

抗ウイルス剤

処方箋医薬品^注

ベクフルリー[®] 点滴静注用
100mg

VEKLURY[®] for Intravenous Injection [薬価基準収載]

(レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

注意—特例承認医薬品

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

ベクルリーの特徴（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す。

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す。

- 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*させました。[PINETREE試験]（3、4頁）
- 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[†]しました。[国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-540-5774試験）]（19頁）
- ③ 中等症/重症/重篤患者において、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%でした。[国際共同第Ⅲ相試験（NIAID ACTT-1試験）]（11頁）
 - i プラセボと比較して臨床症状を50%改善[†]しました。
 - 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%でした。
 - 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日でした。
 - 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%でした。

*：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））

†：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=0.017（比例オッズモデル））

‡：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））

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ります。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）が報告されています。

電子添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

ベクルリーの適応患者と投与期間

ベクルリーによる治療は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症の重症化リスク因子を有する又は肺炎を有する患者を対象としてください。投与期間の目安についてもご注意ください。

重症度別のベクルリーの投与方法[†]

軽症	中等症Ⅰ	中等症Ⅱ	重症
重症化リスク因子等を有する感染初期の患者に3日目まで投与する	肺炎を有する患者に目安として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		
肺炎症状の改善が見られない場合：総投与期間10日まで			

†「用法及び用量」は、DI欄をご参照ください。

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。

「禁忌を含む注意事項等情報」等は、DIをご参照ください。

海外第III相試験

GS-US-540-9012 (PINETREE) 試験 (海外データ) (NCT04501952) (承認時評価資料)

試験デザイン

- PINETREE試験は入院していない重症化リスクの高い患者584名を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、その結果はThe New England Journal of Medicineに公表されています。

28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡、投与下で発現した有害事象の割合(主要評価項目)

- 28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡のリスクはプラセボ群と比較して87%低下しました(HR 0.13, 95% CI:0.03-0.59, p=0.008, Cox比例ハザードモデル)。
- 投与下で発現した有害事象はレムデシビル群が118例(42.3%)、プラセボ群が131例(46.3%)、投与中止に至った有害事象はレムデシビル群が2例(0.7%)、プラセボ群が5例(2%)でした。

28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡、28日目までの全死亡率、14日目までにFLU-PRO Plus*により報告された症状が緩和するまでの期間など(副次評価項目)

- 28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡のリスクはプラセボ群と比較して81%低下しました(HR 0.19, 95% CI:0.07-0.56, Cox比例ハザードモデル)。
- 両群間の鼻咽頭ウイルス量に差はありませんでした(レムデシビル群-1.24 log₁₀コピー/mL、プラセボ群-1.14 log₁₀コピー/mL、最小二乗平均差0.07、95%CI:-0.10-0.24)。

*FLU-PRO Plus: InFLUenza Patient-Reported Outcome Plus. FLU-PROはウイルス性気道疾患の症状の強度と頻度を測定するために開発されたツールであり、それに味覚と嗅覚の喪失に関する質問が追加されたものがFlu-PRO Plus。

安全性(主要評価項目)

- あらゆる有害事象*は、レムデシビル群で118例、プラセボ群で131例に認められました。

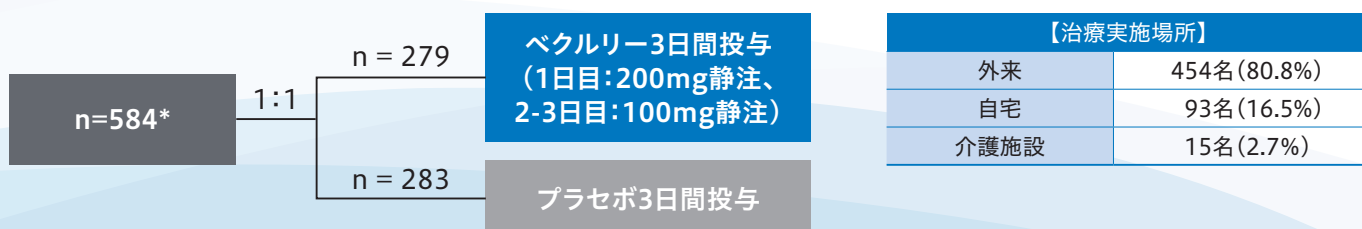
*青年期患者8名のうち、プラセボ群の1名が有害事象(軽度の疲労感)を報告しました。

第III相臨床試験(承認時評価資料)

Gottlieb RL, et al: N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

試験概要

- 目的** : 本試験ではCOVID-19新規患者の急増とそれに伴う医療機関の逼迫を解消するために、外来におけるベクルリー投与の有効性と安全性を検討する。
- 対象** : COVID-19の進行リスクが高い12歳以上、もしくは60歳以上の患者で、症状発現から7日以内かつ陽性が判明して4日以内の1264名(試験途中で患者登録が中止されたため、無作為化されたのは584名)を対象とした。
- 試験デザイン** : 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験
- 試験方法** : プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。患者を無作為化し、ベクルリーを点滴静注で初日に200mg投与、2日目と3日目に100mg投与する群とプラセボ群に1:1の比率で割り付けた。
- 主要評価項目** : 28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡、投与下で発現した有害事象の割合。
- 副次評価項目** : 28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡、28日目までの全死亡率、14日目までにFLU-PRO Plusにより報告された症状が緩和するまでの期間、ベースラインから7日目までのSARS-CoV-2の時間加重平均変化量など。
- 解析計画** : 主要評価項目および副次評価項目に関するハザード比、レート比、両側95%信頼区間を、療養施設へ入居状況(有または無)、年齢(60歳未満または60歳以上)、居住地域(米国または米国外)の層別因子で調整したCox比例ハザードモデルで算出した。有効性の主要評価項目に対するP値は、同じ方法を用いて算出した。28日目までにCOVID-19関連で入院した患者の割合は、Kaplan-Meier解析により算出された。事前規定解析および事後解析におけるベースラインのCOVID-19症状が緩和されるまでの時間は、Kaplan-Meier積限界法を用いて推定した。ベースラインから7日目までの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で評価した。算出されたすべての信頼区間の幅は、多重性の調整を行わなかった。主要評価項目について、居住地域、年齢、介護施設入所、性別、人種、重症化リスク、ベースライン時のCOVID-19の症状によるサブグループ解析を行った。



第III相臨床試験(承認時評価資料)

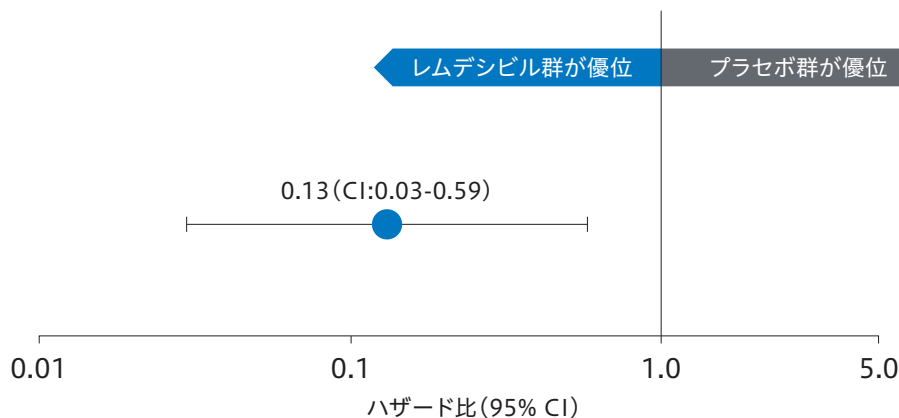
Gottlieb RL, et al: N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡 (主要評価項目、副次評価項目)(海外データ)

レムデシビル群において28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡のリスクは、プラセボ群と比較して87%低下しました(HR 0.13, 95% CI:0.03-0.59, p=0.008, Cox比例ハザードモデル)。

	レムデシビル群	プラセボ群	リスク低下率	ハザード比(95%CI), p値
28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡(主要評価項目)	2/279 (0.7%)	15/283 (5.3%)	87%	0.13 (0.03-0.59), p=0.008
28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡(副次評価項目)	4/246 (1.6%)	21/252 (8.3%)	81%	0.19 (0.07-0.56)

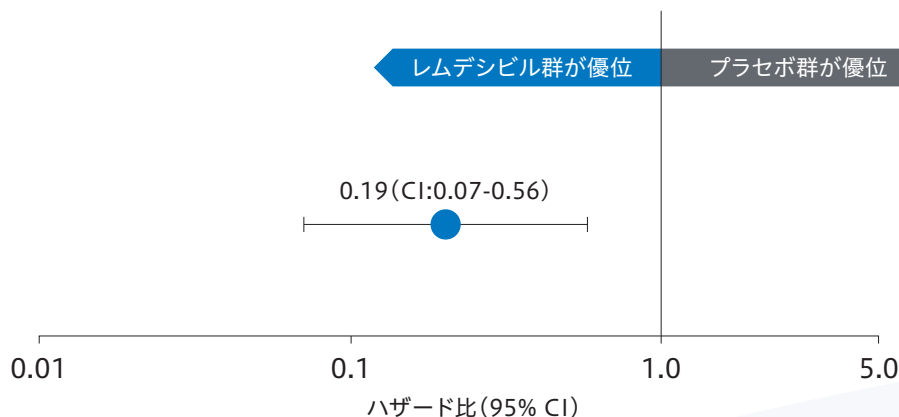
28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡のハザード比



28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡 (副次評価項目)(海外データ)

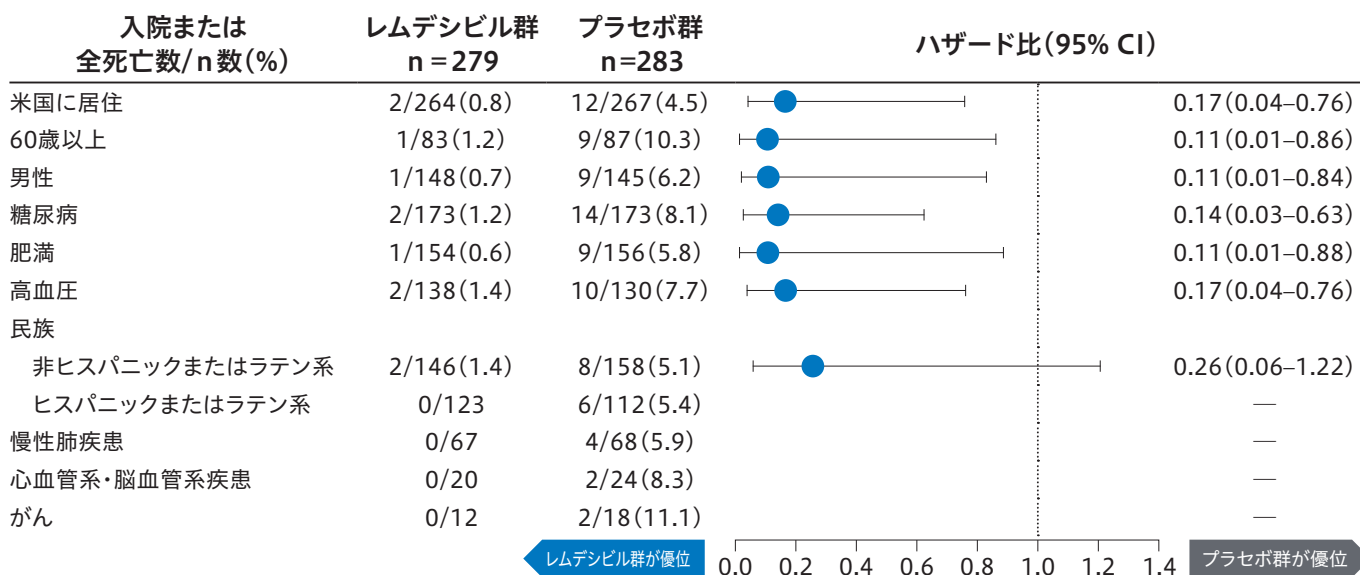
レムデシビル群において28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡のリスクは、プラセボ群と比較して81%低下しました(HR 0.19, 95% CI:0.07-0.56, Cox比例ハザードモデル)。

28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡のハザード比



試験集団の5%以上で28日目までにCOVID-19に関連した入院またはあらゆる原因による死亡が発生したベースライン時の人口統計学および臨床的特徴(サブグループ解析)(海外データ)

米国に居住、60歳以上、男性、糖尿病、肥満、高血圧の試験集団において、28日目までにCOVID-19関連の入院または全死亡のリスクが、プラセボ群と比較してレムデシビル群のほうが有意に低下しました(Cox比例ハザードモデル)。



ハザード比および両側95%信頼区間(バー)は、ベースラインの層別化因子(介護施設での居住(有または無)、年齢(60歳未満または60歳以上)、国(米国または米国外)を共変量としてCox回帰を使用して推定された。ヒスパニックまたはラテン系の民族グループによる層別化は、ポストホックで実施した。レムデシビル群のイベントがないサブグループのハザード比および95%信頼区間は正確に算出できなかったため、省略した。破線は、ハザード比が1.0であることを示す。

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission. Gottlieb RL, et al: N Engl J Med. 2022; 386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

安全性: 投与下で発現した有害事象(主要評価項目)(海外データ)

有害事象はレムデシビル群で118例(42.3%)、プラセボ群で131例(46.3%)でした。重篤な有害事象はレムデシビル群で5例(1.8%)、プラセボ群で19例(6.7%)でした。投与中止に至った有害事象はレムデシビル群で2例(0.7%)、プラセボ群で5例(1.8%)でした。

n(%)	レムデシビル群 n=279	プラセボ群 n=283
安全性の主要評価項目: あらゆる有害事象*	118(42.3)	131(46.3)
有害事象		
吐き気	30(10.8)	21(7.4)
頭痛	16(5.7)	17(6.0)
咳	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)
嗅覚消失	9(3.2)	6(2.1)
めまい	5(1.8)	10(3.5)

n(%)	レムデシビル群 n=279	プラセボ群 n=283
悪寒	6(2.2)	8(2.8)
発熱	1(0.4)	11(3.9)
COVID-19による肺炎	2(0.7)	8(2.8)
試験レジメンに関連する有害事象	34(12.2)	25(8.8)
重篤な有害事象†	5(1.8)	19(6.7)
試験レジメンの中止を余儀なくされた有害事象	2(0.7)	5(1.8)
死亡	0	0

* 青年期患者8名のうち、プラセボ群の1名が有害事象(軽度の疲労感)を報告しました。

† 重症度は、Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, version 2.1に従って定義されました。

なおベクルリーの有害事象についてはDI欄をご参照ください。

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission. Gottlieb RL, et al: N Engl J Med. 2022; 386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

国際共同第Ⅲ相試験

NIAID ACTT-1 試験 (NCT04280705)

(日本を含む海外データ)(承認時評価資料)

試験デザイン

- ACTT-1試験には1,000名を超えるCOVID-19中等症、重症患者が含まれており、その結果はThe New England Journal of Medicineに公表されています。

回復までの時間(主要評価項目)

- ベクルリーは、回復までの時間(中央値)を5日間短縮しました[ベクルリー群:10日 vs プラセボ群:15日(回復率比:1.29、95% CI:1.12-1.49、 $p<0.001$)、層別log-rank検定]。
- 重症/重篤患者では、回復までの時間(中央値)はベクルリー群で11日、プラセボ群で18日でした。
- 症状の発症から10日以内の患者では、ベクルリー群のプラセボ群に対する回復率比は1.37でした。

臨床症状の変化(副次評価項目)

- ベクルリーは、COVID-19患者の臨床症状を50%改善しました(オッズ比:1.50、95% CI:1.2-1.9、 $p<0.001$ 比例オッズモデル)。
- 侵襲的人工呼吸器又はECMOによるサポートが必要となる患者は、ベクルリー群ではプラセボ群と比較して43%少ない結果でした(ベクルリー群:13% vs プラセボ群:23%)。

死亡率(副次評価項目)

- 試験期間を通じた死亡率はベクルリー群で11.4%、プラセボ群で15.2%でした。
- 低流量酸素吸入を必要としている患者群において、試験期間を通じた死亡率は、ベクルリー群で4.0%、プラセボ群で12.7%でした。

安全性(副次評価項目)

- 重篤な有害事象は、ベクルリー群で131例、プラセボ群で163例に認められました。

社内資料(CO-US-540-5776試験)(承認時評価資料)
Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826
本論文の著者の一部はギリアド・サイエンズ社の社員です。

試験概要

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。

対象^{注)} : 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,062例(うち15例は国内試験実施施設において登録された)

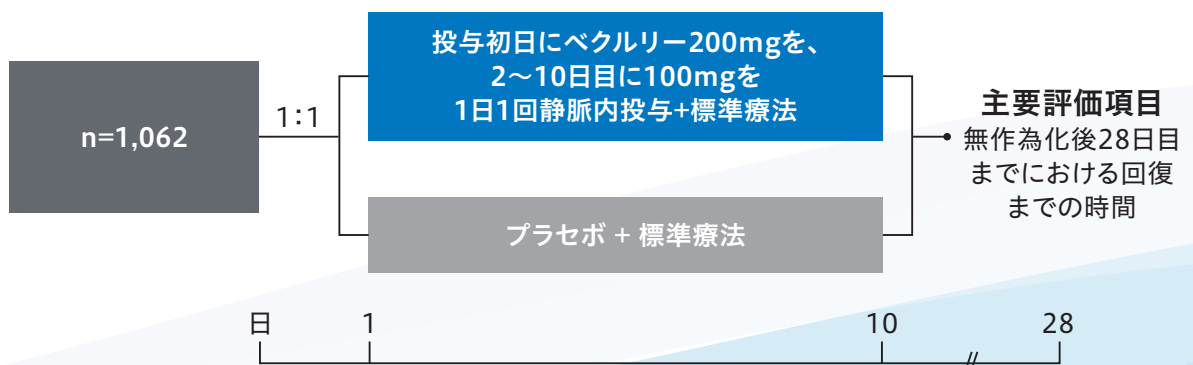
注) NIAID ACTT-1試験では、無作為化は試験実施施設および組み入れ時の下記の基準による重症度によって層別化された。

軽症/中等症:室内気でSpO₂ 94%超かつ酸素吸入なしで呼吸数24回/分未満の患者。

重症/重篤:機械的換気、酸素療法、室内気でSpO₂ 94%以下、頻呼吸(呼吸数24回/分以上)のいずれかを満たす患者。

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

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。



試験概要(続き)

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

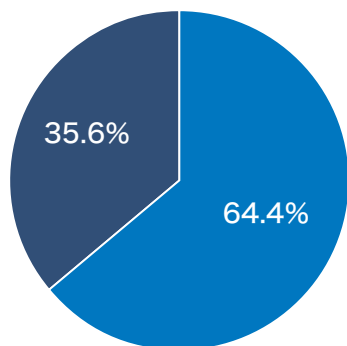
副次評価項目: 無作為化後2、4、7、10、14、21、28日目における臨床状態、8点順序尺度スコアにおける1段階又は2段階の改善までの時間、無作為化後0日目から2、4、7、10、14、21、28日目までの臨床状態の変化、退院又はNational Early Warning Scoreにおける2点以下のいずれかを達成するまでの時間、酸素吸入、非侵襲的換気又は高流量酸素、侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理を要する時間、新たに酸素吸入、非侵襲的換気又は高流量酸素、侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理を要するに至った患者割合とその場合の継続時間、無作為化後28日目までの入院日数、無作為化後14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のうち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。

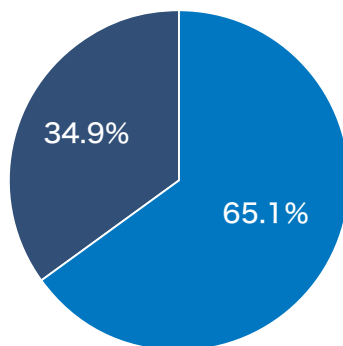
社内資料(CO-US-540-5776試験)(承認時評価資料)
Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826
本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

ベースライン時の人口統計学的及び臨床的特性

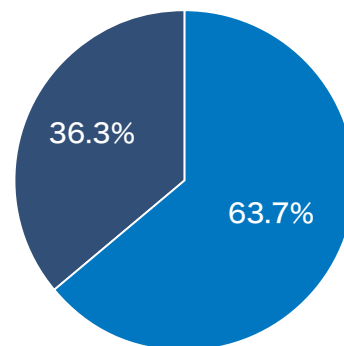
性別(全体)



性別(レムデシビル群)

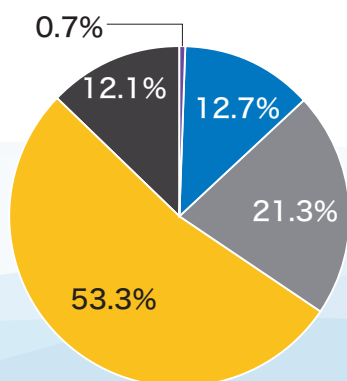


性別(プラセボ群)

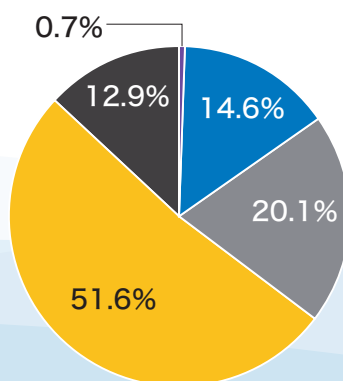


■男性 ■女性

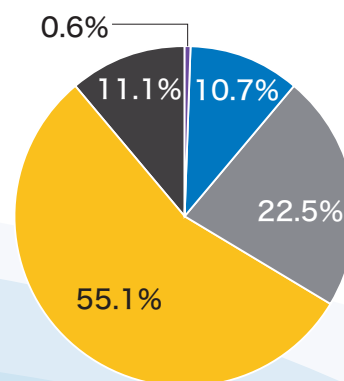
全体



レムデシビル群

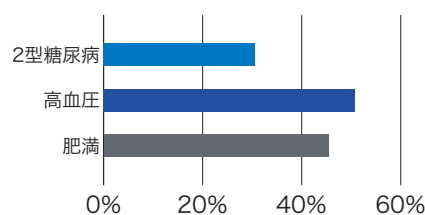
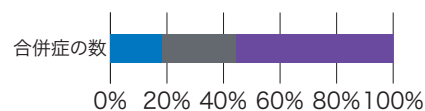


プラセボ群



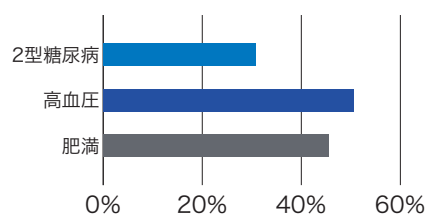
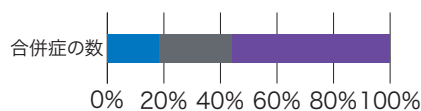
■アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ ■アジア系 ■黒人又はアフリカ系アメリカ人 ■白人 ■その他

全体

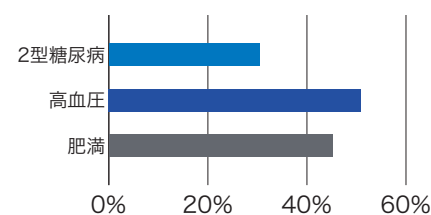
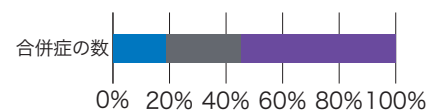


■なし ■1 ■2以上

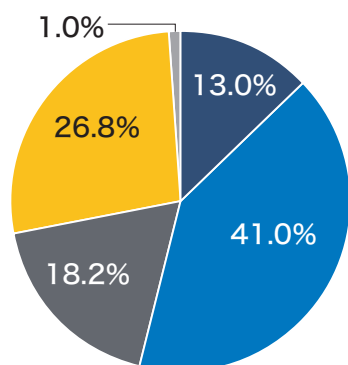
レムデシビル群



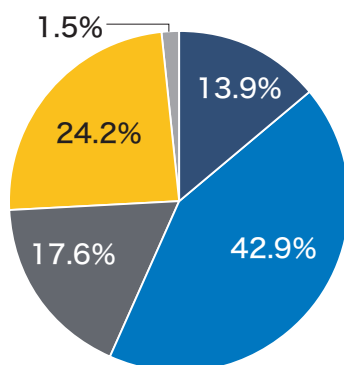
プラセボ群



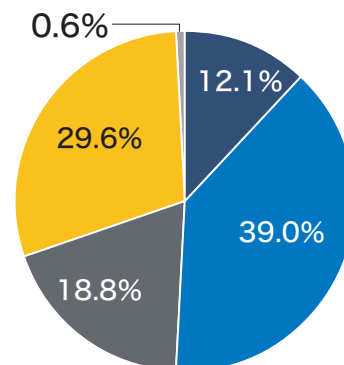
全体



レムデシビル群



プラセボ群



- 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)
- 5. 入院かつ、酸素吸入を要する
- 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
- 7. 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理
- ベースラインスコアなし

特性	すべて (n=1,062)	レムデシビル群 (n=541)	プラセボ群 (n=521)
年齢—歳	58.9±15.0	58.6±14.6	59.2±15.4
男性—例数(%)	684(64.4)	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	7(0.7)	4(0.7)	3(0.6)
アジア系	135(12.7)	79(14.6)	56(10.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	226(21.3)	109(20.1)	117(22.5)
白人	566(53.3)	279(51.6)	287(55.1)
ヒスパニック又はラテン系—例数(%)	250(23.5)	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(6–12)	9(7–13)
合併症の数—例数/合計例数(%) [†]			
なし	194/1048(18.5)	97/531(18.3)	97/517(18.8)
1	275/1048(26.2)	138/531(26.0)	137/517(26.5)
2以上	579/1048(55.2)	296/531(55.7)	283/517(54.7)
合併症—例数/合計例数(%)			
2型糖尿病	322/1051(30.6)	164/532(30.8)	158/519(30.4)
高血圧	533/1051(50.7)	269/532(50.6)	264/519(50.9)
肥満	476/1049(45.4)	242/531(45.6)	234/518(45.2)
8点順序尺度スコア—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)	138(13.0)	75(13.9)	63(12.1)
5. 入院かつ、酸素吸入を要する	435(41.0)	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	193(18.2)	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	285(26.8)	131(24.2)	154(29.6)
ベースラインスコアなし	11(1.0)	8(1.5)	3(0.6)

「±」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。

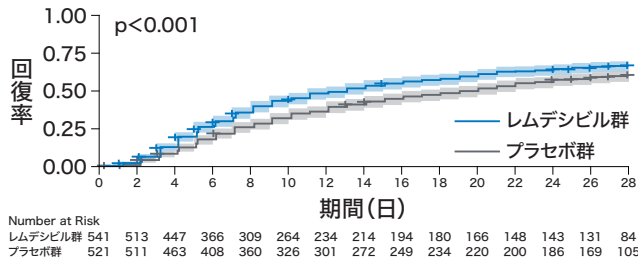
* : 人種及び民族集団は患者からの報告に基づく。

† : 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。

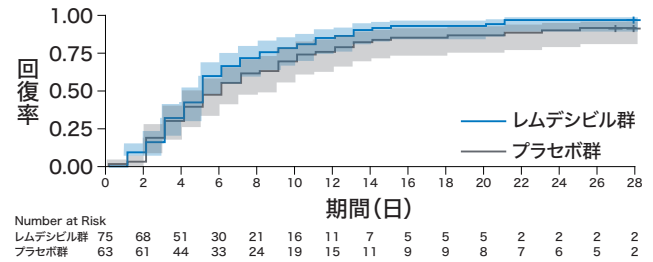
Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826より作図
本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

累積回復率(主要評価項目)

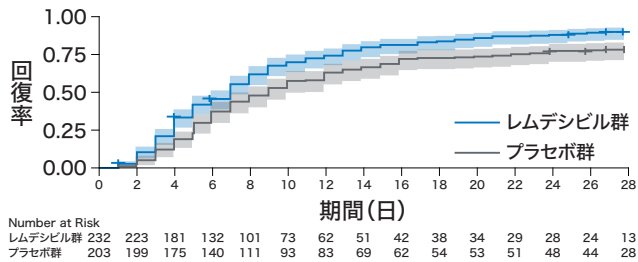
A 全体



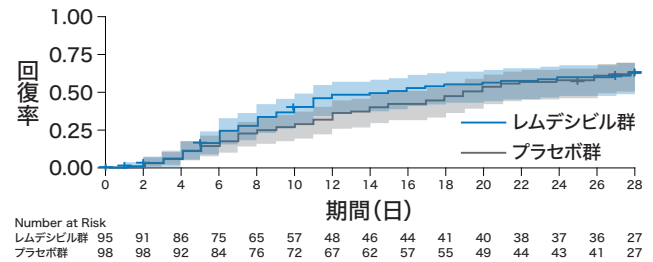
B 酸素吸入を必要としていない患者



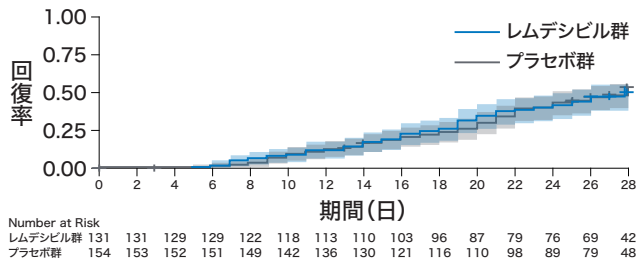
C 酸素吸入を必要としている患者



D 非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を必要とする患者



E 侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理を必要とする患者

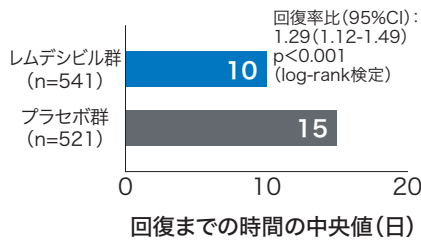


全体(A)及びベースライン時の8点順序尺度スコア4(B)、5(C)、6(D)、7(E)の患者のKaplan-Meier法による累積回復率を示す。p値は層別log-rank検定による。

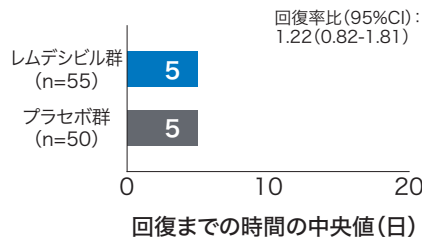
Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission. Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826 本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

全体及びベースライン時の重症度別の回復率(ITT集団)(主要評価項目)

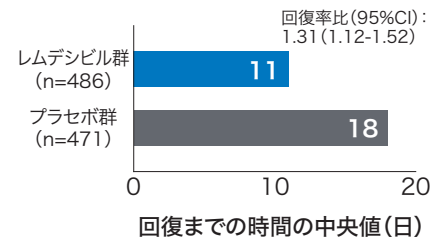
回復までの時間:全体 (主要評価項目)



回復までの時間:軽症/中等症患者 (サブグループ解析)



回復までの時間:重症/重篤患者[†] (サブグループ解析)



	全体		軽症/中等症患者		重症患者	
	レムデシビル群 (n=541)	プラセボ群 (n=521)	レムデシビル群 (n=55)	プラセボ群 (n=50)	レムデシビル群 (n=486)	プラセボ群 (n=471)
回復した症例数	399	352	54	46	345	306
回復までの時間の中央値(95% CI)—日数(主要評価項目)	10 (9-11)	15 (13-18)	5 (4-6)	5 (4-7)	11 (10-14)	18 (15-20)
回復率比(95% CI)*	1.29(1.12-1.49 [P<0.001])		1.22(0.82-1.81)		1.31(1.12-1.52)	

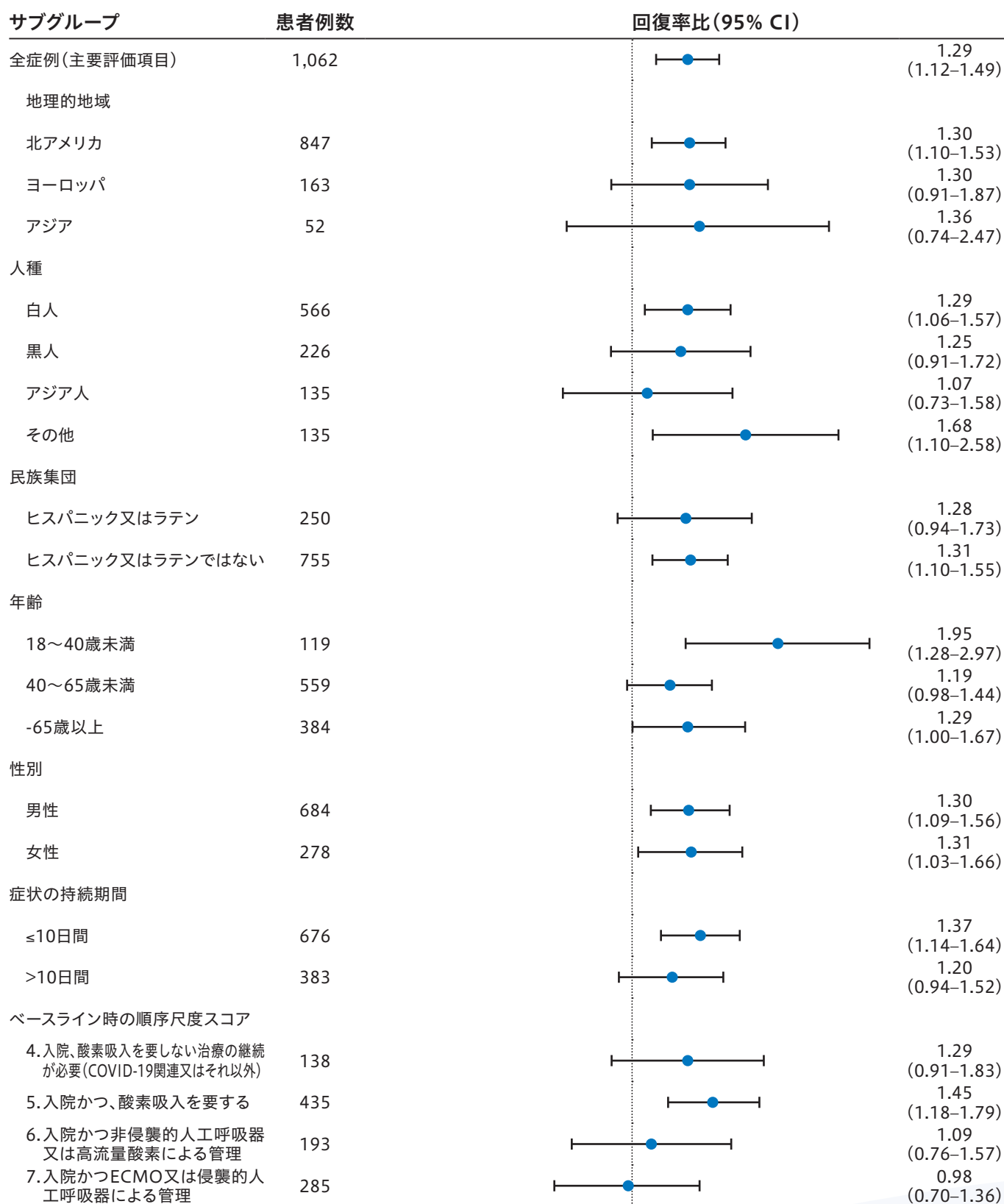
p値と信頼区間(CI)は多重比較に対して調整していない。

*: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。

†:機械的換気、酸素療法、室内気でSpO₂ 94%以下、頻呼吸(呼吸数24回/分以上)のいずれかを満たす患者。

Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826より作図 本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

サブグループ別の回復までの時間



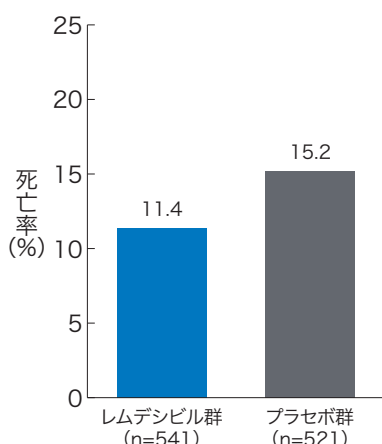
信頼区間 (CI) の幅は多重性によって調整されていないため、治療効果の推定には使用できない。人種と民族集団は患者からの報告に基づく。

0.33 0.50 1.00 2.00 3.00
 ← プラセボ群優位 レムデシビル群優位 →

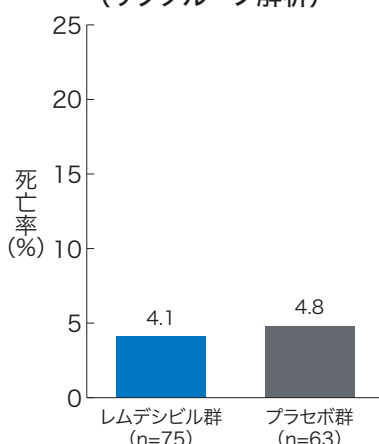
Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.
 Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826
 本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシス社の社員です。

全体及びベースライン時の順序尺度スコア別の死亡率(ITT集団)(副次評価項目)

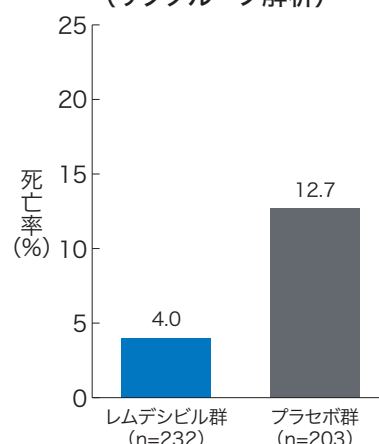
29日目*における死亡割合:全体
(副次評価項目)



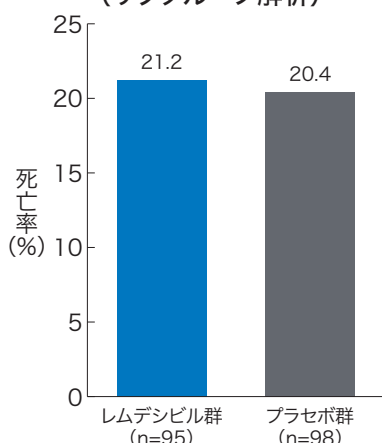
29日目における死亡割合:
ベースライン時の順序尺度スコア4
(サブグループ解析)



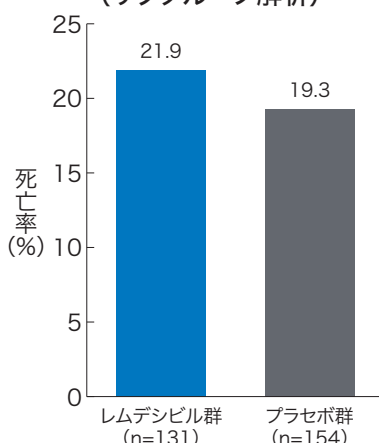
29日目における死亡割合:
ベースライン時の順序尺度スコア5
(サブグループ解析)



29日目における死亡割合:
ベースライン時の順序尺度スコア6
(サブグループ解析)



29日目における死亡割合:
ベースライン時の順序尺度スコア7
(サブグループ解析)



※:無作為化当日を含むため無作為化後の日数と異なる。29日目は無作為化後28日目となる。

	全体		ベースライン時の順序尺度スコア							
			4		5		6		7	
	レムデシビル群 (n=541)	プラセボ群 (n=521)	レムデシビル群 (n=75)	プラセボ群 (n=63)	レムデシビル群 (n=232)	プラセボ群 (n=203)	レムデシビル群 (n=95)	プラセボ群 (n=98)	レムデシビル群 (n=131)	プラセボ群 (n=154)
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)	
29日目*までの 死亡者数	59	77	3	3	9	25	19	20	28	29
Kaplan-Meier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 (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)

p値と信頼区間(CI)は多重比較に対して調整していない。

‡: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日間が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。

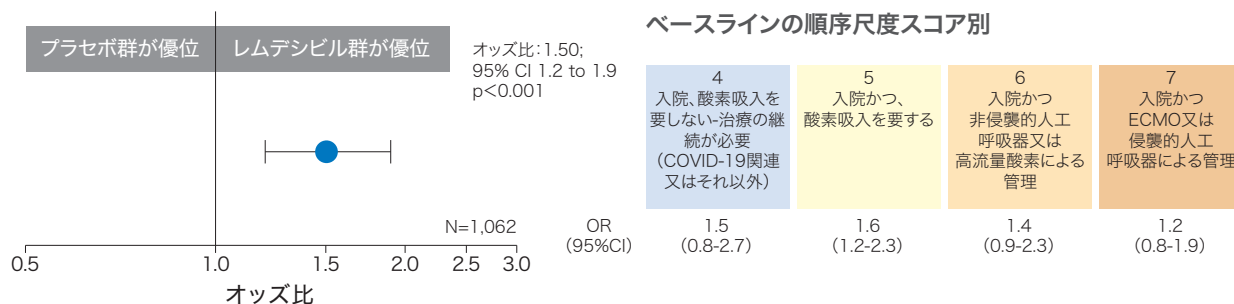
*:無作為化当日を含むため無作為化後の日数と異なる。29日目は無作為化後28日目となる。

Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826より作図
本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

15日目までにおける臨床状態の改善(副次評価項目)

ベクルリーは、COVID-19患者の臨床症状を50%改善しました(オッズ比:1.50、95%CI:1.2-1.9、 $p < 0.001$ 、比例オッズモデル)。

15日目までにおける改善のオッズ比*



*: オッズ比とP値は比例オッズモデルを用いて算出した(実際の疾患重症度で層別化した全体モデル)。

※: 無作為化当日を含むため無作為化後の日数と異なる。15日目は無作為化後14日目となる。

対象: 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者1,062例

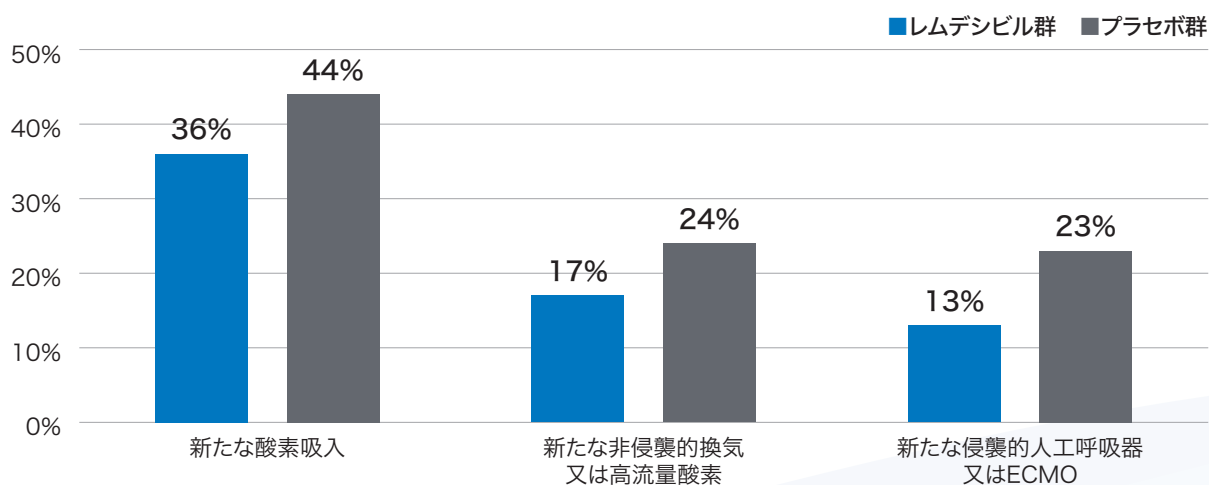
方法: 国際多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、第III相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、10日目まで1日1回100mg投与する群とプラセボ群に1:1の比率で割り付けた。

Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826より作図
本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。
社内資料(CO-US-540-5776試験)(承認時評価資料)

酸素療法の状態の変化(副次評価項目)

- 試験期間中に新たに酸素吸入、非侵襲的換気又は高流量酸素、侵襲的人工呼吸器又はECMOによるサポートが必要となる患者は、ベクルリー群ではプラセボ群より少ない結果でした。
- 新たに侵襲的人工呼吸器又はECMOによるサポートが必要となる患者は、ベクルリー群ではプラセボ群と比較して43%少ない結果でした(ベクルリー群:13% vs プラセボ群:23%)。

新たな酸素吸入、非侵襲的換気又は高流量酸素、侵襲的機械換気



Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826より作図
本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

安全性: 有害事象 (副次評価項目)

- 有害事象は、ベクルリー群で57% (305/532例)、プラセボ群で63% (323/516例)に認められました。主な重篤でない有害事象は、レムデシビル群で糸球体濾過率減少10.3% (55/532例)、ヘモグロビン減少9.0% (48/532例)、貧血7.9% (42/532例)、プラセボ群で糸球体濾過率減少14.3% (74/516例)、ヘモグロビン減少12.0% (62/516例)リンパ球数減少10.5% (54/516例)でした。
- 重篤な有害事象はベクルリー群で131例、プラセボ群で163例に認められました。主な重篤な有害事象は、ベクルリー群で呼吸不全39例、心停止10例、敗血症性ショック8例、急性呼吸不全8例、プラセボ群で呼吸不全66例、敗血症性ショック15例、急性呼吸不全14例でした。
- 投与中止に至った有害事象は、ベクルリー群が52例、プラセボ群が70例でした。
- 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ませんでした。

なおベクルリーの有害事象についてはDI欄をご参照ください。

5例以上で発現した重篤でない有害事象 (副次評価項目)

MedDRA器官別大分類	基本語	レムデシビル群 (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			
全器官別大分類	全基本語	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)

MedDRA器官別大分類	基本語	レムデシビル群 (n=532) 例数*(%)	プラセボ群 (n=516) 例数*(%)
臨床検査	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)
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)

*: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、血中クレアチン増加又はクレアチ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 トランスアミナーゼ上昇、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、プラセボ群で34例であった。

Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.
Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826
本論文の著者の一部はギリアド・サイエンズ社の社員です。

5例以上で発現した重篤な有害事象(副次評価項目)

MedDRA器官別大分類	基本語	レムデシビル群 (n=532) 例数*(%)	プラセボ群 (n=516) 例数*(%)
すべての重篤な有害事象			
全器官別大分類	全基本語	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。

Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.
Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826
本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

国際共同第Ⅲ相試験

GS-US-540-5774 (SIMPLE Moderate) 試験 (NCT04292730) (承認時評価資料)

試験デザイン

- GS-US-540-5774 (SIMPLE Moderate) 試験は中等症のCOVID-19患者596名を対象とした無作為化非盲検並行群間試験であり、その結果はJAMAに公表されています。

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)

- ベクルリー5日間投与は標準療法と比較して臨床症状を65%改善しました(オッズ比:1.65、95%CI:1.09-2.48、 $p=0.017$ 、比例オッズモデル)。
- ベクルリー10日間投与と標準療法との間に有意差は示されませんでした($p=0.18$ 、比例オッズモデル)。

安全性(副次評価項目)

- 有害事象はベクルリー10日間投与群、5日間投与群、標準療法群でそれぞれ、59%、51%、47%に認められました。主な有害事象として、ベクルリー10日間投与群、5日間投与群、標準療法群で、悪心は9%、10%、3%、下痢は5%、6%、7%、低カリウム血症は7%、5%、2%、頭痛は5%、5%、3%に認められました。

社内資料(GS-US-540-5774試験)(承認時評価資料)
Spinner CD et al. JAMA 2020 ;324(11):1048-1057

本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。

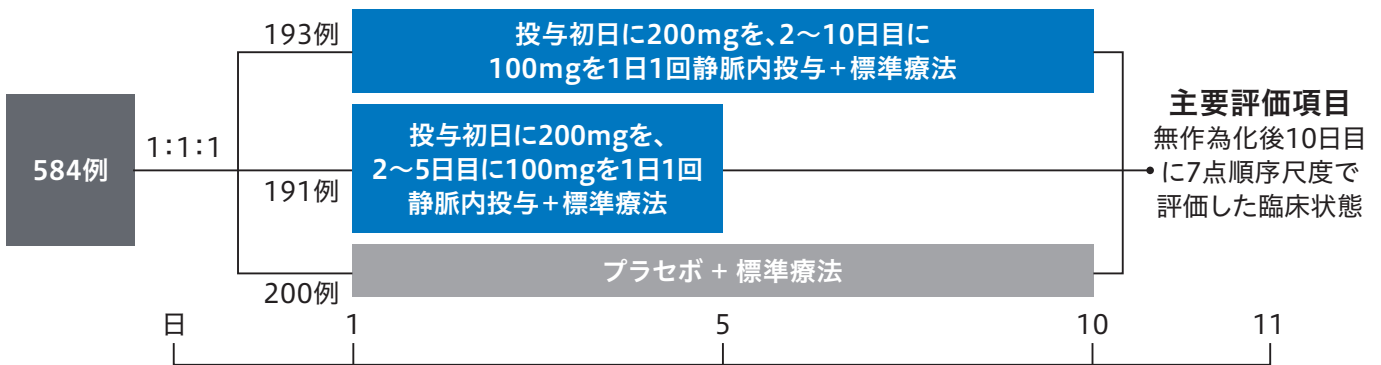
試験概要

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み有効性と安全性を検討する。

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SARS-CoV-2による感染症患者584例

試験デザイン : 多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験

試験方法 : 患者を、標準療法のみ群、及び標準治療に加えて、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

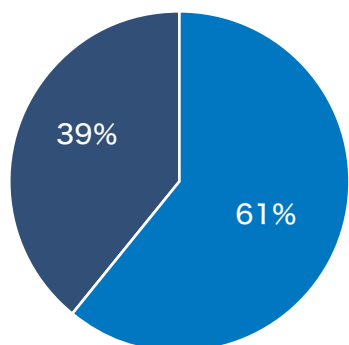
解析計画 : 臨床的改善は、事前に定義した7点順序尺度[スコア1:死亡、2:入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、3:入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、4:入院かつ低流量酸素による管理、5:入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する、6:入院しており、酸素吸入及び継続的な治療は要しない(ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)、7:退院]による評価において、ベースライン時から2点以上の改善が得られた場合と定義した。回復は、酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義した。部分修正後の回復は、ベースラインスコア2～4から5～7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。

社内資料(GS-US-540-5774試験)(承認時評価資料)
Spinner CD et al. JAMA 2020 ;324(11):1048-1057

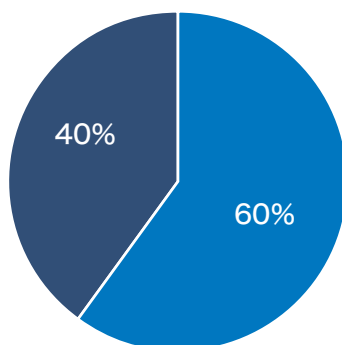
本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。

ベースライン時の人口統計学的及び臨床的特性

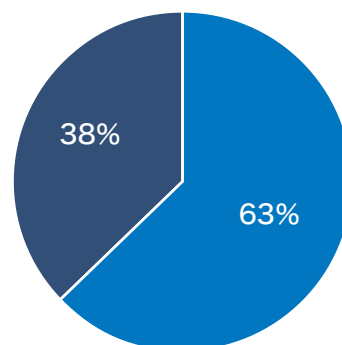
レムデシビル10日間投与群



レムデシビル5日間投与群

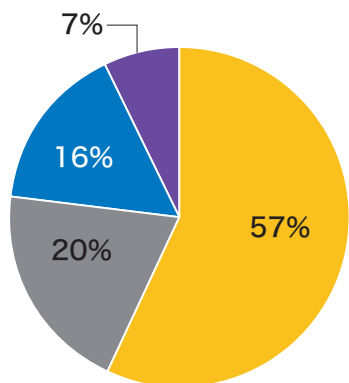


標準療法群

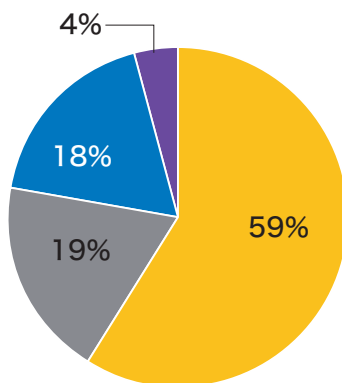


■男性 ■女性

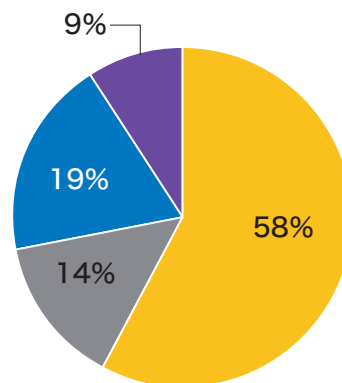
レムデシビル10日間投与群



レムデシビル5日間投与群

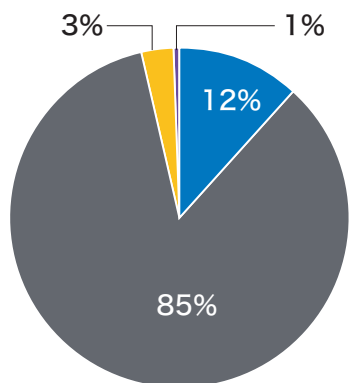


標準療法群

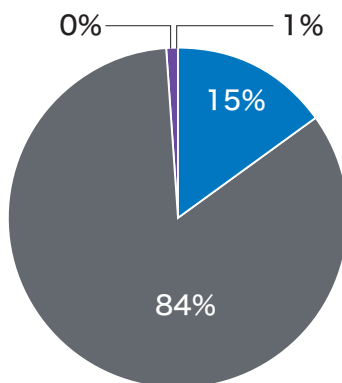


■白人 ■黒人 ■アジア系 ■その他

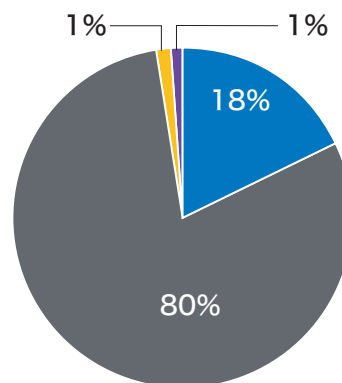
レムデシビル10日間投与群



レムデシビル5日間投与群

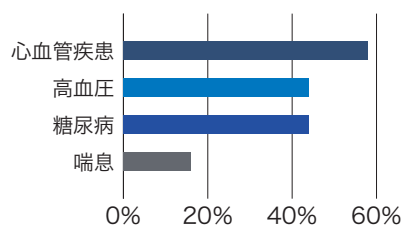


標準療法群

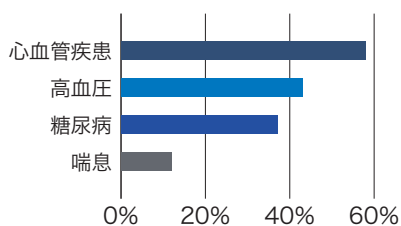


■3: 入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理 ■4: 入院かつ低流量酸素による管理
 ■5: 入院しており、酸素吸入を要しないが SARS-CoV-2 による感染症に関わらず継続的な治療を要する
 ■6: 入院しており、酸素吸入及び継続的な治療は要しない (ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)

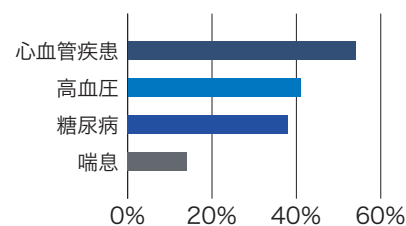
レムデシビル10日間投与群



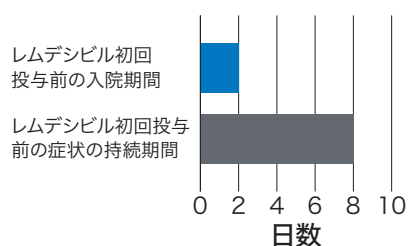
レムデシビル5日間投与群



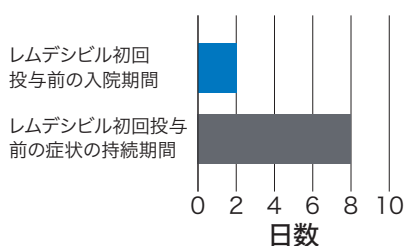
標準療法群



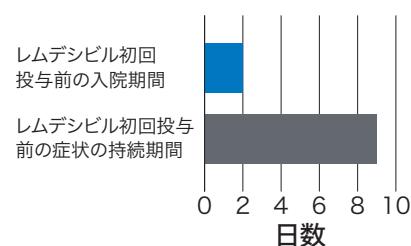
レムデシビル10日間投与群



レムデシビル5日間投与群



標準療法群



特性	10日間投与群 (n=193)	5日間投与群 (n=191)	標準治療群 (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)
アジア系	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 (IQR)	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、本剤投与以外の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) ^c	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期間中央値 (IQR) - 日数	2 (1-3)	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)	8 (5-11)	9 (6-11)
併用薬 - 例数 (%) ^d			
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 ^e	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、不明、および特定されなかった例を含む。

b: 検索可能な民族データにて登録した。

c: 一部、検査目的または社会的問題のために入院を継続した。

d: 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。

e: Cockcroft-Gault式を用いて算出

Spinner CD et al. JAMA 2020 ;324(11):1048-1057より作図

本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。

臨床転帰(主要評価項目・探索的評価項目)

結果	レムデシビル 10日間投与群 (n=193)	レムデシビル 5日間投与群 (n=191)	標準療法群 (n=200)
無作為化後10日目における7点順序尺度 - 例数(%) (主要評価項目)			
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 オッズ比(95% CI) ^a (主要評価項目)	1.31(0.88-1.95)	1.65(1.09-2.48)	-
p値	0.18	0.017	
臨床的改善 - 例数(%) ^b			
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%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(%) ^c			
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%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)

-: 該当なし

a: 投与群を共変量とした比例オッズモデル

b: 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

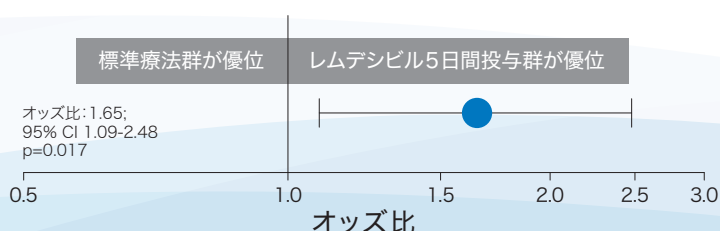
c: 7点順序尺度による評価において、ベースラインスコア2~4から5~7への改善、あるいはベースラインスコア5から6又は7への改善

Spinner CD et al. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057, Copyright © 2020 American Medical Association. All rights reserved.
本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。

無作為化後10日目における臨床状態(主要評価項目)

- レムデシビル5日間投与は標準療法と比較して有意に臨床症状を65%改善しました(オッズ比:1.65、95% CI 1.09-2.48; p=0.017、比例オッズモデル)。
- レムデシビル10日間投与と標準療法との間に有意差は示されませんでした(オッズ比:1.31、95% CI 0.88-1.95; p=0.18、比例オッズモデル)。

レムデシビル5日間投与群 vs 標準療法群*



*: レムデシビル5日間投与群についてのオッズ比とP値は比例オッズモデルを用いて算出。

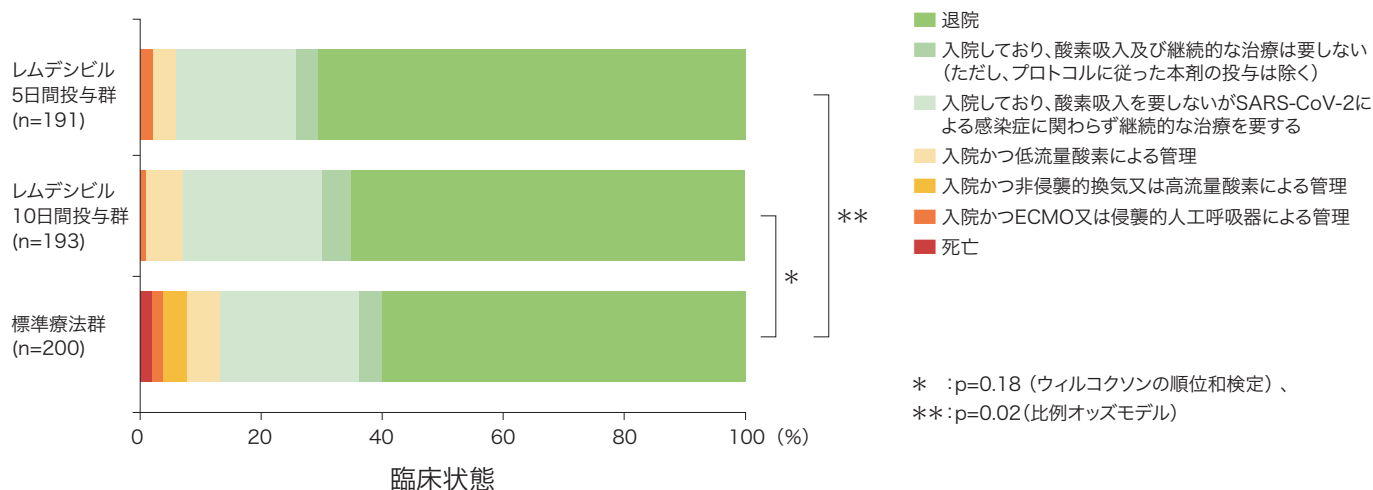
対象: 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者596例

方法: 国際多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較、第III相試験。患者を無作為化し、レムデシビルを点滴静注で初日に200mg投与した後、5日目まで1日1回100mg投与する群、10日目まで1日1回100mg投与する群、標準療法群に1:1:1の比率で割り付けた。

Spinner CD, et al.: JAMA 2020; 324(11): 1048-1057より作図
本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。
社内資料(GS-US-540-5774試験)(承認時評価資料)

無作為化後10日目における臨床状態 (主要評価項目)

- 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%改善しました (オッズ比:1.65、95%CI:1.09-2.48、 $p=0.017$ 、比例オッズモデル)。
- ベクルリー10日間投与と標準療法との間に有意差は示されませんでした ($p=0.18$)。



Spinner CD et al. JAMA 2020 ;324(11):1048-1057より作図
 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。

有害事象の発現状況 (副次評価項目)

有害事象*	レムデシビル10日間投与群 (n=193)	レムデシビル5日間投与群 (n=191)	標準療法群 (n=200)
すべての有害事象	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)
Grade 3 (正常上限値の5倍超10倍以下)	2/175 (1)	3/177 (2)	6/182 (3)
Grade 4 (正常上限値の10倍超)	0	1/177 (1)	5/182 (3)
クレアチンクリアランス減少			
全Grade	45/176 (26)	26/178 (15)	55/183 (30)
Grade 3 (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)
Grade 4 (30mL/min未満、ベースラインからの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。

なおベクルリーの有害事象についてはDI欄をご参照ください。

Spinner CD et al. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. Copyright © 2020 American Medical Association. All rights reserved.
 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。

ガイドラインの重症度分類と臨床試験における順序尺度

ガイドライン・試験

枠は各試験における対象患者のベースラインのスコアを示す

厚労省診療の手引き ¹	軽症 SpO ₂ ≥ 96% 呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし(いずれの場合であっても肺炎所見を認めない)	中等症 I 呼吸不全なし 93% < SpO ₂ < 96% 呼吸困難、肺炎所見	中等症 II 呼吸不全あり SpO ₂ ≤ 93% 酸素投与が必要	重症 ICU入室 or 人工呼吸器必要				
NIHガイドライン ²	軽症 様々な症状(例:発熱、咳嗽、咽頭痛、倦怠感、頭痛、筋肉痛)あり、ただし息切れ、呼吸困難、胸部画像異常なし	中等症 臨床的評価又は画像検査で下気道疾患あり、及び室内気でSpO ₂ ≥ 94%	重症 SpO ₂ < 94%、PaO ₂ /FiO ₂ < 300mmHg、呼吸数 > 30回/分、又は肺浸潤 > 50%	重篤 呼吸不全、敗血症性ショック及び/又は多臓器機能不全あり				
ACTT-1, 2試験 ^{3, 4} 昇順の8段階	1: 退院 活動制限不要	2: 退院 活動制限必要及び/又は在宅酸素吸入必要	3: 入院 酸素吸入不要 継続的治療不要	4: 入院 酸素吸入不要 継続的治療必要	5: 入院 酸素吸入必要	6: 入院 非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	7: 入院 ECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理	8: 死亡
	軽症/中等症			重症/重篤				
SIMPLE Study ^{5, 6} 降順の7段階	7: 退院	6: 入院 酸素吸入不要 継続的治療不要	5: 入院 酸素吸入不要 継続的治療必要	4: 入院 低流量酸素による管理	3: 入院 非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	2: 入院 ECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理	1: 死亡	
	SIMPLE-Moderate試験							
PINETREE試験 ⁷	疾患の進行リスクが高い12歳以上または60歳以上4日以内にSARS-CoV-2陽性症状発現後7日以内重度の腎障害または肝障害がないCOVID-19での直近の入院歴なし							
	SIMPLE-Severe試験							

- 令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版. 2023年2月10日発行. <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf> (2023年2月13日閲覧)
- NIH COVID-19 Treatments Guidelines Last Updated: August 8, 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> (2023年1月30日閲覧)
- Beigel JH, et al.: N Engl J Med 2020; 383: 1813-1826. 本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。
- Kalil AC, et al.: N Engl J Med 2021; 384(9): 795-807. 本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。
- Spinner CD, et al.: JAMA 2020; 324(11): 1048-1057. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者にギリアド・サイエンシズ社より支援を受けている者が含まれます。
- Goldman JD, et al.: N Engl J Med 2020; 383: 1827-1837. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。
- Gottlieb RL, et al: N Engl J Med. 2022 Jan 27; 386(4): 305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

- 詳細は製品電子添文をご参照ください。
- 「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

注意一特例承認医薬品

抗ウイルス剤

処方箋医薬品^注

ベクルリー[®] 点滴静注用 100mg

VEKLURY[®] for Intravenous Injection [薬価基準収載]

(レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤)

^注 注意一医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	87625
承認番号	30200AMX00455000
承認年月	2020年5月
薬価基準収載年月	2021年8月
販売開始年月	2020年5月
国際誕生年月	2020年5月
貯法	室温保存
有効期間	36ヵ月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベクルリー点滴静注用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。

3.2 製剤の性状

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

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。

8. 重要な基本的注意

8.1 腎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腎機能検査を行い、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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

添加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、正常産新生児(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]

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]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当)、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当)、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

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

** 9.7 小児等

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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]

9.8 高齢者

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

* 10. 相互作用

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]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。	レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害する可能性がある。
クロロキン(国内未承認)		
* 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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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]

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	

14. 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。

表1 初日の投与(体重3.5kg以上40kg未満の小児)

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

表2 2日目以降の投与(体重3.5kg以上40kg未満の小児)

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上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。

21. 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。

22. 包装

1バイアル

**2023年2月改訂(第8版)
**2022年8月改訂(第7版)

製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー

<https://www.gilead.co.jp/>

文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル: 0120-506-295 9:00-17:30(土日祝日及び会社休日を除く)

製造販売元:

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー

<https://www.gilead.co.jp/>

文献請求先及び問い合わせ先:

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル: **0120-506-295** 9:00-17:30(土日祝日及び会社休日を除く)

VKY23DS0197PHA
2023年2月作成