院及び死亡の HR に関するシナリオ分析の結果を以下の表 4-3-1-1、4-3-1-2、4-3-1-3、4-3-1-4 に示す。

#### 分析対象集団(a) 中等症 I

表 4-3-1-1 再分析におけるシナリオ分析 1 の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	21.713	0.021	1,825,201	197,754	9,426,459
標準治療	21.692		1,627,447		

表 4-3-1-2 再分析におけるシナリオ分析 2 の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	21.711	0.020	2,095,122	467,675	23,901,512
標準治療	21.692		1,627,447		

#### 分析対象集団(b) 中等症 II

表 4-3-1-3 再分析におけるシナリオ分析 1 の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	12.918	0.873	2,351,321	-107,798	Dominant
標準治療	12.046		2,459,118		

**表 4-3-1-4 再分析におけるシナリオ分析 2 の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	12.295	0.249	2,890,487	431,368	1,733,765
標準治療	12.046		2,459,118		

#### 4.3.2 専門組織で決定されたシナリオ分析

分析対象集団を、重症度で区別しない「SARS-CoV-2による肺炎を有する成人の患者」とした場合のシナリオ分析の結果を以下に示す。メタアナリシスで推定された当該集団における退院及び死亡のHRを適用した結果が示されている。

**表 4-3-2-1 製造販売業者による SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人の患者を対象としたシナリオ分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	13.055	0.201	2,974,434	154,955	769,728
標準治療	12.854		2,819,479		

**表 4-3-2-2 再分析における SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人の患者を対象としたシナリオ分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
レムデシビル +標準治療	13.075	0.221	3,012,618	193,139	874,104
標準治療	12.854		2,819,479		

#### 4.4 分析結果の解釈

レムデシビルの費用対効果評価に関する分析結果の解釈を、表 4-4-1、4-4-2、4-4-3 の通り要約する。

表 4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人中等症 I 患者
比較対照技術	標準治療
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万未満 <input type="checkbox"/> 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input checked="" type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、レムデシビル+標準治療は標準治療と比較して ICER が 14,555,045 円/QALY であったため。

表 4-4-2 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人中等症 II 患者
比較対照技術	標準治療
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万未満 <input type="checkbox"/> 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上)

	<input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、レムデシビル+標準治療は標準治療と比較して ICER が 190,503 円/QALY であったため。

**表 4-4-3 分析対象集団(c)の分析結果の解釈**

分析対象集団	SARS-CoV-2 による肺炎を有する成人重症患者
比較対照技術	標準治療
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万未満 <input type="checkbox"/> 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、レムデシビル+標準治療は標準治療と比較して 699,000 円の費用増加となったため。

#### 4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、各分析対象集団の割合を [ ] に基づき報告している。 [ ] 名の患者の重症度を、酸素療法の必要性と侵襲的酸素療法に基づき評価しており、中等症 I が [ ] 名、中等症 II が [ ] 名、重症が [ ] 名、不明が [ ] 名であったことから、不明の [ ] 名を除いた [ ] 名に占める割合として、中等症 I の集団を 12.5% [ ]、中等症 II の集団を 72.6% [ ]、重症の集団を 14.9% [ ] としている。公的分析では、以上の製造販売業者の見解に妥当性があると判断し、各分析対象集団の患者割合として、中等症 I に 12.5%、中等症 II に 72.6%、重症に 14.9%を用いることは適切であると考えた。



## 5. 参考文献

1. The University of Sheffield. Therapeutics for people with COVID-19 [ID4038] Assessment Report 2022.
2. The COVID-NMA Initiative. Pharmacological treatments for Covid-19 patients 2022 [cited 2022 9 月 1 日]. Available from: <https://covid-nma.com/>
3. COVID-19 metaEvidence Initiative [cited 2022 9 月 5 日]. Available from: <http://www.metaevidence.org/covid19.aspx>.
4. IQWiG. [A21-38] Remdesivir (COVID-19) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 2021 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-38.html>].
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813-36.
6. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, López JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(11):1048-57.
7. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
8. HAS. VEKLURY (remdesivir) 2020 [Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3201793/fr/veklury-remdesivir](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201793/fr/veklury-remdesivir)].
9. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet*. 2022;399(10339):1941-53.
10. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022.

11. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(2):209-21.
12. Abd-Elsalam S, Salama M, Soliman S, Naguib AM, Ibrahim IS, Torkey M, et al. Remdesivir efficacy in COVID-19 treatment: a randomized controlled trial. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022;106(3):886.
13. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kåsine T, Lund-Johansen F, Hoel H, et al. Evaluation of the effects of remdesivir and hydroxychloroquine on viral clearance in COVID-19: A randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2021;174(9):1261-9.
14. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. *New England journal of medicine*. 2021;384(6):497-511.
15. Mahajan L, AP Singh G. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2021;65(Suppl 1):S41.
16. 保健医療経済評価研究センター (C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第 2 版 [cited 2022 9 月 2 日]. Available from: <https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/index.html>.
17. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 6.0 版. 「一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究」(厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業).
18. Li T HJ, Deeks JJ (editors). Chapter 5: Collecting data 2022 [cited 2022 9 月 4 日]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-05>.
19. Rohatgi A. WebPlotDigitizer September, 2022 [cited 2022 9 月 4 日]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>.
20. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of

survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC medical research methodology. 2012;12(1):1-13.

21. Tsuzuki S, Hayakawa K, Uemura Y, Shinozaki T, Matsunaga N, Terada M, et al. Efficacy of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients in Japan: a large observational study using the COVID-19 Registry Japan. medRxiv. 2021.

22. Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, Asai Y, Tsuzuki S, et al. Clinical Epidemiology of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan: Report of the COVID-19 Registry Japan. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e3677-e89.

23. 厚生労働省. 令和 2 年簡易生命表の概況 [cited 2022 9 月 4 日]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life20/index.html>.

24. Shirowa T, Noto S, Fukuda T. Japanese population norms of EQ-5D-5L and health utilities index mark 3: disutility catalog by disease and symptom in community settings. Value in Health. 2021;24(8):1193-202.

25. Whittington MD, Campbell JD. Alternative pricing models for remdesivir and other potential treatments for COVID-19. Institute for Clinical and Economic Review. 2020:1-7.

26. Smith KJ, Roberts MS. Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. Am J Med. 2002;113(4):300-7.

27. Barbut F, Galperine T, Vanhems P, Le Monnier A, Durand-Gasselien B, Canis F, et al. Quality of life and utility decrement associated with Clostridium difficile infection in a French hospital setting. Health Qual Life Outcomes. 2019;17(1):6.

28. ギリアド・サイエンシズ株式会社. ベクルリー®点滴静注用 100mg. 2022.

29. Kelton K, Klein T, Murphy D, Belger M, Hille E, McCollam PL, et al. Cost-effectiveness of combination of baricitinib and remdesivir in hospitalized patients with COVID-19 in the United States: a modelling study. Advances in therapy. 2022;39(1):562-82.

30. Kohli M, Maschio M, Becker D, Weinstein MC. The potential public health and economic value of a hypothetical COVID-19 vaccine in the United States: Use of cost-effectiveness modeling to inform vaccination prioritization. Vaccine.

2021;39(7):1157-64.

31. Ohsfeldt R, Kelton K, Klein T, Belger M, Mc Collam PL, Spiro T, et al. Cost-effectiveness of baricitinib compared with standard of care: a modeling study in hospitalized patients with COVID-19 in the United States. *Clinical Therapeutics*. 2021;43(11):1877-93. e4.

## 6. 補足資料

### Supplementary 1 NICE の評価に使用された the COVID-NMA initiative に含まれていた文献リスト

1. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(2):209-21.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813-36.
3. Mahajan L, AP Singh G. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2021;65(Suppl 1):S41.
4. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
5. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, López JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(11):1048-57.
6. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37.
7. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15.

## Supplementary 2 メタアナリシスで統合に用いられなかった臨床試験の概要

表 S-1 臨床試験の概要

試験名	Ali 2022(CATCO) SOLIDARITY試験の一部
タイトル	Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial
書誌情報	CMAJ 2022.doi: 10.1503/cmaj.211698
臨床試験登録情報	NCT04330690
スポンサー	the Canadian Institutes of Health Research(CIHR)
試験を実施した場所	Canada
試験の登録期間	2020年8月14日から2021年4月1日
対象集団	18歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者
適格基準	<p>以下の何かを満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺野でラ音／クラックル音の存在</li> <li>• SpO<sub>2</sub>が94%以下(ルームエア)</li> <li>• 高流量酸素装置や非侵襲的人工呼吸を含む補助的酸素が必要</li> <li>• 症状が出てから無作為化までの期間が9日以内</li> <li>• 無作為化前5日以内に実施した SARS-CoV-2 PCR が陽性</li> <li>• ランダム化前6時間以内に迅速抗原検査の結果が陽性</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 侵襲的人工呼吸器または ECMO を登録時に使用</li> <li>• ALT または AST の上限が正常の5倍以上</li> <li>• 糸球体濾過率(GFR)が15 mL/min 未満、または維持透析が必要な方</li> <li>• 妊娠中</li> <li>• 授乳中</li> <li>• 無作為化後72時間以内に試験実施施設ではない他の病院に転院することが予想される場合</li> <li>• 試験薬へのアレルギー</li> <li>• モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を投与した後に、過敏症、輸液関連反応、または重篤な有害反応を起こしたことがある</li> <li>• SARS-CoV-2 感染症の予防を目的とした治験または認可されたワクチン、その他の mAb/生物学的製剤、または COVID-</li> </ul>

	19 の投与を受けたことがあるか、または退院後 30 日以内に投与されることが予想されること
介入方法の詳細	レムデシビル(634 名) 初日に 200 mg、その後 100 mg を 9 日間+標準治療
比較対照の詳細	標準治療(n=648)
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	院内死亡
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>人工呼吸器の使用</li> <li>入院期間</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>全体の死亡率: レムデシビル群 18.7%、標準治療群では 22.6%(相対リスク[RR]0.83、95% CI 0.67-1.03 )</li> <li>60 日後死亡率: 24.8%、28.2%(RR 0.88、95% CI 0.67-1.03 )</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 日目の血清クレアチニン、新規透析の発生率、肝機能障害の発生率は、介入群間で差がなかった。</li> </ul>
日本人集団における有効性	無し
日本人集団における安全性	無し

**表 S-2 臨床試験の概要**

試験名	Ader 2021 DisCoVeRy試験 SOLIDARITY試験の一部
タイトル	Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial
書誌情報	Ader, FlorenceEgle, Alexander et al. The Lancet Infectious Diseases, Volume 0, Issue 0. September 14, 2021. <a href="https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0">https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0</a>
臨床試験登録情報	NCT04315948
スポンサー	European Union Commission, French Ministry of Health, Domaine d'intérêt majeur One Health Île-de-France, REACTing, Fonds Erasme-COVID-Université Libre de

	Bruxelles, Belgian Health Care Knowledge Centre, Austrian Group Medical Tumor, European Regional Development Fund, Portugal Ministry of Health, Portugal Agency for Clinical Research and Biomedical Innovation
試験を実施した場所	フランス(43)、ベルギー(3)、オーストラリア(3)、ポルトガル(2)、ルクセンブルグ(1)
試験の登録期間	2020年3月22日から2021年1月21日
対象集団	18歳以上のコロナ患者
適格基準	<p>少なくとも以下の1つを認める患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的な評価(呼吸音の異常)とSpO<sub>2</sub>が室内気で94%以下</li> <li>酸素の使用</li> <li>高流量酸素の使用</li> <li>侵襲的人工呼吸の使用</li> <li>機械的人工呼吸の使用</li> <li>SARS-CoV-2感染という基準は、当初は無作為割付けの72時間前までとされていましたが、9日前まで延長。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝酵素が正常上限の5倍以上</li> <li>ステージ4の慢性腎不全</li> <li>透析をしている</li> <li>72時間以内に研究対象病院以外に転院する予定がある</li> <li>妊婦および授乳中</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>レムデジビル+標準治療(n=414)</p> <p>静脈内投与(1日目に200mg、2日目から10日目に100mgを1日1回の点滴投与)</p>
比較対照の詳細	<p>標準治療(n=418)</p> <p>ステロイドと抗凝固薬は2020年10月1日より使用</p> <p>推奨ステロイド:1日6mgを10日間</p> <p>抗凝固薬:それぞれの地域での推奨量</p> <p>その他、免疫調整剤など他の治療薬も使用は許可された</p>
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	<p>15日目での臨床症状</p> <p>WHOの7点名義尺度スケールを使用</p>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>3、5、8、11、29日目の臨床症状とベースラインからの変化量</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>スケールにおいて1つと2つのカテゴリーの改善にかかる、または29日までの退院までの時間</li> <li>3、5、8、11、29日目のNational Early Warning Score(NEWS-2)におけるベースラインからの変化量</li> <li>29日までのNEWS-2における2以下、または退院までの時間</li> <li>29日までの退院と入院期間</li> <li>29日以内の人工呼吸器・ECMOの使用開始または死亡</li> <li>29日以内の酸素と人工呼吸を必要としない期間</li> <li>28日目と90日目における死亡</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>15日目の臨床症状分布は介入群とコントロール群で有意差はなかった(OR 0.97(95% CI:0.77-1.25)、p=0.85)。年齢・性別・症状持続の時間、重症度、国でのサブグループ解析でも有意差はなかった。</li> <li>29日目の臨床症状は介入群とコントロール群で有意差がなかった(OR 1.11(95% CI:0.87-1.42))。</li> <li>28日目の死亡は有意差がなかった(レムデシビル群: 32(8%) コントロール群:37(9%)、OR 0.93(95% CI: 0.57-1.52)。</li> <li>研究開始時に機械的人工呼吸やECMOを使用していない患者において、機械的人工呼吸、ECMOの開始または死亡という複合アウトカム発生までの時間において、レムデシビル群はコントロール群より統計学的有意に長かった(レムデシビル群: 60/339(18%)、コントロール群 87/344(25%)、HR 0.66(95% CI: 0.47-0.91,p=0.010))</li> <li>その他のセカンダリーアウトカムにおいて、統計学的な有意差は無かった</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード3または4の有害事象の発生には統計学的な有意差が無かった(レムデシビル群 32%、コントロール群 31%、p=0.84)。</li> <li>重大な有害事象はレムデシビル群で33%、コントロール群で31%であった。</li> </ul>
日本人集団における有効性	無し
日本人集団における安全性	無し

表 S-3 臨床試験の概要

試験名	Abd-Elsalam 2021
タイトル	Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial
書誌情報	doi:10.4269/ajtmh.21-0606
臨床試験登録情報	NCT04345419
スポンサー	N/A
試験を実施した場所	Egypt
試験の登録期間	2020年8月14日から2021年4月1日
対象集団	18歳以上の80歳以下のSARS-CoV-2感染症患者
適格基準	以下の何かを満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>発症から3日後に入院し、PCRでCOVIDが確認された患者</li> <li>エジプト国家ガイドラインに基づく軽症～中等症患者を対象</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎障害、ALTまたはASTが正常値の5倍以上</li> <li>remdesivirに対するアレルギー、妊娠中または授乳中</li> </ul>
介入方法の詳細	レムデシビル(n=100) 初日に200 mg、その後100 mgを10日間+標準治療
比較対照の詳細	標準治療(n=100)
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	入院期間、死亡率
主な副次的評価項目	人工呼吸器の使用
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>全体の入院期間: レムデシビル群(12.37±8.96日)、対照群(16.72±5.78日)</li> <li>死亡率は両群間で同等</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>最も一般的な副作用は悪心で、レムデシビル投与群では3%、対照群では2%</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AST および ALT の上昇(1.25×正常上限値以上)は、レムデシビル投与群で 30%にみられた</li> </ul>
日本人集団における有効性	無し
日本人集団における安全性	無し

**表 S-4 臨床試験の概要**

試験名	Barratt-Due 2021
タイトル	Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial
書誌情報	Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kåsine T, Lund-Johansen F, Hoel H, Holten AR, Tveita A, Mathiessen A, Haugli M, Eiken R, Kildal AB, Berg Å, Johannessen A, Heggelund L, Dahl TB, Skåra KH, Mielnik P, Le LAK, Thoresen L, Ernst G, Hoff DAL, Skudal H, Kittang BR, Olsen RB, Tholin B, Ystrøm CM, Skei NV, Tran T, Dudman S, Andersen JT, Hannula R, Dalgard O, Finbråten AK, Tonby K, Blomberg B, Aballi S, Fladeby C, Steffensen A, Müller F, Dyrhol-Riise AM, Trøseid M, Aukrust P; NOR-Solidarity trial. Ann Intern Med. 2021 Sep;174(9):1261-1269. doi: 10.7326/M21-0653. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34251903; PMCID: PMC8279143.
臨床試験登録情報	NCT04321616
スポンサー	National Clinical Therapy Research in the Specialist Health Services, Norway.
試験を実施した場所	ノルウェー
試験の登録期間	2020年3月28日から2020年10月4日
対象集団	18歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者
適格基準	以下の何かを満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺野でラ音／クラックル音の存在</li> <li>• SpO<sub>2</sub> が 94%以下(ルームエア)</li> <li>• 高流量酸素装置や非侵襲的人工呼吸を含む補助的酸素が必要</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 症状が出てから無作為化までの期間が 9 日以内</li> <li>• 無作為化前 5 日以内に実施した SARS-CoV-2 PCR が陽性</li> <li>• ランダム化前 6 時間以内に迅速抗原検査の結果が陽性</li> <li>• ICU 又は入院病棟に入院し、研究対象施設以外の病院に 72 時間以内に転院することが予想されない患者</li> </ul>
主な除外基準	<p>余命が 3 ヶ月未満の重度の併存疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST,ALT が正常上限値の 5 倍以上</li> <li>• 心拍数補正 QT 間隔&gt;470 ms</li> <li>• 妊娠中又は授乳中</li> <li>• 試験組み入れ前 7 日以内の急な併存疾患の発症</li> <li>• 試験薬に対する不耐性</li> <li>• 試験薬に影響する併用薬の使用又は交絡となりうる試験への参加</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>レムデシビル(n=43)</p> <p>静脈内投与(1 日目に 200 mg、2 日目から 10 日目に 100mg を 1 日 1 回の点滴投与)</p>
比較対照の詳細	標準治療(n=58)
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	オープンラベル
主要評価項目	死亡率、院内死亡率
主な副次的評価項目	侵襲的機械的人工換気導入の有無・導入までの期間・継続期間, ICU 入室の有無・入室期間, 等
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 院内死亡率:レムデシビルの標準治療に対する HR=1.0 [95% CI: 0.4, 2.9]</li> <li>• 28 日死亡率:レムデシビルと標準治療のリスク差-2.9 [95% CI: -10.3, 4.5]</li> <li>• 60 日死亡率: レムデシビルと標準治療のリスク差 1.9 [95% CI: -7.8, 11.6]</li> </ul>
安全性	レムデシビル群では 25.3%に有害事象が認められ、標準治療群では 38.5%に有害事象が認められた。
日本人集団における有効性	無し
日本人集団における安全性	無し

表 S-5 臨床試験の概要

試験名	Pan 2020(Solidarity 中間報告)
タイトル	Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results.
書誌情報	WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):497-511. Doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2.
臨床試験登録情報	NCT04315948
スポンサー	WHO
試験を実施した場所	WHO の全ての 6 つの地域 30 国における 405 病院
試験の登録期間	2020 年 3 月 22 日から 2020 年 10 月 4 日
対象集団	18 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者
適格基準	以下の何かを満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>• 肺野でラ音/クラックル音の存在</li> <li>• SpO<sub>2</sub> が 94% 以下(ルームエア)</li> <li>• 高流量酸素装置や非侵襲的人工呼吸を含む補助的酸素が必要</li> <li>• 症状が出てから無作為化までの期間が 9 日以内</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化前 5 日以内に実施した SARS-CoV-2 PCR が陽性</li> <li>ランダム化前 6 時間以内に迅速抗原検査の結果が陽性</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>侵襲的人工呼吸器または ECMO を登録時に使用</li> <li>ALT または AST の上限が正常の 5 倍以上</li> <li>糸球体濾過率(GFR)が 15 mL/min 未満、または維持透析が必要な方</li> <li>妊娠中</li> <li>授乳中</li> <li>無作為化後 72 時間以内に試験実施施設ではない他の病院に転院することが予想される場合</li> <li>試験薬へのアレルギー</li> <li>モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を投与した後に、過敏症、輸液関連反応、または重篤な有害反応を起こしたことがある</li> <li>SARS-CoV-2 感染症の予防を目的とした治験または認可されたワクチン、その他の mAb/生物学的製剤、または COVID-19 の投与を受けたことがあるか、または退院後 30 日以内に投与されることが予想されること</li> </ul>
介入方法の詳細	レムデシビル(2,750 名) 初日に 200 mg、その後 100 mg を 9 日間+標準治療
比較対照の詳細	標準治療
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	院内死亡
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>人工呼吸器の使用</li> <li>入院期間</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率への有意な影響無し(死亡率比 0.95[0.81-1.11])</li> <li>サブグループ解析でも有意な影響無し</li> <li>人工呼吸器の使用開始は有意に減少しなかった(レムデシビル群 295(11.9%)、コントロール群 284(11.5%))</li> <li>入院期間の有意な減少はなかった</li> </ul>
安全性	記載無し
日本人集団における有効性	無し

日本人集団における安全性	無し
--------------	----

**表 S-6 臨床試験の概要**

試験名	Mahajan et al (2021)
タイトル	Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study
書誌情報	Mahajan, Lakshmi, and Gifty AP Singh. <i>Indian Journal of Anaesthesia</i> 65.Suppl 1 (2021)
臨床試験登録情報	-
スポンサー	None
試験を実施した場所	インド
試験の登録期間	2020年6月から12月
対象集団	18歳以上の60歳以下のコロナ患者
適格基準	<p>少なくとも以下の1つを認める患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的な評価(呼吸音の異常)とSpO<sub>2</sub>が室内気で94%以下</li> <li>過去4日以内にpolymerase-chain-reaction assayで確認されたSARS-CoV-2感染者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>機械的人工呼吸を受けている患者</li> <li>多臓器不全の患者</li> <li>血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)値が正常上限の3倍を超えるもの</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>レムデシビル+標準治療(n=41)</p> <p>静脈内投与(1日目に200mg、2日目から4日目に100mgを1日1回の点滴投与)</p>
比較対照の詳細	標準治療(n=41)
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	<p>28日目での臨床症状</p> <p>6点名義尺度スケールを使用</p>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>28日目の臨床症状分布は介入群とコントロール群で有意差はなかった</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率も両群で差がなかった(14.7% 対 8.3%、P = 0.749)</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪心、嘔吐、肝酵素増加、血清クレアチニン増加などの有害事象および痙攣、皮疹、過敏性反応などの発生は両群間に有意差はなし</li> </ul>
日本人集団における有効性	無し
日本人集団における安全性	無し

**表 S-7 臨床試験の概要**

試験名	Wang 2020
タイトル	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.
書誌情報	Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303.
臨床試験登録情報	NCT04257656
スポンサー	The Chinese Academy of Medical Sciences Emergency Project of COVID-19 (2020HY320001); Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development (2020ZX09201012); the National Key Research and Development Program of China (2018YFC1200102); and the Beijing Science and Technology Project (Z19110700660000). This work was



	also supported by the China Evergrande Group, Jack Ma Foundation, Sino Biopharmaceutical Limited, Ping An Insurance (Group), and New Sunshine Charity Foundation.
試験を実施した場所	中国の武漢、湖北省における 10 病院
試験の登録期間	2020 年 2 月 6 日から 3 月 12 日
対象集団	18 歳以上で重症コロナ患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 症状がでてから 12 日以内</li> </ul> 以下のいずれかを認める <ul style="list-style-type: none"> <li>• 画像で肺炎を認める</li> <li>• SpO<sub>2</sub> が 94% 以下</li> <li>• 吸入酸素分圧に対する動脈血酸素分圧が 300 mmHg 以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 妊婦</li> <li>• 授乳中</li> <li>• 肝硬変</li> <li>• アラニンアミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが正常値上限の 5 倍以上</li> <li>• 重度腎機能障害(推定糸球体濾過量 &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• 持続的腎代替療法、血液透析、腹膜透析を受けている</li> <li>• 72 時間以内に試験対象外の病院に転院する可能性がある</li> <li>• スクリーニング前の 30 日間に COVID-19 の治験的治療試験に登録していること</li> </ul> ※ロピナビル・リトナビルを含む他の治療法の使用は許可されていた
介入方法の詳細	レムデシビル(n=158) 静脈内投与(1 日目に 200 mg、2 日目から 10 日目に 100 mg を 1 日 1 回の点滴投与)
比較対照の詳細	プラセボ(n=78) レムデシビルと同じ用量 10 日間投与
試験デザイン	無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 無作為化 28 日以内における臨床的改善までの時間</li> </ul> 臨床的改善は、患者の入院時の状態から、6 点順序スケールで 2 ポイント低下した場合、または生きて退院した場合のいずれか早い方
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 無作為化後 7 日目、14 日目、28 日目に 6 点順序スケールの各カテゴリーに分類された患者の割合</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28 日目の全死亡率</li> <li>• 侵襲的人工呼吸器の頻度</li> <li>• 酸素療法の期間</li> <li>• 入院期間</li> <li>• 院内感染患者の割合</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床的改善までの期間は、プラセボ群と比較して有意な差はなかった(中央値 21 日[四分位範囲 13-28]対 23 日[四分位範囲 15-28]、HR 1.23 [95% CI 0.87-1.75])</li> <li>• 統計学的に有意ではないが、ITT 集団において、レムデシビルを投与された患者の方がプラセボを投与された患者よりも臨床的改善までの時間が数値的には早かった(中央値 18 日[四分位範囲 12-28] 対 23 日[四分位範囲 15-28]、HR 1.52 [95% CI 0.95-2.43])</li> <li>• 28 日後の死亡率は両群間で同程度であった(レムデシビル群 22 名[14%] 対 プラセボ群 10 名[13%]、差 1.1%[95% CI -8.1-10.3])。</li> <li>• 症状発現後 10 日以内にレムデシビルを使用した患者では、28 日後の死亡率は両群間で有意な差はなかったが、プラセボ群で数値的に高かった</li> <li>• 侵襲的人工呼吸器の期間に有意な差はなかったが、レムデシビル群はプラセボ群に割り付けられた患者よりも数値的には短かった</li> <li>• 酸素投与期間、入院期間、無作為化から退院までの日数、無作為化から死亡までの日数、および 7 日目、14 日目、28 日目の 6 点スケールの分布において、両群間に有意な差はなかった</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 有害事象は、レムデシビル群では 155 名中 102 名(66%)、プラセボ群では 78 名中 50 名(64%)で報告された</li> <li>• 重篤な有害事象は、レムデシビル群で 28 件(18%)、プラセボ群で 20 件(26%)報告された</li> </ul>
日本人集団における有効性	無し
日本人集団における安全性	無し