

令和3年3月15日
 医薬・生活衛生局

レムデシビル（ベクルリー点滴静注液 100mg、同点滴静注用 100mg）の安全確保に関する施策の実施状況等

1 主な経緯

| | |
|----------|---|
| 令和2年5月4日 | ギリアド・サイエンシズ社から承認申請 |
| 同5月7日 | 薬食審医薬品第二部会で審議 特例承認 |
| 令和3年1月 | 国際共同第Ⅲ相試験等の市販後臨床試験の結果を踏まえ、添付文書の内容を改訂（対象患者の拡大、警告欄の削除等） |
| 令和3年2月 | 特例承認に伴う資料提出の猶予期間の満了（資料提出期限） |

※米国では令和2年5月1日に緊急使用許可、同年10月22日に承認。欧州は令和2年7月3日に承認。

2 基本的な情報

| | |
|----------------|---|
| 販売名： | ベクルリー点滴静注液 100mg、ベクルリー点滴静注用 100mg |
| 製造販売業者： | ギリアド・サイエンシズ株式会社 |
| 効能又は効果： | SARS-CoV-2 による感染症 |
| 効能又は効果に関連する注意： | 臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。 （※令和3年1月改訂前：「臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、現時点では原則として、酸素飽和度 94%（室内気）以下、又は酸素吸入を要する、又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入、又は侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者を対象に投与を行うこと。」） |
| 用法及び用量： | ○成人及び体重 40kg 以上の小児： レムデシビルとして、投与初日に 200mg を、投与 2 日目以降は 100mg を 1 日 1 回点滴静注する。 ○体重 3.5kg 以上 40kg 未満の小児： レムデシビルとして、投与初日に 5mg/kg を、投与 2 日目以降は 2.5mg/kg を 1 日 1 回点滴静注する。 なお、総投与期間は 10 日までとする。 |

3 「承認時」における主な安全性確保の施策

(1) 承認条件（主なものを要約）

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・ 一定数のデータが集積されるまでは、可能な限り全症例の安全性及び有効性データを収集し、適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。
- ・ 安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、適正使用に必要な措置を講じること。
- ・ 有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
- ・ 投与は適切と判断される症例のみとし、患者等への有効性及び安全性に関する説明と同意が文書を行った上で投与されるよう、医師に対して要請すること。
- ・ 特例承認に基づく資料提出の猶予期間は、承認取得から起算して9カ月とする。

※追加的に得られた情報については、得られ次第、医薬品第二部会に報告(*)している。

(* 令和2年7月17日、10月30日、12月21日)

(2) 医薬品リスク管理計画（RMP）

○ 安全性検討事項

| | |
|-------------|--|
| 重要な特定されたリスク | 急性腎障害 肝機能障害 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む） |
| 重要な潜在的リスク | 該当なし |
| 重要な不足情報 | 承認用法・用量における安全性 |

○ 医薬品安全性監視計画（主なもの）

- ・ 市販直後調査 ※終了済み
- ・ 一般使用成績調査（GS-JP-540-9009）
日常診療下で治療を受ける SARS-CoV-2 感染症患者を対象とし、副作用の発現状況の把握を主目的とする。
- ・ 中等度患者対象国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5774）※終了済み
中等度 COVID-19 被験者に本剤を提供し、2つのレジメンの有効性を標準治療と比較して評価することを主要目的とする。副次目的として、安全性及び忍容性を標準治療と比較して評価する。
- ・ 重度患者対象国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5773）※終了済み
重度 COVID-19 被験者に本剤を提供し、有効性を評価することを主要目的とする。副次目的として、本剤の安全性及び忍容性を評価する。

○リスク最小化計画（主なもの）

- ・ 市販直後調査による情報提供
- ・ 医療従事者向け資材（同意説明文書を含む）の作成、配布
- ・ 患者向け資材の作成、配布
- ・ 副作用発現状況の定期的な公表

4 「市販後」における主な安全性確保の施策

（1）副作用報告等の収集・評価

○ 製造販売業者からの副作用報告等をPMDAにおいて継続的に確認している。

（2）添付文書の改訂

○令和2年12月

製造販売業者から社内試験（NIAID ACTT-1 試験）、重度患者対象国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5773）、中等度患者対象国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5774）の最終報告書が提出され、添付文書の改訂相談があった。

PMDAの専門委員の意見も踏まえ、改訂することが適切と判断した。

【参考】添付文書の改訂のうち、安全性に関する主なもの

○警告

急性腎障害及び肝機能障害に関する以下の記載を削除

- ・ 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- ・ 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

○重要な基本的注意

- ・ 一般的な臨床検査値を毎日確認すること等の記載を削除し、腎機能検査及び肝機能検査の検査頻度を「毎日」から「定期的」に変更
- ・ 「特定の背景を有する患者に関する注意」の項について、ALT が基準範囲上限の5倍未満の患者に対する注意喚起を削除

5 その他（企業の取り組み）

○ 製造販売業者が、自社のウェブサイトにおいて、①副作用情報の速報、②市販直後調査の結果、③臨床試験成績の結果概要等の情報を公表している。

(別添資料)

別添 1 審議結果報告書

別添 2 添付文書 (第 3 版)

別添 3 医薬品リスク管理計画書

別添 4 副作用発現状況報告 (速報) (2 月 26 日更新版)

別添 5 レムデシビルの「使用上の注意」等の改訂について

審議結果報告書

令和 2 年 5 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ① ベクルリー点滴静注液 100 mg

② ベクルリー点滴静注用 100 mg

[一 般 名] レムデシビル

[申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社

[申請年月日] 令和 2 年 5 月 4 日

[審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 2 年 5 月 7 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、現時点において得られている情報は限定的であり、SARS-CoV-2 による感染症に対する本品目の有効性及び安全性を明確に結論付けることは困難であるものの、非臨床での検討において SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が報告されていること、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象にプラセボ対照試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験の速報値において、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療効果が示唆されていること、臨床試験等における安全性は許容可能と考えられたこと等を踏まえれば、健康危機管理上の観点から本品目を緊急に使用する一定の意義はあると判断され、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当するとされた。

記

[承認条件]

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- (2) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。
- (3) 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- (4) 本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
- (5) 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- (6) 医薬品医療機器等法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。なお、現在実施中の臨床試験の成績が得られた際には速やかに当該成績を提出することとし、その他の資料についても遅くとも承認取得後 9 カ月までには独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出すること。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、薬機法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

特例承認に係る報告書

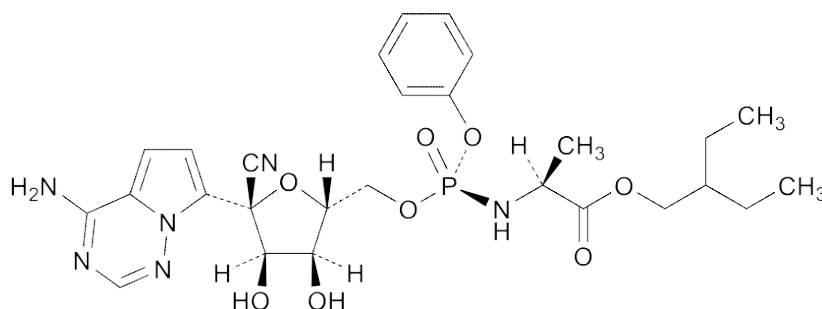
令和2年5月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品について、医薬品医療機器総合機構で作成した資料の概要は以下のとおりである。

記

- [販売名] ①ベクルリー点滴静注液 100 mg
②ベクルリー点滴静注用 100 mg
- [一般名] レムデシビル
- [申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
- [申請年月日] 令和2年5月4日
- [剤形・含量] ①1バイアル（20 mL）中にレムデシビル 100 mg を含有する注射剤
②1バイアル中にレムデシビル 105 mg¹⁾ を含有する用時溶解注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式： C₂₇H₃₅N₆O₈P

分子量： 602.58

化学名：

（日本名） *N*-{(S)-[2-C-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2,5-アンヒドロ-D-アルトロ
ノニトリル-6-O-イル]フェノキシホスホリル}-L-アラニン 2-エチルブチル

（英名） 2-Ethylbutyl *N*-{(S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-
altronitril-6-O-yl]phenoxyphosphoryl}-L-alaninate

¹⁾ 表示量の5%が過量充てん量として含まれる

[特記事項]

本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われ、医薬品医療機器等法施行規則第41条により、申請にあたり添付すべき資料として、臨床試験等の試験成績に関する資料のみが提出された。したがって、品質、非臨床試験成績等に関する資料は提出されていない。本報告書は、提出された資料について取りまとめたものであって、審査の結果をまとめた審査報告書とは異なる。

本報告書は、医薬品審査管理課長通知（令和2年4月23日付け薬生薬審発0423第9号）に基づき作成されたものである。

[担当部]

新薬審査第四部

特例承認に係る報告

令和2年5月5日

I. 申請品目

| | |
|-------------|--|
| [販売名] | ①ベクルリ一点滴静注液 100 mg ②ベクルリ一点滴静注用 100 mg |
| [一般名] | レムデシビル |
| [申請者] | ギリアド・サイエンシズ株式会社 |
| [申請年月日] | 令和2年5月4日 |
| [剤形・含量] | ①1バイアル（20 mL）中にレムデシビル 100 mg を含有する注射剤 ②1バイアル中にレムデシビル 105 mg ²⁾ を含有する用時溶解注射剤 |
| [申請時の効能・効果] | SARS-CoV-2 による感染症 |
| [申請時の用法・用量] | 通常、成人及び体重 40 kg 以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 200 mg を、投与 2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回点滴静注する。通常、体重 40 kg 未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 5 mg/kg を、投与 2 日目以降は 2.5 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注する。総投与期間は 10 日までとする。 |
| [特記事項] | 本品目は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当する品目として取り扱われ、医薬品医療機器等法施行規則第 41 条により添付すべき資料の提出を相当の期間猶予することができる見込みのものであるとして、本申請に際しては、臨床試験等の試験成績に関する限られた資料のみが提出された。また、品質、非臨床試験成績等に関する資料は提出されていない。 |

II. 提出された資料の概略

米国 Gilead Sciences, Inc は、本剤に関し、米国における Emergency Use Authorization に係る申請を行い、当該申請は、米国で 2020 年 5 月 1 日付けで認められている。これを受けて申請者は本邦において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による同法第 14 条第 1 項の特例承認を取得するための申請を行った。本申請に際して、米国 FDA に対する Emergency Use Authorization に係る申請時提出資料、米国 FDA の Emergency Use Authorization を受けた際に作成された FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS³⁾、人道的見地から行われた本剤の投与に関する中間報告書、治験薬概要書、添付文書案が提出された。

²⁾ 表示量の 5%が過量充てん量として含まれる

³⁾ 米国添付文書に相当する内容が含まれる文書

[目 次]

| | |
|--------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況 | 3 |
| 2. 主な臨床試験等の試験成績 | 4 |
| 3. 提出された資料を踏まえた現時点のまとめ | 10 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況

コロナウイルスはコロナウイルス科に分類される RNA ウイルスであり、ヒトに感染するコロナウイルスとして、ヒトに日常的に感染する 4 種類のコロナウイルス、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) 及び中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) が知られている。本申請の対象とされるコロナウイルスについては、2019 年 12 月 31 日、武漢において発生した原因不明の肺炎が WHO に報告され、2020 年 1 月 12 日、WHO は当該肺炎が新型コロナウイルスによるものであると発表した⁴⁾。その後、2020 年 1 月 30 日、WHO は武漢における新型コロナウイルス関連肺炎の発生状況が、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency of International Concern)⁵⁾ に該当すると発表し⁶⁾、2020 年 2 月 11 日、新型コロナウイルスを severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)、SARS-CoV-2 による疾患を coronavirus disease (COVID-19) と命名した⁷⁾。

本邦においては、2020 年 1 月 15 日に新型コロナウイルスに感染した 1 例目の患者が確認され、2020 年 2 月 1 日、新型コロナウイルス感染症⁸⁾ が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) に基づく指定感染症⁹⁾ 及び検疫法に基づく検疫感染症¹⁰⁾ に指定された。また、2020 年 4 月 7 日に改正新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく緊急事態宣言が行われた¹¹⁾。

なお、2020 年 5 月 5 日現在、世界において、新型コロナウイルス感染者は 3,489,053 例、うち死亡例は 241,559 例と報告されている¹²⁾。また、2020 年 5 月 4 日現在、本邦における感染者数は、15,069 例 [患者 9,007 例、無症状病原体保有者 961 例、陽性確定例 (症状有無確認中) 5,101 例]、これに加え、チャーター便による海外からの帰国者において、患者 11 例、無症状病原体保有者 4 例、空港検疫において患者 35 例、無症状病原体保有者 112 例が確認されており、合計すると感染者数 15,231 例、うち死亡者 521 例と報告されている¹³⁾。

新型コロナウイルス感染症について、以下のような報告があるが、当該感染症の実態については未だ不明な点が多い。

中国において、感染者の年齢分布は、10 歳未満が 1%、10～19 歳が 1%、20～29 歳が 8%、30～79 歳が 87%、80 歳以上が 3%であったと報告されている。また、81%は軽症 (肺炎に至っていない又は軽症の肺炎)、14%は重症 (呼吸困難、呼吸回数 30 回/分以上、血中酸素飽和度 93%以下、動脈血酸素分圧/吸入気酸素濃度比 (P/F 比) 300 未満、又は 24～48 時間以内の 50%超の肺浸潤影)、5%は最重症 (呼吸不全、敗血症性ショック又は多臓器不全) であり、2.3%が死亡し、80 歳以上では 14.8%、70～79 歳では 8.0%、最重症例では 49.0%が死亡したと報告されている (JAMA 2020; 323: 1239-42)。

⁴⁾ WHO : <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

⁵⁾ WHO が定める国際保健規則 (IHR) において次のとおり規定する異常事態をいう。

① 疾病の国際的拡大により他国に公衆衛生リスクの保健上の危険をもたらすと認められる事態

② 潜在的に国際的対策の調整が必要な事態

⁶⁾ WHO : [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

⁷⁾ WHO : [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

⁸⁾ 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス (令和 2 年 1 月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。) であるものに限る。

⁹⁾ 既に知られている感染性の疾病 (一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。) であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの (感染症法第 6 条)

¹⁰⁾ 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの (検疫法第 2 条第 3 号)

¹¹⁾ 緊急事態措置を実施すべき期間は 2020 年 4 月 7 日から 5 月 6 日まで、区域は埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、大阪府、兵庫県及び福岡県とされた。なお、2020 年 4 月 16 日に区域が全国に拡大され、2020 年 5 月 4 日に期間が 2020 年 5 月 31 日までに延長された。

¹²⁾ WHO : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

¹³⁾ 厚生労働省 : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11171.html (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

本邦の感染症発生動向調査及び積極的疫学調査で報告された新型コロナウイルス感染症確定症例（PCR 検査陽性）516 例の内訳は以下のとおりであった [2020 年 3 月 23 日現在、国立感染症研究所、<https://www.niid.go.jp/niid/ja/covid-19/9533-covid19-14-200323.html>（最終確認日：2020 年 5 月 5 日）]。

| |
|--|
| <性別> 男性 285 例、女性 231 例 |
| <年齢（中央値 [範囲]）> 60 [1, 97] 歳 年齢区別の分布：10 歳未満 6 例（1.2%）、10 代 3 例（0.6%）、20 代 46 例（8.9%）、30 代 52 例（10.1%）、40 代 59 例（11.4%）、50 代 87 例（16.9%）、60 代 98 例（19.0%）、70 代 124 例（24.0%）、80 代 39 例（7.6%）、90 歳以上 2 例（0.4%） |
| <主な症状 ^{a)} > 発熱 375/475 例（79%）、咳 353/465 例（76%）、肺炎 245/387 例（63%）、全身倦怠感 182/389 例（47%）、咽頭痛 115/393 例（29%）、鼻汁・鼻閉 79/321 例（25%）、頭痛 71/301 例（24%）、下痢 65/336 例（19%）、関節・筋肉痛 42/310 例（14%）、嘔気・嘔吐 20/318 例（6%）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）10/277 例（4%）、結膜充血 6/283 例（2%） |
| <医療的介入 ^{a)} > ICU 入室 35/323 例（11%）、侵襲的換気（気管内挿管等）49/347 例（14%） |
| <その他の介入> 体外式膜型人工肺（ECMO）使用 18 例（40 代 2 例、60 代 5 例、70 代 9 例、80 代 2 例） |
| ^{a)} 情報無し・不明であった場合、分母から除いて集計 |

本薬は、生体内で加水分解等の代謝を経て生成するアデノシン三リン酸類似体が、RNA ウイルスの複製に必要な RNA ポリメラーゼを阻害することで抗ウイルス活性を示す。本薬は *in vitro* 試験において SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が示されており（3.2 参照）、国内外において、新型コロナウイルス感染症に対する複数の臨床試験が実施中である。

2020 年 5 月 5 日時点で、本剤は本邦及び海外において承認されていないが、2020 年 5 月 1 日、米国において Emergency Use Authorization を得ている。

今般、申請者は、米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られたことを受けて、本剤は医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして、特例承認に係る承認申請を行った。本報告書は、医薬品審査管理課長通知（令和 2 年 4 月 23 日付け薬生薬審発 0423 第 9 号）に基づき提出された資料に基づき迅速に取りまとめを行ったものである。

2. 主な臨床試験等の試験成績

本申請に際し、主な臨床試験等の試験成績として、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験 2 試験の速報値¹⁴⁾ 及び人道的見地から行われた本剤の投与経験に関する情報が提出された。

2.1 国際共同第Ⅲ相試験¹⁵⁾（ACTT 試験、NCT04280705、速報値<2020 年 2 月～継続中>）

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数 400 例（各群 200 例）] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、デンマーク、ドイツ、ギリシャ、日本、韓国、メキシコ、スペイン、英国、シンガポールの 10 カ国 69 施設で実施されている。本試験の主な選択・除外基準は表 1 のとおりである。

¹⁴⁾ 提出された FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS に記載されている [<https://www.fda.gov/media/137566/download>（最終確認日：2020 年 5 月 5 日）]

¹⁵⁾ ClinicalTrials.gov (NCT04280705) [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>（最終確認日：2020 年 5 月 5 日）]、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS [<https://www.fda.gov/media/137566/download>（最終確認日：2020 年 5 月 5 日）]、NIH プレスリリース (<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>)

表 1 主な選択・除外基準

| | |
|------|---|
| 選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. SARS-CoV-2 による感染症が示唆される症状で入院中 2. 以下のいずれかに該当しており、PCR 等により SARS-CoV-2 感染が確認されている <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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 3. 少なくとも以下のいずれか 1 つが認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 肺炎画像所見（胸部 X 線、CT スキャン等） ・ SpO₂ が 94%（室内気）以下 ・ 酸素吸入を要する ・ 人工呼吸器管理 |
| 除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超 2. 推定糸球体ろ過速度（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） 3. 妊婦又は授乳婦 4. 72 時間以内に退院又は転院予定 |

用法・用量は、投与初日に本剤 200 mg 又はプラセボを、2～10 日目に本剤 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回静脈内投与することとされた。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。

有効性について、主要評価項目は、無作為化後 28 日目までにおける、回復¹⁶⁾までの時間とされた。1,063 例が 1：1 の割合で本剤群又はプラセボ群に割り付けられ、606 例の回復例が得られた時点で実施された主要評価項目等に関する予備的解析の結果は表 2 のとおりであった。

表 2 主要評価項目等に関する予備的解析の結果

| | 本剤群 | プラセボ群 | ハザード比 [95%信頼区間] | p 値 |
|--------------|------|-------|-------------------|-----------|
| 回復までの時間（中央値） | 11 日 | 15 日 | 1.31 [1.12, 1.54] | p < 0.001 |
| 死亡割合 | 8.0% | 11.6% | — | p = 0.059 |

—：該当なし

提出された資料には安全性に関する情報は記載されていない。

2.2 国際共同第Ⅲ相試験¹⁷⁾（GS-US-540-5773 試験、NCT04292899、速報値<2020 年 3 月～継続中>）

12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 18 歳以上の SARS-CoV-2 による重症感染症患者〔目標例数約 2,400 例（パート A：400 例（各群 200 例）、パート B：2,000 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較パート（パート A¹⁸⁾）及び非盲検パート（パート B）からなる臨床試験が、米国、中国、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、韓国、オランダ、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、英国の 15 カ国又は地域 181 施設で実施されている。現在、パート A の速報値のみが得られている。パート A¹⁹⁾ の主な選択・除外基準は表 3 のとおりである。

¹⁶⁾ 臨床評価は、1) 死亡、2) 入院、侵襲的人工呼吸器又は ECMO による管理、3) 入院、非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、4) 入院、酸素吸入を要する、5) 入院、酸素吸入を要しない—治療の継続は必要（COVID-19 関連又はそれ以外）、6) 入院、酸素吸入を要しない—治療の継続も不要、7) 退院、活動が制限及び／又は在宅酸素吸入が必要、8) 退院、活動に制限なし、の 8 段階で行われ、「回復」は、6)～8) に該当した場合と定義された。

¹⁷⁾ ClinicalTrial.gov (NCT04292899) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899 (最終確認日：2020 年 5 月 5 日)]、Gilead Sciences, Inc. プレスリリース [https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19 (最終確認日：2020 年 5 月 5 日)]、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS [https://www.fda.gov/media/137566/download (最終確認日：2020 年 5 月 5 日)]

¹⁸⁾ パート A は、米国、ドイツ、香港、イタリア、韓国、オランダ、シンガポール、スペイン、台湾の 8 カ国又は地域 115 施設で実施され、日本人は含まれていないと申請者は説明している。

¹⁹⁾ パート B では人工呼吸器使用中の患者も組み入れられた。

表3 主な選択・除外基準

| | |
|------|---|
| 選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中 3. スクリーニング時に、SpO₂が94%以下（室内気）又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる |
| 除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器（V-VECMOを含む）を5日間以上使用、又はV-AECMOを使用（使用期間を問わない） 3. ALT又はASTが基準値上限の5倍超 4. 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） 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中 |

被験者は、本剤を最長5日間投与する群（5日間投与群）又は最長10日間投与する群（10日間投与群）に無作為に割り付けられた。

用法・用量は、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与することとされた。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。

無作為化され、治験薬が1回以上投与された397例（5日間投与群：200例、10日間投与群：197例）が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、7点順序尺度（表4）で評価した、無作為化後14日目の臨床状態とされた。その結果、臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群のオッズ比は0.76 [95%信頼区間0.51, 1.13]であった。

表4 7点順序尺度

| スコア | 尺度 |
|-----|---|
| 1 | 死亡 |
| 2 | 入院かつ侵襲的人工呼吸器又はECMO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-CoV2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 |

また、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ、50%の患者が退院するまでの時間は10日及び11日、14日目において、臨床状態の改善²⁰⁾が認められた患者の割合は65% (129/200例) 及び54% (107/197例)、回復²¹⁾が認められた患者の割合は70% (140/200例) 及び59% (116/197例)、死亡の割合は8% (16/200例) 及び11% (21/197例)であった。

安全性²²⁾について、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ、有害事象は71% (141/200例) 及び74% (145/197例)、本剤との因果関係があると判断された重篤な有害事象は2% (3/200例) 及び2% (4/197例)、本剤との因果関係があると判断されたグレード3以上の有害事象は4% (8/200例) 及び5% (10/197例)に認められた。有害事象により投与中止に至った症例は、5日間投与群で5% (9/200例)、10日間投与群で10% (20/197例)に認められた²³⁾。

²⁰⁾ 7点順序尺度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された。

²¹⁾ 酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義された。

²²⁾ 肝酵素上昇以外の具体的な事象名に関する資料は提出されていない。肝酵素上昇については、3.3.1参照。

²³⁾ その他、投与開始28日目までの死亡は、5日間投与群で10% (19/200例)、10日間投与群で13% (25/197例)であったと申請者は説明している。

2.3 人道的見地から行われた本剤の投与経験（Compassionate Use）（2020年1月25日～継続中、データカットオフ2020年■月■日）

2020年1月25日から2020年■月■日までに少なくとも本剤が1回以上投与されたSARS-CoV-2による感染症患者163例のデータが取りまとめられた。本剤が投与された国別の患者数²⁴⁾は、イタリア84例、米国46例、日本9例、フランス5例、スイス4例、オーストリア、英国各3例、ドイツ、アイルランド、スペイン各2例、カナダ、ギリシャ、オランダ各1例であった。

用法・用量は、投与初日に本剤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。

163例のうち、116例が10日間の投与を完了し、残る患者における本剤の投与期間は32例が5～9日間、15例が4日間以下であった。フォローアップ期間は4日間以下が2例、5～9日間は21例、10～15日が64例、16日以上が76例であった。

患者の選択・除外基準は表5のとおり、本剤の限られた供給量に対する投与希望例の増加に伴い、より厳しい基準へと変更された。また、中止基準は、ALTが基準値上限の5倍以上又は、Cockcroft-Gault式により推定したクレアチンクリアランスが30mL/min未満とされた。

表5 患者の選択・除外基準

| 変更日 | 選択基準 | 除外基準 |
|-------------|---|--|
| 2020年■月■日時点 | <ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%未満又はNEWS2スコアが4超 | <ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 |
| 2020年■月■日時点 | <ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%未満又はNEWS2スコアが4超 | <ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 侵襲的人工呼吸器管理 ロピナビル/リトナビルの併用 AST又はALTが基準値上限の5倍超 妊婦 |
| 2020年■月■日時点 | <ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%未満又はNEWS2スコアが4超 | <ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 ロピナビル/リトナビルの併用 AST又はALTが基準値上限の5倍超 クレアチンクリアランスが30mL/min未満 妊婦 |
| 2020年■月■日時点 | <ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%未満又、NEWS2スコアが4超又は酸素吸入 侵襲的人工呼吸器管理 | <ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 ロピナビル/リトナビルの併用 ALTが基準値上限の5倍超 クレアチンクリアランスが30mL/min未満 妊婦 |
| 2020年3月2日時点 | <ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%以下、酸素吸入又はNEWS2スコアが4以上 | <ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 ロピナビル/リトナビルの併用 継続的に昇圧剤を必要とする ALTが基準値上限の5倍超 クレアチンクリアランスが30mL/min未満、透析中又は持続的静脈静脈血液ろ過 妊婦 |

NEWS2 : National Early Warning Score 2 (updated report of a working party London: RCP, 2017)

有効性について、本剤の投与前後における酸素療法の状態²⁵⁾は表6のとおりであり、47.2% (77/163例)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た。死亡は、20.2% (33例)に認められた。

²⁴⁾ 人種の情報は収集されていない。

²⁵⁾ 「死亡」、「侵襲性（侵襲的機械的換気又はECMO）」、「非侵襲性（高流量酸素又は非侵襲的陽圧換気法）」、「低流量酸素」、「室内気」及び「退院」のカテゴリ

表 6 本剤の投与前後における酸素療法の状態

| | | 本剤投与前の酸素療法の状態 ^{c)} | | | |
|-------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-------------|
| | | 侵襲的 ^{a)} (104例) | 非侵襲的 ^{b)} (24例) | 低流量酸素 (31例) | 室内気 (3例) |
| 本剤投与後の 酸素療法の状態 | 死亡 | 27 (26) | 5 (21) | 1 (3) | 0 |
| | 侵襲的 ^{a)} | 39 (38) | 5 (21) | 1 (3) | 0 |
| | 非侵襲的 ^{b)} | 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 (100) |
| | 改善 | 38 (37) | 10 (42) | 26 (84) | 3 (100) |

例数 (%)

a) 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

c) 投与前後における酸素療法の状態が不明であった1例は、退院した。

本邦において本剤が投与された9例²⁶⁾ (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例で認められた。死亡は1例²⁷⁾ に認められた。

安全性について、有害事象は50.3% (82/163例)、重篤²⁸⁾ な有害事象は23.3% (38/163例) に認められ、主な事象名は表7及び表8のとおりであった。投与中止に至った有害事象は、13例 [腎不全3例、ALT上昇2例、急性腎障害2例、多臓器機能不全症候群2例、肝炎²⁹⁾、肝機能検査値上昇、腎尿細管壊死、収縮機能障害、呼吸窮迫、斑状丘疹状皮疹、発疹、AST増加、腎クレアチニン・クリアランス異常及び低血圧各1例 (重複あり)] に認められ、肝炎²⁹⁾、肝機能検査値上昇、急性腎障害、発疹及び低血圧各1例は本剤との因果関係はありとされた。

²⁶⁾ 例、例、例、例であったと申請者は説明している。

²⁷⁾ 7歳、男性 (人種は不明)、ベースライン SpO₂86%、本剤投与開始日に ECMO 導入。合併症は不明。有害事象：死亡、播種性血管内凝固、心房細動、気胸、低血圧、出血、喀血、腎機能障害、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、高ナトリウム血症。

²⁸⁾ Prescriber's Agreement に記載された基準で収集された。

²⁹⁾ 同一被験者で2件の発現が認められた。

表 7 2%以上で認められた有害事象

| 事象名 | ベースラインにおける酸素療法の状況 | | 全体 (163例) |
|-------------|--------------------|--------------------|--------------|
| | 侵襲的換気を使用 (104例) | 非侵襲的な酸素療法 (58例) | |
| 全体 | 58 (55.8) | 24 (41.4) | 82 (50.3) |
| 貧血 | 1 (1.0) | 2 (3.4) | 3 (1.8) |
| 下痢 | 1 (1.0) | 6 (10.3) | 7 (4.3) |
| 悪心 | 0 | 2 (3.4) | 2 (1.2) |
| 多臓器機能不全症候群 | 5 (4.8) | 0 | 5 (3.1) |
| 発熱 | 2 (1.9) | 2 (3.4) | 4 (2.5) |
| コロナウイルス感染 | 6 (5.8) | 1 (1.7) | 7 (4.3) |
| 敗血症性ショック | 3 (2.9) | 1 (1.7) | 4 (2.5) |
| 肺炎 | 3 (2.9) | 0 | 3 (1.8) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 5 (4.8) | 3 (5.2) | 8 (4.9) |
| ALT 増加 | 3 (2.9) | 2 (3.4) | 5 (3.1) |
| AST 増加 | 3 (2.9) | 2 (3.4) | 5 (3.1) |
| 肝酵素上昇 | 3 (2.9) | 2 (3.4) | 5 (3.1) |
| 高ナトリウム血症 | 3 (2.9) | 0 | 3 (1.8) |
| 急性腎障害 | 7 (6.7) | 1 (1.7) | 8 (4.9) |
| 腎不全 | 4 (3.8) | 1 (1.7) | 5 (3.1) |
| 腎機能障害 | 5 (4.8) | 0 | 5 (3.1) |
| 呼吸不全 | 10 (9.6) | 1 (1.7) | 11 (6.7) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 4 (3.8) | 1 (1.7) | 5 (3.1) |
| 呼吸窮迫 | 0 | 2 (3.4) | 2 (1.2) |
| 発疹 | 3 (2.9) | 2 (3.4) | 5 (3.1) |
| 低血圧 | 7 (6.7) | 1 (1.7) | 8 (4.9) |
| 深部静脈血栓症 | 3 (2.9) | 0 | 3 (1.8) |

例数 (%)

本剤の投与前後における酸素療法の状態が不明であった1例がベースラインにおける酸素療法別の部分集団解析からは除外されたが、全体集団の解析には含まれた。

表 8 2例以上で認められた重篤な有害事象

| 事象名 | ベースラインにおける酸素療法の状況 | | 全体 (163例) |
|------------|--------------------|--------------------|--------------|
| | 侵襲的換気を使用 (104例) | 非侵襲的な酸素療法 (58例) | |
| 呼吸不全 | 9 (8.7) | 1 (1.7) | 10 (6.1) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 2 (1.9) | 1 (1.7) | 3 (1.8) |
| 呼吸窮迫 | 0 | 2 (3.4) | 2 (1.2) |
| コロナウイルス感染症 | 5 (4.8) | 0 | 5 (3.1) |
| 敗血症性ショック | 2 (1.9) | 1 (1.7) | 3 (1.8) |
| 肺炎 | 2 (1.9) | 0 | 2 (1.2) |
| 敗血症 | 1 (1.0) | 1 (1.7) | 2 (1.2) |
| 急性腎障害 | 6 (5.8) | 0 | 6 (3.7) |
| 腎不全 | 3 (2.9) | 1 (1.7) | 4 (2.5) |
| 低血圧 | 6 (5.8) | 0 | 6 (3.7) |
| 多臓器機能不全症候群 | 3 (2.9) | 0 | 3 (1.8) |

例数 (%)

本剤の投与前後における酸素療法の状態が不明であった1例がベースラインにおける酸素療法別の部分集団解析からは除外されたが、全体集団の解析には含まれた。

本邦において本剤が投与された9例²⁶⁾について、有害事象は5例（腎機能障害、低血圧²⁹⁾/心房細動³⁰⁾/腎機能障害²⁹⁾/高ナトリウム血症/肝酵素上昇/播種性血管内凝固/出血/血中ビリルビン増加/咯血/気胸、ALT増加/AST増加/アミラーゼ増加、高ナトリウム血症/肝酵素上昇/腎機能障害/ミオクローヌス/下痢/深部静脈血栓症/心停止、そう痒症)に認められた。また、重篤な有害事象は2例³¹⁾（低血圧²⁹⁾/播種性血管内凝固/出血/気胸、心停止)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

³⁰⁾ 同一被験者で5件の発現が認められた。

³¹⁾ ベースラインにおける酸素療法は、ECMO又は侵襲的人工呼吸器管理であった。

なお、人道的見地から行われた本剤の投与経験のうち、2020年3月7日までに本剤が投与された53例のデータが文献（N Engl J Med 2020 Apr 10, doi:10.1056/NEJMoa2007016）に取りまとめられている。

3. 提出された資料を踏まえた現時点のまとめ

提出された資料から、現時点において得られている情報は限定的であり、本剤の品質、有効性及び安全性について明確に結論付けることは困難である。現在、臨床試験が実施中であることから、当該臨床試験成績を含め、本申請において提出が猶予された資料が提出され次第、改めて本剤の品質、有効性及び安全性について検討する必要がある。

しかしながら、本邦において SARS-CoV-2 による感染症に対して製造販売承認された医薬品はなく、緊急事態宣言が行われる等、緊迫した状況にある中、以下の点を考慮すると、Emergency Use Authorization の際に作成された FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS に記載されている使用上の留意点が守られること等を前提として、本剤を本邦において特例承認により使用可能な状況とすることには一定の意義があると考えられる。

- ・ 本薬は *in vitro* 試験及び感染動物モデルによる非臨床試験において、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が示されていること（3.2 参照）。
- ・ SARS-CoV-2 による感染症患者を対象にプラセボ対照試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験（ACTT 試験）の速報値（2.1 参照）において、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療効果が示唆されていること。
- ・ 健康成人（3.1 参照）及びエボラウイルスによる感染症患者（3.1 参照）を含めた投与経験により一定の忍容性が示唆されていること。
- ・ 米国 FDA において Emergency Use Authorization が得られていること。

なお、本剤の臨床における投与経験は非常に限られていること、今後、本剤の有効性及び安全性に係る知見が増えることが想定されることから、本剤の投与を検討する場合には、その時点で得られている最新の情報も踏まえて、本剤投与によるベネフィット・リスクバランスを慎重に判断する必要がある。したがって、申請者はこれらの情報について、医療従事者が容易に把握可能となるよう、必要な措置を講ずる必要がある。

3.1 米国 FDA の Emergency Use Authorization について

米国 FDA は、国際共同第Ⅲ相試験 [ACTT 試験（NCT04280705、2.1 参照）及び GS-US-540-5773 試験（NCT04292899、2.2 参照）] の速報値を評価し、SARS-CoV-2 による感染症により入院中の重症患者における本剤の既知及び潜在的な有効性に対し本剤の既知及び潜在的なリスクは許容できると判断している³²⁾ [<https://www.fda.gov/media/137564/download>（最終確認日：2020年5月5日）]。また、Emergency Use Authorization を受けた品目に対して作成される FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS [<https://www.fda.gov/media/137566/download>（最終確認日：2020年5月5日）] において、Emergency Use Authorization を支持するその他のものとして以下の情報が記載されている。

³²⁾ The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of the unapproved product remdesivir for treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and children hospitalized with severe disease. Severe disease is defined as patients with an oxygen saturation (SpO₂) ≤ 94% on room air or requiring supplemental oxygen or requiring mechanical ventilation or requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

- 1) 人道的見地から行われた本剤の投与経験 (Compassionate Use) (2.3 参照)
- 2) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (GS-US-399-1812 試験、GS-US-399-1954 試験、GS-US-399-4231 試験及び GS-US-399-5505 試験)
 - ・ 138 例に本薬が投与され、1 日 1 回反復投与時に一時的な AST 及び ALT の上昇が認められた。
- 3) エボラウイルスによる感染症患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (PALM 試験、N Engl J Med 2019; 381: 2293-303、NCT03719586)
 - ・ 無作為化非盲検並行群間比較試験
 - ・ 175 例が本剤群に無作為に割り付けられた。
 - ・ 本剤群の 9 例において、試験実施施設の責任医師等により原疾患に起因しないと判断された重篤な有害事象が認められた。このうち、初回用量 (200 mg 又は 5 mg/kg) 投与中に発現し、致死的な心停止に至った低血圧は本剤との因果関係がありと判断された。独立安全性管理委員会は、当該死亡例について、原疾患である劇症型のエボラウイルスによる感染症に起因するものか本剤によるものか簡単に判断することはできないと言及している。

3.2 有効性について

本薬は、*in vitro* 試験において、ヒト初代培養気道上皮細胞で SARS-CoV-2 臨床分離株に対して抗ウイルス活性が示されている (EC₅₀: 9.9 nmol/L)。また、SARS-CoV-2 感染アカゲザルにおいて、呼吸器系疾患の臨床徴候の改善、肺中のウイルス RNA 量減少等が示されており、非臨床的には SARS-CoV-2 に対する効果が示されている。

また、国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773 試験、NCT04292899) の速報値 (2.2 参照) についてはプラセボ等の比較対照が設定されておらず解釈に限界があるものの、プラセボ対照試験として実施された国際共同第 III 相試験 (ACTT 試験、NCT04280705) の速報値 (2.1 参照) において、回復までの時間 (中央値) が本剤群で 11 日、プラセボ群で 15 日 (ハザード比: 1.31 [95%信頼区間 1.12, 1.54, p<0.001])、死亡割合は本剤群で 8.0%、プラセボ群で 11.6%であった (p=0.059) との報告があることを踏まえれば、臨床的にも本剤の有効性が示唆されている。一方で、ACTT 試験と同様にプラセボ対照試験として中国で実施された臨床試験 (NCT04257656、Lancet 2020 Apr 29 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9))³³⁾ において、無作為化後 28 日目までにおける臨床状態の改善³⁴⁾ までの時間 (中央値 [第一四分位、第三四分位]) は本剤群で 21 [13.0, 28.0] 日、プラセボ群で 23 [15.0, 28.0] 日、ハザード比は 1.23 [95%信頼区間 0.87, 1.75] であったとの報告もある。なお、本試験は治験環境の変化により、目標被験者数の組み入れを達成できず、試験を中止したものであり、著者らは本試験結果から本剤の有用性を適切に評価できなかった可能性があるとして述べている (Lancet 2020 April 29 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31023-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31023-0))。以上を踏まえると、本剤の有効性について現時点で明確に結論付けることは困難であり、

³³⁾ 臨床試験の概要は以下のとおり。

- ・ プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。237 例が本剤群及びプラセボ群に 2:1 の割合で割り付けられた。
- ・ 主な選択基準: 18 歳以上、PCR で SARS-CoV-2 陽性、肺炎 (胸部画像、酸素飽和度 94% (室内気) 以下又は P/F 比 300 mgHg 以下)、症状発現から 12 日以内。
- ・ 主な除外基準: 妊婦、授乳婦、肝硬変、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満、腎代替療法、血液透析、腹膜透析、72 時間以内に転院予定
- ・ 用法・用量: 投与初日は本剤 200 mg 又はプラセボを、2~10 日目は本剤 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回静脈内投与。
- ・ その他: ロピナビル/リトナビル等の投与は許容された。

³⁴⁾ 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。

実施中の臨床試験成績も踏まえて、改めて評価する必要がある。したがって、申請者は、今後得られる臨床試験の結果等、有効性に関する新たな情報が得られた場合には、速やかに提出すると共に、本剤の適正使用に必要な情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。

なお、*in vitro* 試験において本薬に対する SARS-CoV-2 耐性発現試験は実施されておらず、本薬に対して感受性低下を示す SARS-CoV-2 薬剤耐性株の発現に関する臨床情報も現時点では得られていない。一方で、げっ歯類コロナウイルスのマウス肝炎ウイルスを用いた本薬の *in vitro* 耐性発現試験において、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼにアミノ酸変異が確認され、本薬に対して感受性の低下を示したことから、SARS-CoV-2 においても、ポリメラーゼ領域に同様の変異が起り、本薬に対して感受性の変化が起こる可能性がある。耐性変異の発現の有無は本剤の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、本剤に対する耐性に関する情報は、公表文献も含めて製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要である。

3.3 安全性について

本剤の安全性に関する情報は極めて限られており、日本人における安全性を含めた本剤の安全性プロファイルについて現時点で結論付けることは困難である。Emergency Use Authorization の際に作成された FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS に記載されている使用上の留意点が守られることに加えて、少なくとも以下の点について適切に注意喚起を行う必要がある。また、申請者は、製造販売後において、引き続き、本剤の安全性について情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には迅速かつ適切に医療現場に情報提供する必要がある。

3.3.1 肝障害及び肝機能障害を有する患者への投与について

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（GS-US-399-1954 試験³⁵⁾ 及び GS-US-399-5505 試験³⁶⁾）においてグレード 1 及び 2 の AST、ALT 上昇が認められ³⁷⁾、いずれも投与中止後に回復した。また、国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5773 試験）において認められたグレード 3 以上の肝機能検査値異常は表 9 のとおりであった。グレード 3 以上の肝機能障害関連事象は認められなかった。

表 9 国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5773 試験）におけるグレード 3 以上の肝機能検査値異常

| | | 5 日間投与群 | 10 日間投与群 | 全体 |
|--------|--------|------------|------------|------------|
| ALT | グレード 3 | 8/194 (4) | 11/191 (6) | 19/385 (5) |
| | グレード 4 | 4/194 (2) | 5/191 (3) | 9/385 (2) |
| AST | グレード 3 | 11/194 (6) | 7/190 (4) | 18/384 (5) |
| | グレード 4 | 3/194 (2) | 4/190 (2) | 7/384 (2) |
| 総ビリルビン | グレード 3 | 1/193 (1) | 3/190 (2) | 4/383 (1) |
| | グレード 4 | 0 | 1/190 (1) | 1/383 (<1) |

例数 (%)

エボラウイルスによる感染症患者を対象とした海外第 II/III 相試験（PALM 試験、NCT03719586）において本剤群に割り付けられた 175 例について、重篤な肝機能検査値異常及び肝機能に関連する事象は報告されていない。

³⁵⁾ 本剤 150 mg を 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間投与

³⁶⁾ 投与初日は本剤 200 mg を、2～5 日目は 100 mg を 1 日 1 回投与、又は投与初日は本剤 200 mg を、2～10 日目は 100 mg を 1 日 1 回投与

³⁷⁾ 合併症として肝機能障害を有しない 1 例では、ベースライン値の 10 倍まで上昇した。

人道的見地から行われた本剤の投与経験（Compassionate Use、2.3 参照）において、肝機能検査値異常が 11.7%（19/163 例）に認められた。初回投与から発現までの時間は 1～16 日であった。このうち 4 例は、投与開始 5 日目に肝機能検査値異常のため、事前の規定に従い本剤投与が中止された。また、重篤な肝機能障害関連の有害事象が 7 例に認められた。敗血症性ショック及び多臓器不全を併発した重篤患者において重篤な血中ビリルビン増加が認められた。その他の患者においては、高ビリルビン血症や肝機能障害の症状を示唆する有害事象は報告されなかった。

また、臨床試験等の除外基準において、AST 又は ALT が基準値の 5 倍超の患者が設定されている。

以上より、本剤投与により肝障害が発現する可能性がある。これらの状況を踏まえると、肝障害及び肝機能障害を有する患者への本剤の投与について注意喚起を行う必要がある。

3.3.2 腎障害及び腎機能障害を有する患者への投与について

本薬は、ラット及びアカゲザルへの反復投与では臨床曝露量未満で腎尿細管に変性・壊死が認められたものの、カニクイザルへの反復投与では当該所見は認められず、更に健康成人を対象とした臨床試験（本剤 225 mg までを単回静脈内投与した臨床試験、本剤 150 mg を 1 日 1 回最長 14 日間反復静脈内投与した臨床試験等）では、腎臓に関連した有害事象は認められていない。臨床におけるヒトの安全性上の知見に乏しいこともあり、ラットで認められた腎毒性のヒトへの外挿性は不明であるが、人道的見地から行われた本剤の投与においては、腎機能に係る除外基準が設定された条件下で、腎機能障害、急性腎障害及び腎不全等の腎障害が報告され、本剤投与中止に至った例も報告されていることから、本剤投与により重篤な腎障害が発現する可能性がある。また、添加剤 SBECD は腎尿細管に対して毒性を有し、腎機能低下を示す患者への安全性は確立されていない。以上より、腎障害及び腎機能障害を有する患者への本剤の投与について注意喚起を行う必要がある。

3.3.3 小児への投与について

非臨床試験において小児に特有の懸念されるような所見は認められていない。しかしながら、小児では腎機能が未発達であり、非臨床試験において腎毒性が認められていること（3.3.2 参照）、添加剤 SBECD について 2 歳未満の小児での腎臓に対する安全性は確立されていないこと、及び小児を対象とした臨床試験は実施されていないことから、小児への本剤の投与に際しては、本剤投与によるベネフィット・リスクを比較検討した上で、投与の要否を検討することが適切である。また、小児への本剤投与については、腎機能を含む全身状態に注意しながら慎重に行う必要がある。

3.3.4 妊婦及び授乳婦への投与について

非臨床試験において胎児の発生及び出生児の身体発達に関連した毒性は認められない。しかしながら、人道的見地から行われた本剤の投与においては妊娠中の女性は除外基準と設定されていた³⁸⁾ こと、妊娠中の女性を対象として安全性を検討した臨床試験は実施されていないことから、妊娠している可能性のある女性又は妊婦へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を検討すべきと考える。なお、ラットを用いた受胎能・初期胚発生試験において、黄体数・生存胚数への影響が認められており、添付文書にて注意喚起が必要と考える。

³⁸⁾ 人道的見地から行われる本剤の投与対象が変更され、2020 年 月 日時点において、投与対象は妊婦及び小児となったと申請者は説明している。人道的見地から行われる本剤の投与において、本剤が 18 歳未満の小児 76 例及び妊婦 96 例に投与された (FACT SHEET)。

非臨床試験において、本薬は母乳を介して出生児体内へ移行するものの、児に安全性上問題となる所見は認められていない。しかしながら、臨床において授乳婦及び児に関する情報は得られていないことから、潜在的リスクを考慮し、授乳婦へは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を検討することが適切と考える。

3.3.5 その他

3.3.5.1 その他の有害事象について

本剤投与時に以下のような有害事象が認められたとの報告があるため、当該情報を提供する必要がある。

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（グレード3）、アミラーゼ高値（グレード1）、総コレステロール増加（グレード2以下）、LDLコレステロール増加（グレード2以下）、便秘、消化不良、四肢痛、頭痛、悪心、嘔吐、振戦、食欲減退、ALT増加（グレード2以下）、AST増加（グレード2以下）、下痢、接触皮膚炎、そう痒症、注入部位出血、注入部位疼痛、心電図T波逆転（グレード1）、PT延長（グレード1）、高血糖、紅斑、鼻漏、血清カルシウム（グレード1）、カリウム増加（グレード1）、低血圧³⁹⁾。

3.3.5.2 モニタリングについて

本剤については、現時点で得られている安全性情報が限定的であることから、有害事象の早期発見のために臨床症状や臨床検査値（白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、プロトロンビン時間等）を投与中は毎日モニタリングすべきである。

3.4 製造販売後の対応について

本剤の品質、有効性及び安全性に関する情報が非常に限られており、また、特に日本人における有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、以下の点について適切に対応する必要がある。

- ・ 本剤の有効性及び安全性に関する情報を速やかに入手及び評価できる体制を整えた上で、本剤の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。特に、医薬品医療機器等法第228条の20第1項第1号に掲げる期間内に報告が必要な事項については、同項の規定にかかわらず、速やかに提出すること。
- ・ 本剤の有効性及び安全性に関する情報は極めて限られていることから、現在進行中の治験又は臨床試験の成績が得られ次第、当該成績をとりまとめて速やかに報告し、公表すること。
- ・ 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- ・ 本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を医療従事者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講ずること。

³⁹⁾ エボラウイルス感染患者に対して本剤を投与し致死的な心停止に至った低血圧が認められている。

- ・ 市販直後調査期間終了後も本邦における安全性の一定の評価が終了するまでの間は、市販直後調査に準じた監視活動及びリスク最小化活動を行うこと。
- ・ 本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者及び患者又は代諾者に説明され、理解されるために必要な措置を講じること。
- ・ 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- ・ 医師主導臨床試験（ACTT 試験、NCT04280705）についても、情報を収集し、適切に評価等の対応を行うこと。

3.5 効能・効果、用法・用量について

本剤を特例承認する場合には、以下の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量は、米国 FDA の Emergency Use Authorization の際に作成された FACT SHEET の内容に準じ、以下のように設定することが妥当と考えられる。用法・用量については成人の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした本剤の臨床試験において当該用法・用量以外は検討されていないことから、当該用法・用量の範囲内で使用すべきであると考えられる。なお、今後得られる情報により、本剤の最適な用法・用量が決定される可能性があることに留意する必要がある。また、小児の用法・用量はモデリング&シミュレーションによる小児の血漿中濃度推移の予測結果に基づくものであり、本剤を使用した臨床試験成績が得られていない年齢層も含まれることから、小児への投与を検討する場合には、その時点における最新の情報に基づき、ベネフィット・リスクを比較検討した上で、本剤の投与の要否について判断する必要がある。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症

[用法・用量]

通常、成人及び体重 40 kg 以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 200 mg を、投与 2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回点滴静注する。

通常、体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 5 mg/kg を、投与 2 日目以降は 2.5 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注する。

なお、総投与期間は 10 日までとする。

[承認条件等]

1) 本剤は、承認に当たり、薬機法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。

(1) 第 1 号関係

本剤の有効性及び安全性に関する情報は極めて限られていることから、現在進行中の治験又は臨床試験の成績が得られ次第、当該成績をとりまとめて速やかに報告すること。

(2) 第 2 号関係

本剤の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。

(3) 第 3 号関係

本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者及び患者又は代諾者に説明され、理解されるために必要な措置を講じること。

(4) 第 4 号関係

本剤の販売又は授与の相手方及びこれらの相手方ごとの販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2) 本剤は、承認に当たり薬機法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。

(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。

(3) 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(4) 本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。

(5) 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。

(6) 医薬品医療機器等法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。なお、現在実施中の臨床試験の成績が得られた際には速やかに当該成績を提出することとし、その他の資料についても遅くとも承認取得後 9 カ月までには独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出すること。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、薬機法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

3) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|------------------|---|--|
| ALP | Alkaline Phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanin aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| ECMO | Extracorporeal membrane oxygenation | 体外式膜型人工肺 |
| EC ₅₀ | 50% effective concentration | 50%有効濃度 |
| FDA | Food and Drug Administration | 食品医薬品局 |
| LDL | Low-density lipoprotein | 低比重リポ蛋白 |
| MERS | Middle east respiratory syndrome | 中東呼吸器症候群 |
| PCR | Polymerase chain reaction | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| SARS | Severe acute respiratory syndrome | 重症急性呼吸器症候群 |
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 | 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス |
| SBECD | Sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium | スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| 医薬品医療機器等法 | －（該当なし） | 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号） |
| 医薬品医療機器等法施行規則 | －（該当なし） | 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号） |
| 医薬品医療機器等法施行令 | －（該当なし） | 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年政令第 11 号） |
| 機構 | －（該当なし） | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 武漢 | －（該当なし） | 中国湖北省武漢市 |
| 本剤 | －（該当なし） | ベクルリー点滴静注液 100 mg、ベクルリー点滴静注用 100 mg |
| 本薬 | －（該当なし） | レムデシビル |

貯法：点滴静注液：2～8℃で保存
点滴静注用：室温保存
有効期間：点滴静注液：24ヵ月
点滴静注用：36ヵ月

| | 点滴静注液 | 点滴静注用 |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 30200AMX00454000 | 30200AMX00455000 |
| 販売開始 | 2020年5月 | |

抗ウイルス剤

レムデシビル・水性注射液、注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品^(注)

ベクルリー® 点滴静注液 100mg ベクルリー® 点滴静注用 100mg VEKLURY® for Intravenous Injection

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られていたため、引き続き情報を収集中である。そのため本剤の使用に当たっては、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。また、本剤投与中のいかなる有害事象も早期に確認するため、本剤投与中は適切な検査等により注意深く患者をモニタリングするとともに、必要な場合には医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき報告すること。



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ベクルリー点滴静注液 100mg | ベクルリー点滴静注用 100mg |
|--------------------------------|---|--|
| 有効成分 | レムデシビル | |
| 含量 ^(注1) (1バイアル中) | 100mg/20mL | 100mg |
| 添加物 ^(注2) | スルホブチルエーテル β-シクロデキストリン ナトリウム6360mg、注 射用水、pH調節剤 | スルホブチルエーテル β-シクロデキストリン ナトリウム3146mg、 pH調節剤 |

注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、各々6%、5%過量充填されているので、実充填量は点滴静注液(水性注射液)で106mg/21.2mL、点滴静注用(凍結乾燥製剤)で105mgである。

注2) 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ベクルリー点滴静注液 100mg | ベクルリー点滴静注用 100mg |
|----------------------|----------------------------|-------------------------|
| 性状・剤形 | 無色～黄色澄明の液 | 白色～微黄白色～黄色 の塊 |
| pH | 3.0～4.0 | 3.0～4.0 ^(注1) |
| 浸透圧比 ^(注2) | 約1.2～1.3(日局生理 食塩液に対する比) | 約1.1(日局生理食塩液 に対する比) |

注1) 本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液

注2) 100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液(250mL)に溶かした液

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

**5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。

通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。

なお、総投与期間は10日までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

**7.1 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。[8.3、14.1、14.2 参照]

**7.2 目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。

7.3 体重3.5kg以上40kg未満の小児には、点滴静注液は推奨されない。

7.4 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意すること。[9.7、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

**8.1 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2、11.1.1 参照]

**8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.2 参照]

**8.3 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

**9.2 腎機能障害患者

添加物スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、15.2、16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害(成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²未満、正期産新生児(7日～28日)では血清クレアチニン1mg/dL以上)の患者
投与は推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。[9.7、17.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

**9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.2、16.6.3、17.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当)、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生

への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合（主要血中代謝物（ヌクレオシド類似体）の全身曝露量（AUC）が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当）、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎尿管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある2歳未満の小児に対する影響は不明である。[9.2 参照]
小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。[7.4、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

*10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------|----------------------------|--|
| ヒドロキシクロロキン硫酸塩 | レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。 | <i>In vitro</i> において、レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害することが示されている。 |
| クロロキン（国内未承認） | | |

**11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 急性腎障害

[8.1、9.2 参照]

**11.1.2 肝機能障害

ALT上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP又はINRの異常）が認められた場合には、投与を中止すること。[8.2、9.3.1 参照]

**11.1.3 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、寒寒等があらわれることがある。[8.3 参照]

**11.2 その他の副作用

| | 1%以上3%未満 | 0.2%以上1%未満 |
|-------------------|-------------------------|--|
| 血液およびリンパ系障害 | | 貧血 |
| 胃腸障害 | 悪心 | 嘔吐、便秘、下痢 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 注入部位疼痛、疲労、発熱 |
| 肝胆道系障害 | | 高トランスアミナーゼ血症 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 注入に伴う反応 |
| 臨床検査 | ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇 | プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加 |
| 代謝および栄養障害 | | 高トリグリセリド血症 |
| 神経系障害 | | 頭痛、浮動性めまい |
| 精神障害 | | 不眠症 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 発疹、そう痒症 |
| 血管障害 | | 静脈炎 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

<点滴静注液>

14.1.1 必要なバイアル数を20～25℃に戻す。ただし、20～25℃で12時間を超えて保存しないこと。

14.1.2 容器施栓系に欠陥がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥や微粒子がみられた場合は使用しないこと。

14.1.3 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与（レムデシビルとして200mg）の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ（合計40mL）を、2日目以降（レムデシビルとして100mg）の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を250mLとする。

14.1.4 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。

14.1.5 生理食塩液に添加後、20～25℃で4時間又は2～8℃で24時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

<点滴静注用>

14.1.6 バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間攪拌し、2～3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する（濃度5mg/mL）。内容物が溶解しきれない場合は、攪拌及び静置を繰り返す。

14.1.7 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は使用しないこと。

14.1.8 注射用水に溶解後、20～25℃で4時間又は2～8℃で24時間以内に使用すること。

14.1.9 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与（レムデシビルとして200mg）の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ（合計40mL）を、2日目以降（レムデシビルとして100mg）の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。

14.1.10 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。

14.1.11 生理食塩液に添加後、注射用水で溶解してからの時間を含めて、20～25℃で4時間又は2～8℃で24時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

表1 初日の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

| 体重(kg) | 初日の投与量(mg) | バイアル数 | 希釈後のバイアルから抜き取る量(mL) | 生理食塩液に添加後の全量(mL) |
|--------|------------|-------|---------------------|------------------|
| 3.5 | 17.5 | 1 | 3.5 | 25 |
| 4 | 20 | 1 | 4 | |
| 5 | 25 | 1 | 5 | |
| 7.5 | 37.5 | 1 | 7.5 | 50 |
| 10 | 50 | 1 | 10 | |
| 15 | 75 | 1 | 15 | |
| 20 | 100 | 1 | 20 | 100 |
| 25 | 125 | 2 | 25 (20+5) | |
| 30 | 150 | 2 | 30 (20+10) | |
| 35 | 175 | 2 | 35 (20+15) | 250 |

表2 2日目以降の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

| 体重(kg) | 体重40kg未満の小児における維持用量(mg) | バイアル数 | 希釈後のバイアルから抜き取る量(mL) | 生理食塩液に添加後の全量(mL) |
|--------|-------------------------|-------|---------------------|------------------|
| 3.5 | 8.8 | 1 | 1.8 | 25 |
| 4 | 10 | 1 | 2 | |
| 5 | 12.5 | 1 | 2.5 | |
| 7.5 | 18.8 | 1 | 3.8 | 50 |
| 10 | 25 | 1 | 5 | |
| 15 | 37.5 | 1 | 7.5 | |
| 20 | 50 | 1 | 10 | 100 |
| 25 | 62.5 | 1 | 12.5 | |
| 30 | 75 | 1 | 15 | |
| 35 | 87.5 | 1 | 17.5 | |

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液以外との適合性は不明である。

14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈液及び使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

**15.1 臨床使用に基づく情報

SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験（NIAID ACTT-1）では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比（INR）増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満(10mg/kg/日以上)で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

外国人健康成人被験者に3mgから225mgの用量範囲でレムデシビルを2時間かけて単回静脈内投与したとき^(a)、レムデシビルは線形の薬物動態プロファイルを示した。

外国人健康成人被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2~5日目は100mgを1日1回30分間かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった(予備的データ)。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの

血漿中のレムデシビル及びヌクレオシド類似体の薬物動態パラメータ

| 用量 (mg) | 例数 | 測定対象 | 測定日 | C _{max} (ng/mL) | AUC ^{a)} (ng·h/mL) | t _{1/2} ^{b)} (h) |
|---------|----|-----------|-----|--------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 200 | 8 | レムデシビル | 1日目 | 5440 (20.3) | 2920 (20.6) | 0.98 |
| 100 | 7 | | 5日目 | 2610 (12.7) | 1560 (13.9) | 0.89 |
| 200 | 8 | ヌクレオシド類似体 | 1日目 | 152 (25.9) | 2240 (29.1) | — |
| 100 | 7 | | 5日目 | 142 (30.3) | 2230 (30.0) | 25.3 |

平均値 (CV%)、—: 該当なし

a) 1日目: AUC_{0-24h}、5日目: AUC_{tau}

b) 中央値

16.3 分布

*In vitro*試験において、レムデシビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は87.9%であった。

16.4 代謝

レムデシビルは主に加水分解を介して代謝される。

16.5 排泄

外国人健康成人被験者に¹⁴C標識レムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき^(a)、投与量の平均総回収率は92%を超え、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約74%及び約18%であった。尿中に回収された大部分は、代謝物であるヌクレオシド類似体(49%)であり、10%がレムデシビルであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

小児における薬物動態の検討は実施していない。

小児における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。体重40kg以上の小児では、成人における国内承認用法・用量で本剤を投与したとき、定常状態におけるレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の曝露量は、成人とおおむね同程度であると予測された。一方で、体重40kg未満の小児では、体重換算された国内承認用法・用量で投与したとき、定常状態におけるレムデシビルの曝露量は成人と同程度と予測されたが、ヌクレオシド類似体の曝露量は成人と比較して、低年齢小児で低値傾向であると予測された。

**16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]

**16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験成績

*In vitro*試験でレムデシビルはCYP2C8、CYP2D6及びCYP3A4、並びにOATP1B1及びP-gpの基質であり、またCYP3A4、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP4及びNTCPの阻害剤であることが示された。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

**17.1.1 SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験

(1) NIAID ACTT-1試験 (NCT04280705)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者(1,062例、うち15例は国内試験実施施設において登録された)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した³⁾。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。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が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までにおける回復(8点順序尺度^(注1))のスコア1~3に該当)までの時間であった。その結果、回復までの時間(中央値)について、本剤投与群で10日、プラセボ群で15日であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた(ハザード比: 1.29、95%信頼区間: 1.12~1.49、 $p < 0.001$ 、層別ログランク検定)。

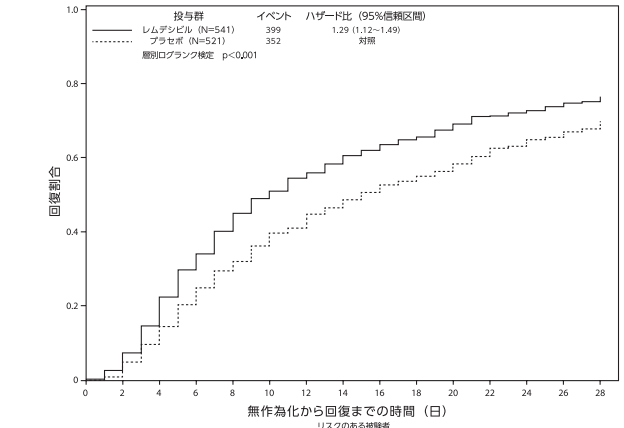


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

| | |
|------|---|
| 選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 以下のいずれかに該当しており、PCR等によりSARS-CoV-2感染が確認されている <ul style="list-style-type: none"> 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 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 少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> 肺炎画像所見(胸部X線、CTスキャン等) SpO₂が94%(室内気)以下 酸素吸入を要する 人工呼吸器管理 |
| 除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 推定糸球体ろ過量(eGFR)が30mL/min未満(血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む) 妊婦又は授乳婦 72時間以内に退院又は転院予定 |

副作用^(注2)が認められた被験者の割合は、本剤投与群で8%(41/532例)であり、主な副作用はプロトロンビン時間延長2%(9/532例)であった。

注1) 8点順序尺度 [スコア1: 退院かつ活動に制限なし、スコア2: 退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3: 入院しており酸素吸入を要しない-治療の継続が不要、スコア4: 入院、酸素吸入を要しない-治療の継続が必要(COVID-19関連又はそれ以外)、スコア5: 入院かつ、酸素吸入を要する、スコア6: 入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア7: 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア8: 死亡]

注2) 本試験では、Grade3以上の有害事象が収集され、治験薬との因果関係が評価された。加えて、過敏症反応についてはGrade2の治験薬との因果関係が否定できない事象も収集された。

(2) GS-US-540-5773試験 (NCT04292899)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の重症のSARS-CoV-2による感染症患者(397例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった)を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与した^{4)、5)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後13日目に7点順序尺度^(注3)で評価した臨床状

態とされた。臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群の比例オッズ比は0.75 [95%信頼区間0.51, 1.12] であった。

表1 無作為化後13日目における臨床状態 (7点順序尺度)

| スコア | 5日間投与群 (200例) | 10日間投与群 (197例) |
|------------------------|----------------------|-------------------|
| 1 | 16 (8.0) | 21 (10.7) |
| 2 | 17 (8.5) | 33 (16.8) |
| 3 | 8 (4.0) | 10 (5.1) |
| 4 | 19 (9.5) | 15 (7.6) |
| 5 | 12 (6.0) | 12 (6.1) |
| 6 | 8 (4.0) | 3 (1.5) |
| 7 | 120 (60.0) | 103 (52.3) |
| 比例オッズ比 [95%信頼区間] a) | 0.75 [0.51, 1.12] | |

例数 (%)

a) 投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

| 選択基準 | 除外基準 |
|--|--|
| 1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%以下 (室内気) 又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる | 1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器 (V-V ECMOを含む) を5日間以上使用、又はV-A ECMOを使用 (使用期間を問わない) 3. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. クレアチニン・クリアランスが50mL/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) 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中 |

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ17% (33/200例) 及び20% (40/197例) であった。主な副作用は、ALT増加 (5日間投与群で2% (4/200例)、10日間投与群で7% (14/197例))、AST増加 (5日間投与群で3% (5/200例)、10日間投与群で6% (11/197例)) 及び悪心 (5日間投与群で5% (9/200例)、10日間投与群で3% (5/197例)) であった。

(3) GS-US-540-5774試験 (NCT04292730)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者 (584例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった) を対象とした無作為化非盲検並行群比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与し、標準療法群と比較した^{6), 7)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後10日目に7点順序尺度⁸⁾ で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療法群に対する各本剤投与群の比例オッズ比 [95%信頼区間] は、5日間投与群で1.65 [1.09, 2.48, p=0.017]、10日間投与群では1.31 [0.88, 1.95, p=0.18] であった。

表2 無作為化後10日目における臨床状態 (7点順序尺度)

| スコア | 5日間投与群 (191例) | 10日間投与群 (193例) | SOC群 (200例) |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| 1 | 0 | 2 (1.0) | 4 (2.0) |
| 2 | 0 | 1 (0.5) | 4 (2.0) |
| 3 | 5 (2.6) | 0 | 7 (3.5) |
| 4 | 7 (3.7) | 12 (6.2) | 11 (5.5) |
| 5 | 38 (19.9) | 44 (22.8) | 46 (23.0) |
| 6 | 7 (3.7) | 9 (4.7) | 8 (4.0) |
| 7 | 134 (70.2) | 125 (64.8) | 120 (60.0) |
| SOC群に対する 比例オッズ比 [95%信頼区間] a) | 1.65 [1.092, 2.483] | 1.31 [0.880, 1.952] | — |
| p値 ^{b)} | 0.0174 | 0.1826 | |

例数 (%), —: 該当なし

a) 投与群を共変量とした比例オッズモデル

b) 試験全体の有意水準を両側5%、仮説検定の多重性を調整する方法としてBonferroniの方法を用いて各比較における有意水準を両側2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

| 選択基準 | 除外基準 |
|--|---|
| 1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%超 (室内気) 4. 画像上、肺浸潤影が認められる | 1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. クレアチニン・クリアランスが50mL/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) 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中 |

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ19% (36/191例) 及び13% (25/193例) であった。主な副作用は、悪心 (5日間投与群で7% (13/191例)、10日間投与群で4% (7/193例)) であった。

注3) 7点順序尺度 [スコア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、酸素吸入及び継続的な治療は要しない (ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)、7: 退院]

17.1.2 健康成人対象の臨床試験

(1) 単回投与試験 (GS-US-399-1812試験)

外国人健康被験者を対象に、本薬を単回静脈内投与した臨床試験において、本薬投与時に以下の有害事象⁹⁾ が認められた。

| |
|---|
| 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 |
|---|

(2) 単回投与試験 (GS-US-399-4231試験)

外国人健康被験者を対象に、本薬の¹⁴C標識体を単回静脈内投与した臨床試験において、本薬投与時に有害事象⁹⁾ 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た。

(3) 反復投与試験 (GS-US-399-1954試験)

外国人健康被験者を対象に、本薬を反復静脈内投与した臨床試験において、本薬投与時に以下の有害事象⁹⁾ が認められた。

| |
|--|
| 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 |
|--|

注) 本薬との因果関係は評価されていない。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レムデシビルはアデノシンスクレオシドのプロドラッグであり、加水分解等による代謝を経て、ヌクレオシド類似体の一リン酸体となった後、細胞内に分布し、代謝されてヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物を生成する。活性代謝物はアデノシン三リン酸 (ATP) の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼα、β及びRNAポリメラーゼII、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼγ及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用 (IC₅₀値) はいずれも>200 μMであった。

18.2 In vitro抗ウイルス活性

レムデシビルは、SARS-CoV-2の臨床分離株に対して、薬剤添加48時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での50%有効濃度 (EC₅₀) は9.9nMであった。Vero細胞でのEC₅₀は、薬剤添加24時間後及び48時間後でそれぞれ137nM及び750nMであった。

18.3 薬剤耐性

レムデシビル耐性のSARS-CoV-2出現に関する臨床データは得られていない。現在までに、in vitroでのSARS-CoV-2のレムデシビル耐性発現は検討されていない。げっ歯類CoVのマウス肝炎ウイルスを用いたレムデシビルのin vitro耐性解析では、RNA依存性RNAポリメラーゼで全てのCoVに保存された残基において、2カ所の変異 (F476L及びV553L) が確認され、レムデシビルに対して5.6倍の感受性の低下を示した。この変異体はin vitroでウイルス複製能が低下した。同様の変異 (F480L及びV557L) をSARS-CoVに導入したとき、培養細胞内でレムデシビルに対して6倍の感受性低下を示し、SARS-CoV感染マウスモデルにおいてウイルスの病原性が減弱した。

18.4 動物モデルにおける治療効果

現時点では、SARS-CoV-2感染の動物モデルで認められたレムデシビル
の抗ウイルス活性と患者における本剤の臨床的有効性の関係は不明である。
SARS-CoV-2接種12時間後のアカゲザルSARS-CoV-2感染モデルに、
投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回
を静脈内ボラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系疾患
の臨床徴候が改善し、肺病理像及び肺炎変所見並びに肺ウイルスRNA量
が減少した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

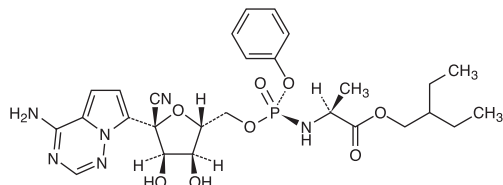
一般的名称：レムデシビル (Remdesivir)

化学名：2-Ethylbutyl N-((S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]
triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altrnonitril-6-O-yl]
phenoxyphosphoryl)-L-alaninate

分子式：C₂₇H₃₅N₆O₈P

分子量：602.58

化学構造式：



性状：白色～微黄白色又は黄色の固体

溶解性：メタノール、テトラヒドロフランに溶けやすく、エタノールに
やや溶けやすく、酢酸イソプロピルに溶けにくい。

融点：138℃

分配係数：log P=3.2

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認され
た特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていること
から、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、
可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全
性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な
措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。

21.3 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正
使用に必要な措置を講じること。

21.4 本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者が容易に入
手可能となるよう必要な措置を講じること。

21.5 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又
は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文
書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請する
こと。

21.6 医薬品医療機器等法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第41条に基
づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して9カ月とする。なお、
現在実施中の臨床試験の成績が得られた際には速やかに当該成績を提出
することとし、その他の資料についても遅くとも承認取得後9カ月まで
には独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出すること。また、提出さ
れた資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、薬
機法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

〈[ベクルリー点滴静注液100mg]〉

1バイアル（20mL）

〈[ベクルリー点滴静注用100mg]〉

1バイアル

** 23. 主要文献

- 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY
USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™)
- 2) 社内資料（レムデシビル治験薬概要書）
- 3) 社内資料（NIAID ACTT-1試験）
- 4) 社内資料（GS-US-540-5773試験）
- 5) Jason D. Goldman et al. N Engl J Med. 2020 May 27 ;
NEJMoa2015301
- 6) 社内資料（GS-US-540-5774試験）
- 7) Christoph D. Spinner et al. JAMA 2020 Sep 15 ; 324 (11) : 1048-
1057

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

ベクルリー®点滴静注液 100 mg
ベクルリー®点滴静注用 100 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ベクルリー®点滴静注液 100 mg、同点滴静注用 100 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|--|------|--------|
| 販売名 | ベクルリー®点滴静注液 100 mg ベクルリー®点滴静注用 100 mg | 有効成分 | レムデシビル |
| 製造販売業者 | ギリアド・サイエンシズ株式会社 | 薬効分類 | 87625 |
| 提出年月 | 令和 2 年 9 月 | | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|---|-----|-------------|---|--------------------------------|----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| 急性腎障害 | 5 | 該当なし | 9 | 承認用法・用量における安全性 | 10 |
| 肝機能障害 | 7 | | | | |
| 過敏症 (Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む) | 8 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 承認用法・用量における有効性 | 11頁 | | | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | 頁 |
|--|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 12 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | 12 |
| 市販直後調査に準じた監視活動 (市販直後調査終了後一定期間) | 12 |
| SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査 (GS-JP-540-9009) | 12 |
| 中等度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5774) | 13 |
| 重度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773) | 13 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 中等度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5774) | 14 |
| 重度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773) | 15 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 | 頁 |
|---|----|
| 通常のリスク最小化活動 | 16 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | 16 |
| 市販直後調査に準じた活動による情報提供 (市販直後調査終了後一定期間) | 16 |
| 医療従事者向け資材 (同意説明文書を含む) の作成、配布 | 16 |
| 患者向け資材の作成、配布 | 17 |
| 副作用発現状況の定期的な公表 | 17 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年9月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内 1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

氏名：ギリアド・サイエンシズ株式会社

代表取締役社長 ルーク・ハーマンス

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|--|
| 承認年月日 | 2020年5月7日 | 薬効分類 | 87625 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | ① 30200AMX00454000 ② 30200AMX00455000 |
| 国際誕生日 | 2020年5月7日 | | |
| 販売名 | ① ベクルリー点滴静注液 100 mg ② ベクルリー点滴静注用 100 mg | | |
| 有効成分 | レムデシビル | | |
| 含量及び剤型 | ① 1バイアル中にレムデシビル 100 mg を含有する注射剤 ② 1バイアル中にレムデシビル 100mg を含有する用時溶解注射剤 | | |
| 用法及び用量 | <p>通常、成人及び体重 40 kg 以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 200 mg を、投与 2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回点滴静注する。</p> <p>通常、体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 5 mg/kg を、投与 2 日目以降は 2.5 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注する。</p> <p>なお、総投与期間は 10 日までとする。</p> | | |
| 効能又は効果 | SARS-CoV-2 による感染症 | | |

| | |
|------|---|
| 承認条件 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。 3. 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 4. 本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。 5. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。 6. 医薬品医療機器等法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して9カ月とする。なお、現在実施中の臨床試験の成績が得られた際には速やかに当該成績を提出することとし、その他の資料についても遅くとも承認取得後9カ月までには独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出すること。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、薬機法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。 |
| 備考 | <p>本剤は、2020年5月に医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目である。</p> |

変更の履歴

前回提出日：

2020年6月5日

変更内容の概要：

1. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」、「2 医薬品安全性監視計画の概要」、「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」及び「4 リスク最小化計画の概要」において、重要な特定されたリスク「Infusion Reaction」を「過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）」に変更し、「1 医薬品リスク管理計画の概要」での設定理由を更新した。
2. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」、「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査における記載の一部を更新した。
3. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の一般使用成績調査における記載を整備した。

変更理由：

1. 最新の知見をもとに、安全性検討事項の見直しを行ったため。
2. 一般使用成績調査の目標症例数が決定したため。
3. 記載整備のため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|--|
| 急性腎障害 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本薬は、ラット及びアカゲザルへの反復投与では臨床曝露量未満で腎尿細管に変性・壊死が認められた。また、添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎尿細管に対して毒性を有している。</p> <p>人道的見地から行われた本剤の投与経験（Compassionate Use）においては、腎機能に係る除外基準が設定された条件下で、腎機能障害、急性腎障害及び腎不全等の腎障害が報告され、本剤投与中止に至った例も報告されていることから、本剤投与により重篤な腎障害が発現する可能性がある。</p> <p>以上より、急性腎障害を重要な特定されたリスクに設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動<ol style="list-style-type: none">1. SARS-CoV-2による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査(<u>GS-JP-540-9009</u>)2. 中等度患者対象国際共同第III相試験（GS-US-540-5774）3. 重度患者対象国際共同第III相試験（GS-US-540-5773） <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、急性腎障害に関する情報を収集するため。また、国際共同第III相試験で該当する情報が収集された場合は評価するため。</p> |

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（同意説明文書を含む）の作成、配布
 2. 患者向け資材の作成、配布
 3. 副作用発現状況の定期的な公表

【選択理由】

急性腎障害のリスクがあることを、医療関係者及び患者又は代諾者へ確実に情報提供する必要があるため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (GS-US-399-1954 試験及び GS-US-399-5505 試験) においてグレード 1 及び 2 の AST、ALT 上昇が認められ、いずれも投与中止後に回復した。

また、国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773 試験) において、グレード 3 以上の肝機能検査値異常 (ALT 上昇 7.3% (28/385 例)、AST 上昇 6.5% (25/384 例) 及び総ビリルビン上昇 1.3% (5/383 例)) が認められた。

人道的見地から行われた本剤の投与経験 (Compassionate Use) において、肝機能検査値異常が 11.7% (19/163 例) に認められた。重篤な肝機能障害関連の有害事象が 7 例に認められた。敗血症性ショック及び多臓器不全を併発した重篤患者において重篤な血中ビリルビン増加が認められた。

以上より、肝機能障害を重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査 (GS-JP-540-9009)
 2. 中等度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5774)
 3. 重度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773)

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、肝機能障害に関する情報を収集するため。また、国際共同第 III 相試験で該当する情報が収集された場合は評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材 (同意説明文書を含む) の作成、配布
 2. 患者向け資材の作成、配布
 3. 副作用発現状況の定期的な公表

【選択理由】

肝機能障害のリスクがあることを、医療関係者及び患者又は代諾者へ確実に情報提供する必要があるため。

過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

重要な特定されたリスクとした理由：

SARS-CoV-2 感染症患者を対象とした臨床試験及び拡大臨床プログラム等において、本剤投与後の点滴静注に伴う反応を含む過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）の症例が報告されており、徴候と症状として喉のかゆみから重大な低血圧まで様々な事象が報告されている。事象転帰が報告されている症例においては、いずれも消失又は軽快であった。

以上より、過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）を重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査(GS-JP-540-9009)
 2. 中等度患者対象国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5774）
 3. 重度患者対象国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5773）

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）に関する情報を収集するため。また、国際共同第 III 相試験で該当する情報が収集された場合は評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（同意説明文書を含む）の作成、配布
 2. 患者向け資材の作成、配布
 3. 副作用発現状況の定期的な公表

【選択理由】

過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）のリスクがあることを、医療関係者及び患者又は代諾者へ確実に情報提供する必要があるため。

| |
|-----------|
| 重要な潜在的リスク |
|-----------|

| |
|------|
| 該当なし |
|------|

重要な不足情報

承認用法・用量における安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤承認時での本剤の安全性に関する情報は極めて限られており、承認用法・用量における安全性に関する十分な情報は得られていない。また、小児の用法・用量については、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであり、本剤承認時までに投与経験がない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査 (GS-JP-540-9009)
 2. 中等度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5774)
 3. 重度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773)

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、本剤の使用実態下における副作用発現状況を収集し評価するため。また、国際共同第 III 相試験で該当する情報が収集された場合は評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（同意説明文書を含む）の作成、配布
2. 患者向け資材の作成、配布
3. 副作用発現状況の定期的な公表

【選択理由】

承認時には限定的な安全性情報に限られる点及び慎重な投与の周知徹底について、医療関係者及び患者又は代諾者へ確実に情報提供する必要があるため。

1.2 有効性に関する検討事項

| 承認用法・用量における有効性 | |
|----------------|--|
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤承認時での本剤の有効性に関する情報は極めて限られており、承認用法・用量における有効性に関する十分な情報は得られていない。</p> |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 中等度患者対象国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5774）2. 重度患者対象国際共同第 III 相試験（GS-US-540-5773） |
| | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>国際共同第 III 相試験で得られた SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の有効性に関する情報を早期に提供するため。</p> |

2 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|---|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
| <p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）する。</p> | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | |
| | <p>実施時期：提供開始後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内</p> |
| 市販直後調査に準じた監視活動（市販直後調査終了後一定期間） | |
| | <p>市販直後調査期間 6 ヶ月終了時点又はその前に、SARS-CoV-2 感染症の発生状況、今後、新規で納入される医療機関数の増加傾向、実施中の医療機関側の状況、副作用の発現状況等を勘案し、市販直後調査に準じた監視活動の期間について医薬品医療機器総合機構へ相談の上、協議する。なお、少なくとも市販直後調査終了から市販直後調査実施報告書を作成して医薬品医療機器総合機構へ提出し機構で評価が完了するまでの間は、市販直後調査に準じた監視活動を継続する。</p> |
| SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査（GS-JP-540-9009） | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 急性腎障害 ● 肝機能障害 ● <u>過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）</u> <p>重要な不足情報</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 承認用法・用量における安全性 <p>【目的】</p> <p>本邦におけるベクルリー（以下、本剤）の使用実態下での安全性と有効性に関する情報を、収集及び評価することを目的とする。日常診療下で本剤による治療を受けるSARS-CoV-2感染症患者を対象とし、本調査は以下を目的とする。</p> <p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用の発現状況を把握する。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・推定される死亡率を評価及び検討する。 ・ベースライン（入院開始時点と定義）と経過観察期間中の患者の健康状態の遷移を評価する。 |

| | |
|--|---|
| | <p>【実施計画】</p> <p>調査実施予定期間：<u>調査開始から14ヵ月（2020年5月から2021年6月）</u></p> <p>患者登録予定期間：<u>調査開始から12ヵ月（2020年5月から2021年4月）</u></p> <p>目標登録症例数：<u>2000例</u></p> <p>登録方法：全例調査方式で登録する レトロスペクティブな登録を可とする</p> <p>観察期間：本剤投与開始から投与終了後又は投与中止後4週まで</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><u>本剤発売当初の患者数を基に1年間の予想患者数を2000例と見積もり、その全例を調査する。なお、本調査の登録終了にあたっては、医薬品医療機器総合機構と調査結果を協議し合意を得ることとする。本調査の第1回目の結果は2021年2月に安全性定期報告として医薬品医療機器総合機構に提出し評価を受けるものとする。医薬品医療機器総合機構の評価結果を受領するまでは、目標症例数の到達有無にかかわらず登録は継続するものとする。</u></p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>第1回安全性定期報告時（中間報告として）</u> ・ <u>安全性定期報告時</u> ・ <u>全症例のデータ固定時</u> ・ <u>再審査申請時</u> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>本調査の結果に基づき新たな安全性に係わる懸念が確認された場合には、本剤の医薬品リスク管理計画書の改訂の必要性を検討し、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化策を講じる。</p> |
| | <p>中等度患者対象国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-540-5774）</p> |
| | <p>3項を参照。</p> |
| | <p>重度患者対象国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-540-5773）</p> |
| | <p>3項を参照。</p> |

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

中等度患者対象国際共同第III相試験（GS-US-540-5774）

【安全性検討事項】

重要な特定されたリスク

- 急性腎障害
- 肝機能障害
- 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

重要な不足情報

- 承認用法・用量における安全性

【有効性に関する検討事項】

- 承認用法・用量における有効性

【目的】

中等度COVID-19被験者に本剤を提供すること。

主要目的：

- ・ Day 11に7点の順序尺度で評価した臨床状態に関して、本剤の2つのレジメンの有効性を標準治療と比較して評価する。

副次目的：

- ・ 本剤の安全性及び忍容性を標準治療と比較して評価する。

【実施計画】

試験デザイン：中等度COVID-19被験者を対象とした本剤の第III相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験

被験者数（予定）：1600例

投与期間：最長10日間

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験総括報告書を作成した時点で規制当局に提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

本調査の結果に基づき新たな安全性に係わる懸念が確認された場合には、本剤の医薬品リスク管理計画書の改訂の必要性を検討し、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化策を講じる。

重度患者対象国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-540-5773）

【安全性検討事項】

重要な特定されたリスク

- 急性腎障害
- 肝機能障害
- 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

重要な不足情報

- 承認用法・用量における安全性

【有効性に関する検討事項】

- 承認用法・用量における有効性

【目的】

重度COVID-19被験者に本剤を提供すること。

主要目的：

- ・ Day 14に7点の順序尺度で評価した臨床状態に関して、本剤の有効性を評価する。

副次目的：

- ・ 本剤の安全性及び忍容性を評価する。

【実施計画】

試験デザイン：重度COVID-19被験者を対象とした本剤の第Ⅲ相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験

被験者数（予定）： 6000例

投与期間：最長10日間

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験総括報告書を作成した時点で規制当局に提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

本調査の結果に基づき新たな安全性に係わる懸念が確認された場合には、本剤の医薬品リスク管理計画書の改訂の必要性を検討し、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化策を講じる。

4 リスク最小化計画の概要

| | |
|--|---|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 実施時期：提供開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内 |
| 市販直後調査に準じた活動による情報提供（市販直後調査終了後一定期間） | |
| | 市販直後調査期間 6 ヶ月終了時点又はその前に、SARS-CoV-2 感染症の発生状況、今後、新規で納入される医療機関数の増加傾向、実施中の医療機関側の状況、副作用の発現状況等を勘案し、市販直後調査に準じた活動の期間について医薬品医療機器総合機構へ相談の上、協議する。なお、少なくとも市販直後調査終了から市販直後調査実施報告書を作成して医薬品医療機器総合機構へ提出し機構で評価が完了するまでの間は、市販直後調査に準じた活動による情報提供を継続する。 |
| 医療従事者向け資材（同意説明文書を含む）の作成、配布 | |
| | <p>【安全性検討事項】 急性腎障害、肝機能障害、<u>過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）</u>、承認用法・用量における安全性</p> <p>【目的】 医療従事者向け資材をもって、本剤の特例承認の位置づけ、本剤の有効性及び安全性情報を提供し、並びに患者向け資材の内容を患者又は代諾者へ説明及び文書による同意文書の取得を依頼し、適正使用と安全性情報の収集への協力依頼を周知徹底することとした。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 弊社医薬情報担当者等が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 ・ 本資材は医療従事者向け企業ホームページに掲載する。 <p>【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 安全性検討事項に該当する項目は、安全性定期報告時及び再審査申請時に確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資料の改訂又は追加資料の作成を検討する。</p> <p>【実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国際共同第Ⅲ相試験の報告書作成時 ・ 安全性定期報告時 |

| | |
|------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> 再審査申請時 |
| <p>患者向け資材の作成、配布</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】 急性腎障害、肝機能障害、<u>過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）</u>、承認用法・用量における安全性</p> <p>【目的】 投与される患者又は代諾者へ、本剤の特例承認の位置づけ及び本剤の安全性情報を提供すること、並びに患者又は代諾者から既往歴、合併症（特に妊娠、腎及び肝に関する疾病）及び投与時に使用している薬剤について医療従事者へ申し出ること等をまとめた文書を作成・配布し、本剤の適正使用を確保することとした。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 納入施設に対し、患者又は代諾者への資材の提供・活用を依頼する。 本資材は医療従事者向け企業ホームページに掲載する。 <p>【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 安全性検討事項に該当する項目は、安全性定期報告時及び再審査申請時に確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資料の改訂又は追加資料の作成を検討する。</p> <p>【実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 国際共同第Ⅲ相試験の報告書作成時 安全性定期報告時 再審査申請時 |
| <p>副作用発現状況の定期的な公表</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】 急性腎障害、肝機能障害、<u>過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）</u>、承認用法・用量における安全性</p> <p>【目的】 SARS-CoV-2による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査の結果が得られ承認条件解除までの期間は、2週間毎に本剤の副作用の集計一覧を作成し公表を行う。なお、市販直後調査終了後の公開頻度については市販直後調査期間6ヵ月終了時点又はその前に、SARS-CoV-2感染症の発生状況、今後、新規で納入される医療機関数の増加傾向、実施中の医療機関側の状況、副作用の発現状況等を勘案し、医薬品医療機器総合機構へ相談の上、協議する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本資材は医療従事者向け企業ホームページに掲載する。 弊社医薬情報担当者等が納入施設に対して掲載案内又は副作用一覧を提供する。 |

| | |
|--|---|
| | <p>【実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">• 安全性定期報告時 |
|--|---|

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視計画 | | | | |
|---|-----------------|---|-----------------|---|
| 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行） | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視計画 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査 | 該当せず | 提供開始後 6 ヶ月 | 実施中 | 提供開始後 8 ヶ月以内 |
| 市販直後調査に準じた監視活動 (市販直後調査終了後一定期間) | 該当せず | 市販直後調査実施報告書提出時 | 市販直後調査終了時より実施予定 | 終了後 2 ヶ月以内 |
| SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたバクテリアの一般使用成績調査 (GS-JP-540-9009) | 目標症例数として 2000 例 | <ul style="list-style-type: none"> ・第 1 回安全性定期報告時 (中間報告として) ・安全性定期報告時 ・全症例のデータ固定時 ・再審査申請時 | 実施中 | <ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書は全症例のデータ固定後の安全性定期報告時に含める ・再審査申請時 |
| 中等度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5774) | 1600 例 | 試験総括報告書作成時 | 実施中 | 2020 年内予定 |
| 重度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773) | 6000 例 | 試験総括報告書作成時 | 実施中 | 2020 年内予定 |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
|--------------------------------------|----------------|-------------|------|-----------|
| 中等度患者対象国際共同第Ⅲ相試験 (GS-US-540-5774) | 1600 例 | ・試験総括報告書作成時 | 実施中 | 2020 年内予定 |
| 重度患者対象国際共同第Ⅲ相試験 (GS-US-540-5773) | 6000 例 | ・試験総括報告書作成時 | 実施中 | 2020 年内予定 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化計画 | | |
|------------------------------------|--|-----------------|
| 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | | |
| 追加のリスク最小化計画 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供 | 提供開始後 6 ヶ月 | 実施中 |
| 市販直後調査に準じた活動による情報提供（市販直後調査終了後一定期間） | 市販直後調査実施報告書提出時 | 市販直後調査終了時より実施予定 |
| 医療従事者向け資材（同意説明文書を含む）の作成、配布 | 国際共同第Ⅲ相試験の報告書作成時 安全性定期報告時 再審査申請時 | 実施中 |
| 患者向け資材の作成、配布 | 国際共同第Ⅲ相試験の報告書作成時 安全性定期報告時 再審査申請時 | 実施中 |
| 副作用発現状況の定期的な公表 | 安全性定期報告時 | 提供開始時より実施予定 |

抗ウイルス剤

ベクルリー® 点滴静注液 100 mg ベクルリー® 点滴静注用 100 mg

(レムデシビル・水性注射液、注射用凍結乾燥製剤)

副作用発現状況報告（速報）

収集期間：2020年5月11日～2021年2月14日

謹啓

益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、弊社の新医薬品である「ベクルリー®点滴静注液 100 mg」及び「ベクルリー®点滴静注用 100 mg」は、2020年5月11日に国内提供を開始後、本剤の医薬品リスク管理計画書のリスク最小化計画のとおり、本剤の副作用発現状況を定期的に速やかに公表しております。

この度、本剤の国内提供開始からの副作用の収集状況を取りまとめましたのでご報告いたします。

引き続き、本剤を慎重にご使用いただくと共に、下記のように定義されております重篤な副作用をご経験された場合には、医薬情報担当者等、弊社へ速やかに情報提供くださいますようお願いいたします。

「重篤な副作用」の定義

副作用のうち以下のいずれか1つ以上に該当するもの

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

日常のご診療にご多忙のところ誠に恐縮でございますが、何卒ご協力賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

【収集期間中での副作用に関する情報】

収集期間中（2020年5月11日～2021年2月14日）に302例422件の副作用報告を入手しました。下表に副作用報告一覧を示します。

| 器官別大分類 | 副作用名 (基本語) | 自発 重篤 | 自発 合計 | 調査 重篤 | 調査 合計 | 他 重篤 | 他 合計 | 重篤 | 合計 |
|---------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|----|----|
| 血液およびリンパ系障害 | 貧血 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 播種性血管内凝固 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 発熱性好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 - 合計 | | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 心臓障害 | 急性心筋梗塞 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | 第二度房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 徐脈 | 0 | 12 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 18 |
| | 心不全 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| | 洞性徐脈 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 心室性期外収縮 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 心臓障害 - 合計 | | 4 | 18 | 0 | 9 | 0 | 0 | 4 | 27 |
| 内分泌障害 | 尿崩症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 内分泌障害 - 合計 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 眼障害 | 眼球回転発作 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 眼障害 - 合計 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 胃腸障害 | 腹部膨満 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 便秘 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 下痢 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 悪心 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 膵炎 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | 急性膵炎 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| | 嘔吐 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 胃腸障害 - 合計 | | 5 | 8 | 0 | 6 | 0 | 0 | 5 | 14 |
| 一般・全身障害 および投与部位 の状態 | 状態悪化 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 死亡 | 7 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 7 |
| | 全身健康状態悪化 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 炎症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 注入部位変色 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 注入部位血管外漏出 | 0 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| | 注入部位血管炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 多臓器機能不全症候群 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | 疼痛 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 血管穿刺部位疼痛 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 - 合計 | | 10 | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 27 |
| 肝胆道系障害 | 薬物性肝障害 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 肝不全 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 肝機能異常 | 6 | 12 | 4 | 41 | 0 | 0 | 10 | 53 |
| | 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肝障害 | 2 | 3 | 0 | 17 | 0 | 0 | 2 | 20 |
| 肝胆道系障害 - 合計 | | 9 | 16 | 4 | 61 | 0 | 0 | 13 | 77 |
| 免疫系障害 | アナフィラキシーショック | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 免疫系障害 - 合計 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | COVID-19 | 13 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 20 |
| | COVID-19肺炎 | 7 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 8 | 8 |
| | サイトメガロウイルス血症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

| 器官別大分類 | 副作用名 (基本語) | 自発 重篤 | 自発 合計 | 調査 重篤 | 調査 合計 | 他 重篤 | 他 合計 | 重篤 | 合計 |
|--------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|----|-----|
| | 感染再燃 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | 肺炎 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| | 細菌性肺炎 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 感染症および寄生虫症 - 合計 | | 27 | 35 | 1 | 1 | 0 | 0 | 28 | 36 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 転倒 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 上腕骨骨折 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 皮下血腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 創傷 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 - 合計 | | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| 臨床検査 | 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 8 | 16 | 1 | 10 | 0 | 0 | 9 | 26 |
| | アンモニア増加 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | アミラーゼ増加 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 | 14 | 0 | 7 | 0 | 0 | 6 | 21 |
| | 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 |
| | 血中クレアチニン増加 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 血圧低下 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | 血圧上昇 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 血中尿素増加 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 血中尿酸増加 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 体温低下 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 白血球百分率数異常 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | フィブリンDダイマー増加 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | ヘモグロビン減少 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | 心拍数減少 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 肝酵素上昇 | 0 | 2 | 0 | 11 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| | 国際標準比増加 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肝機能検査異常 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | 肝機能検査値上昇 | 1 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 1 | 8 |
| | 好中球数減少 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 酸素飽和度低下 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 血小板数減少 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | プロトロンビン時間延長 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | プロトロンビン時間比増加 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | SARS-CoV-2検査陽性 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 尿量減少 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 白血球数減少 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | |
| 臨床検査 - 合計 | | 25 | 82 | 1 | 42 | 0 | 0 | 26 | 124 |
| 代謝および栄養障害 | 食欲減退 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 高アミラーゼ血症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 高カルシウム血症 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 高カリウム血症 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | 高ナトリウム血症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

| 器官別大分類 | 副作用名 (基本語) | 自発 重篤 | 自発 合計 | 調査 重篤 | 調査 合計 | 他 重篤 | 他 合計 | 重篤 | 合計 |
|--------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|----|----|
| | 高トリグリセリド血症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 低カリウム血症 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 代謝および栄養障害 - 合計 | | 3 | 7 | 1 | 2 | 0 | 0 | 4 | 9 |
| 筋骨格系および 結合組織障害 | 膠原病 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 横紋筋融解症 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 筋骨格系および結合組織障害 - 合計 | | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 神経系障害 | 間代性痙攣 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 悪性症候群 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 痙攣発作 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 視床出血 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 強直性痙攣 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 神経系障害 - 合計 | | 4 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 6 |
| 精神障害 | 落ち着きのなさ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 精神障害 - 合計 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 腎および尿路障 害 | 急性腎障害 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | 0 | 2 | 5 |
| | 多尿 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 腎障害 | 1 | 2 | 1 | 4 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| | 腎不全 | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 6 | 6 |
| | 腎機能障害 | 9 | 13 | 4 | 13 | 0 | 0 | 13 | 26 |
| | 腎尿細管障害 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 腎および尿路障害 - 合計 | | 17 | 22 | 8 | 23 | 0 | 0 | 25 | 45 |
| 呼吸器、胸郭お よび縦隔障害 | 急性呼吸窮迫症候群 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 呼吸困難 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | しゃっくり | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 間質性肺疾患 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| | 肺障害 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 肺浸潤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 器質性肺炎 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 気縦隔症 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 誤嚥性肺炎 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 気胸 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 肺水腫 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 呼吸不全 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 - 合計 | | 11 | 15 | 2 | 3 | 0 | 0 | 13 | 18 |
| 皮膚および皮下 組織障害 | アレルギー性皮膚炎 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 薬疹 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 湿疹 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 紅斑 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | 多汗症 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | そう痒症 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 発疹 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| | 皮下気腫 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 蕁麻疹 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 - 合計 | | 0 | 16 | 1 | 6 | 0 | 0 | 1 | 22 |
| 血管障害 | 循環虚脱 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | ショック | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 血栓症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 血管障害 - 合計 | | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 3 |

| | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|----|-----|---|---|-----|------|
| 総報告件数 | 124 | 264 | 19 | 158 | 0 | 0 | 143 | 422 |
| 総報告症例数 | 83 | 168 | 13 | 134 | 0 | 0 | 96 | 302* |

* 総報告症例数には、転帰死亡 36 例を含む。

合計は重篤及び非重篤を含みます。

調査は一般使用成績調査からの報告。

【副作用一覧の見方について】

- この副作用一覧に記載の副作用件数は、2月14日時点までに企業が受領した報告を累積件数として速報でまとめました。
- 企業が必要と判断した場合は、医師等から報告された事象以外にも副作用として取り扱うことがあります。
- 今後の追加情報によって、副作用の件数、副作用名、重篤性は変わる可能性があります。

(副作用件数について)

- 本剤での治療期間に発生した医学的に有害な事象のうち、2月14日時点での情報により本剤投与との因果関係が不明もしくは判別不能な事象も副作用として計数しています。よって、詳細な情報が得られたことによって本剤との因果関係がなしとなった事象は、表から除外され各件数が変わることがあります。
- 表中の数字は副作用毎の件数を表示しています。1症例（1患者）で複数件の副作用を発現する場合がありますので、件数と症例数は一致しません。
- 症例数は副作用が報告された症例（患者）の数であり、本剤が投与されている患者数とは異なります。また、副作用の件数の総和も、本剤が投与されている患者数とは異なります。

(副作用名について)

- 表中の副作用名は、報告された副作用名を ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J/Version 23.1）の基本語に読み替えて記載しています。

(安全性の評価について)

- 医薬品が投与された患者数や医薬品の特性、効能・効果、使用される状況等により、医薬品毎に報告される副作用件数は異なります。副作用の報告件数・報告症例数をもって、単純に医薬品の安全性を評価または比較することはできません。

今後も引き続き、詳細情報の収集に努め、入手した安全性情報を慎重に評価・検討します。

以上

レムデシビルの「使用上の注意」等の改訂について

| | | |
|------------|--|---|
| 一般名 販売名 | 一般名 | 販売名（承認取得者） |
| | レムデシビル | ベクルリー点滴静注液 100 mg、同点滴静注用 100 mg (ギリアド・サイエンシズ株式会社) |
| 効能・効果 | SARS-CoV-2 による感染症 | |
| 改訂の概要 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 冒頭の枠囲み内の記載について、「承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られていたため」と記載整備する。 2. 「警告」の項（急性腎障害及び肝機能障害に関する記載）を削除する。 3. 「効能又は効果に関連する注意」の項について、本剤の有効性及び安全性の情報が極めて限られている旨の記載を削除する。また、本剤の投与対象を「SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者」に変更する。 4. 「用法及び用量に関連する注意」の項について、本剤の投与期間の目安を「5 日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には 10 日目まで投与する。」に変更する。 5. 「重要な基本的注意」の項について、一般的な臨床検査値を毎日確認すること等の記載を削除し、腎機能検査及び肝機能検査の検査頻度を「毎日」から「定期的」に変更する。 6. 「特定の背景を有する患者に関する注意」の項について、ALT が基準範囲上限の 5 倍未満の患者に対する注意喚起を削除する。 7. 「副作用」の項について、本剤の安全性に係る情報は極めて限られている旨の記載を削除する。また、臨床試験成績に基づきその他の副作用を追記する。 8. 「その他の注意」の項について、臨床使用に基づく情報 | |

| | |
|---------------------|---|
| | <p>として、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比 (INR) 増加に関する内容を追記する。</p> <p>9. 「臨床成績」の項について、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験 (NIAID ACTT-1 試験及び GS-US-540-5773 試験) を速報値から最終成績に変更する。また、GS-US-540-5774 試験の結果を追記する。さらに、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした人道的見地から行われた本剤の投与経験及びエボラウイルス感染症患者対象の臨床試験の記載を削除する。</p> |
| <p>改訂の理由及び調査の結果</p> | <p>SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験 (NIAID ACTT-1 試験、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験) の最終報告書が提出され、これらの試験成績から、専門委員の意見も踏まえ、改訂することが適切と判断した。</p> |

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

| 改訂前 | 改訂後 |
|---|--|
| <p>冒頭</p> <p>本剤は、本邦で特例承認されたものであり、<u>現時点で有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られており</u>、引き続き情報を収集中である。そのため本剤の使用に当たっては、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。また、本剤投与中のいかなる有害事象も早期に確認するため、本剤投与中は適切な検査等により注意深く患者をモニタリングするとともに、必要な場合には医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき報告すること。</p> | <p>冒頭</p> <p>本剤は、本邦で特例承認されたものであり、<u>承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られていたため</u>、引き続き情報を収集中である。そのため本剤の使用に当たっては、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。また、本剤投与中のいかなる有害事象も早期に確認するため、本剤投与中は適切な検査等により注意深く患者をモニタリングするとともに、必要な場合には医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき報告すること。</p> |
| <p>1. 警告</p> <p>1.1 <u>急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.2、9.2、11.1.1 参照]</u></p> <p>1.2 <u>肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、9.3、11.1.2 参照]</u></p> | <p>(削除)</p> |
| <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 <u>SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性及び安全性に関して得られている情報は極めて限られていることから、最新の情報に留意して慎重に投与の可否を判断すること。[17.1.1 参照]</u></p> | <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>(削除)</p> |

| | |
|--|---|
| <p>5.2 <u>臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、現時点では原則として、酸素飽和度 94% (室内気) 以下、又は酸素吸入を要する、又は体外式膜型人工肺 (ECMO) 導入、又は侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者を対象に投与を行うこと。 [17.1.1 参照]</u></p> | <p>臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、<u>SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。 [17.1.1 参照]</u></p> |
| <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 生理食塩液に添加し、30 分から 120 分かけて点滴静注すること。 [8.4、14.1、14.2 参照]</p> <p>7.2 <u>本剤の最適な投与期間は確立していないが、目安として、ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されている患者では総投与期間は 10 日間までとし、ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されていない患者では 5 日目まで、症状の改善が認められない場合には 10 日目まで投与する。</u></p> <p>7.3～7.4 (略)</p> | <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 生理食塩液に添加し、30 分から 120 分かけて点滴静注すること。 [8.3、14.1、14.2 参照]</p> <p>7.2 目安として、5 日目まで<u>投与し</u>、症状の改善が認められない場合には 10 日目まで投与する。</p> <p>7.3～7.4 (略)</p> |
| <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 <u>本剤の投与経験が極めて限られており、これまでに報告されていない副作用 (重篤なものを含む) が生じるおそれがあるため、本剤を投与する場合には、患者の臨床症状、臨床検査値 (白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、プロトロンビン時間等) について、適切なモニタリングを行いながら慎重に患者を観察すること。臨床検査値は毎日確認すること。副作用が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を継続すること。</u></p> | <p>8. 重要な基本的注意 (削除)</p> |

| | |
|--|---|
| <p>8.2 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.1、9.2、11.1.1 参照]</p> <p>8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.3、11.1.2 参照]</p> <p>8.4 (略)</p> | <p>8.1 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2、11.1.1 参照]</p> <p>8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.2 参照]</p> <p>8.3 (略)</p> |
| <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者 追加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムの尿管細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[1.1、8.2、11.1.1、15.2、16.6.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者 9.3.1 ALT が基準範囲上限の 5 倍以上の患者 投与しないことが望ましい。[17.1 参照]</p> | <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者 追加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムの尿管細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、15.2、16.6.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者 9.3.1 ALT が基準範囲上限の 5 倍以上の患者 投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.2、16.6.3、17.1 参照]</p> |

| | |
|--|--|
| <p><u>9.3.2 ALT が基準範囲上限の 5 倍未満の患者</u> <u>治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [1.2、8.3、11.1.2、16.6.3、17.1 参照]</u></p> | <p>(削除)</p> |
| <p>11. 副作用 <u>本剤は特例承認された薬剤であり、安全性に係る情報は極めて限られており、引き続き情報を収集中である。因果関係は不明だが、17.1 項に記載の有害事象が報告されている。</u> <u>また、次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 急性腎障害 [<u>1.1</u>、<u>8.2</u>、9.2 参照]</p> <p>11.1.2 肝機能障害 [<u>1.2</u>、<u>8.3</u>、<u>9.3</u> 参照] ALT 上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP 又は INR の異常）が認められた場合には、投与を中止すること。</p> <p>11.1.3 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む） 低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。 [<u>8.4</u> 参照]</p> | <p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 急性腎障害 [<u>8.1</u>、9.2 参照]</p> <p>11.1.2 肝機能障害 ALT 上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP 又は INR の異常）が認められた場合には、投与を中止すること。 [<u>8.2</u>、<u>9.3.1</u> 参照]</p> <p>11.1.3 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む） 低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。 [<u>8.3</u> 参照]</p> |

| <p>11.2 その他の副作用 (新設)</p> | <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上 3%未満</th> <th>0.2%以上 1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心</td> <td>嘔吐、便秘、下痢</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td>注入部位疼痛、疲労、発熱</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>高トランスアミナーゼ血症</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td> <td></td> <td>注入に伴う反応</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇</td> <td>プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加</td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td></td> <td>高トリグリセリド血症</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td></td> <td>不眠症</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹、そう痒症</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>静脈炎</td> </tr> </tbody> </table> | | 1%以上 3%未満 | 0.2%以上 1%未満 | 血液およびリンパ系障害 | | 貧血 | 胃腸障害 | 悪心 | 嘔吐、便秘、下痢 | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 注入部位疼痛、疲労、発熱 | 肝胆道系障害 | | 高トランスアミナーゼ血症 | 傷害、中毒および処置合併症 | | 注入に伴う反応 | 臨床検査 | ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇 | プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加 | 代謝および栄養障害 | | 高トリグリセリド血症 | 神経系障害 | | 頭痛、浮動性めまい | 精神障害 | | 不眠症 | 皮膚および皮下組織障害 | | 発疹、そう痒症 | 血管障害 | | 静脈炎 |
|---|---|--|-----------|-------------|-------------|--|----|------|----|----------|-------------------|--|--------------|--------|--|--------------|---------------|--|---------|------|---------------------------|--|-----------|--|------------|-------|--|-----------|------|--|-----|-------------|--|---------|------|--|-----|
| | 1%以上 3%未満 | 0.2%以上 1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | | 貧血 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胃腸障害 | 悪心 | 嘔吐、便秘、下痢 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 注入部位疼痛、疲労、発熱 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝胆道系障害 | | 高トランスアミナーゼ血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 注入に伴う反応 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇 | プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝および栄養障害 | | 高トリグリセリド血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経系障害 | | 頭痛、浮動性めまい | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神障害 | | 不眠症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 発疹、そう痒症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血管障害 | | 静脈炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>15. その他の注意 15.1 (新設)</p> <p>15.2 (略)</p> | <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p><u>SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験 (NIAID ACTT-1) では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比 (INR) 増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。</u></p> <p>15.2 (略)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| <p>16. 薬物動態</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.2 腎機能障害</p> <p>腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。</p> <p>16.6.3 肝機能障害</p> <p>肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。</p> | <p>16. 薬物動態</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.2 腎機能障害</p> <p>腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]</p> <p>16.6.3 肝機能障害</p> <p>肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。 [9.3.1 参照]</p> |
| <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 使用経験</p> <p>(1) NIAID ACTT-1 試験 (NCT04280705)</p> <p>18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に本剤 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。</p> <p>主要評価項目は、無作為化後 28 日目までにおける回復までの時間であった。<u>1,063 例が 1:1 の割合で本剤群又はプラセボ群に割り付けられ、606 例の回復例が得られた時点で実施された主要評価項目等に関する予備的解析の結果は、回復までの時間の中央値は、本剤投与群で 11 日、プラセボ群で 15 日であった (ハザード比: 1.31、95%信頼区間: 1.12~1.54、$p < 0.001$)。死亡割合は、本剤投与群で 8.0%、プラセボ群で 11.6%であった ($p=0.059$)。</u></p> | <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 <u>SARS-CoV-2 による感染症患者対象の国際共同Ⅲ相試験</u></p> <p>(1) NIAID ACTT-1 試験 (NCT04280705)</p> <p>18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 (<u>1,062 例、うち 15 例は国内試験実施施設において登録された</u>) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に本剤 100 mg を 1 日 1 回、又はプラセボを静脈内投与した³⁾。なお、退院した場合は<u>治験薬投与を中止することとされた。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が可能とされた。</u>主要評価項目は、無作為化後 28 日目までにおける回復 (<u>8 点順序尺度^{注1)} のスコア 1~3 に該当</u>) までの時間であった。<u>その結果、回復までの時間 (中央値) について、本剤投与群で 10 日、プラセボ群で 15 日であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた (ハザード比: 1.29、95%信頼区間: 1.12~1.49、$p < 0.001$、層別ログランク検定)。</u></p> |

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。
(表略)

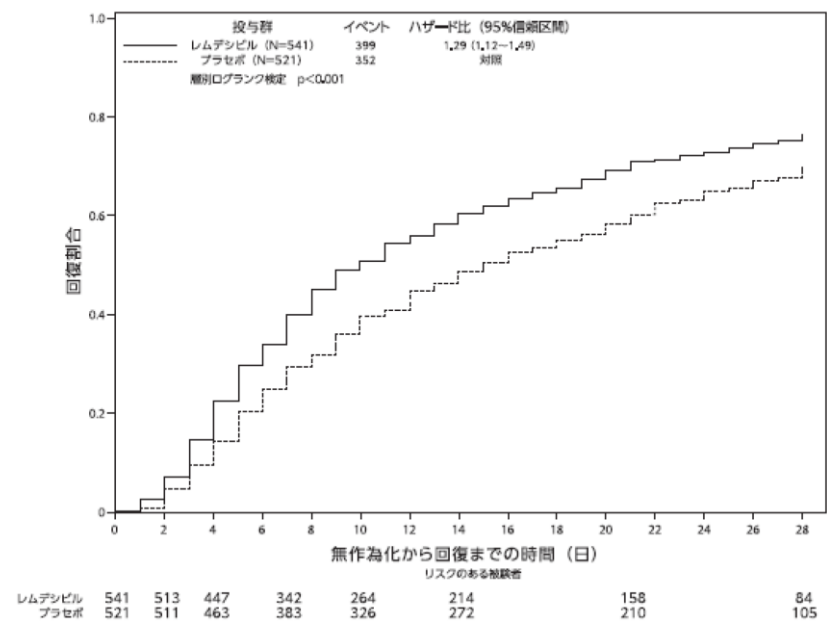


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。
(表略)

副作用^{注2)}が認められた被験者の割合は、本剤投与群で 8% (41/532 例) であり、主な副作用はプロトンポンプ阻害薬時間延長 2% (9/532 例) であった。

注1) 8点順序尺度 [スコア1: 退院かつ活動に制限なし、スコア2: 退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3: 入院

| | |
|--|--|
| <p>(2) GS-US-540-5773 試験 (NCT04292899)</p> <p>12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 18 歳以上の SARS-CoV-2 による重症感染症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与、10 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要臨床評価項目は、無作為化後 14 日目に順序尺度^{注1)}で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5 日間投与群に対する 10 日間投与群のオッズ比は 0.76 [95% 信頼区間 0.51, 1.13] であった。</p> <p>また、5 日間投与群及び 10 日間投与群でそれぞれ、50%の患者が退院するまでの時間は 10 日及び 11 日、14 日目において、臨床状態の 2 段階以上の改善^{注2)}が認められた患者の割合は 65% (129/200 例) 及び 54% (107/197 例)、回復^{注3)}が認められた患者の割合は 70% (140/200</p> | <p>しており酸素吸入を要しない—治療の継続が不要、スコア 4：入院、酸素吸入を要しない—治療の継続が必要 (COVID-19 関連又はそれ以外)、スコア 5：入院かつ、酸素吸入を要する、スコア 6：入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア 7：入院かつ ECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア 8：死亡]</p> <p>注 2) 本試験では、Grade 3 以上の有害事象が収集され、治験薬との因果関係が評価された。加えて、過敏症反応については Grade 2 の治験薬との因果関係が否定できない事象も収集された。</p> <p>(2) GS-US-540-5773 試験 (NCT04292899)</p> <p>12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 18 歳以上の重症の SARS-CoV-2 による感染症患者 (397 例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与、10 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した⁴⁾。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後 13 日目に 7 点順序尺度^{注3)}で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5 日間投与群に対する 10 日間投与群の比例オッズ比は 0.75 [95%信頼区間 0.51, 1.12] であった。</p> |
|--|--|

例) 及び 59% (116/197 例)、死亡の割合は 8% (16/200 例) 及び 11% (21/197 例) であった。

注 1) 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

注 2) 順序尺度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された。

注 3) 酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義された。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

(表略)

有害事象^{注)}が認められた被験者の割合は、5 日間投与群及び 10 日間投与群でそれぞれ 71%及び 74%、重篤な有害事象が認められた被験者の割合は 21%及び 35%、Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者の割合は 31%及び 43%であった。有害事象のため中止に至った例数は、5 日間投与群で 9 例 (5%) 及び 10 日間投与群で 20 例 (10%) であった。28 日目までの全死亡率は、5 日間投与群で 10%、10 日間投与群で 13%であった。

(3) SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした人道的見地から行われた本剤の投与経験

表 1 無作為化後 13 日目における臨床状態 (7 点順序尺度)

| スコア | 5 日間投与群 (200 例) | 10 日間投与群 (197 例) |
|------------------------|----------------------|---------------------|
| 1 | 16 (8.0) | 21 (10.7) |
| 2 | 17 (8.5) | 33 (16.8) |
| 3 | 8 (4.0) | 10 (5.1) |
| 4 | 19 (9.5) | 15 (7.6) |
| 5 | 12 (6.0) | 12 (6.1) |
| 6 | 8 (4.0) | 3 (1.5) |
| 7 | 120 (60.0) | 103 (52.3) |
| 比例オッズ比 [95%信頼区間] a) | 0.75 [0.51, 1.12] | |

例数 (%)

a) 投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

(表略)

副作用が認められた被験者の割合は、5 日間投与群及び 10 日間投与群でそれぞれ 17% (33/200 例) 及び 20% (40/197 例) であった。主な副作用は、ALT 増加 (5 日間投与群で 2% (4/200 例)、10 日間投与群で 7% (14/197 例))、AST 増加 (5 日間投与群で 3% (5/200 例)、10 日間投与群で 6% (11/197 例)) 及び悪心 (5 日間投与群で 5% (9/200 例)、10 日間投与群で 3% (5/197 例)) であった。

(3) GS-US-540-5774 試験 (NCT04292730)

(略)

12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 18 歳以上の中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者 (584 例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2~5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与、10 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2~10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与し、標準療法群と比較した^{6), 7)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後 10 日目に 7 点順序尺度^{注 3)} で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療法群に対する各本剤投与群の比例オッズ比 [95%信頼区間] は、5 日間投与群で 1.65 [1.09, 2.48, p=0.017]、10 日間投与群では 1.31 [0.88, 1.95, p=0.18] であった。

表 2 無作為化後 10 日目に於ける臨床状態 (7 点順序尺度)

| スコア | 5 日間投与群 (191 例) | 10 日間投与群 (193 例) | SOC 群 (200 例) |
|------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| 1 | 0 | 2 (1.0) | 4 (2.0) |
| 2 | 0 | 1 (0.5) | 4 (2.0) |
| 3 | 5 (2.6) | 0 | 7 (3.5) |
| 4 | 7 (3.7) | 12 (6.2) | 11 (5.5) |
| 5 | 38 (19.9) | 44 (22.8) | 46 (23.0) |
| 6 | 7 (3.7) | 9 (4.7) | 8 (4.0) |
| 7 | 134 (70.2) | 125 (64.8) | 120 (60.0) |
| SOC 群に対する比例オッズ比 [95%信頼区間] a) | 1.65 [1.092, 2.483] | 1.31 [0.880, 1.952] | — |
| p 値 b) | 0.0174 | 0.1826 | |

例数 (%)、— : 該当なし

a) 投与群を共変量とした比例オッズモデル

b) 試験全体の有意水準を両側 5%、仮説検定の多重性を調整する方法として Bonferroni の方法を用いて各比較における有意水準を両側 2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

| | |
|------------|--|
| 選 択 基 準 | 1. 無作為化前 4 日以内に実施した PCR 検査において SARS-CoV-2 感染が確認されている 2. 入院中であり、COVID-19 に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が 94%超 (室内気) 4. 画像上、肺浸潤影が認められる |
| 除 外 基 準 | 1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍超 3. クレアチニン・クリアランスが 50mL/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) 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中 |

副作用が認められた被験者の割合は、5 日間投与群及び 10 日間投与群でそれぞれ 19% (36/191 例) 及び 13% (25/193 例) であった。主な副作用は、悪心 (5 日間投与群で 7% (13/191 例)、10 日間投与群 4% (7/193 例)) であった。

注 3) 7 点順序尺度 [スコア 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、酸素吸入及び継続的な治療は要しない (ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)、7: 退院]

| | |
|--|--|
| <p>17.1.2 健康成人対象の臨床試験 (略)</p> <p>17.1.3 エボラウイルス感染症患者対象の臨床試験 <u>(1) 海外第Ⅱ相試験 (PALM 試験)</u> <u>外国人のエボラウイルス感染症患者を対象に、本薬を反復投与した臨床試験において、本薬投与時に有害事象^{注)}として、低血圧が認められた。</u></p> | <p>17.1.2 健康成人対象の臨床試験 (略)</p> <p>(削除)</p> |
| <p>23. 主要文献 1) ~2) (略)</p> | <p>23. 主要文献 1) ~2) (略) <u>3) 社内資料 (NIAID ACTT-1 試験)</u> <u>4) 社内資料 (GS-US-540-5773 試験)</u> <u>5) Jason D. Goldman et al. N Engl J Med. 2020 May 27;NEJMoa2015301</u> <u>6) 社内資料 (GS-US-540-5774 試験)</u> <u>7) Christoph D. Spinner et al. JAMA 2020 Sep 15;324 (11) :1048-1057</u></p> |