

2023年2月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号

87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ウイルス剤

レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品^注

ベクルリー®点滴静注用100mg

VEKLURY® for Intravenous Injection

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 レムデシビル100mg 含有
一般名	和名：レムデシビル 洋名：Remdesivir
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年5月7日 薬価基準収載年月日：2021年8月12日 販売開始年月日：2020年5月11日 ^{注1)} 2021年10月18日 ^{注2)} 注1) 日本国政府の指示に基づき、医療機関に供給を開始した年月日 注2) 一般流通による供給を開始した年月日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：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） 医療関係者向けホームページ： https://www.g-station-plus.com/ta/covid19/veklury

本IFは2023年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の「医薬品情報検索ページ」

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備す

るとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解液の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9

4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	44
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	44
2. 薬理作用	44
VII. 薬物動態に関する項目	48
1. 血中濃度の推移	48
2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 母集団（ポピュレーション）解析	50
4. 吸収	50
5. 分布	50
6. 代謝	52
7. 排泄	54
8. トランスポーターに関する情報	54
9. 透析等による除去率	55
10. 特定の背景を有する患者	55
11. その他	56
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	57
1. 警告内容とその理由	57
2. 禁忌内容とその理由	57
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	57
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	57
5. 重要な基本的注意とその理由	57
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	58
7. 相互作用	59
8. 副作用	60
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
10. 過量投与	63
11. 適用上の注意	64
12. その他の注意	65
IX. 非臨床試験に関する項目	66
1. 薬理試験	66
2. 毒性試験	66
X. 管理的事項に関する項目	69
1. 規制区分	69
2. 有効期間	69
3. 包装状態での貯法	69

4. 取扱い上の注意	69
5. 患者向け資材	69
6. 同一成分・同効薬	69
7. 国際誕生年月日	69
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	69
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
11. 再審査期間	69
12. 投薬期間制限に関する情報	70
13. 各種コード	70
14. 保険給付上の注意	70
XI. 文献	71
1. 引用文献	71
2. その他の参考文献	72
XII. 参考資料	73
1. 主な外国での発売状況	73
2. 海外における臨床支援情報	77
XIII. 備考	81
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	81
2. その他の関連資料	81

略 語 表

略語	英語	日本語
ALT	alanine 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
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Calu-3	-	継代培養ヒト肺上皮細胞株
CatA	CathepsinA	カテプシン A
CC ₅₀	50% cytotoxic concentration	50%細胞毒性濃度
CCHF	Crimean-Congo Haemorrhagic Fever	クリミア・コンゴ出血熱
CES1	Carboxylesterase1	カルボキシルエステラーゼ 1
CYP	Cytochrome P450	シトクローム P450
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FiO ₂	fraction of inspiratory oxygen	吸入酸素濃度
HAE	human airway epithelial	ヒト気道上皮
HINT1	Histidine triad nucleotide binding protein 1	ヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質 1
Huh	-	高分化型ヒト肝癌由来細胞株
IC ₅₀	inhibitory concentration that produces at 50% of maximal response	50%阻害濃度
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IQR	Interquartile Range	四分位範囲
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MRP4	Multidrug resistance-associated protein 4	多剤耐性関連タンパク質 4
NTCP	Na ⁺ /taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウムタウロコール酸共輸送体
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	肝取り込みトランスポーター
PaO ₂	partial pressure of oxygen in arterial blood	動脈血酸素分圧
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態学
pKa	-	酸解離定数
%RH	relative humidity	相対湿度
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SBECD	Sodium sulfobutyl ether β-cyclodextrin	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
SpO ₂	saturation of percutaneous oxygen	酸素飽和度

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1,2)}

ベクルリー（一般名：レムデシビル）は米国ギリアド・サイエンシズ社が開発した、ウイルスの RNA 合成を阻害する直接作用型抗ウイルス薬である。コロナウイルスを含む一本鎖 RNA ウイルスに対し、細胞培養系及び動物モデルにおいて抗ウイルス活性を示すことが明らかになっており、2015 年からエボラウイルス感染症の治療薬として開発が進められてきたが、これまでいずれの国でも承認されたことはなかった。

2019 年 12 月に中華人民共和国湖北省武漢市で確認された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、発熱、咳、呼吸困難などを主な症状とする呼吸器疾患である。重症例では重篤な肺炎や多臓器不全を引き起こし、死に至る可能性がある。2020 年 1 月 30 日に世界保健機関 (WHO) は、COVID-19 の流行を「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC)」であると発表し、同年 3 月 13 日には「パンデミック (世界的な大流行)」であると宣言した。2020 年 5 月 4 日時点で確認された世界中の感染者数は約 350 万人、死者は約 25 万人であったが、その後感染はさらに拡大し 2023 年 1 月 27 日時点では感染者数は約 6 億 6000 万人、死者は約 680 万人に上り (COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, 2023 年 1 月 27 日閲覧)、市民生活に大きな混乱を引き起こし、世界経済に重大な損失を与えている。

米国ギリアド・サイエンシズ社は中東呼吸器症候群 (MERS) 及び重症急性呼吸器症候群 (SARS) を引き起こす一本鎖 RNA コロナウイルスである MERS-CoV、SARS-CoV に対し、*in vitro* 及び *in vivo* での抗ウイルス活性が認められていたレムデシビルを候補薬として、COVID-19 治療薬の開発に着手した。COVID-19 を引き起こす SARS-CoV-2 に対するレムデシビルの抗ウイルス活性が *in vitro* で確認されたことにより、2020 年 2 月から臨床試験を開始した。米国国立アレルギー感染症研究所 (NIAID) 及び米国ギリアド・サイエンシズ社が実施した臨床試験、人道的見地から行われた投与経験の結果を受け、米国食品医薬品局 (FDA) に対し、連邦食品医薬品化粧品法 (FD&C 法) に基づく緊急使用許可 (EUA) を申請し、同年 5 月 1 日に FDA から「SARS-CoV-2 によって引き起こされる新興感染症である COVID-19 治療に対する緊急使用許可」を取得した。

わが国でも「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」(薬機法) に基づく特例承認制度により、2020 年 5 月 7 日に「SARS-CoV-2 による感染症」を効能又は効果として特例承認に至った。

2021 年 1 月には、その後実施された臨床試験成績の結果を踏まえて「効果又は効果に関連する注意」が見直され、重症の患者だけでなく中等症の SARS-CoV-2 による肺炎患者にも投与の機会が広がった。

2022 年 3 月には、その後実施された臨床試験成績の結果を踏まえて「効果又は効果に関連する注意」が見直され、酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者にも投与の機会が広がった。

2023 年 2 月、28 日齢以上かつ体重 3.0kg 以上の小児患者を対象とした試験において、小児への安全性、忍容性の検討が行われた。小児における薬物動態が検討され、28 日齢以上かつ体重 3.0kg 以上の忍容性のデータが追加された。

2. 製品の治療学的特性

- 1 ベクルリーは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の原因ウイルスである SARS-CoV-2 に対し、ウイルスの複製を直接阻害する抗ウイルス薬である。

（「VI-2-（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- 2 ベクルリーは、COVID-19 患者（軽症/中等症/重症/重篤）において、有効性が示された唯一の抗ウイルス薬である。

- 1) 軽症で疾患の進行リスクが高い患者（症状発現から 7 日以内かつ陽性が判明して 4 日以内）において、ベクルリー 3 日間投与はプラセボと比較して入院または全死亡のリスクを 87% 低下*1 させた。

[PINETREE 試験]

- 2) 中等症患者において、ベクルリーの 5 日間投与は標準療法と比較して臨床症状を 65% 改善*2 した。

[国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-540-5774 試験）]

- 3) 中等症、重症患者において、回復までの時間を 5 日間短縮し、死亡率はベクルリー群で 11.4%、プラセボ群で 15.2% であった。[国際共同第Ⅲ相試験（NIAID ACTT-1 試験）]

i プラセボと比較して臨床症状を 50% 改善*3 した。

ii 低流量酸素療法が必要な患者の回復率比はプラセボ群と比較して 1.45（95%CI:1.18-1.79）と増加し、死亡率はベクルリー群で 4.0%、プラセボ群で 12.7% であった。

iii 重症/重篤な患者の回復までの時間はベクルリー群で 11 日、プラセボ群で 18 日であった。

iv 新たに侵襲的人工呼吸器および ECMO が必要となった患者はベクルリー群で 13%、プラセボ群で 23% であった。

*1: 28 日目までの COVID-19 関連の入院または全死亡の割合を比較 [HR: 0.13, 95%CI: 0.03-0.59, p=0.008 (Cox モデル)]

*2: 無作為化後 10 日目における 7 点順序尺度で評価した臨床状態の分布を比較 [オッズ比 (95%CI): 1.65 (1.09-2.48), p=0.02 (比例オッズモデル)]

*3: 無作為化後 14 日目における 8 点順序尺度で評価した臨床状態の分布を比較 [オッズ比 (95%CI): 1.50 (1.2-1.9), p<0.001 (比例オッズモデル)]

（「V-5-（4）-1）有効性検証試験」の項参照）

3 安全性

重大な副作用として肝機能障害、過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）があらわれることがある。主な副作用として悪心、ALT 増加、AST 増加（発現頻度 1%以上 4%未満）が報告されている。電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は白色～微黄白色～黄色の塊の凍結乾燥製剤である。

（「IV-1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等一覧

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	あり	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資材	なし	
最適使用推進ガイドライン	なし	
保険適用上の留意事項通知	なし	

(2023年1月31日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む） 	<ul style="list-style-type: none"> 腎毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 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）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 該当なし

（2023年1月31日時点）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の「医薬品情報検索ページ」にてご確認ください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベクルリー®点滴静注用 100mg

(2) 洋名

VEKLURY® for Intravenous Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レムデシビル

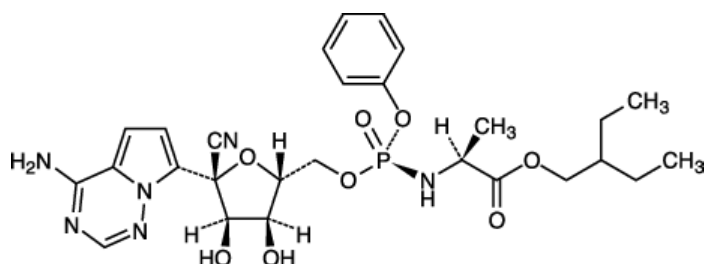
(2) 洋名 (命名法)

Remdesivir

(3) ステム (stem)

抗ウイルス薬: -vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{27}H_{35}N_6O_8P$

分子量: 602.58

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Gilead Product No. : GS-5734

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：白色～微黄白色又は黄色の固体

(2) 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。

(3) 吸湿性

相対湿度 90%、25℃において、重量増加は約 0.1%であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：138℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.3

(6) 分配係数

分配係数：log P=3.2

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	48 ヶ月※	二重ポリエチレン袋／高密度ポリエチレンドラム	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	二重ポリエチレン袋／高密度ポリエチレンドラム	規格内
苛酷試験	温度			
		-20℃	1 ヶ月	二重ポリエチレン袋／高密度ポリエチレンドラム
		60℃/なりゆき湿度	1 週	規格内
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー200W・hr/m ² 以上		蓋付きシャーレ無包装（曝光）/二重アルミニウム包装（遮光）	規格内

試験項目：性状、水分、含量、類縁物質

※継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフ

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ベクルリー®点滴静注用 100mg : 凍結乾燥製剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベクルリー®点滴静注用 100mg
性状・剤形	白色～微黄白色～黄色の塊
pH	3.0～4.0 ^{注1)}
浸透圧比 ^{注2)}	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

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	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
添加剤 ^{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 3146mg、pH 調節剤

注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量は 105mg である。

注2) 実充填量を示す。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は、製剤中ではほとんど増加しない。製剤特有の分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		30°C/75%RH	36 ヶ月*	無色ガラスバイアル	規格内
加速試験		40°C/75%RH	6 ヶ月	無色ガラスバイアル	規格内
苛酷試験	温度	-20°C	1 ヶ月	無色ガラスバイアル	規格内
		60°C/なりゆき湿度	1 ヶ月		規格内
光安定性試験		総照度 120 万 lx・hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上		無色ガラスバイアル (曝光) /アルミニウム包装 (遮光)	規格内

試験項目：性状、再溶解性、pH、水分、含量、類縁物質、不溶性微粒子、無菌（長期保存試験：開始時及び12 ヶ月毎、加速試験：開始時及び6 ヶ月）、エンドトキシン（長期保存試験：開始時及び特定のロットにつき12 ヶ月毎、加速試験：開始時及び6 ヶ月）

※継続中

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ベクルリー®点滴静注用 100mg：1 バイアル

(3) 予備容量

ベクルリー®点滴静注用 100mg：5mg

(4) 容器の材質

バイアル：透明ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

(設定理由)

レムデシビル（本剤）の効能・効果は、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 3 試験（CO-US-540-5776 [NIAID ACTT-1] 試験、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験）の成績に基づき設定した。

（「V-5-（4）-1）有効性検証試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

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、以下の患者を対象に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1、17.1.2 参照]

- ・ 酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。
- ・ SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者。

(解説)

CO-US-540-5776 (NIAID ACTT-1) 試験、GS-US-540-5773試験及びGS-US-540-5774試験の成績から、本剤は、最長10日間の投与による臨床転帰の有意な改善、統計学的及び臨床的に有意な回復までの期間の短縮、臨床状態の改善、及び死亡率の改善傾向と関連することが示唆され、これらの臨床試験における対象集団を踏まえて設定した。

GS-US-540-9012試験成績において、有効性の主要評価項目である本剤3日間投与群では無作為化後28日目までのCOVID-19に関連する入院又は死因を問わない死亡の発現はプラセボ群と比較して87%減少した。また、本剤3日間投与による新たな安全性シグナルは認められなかった。本試験成績に基づき、本剤の治療対象をSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する患者に拡大した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

CO-US-540-5776 (NIAID ACTT-1) 試験、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験の成績から、SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性が示唆され、安全性及び忍容性は良好であったことに基づき設定した。また、小児の用法・用量は PK/PD 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き設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。[8.2、14.1 参照]

7.2 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。
ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、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。

(解説)

7.1

臨床試験での本剤の用法及び用量並びに本剤の製剤特性を考慮し、設定した。

7.2

GS-US-540-9012試験成績に基づき、SARS-CoV-2による肺炎を有さない患者に対する本剤の3日間投与を設定した。

CO-US-540-5776 (NIAID ACTT-1) 試験において、本剤の10日間投与時の有効性が認められ、GS-US-540-5773試験及びGS-US-540-5774試験で5日間投与時の有効性が示唆されていること、また、GS-US-540-5773試験において、侵襲的人工呼吸器管理又はECMOが導入されていた患者の無作為化後13日目における死亡率が、5日間投与群では40.0%、10日間投与群では17.1%であったことより、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者に対する投与日数を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認時評価資料と参考資料とした臨床試験を表に示す。

評価資料

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
第III相	CO-US-540-5776 ^{3,4)} (NIAID ACTT-1) (国際共同)	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照	SARS-CoV-2による感染症患者：1,062例(日本人15例)	本剤10日間投与+標準療法 vs. プラセボ10日間投与+標準療法 有効性、安全性、忍容性
	GS-US-540-5773 ^{5,6)} (国際共同)	無作為化、多施設共同、非盲検	SARS-CoV-2による重症感染症患者：397例(日本人被験者組み入れなし)	本剤5日間投与+標準療法 vs. 本剤10日間投与+標準療法 有効性、安全性、忍容性
	GS-US-540-5774 ^{7,8)} (国際共同)	無作為化、多施設共同、非盲検	SARS-CoV-2による中等症感染症患者：584例(日本人被験者組み入れなし)	本剤5日間投与+標準療法 vs. 本剤10日間投与+標準療法 vs. 標準療法のみ 有効性、安全性、忍容性
	GS-US-540-9012 ⁹⁾ (海外)	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照	SARS-CoV-2による感染症患者562例(日本人被験者組み入れなし)	本剤3日間投与+標準療法 vs. プラセボ3日間投与+標準療法 有効性、安全性

※：治験薬の投与を1回以上受けた症例数

参考資料

	試験名	試験デザイン	対象*	概要
第Ⅰ相	GS-US-399-4231 ¹⁰⁾ (海外)	非盲検、単回投与	外国人健康男性成人 : 8 例	本剤 ¹⁴ C 標識体又は非標識体 150mg を単回静脈内投与 薬物動態、代謝、排泄
	GS-US-399-1812 ¹¹⁾ (海外)	単盲検、単回投与、 プラセボ対照	外国人健康成人 : 96 例	本剤の水性注射液から調製した点滴静注液で 3~225mg 又はプラセボを単回静脈内投与 本剤の凍結乾燥製剤から調製した点滴静注液で 75mg、150mg 又はプラセボを単回静脈内投与 安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-399-1954 ¹²⁾ (海外)	単盲検、反復投与、 プラセボ対照	外国人健康成人 : 24 例	本剤 150mg を 1 日 1 回、7 日間又は 14 日間反復静脈内投与、又はプラセボを静脈内投与 安全性、忍容性、薬物動態
	GS-US-399-5505 ¹³⁾ (海外)	単盲検、反復投与、 プラセボ対照	外国人健康成人 : 36 例	初日は本剤 200mg、2 日目以降は 100mg を 5 日目、10 日目、14 日目（14 日目までは登録なし）まで 1 日 1 回、静脈内投与又はプラセボを静脈内投与 安全性、忍容性、薬物動態

※：治験薬を投与した症例数

なお、表に示す他に以下の試験がある。

- ・ SARS-CoV-2 による重症感染症患者を対象に、本剤 10 日間投与群 155 例とプラセボ 10 日間投与群 78 例の有効性と安全性を検討した中国・武漢の第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (CO-US-540-5758)
- ・ 28 日齢以上 18 歳未満の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、本剤 10 日間投与の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を検討した海外の第Ⅱ/Ⅲ相、単群、非盲検試験 (GS-US-540-5823 試験)

注) 国内承認用法・用量は、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 回点滴静注であり、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 回点滴静注である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①健康成人(外国人)を対象とした単回投与試験 (GS-US-399-1812) ¹¹⁾

外国人健康成人各 8 例に本剤を 3~225mg の用量範囲で単回静脈内投与^{注)}した。3~225mg の用量範囲での単回静脈内投与の忍容性は良好であった。試験期間中に Grade3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、治験薬又は試験の中止に至った有害事象、死亡は報告されなかった。2 例以上に発現した有害事象は、便秘の 3 例のみであった。試験期間中に ALT 又は AST の Grade 上昇はみられなかった。

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。

②健康成人（外国人）を対象とした単回投与試験（GS-US-399-4231）¹⁰⁾

外国人健康男性成人 8 例に、本剤の ¹⁴C 標識体又は非標識体を 150mg 単回静脈内投与^{注)}した。150mg の投与量で、臨床的に意義のある安全性の所見は認められず、概ね安全で忍容性も良好であった。試験期間中に Grade3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、死亡は認められなかった。スクリーニング時にアミラーゼの臨床検査値異常が Grade2 であった 1 例が、試験期間中に Grade3 となった。

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。

③健康成人（外国人）を対象とした反復投与試験（GS-US-399-1954）¹²⁾

外国人健康成人各 8 例に、本剤 150mg を 1 日 1 回、7 日目まで又は 14 日目まで反復静脈内投与^{注)}した。150mg を 1 日 1 回、7 日目まで又は 14 日までの反復静脈内投与の忍容性は概ね良好であった。試験期間中に Grade3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、死亡は認められなかった。治療薬と関連のある悪心により 1 例が試験を中止した。数例に軽度で可逆性のプロトロンビン時間延長を伴う Grade1 又は 2 の ALT 又は AST 上昇が認められたが、肝機能への影響を示す他のエビデンスはなかった。

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。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [CO-US-540-5776 : NIAID ACTT-1 (NCT04280705)] (承認時評価資料)^{3,4)}

目的	SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、本剤 10 日間投与の有効性と安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 1,062 例 (うち日本人 15 例)
主な選択基準	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)

(続き)

	<ul style="list-style-type: none"> SpO₂が94%（室内気）以下 酸素吸入を要する 人工呼吸器管理
主な除外基準	<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
試験方法	患者を、本剤を初日に 200mg、2 日目以降は 100mg を 1 日 1 回、10 日目まで静脈内投与する群とプラセボを 1 日 1 回、10 日目まで静脈内投与する群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。なお、すべての患者は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	無作為化後 28 日目までにおける回復（8 点順序尺度のスコア 1~3 に該当）までの時間
副次評価項目	無作為化後 2、4、7、10、14、21、28 日目における臨床状態、8 点順序尺度における 1 段階又は 2 段階の改善までの時間、無作為化後 0 日目から 2、4、7、10、14、21、28 日目までの臨床状態の変化、退院又は National Early Warning Score における 2 点以下のいずれかを達成するまでの時間、酸素吸入、非侵襲的換気又は高流量酸素、侵襲的人工呼吸器又は ECMO による管理を要する時間、新たに酸素吸入、非侵襲的換気又は高流量酸素、侵襲的人工呼吸器又は ECMO による管理を要するに至った患者割合とその場合の継続時間、無作為化後 28 日目までの入院日数、無作為化後 14 日、28 日間の死亡率、有害事象の発現状況 など
解析計画	回復は、患者が 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）の 1、2、3 のいずれかを満たすことと定義した。 主要評価項目である回復までの時間は Kaplan-Meier 法で層別化した log-rank 検定で評価し、回復率比を層別化 Cox モデルで算出した。主要評価項目及び臨床状態についてベースライン時の属性（性別、年齢など）、重症度、症状の持続期間によるサブグループ解析を行った。

【患者背景】

患者背景

特性	本剤群 (N=541)	プラセボ群 (N=521)
年齢—歳	58.6±14.6	59.2±15.4
男性—例数 (%)	352 (65.1)	332 (63.7)
人種又は民族集団—例数 (%) †		
アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	4 (0.7)	3 (0.6)
アジア系	79 (14.6)	56 (10.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	109 (20.1)	117 (22.5)
白人	279 (51.6)	287 (55.1)

(続き)

ヒスパニック又はラテン系一例数 (%)	134 (24.8)	116 (22.3)
症状の発現から無作為化までの時間の中央値 (IQR) - 日数 [†]	9 (6-12)	9 (7-13)
合併症の数-一例数/合計例数 (%) [‡]		
なし	97/531 (18.3)	97/517 (18.8)
1	138/531 (26.0)	137/517 (26.5)
2以上	296/531 (55.7)	283/517 (54.7)
合併症一例数/合計例数 (%)		
2型糖尿病	164/532 (30.8)	158/519 (30.4)
高血圧	269/532 (50.6)	264/519 (50.9)
肥満	242/531 (45.6)	234/518 (45.2)
8点順序尺度スコア一例数 (%)		
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)	75 (13.9)	63 (12.1)
5. 入院かつ、酸素吸入を要する	232 (42.9)	203 (39.0)
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	95 (17.6)	98 (18.8)
7. 入院かつ ECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理	131 (24.2)	154 (29.6)
ベースラインスコアなし	8 (1.5)	3 (0.6)

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

†: 人種及び民族集団は患者からの報告に基づく。

‡: 症状発現について3例のデータがなかった。合併症について11例のデータがなく3例のデータが不完全だった。

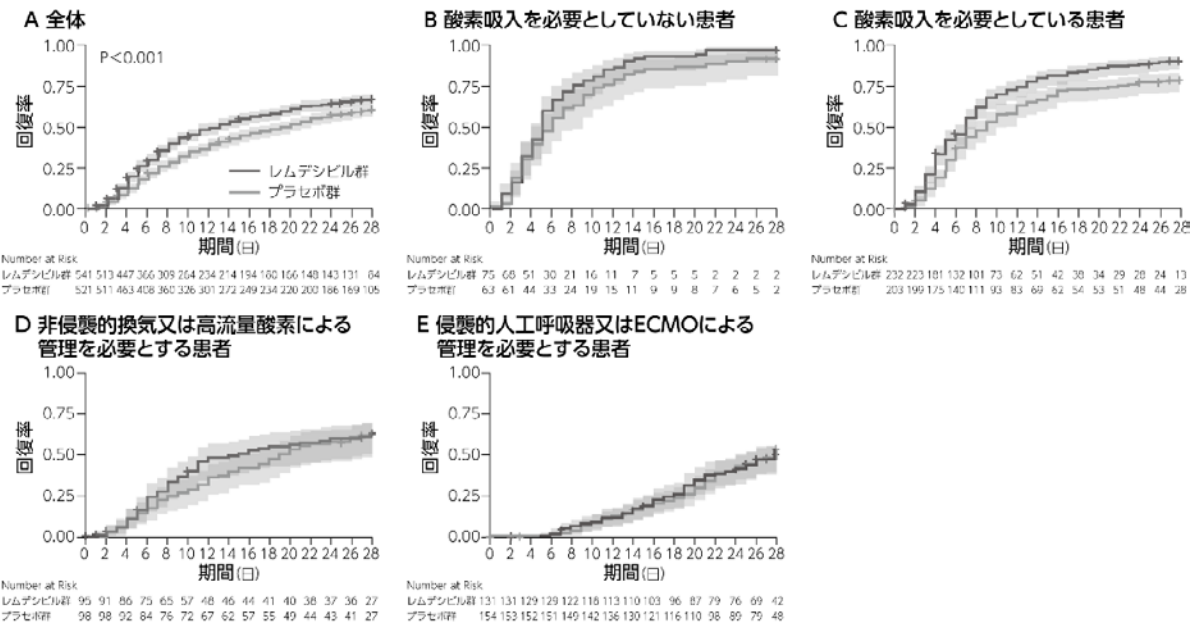
Copyright©2020 Massachusetts Medical Society.

All rights reserved. Translated with permission.

【有効性】

無作為化後28日目までにおける回復までの時間 (主要評価項目)

無作為化後28日目までにおける回復までの時間中央値は本剤群が10日 (95%CI: 9~11日)、プラセボ群が15日 (95%CI: 13~18日) であり、有意差が認められた (ハザード比: 1.29、95%CI: 1.12-1.49、 $P < 0.001$ 、層別 log-rank 検定)。



全体 (A) 及びベースライン時の8点順序尺度スコア4 (B)、5 (C)、6 (D)、7 (E) の患者のKaplan-Meier法による累積回復率を示す。P値は層別 log-rank 検定による。

Copyright©2020 Massachusetts Medical Society.

All rights reserved. Translated with permission.

死亡率 (副次評価項目)

無作為化後14日間の死亡率は本剤群が6.7%、プラセボ群が11.9%、無作為化後28日目の死亡率は本剤群が11.4%、プラセボ群が15.2%であった (ハザード比: 0.73、95%CI: 0.52-1.03、層別 log-rank

検定)。死亡率は、ベースラインの重症度に応じて大幅に異なり、ベースラインがスコア 5 の患者群で数値的に最も大きい差が見られた (ハザード比 : 0.30、95%CI : 0.14-0.64、層別 log-rank 検定)。

	全体		ベースライン時の 8 点順序尺度スコア							
			4		5		6		7	
	本剤群 (N=541)	プラセボ群 (N=521)	本剤群 (N=75)	プラセボ群 (N=63)	本剤群 (N=232)	プラセボ群 (N=203)	本剤群 (N=95)	プラセボ群 (N=98)	本剤群 (N=131)	プラセボ群 (N=154)
回復										
回復した症例数	399	352	73	58	206	156	57	61	63	77
回復までの期間の中央値 (95%CI) - 日数 (主要評価項目)	10 (9-11)	15 (13-18)	5 (4-6)	6 (4-7)	7 (6-8)	9 (7-10)	15 (10-27)	20 (14-26)	29 (24-NE)	28 (24-NE)
回復率比 (95%CI) †	1.29 (1.12-1.49 [P<0.001])		1.29 (0.91-1.83)		1.45 (1.18-1.79)		1.09 (0.76-1.57)		0.98 (0.70-1.36)	
14 日間における死亡 ‡										
ハザード比 (95%CI)	0.55 (0.36-0.83)		0.42 (0.04-4.67)		0.28 (0.12-0.66)		0.82 (0.40-1.69)		0.76 (0.39-1.50)	
無作為化後 14 日間の死亡者数	35	61	1	2	7	21	13	17	14	21
カプラン・マイヤー法による 推定死亡率 % (95%CI)	6.7 (4.8-9.2)	11.9 (9.4-15.0)	1.3 (0.2-9.1)	3.2 (0.8-12.1)	3.1 (1.5-6.4)	10.5 (7.0-15.7)	14.2 (8.5-23.2)	17.3 (11.2-26.4)	10.9 (6.6-17.6)	13.8 (9.2-20.4)
試験期間を通じての死亡 ‡										
ハザード比 (95%CI)	0.73 (0.52-1.03)		0.82 (0.17-4.07)		0.30 (0.14-0.64)		1.02 (0.54-1.91)		1.13 (0.67-1.89)	
無作為化後 28 日の死亡者数	59	77	3	3	9	25	19	20	28	29
カプラン・マイヤー法による 推定死亡率 % (95%CI)	11.4 (9.0-14.5)	15.2 (12.3-18.6)	4.1 (1.3-12.1)	4.8 (1.6-14.3)	4.0 (2.1-7.5)	12.7 (8.8-18.3)	21.2 (14.0-31.2)	20.4 (13.7-29.8)	21.9 (15.7-30.1)	19.3 (13.8-26.5)

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

† : 回復率比とハザード比は層別化 Cox モデル、P 値は層別化 log-rank 検定で算出した (実際の疾患重症度で層別化した全体モデル)。1 を超える回復率比は本剤群が優位であることを示す。ハザード比が 1 未満の場合本剤群が優位であることを示す。

‡ : 最初の 14 日間における死亡率には無作為化後 14 日間で生存していたすべての患者のデータが含まれ、14 日間で最大の追跡時間であることを想定して 15 日目で打ち切りとされている。試験期間を通じての死亡率は試験データの全体を使用し、無作為化後 28 日間で生存し追跡期間を完了した患者のデータは打ち切りとした。

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

【安全性】

有害事象 (副次評価項目)

有害事象は、本剤群で 305/532 例 (57%)、プラセボ群で 323/516 例 (63%) に認められた。

重篤でない有害事象は、本剤群では 276/532 例 (51.9%) に認められ、5%以上に発現したのは貧血の 42 例 (7.9%)、発熱の 38 例 (7.1%) であった。プラセボ群では 295/516 例 (57.2%) に認められ、5%以上に発現したのは貧血の 52 例 (10.1%)、発熱の 32 例 (6.2%)、リンパ球減少症の 30 例 (5.8%) であった。

重篤な有害事象は、本剤群では 131/532 例 (24.6%) に認められ、2%以上に発現したのは呼吸不全の 39 例 (7.3%) であった。プラセボ群では 163/516 例 (31.6%) に認められ、2%以上に発現したのは呼吸不全の 66 例 (12.8%)、敗血症性ショックの 15 例 (2.9%)、急性呼吸不全の 14 例 (2.7%)、急性腎障害の 12 例 (2.3%)、呼吸窮迫の 11 例 (2.1%) であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群で 52 例、プラセボ群で 70 例に認められた。

両群ともに治療と関連ありと判断された死亡は認められなかった。

副作用

副作用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時間延長 2% (9/532 例) であった。

5例以上で発現した重篤でない有害事象*

	本剤群 (N=532) 例数** (%)	プラセボ群 (N=516) 例数** (%)
すべての重篤でない有害事象	276 (51.9)	295 (57.2)
血液およびリンパ系障害		
貧血 ^a	42 (7.9)	52 (10.1)
リンパ球減少症 ^b	13 (2.4)	30 (5.8)
心臓障害		
心房細動	5 (0.9)	10 (1.9)
不整脈	4 (0.8)	1 (0.2)
上室性頻拍	3 (0.6)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	38 (7.1)	32 (6.2)
肝胆道系障害		
高ビリルビン血症	2 (0.4)	3 (0.6)
感染症および寄生虫症		
肺炎	12 (2.3)	6 (1.2)
菌血症	0 (-)	10 (1.9)
敗血症	4 (0.8)	4 (0.8)
細菌性肺炎	4 (0.8)	3 (0.6)
ブドウ球菌性肺炎	3 (0.6)	4 (0.8)
敗血症性ショック	3 (0.6)	3 (0.6)
臨床検査		
糸球体濾過率減少 ^c	55 (10.3)	74 (14.3)
ヘモグロビン減少 ^a	48 (9.0)	62 (12.0)
リンパ球数減少 ^b	44 (8.3)	54 (10.5)
血中クレアチニン増加 ^c	31 (5.8)	36 (7.0)
血糖値上昇 ^e	39 (7.3)	27 (5.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 ^d	18 (3.4)	33 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 ^d	12 (2.3)	24 (4.7)
プロトロンビン時間延長	26 (4.9)	8 (1.6)
血中ビリルビン増加	9 (1.7)	16 (3.1)
トランスアミナーゼ上昇 ^d	7 (1.3)	11 (2.1)
血中アルブミン減少	7 (1.3)	4 (0.8)
クレアチニンクリアランス減少 ^c	4 (0.8)	6 (1.2)
酸素飽和度低下	4 (0.8)	5 (1.0)
血小板数減少	6 (1.1)	2 (0.4)
心電図QT延長	2 (0.4)	5 (1.0)
肝機能検査値上昇	3 (0.6)	3 (0.6)
心筋トロポニン増加	1 (0.2)	5 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)	3 (0.6)
代謝および栄養障害		
高血糖 ^e	34 (6.4)	34 (6.6)
アシドーシス	8 (1.5)	5 (1.0)
低アルブミン血症	6 (1.1)	7 (1.4)
高ナトリウム血症	4 (0.8)	4 (0.8)
アルカローシス	3 (0.6)	3 (0.6)
低カルシウム血症	3 (0.6)	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下	3 (0.6)	2 (0.4)

(続き)

精神障害		
譫妄	10 (1.9)	8 (1.6)
精神状態の変化	2 (0.4)	4 (0.8)
腎および尿路障害		
急性腎障害 ^c	21 (3.9)	21 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸窮迫 ^f	12 (2.3)	16 (3.1)
低酸素症 ^f	10 (1.9)	13 (2.5)
呼吸困難 ^f	9 (1.7)	6 (1.2)
血管障害		
高血圧	23 (4.3)	20 (3.9)
低血圧	14 (2.6)	11 (2.1)
深部静脈血栓症	8 (1.5)	14 (2.7)
血栓症	3 (0.6)	4 (0.8)

* 両群合計にて5例以上で発現した有害事象も含まれる。

** 少なくとも1つの事象を報告した患者数。

a 貧血又はヘモグロビン減少が認められた患者の合計は、本剤群で88例、プラセボ群で112例であった。

b リンパ球減少症又はリンパ球数減少が認められた患者の合計は、本剤群で56例、プラセボ群で84例であった。

c 糸球体濾過率減少、急性腎障害、血中クレアチニン増加又はクレアチニンクリアランス減少が認められた患者の合計は、本剤群で85例、プラセボ群で105例であった。

d トランスアミンアーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加又はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた患者の合計は、本剤群で32例、プラセボ群で55例であった。

e 高血糖又は血糖値上昇が認められた患者の合計は、本剤群で73例、プラセボ群で61例であった。

f 低酸素症、呼吸困難又は呼吸窮迫が認められた患者の合計は本剤群で30例、プラセボで34例であった。

5例以上で発現した重篤な有害事象

	本剤群 (N=532) 例数*	プラセボ群 (N=516) 例数*
すべての重篤な有害事象	131 (24.6)	163 (31.6)
心臓障害		
心停止	10 (1.9)	7 (1.4)
心房細動	5 (0.9)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
多臓器不全症候群	5 (0.9)	3 (0.6)
感染症および寄生虫症		
敗血症性ショック	8 (1.5)	15 (2.9)
COVID-19	2 (0.4)	5 (1.0)
臨床検査		
糸球体濾過率減少 ^a	5 (0.9)	2 (0.4)
腎および尿路障害		
急性腎障害 ^a	7 (1.3)	12 (2.3)
腎不全 ^a	2 (0.4)	5 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸不全 ^b	39 (7.3)	66 (12.8)
急性呼吸不全 ^b	8 (1.5)	14 (2.7)
呼吸窮迫 ^c	6 (1.1)	11 (2.1)
急性呼吸窮迫症候群	7 (1.3)	5 (1.0)
気胸	5 (0.9)	5 (1.0)
肺塞栓症	5 (0.9)	4 (0.8)
低酸素症 ^c	4 (0.8)	4 (0.8)
誤嚥性肺炎	4 (0.8)	2 (0.4)
血管障害		
低血圧	4 (0.8)	7 (1.4)
ショック	5 (0.9)	4 (0.8)

* 少なくとも1つの事象を報告した患者数。

- a 糸球体濾過率減少、急性腎障害又は腎不全が認められた患者の合計は、本剤群で 14 例、プラセボ群で 17 例であった。
- b 呼吸不全又は急性呼吸不全が認められた患者の合計は、本剤群で 47 例、プラセボ群で 80 例であった。呼吸器系の重篤な有害事象を伴わない気管内挿管の重篤な有害事象は、呼吸不全に含まれる。
- c 低酸素症又は呼吸窮迫が認められた患者の合計は、本剤群で 10 例、プラセボ群で 15 例であった。

②SARS-CoV-2 による重症感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験*[GS-US-540-5773 (NCT04292899)]

(承認時評価資料)^{5,6)}

*: 日本人被験者は組み入れられなかった

目的	SARS-CoV-2 による重症感染症患者を対象に、本剤 5 日間投与と 10 日間投与の有効性と安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験
対象	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
主な選択基準	<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
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 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
試験方法	患者を、標準療法に加えて、本剤を初日に 200mg、2 日目以降は 100mg を 1 日 1 回、5 日目まで静脈内投与する群と 10 日目まで静脈内投与する群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。
主要評価項目	無作為化後 13 日目に 7 点順序尺度で評価した臨床状態
副次評価項目	有害事象の発現状況 (本剤投与初日～最終投与の 30 日後)
探索的評価項目	臨床的改善までの時間、回復までの時間、部分修正後の回復 (time to modified recovery) までの時間、全死亡
解析計画	臨床的改善は、事前に定義した 7 点順序尺度 (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) による評価において、ベースライン時から 2 点以上の改善が得られた場合と定義した。回復は、ベースラインスコア 2~5 から 6~7 への改善と定義した。部分修正後の回復は、ベースラインスコア 2~4 から 5~7 への改善、あるいはベースラインスコア 5 から 6 又は 7 への改善として定義した。

【患者背景】

患者背景

特性	5日間投与群 (N=200)	10日間投与群 (N=197)
年齢中央値 (IQR) - 歳	61 (50-69)	62 (50-71)
男性-例数 (%)	120 (60)	133 (68)
人種-例数/合計例数 (%) †		
白人	142/200 (71)	134/192 (70)
黒人	21/200 (10)	23/192 (12)
アジア人	20/200 (10)	25/192 (13)
その他	17/200 (8)	10/192 (5)
BMI中央値 (IQR) ‡	29 (25-34)	29 (25-33)
合併症-例数 (%)		
糖尿病	47 (24)	43 (22)
高脂血症	40 (20)	49 (25)
高血圧	100 (50)	98 (50)
喘息	27 (14)	22 (11)
7点順序尺度-例数 (%) §		
2: 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理	4 (2)	9 (5)
3: 入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	49 (24)	60 (30)
4: 入院かつ低流量酸素による管理	113 (56)	107 (54)
5: 入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する	34 (17)	21 (11)
本剤初回投与前の入院期間中央値 (IQR) - 日数	2 (1-3)	2 (1-3)
本剤初回投与前の症状の期間の中央値 (IQR) - 日数	8 (5-11)	9 (6-12)
AST中央値 (IQR) - U/L ¶	41 (29-58)	46 (34-67)
ALT中央値 (IQR) - U/L	32 (22-50)	36 (23-58)
Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス中央値 (IQR) - mL/min	106 (80-142)	103 (80-140)

注) パーセンテージは端数処理のため合計が 100 にならない場合がある。

† : 患者本人による報告

‡ : BMI=体重(kg)/身長(m)²

§ : P=0.02 Wilcoxon rank sum test による 5 日投与群と 10 日投与群の比較。

¶ : P=0.008 Wilcoxon rank sum test による 5 日投与群と 10 日投与群の比較。

Copyright©2020 Massachusetts Medical Society.

All rights reserved. Translated with permission.

【有効性】

無作為化後 13 日目に 7 点順序尺度で評価した臨床状態 (主要評価項目) と探索的評価項目

ベースラインの臨床状態で調整後、無作為化後 13 日目の臨床状態の分布は 5 日間投与群と 10 日間投与群で差は認められなかった (P=0.14、ベースラインの臨床状態によって層別化された Wilcoxon rank sum test)。また、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% CI : 0.51, 1.12) であった。(主要評価項目)

臨床的改善までの時間の中央値は、5 日間投与群で 10 日、10 日間投与群で 11 日であった (探索的評価項目)。

回復までの時間の中央値は、5 日間投与群で 10 日、10 日間投与群で 11 日であった (探索的評価項目)。部分修正後の回復までの時間の中央値は、5 日間投与群で 9 日、10 日間投与群で 10 日であった (探索的評価項目)。

特性	5日間投与群 (N=200)	10日間投与群 (N=197)	ベースライン調整済差 (95%CI) *
7点順序尺度で評価した無作為化後13日目における臨床状態 一例数 (%) (主要評価項目)			P=0.14†
1: 死亡	16 (8.0)	21 (10.7)	
2: 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理	17 (8.5)	33 (16.8)	
3: 入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	8 (4.0)	10 (5.1)	
4: 入院かつ低流量酸素による管理	19 (9.5)	15 (7.6)	
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	12 (6.0)	12 (6.1)	
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)	8 (4.0)	3 (1.5)	
7: 退院	120 (60.0)	103 (52.3)	
臨床的改善までの時間 (累積発生率50%の中央値§) (探索的評価項 目)	10	11	0.79 (0.61-1.01)
臨床的改善一例数 (%) †			
5日目	33 (16)	29 (15)	0.2%(-7.0-7.5)
7日目	71 (36)	54 (27)	-5.0%(-14.0-4.0)
11日目	116 (58)	97 (49)	-4.8%(-14.1-4.6)
14日目	129 (64)	107 (54)	-6.5%(-15.7-2.8)
回復までの時間 (累積発生率50%の中央値§) (探索的評価項目)	10	11	0.81 (0.64-1.04)
回復一例数 (%) †			
5日目	32 (16)	27 (14)	0.1%(-7.0-7.1)
7日目	71 (36)	51 (26)	-6.0%(-14.8-2.7)
11日目	115 (58)	97 (49)	-3.7%(-12.8-5.5)
14日目	129 (64)	106 (54)	-6.3%(-15.4-2.8)
部分修正後の回復までの時間 (累積発生率50%の中央値§) (探索的評価項目)	9	10	0.82 (0.64-1.04)
部分修正後の回復一例数 (%) †			
5日目	51 (26)	41 (21)	-2.3%(-10.5-5.9)
7日目	84 (42)	69 (35)	-3.4%(-12.6-5.8)
11日目	128 (64)	106 (54)	-5.7%(-14.6-3.2)
14日目	140 (70)	116 (59)	-6.7%(-15.3-1.9)

*: 差異は群間の割合の差を示すが、臨床的改善までの時間、回復までの時間及び部分修正後の回復までの時間については群間差はハザード比及びその95%信頼区間(CI)として示す。イベント発生までのエンドポイントについてのハザード比と95%CIは、治療とベースラインの臨床状態を共変量として含む要因特異的比例ハザードモデルから推定された。事前に規定された時点(例えば、無作為化後4、6、10、13日)でのイベントについては、治療群間で評価中のイベントが発生した被験者の割合の差と95%信頼区間はベースラインの臨床状態によって調整されたMantel-Haenszel割合から推定された。

†: P値はベースラインの臨床状態によって層別化されたWilcoxon rank sum testにより算出された。

§: 臨床的改善は、事前に定義した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)による評価において、ベースライン時から2点以上の改善が得られた場合と定義した。回復は、ベースラインスコア2~5から6~7への改善と定義した。部分修正後の回復は、ベースラインスコア2~4から5~7への改善、あるいはベースラインスコア5から6又は7への改善として定義した。累積イベント関数は死亡を競合リスクとして評価対象のイベント(臨床的改善、回復、又は部分修正後回復)までの日数について各群で算出した。最終評価時に評価対象のイベントを達成していない患者データは最後評価時を打ち切りとした。評価対象のイベントを達成する前に死亡した患者は競合イベントを経験したと見なされた。

¶: 無作為化当日を含むため無作為化後の日数と異なる。5日目は無作為化後4日目、7日目は無作為化後6日目、11日目は無作為化後10日目、14日目は無作為化後13日目となる。

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

【安全性】

有害事象（副次評価項目）

有害事象は、5日間投与群で141/200例（70%）、10日間投与群で145/197例（74%）に認められた。

重篤な有害事象は、5日間投与群で42/200例（21%）、10日間投与群で68/197例（35%）に認められた。

投与中止に至った有害事象は、5日間投与群で9例（トランスアミナーゼ増加3件、血小板減少症・肺炎・肝機能検査値上昇・肝酵素増加・血中クレアチニン増加・呼吸不全各1件）、10日間投与群で22例（急性腎障害5件、ALT増加3件、高トランスアミナーゼ血症・肝機能検査値上昇・AST増加各2件、貧血・注射部位紅斑・敗血症性ショック・トランスアミナーゼ上昇・肝酵素増加・GFR低下・腎不全・急性呼吸不全・呼吸障害・発疹各1件）に認められた。

全死亡率（探索的評価項目）

投与後30日までの全死亡率は5日間投与群で12.5%（25/200例）、10日間投与群で14.2%（28/197例）であった。

副作用

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。

有害事象及び臨床検査値異常

	5日間投与群 (N=200) 例数 (%)	10日間投与群 (N=197) 例数 (%)
有害事象*	141 (70)	145 (74)
悪心	20 (10)	17 (9)
急性呼吸不全	12 (6)	21 (11)
ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）増加	11 (6)	15 (8)
便秘	13 (6)	13 (7)
AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）増加	10 (5)	13 (7)
低カリウム血症	10 (5)	12 (6)
低血圧	9 (4)	12 (6)
呼吸不全	7 (4)	14 (7)
不眠症	10 (5)	11 (6)
急性腎障害	4 (2)	15 (8)
投与中止に至った有害事象	9 (4)	20 (10)
重篤な有害事象†	42 (21)	68 (35)
急性呼吸不全	10 (5)	18 (9)
呼吸不全	5 (2)	10 (5)
敗血症性ショック	2 (1)	5 (3)
急性呼吸窮迫症候群	1 (<1)	5 (3)
低酸素症	2 (1)	4 (2)
呼吸窮迫	3 (2)	4 (2)
呼吸困難	4 (2)	1 (1)
気胸	2 (1)	3 (2)
ウイルス性肺炎	3 (2)	2 (1)
トランスアミナーゼ上昇	3 (2)	2 (1)

(続き)

Grade3以上の臨床検査値異常一例数/合計例数 (%)	53/195 (27)	64/191 (34)
クレアチニンクリアランスの減少		
Grade3	13/193 (7)	13/188 (7)
Grade4	5/193 (3)	23/198 (12)
ALT値の上昇		
Grade3	8/194 (4)	11/191 (6)
Grade4	4/194 (2)	5/191 (3)
AST値の上昇		
Grade3	11/194 (6)	7/190 (4)
Grade4	3/194 (2)	4/190 (2)
ビリルビンの増加		
Grade3	1/193 (1)	3/190 (2)
Grade4	0	1/190 (1)

* : いずれかの投与群で少なくとも 5%以上で発現した有害事象。

† : 両投与群合計群にて 5 例以上で発現した有害事象。

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

③ SARS-CoV-2 による中等症感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験* [GS-US-540-5774 (NCT04292730)] (承認時評価資料)^{7,8)}

* : 日本人被験者は組み入れられなかった

目的	SARS-CoV-2 による中等症感染症患者を対象に、本剤 5 日間投与、10 日間投与及び標準療法のための有効性と安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験
対象	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
主な選択基準	<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、SpO₂ が 94% 超 (室内気) 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 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
試験方法	患者を、標準療法のための群、及び標準療法に加えて、本剤を初日に 200mg、2 日目以降は 100mg を 1 日 1 回 5 日目まで静脈内投与する群と 10 日目まで静脈内投与する群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。
主要評価項目	無作為化後 10 日目に 7 点順序尺度で評価した臨床状態
副次評価項目	有害事象の発現状況 (本剤投与初日～最終投与の 30 日後)
探索的評価項目	回復までの時間、部分修正後の回復までの時間、臨床的改善までの時間、1 点以上の改善までの期間、酸素療法中止までの期間 など

(続き)

解析計画	臨床的改善は、事前に定義した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)による評価において、ベースライン時から2点以上の改善が得られた場合と定義した。回復は、酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義した。部分修正後の回復は、ベースラインスコア2~4から5~7への改善、あるいはベースラインスコア5から6又は7への改善として定義した。
------	---

【患者背景】

患者背景

特徴	10-Day remdesivir (N=193)	5-Day remdesivir (N=191)	Standard care (N=200)
年齢中央値 (IQR)、歳	56 (45-66)	58 (48-66)	57 (45-66)
性別、例数 (%)			
男性	118 (61)	114 (60)	125 (63)
女性	75 (39)	77 (40)	75 (38)
人種、例数/合計例数 (%)			
白人	107/188 (57)	109/186 (59)	112/193 (58)
黒人	37/188 (20)	35/186 (19)	27/193 (14)
アジア人	31/188 (16)	34/186 (18)	37/193 (19)
その他 ^a	13/188 (7)	8/186 (4)	17/193 (9)
ヒスパニック又はラテン系民族、 例数/合計例数 (%) ^b	42/186 (23)	25/187 (13)	34/186 (18)
BMI、中央値 (四分位範囲) ^c	28 (25-32)	27 (24-30)	27 (24-31)
7点順序尺度における1日目の臨床状態、例数 (%)			
3:入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	1 (1)	2 (1)	2 (1)
4:入院かつ低流量酸素による管理	23 (12)	29 (15)	36 (18)
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	163 (84)	160 (84)	160 (80)
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) ^d	6 (3)	0	2 (1)
合併症、例数 (%)			
心血管疾患	111 (58)	111 (58)	107 (54)
高血圧	85 (44)	82 (43)	81 (41)
糖尿病	85 (44)	71 (37)	76 (38)
喘息	31 (16)	22 (12)	28 (14)
本剤初回投与前の入院日数中央値 (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
本剤初回投与前の症状のある日数中央値 (IQR)	8 (5-11)	8 (5-11)	9 (6-11)
併用薬、例数 (%) ^e			
ステロイド剤	29 (15)	33 (17)	38 (19)
ヒドロキシクロロキン/クロロキン	22 (11)	16 (8)	89 (45)
ロピナビル-リトナビル	11 (6)	10 (5)	43 (22)
トシリズマブ	1 (1)	1 (1)	10 (5)
アジスロマイシン	41 (21)	35 (18)	62 (31)
AST、中央値 (IQR)、U/L	34 (23-48)	32 (25-48)	34 (24-49)
ALT、中央値 (IQR)、U/L	28 (21-47)	30 (19-51)	30 (19-49)
eGFR、中央値 (IQR)、mL/min ^f	110 (86-143)	99 (75-130)	103 (78-130)

a: アメリカインディアン、アラスカ先住民、ハワイ先住民、太平洋諸島系、アラブ人、および不明、指定なしを含む

b: 検索可能な民族データにて登録した
c: BMI=体重(kg)/身長(m)²
d: 一部、検査目的また社会的問題のために入院を継続した
e: 本剤の最終投与までの間（標準療法群は1日目以降）に投与した薬剤が含まれる
f: Cockcroft-Gault 式により推定
JAMA, 2020 Sep, 324, 1048-1057,
Copyright © 2020 American Medical Association.
All rights reserved.

【有効性】

無作為化後 10 日目に 7 点順序尺度で評価した臨床状態（主要評価項目）

無作為化後 10 日目における 7 点順序尺度で評価した臨床状態は、標準療法群と比べて、本剤 10 日投与群では差はみられなかったが（オッズ比 1.31、95%CI 0.88-1.95、P=0.18、Wilcoxon rank sum test）、5 日投与群では有意なオッズ比の上昇が認められた（オッズ比 1.65、95%CI 1.09-2.48、P=0.017、Wilcoxon rank sum test）。

無作為化後 10 日目における臨床的改善率と回復率（探索的評価項目）

無作為化後 10 日目の臨床的改善率は、本剤 5 日投与群が 70%（134/191 例）、10 日投与群が 65%（126/193 例）、標準療法群が 61%（121/200 例）であった。
無作為化後 10 日目における回復率は、本剤 5 日投与群が 74%（141/191 例）、10 日投与群が 68%（132/193 例）、標準治療群が 64%（128/200 例）であった。

臨床状態	10-Day remdesivir (N=193)	5-Day remdesivir (N=191)	Standard care (N=200)
無作為化後10日目における7点順序尺度、例数 (%)			
1: 死亡	2 (1.0)	0	4 (2.0)
2: 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理	1 (0.5)	0	4 (2.0)
3: 入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	0	5 (2.6)	7 (3.5)
4: 入院かつ低流量酸素による管理	12 (6.2)	7 (3.7)	11 (5.5)
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	44 (22.8)	38 (19.9)	46 (23.0)
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)	9 (4.7)	7 (3.7)	8 (4.0)
7: 退院	125 (64.8)	134 (70.2)	120 (60.0)
標準療法群との臨床状態の分布の差（主要評価項目）	1.31	1.65	-
オッズ比 (95%CI) ^a	(0.880-1.952)	(1.092-2.483)	
P値 ^b	0.1826	0.0174	
臨床的改善、例数 (%) ^c			
4日目	72 (37)	61 (32)	66 (33)
6日目	92 (48)	106 (56)	94 (47)
10日目	126 (65)	134 (70)	121 (61)
10日目における標準療法群との割合の差 (95%CI)	4.8 (-5.0-14.4)	9.7 (0.1-19.1)	
13日目	148 (77)	146 (76)	135 (68)
27日目	174 (90)	171 (90)	166 (83)
回復、例数 (%) ^d			
4日目	74 (38)	67 (35)	71 (36)
6日目	94 (49)	114 (60)	101 (51)
10日目	132 (68)	141 (74)	128 (64)
10日目における標準療法群との割合の差 (95%CI)	4.4 (-5.0-13.8)	9.8 (0.3-19.0)	
13日目	153 (79)	153 (80)	145 (73)
27日目	178 (92)	175 (92)	170 (85)

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。

c: 7点順序尺度による評価において、ベースライン時から 2点以上の改善

d: 7点順序尺度による評価において、ベースラインスコア 2~4 から 5~7 への改善、あるいはベースラインスコア 5 から 6 又は 7 への改善

JAMA, 2020 Sep, 324, 1048-1057,

Copyright © 2020 American Medical Association.

All rights reserved.

【安全性】

有害事象

有害事象は 5 日間投与群で 98/191 例 (51%)、10 日間投与群で 113/193 例 (59%)、標準療法群で 93/200 例 (47%) に認められた。いずれかの群で 5% を超えて発現した有害事象は悪心が 5 日間投与群で 19/191 例 (10%)、10 日間投与群で 18/193 例 (9%)、標準療法群で 6/200 例 (3%)、下痢が 5 日間投与群で 12/191 例 (6%)、10 日間投与群で 10/193 例 (5%)、標準療法群で 14/200 例 (7%)、低カリウム血症が 5 日間投与群で 10/191 例 (5%)、10 日間投与群で 13/193 例 (7%)、標準療法群で 4/200 例 (2%)、頭痛が 5 日間投与群で 10/191 例 (5%)、10 日間投与群で 10/193 例 (5%)、標準療法群で 5/200 例 (3%) であった。

重篤な有害事象は 5 日間投与群で 9/191 例 (5%)、10 日間投与群で 10/193 例 (5%)、標準療法群で 18/200 例 (9%) に認められた。

重篤な有害事象は 5 日間投与群で 9 例 (呼吸不全・呼吸困難・急性呼吸促迫症候群・脳血管障害・深部静脈血栓・発熱性好中球減少症・心拍数低下・治癒力低下・細菌性肺炎・肺塞栓症・腎仙痛各 1 件)、10 日間投与群で 10 例 (呼吸窮迫 2 件、急性呼吸不全・呼吸困難・ALT 上昇・感染性関節炎・完全房室ブロック・意識レベルの低下・血行不安定・誤嚥性肺炎・失神・嘔吐各 1 件)、標準療法群で 18 例 (急性呼吸不全 5 件、呼吸窮迫・呼吸不全・心停止各 2 件、急性腎障害・貧血・菌血症・癌性疼痛・胸痛・コロナウイルス感染症・輸液過負荷・腸管虚血・肺野陰影・心筋梗塞・肺炎各 1 件) に認められた。

投与中止に至った有害事象は、5 日間投与群で 4 例 (発疹 2 件、ALT 上昇・心拍数低下各 1 件)、10 日間投与群で 8 例 (ALT 上昇 3 件、AST 上昇 2 件、高トランスアミナーゼ血症・血中アルカリホスファターゼ増加・血中ビリルビン増加・トランスアミナーゼ上昇・急性呼吸不全・低血圧各 1 件) に認められた。なお、標準療法群では投与中止と有害事象の関連を評価しなかった。

無作為化後 27 日までの死亡は、5 日間投与群で 2/191 例 (1%)、10 日間投与群で 3/193 例 (2%)、標準療法群で 4/200 例 (2%) に認められたが、いずれも本剤に関連する死亡ではなかった。

副作用

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。

有害事象及び臨床検査値異常*

	例数		
	10-Day remdesivir (N=193) 例数 (%)	5-Day remdesivir (N=191) 例数 (%)	Standard care (N=200) 例数 (%)
全有害事象	113 (59)	98 (51)	93 (47)
Grade3以上の有害事象	24 (12)	20 (10)	24 (12)
重篤な有害事象	10 (5)	9 (5)	18 (9)
有害事象による中止	8 (4)	4 (2)	NA†
死亡（無作為化後27日間の試験期間を通して）	3 (2)	2 (1)	4 (2)
いずれかの群で5%を超えて発現した有害事象			
悪心	18 (9)	19 (10)	6 (3)
下痢	10 (5)	12 (6)	14 (7)
低カリウム血症	13 (7)	10 (5)	4 (2)
頭痛	10 (5)	10 (5)	5 (3)
臨床検査値異常－例数/合計例数 (%)			
全Grade	128/179 (72)	131/180 (73)	136/186 (73)
Grade3	25/179 (14)	18/180 (10)	25/186 (13)
Grade4	4/179 (2)	5/180 (3)	9/186 (5)
ALT上昇			
全Grade	57/177 (32)	61/179 (34)	71/182 (39)
Grade3（正常上限値の5倍超10倍以下）	6/177 (3)	4/179 (2)	11/182 (6)
Grade4（正常上限値の10倍超）	0	0	3 (2)
AST上昇			
全Grade	56/175 (32)	56/177 (32)	60/182 (33)
Grade3（正常上限値の5倍超10倍以下）	2/175 (1)	3/177 (2)	6/182 (3)
Grade4（正常上限値の10倍超）	0	1/177 (1)	5/182 (3)
クレアチニンクリアランス減少			
全Grade	45/176 (26)	26/178 (15)	55/183 (30)
Grade3（30mL/min以上60mL/min未満、又はベースラインから30%以上50%未満の減少）	7/176 (4)	4/178 (2)	9/183 (5)
Grade4（30mL/min未満、ベースラインから50%以上の減少、又は透析を必要とする）	2/176 (1)	0	5/183 (3)

*：カットオフ時点までを含む

†：該当なし

JAMA, 2020 Sep, 324, 1048-1057,
Copyright © 2020 American Medical Association.
All rights reserved.

④SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験* [GS-US-540-9012 (NCT04501952)] (評価資料)⁹⁾

*：日本人被験者は組み入れられなかった

目的	SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、本剤 3 日間投与の有効性と安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上又は 18 歳以上の重症化リスク因子を一つ以上有する SARS-CoV-2 による感染症患者 562 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 18 歳以上又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上で、次の SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する <ul style="list-style-type: none"> 慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、中等症から重症の喘息、嚢胞性線維症、肺線維症） 高血圧（全身性又は肺性） 心血管系又は脳血管系疾患（冠動脈疾患、先天性心疾患、心不全、心筋症、脳卒中歴、心房細動、高脂血症） 糖尿病（1 型、2 型、妊娠中） 肥満（BMI30 kg/m² 以上） 免疫不全状態（臓器移植、血液移植、又は骨髄移植の既往歴あり）、免疫不全（HIV により CD4 細胞数が低値又は HIV に対して未治療）、コルチコステロイドの長期使用又は他の免疫抑制薬の使用 軽度又は中等度の慢性腎臓病 慢性肝疾患 進行がん 鎌状赤血球症 <p>又は、60 歳以上で重症化リスク因子の有無を問わない</p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング前 4 日以内に実施した分子診断（核酸検査 [例:PCR] 又は抗原検査）において SARS-CoV-2 感染が確認されている 無作為化前 7 日以内に COVID-19 による症状（発熱、咳、疲労、息切れ、咽喉痛、頭痛、筋肉痛・関節痛など）が少なくとも一つ確認されている 酸素吸入を要しない 入院（24 時間以上の急性期治療）を要しない
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> COVID-19 による入院（24 時間以上の急性期治療）歴 SARS-CoV-2 に直接作用する抗ウイルス活性を有する又はその可能性がある他の薬剤を投与、若しくは SARS-CoV-2（又は COVID-19）ワクチンを接種 スクリーニング時又はスクリーニング前 90 日以内の ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍超 18 歳以上の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前 90 日以内のクレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 未満（Cockcroft-Gault 式を用いて算出）、18 歳未満の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前 90 日以内に推定糸球体ろ過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73m² 未満（Schwartz 式を用いて算出） 授乳中
試験方法	本剤を初日に 200mg を 1 日 1 回、2 及び 3 日目に 100mg を 1 日 1 回静脈内投与する群と、プラセボを 1 日 1 回、3 日目まで静脈内投与する群に患者を 1：1 の割合で無作為に割り付けた。 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

(続き)

	に従った標準療法の実施が可能とされた。
主要評価項目	無作為化後 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合 有害事象が発現した患者の割合
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none">・ 無作為化後 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う来院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合・ 無作為化後 28 日目時点の死因を問わない死亡・ 無作為化後 28 日目までの入院の患者の割合・ 無作為化後 14 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合・ 無作為化後 14 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う来院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合・ ベースラインから 7 日目までの SARS-CoV-2 ウイルス量の時間加重平均変化・ FLU-PRO Plus 質問票によるベースラインからの SARS-CoV-2 による感染症の症状の緩和（軽症又は無症状）・ 無作為化後 28 日目までに酸素吸入が必要となった患者の割合
解析計画	<p>主要評価項目： イベント発現割合（無作為化後 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合）についてのハザード比とその 95%信頼区間（CI）及び p 値は、療養施設へ入居状況、年齢、地域を共変量とした Cox 回帰モデルで算出した。また、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた感度分析により結果を確認した。</p> <p>副次評価項目： 無作為化後 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う来院又は死因を問わない死亡、無作為化後 14 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡、無作為化後 14 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う来院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合は、主要評価項目と同じ方法で解析した。</p> <p>28 日目までの死因を問わない死亡の発現割合は、Fisher の正確確率検定を用いて解析した。</p> <p>28 日目までの入院の患者の割合は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、log-rank 検定を用いて解析した。</p> <p>ベースラインから 7 日目までの SARS-CoV-2 ウイルス量の時間加重平均変化は、ベースラインのウイルス量を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。</p> <p>FLU-PRO Plus 質問票によるベースラインからの SARS-CoV-2 による感染症の症状の緩和（軽症又は無症状）については、Kaplan-Meier 積制限法を用いて推定し、log-rank 検定を用いて解析した。</p> <p>無作為化後 28 日目までに酸素吸入が必要となった患者の割合は、Fisher の正確確率検定を用いて解析した。</p>

【患者背景】

患者背景

	本剤投与群 (N=279)	プラセボ群 (N=283)
年齢中央値 (IQR)、歳	51 (38-61)	52 (41-62)
性別、例数 (%)		
男性	148 (53.0)	145 (51.2)
女性	131 (47.0)	138 (48.8)
人種-例数 (%)		
アジア人	6 (2.2)	7 (2.5)
黒人	20 (7.3)	22 (8.0)
白人	228 (83.5)	224 (81.2)
その他 ^a	25 (9.0)	30 (10.6)
ヒスパニック又はラテン系民族-例数 (%) ^b	123 (45.7)	112 (41.5)
体重 (kg)、中央値 (IQR)	87.7 (73.5-102.8)	85.5 (74.8-99.8)
BMI、中央値 (IQR) ^c	30.7 (26.2-34.4)	30.5 (26.7-33.8)
ベースラインの疾患特性、例数 (%)		
慢性肺疾患	67 (24.0)	68 (24.0)
高血圧	138 (49.5)	130 (45.9)
心臓血管疾患または脳血管疾患	20 (7.2)	24 (8.5)
糖尿病	173 (62.0)	173 (61.1)
肥満	154 (55.8)	156 (55.1)
免疫抑制状態	14 (5.0)	9 (3.2)
軽度又は中等度の慢性腎疾患	7 (2.5)	11 (3.9)
慢性肝疾患	1 (0.4)	1 (0.4)
癌	12 (4.3)	18 (6.4)
本剤初回投与前の症状のある日数中央値 (IQR)	5 (3-6)	5 (4-6)
SARS-CoV-2の核酸/抗原検査による確定から本剤初回投与までの日数中央値 (IQR)	2 (1-3)	3 (1-4)
ALT、中央値 (IQR)、U/L	27 (19-39)	27 (18-41)
AST、中央値 (IQR)、U/L	24 (20-34)	24 (20-34)
呼吸数、中央値 (IQR)、拍/分	17 (16-18)	17 (16-18)
ARS-CoV-2ウイルス数-鼻咽、中央値 (IQR)、log ₁₀ copies/mL	6.22 (4.25-7.50)	6.26 (4.08-7.56)

a : アメリカインディアン、アラスカ先住民、ハワイ先住民、太平洋諸島系、指定なしを含む

b : 検索可能な民族データにて登録した

c : BMI=体重(kg)/身長(m)²

【有効性】

無作為化後 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合 (主要評価項目)

本剤投与群は、プラセボ群との比較による無作為化後 28 日目までの SARS-COV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡の減少を評価した主要評価項目を達成した。無作為化後 28 日目までの SARS-COV-2 による感染症に伴う入院又は死亡した患者は、本剤投与群で 0.7% (2/279 例) 及びプラセボ群で 5.3% (15/283 例) であり、プラセボ群と比較して本剤投与群では 87%減少した (ハザード比 : 0.134、95%CI : 0.031-0.586、p=0.0076、Cox 回帰モデル)。無作為化後 28 日目までにいずれの群でも死亡は認められなかった。

また、感度分析により主要評価項目の結果を確認した (p=0.0015、CMH 検定)。

なお、無作為化後 28 日目までに SARS-COV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡に至った青年期の患者 (12 歳~18 歳未満) はいなかった。

無作為化後 28 日目までの SARS-COV-2 による感染症に伴う
入院又は死因を問わない死亡（イベント）発現割合

	本剤投与群 (279 例)	プラセボ群 (283 例)
イベント発現	2 (0.7)	15 (5.3)
入院	2 (0.7)	15 (5.3)
死因を問わない死亡	0	0
プラセボ群に対するイベント発現低下率	87%	
ハザード比 ^{a),b)} [95%CI] ^{b)}	0.134 [0.031, 0.586]	
p 値 ^{b)}	0.0076	

例数 (%)

a) 療養施設への入居状況、年齢、地域により調整

b) 療養施設への入居状況、年齢、地域を共変量とした Cox 回帰モデル

無作為化後 28 日目までの SARS-COV-2 による感染症に伴う来院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合（副次評価項目）

無作為化後 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う来院又は死因を問わない死亡が認められた患者は、本剤投与群で 1.7% (4/246 例) 及びプラセボ群で 8.5% (21/252 例) であり、プラセボ群と比較して本剤投与群では 81%減少した (ハザード比 : 0.191、95%CI : 0.065-0.555、p=0.0024、Cox 回帰モデル)。

無作為化後 28 日目時点の死因を問わない死亡（副次評価項目）

無作為化後 28 日目時点において、本剤投与群及びプラセボ群ともに死亡は認められなかった。

無作為化後 28 日目までの入院の患者の割合（副次評価項目）

28 日目までの入院の患者は、本剤投与群では 0.7% (2/279 例)、プラセボ群では 5.3% (15/283 例) に認められた (ハザード比 : 0.134、95%CI : 0.031-0.586、p=0.0015、Kaplan-Meier 推定、層別 log-rank 検定)。

無作為化後 14 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合（副次評価項目）

無作為化後 14 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた患者は、プラセボ群と比較して本剤投与群では統計学的に有意に減少した (ハザード比 : 0.134、95%CI : 0.031-0.586、p=0.0076、Cox 回帰モデル)。

無作為化後 14 日目までの SARS-COV-2 による感染症に伴う来院又は死因を問わない死亡が認められた患者の割合（副次評価項目）

無作為化後 14 日目までの SARS-COV-2 による感染症に伴う来院又は死因を問わない死亡が認められた患者は、本剤投与群では 0.8% (2/246 例)、プラセボ群では 8.0% (20/252 例) であった (ハザード比 : 0.100、95%CI : 0.023-0.430、p=0.0019、Cox 回帰モデル)。

ベースラインから 7 日目までの SARS-CoV-2 ウイルス量の時間加重平均変化（副次評価項目）

ベースラインから 7 日目までの SARS-CoV-2 ウイルス量の時間加重平均変化（最小二乗平均値 [SE]）は本剤群で -1.22 [0.06] log₁₀ copies/mL、プラセボ群で -1.16 [0.06] log₁₀ copies/mL であった (p=0.4318、共分散分析モデル)。

FLU-PRO Plus 質問票によるベースラインからの SARS-CoV-2 による感染症の症状の緩和（軽症又は無症状）（副次評価項目）

初回投与時以前に FLU-PRO Plus 質問票のデータを取得していた 22%の患者では、無作為化後 14 日目までにベースラインからの SARS-CoV-2 による感染症の症状の緩和（軽症又は無症状）が認められた患者は、本剤投与群では 23/66 例、プラセボ群では 15/60 例であり（ハザード比：1.405、95%CI：0.733-2.693、Cox 回帰に基づく全体検出力 $p=0.2987$ 、Kaplan-Meier 推定、層別 log-rank 検定）、本剤投与群で 41%早い症状の緩和傾向が認められた。また、初回投与日またはそれ以前にベースラインデータを持っていた 59%の患者を対象とした事後解析では、無作為化後 14 日目までにベースラインからの SARS-CoV-2 による感染症の症状の緩和（軽症又は無症状）が認められた患者は、本剤投与群では 61/169 例、プラセボ群では 33/165 例であり（ハザード比：1.924、95%CI：1.259-2.939、Cox 回帰に基づく全体検出力 $p=0.0014$ 、Kaplan-Meier 推定、層別 log-rank 検定）、本剤投与群の患者はベースラインの SARS-CoV-2 による症状が 14 日目までに緩和されるまでの期間が有意に短く、症状緩和の確率が 92%と高いことが確認された。

無作為化後 28 日目までに酸素療法が必要となった患者の割合（副次評価項目）

無作為化後 28 日目までに酸素療法が必要となった患者の割合は、本剤投与群で 0.4%（1/279 例）及びプラセボ群で 1.8%（5/283 例）であった（ $p=0.2163$ 、Fisher の正確確率検定）。無作為化後 16 日目にプラセボ群の 1 例は機械的換気が必要となった。

【安全性】

有害事象

1 件以上の有害事象が報告された患者は、本剤投与群で 118/279 例（42.3%）、プラセボ群で 131/283 例（46.3%）であった。最もよくみられた有害事象は、本剤投与群では悪心が 30/279 例（10.8%）及び頭痛が 16/279 例（5.7%）であり、プラセボ投与群では悪心が 21/283 例（7.4%）、咳嗽が 18/283 例（6.4%）、頭痛が 17/283 例（6.0%）及び呼吸困難が 15/283 例（5.3%）であった。

Grade3 以上の有害事象が報告された患者は、本剤投与群で 10/279 例（3.6%）、プラセボ群で 20/283 例（7.1%）であった。最もよくみられた Grade3 以上の有害事象は、本剤投与群では肺炎が 2/279 例（0.7%）、COVID-19 が 1/279 例（0.4%）であり、プラセボ群では COVID-19 肺炎が 6/283 例（2.1%）、肺炎が 2/283 例（0.7%）、COVID-19 が 2/283 例（0.7%）及び呼吸困難が 3/283 例（1.1%）であった。

重篤な有害事象が認められた患者は、本剤投与群で 5 例（肺炎、心房細動 各 2 件、COVID-19、狭心症、呼吸不全、コントロール不良の血圧、うっ血性心不全、ウイルス性心筋炎 各 1 件）、プラセボ群で 19 例（COVID-19 肺炎 7 件、肺炎、低酸素症各 3 件、COVID-19 2 件、狭心症、呼吸不全、急性心筋梗塞、急性呼吸不全、呼吸困難、フィブリン D ダイマー増加、腰椎骨折、僧帽弁逸脱、筋骨格系胸痛、肺塞栓症、交通事故 各 1 件）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与群で 2 例（COVID-19、肺炎、呼吸不全 各 1 件）、プラセボ群で 5 例（COVID-19 肺炎 2 件、COVID-19、肺炎、低酸素症、呼吸困難 各 1 件）であった。

プラセボ群の 1 名がプラセボを 3 回投与された後、無作為化後 7 日目に COVID-19 疾患が悪化し始めて入院し、59 日目に COVID-19 症状の悪化により死亡した。

有害事象及び臨床検査値異常

	本剤投与群 (N=279) 例数 (%)	プラセボ群 (N=283) 例数 (%)
有害事象 (いずれかの群で2%以上発現)		
全有害事象、例数 (%)	118 (42.3)	131 (46.3)
悪心	30 (10.8)	21 (7.4)
頭痛	16 (5.7)	17 (6.0)
咳嗽	10 (3.6)	18 (6.4)
下痢	11 (3.9)	11 (3.9)
呼吸困難	7 (2.5)	15 (5.3)
疲労	10 (3.6)	11 (3.9)
味覚消失	8 (2.9)	7 (2.5)
無嗅覚	9 (3.2)	6 (2.1)
浮動性めまい	5 (1.8)	10 (3.5)
悪寒	6 (2.2)	8 (2.8)
発熱	1 (0.4)	11 (3.9)
COVID-19肺炎	2 (0.7)	8 (2.8)
肺炎	2 (0.7)	6 (2.1)
重篤な有害事象		
すべての重篤な有害事象、例数 (%)	5 (1.8)	19 (6.7)
死亡	0	0
COVID-19肺炎	0	7 (2.5)
肺炎	2 (0.7)	3 (1.1)
COVID-19	1 (0.4)	2 (0.7)
低酸素症	0	3 (1.1)
狭心症	1 (0.4)	1 (0.4)
心房細動	2 (0.7)	0
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)
急性呼吸不全	0	1 (0.4)
コントロール不良の血圧	1 (0.4)	0
うっ血性心不全	1 (0.4)	0
呼吸困難	0	1 (0.4)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (0.4)
腰椎骨折	0	1 (0.4)
僧帽弁逸脱	0	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	1 (0.4)
交通事故	0	1 (0.4)
ウイルス性心筋炎	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象		
すべての投与中止に至った有害事象、例数 (%)	2 (0.7)	5 (1.8)
COVID-19	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)
COVID-19肺炎	0	2 (0.7)
呼吸不全	1 (0.4)	0
低酸素症	0	1 (0.4)
呼吸困難	0	1 (0.4)
Grade3以上の臨床検査値異常		
Grade3以上の臨床検査値異常 - 例数/合計例数 (%)	29/276 (10.5)	23/277 (8.3)
Grade3	25/276 (9.1)	20/277 (7.2)
Grade4	4/279 (1.4)	3/277 (1.1)
血液学的検査		
リンパ球減少		
Grade3	3/272 (1.1)	3/275 (1.1)
Grade4	1/272 (0.4)	0

(続き)

好中球数減少		
Grade3	1/272 (0.4)	0
Grade4	0	0
血小板数減少		
Grade3	0	0
Grade4	1/272 (0.4)	0
血液生化学的検査		
ALT増加		
Grade3	1/273 (0.4)	2/275 (0.7)
Grade4	0	0
AST増加		
Grade3	1/274 (0.4)	1/275 (0.4)
Grade4	0	0
クレアチンキナーゼ増加		
Grade3	0	0
Grade4	0	1/275 (0.4)
クレアチニン増加		
Grade3	8/273 (2.9)	3/275 (1.1)
Grade4	0	0
クレアチンクリアランス減少 (Cockcroft-Gault式に基づく)		
Grade3	14/270 (5.2)	5/270 (1.9)
Grade4	1/270 (0.4)	0
リパーゼ増加		
Grade3	0	1/275 (0.4)
Grade4	1/274 (0.4)	0
リン酸 (低リン血症)		
Grade3	1/274 (0.4)	0
Grade4	0	0
血清ブドウ糖 (絶食、低血糖)		
Grade3	2/52 (3.8)	2/48 (4.2)
Grade4	0	0
血清ブドウ糖 (絶食、低血糖、ベースライン後の最大Grade)		
Grade3	5/100 (5.0)	7/103 (6.8)
Grade4	0	0
血清ブドウ糖 (非絶食、高血糖)		
Grade3	6/197 (3.0)	5/197 (2.5)
Grade4	0	0
血清ブドウ糖 (非絶食、高血糖、ベースライン後の最大Grade)		
Grade3	14/235 (6.0)	14/245 (5.7)
Grade4	1/235 (0.4)	0
凝固パラメータ		
プロトロンビン国際標準比 (INR) 増加		
Grade3	2/248 (0.8)	3/243 (1.2)
Grade4	0	2/243 (0.8)

⑤SARS-CoV-2 による重症感染症患者を対象とした海外（中国・武漢）第Ⅲ相試験（CO-US-540-5758）※
（その他の資料）¹⁴⁾

※本試験は、武漢における感染拡大の収束により、2020年3月12日目以降は患者が組み込まれず、目標患者数453例に対して237例で早期終了した。

目的	SARS-CoV-2 による重症感染症患者を対象に、本剤 10 日間投与の有効性と安全性を検討する
試験デザイン	医師主導、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（中国・武漢）
対象	入院中で成人の SARS-CoV-2 による重症感染症患者 237 例（中国・武漢）
主な選択基準	1. 入院中の成人患者 2. SARS-CoV-2 陽性（PCR 検査） 3. 症状発症 ≤ 12 日 4. 肺炎画像所見 5. SpO ₂ ≤ 94%（室内気）あるいは PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300mmHg
主な除外基準	1. 妊婦又は授乳婦 2. ALT 又は AST が基準範囲上限 5 倍超又は肝硬変 3. eGFR < 30mL/分/1.73m ² 又は持続的腎代替療法・血液透析・腹膜透析で治療中
試験方法	患者を、本剤を初日に 200mg、2 日目以降は 100mg を 1 日 1 回、10 日目まで静脈内投与する群とプラセボ群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化はベースライン時の酸素療法の状態で層別化して行った。なお、ロピナビル・リトナビル、インターフェロン、副腎皮質ステロイドの使用は許容された（本邦では COVID-19 に対して承認外）。
主要評価項目	無作為化後 28 日目までにおける臨床的改善までの時間
副次評価項目	無作為化後 7 日目、14 日目、28 日目における臨床状態、28 日目における全死亡、侵襲的人工呼吸器の使用、酸素療法の持続期間、入院期間、ウイルス量の変化、安全性 など
解析計画	臨床的改善とは臨床状態 [次の 6 段階のスケールで定義：①退院又は退院の基準に相当、②入院しているが酸素療法は不要、③入院しており酸素療法を要する（ただし非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を必要としない）、④入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を要する、⑤入院かつ ECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理を要する、⑥死亡] の 2 段階以上の改善、又は退院のいずれかが最初に認められる状態と定義された。 臨床的改善までの時間は Kaplan-Meier 法で解析し log-rank 検定で群間差を評価した。 臨床的改善についてのハザード比とその 95%信頼区間 (CI) は Cox 比例ハザードモデルで算出した。

【患者背景】

患者背景

	本剤群 (N=158)	プラセボ群 (N=78)
年齢、歳	66.0 (57.0-73.0)	64.0 (53.0-70.0)
性別		
男性	89 (56%)	51 (65%)
女性	69 (44%)	27 (35%)
合併症	112 (71%)	55 (71%)

(続き)

高血圧	72 (46%)	30 (38%)
糖尿病	40 (25%)	16 (21%)
冠動脈心疾患	15 (9%)	2 (3%)
体温、℃	36.8 (36.5-37.2)	36.8 (36.5-37.2)
発熱	56 (35%)	31 (40%)
呼吸数>24回/分	36 (23%)	11 (14%)
白血球数、×10 ⁹ /L		
中央値	6.2 (4.4-8.3)	6.4 (4.5-8.3)
4~10	108/155 (70%)	58 (74%)
<4	27/155 (17%)	12 (15%)
>10	20/155 (13%)	8 (10%)
リンパ球数、×10 ⁹ /L	0.8 (0.6-1.1)	0.7 (0.6-1.2)
≥1.0	49/155 (32%)	23 (29%)
<1.0	106/155 (68%)	55 (71%)
血小板数、×10 ⁹ /L	183.0 (144.0-235.0)	194.5 (141.0-266.0)
≥100	148/155 (95%)	75 (96%)
<100	7/155 (5%)	3 (4%)
血清クレアチニン、μmol/L	68.0 (56.0-82.0)	71.3 (56.0-88.7)
≤133	151/154 (98%)	76 (97%)
>133	3/154 (2%)	2 (3%)
AST、U/L	31.0 (22.0-44.0)	33.0 (24.0-48.0)
≤40	109/155 (70%)	49 (63%)
>40	46/155 (30%)	29 (37%)
ALT、U/L	26.0 (18.0-42.0)	26.0 (20.0-43.0)
≤50	130/155 (84%)	66 (85%)
>50	25/155 (16%)	12 (15%)
LDH、U/L	339.0 (247.0-441.5)	329.0 (249.0-411.0)
≤245	36/148 (24%)	17/75 (23%)
>245	112/148 (76%)	58/75 (77%)
クレアチニンキナーゼ、U/L	75.9 (47.0-131.1)	75.0 (47.0-158.0)
≤185	118/141 (84%)	54/67 (81%)
>185	23/141 (16%)	13/67 (19%)
1日目のNational Early Warning Score (NEWS) レベル2	5.0 (3.0-7.0)	4.0 (3.0-6.0)
1日目の6段階スケール		
2-入院しているが酸素療法は不要	0	3 (4%)
3-入院しており酸素療法を要する	129 (82%)	65 (83%)
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	28 (18%)	9 (12%)
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	0	1 (1%)
6-死亡	1 (1%)	0
鼻咽頭及び口腔咽頭スワブのベースラインウイルス量、log ₁₀ copies/mL	4.7 (0.3)	4.7 (0.4)
ベースライン時のインターフェロンアルファ-2b投与	29 (18%)	15 (19%)
ベースライン時のロピナビル-リトナビル投与	27 (17%)	15 (19%)
ベースライン時の抗生物質投与	121 (77%)	63 (81%)
ベースライン時の副腎皮質ステロイド療法	60 (38%)	31 (40%)

データは中央値 (IQR)、例数 (%), 例数/合計例数 (%) 又は平均値 (SE)。

【有効性】

無作為化後 28 日目までにおける臨床的改善までの時間 (主要評価項目) と副次評価項目

無作為化後 28 日目までにおける臨床的改善までの時間の中央値は本剤群が 21.0 日 (範囲 13.0~28.0 日)、プラセボ群が 23.0 日 (15.0~28.0 日) であった (主要評価項目)。

無作為化後 28 日目における死亡率は本剤群が 14% (22/158 例)、プラセボ群が 13% (10/78 例) であった (副次評価項目)。

無作為化後 28 日目における臨床的改善率は本剤群が 65% (103/158 例)、プラセボ群が 58% (45/78 例)であった (副次評価項目)。

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

データは中央値 (IQR)、例数 (%), 例数/合計例数 (%) 又は平均値 (SE)。

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

† : Cox 比例リスクモデルによるハザード比及び 95% CI

‡ : 各群 3 例が生生存者であり、本剤群 10 例とプラセボ群 7 例が非生存者であった。

【安全性】

有害事象 (副次評価項目)

本剤群において、すべての Grade の有害事象が 102/155 例 (66%)、Grade3 又は 4 の有害事象が 13/155 例 (8%)、プラセボ群において、すべての Grade の有害事象が 50/78 例 (64%)、Grade3 又は 4 の有害事象が 11/78 例 (14%) に認められた。本剤群で多く認められた有害事象は低アルブミン血症、低カリウム血症、貧血、血小板減少症、総ビリルビンの増加、便秘などであった。

本剤群において、すべての Grade の重篤な有害事象が 28 例、Grade3 又は 4 の重篤な有害事象が 9 例、プラセボ群において、すべての Grade の重篤な有害事象が 20 例、Grade3 又は 4 の重篤な有害事象が 10 例に認められた。本剤群で多く認められた重篤な有害事象は、呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群、次いで心肺機能不全であった。

本剤群において、すべての Grade の投与中止に至った有害事象は 18/155 例 (12%)、Grade3 又は 4 の投与中止に至った有害事象は 3/155 例 (2%)、プラセボ群において、すべての Grade の投与中止に至った有害事象は 4/78 例 (5%)、Grade3 又は 4 の投与中止に至った有害事象は 1/78 例 (1%) に認められた。本剤群に多く認められ投与中止に至った有害事象は、呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群、二次感染、心肺機能不全であった。

観察期間中、治験責任医師により治療と関連ありと判断された死亡は認められなかった。

有害事象

	本剤群 (N=155)		プラセボ群 (N=78)	
	すべてのGrade	Grade3 又は4	すべてのGrade	Grade3 又は4
有害事象 (いずれかの群で2%以上に発現)				
全有害事象、例数 (%)	102 (66)	13 (8)	50 (64)	11 (14)
低アルブミン血症	20 (13)	0	12 (15)	1 (1)
低カリウム血症	18 (12)	2 (1)	11 (14)	1 (1)
高血糖	11 (7)	0	6 (8)	0
貧血	18 (12)	1 (1)	12 (15)	2 (3)
発疹	11 (7)	0	2 (3)	0
血小板減少症	16 (10)	4 (3)	5 (6)	3 (4)
総ビリルビンの増加	15 (10)	1 (1)	7 (9)	0
血中脂質の増加	10 (6)	0	8 (10)	0
白血球数の増加	11 (7)	0	6 (8)	0
高脂血症	10 (6)	0	8 (10)	0
血中尿素窒素の増加	10 (6)	0	5 (6)	0
好中球の増加	10 (6)	0	4 (5)	0
AST増加	7 (5)	0	9 (12)	0
便秘	21 (14)	0	12 (15)	0
悪心	8 (5)	0	2 (3)	0
下痢	5 (3)	0	2 (3)	0
嘔吐	4 (3)	0	2 (3)	0
血清ナトリウム値の低下	4 (3)	0	2 (3)	0
血清カリウム値の上昇	4 (3)	2 (1)	1 (1)	0
重篤な有害事象				
すべての重篤な有害事象、例数 (%)	28 (18)	9 (6)	20 (26)	10 (13)
呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群	16 (10)	4 (3)	6 (8)	4 (5)
心肺機能不全	8 (5)	0	7 (9)	1 (1)
肺塞栓症	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
COVID-19の再発	1 (1)	0	0	0
心停止	1 (1)	0	0	0
急性冠症候群	0	0	1 (1)	1 (1)
頻脈	0	0	1 (1)	0
敗血症性ショック	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
肺膿瘍	0	0	1 (1)	1 (1)
敗血症	0	0	1 (1)	1 (1)
気管支炎	0	0	1 (1)	1 (1)
血小板減少症	1 (1)	1 (1)	0	0
Dダイマー高値	0	0	1 (1)	1 (1)
下部消化管出血	1 (1)	1 (1)	0	0
イレウス	0	0	1 (1)	0
深部静脈血栓症	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
急性腎障害	1 (1)	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (1)	1 (1)
多臓器不全症候群	1 (1)	0	2 (3)	0
投与中止に至った有害事象				
すべての投与中止に至った有害事象、例数 (%)	18 (12)	3 (2)	4 (5)	1 (1)
呼吸不全又は急性呼吸窮迫症候群	7 (5)	1 (1)	1 (1)	0
二次感染	4 (3)	0	7 (9)	2 (3)
心肺機能不全	3 (2)	0	1 (1)	0
悪心	1 (1)	0	0	0
嘔吐	1 (1)	0	0	0
イレウス	0	0	1 (1)	0
ALT増加	2 (1)	1 (1)	0	0
発疹	2 (1)	0	0	0
食欲不振	1 (1)	0	0	0

(続き)

総ビリルビン値の増加	1 (1)	0	0	0
急性腎障害	1 (1)	1 (1)	0	0
痙攣発作	0	0	1 (1)	0
統合失調症の悪化	0	0	1 (1)	1 (1)
うつ病の悪化	0	0	1 (1)	1 (1)

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

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

SARS-CoV-2による小児感染症患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験* [GS-US-540-5823 (NCT04431453)、中間解析] (その他の資料)¹⁵⁾

*: 日本人被験者は組み入れられなかった

目的	28日齢以上18歳未満のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤10日間投与の安全性、忍容性及び有効性を検討する							
試験デザイン	単群、非盲検試験							
対象*	28日齢以上18歳未満のSARS-CoV-2による感染症患者（53例） ・コホート1：12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上（12例） ・コホート2：28日齢以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満（12例） ・コホート3：28日齢以上18歳未満かつ体重12kg以上20kg未満（12例） ・コホート4：28日齢以上18歳未満かつ体重3kg以上12kg未満（12例） ・コホート8：12歳未満かつ体重40kg以上（5例）							
主な選択基準	1. 18歳未満で以下の体重基準のいずれかを満たす ・ 12歳以上18歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上 ・ 28日齢以上18歳未満かつスクリーニング時の体重3kg以上40kg未満 ・ 12歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上 2. PCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 3. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する							
主な除外基準	1. 治験薬投与前24時間以内にSARS-CoV-2に直接作用する抗ウイルス活性を有する又はその可能性がある他の薬剤を投与 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. 1歳以上の場合は、eGFRが30mL/min/1.73m ² 未満 (Schwartz式を用いて算出) 4. 1歳未満の場合は、クレアチニンが以下の閾値以上 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>実年齢</th> <th>クレアチニン値 (mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28日齢以上2ヵ月齢未満</td> <td>0.6*以上</td> </tr> <tr> <td>2ヵ月齢以上1歳未満</td> <td>0.5*以上</td> </tr> </tbody> </table> *：クレアチニン値が97.5パーセンタイル又は年齢に対する上限以上 5. スクリーニング時の妊娠検査で陽性（妊娠可能な女性のみ） 6. 腎代替療法による治療中（間欠的血液透析、腹膜透析、持続的腎代替療法）		実年齢	クレアチニン値 (mg/dL)	28日齢以上2ヵ月齢未満	0.6*以上	2ヵ月齢以上1歳未満	0.5*以上
実年齢	クレアチニン値 (mg/dL)							
28日齢以上2ヵ月齢未満	0.6*以上							
2ヵ月齢以上1歳未満	0.5*以上							

(続き)

試験方法	体重 40kg 以上の患者では投与初日に本剤 200mg を、以降最長 10 日目まで本剤 100mg を 1 日 1 回静脈内投与した。 体重 3kg 以上 40kg 未満の患者では投与初日に本剤 5mg/kg を、以降最長 10 日目まで 2.5mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与した。
主要評価項目	治療中に発現した有害事象の発現割合、治療中に発現した Grade 別臨床検査値異常の発現割合
副次評価項目	7点順序尺度で評価した臨床状態、入院期間、最初の PCR 陰性*が確認されるまでの日数、ベースラインから 10 日目又は最初の PCR 陰性確認のいずれか早い時点までの SARS-CoV-2 ウイルスの変化量、酸素使用及び換気方法、小児早期警告スコア (Pediatric Early Warning Score、PEWS) に基づく臨床状態 など * : 2回連続して陰性が確認された場合を陰性と定義した。
解析計画	主要評価項目： ・安全性は安全性解析対象集団を対象に要約した。 ・少なくとも 1 回の有害事象を経験した患者の数と割合を、器官別大分類及び基本語を用いて要約した。有害事象は MedDRA Version 24.0 を用いてコード化した。治療中に発現した有害事象は、本剤の初回投与日または最終投与日から数え 30 日目まで又は 30 日目のフォローアップ受診日のいずれか遅い日までに発症した有害事象、又は本剤の早期投与中止につながる有害事象とした。 ・治療中に発現した臨床検査値異常は、臨床検査及びコホートごとにベースライン後の最も重い Grade に従って分類した。 副次評価項目： ・有効性は最大の解析対象集団 (FAS) を対象に解析した。 ・7 点順序尺度で評価した回復とは、臨床状態 [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] が 2~5 から 6 又は 7 に改善した場合、又はベースライン時のスコアが 6 から 7 に改善した場合と定義された。 ・PEWS に基づく臨床的改善は、臨床状態 [1) 行動、2) 毛細血管再充満及び心拍数により評価される循環器の状態、3) 呼吸数、呼吸努力、酸素必要量により評価される呼吸器の状態の 3 つの要素により 0~9 のスコアで評価し、9 が最も重い] のスコアの減少で評価した。

* : 体重 3.5kg 以上 40kg 未満の小児に対する国内承認用法・用量は、投与初日に 5mg/kg を、投与 2 日目以降は 2.5mg/kg を 1 日 1 回点滴静注である。

【患者背景】

患者背景（安全性解析対象集団）

	コホート1： 12歳以上 18歳未満かつ 体重40kg以上 (N=12)	コホート2： 28日齢以上 18歳未満かつ 体重20kg以上 40kg未満 (N=12)	コホート3： 28日齢以上 18歳未満かつ 体重12kg以上 20kg未満 (N=12)	コホート4： 28日齢以上 18歳未満かつ 体重3kg以上 12kg未満 (N=12)	コホート8： 12歳未満かつ 体重40kg以上 (N=5)	合計 (N=53)
年齢、歳	15.0 (13.5, 16.5)	9.0 (7.5, 12.0)	3.5 (2.0, 5.5)	0.5 (0.2, 0.7)	11.0 (11.0, 11.0)	7.0 (2.0, 12.0)
性別						
男性	4 (33.3%)	5 (41.7%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	2 (40.0%)	23 (43.4%)
女性	8 (66.7%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)	7 (58.3%)	3 (60.0%)	30 (56.6%)
人種						
黒人	5 (41.7%)	2 (18.2%)	4 (40.0%)	2 (20.0%)	1 (25.0%)	14 (29.8%)
白人	7 (58.3%)	9 (81.8%)	6 (60.0%)	8 (80.0%)	3 (75.0%)	33 (70.2%)
その他	0	1	2	2	1	6
ヒスパニック又はラテン系	3 (27.3%)	7 (58.3%)	7 (58.3%)	3 (25.0%)	3 (60.0%)	23 (44.2%)
ベースライン時の体重、kg	83.5 (56.8, 106.9)	26.5 (25.0, 30.9)	14.6 (13.4, 18.2)	5.0 (4.4, 8.5)	73.0 (55.1, 80.0)	24.6 (12.8, 55.1)
ベースライン時のBMI ^a 、 kg/m ²	33.8 (21.6, 46.5)	17.8 (14.9, 20.2)	16.2 (15.6, 18.1)	16.3 (14.7, 20.0)	28.0 (27.2, 35.6)	18.8 (16.0, 24.8)
本剤初回投与前の入院期間、 日	1 (0, 3)	1 (1, 2)	2 (1, 3)	2 (1, 7)	1 (0, 1)	1 (1, 3)
本剤初回投与前の発症期間、 日	7 (3, 11)	5 (3, 7)	3 (3, 7)	5 (2, 8)	5 (5, 7)	5 (3, 7)
ALT ^b 、U/L	26 (19, 48)	19 (14, 37)	25 (18, 32)	19 (13, 31)	20 (20, 32)	23 (15, 33)
AST ^b 、U/L	65 (32, 82)	32 (26, 54)	37 (29, 68)	40 (35, 60)	36 (26, 38)	38 (29, 66)
酸素サポート状態						
侵襲的人工呼吸器	1 (8.3%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	5 (41.7%)	0	12 (22.6%)
高流量酸素	6 (50.0%)	4 (33.3%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	2 (40.0%)	18 (34.0%)
低流量酸素	2 (16.7%)	3 (25.0%)	0	3 (25.0%)	2 (40.0%)	10 (18.9%)
室内気	3 (25.0%)	2 (16.7%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)	1 (20.0%)	13 (24.5%)
COVID-19関連疾患の徴候						
循環器	2 (16.7%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)	0	11 (20.8%)
消化器	6 (50.0%)	6 (50.0%)	7 (58.3%)	4 (33.3%)	4 (80.0%)	27 (50.9%)
神経	5 (41.7%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	0	12 (22.6%)
呼吸器	9 (75.0%)	12 (100.0%)	6 (50.0%)	12 (100.0%)	5 (100.0%)	44 (83.0%)
全身性炎症反応	3 (25.0%)	4 (33.3%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)	0	14 (26.4%)
SARS-CoV-2 RNAウイルス量 ^c 、log ₁₀ copies						
鼻腔ぬぐい液 ^d	5.72 (4.63, 6.44)	3.14 (2.67, 7.69)	2.71 (2.69, 3.67)	5.14 (3.40, 7.70)	6.20 (6.20, 6.20)	4.63 (2.71, 6.44)
鼻咽頭ぬぐい液 ^e	5.05 (4.98, 6.35)	5.57 (2.67, 6.82)	6.58 (4.02, 6.84)	6.39 (3.85, 7.15)	6.89 (5.24, 7.01)	6.37 (3.93, 6.91)
気管内チューブ吸引液 ^f	5.36 (5.36, 5.36)	2.67 (2.67, 9.88)	6.09 (5.50, 6.68)	7.38 (4.91, 7.74)	—	5.50 (4.91, 7.38)
心電図						
正常	6 (60.0%)	4 (36.4%)	6 (54.5%)	6 (54.5%)	4 (100.0%)	26 (55.3%)
異常	4 (40.0%)	7 (63.6%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)	0	21 (44.7%)
臨床的に有意	0	1 (9.1%)	0	2 (18.2%)	0	3 (6.4%)
臨床的に有意ではない	4 (40.0%)	6 (54.5%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	0	18 (38.3%)
欠落／不明	2	1	1	1	1	6
クレアチニン ^b 、mg/dL	0.7 (0.5, 0.9)	0.4 (0.3, 0.6)	0.2 (0.2, 0.4)	0.3 (0.2, 0.3)	0.5 (0.4, 0.6)	0.4 (0.3, 0.6)
eGFR ^{g, h} 、mL/min/1.73 m ²	92.3 (78.5, 117.7)	121.6 (88.6, 182.3)	148.1 (120.1, 173.5)	—	130.8 (97.9, 135.2)	119.1 (87.2, 148.1)

データは中央値 (Q1, Q3) 又は例数 (%)

- a : コホート 1 (N=12)、コホート 2 (N=12)、コホート 3 (N=11)、コホート 4 (N=11)、コホート 8 (N=5)
 b : コホート 1 (N=11)、コホート 2 (N=12)、コホート 3 (N=11)、コホート 4 (N=12)、コホート 8 (N=5)
 c : 輸送媒体 1 mL 当たり
 d : コホート 1 (N=5)、コホート 2 (N=5)、コホート 3 (N=4)、コホート 4 (N=3)、コホート 8 (N=1)
 e : コホート 1 (N=5)、コホート 2 (N=3)、コホート 3 (N=5)、コホート 4 (N=7)、コホート 8 (N=4)
 f : コホート 1 (N=1)、コホート 2 (N=3)、コホート 3 (N=2)、コホート 4 (N=3)、コホート 8 (N=0)
 g : コホート 1 (N=11)、コホート 2 (N=12)、コホート 3 (N=8)、コホート 4 (N=0)、コホート 8 (N=5)
 h : Bedside IDMS-traceable Schwartz 式を用いて算出

【安全性】

治療中に発現した有害事象の発現割合（主要評価項目）

有害事象は 38/53 例（71.7%）に認められ、コホート 1 で 11/12 例（91.7%）、コホート 2 で 7/12 例（58.3%）、コホート 3 で 9/12 例（75.0%）、コホート 4 で 7/12 例（58.3%）、コホート 8 で 4/5 例であった。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象は、コホート 1 で急性腎障害が 4 例、便秘が 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧が各 2 例、コホート 2 で発熱、徐脈及び注入部位血管外漏出が各 2 例、コホート 3 で激越が 2 例、コホート 4 で高血糖が 2 例、コホート 8 で便秘が 3 例、低マグネシウムが 2 例であった。

Grade 3 以上の有害事象は 15/53 例（28.3%）に認められ、コホート 1 で 6/12 例（50.0%）、コホート 2 で 2/12 例（16.7%）、コホート 3 で 1/12 例（8.3%）、コホート 4 で 4/12 例（33.3%）、コホート 8 で 2/5 例であった。そのうち、コホート 1 の 3 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 件、高ビリルビン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びヘモグロビン減少各 1 件）は本剤と関連ありと判断された。

重篤な有害事象は 11 例（20.8%）に認められ、コホート 1 で 5/12 例（41.7%）、コホート 2 で 2/12 例（16.7%）、コホート 3 で 0 例、コホート 4 で 3/12 例（25.0%）、コホート 8 で 1/5 例であった。本剤と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。2 例以上で認められた重篤な有害事象は、心肺停止、多臓器不全症候群、発熱、呼吸窮迫、敗血症性ショック、血栓症であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 2/53 例（3.8%）に認められた。いずれもコホート 1 の患者であり、1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ナトリウム増加及び高ビリルビン血症、もう 1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

試験治療中における死亡は 3/58 例（5.7%）に認められ、コホート 1 で多臓器不全が 1/12 例（8.3%）、コホート 2 で生命維持装置からの離脱に伴う呼吸不全が 1/12 例（8.3%）、コホート 8 で呼吸不全、心不全、腎不全、腹部からの急性失血が 1/5 例であった。また、試験治療外での死亡は 1 例であり、本剤の最終投与後 32 日目に認められた。

副作用は 8/53 例（15.1%）に認められた。5%以上でみられた副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3/53 例（5.7%）であり、コホート 1 の 2 例及びコホート 4 の 1 例に認められた。

治療中に発現した Grade 別臨床検査値異常の発現割合（主要評価項目）

Grade 1 以上の臨床検査値異常は 47/53 例（90.4%）で認められた。

Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は 22/53 例（42.3%）で認められ、コホート 1 で 9/12 例（75.0%）、コホート 2 で 2/12 例（16.7%）、コホート 3 で 4/12 例（33.3%）、コホート 4 で 4/12 例（36.4%）、コホート 8 で 3/5 例であった。最もよく見られた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常はヘモグロビン減少 9/51 例（17.6%）であり、コホート 1 で 4 例、コホート 2 で 1 例、コホート 3 で 0 例、コホート 4 で 2 例、コホート 8 で 2 例であった。

【有効性】

7点順序尺度で評価した臨床状態（副次評価項目）

ベースライン時の7点順序尺度で評価した臨床状態スコアは2～5の範囲であったが、コホート4の1例は6であった。

ベースライン時からの臨床状態スコアの変化の中央値（Q1、Q3）*1は、投与10日目で2.0（1.0、4.0）、最終評価時点で3.0（2.0、4.0）であった。

ベースライン時の臨床状態スコアが5以下で、臨床状態が2以上改善した患者の割合は、投与10日目で75.0%（39/52例、95%CI：61.1%–86.0%）、最終評価時で84.6%（44/52例、95%CI：71.9%–93.1%）であり、改善までの期間の中央値（Q1、Q3）は7（5、10）日であった。

7点順序尺度に基づく回復*2は、投与10日目までに62.3%（33/53例、95%CI：47.9%–75.2%）、最終評価時点までに83.0%（44/53例、95%CI：70.2%–91.9%）に認められ、回復*2までの期間の中央値（Q1、Q3）は7（5、16）日であった。

入院期間（副次評価項目）

投与30日目までに生存退院した患者の投与1日目からの入院期間の中央値（Q1、Q3）*1は7（5、12）日であった。

投与10日目及び30日目までに生存退院した割合は、それぞれ60.4%（32/53例）及び83.0%（44/53例）であった。投与30日目までに生存退院しなかった患者のうち、入院中は7例、死亡は2例であった。

最初のPCR陰性が確認されるまでの日数（副次評価項目）

投与2日目から10日目までに確認されたSARS-CoV-2 PCRの陰性結果は、鼻/口腔咽頭検体を採取した全患者の42.1%（8/19例）、鼻咽頭/口腔咽頭検体を採取した全患者の21.4%（6/28例）、気管内チューブ吸引液を採取した患者9例中2例で報告された。

ベースラインから10日目又は最初のPCR陰性確認のいずれか早い時点までのSARS-CoV-2ウイルスの変化量（副次評価項目）

ベースラインから10日目までのSARS-CoV-2ウイルスの平均変化量（SD）は、鼻/口腔咽頭検体（3/53例）で -1.59 （ 1.514 ） \log_{10} copies/mL、鼻咽頭/口腔咽頭検体（5/53例）で -1.59 （ 1.697 ） \log_{10} copies/mL、気管内チューブ吸引液（1/53例）で -5.94 \log_{10} copies/mLであった。また、ベースラインから退院までのSARS-CoV-2ウイルスの平均変化量（SD）は、鼻/口腔咽頭検体（3/53例）で -2.59 （ 1.982 ） \log_{10} copies/mL、鼻咽頭/口腔咽頭検体（8/53例）で -0.53 （ 1.555 ） \log_{10} copies/mLであった。

酸素使用及び換気方法（副次評価項目）

投与10日目又はそれ以前に生存退院した酸素投与を必要とした患者における酸素投与期間の中央値（Q1、Q3）*1は、侵襲的人工呼吸器管理（3例）で3（2、10）日、高流量酸素投与（14例）で4（2、5）日、低流量酸素投与（15例）で2（1、4）日であった。

PEWSに基づく臨床状態（副次評価項目）

投与10日目までにPEWS総スコアが1～3減少（改善）した患者の割合は37.7%（20/53例）、4～6減少した患者の割合は15.1%（8/53例）、7～9減少した患者の割合は5.7%（3/53例）であった。

*1：Q1は第1四分位、Q3は第3四分位を示す。

*2：ベースライン時の7点順序尺度で評価した臨床状態スコアが2～5から6又は7に改善した場合、又はベースライン時のスコアが6から7に改善した場合を回復と定義した。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査 特定使用成績調査 使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

SARS-CoV-2 感染症患者を対象とした一般使用成績調査にて、使用実態下での本剤の安全性と有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当なし

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{16,17)}

レムデシビルはアデノシンヌクレオシド類似体のプロドラッグである。レムデシビルは、細胞内に分布し、加水分解による代謝を経て最終的にリン酸化されて薬理的に活性を有する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 (IC_{50} 値) はいずれも $>200 \mu M$ であった。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 抗ウイルス活性¹⁸⁻²¹⁾

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_{50}) は $9.9 nM$ であった。また、継代培養ヒト肺上皮細胞株 Calu-3 及び A549-hACE2 で SARS-CoV-2 の複製を阻害し、 EC_{50} は薬剤添加 72 時間後及び 48 時間後でそれぞれ $280 nM$ 及び $115 nM$ であった。なお、ウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを構成する Nsp12 のアミノ酸置換 P323L を含む SARS-CoV-2 変異体の臨床分離株 (alpha 株 (B.1.1.7 系統)、beta 株 (B.1.351 系統)、gamma 株 (P.1 系統)、delta 株 (B.1.617.2 系統)、epsilon 株 (B.1.429 系統)、kappa 株 (B.1.617.1 系統)、lambda 株 (C.37 系統)、iota 株 (B.1.526 系統)、zeta 株 (P.2 系統) 及び omicron 株 (B.1.1.529/BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4 及び BA.5 系統) に対するプラークアッセイ及び/又は N タンパク質 ELISA アッセイでは、これら臨床分離株の EC_{50} は初期の SARS-CoV-2 の系統 (A 系統) と比較して 0.15~2.3 倍であった (Vero-TMPRSS2 及び A549-ACE2-TMPRSS2 細胞株)。

SARS-CoV-2 複製の抑制 (HAE 細胞)^{22,23)}

ヒト初代培養気道上皮細胞において、レムデシビルは SARS-CoV-2 臨床分離株の複製を阻害し、薬剤添加 48 時間後における EC_{50} は $0.0099 \mu M$ であった。試験した最高濃度 $10 \mu M$ で細胞傷害性は認められず、ウイルス複製の選択的阻害が示された ($CC_{50}/EC_{50} > 1000$)。

SARS-CoV-2 複製の抑制 (アフリカミドリザル Vero 細胞)²⁴⁾

アフリカミドリザルの Vero 細胞において、レムデシビルは SARS-CoV-2 臨床分離株の複製を阻害し、薬剤添加 24 時間後及び 48 時間後における EC_{50} はそれぞれ $0.137 \mu M$ 、 $0.750 \mu M$ であった。試験した最高濃度 $100 \mu M$ で細胞傷害性は認められず、ウイルス複製の選択的阻害が示された ($CC_{50}/EC_{50} > 730$ 、 > 133)。

SARS/SARS-CoV-2 nsp12 nLUC 複製の抑制 (ヒト肝癌由来 Huh 細胞) ^{25,26)}

ヒト肝癌由来 Huh 細胞において、レムデシビルはルシフェラーゼ受容体を持つ SARS-CoV に SARS-CoV-2 のポリメラーゼ (nsp12) 遺伝子を発現させた組み換えキメラウイルス (SARS/SARS-CoV-2 nsp12 nLUC) の複製を阻害し、薬剤添加 48 時間後における EC₅₀ は 0.0035 μM であった。試験した最高濃度 10 μM で細胞傷害性は認められず、ウイルス複製の選択的阻害が示された (CC₅₀/EC₅₀ > 1000)。

<参考>

レムデシビルの SARS-CoV 及び MERS-CoV に対する抗ウイルス活性 (*in vitro*) ¹⁸⁾

Virus	Cell Type	Mean EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	Selectivity Index (CC ₅₀ /EC ₅₀)
SARS-CoV	HAE	0.069	> 10	> 100
	HAE	0.0066	> 10	> 1000
	Huh7	0.0071	> 10	> 1000
MERS-CoV	HAE	0.074	> 10	> 100
	Calu-3	0.025	> 10	> 400
	Vero E6	0.52	> 10	> 19

SARS-CoV 及び MARS-CoV 複製の抑制 (HAE 細胞) ²³⁾

ヒト初代培養気道上皮細胞において、レムデシビルは SARS-CoV 及び MARS-CoV の複製をいずれも阻害し、EC₅₀ はそれぞれ 0.069 μM 及び 0.074 μM であった。別のドナーのヒト初代培養気道上皮細胞を用いて SARS-CoV に対するレムデシビルの抗ウイルス活性を確認した試験では、EC₅₀ は 0.0066 μM であった。試験した最高濃度 10 μM で細胞傷害性は認められず、ウイルス複製の選択的阻害が示された (CC₅₀/EC₅₀ > 100、> 1000)。

SARS-CoV 複製の抑制 (ヒト肝癌由来 Huh 細胞) ^{25,26)}

ヒト肝癌由来 Huh 細胞において、レムデシビルはルシフェラーゼを発現した SARS-CoV の複製を阻害し、EC₅₀ は 0.0071 μM であった。試験した最高濃度 10 μM で細胞傷害性は認められず、ウイルス複製の選択的阻害が示された (CC₅₀/EC₅₀ > 1000)。

MARS-CoV 複製の抑制 (Calu-3 細胞) ²³⁾

ヒト肺上皮細胞株 2B4 (Calu-3 細胞) において、レムデシビルは MERS-CoV の複製を阻害し、EC₅₀ は 0.025 μM であった。試験した最高濃度 10 μM で細胞傷害性は認められず、ウイルス複製の選択的阻害が示された (CC₅₀/EC₅₀ > 400)。

MERS-CoV 複製の抑制 (Vero E6 細胞) ²⁷⁾

Vero E6 細胞において、レムデシビルは MERS-CoV の複製を阻害し、EC₅₀ は 0.52 μM であった。試験した最高濃度 10 μM で細胞毒性は認められず、ウイルス複製の選択的阻害が示された (CC₅₀/EC₅₀ > 19)。

レムデシビルの広域スペクトル抗ウイルス活性 (*in vitro*)^{23,28-30)}

Virus Family	Virus	EC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
<i>Filoviruses</i>	Ebola (Makona)	0.19
	Ebola (Kikwit)	0.14
	Bundibugyo	0.19
	Sudan	0.24
	Marburg	0.06
<i>Coronaviruses</i>	MERS	0.03
	SARS	0.10
<i>Paramyxoviruses</i>	Nipah	0.05
	Measles	0.04
	Hendra	0.06
<i>Flaviviruses</i>	Dengue	0.20
	Yellow fever	0.13
	Zika	0.10
	West Nile	1.0
<i>Arenaviruses</i>	Lassa	4.5
<i>Bunyaviruses</i>	CCHF	> 50
<i>Togaviruses</i>	Chikungunya	> 20

2) 薬剤耐性

*In vitro*試験³¹⁻³³⁾

培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下したSARS-CoV-2分離株が確認された。GS-441524 (レムデシビルの代謝物であるヌクレオシド類似体) を用いた耐性発現試験において、レムデシビルに対する耐性変異としてNsp12のアミノ酸置換V166A、N198S、S759A、V792I、C799F及びC799Rが同定された。各置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して1.7~3.5倍の感受性低下を示した。Nsp12のアミノ酸置換P323Lを有するSARS-CoV-2分離株を用いたレムデシビルによる耐性発現試験では、Nsp12のアミノ酸置換V166Lが同定された。P323L単独又はP323L+V166L重複置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対してそれぞれ1.3倍及び1.5倍の感受性変化を示した。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。また、Nsp12にF480L及びV557Lの各変異を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して2倍の感受性低下を示した。

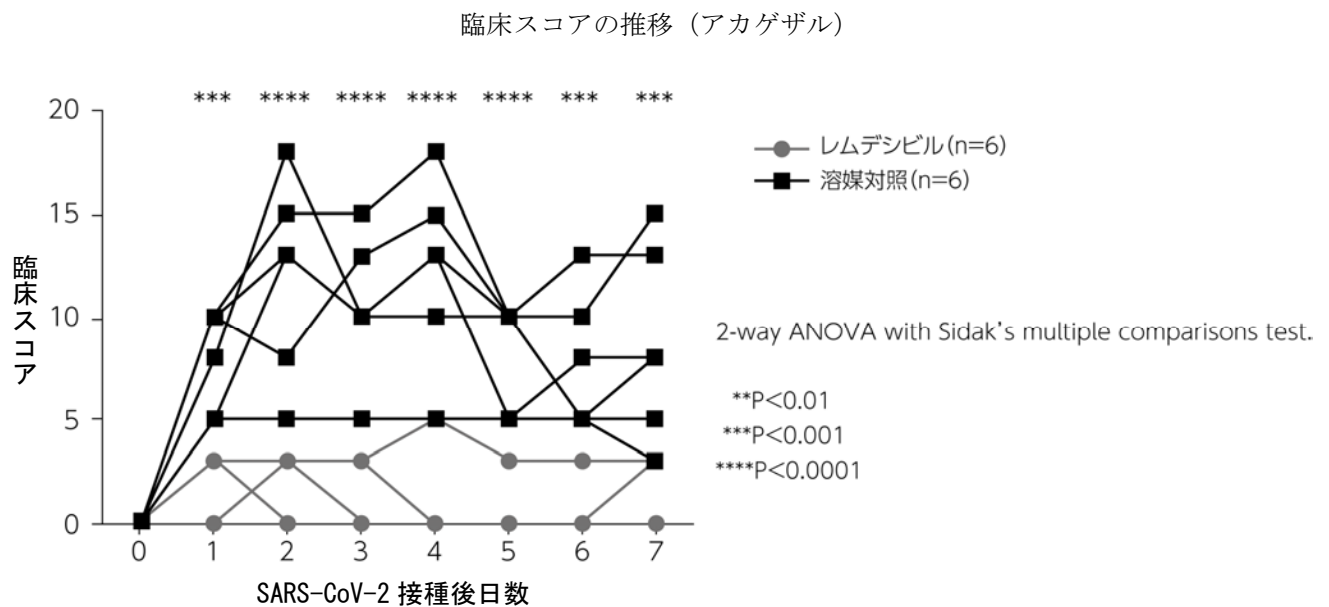
臨床試験³³⁻³⁵⁾

NIAID ACTT-1試験では、ベースライン及びベースライン後におけるSARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼの塩基配列データが得られた本剤群31例のうち、12例で本剤投与後にアミノ酸置換が認められた。本剤群の12例で認められたアミノ酸置換は24種類であり、このうちV792I及びC799F（各1例）は *in vitro* 耐性発現試験で既にレムデシビルに対する耐性変異として特定されており、それぞれ2.2-3.2倍及び2.5-3.5倍の感受性低下を示した。

GS-US-540-9012試験では、ベースライン及びベースライン後におけるSARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼの塩基配列データが得られた本剤群115例のうち、8例で本剤投与後にアミノ酸置換が認められた。本剤群の8例で認められたアミノ酸置換は7種類であり、このうちA376V（1例）は、レプリコンアッセイにおいて12.6倍の感受性低下を示した。

3) 動物モデルにおける治療効果^{36,37)}

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、肺病理像及び肺病変所見並びに肺ウイルス RNA 量が減少した。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人（外国人）を対象とした単回投与試験（GS-US-399-1812）¹¹⁾

外国人健康成人被験者に、本剤を 3～225mg の用量範囲で 2 時間かけて単回静脈内投与したとき^{注)}、本剤は線形の薬物動態プロファイルを示した。

2) 健康成人（外国人）を対象とした反復投与試験（GS-US-399-5505）¹³⁾

外国人健康成人被験者に、本剤を投与初日に 200mg、2～5 日目又は 10 日目に 100mg を 1 日 1 回 30 分間かけて反復静脈内投与したときの本剤、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

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。

健康成人に本剤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代謝物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)	T _{max} ^{c)} (h)
200	28	レムデシビル	1 日目	4378 (23.5)	2863 (18.6)	0.90	0.67-0.68
100	26 ^{d)}		5 日目 及び 10 日目	2229 (19.2)	1585 (16.6)	0.96	
200	28		1 日目	143 (21.5)	2191 (19.1)	—	
100	26	ヌクレオシド類似体 ^{e)}	5 日目 及び 10 日目	145 (19.3)	2229 (18.4)	27.4	1.51-2.00
200	28		1 日目	370 (29.3)	698 (25.9)	1.27	
100	26	中間代謝物 ^{f)}	5 日目 及び 10 日目	246 (33.9)	462 (31.4)	1.23	0.75-0.75
200	28		1 日目	370 (29.3)	698 (25.9)	1.27	

平均値 (CV%)、—：該当なし

a) 1 日目：AUC_{0-24h}、5 日目及び 10 日目：AUC_{tau}

b) 中央値

c) 1 日目と 5 日目及び 10 日目の中央値の範囲

d) AUC 及び t_{1/2} は 25 例

e) GS-441524

f) GS-704277

3) SARS-CoV-2 による感染症患者（外国人）を対象とした反復投与試験（GS-US-540-9012）

健康成人被験者並びに成人及び小児の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした試験の併合データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した、成人患者（147 例）での本剤の静脈内反復投与後のレムデシビル及びその循環血中代謝物 [ヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）] の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

成人患者でのレムデシビル及びその代謝物の薬物動態パラメータ^{a)}

	レムデシビル	ヌクレオシド類似体 ^{b)}	中間代謝物 ^{c)}
C _{max} (ng/mL)	2700 (2440-2990)	143 (135-152)	198 (180-218)
AUC _{tau} (h*ng/mL)	1710 (1480-1980)	2410 (2250-2580)	392 (348-442)

幾何平均値（95%信頼区間）

a) 本剤を 30 分間かけて最長 3 日間静脈内投与したときの母集団薬物動態推定値（GS-US-540-9012 試験）

b) GS-441524

c) GS-704277

投与初日に本剤 200mg を、2 及び 3 日目に本剤 100mg を 1 日 1 回静脈内投与した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響³⁸⁾

本剤は静脈内投与製剤であるため食事の影響は評価しなかった。

In vitro 試験でレムデシビルは OATP1B1 及び P-gp の基質である。また、CYP3A、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE1 に対し阻害作用を示す。中間代謝物 (GS-704277) は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。

薬物相互作用試験の結果を以下に示す（外国人のデータ）。

健康成人に各薬剤を併用投与したときの血漿中のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の投与量	レムデシビルの投与量	例数	レムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ比（90%信頼区間）		
					C _{max}	AUC _{inf}
シクロスポリン ³⁹⁾	400mg 単回	100mg 単回	9	レムデシビル	1.49 (1.38-1.60)	1.89 (1.77-2.02)
				ヌクレオシド類似体 ^{a)}	1.17 (1.12-1.22)	1.03 (0.99-1.08)
				中間代謝物 ^{b)}	2.51 (2.26-2.78)	2.97 (2.75-3.20)
カルバマゼピン ³⁹⁾	300mg 1 日 2 回	100mg 単回	8	レムデシビル	0.87 (0.78-0.97)	0.92 (0.83-1.02)
				ヌクレオシド類似体 ^{a)}	0.97 (0.88-1.07)	0.83 (0.78-0.89)
				中間代謝物 ^{b)}	0.96 (0.84-1.10)	0.98 (0.92-1.05)

a) GS-441524

b) GS-704277

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収⁴⁰⁾

本剤は静脈内投与であるため、溶液の絶対バイオアベイラビリティは100%である。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

レムデシビルの脳関門通過性は、ヒトでは検討されていない。

<参考：ラット、サル>⁴¹⁾

Sprague-Dawley (SD) ラット（雄 11 例/各時点 1 例）及び Long Evans (LE) ラット（雄 11 例/各時点 1 例）に ¹⁴C-レムデシビル 10mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.167、0.50、1、2、4、8、12、24、48、96 及び 168 時間後に、合計 52 組織における放射能の分布について検討した。SD ラットにおける組織中最高放射能濃度 (C_{max}) は延髄、脊髄、小脳、大脳及び骨で最も低かった。LE ラットにおける C_{max} は小脳、嗅葉、眼水晶体、腹部脂肪及び骨で最も低かった。投与 96 時間後には、これらの組織における放射能は検出されなかった。

カンクイザル（雄 6 例/各時点 3 例）に ¹⁴C-レムデシビル 10mg/kg を単回静脈内投与し、投与 4 及び 168 時間後に、合計 38 組織における放射能の分布について検討した。投与 4 及び 168 時間後ともに脳脊髄液、脊髄では放射能は検出されず、脳の放射能濃度も他の組織と比較して低かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

レムデシビルの胎盤関門通過性は、ヒトでは検討されていない。

<参考：ラット、ウサギ>^{42,43)}

妊娠 SD ラットに溶媒（対照群、雌 3 例）、レムデシビル 2.5、5、10 及び 20mg/kg/日（各群、雌 9 例）を交配確認後 6～17 日まで静脈内投与し、胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。交配確認後 6 及び 17 日目の測定において母動物の血漿中にレムデシビルの代謝物が検出されたが、母動物胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

妊娠 New Zealand White ウサギに溶媒（対照群、雌 4 例）、レムデシビル 2.5、5、10 及び 20mg/kg/日（各群、雌 4 例）を交配確認後 7～20 日まで静脈内投与し、胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。交配確認後 7 及び 20 日目の測定において母動物の血漿中にレムデシビル及びその代謝物が検出されたが、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

レムデシビルの乳汁への移行性は、ヒトでは検討されていない。

<参考：ラット>²⁾

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。

雌ラットに妊娠 6 日から哺育 20 日まで反復投与した結果、出生児の血漿中にレムデシビル及びその代謝物が検出された。哺育 10 日目における出生児の血漿曝露量は母動物の血漿曝露量の約 1%であった。

(4) 髄液への移行性

レムデシビルの脳関門通過性は、ヒトでは検討されていない。

<参考：サル>⁴⁴⁾

カニクイザル（雄 6 例/各時点 3 例）に ¹⁴C-レムデシビル 10mg/kg を単回静脈内投与し、投与 4 及び 168 時間後に、合計 38 組織における放射能の分布について検討した。投与 4 及び 168 時間後ともに脳脊髄液中に放射能は検出されなかった。

(5) その他の組織への移行性

1) 血球移行性（健康成人、外国人データ）⁴⁵⁾

外国人健康成人に ¹⁴C 標識したレムデシビル 150mg を単回静脈内投与したとき^{注)}、総放射能の血液/血漿比は投与開始 15 分後で約 0.68 であり、時間の経過とともに上昇し、投与 5 時間後では 1.0 であった。レムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）、中間代謝物（GS-704277）の血液/血漿分布比は、それぞれ 0.68-1.0、1.19 及び 0.56 であった。レムデシビル及び代謝物は、血漿又は血液中の細胞成分に対して異なる分布を示す。

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。

2) 組織への移行性

レムデシビルのその他の組織への移行性（血球移行性を除く）は、ヒトでは検討されていない。

<参考：ラット、サル>⁴¹⁾

SD ラット（雄 11 例/各時点 1 例）及び LE ラット（雄 11 例/各時点 1 例）に ¹⁴C-レムデシビル 10mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.167、0.50、1、2、4、8、12、24、48、96 及び 168 時間後に、合計 52 組織における放射能の分布について検討した。

SD ラットにおける C_{max} は腎皮質、腎臓、腎髄質、肝臓、動脈壁、無色素皮膚、盲腸、膀胱、食道で最も高かった。一方、延髄、脊髄、小脳、大脳及び骨で最も低かった。投与 96 時間後には盲腸、腎臓、

腎皮質、腎髄質、肝臓、無色素皮膚、胃及び膀胱を除き、放射能は検出されなかった。

LE ラットにおける C_{max} は腎皮質、腎臓、腎髄質、肝臓、盲腸、膀胱、動脈壁及び有色素皮膚で最も高かった。一方、小脳、嗅葉、眼水晶体、腹部脂肪及び骨で最も低かった。投与 96 時間後には腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓及び有色素皮膚を除き、放射能は検出されなかった。

カニクイザル（雄 6 例）に ^{14}C -レムデシビル 10mg/kg を単回静脈内投与し、投与 4 及び 168 時間後（各時点 3 例）に、合計 38 組織における放射能の分布について検討した。投与 4 時間後の放射能濃度は消化管を除くと、胆嚢、腎臓、肝臓、前立腺、唾液線（下顎）、睪臓及び精嚢で最も高かった。また、肺組織においても放射能が検出された。一方、骨、脳、眼及び精巣では最も放射能濃度が低かった。総放射能濃度は 168 時間を通して減少した。

（6）血漿蛋白結合率

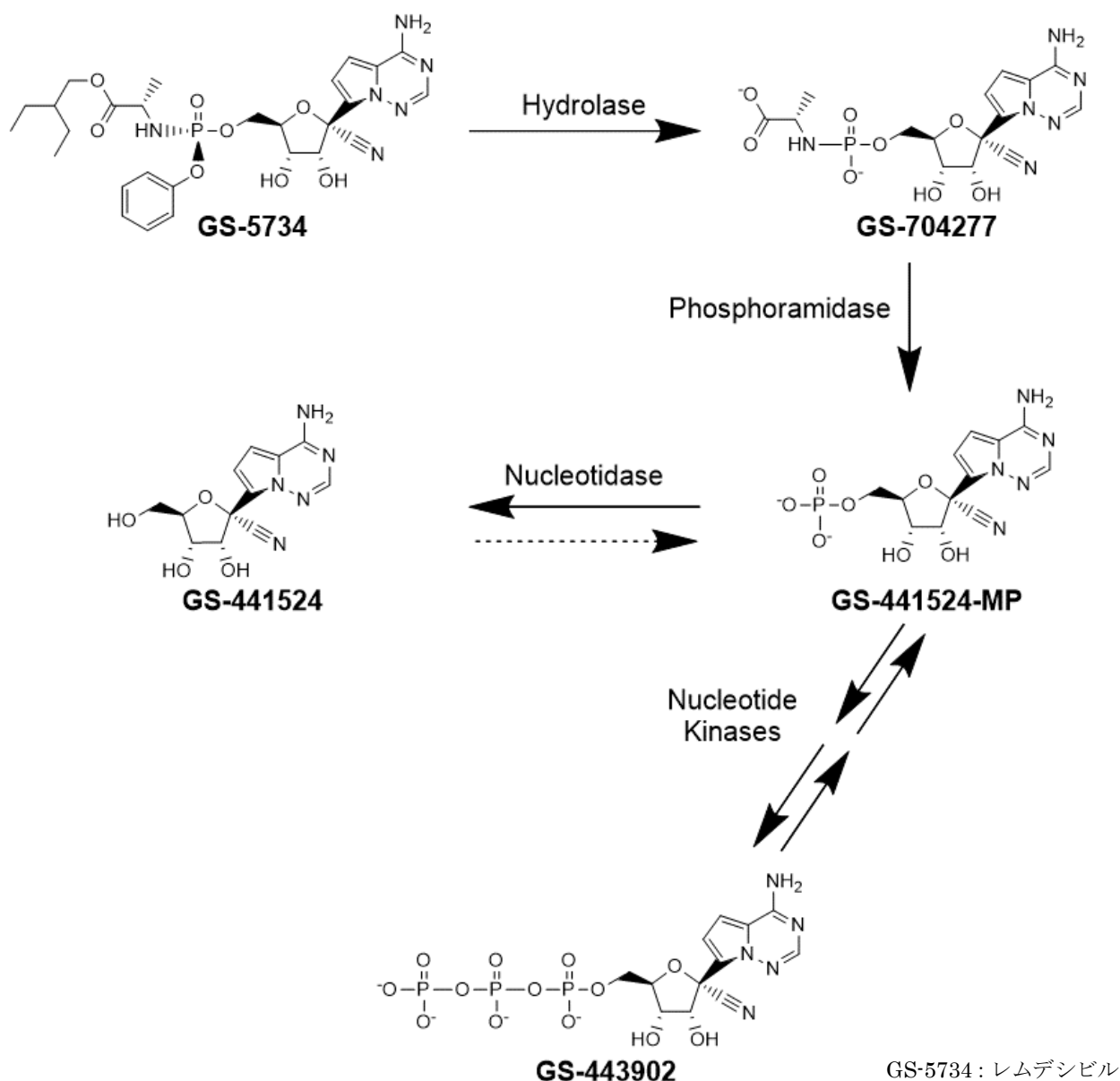
In vitro 試験において、レムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）のヒト血漿蛋白に対する結合率はそれぞれ 88～93.6%、2%及び 1%であった。

6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路⁴⁶⁾

レムデシビルは 80%が主に肝臓のカルボキシルエステラーゼ 1 (CES1) により加水分解され、10%がカタプシン A (CatA)、残りの 10%が CYP3A により代謝される。加水分解により生成された中間代謝物 (GS-704277) は主にヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質 1 (HINT1) により代謝される。中間代謝物はホスホルアミダートの分解とそれに続くリン酸化により活性型三リン酸 (GS-443902) となる。一方、脱リン酸化により、効率的に再リン酸化されないヌクレオシド類似体 (GS-441524) が生成されるが、ほとんど代謝されない。

レムデシビルの細胞内代謝経路の概要



GS-5734: レムデシビル

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) CYP による代謝⁴⁷⁾

In vitro 試験において、レムデシビルの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 又は CYP2C19 による代謝は検出されず、CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝された。

2) CYP に対する阻害⁴⁸⁾

In vitro 試験において、レムデシビルは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP2C19 に対して弱い阻害作用を示した。阻害作用が最も強かったのは CYP3A で、IC₅₀ が 1.6 μM であったが、静脈内投与した場合のレムデシビル未変化体の濃度が低いため、CYP3A4 阻害によって臨床的に重要な薬物相互作用が発現する可能性は限定的である。

3) CYP に対する誘導能⁴⁹⁾

In vitro 試験において、ドナー3例のうち1例の肝細胞では、レムデシビルによって CYP1A2 と CYP2B6 の mRNA 量の誘導が認められた。他の2例のドナーの肝細胞では、このような誘導は認められなかった。レムデシビルによる CYP3A4 mRNA の誘導は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁵⁰⁾

外国人健康成人被験者に本剤 200mg を単回投与又は 100mg を反復投与したとき、ヒト末梢血単核球においてヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物が高いトラフ濃度で認められた。この濃度は、ヒト気道上皮細胞における SARS-CoV-2 及び SARS-CoV に対する EC₅₀ の約 1,000 倍であった (*in vitro*) 。

7. 排泄⁵¹⁾

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^{注)}、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 (GS-441524、49%) であり、10% がレムデシビル、2.9% が中間代謝物 (GS-704277) であった。糞中にはヌクレオシド類似体 (GS-441524) が 0.5% 回収されたが、レムデシビル及び中間代謝物 (GS-704277) は検出されなかった。

レムデシビル及び中間代謝物 (GS-704277) の主な排泄経路は代謝であり、ヌクレオシド類似体 (GS-441524) の主な排泄経路は尿中排泄であった。

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。

8. トランスポーターに関する情報

(1) トランスポーターの基質⁵²⁻⁵⁴⁾

In vitro 試験において、レムデシビルは OATP1B1 の基質であるものの、OATP1B3 の基質ではないことが示された。別の *in vitro* 試験において、レムデシビルは P-gp の基質ではあるものの BCRP の基質ではないことが示された。ヒト OAT1 及び 3 を過剰発現させた細胞では、レムデシビル及びその主要血中代謝物 (GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524) の輸送を証明する所見は認められなかった。同様に、ラット OAT1 はレムデシビル又はその代謝物を輸送せず、ラット OAT3 はレムデシビル又は GS-441524 を輸送しなかった。ヒト OAT3 とは異なり、ラット OAT3 を過剰発現させた細胞では、GS-704277 の輸送が認められた。

(2) トランスポーターの阻害^{55,56)}

In vitro 試験において、レムデシビルは試験した最高濃度 (40 μM) において、P-gp によるカルセイン AM 輸送又は BCRP によるフェオホルビド A 輸送を阻害しなかった。OATP1B1 及び OATP1B3 に依存する Fluo-3 の輸送がレムデシビルによって阻害され、IC₅₀ はそれぞれ 2.8 及び 2.1 μM であった。静脈内投与した場合のレムデシビル未変化体の濃度が低いため、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害によって臨床的に重要な薬物相互作用が発現する可能性は限定的である。

別の *in vitro* 試験において、レムデシビルは BSEP、MRP4 及び NCTP の介在するプローブ基質の輸送を阻害し、IC₅₀ の算出値はそれぞれ 22、5.1 及び 72 μM であった。レムデシビル濃度 100 μM まで MRP2 との相互作用は認められなかった。GS-704277 は 100 μM の試験濃度で、MRP2 及び NCTP の介在する輸送をそれぞれ 25% 及び 44% 阻害した。GS-704277 濃度 100 μM まで BSEP 又は MRP4 との相互作用は認められなかった。GS-441524 は 100 μM の試験濃度で、NCTP の介在する輸送を 24%

阻害した。GS-441524 濃度 100 μ M まで BSEP、MRP2 又は MRP4 との相互作用は認められなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 小児患者 (外国人) ¹⁵⁾

健康成人被験者並びに成人及び小児の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした試験の併合データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した、GS-US-540-5823 試験における体重 3.0kg 以上の 28 日齢以上 18 歳未満の小児患者 (50 例) での本剤の静脈内反復投与後のレムデシビル及び代謝物 (ヌクレオシド類似体 [GS-441524] 及び中間代謝物 [GS-704277]) の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

小児患者における定常状態でのレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ ^{a)}

	コホート 1 : 12 歳以上 18 歳 未満かつ体重 40kg 以上 (12 例)	コホート 2 : 28 日齢以上 18 歳未満かつ 体重 20kg 以上 40kg 未満 (12 例)	コホート 3 : 28 日齢以上 18 歳未満かつ 体重 12kg 以上 20kg 未満 (11 例)	コホート 4 : 28 日齢以上 18 歳未満かつ体重 3kg 以上 12kg 未満 (10 例)	コホート 8 : 12 歳未満かつ 体重 40kg 以上 (5 例)
レムデシビル					
C _{max} (ng/mL)	3910 (3140-4870)	5680 (4660-6930)	5530 (4240-7210)	4900 (3790-6340)	3920 (2270-6790)
AUC _{tau} (h*ng/mL)	2470 (1940-3150)	3500 (2570-4780)	3910 (2140-7160)	2930 (1900-4520)	2280 (1200-4300)
ヌクレオシド類似体 ^{b)}					
C _{max} (ng/mL)	197 (123-316)	181 (132-248)	158 (116-215)	202 (171-238)	162 (57.4-458)
AUC _{tau} (h*ng/mL)	3460 (2010-5960)	2870 (2020-4080)	2400 (1740-3320)	2770 (2230-3450)	2640 (772-9030)
中間代謝物 ^{c)}					
C _{max} (ng/mL)	307 (212-443)	423 (309-578)	444 (336-585)	390 (305-500)	278 (145-532)
AUC _{tau} (h*ng/mL)	815 (474-1400)	754 (547-1040)	734 (513-1050)	691 (494-966)	537 (203-1420)

幾何平均値 (95%信頼区間)

a) 本剤を 30 分間かけて最長 10 日間静脈内投与したときの母集団薬物動態推定値 (GS-US-540-5823 試験)

b) GS-441524

c) GS-704277

コホート 1 (12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上) 及びコホート 8 (12 歳未満かつ体重 40kg 以上) では、投与初日に本剤 200mg を、以降最長 10 日目まで本剤 100mg を 1 日 1 回投与した。コホート 2 から 4 では、投与初日に本剤 5mg/kg を、以降最長 10 日目まで 2.5mg/kg を 1 日 1 回投与した。

注) 体重 3.5kg 以上 40kg 未満の小児に対する国内承認用法・用量は、投与初日に 5mg/kg を、投与 2 日目以降は 2.5mg/kg を 1 日 1 回点滴静注である。

(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。

(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。

11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤成分に対する過敏症のリスクを考慮し設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与開始後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、11.1.1 参照]

8.2 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、11.1.2 参照]

8.3 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により腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与開始後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 参照]

（解説）

8.1

臨床試験成績に基づき、肝機能障害のリスクを考慮し設定した。

8.2

臨床試験を含むこれまでの使用経験から、過敏症のリスクを考慮し設定した。

8.3

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の尿細管への蓄積により、腎機能障害があらわれるおそれがあるため、本剤投与前又は投与開始時及び投与中に腎機能検査を実施することを注意喚起するために設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。[8.3、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、17.1.2 参照]

(解説)

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。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おり、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設定した。

(3) 肝機能障害患者

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。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

臨床試験成績に基づき、肝機能障害のリスクを考慮し設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

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た。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、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られるため、設定した。

(6) 授乳婦

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。

（解説）

非臨床試験において、本剤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、潜在的风险を考慮し、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られるため、設定した。

(7) 小児等

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。28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていない。[16.6.1 参照]

（解説）

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、及び28日齢未満の小児を対象とした臨床試験結果は得られていないことから、小児に対してはベネフィット・リスクを比較検討した上で投与の要否を判断する必要があると考えられるため、設定した。

(8) 高齢者

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。

（解説）

高齢者における一般的な生理機能の低下を踏まえて設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

レムデシビルは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 の基質である。また、中間代謝物 (GS-704277) は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。[16.7.1 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 クロロキン（国内未承認）	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。	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ニンが阻害する可能性がある。
シクロスポリン [16.7.2 参照]	レムデシビル及び中間代謝物 (GS-704277) の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	シクロスポリンの強力な OATP1B1/3 阻害作用による。

(解説)

非臨床試験では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ニンが阻害することが示されており、併用により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ことから、設定した。また、臨床薬物相互作用試験において、本剤とシクロスポリンとの併用時にレムデシビル及び中間代謝物の血漿中濃度の上昇がみられたため、設定した。

8. 副作用

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。

(解説)

臨床試験成績に基づき設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[8.1、9.3.1 参照]

11.1.2 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。[8.2 参照]

(解説)

11.1.1

臨床試験成績に基づき、肝機能障害のリスクを考慮し設定した。

11.1.2

臨床試験を含むこれまでの使用経験から、過敏症のリスクを考慮し設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上 4%未満	0.1%以上 1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害		貧血	
心臓障害			徐脈
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、悪寒	
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症	
臨床検査	ALT 増加、AST 増加	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、トランスアミナーゼ上昇、ヘモグロビン減少	
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛	
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、斑状皮疹	
血管障害		静脈炎	

(解説)

臨床試験成績に基づき、主な副作用について記載した。

因果関係ありと判断された有害事象

	GS-US-540-5773 試験 (n=397)	GS-US-540-5774 試験 (n=384)	CO-US-540-5776 試験 (n=532)	合計 (n=1313)
因果関係ありと判断された有害事象	73 (18.4)	61 (15.9)	41 (7.7)	175 (13.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0	2 (0.4)	3 (0.2)
貧血	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)
白血球減少症	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
血小板減少症	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
心臓障害	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
心房細動	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
眼障害	0	3 (0.8)	0	3 (0.2)
結膜出血	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
ドライアイ	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
眼そう痒症	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
胃腸障害	21 (5.3)	26 (6.8)	0	47 (3.6)
悪心	14 (3.5)	20 (5.2)	0	34 (2.6)
嘔吐	4 (1.0)	4 (1.0)	0	8 (0.6)
便秘	6 (1.5)	1 (0.3)	0	7 (0.5)
下痢	1 (0.3)	6 (1.6)	0	7 (0.5)
腹痛	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
消化不良	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
鼓腸	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)

(続き)

一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.8)	7 (1.8)	1 (0.2)	11 (0.8)
注射部位疼痛	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (0.2)
疲労	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
発熱	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
胸痛	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
悪寒	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
注入部位紅斑	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
注入部位静脈炎	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
注入部位そう痒感	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
注入部位腫脹	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
注射部位紅斑	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
穿刺部位紅斑	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	3 (0.8)	7 (1.8)	3 (0.6)	13 (1.0)
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.5)	6 (1.6)	0	8 (0.6)
胆汁うっ滞	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
肝炎	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
黄疸	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
肝損傷	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (0.2)
リンパ管炎	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性肺炎	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
尿路感染	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.2)
転倒	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
臨床検査	41 (10.3)	14 (3.6)	31 (5.8)	86 (6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.5)	11 (2.9)	4 (0.8)	33 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (4.0)	9 (2.3)	7 (1.3)	32 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	9 (2.3)	1 (0.3)	5 (0.9)	15 (1.1)
プロトロンビン時間延長	0	0	9 (1.7)	9 (0.7)
肝酵素上昇	5 (1.3)	0	0	5 (0.4)
肝機能検査値上昇	3 (0.8)	0	2 (0.4)	5 (0.4)
糸球体濾過率減少	0	0	4 (0.8)	4 (0.3)
血中クレアチニン増加	0	0	3 (0.6)	3 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
血中カリウム減少	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
心拍数減少	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
心拍数不整	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
国際標準比増加	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	2 (0.5)	1 (0.3)	0	3 (0.2)
高トリグリセリド血症	2 (0.5)	0	0	2 (0.2)
高カルシウム血症	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織	0	3 (0.8)	0	3 (0.2)
背部痛	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
筋骨格痛	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
筋肉痛	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
神経系障害	2 (0.5)	8 (2.1)	1 (0.2)	11 (0.8)
頭痛	1 (0.3)	7 (1.8)	0	8 (0.6)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
味覚不全	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
錯感覚	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)

(続き)

痙攣発作	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
精神障害	3 (0.8)	2 (0.5)	0	5 (0.4)
不眠症	3 (0.8)	1 (0.3)	0	4 (0.3)
睡眠障害	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	4 (0.8)	5 (0.4)
急性腎障害	0	1 (0.3)	4 (0.8)	5 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.8)	7 (1.8)	0	10 (0.8)
発疹	2 (0.5)	6 (1.6)	0	8 (0.6)
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
斑状丘疹	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)
丘疹状皮疹	0	1 (0.3)	0	1 (<0.1)
血管障害	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (0.2)
静脈炎	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)
潮紅	1 (0.3)	0	0	1 (<0.1)

MedDRA Ver.23.0 (J)

複数回の有害事象は、SOC 及び PT において 1 例につき 1 件のカウントとした。

CO-US-540-5776 試験については、Grade3 以上の有害事象及び Grade2 以上で治験薬との因果関係が否定できない過敏症反応の事象を収集した。

データ抽出日：GS-US-540-5773 試験パート A：2020 年 5 月 19 日、GS-US-540-5774 試験パート A：2020 年 7 月 8 日、

CO-US-540-5776 試験：2020 年 6 月 25 日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 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。

14.1.6 注射用水で溶解してから、20～25℃で 24 時間又は 2～8℃で 48 時間以内に使用すること⁵⁷⁾。

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	100
20	100	1	20	
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	
25	62.5	1	12.5	100
30	75	1	15	
35	87.5	1	17.5	

(続き)

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。

(解説)

本剤の製剤特性を考慮し設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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/日以上の群で血中尿素窒素・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、臨床曝露量未満 (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/日群で腎毒性は認められていない。

(解説)

非臨床試験成績^{58,59)}に基づき、潜在的风险を考慮して設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験⁶⁰⁻⁶²⁾

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 [*] (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見
心血管系	サル /カニクイザル	静脈内	0, 1, 3, 10	雄 4	10mg/kg まで影響なし
呼吸器系	ラット/Crl:WI (Han)	静脈内	0, 5, 20, 50	雄 8	5mg/kg まで影響なし 20mg/kg 以上の投与群で、投与後 0.75~6 時間に呼吸数の増加が認められた 一回換気量及び分時換気量はいずれの投与群においても影響はなかった
中枢神経系	ラット/Crl:WI (Han)	静脈内	0, 5, 20, 50	雄 8	50mg/kg まで影響なし

※ 単回投与

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{63,64)}

レムデシビル単回投与毒性試験は実施されなかった。単回投与薬物動態試験において、ラットでは 50mg/kg 静脈内投与、カニクイザルでは 10mg/kg 静脈内投与、アカゲザルでは 10mg/kg 静脈内投与まで忍容性は良好であった。

(2) 反復投与毒性試験^{58,59)}

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、臨床曝露量未満 (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。

(3) 遺伝毒性試験^{58,65-67)}

細菌変異原性試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* ラット小核試験においてレムデシビルの遺伝毒性は認められていない。

(4) がん原性試験⁶⁸⁾

レムデシビル投与は短期間であるため、がん原性評価のための長期投与動物試験は行われていない。

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁹⁻⁷¹⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生への影響に関する試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、レムデシビル 10mg/kg/日投与での平均体重の減少、体重増加の抑制及び摂餌量の減少に基づき、雌雄の全身毒性の無毒性量は 3mg/kg/日であった。雄の生殖能及び精子形成パラメータに対する影響がないことから、雄の生殖毒性の無毒性量は 10mg/kg/日であった。10mg/kg/日群の雌では平均黄体数が統計的に有意に減少し、その結果としての平均胚着床数及び生存胚数の減少、並びに平均卵巣及び子宮/子宮頸部/卵管重量の減少が認められた。したがって、雌の生殖毒性及び胚・胎児毒性の無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群	無毒性量	
				母動物	胚・胎児
ラット (Sprague- Dawley)	雄：交配 28 日間前 ～剖検 雌：交配 14 日間前 ～妊娠 7 日	静脈内	レムデシビル 0、1、3、10 : 雌雄各 25	全身毒性の無毒性量 雌雄：3mg/kg/日 生殖毒性の無毒性量 雄：10mg/kg/日 生殖毒性及び胚・胎児毒性の無毒性 量 雌：3mg/kg/日	

2) 胚・胎児発生への影響に関する試験 (ラット、ウサギ)

妊娠 Sprague-Dawley ラット用いた胚・胎児発生への影響に関する試験において、いずれの用量でも毒性が認められなかったことから、妊娠ラットにレムデシビルを 1 日 1 回静脈内投与したときの母動物毒性及び胚・胎児発生についての無毒性量は 20mg/kg/日であった。

妊娠 New Zealand White ウサギを用いた試験において、レムデシビル 20mg/kg/日での体重減少とそれに対応する摂餌量及び体重の減少に基づき、母動物の無毒性量は 10mg/kg/日であり、胚・胎児発生の無毒性量は 20mg/kg/日であった。

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/群	無毒性量	
				母動物	胚・胎児
ラット (Sprague- Dawley)	妊娠 6～17 日	静脈内	レムデシビル 0、2.5、5、10、 20 : 雌各 25	20mg/kg/日	20mg/kg/日
ウサギ (New Zealand White)	妊娠 7～20 日	静脈内	レムデシビル 0、2.5、5、10、 20 : 雌各 22	10mg/kg/日	20mg/kg/日

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能への影響に関する試験 (ラット)

妊娠 Sprague Dawley ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能への影響に関する試験において、いずれの用量でも毒性が認められなかったことから、F0 母動物の全身毒性の無毒性量は

10mg/kg/日であり、F1 児の発生／新生児期、F1 親動物の全身毒性、F1 の生殖毒性、F2 児の新生児期／出生後早期の無毒性量は、いずれも 10mg/kg/日であった。

動物種 (系統)	投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日) : 性別、動物数/ 群	無毒性量	
				母動物 (F0)	出生児 (F1)、 胎児 (F2)
ラット (Sprague- Dawley)	妊娠 6～哺育 20 日	静脈内	レムデシビル 0、1、3、10 : 雌各 25	全身毒性の 無毒性量 10mg/kg/日	F1 児の発生／新生児期、F1 親 動物の全身毒性、F1 の生殖毒 性の無毒性量 10mg/kg/日 F2 児の新生児期／出生後早期 の無毒性量 10mg/kg/日

(6) 局所刺激性試験⁷²⁾

ラットの反復投与試験で、赤い変色などの注射部位反応がみられたが、サルではみられなかった。レムデシビルは皮膚刺激性、眼刺激性はなかった。レムデシビルはメラニン組織結合性がなく、光科学的特性に基づき、光毒性もないと考えられる。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レムデシビル 劇薬

2. 有効期間

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2020年5月7日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
点滴静注用	2020年5月7日	30200AMX00455000	2021年8月12日	2020年5月11日 (日本政府の指示による供給開始) 2021年10月18日 (一般流通による供給開始)

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2020年5月7日～2028年5月6日

12. 投薬期間制限に関する情報

総投与期間は 10 日までとする。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT 番号 (13桁)	レセプト電算 コード
ベクルリー®点滴静注用 100mg	6250407D1020	6250407D1020	1287141010101	622871401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 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：CO-US-540-5776 試験 (CTD2.7.3.2.1.1) [承認時評価資料]
- 4) Beigel JH, et al. N Engl J Med. 2020;383 (19) : 1813-26. (PMID : 32445440)
- 5) 社内資料：GS-US-540-5773 試験 (CTD2.7.3.2.1.2) [承認時評価資料]
- 6) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020; 383 (19) : 1827-37. (PMID : 32459919)
- 7) 社内資料：GS-US-540-5774 試験 (CTD2.7.3.2.1.3) [承認時評価資料]
- 8) Spinner CD, et al. JAMA. 2020;324 (11) : 1048-57. (PMID : 32821939)
- 9) Gottlieb RL, et al. N Engl J Med. 2022; 386 (4) :305-315. (PMID : 34937145)
- 10) 社内資料：GS-US-399-4231 試験 (CTD2.7.2.2.2.3) [承認時参考資料]
- 11) 社内資料：GS-US-399-1812 試験 (CTD2.7.2.2.2.1) [承認時参考資料]
- 12) 社内資料：GS-US-399-1954 試験 (CTD2.7.2.2.2.2) [承認時参考資料]
- 13) 社内資料：GS-US-399-5505 試験 (CTD2.7.2.2.2.4) [承認時参考資料]
- 14) 社内資料：CO-US-540-5758 試験 (CTD2.7.3.2.2.1)
- 15) 社内資料：GS-US-540-5823 試験
- 16) 社内資料：作用機序 (CTD2.6.2.3.1.2)
- 17) 社内資料：宿主 RNA 及び DNA ポリメラーゼとの相互作用 (CTD2.6.2.4.4)
- 18) 社内資料：コロナウイルスに対する抗ウイルス活性 (CTD2.6.2.3.1.1)
- 19) Pruijssers AJ, et al. Cell Rep. 2020;32(3):107940. (PMID : 32668216)
- 20) Xie X, et al. Nat Commun. 2020;11(1):5214. (PMID : 33060595)
- 21) 社内資料：PC-540-2026 試験、PC-540-2034 試験、PC-540-2038 試験、PC-540-2039 試験
- 22) 社内資料：PC-540-2003 試験 (CTD2.6.3.2.1)
- 23) Sheahan TP, et al. Sci Transl Med 2017;9 (396) : eaal3653. (PMID : 28659436)
- 24) 社内資料：PC-540-2001 試験 (CTD2.6.3.2.1)
- 25) 社内資料：PC-540-2002 試験 (CTD2.6.3.2.1)
- 26) Brown AJ, et al. Antiviral Res. 2019;169 : 104541. (PMID : 31233808)
- 27) 社内資料：PC-399-2008 試験 (CTD2.6.3.2.1)
- 28) Lo MK, et al. Sci Rep. 2017;7 : 43395. (PMID : 28262699)
- 29) Agostini ML, et al. MBio. 2018;9 (2) : e00221-18. (PMID : 29511076)
- 30) Warren TK, et al. Nature 2016;531 (7594) : 381-5. (PMID : 26934220)
- 31) 社内資料：ウイルス耐性 (CTD2.6.2.3.1.3)
- 32) 社内資料：PC-540-2029 試験
- 33) 社内資料：PC-540-2028 試験
- 34) 社内資料：PC-540-2033 試験
- 35) 社内資料：PC-540-2040 試験
- 36) 社内資料：アカゲザル SARS-CoV-2 感染症モデルに対する効果 (CTD2.6.2.3.2.1)
- 37) Williamson BN, et al. Nature. 2020;585 (7824) : 273-76. (PMID : 32516797)
- 38) 社内資料：薬物相互作用の可能性 (CTD2.7.2.3.4.3.2.3)

- 39) 社内資料：GS-US-540-9013 試験
- 40) 社内資料：吸収 (CTD2.7.2.3.7.1)
- 41) 社内資料：組織内分布 (ラット、サル) (CTD2.6.4.5.2.2)
- 42) 社内資料：毒性試験 (ラット) (CTD2.6.4.4.3.2)
- 43) 社内資料：毒性試験 (ウサギ) (CTD2.6.4.4.3.3)
- 44) 社内資料：組織内分布 (サル) (CTD2.6.5.5.5)
- 45) 社内資料：分布 (CTD2.7.2.3.2)
- 46) 社内資料：代謝 (CTD2.7.2.3.7.3)
- 47) 社内資料：代謝酵素 (CTD2.6.4.8.2.1)
- 48) 社内資料：P450 阻害作用 (CTD 2.6.4.8.2.2)
- 49) 社内資料：AD-399-2027 試験 (CTD2.6.5.9.4)
- 50) 社内資料：用量設定 (CTD2.7.2.3.5)
- 51) 社内資料：排泄 (CTD2.7.2.3.7.4)
- 52) 社内資料：AD-399-2008 試験 (CTD2.6.5.11.3)
- 53) 社内資料：AD-399-2007 試験 (CTD2.6.5.11.2)
- 54) 社内資料：PC-399-2020 試験 (CTD2.6.3.3.1)
- 55) 社内資料：AD-399-2005 試験 (CTD2.6.5.11.4)
- 56) 社内資料：AD-399-2029 試験 (CTD2.6.5.11.6)
- 57) 社内資料：REP-22251 In-Use 安定性試験
- 58) 社内資料：TX-399-2003 試験 (CTD2.6.7.7.1)
- 59) 社内資料：TX-399-2016 試験 (CTD2.6.7.7.2)
- 60) 社内資料：PC-399-2005 試験 (CTD2.6.3.4.2)
- 61) 社内資料：PC-399-2004 試験 (CTD2.6.3.4.2)
- 62) 社内資料：PC-399-2003 試験 (CTD2.6.3.4.2)
- 63) 社内資料：薬物動態 (吸収) (CTD2.6.4.4.2)
- 64) 社内資料：薬物動態 (単回投与後の吸収) (CTD2.6.5.3)
- 65) 社内資料：TX-399-2005 試験 (CTD2.6.7.8.1)
- 66) 社内資料：TX-195-2006 試験 (CTD2.6.7.16)
- 67) 社内資料：TX-399-2006 試験 (CTD2.6.7.8.2)
- 68) 社内資料：発がん性 (CTD2.6.6.6)
- 69) 社内資料：TX-399-2013 試験 (CTD2.6.7.13.1)
- 70) 社内資料：TX-399-2018 試験 (CTD2.6.7.13.2)
- 71) 社内資料：TX-399-2014 試験 (CTD2.6.7.14)
- 72) 社内資料：毒性試験 (CTD2.4.4.7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年1月現在、米国、EU加盟国等世界54カ国で承認を取得している。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

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、以下の患者を対象に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1、17.1.2 参照]

- ・ 酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。
- ・ SARS-CoV-2による肺炎を有する患者。

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。[8.2、14.1 参照]

7.2 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。

ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、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。

米国及びEU加盟国における承認状況（2023年2月1日時点）

国名 承認年月日	販売名	適応症、用法及び用量
米国 2022年12月	VEKLURY®	適応症 VEKLURYは、成人及び小児患者（生後28日以上、体重3kg以上）の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の以下に該当する患者の治療に適応がある、症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）核酸アナログRNAポリメラーゼ阻害薬である。 ・ 入院中 または ・ 入院していない、軽症～中等症の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）で、入院又は死亡を含む重症COVID-19に進行するリスクが高い患者。 用法及び用量 ・ 体重3kg以上40kg未満の小児に対する承認を取得している剤形は、VEKLURY点滴注射用（100mg凍結乾燥粉末バイアル入り）のみです。 ・ 検査：すべての患者で、VEKLURYの投与開始前及び投与中に、臨床的に適切な場合、腎臓および肝臓の臨床検査を実施する。本

		<p>剤投与前にプロトロンビン時間を評価し、臨床的に適切なモニタリングを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・推奨用量： 成人患者および 12 歳以上で体重 40 kg 以上の小児患者：投与初日は本剤 200 mg のローディングドーズを 1 日 1 回、2 日目以降は本剤 100 mg の維持用量を 1 日 1 回点滴静注する。 生後 28 日以上、体重 3 kg 以上 40 kg 未満の小児患者：投与初日に本剤 5 mg/kg をローディングドーズとして 1 日 1 回投与し、2 日目以降は本剤 2.5 mg/kg の維持投与を 1 日 1 回点滴静注する。 ・入院患者：COVID-19 症状が診断された後できる限り早期に本剤による治療を開始すること。 ・侵襲的人工呼吸管理及び／又は ECMO を必要とする入院患者では、推奨総投与期間は 10 日間とする。 ・侵襲的人工呼吸管理及び／又は ECMO を必要としない入院患者では、推奨投与期間は 5 日間とする。臨床的に改善を認めない場合には、追加で 5 日間、総投与期間 10 日まで延長することができる。 ・非入院患者：本剤の投与は、症候性 COVID-19 と診断されてから 7 日以内のできるだけ早い時期に開始すること。 ・重症 COVID-19 に進行するリスクが高い軽症～中等症の新型コロナウイルス (COVID-19) 感染症と診断された非入院患者では、推奨総投与期間は 3 日間とする。 ・腎機能障害：本剤は、推算糸球体ろ過量 (eGFR) が 30 mL/分未満の患者には推奨されない。 ・本剤は、30 分から 120 分かけて点滴静注する。 ・用量調節及び投与：2 つの剤形についての詳細な処方情報を参照すること。 ・調製液の保管：本剤は防腐剤を含まない。
EU 加盟国 2023 年 1 月	VEKLURY®	<p>適応症 Veklury は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の以下の治療に適応がある：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・酸素療法（治療開始時に低流量又は高流量の酸素あるいは他の非侵襲的補助換気）を必要とする肺炎を有する成人及び青年（12 歳から 18 歳未満、体重 40 kg 以上）および小児（生後 4 週間以上で体重 3kg 以上） ・酸素療法を必要とせず、重症の COVID-19 に進行するリスクが高い成人および小児（体重 40kg 以上） <p>用法及び用量 レムデシビルを投与した患者をモニタリングすること。 外来でレムデシビルを投与した患者は、各地での医療行為規定に従いモニタリングすること。アナフィラキシーなどの重度の過敏症の治療が可能な条件下で使用すること。</p> <p>用量 成人及び青年（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）でのレムデ</p>

	<p>シビルの推奨用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初日－レムデシビル 200 mg のローディングドーズを 1 回点滴静注で投与 ・2 日目以降－100 mg を 1 日 1 回点滴静注で投与 <p>生後 4 週以上の小児（体重 3kg 以上 40 kg 未満）でのレムデシビルの推奨用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初日－レムデシビル 5 mg/kg のローディングドーズを 1 回点滴静注で投与 ・2 日目以降－2.5 mg/kg を 1 日 1 回点滴静注で投与 <p>投与期間</p> <p>酸素療法（投与開始時に低又は高流量の酸素あるいは非侵襲的換気療法）を必要としている肺炎を示す成人及び青年患者および小児（体重 40kg 以上）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総投与期間は 5 日間以上で 10 日間を超えないこと。 <p>酸素療法を必要とせず重症の COVID-19 へ進行するリスクが増加している成人患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・COVID-19 の診断後できるだけ早期及び症状発現後 7 日以内に投与を開始すること。 ・総投与期間は 3 日間とする。 <p>酸素療法（投与開始時に低又は高流量の酸素あるいは非侵襲的換気療法）を必要としている肺炎を示す生後 4 週以上の小児（体重 3kg 以上 40 kg 未満）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総投与期間は 10 日間を超えないこと。 <p>酸素療法を必要とせず重症の COVID-19 へ進行するリスクが増加している成人患者および生後 28 週以上の小児（体重 3kg 以上 40 kg 未満）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし。 <p>特定の患者集団</p> <p><i>高齢者</i></p> <p>65 歳以上の患者においてレムデシビルの用量調節は必要ない。</p> <p><i>腎機能障害</i></p> <p>腎機能障害患者における、レムデシビルの薬物動態は検討されていない。</p> <p>推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30 mL/分以上の患者には、COVID-19 の治療に対し用量調節なしにレムデシビルを投与する。eGFR が 30 mL/分未満の患者には、レムデシビルを使用しないこと。</p> <p><i>肝機能障害</i></p> <p>肝機能障害患者における、レムデシビルの薬物動態は検討されていない。肝機能障害患者で用量調節が適切かどうかは不明である。</p> <p><i>小児集団</i></p> <p>生後 4 週未満で体重 3kg 未満の小児でのレムデシビルの安全性及び有効性は現時点で確立されていない。該当データはない。</p> <p><i>免疫不全集団</i></p> <p>免疫不全患者でのレムデシビルの安全性及び有効性は現時点で確立</p>
--	---

	<p>されていない。データは限られている。</p> <p>用法 静注用</p> <p>レムデシビルは、再溶解しその後、希釈した後に点滴静注する。 本剤は筋肉内（IM）注射として用いてはならない。</p> <p>表 1: 推奨点滴速度-成人患者および小児（体重 40kg 以上）にレムデシビル粉末を再溶解及び希釈した点滴用の溶液</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>点滴バッグ容積</th> <th>点滴時間</th> <th>点滴速度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">250 mL</td> <td>30 分</td> <td>8.33 mL/分</td> </tr> <tr> <td>60 分</td> <td>4.17 mL/分</td> </tr> <tr> <td>120 分</td> <td>2.08 mL/分</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">100 mL</td> <td>30 分</td> <td>3.33 mL/分</td> </tr> <tr> <td>60 分</td> <td>1.67 mL/分</td> </tr> <tr> <td>120 分</td> <td>0.83 mL/分</td> </tr> </tbody> </table> <p>表 2: 推奨点滴速度-生後 4 週以上で体重 3kg 以上 40 kg 未満の小児にレムデシビル粉末を再溶解及び希釈した点滴用の溶液</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>点滴バッグ容積</th> <th>点滴時間</th> <th>点滴速度*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">100 mL</td> <td>30 分</td> <td>3.33 mL/分</td> </tr> <tr> <td>60 分</td> <td>1.67 mL/分</td> </tr> <tr> <td>120 分</td> <td>0.83 mL/分</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">50 mL</td> <td>30 分</td> <td>1.67 mL/分</td> </tr> <tr> <td>60 分</td> <td>0.83 mL/分</td> </tr> <tr> <td>120 分</td> <td>0.42 mL/分</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">25 mL</td> <td>30 分</td> <td>0.83 mL/分</td> </tr> <tr> <td>60 分</td> <td>0.42 mL/分</td> </tr> <tr> <td>120 分</td> <td>0.21 mL/分</td> </tr> </tbody> </table> <p>*点滴速度は輸液量に応じて調節することが可能。</p>	点滴バッグ容積	点滴時間	点滴速度	250 mL	30 分	8.33 mL/分	60 分	4.17 mL/分	120 分	2.08 mL/分	100 mL	30 分	3.33 mL/分	60 分	1.67 mL/分	120 分	0.83 mL/分	点滴バッグ容積	点滴時間	点滴速度*	100 mL	30 分	3.33 mL/分	60 分	1.67 mL/分	120 分	0.83 mL/分	50 mL	30 分	1.67 mL/分	60 分	0.83 mL/分	120 分	0.42 mL/分	25 mL	30 分	0.83 mL/分	60 分	0.42 mL/分	120 分	0.21 mL/分
点滴バッグ容積	点滴時間	点滴速度																																								
250 mL	30 分	8.33 mL/分																																								
	60 分	4.17 mL/分																																								
	120 分	2.08 mL/分																																								
100 mL	30 分	3.33 mL/分																																								
	60 分	1.67 mL/分																																								
	120 分	0.83 mL/分																																								
点滴バッグ容積	点滴時間	点滴速度*																																								
100 mL	30 分	3.33 mL/分																																								
	60 分	1.67 mL/分																																								
	120 分	0.83 mL/分																																								
50 mL	30 分	1.67 mL/分																																								
	60 分	0.83 mL/分																																								
	120 分	0.42 mL/分																																								
25 mL	30 分	0.83 mL/分																																								
	60 分	0.42 mL/分																																								
	120 分	0.21 mL/分																																								

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

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。

出典	記載内容
米国 2022年12月	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from published case reports and compassionate use of remdesivir in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In nonclinical reproductive toxicity studies, remdesivir demonstrated no adverse effect on embryo-fetal development when administered to pregnant animals at systemic exposures (AUC) of the predominant circulating metabolite of remdesivir (GS-441524) that were 4 times (rats and rabbits) the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) (<i>see Data</i>). There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Disease-associated maternal and/or embryo-fetal risk</p> <p>COVID-19 in pregnancy is associated with adverse maternal and fetal outcomes, including preeclampsia, eclampsia, preterm birth, premature rupture of membranes, venous thromboembolic disease, and fetal death.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Remdesivir was administered via intravenous injection to pregnant rats and rabbits (up to 20mg/kg/day) on Gestation Days 6 through 17, and 7 through 20, respectively, and also to rats from Gestation Day 6 to Lactation/Post-partum Day 20. No adverse effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats) development were observed in rats and rabbits at nontoxic doses in pregnant animals. During organogenesis, exposures to the predominant circulating</p>

	<p>metabolite (GS-441524) were 4 times higher (rats and rabbits) than the exposure in humans at the RHD. In a pre/postnatal development study, exposures to the predominant circulating metabolite of remdesivir (GS-441524) were similar to the human exposures at the RHD.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>There are no available data on the presence of remdesivir in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. In animal studies, remdesivir and metabolites have been detected in the nursing pups of mothers given remdesivir, likely due to the presence of remdesivir in milk (<i>see Data</i>). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VEKLURY and any potential adverse effects on the breastfed child from VEKLURY or from the underlying maternal condition. Breastfeeding individuals with COVID-19 should follow practices according to clinical guidelines to avoid exposing the infant to COVID-19.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Remdesivir and its metabolites were detected in the plasma of nursing rat pups, likely due to the presence of remdesivir and/or its metabolites in milk, following daily intravenous administration of remdesivir to pregnant rats from Gestation Day 6 to Lactation Day 20. Exposures in nursing pups were approximately 1% that of maternal exposure on Lactation Day 10.</p>
<p>EU 加盟国 2023 年 1 月</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data from the use of remdesivir in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Remdesivir should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the women requires treatment with it.</p> <p>Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether remdesivir is excreted in human milk or the effects on the breast-fed infant, or the effects on milk production.</p> <p>In animal studies, the nucleoside analog metabolite GS-441524 has been detected in the blood of nursing rat pups of mothers given remdesivir.. Therefore, excretion of remdesivir and/or metabolites into the milk of lactating animals can be assumed. Because of the potential for viral transmission to SARS-CoV-2-negative infants and adverse reactions from the drug in breast-feeding infants, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from remdesivir therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No human data on the effect of remdesivir on fertility are available. In male rats, there was no effect on mating or fertility with remdesivir treatment. In female rats, however, an impairment of fertility was observed (see section 5.3). The</p>

	relevance for humans is unknown.
--	----------------------------------

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等</p> <p>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。28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていない。[16.6.1 参照]</p>
--

出典	記載内容
<p>米国 2022年12月</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of VEKLURY for the treatment of COVID-19 have been established in pediatric patients 28 days and older and weighing at least 3 kg, who are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalized, or • Not hospitalized and have mild-to-moderate COVID-19 and are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. <p>Use in this age group is supported by the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trials in adults [see Clinical Studies (14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5)] • an open-label trial (Study 5823) in 53 hospitalized pediatric subjects [see Adverse Use of VEKLURY in pediatric patients 28 days of age and older and weighing at least 3 kg is supported by Study 5823 where 53 hospitalized pediatric subjects were treated with weight-based VEKLURY for up to 10 days in the following cohorts: subjects ≥ 12 years and weighing ≥ 40 kg (n=12); subjects < 12 years and weighing ≥ 40 kg (n=5); subjects ≥ 28 days and weighing ≥ 20 to < 40 kg (n=12); subjects ≥ 28 days and weighing ≥ 12 to < 20 kg (n=12); and subjects ≥ 28 days and weighing ≥ 3 to < 12 kg (n=12). The safety and pharmacokinetic results in pediatric subjects in this group were similar to those in adults [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.6)]. <p>Use of VEKLURY in pediatric patients weighing at least 40 kg is further supported by a clinical trial of VEKLURY in non-hospitalized subjects that included 3 pediatric subjects 12 years and older, and by clinical trials in hospitalized subjects that included 30 adult subjects weighing 40 to 50 kg. The safety in this weight group was comparable to adult subjects weighing greater than 50 kg. Thirty-nine pediatric patients 12 years and older and weighing at least 40 kg received VEKLURY in a compassionate use program in hospitalized subjects; the available clinical data from these patients are limited [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)].</p> <p>All pediatric patients 28 days of age and older and weighing at least 3 kg must have eGFR determined before starting VEKLURY and while receiving VEKLURY as clinically appropriate [see Dosage and Administration (2.2, 2.4), Adverse Reactions (6.1), Use in Specific Populations (8.6)].</p> <p>The safety and effectiveness of VEKLURY have not been established in pediatric patients younger than 28 days of age or weighing less than 3 kg.</p>
<p>EU加盟国 2023年1月</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of remdesivir in children less than 4 weeks of age and</p>

	weighing less than 3 kg have not yet been established. No data are available.
--	---

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて（その3）」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

(3) 薬剤調製時の希釈液

電子添文の記載は以下の通りである。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.4 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。

14.2 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。

・5%ブドウ糖液との安定性試験

ベクルリー点滴静注 100mg を注射用水で再溶解し、5%ブドウ糖液に添加し調製した2.0 mg/mLおよび0.30 mg/mL溶液において、注射用水で再溶解してからの時間を含めて、20～25℃で24時間又は2～8℃で48時間安定であった（規格範囲内）。

2. その他の関連資料

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.g-station-plus.com/ta/covid19/veklury>

ギリアド・サイエンシズ株式会社

VKY23EP0179IF