

令和2年12月25日  
 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## 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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>8. 「その他の注意」の項について、臨床使用に基づく情報</li> </ol>	

	<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        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        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、<math>p &lt; 0.001</math>)。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 (<math>p=0.059</math>)。</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<sup>3)</sup>。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<sup>注1)</sup> 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、<math>p &lt; 0.001</math>、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)

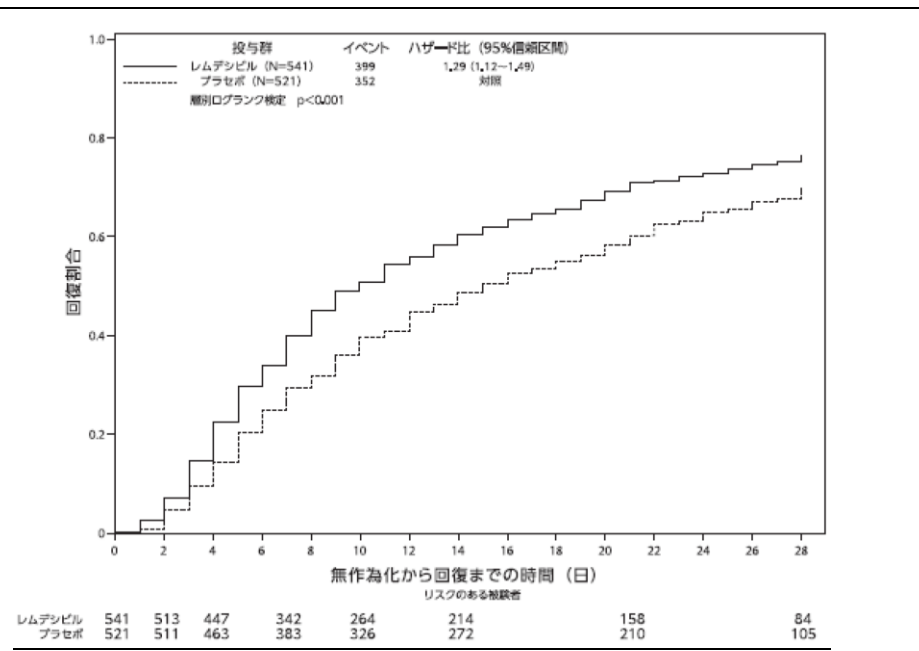


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

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<sup>注2)</sup>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<sup>注1)</sup>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<sup>注2)</sup>が認められた患者の割合は 65% (129/200 例) 及び 54% (107/197 例)、回復<sup>注3)</sup>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<sup>4)</sup>。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<sup>注3)</sup>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<sup>注)</sup>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] <sup>a)</sup>	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<sup>6), 7)</sup>。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<sup>注 3)</sup> 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	<u>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</u> <u>2. 入院中であり、COVID-19 に対する治療を要する</u> <u>3. スクリーニング時に、SpO<sub>2</sub> が 94% 超（室内気）</u> <u>4. 画像上、肺浸潤影が認められる</u>
除 外 基 準	<u>1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する</u> <u>2. ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍超</u> <u>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）</u> <u>4. 妊娠検査陽性</u> <u>5. 授乳中</u>

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<sup>注)</sup>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>

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<sup>(注)</sup>

# 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 <sup>(注1)</sup> (1バイアル中)	100mg/20mL	100mg
添加物 <sup>(注2)</sup>	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 <sup>(注1)</sup>
浸透圧比 <sup>(注2)</sup>	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/1.73m<sup>2</sup>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<sup>(a)</sup>、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 <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (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<sub>0-24h</sub>、5日目: AUC<sub>tau</sub>

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<sup>14</sup>C標識レムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき<sup>(a)</sup>、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<sup>3)</sup>。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<sup>(注1)</sup>)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)。

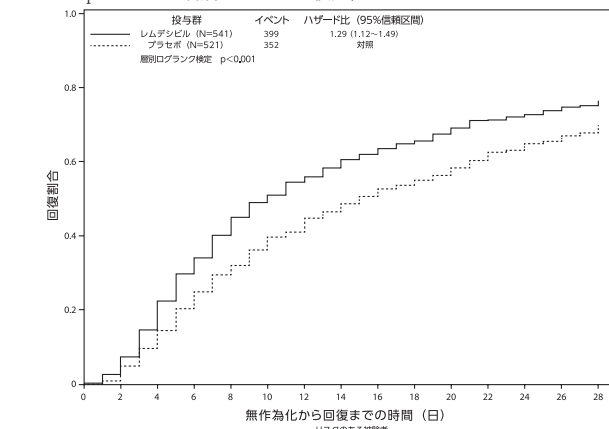


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

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"> <li>SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中</li> <li>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"> <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つが認められる患者 <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>が94%(室内気)以下</li> <li>酸素吸入を要する</li> <li>人工呼吸器管理</li> </ul> </li> </ol>
除外基準	<ol 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)</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> </ol>

副作用<sup>(注2)</sup>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<sup>4)、5)</sup>。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<sup>(注3)</sup>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 <sub>2</sub> 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<sup>6), 7)</sup>。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<sup>8)</sup> 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 <sup>b)</sup>	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 <sub>2</sub> 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<sup>9)</sup> 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<sup>14</sup>C標識体を単回静脈内投与した臨床試験において、本薬投与時に有害事象<sup>9)</sup> 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<sup>9)</sup> 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ヌ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 $\alpha$ 、 $\beta$ 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 $\gamma$ 及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用 (IC<sub>50</sub>値) はいずれも>200 $\mu$ M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 (EC<sub>50</sub>) は9.9nMであった。Vero細胞でのEC<sub>50</sub>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

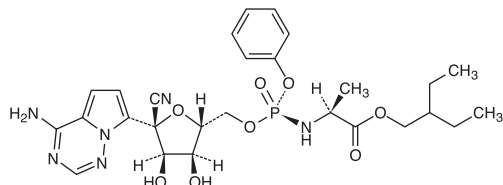
一般的名称：レムデシビル (Remdesivir)

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：C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>P

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