

総合製品情報概要

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

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

開発の経緯	4
特徴(特性)	5
製品情報(ドラッグ・インフォメーション)	6
2. 禁忌	6
3. 組成・性状	6
4. 効能又は効果	6
5. 効能又は効果に関連する注意	7
6. 用法及び用量	7
7. 用法及び用量に関連する注意	7
8. 重要な基本的注意	7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	8
10. 相互作用	8
11. 副作用	9
14. 適用上の注意	10
15. その他の注意	11
臨床成績	12
国際共同第Ⅱ相試験	12
1.NIAID ACTT-1試験(NCT04280705)(承認時評価資料)	12
2.GS-US-540-5773(SIMPLE Severe)試験(NCT04292899)(海外データ)(承認時評価資料)	21
3.GS-US-540-5774(SIMPLE Moderate)試験(NCT04292730)(海外データ)(承認時評価資料)	26
4.GS-US-540-9012(PINETREE)試験(海外データ)(電子添文改訂時の評価資料)	32
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験	36
1.GS-US-540-5823(CARAVAN)試験(NCT04431453)、 中間解析(海外データ)(電子添文改訂時の評価資料)	36
薬物動態	44
1.血中濃度	44
(1)健康成人(外国人)を対象とした単回投与試験	44
(2)健康成人(外国人)を対象とした反復投与試験	44
(3)成人患者(外国人)を対象とした反復投与試験	44
2.分布	45
3.代謝	46
4.排泄(外国人データ)	46
5.小児患者(外国人データ)	46
6.薬物相互作用	47
(1)In vitro試験成績	47
(2)臨床における薬物相互作用試験(外国人のデータ)	47

薬効薬理	48
1.作用機序	48
2.非臨床試験	48
(1)抗ウイルス活性(<i>in vitro</i>)	48
(2)薬剤耐性(<i>in vitro</i> 、マウス)	51
(3)動物モデルにおける治療効果(アカゲザル)	51
(4)薬剤耐性 NIAID ACTT-1 試験(成人、海外データ)	51
(5)薬剤耐性 NIAID ACTT-1 試験(成人、海外データ)	51
安全性薬理試験及び毒性試験	52
1.安全性薬理試験	52
2.毒性試験	52
(1)単回投与毒性試験	52
(2)反復投与毒性試験	52
(3)遺伝毒性試験	52
(4)がん原性試験	52
(5)生殖発生毒性試験	52
(6)局所刺激性試験	53
(7)その他の特殊毒性	53
有効性成分に関する理化学的知見	54
製剤学的事項	55
1.製剤の各種条件下における安定性	55
取扱い上の注意	56
包装	56
関連情報	56
承認条件	56
主要文献	57
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	59

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す。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ましたが、これまでいずれの国でも承認されたことはありませんでした。

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す。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ります。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)」であると宣言しました。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25万人でしたが、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ます。

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ました。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ました。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」を取得しました。

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りました。

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りました。

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りました。

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ました。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ました。

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。(48頁)

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](32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)] (26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)] (12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。

電子添文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。(9、18~20、25、30、31、35、38~40頁)

各臨床試験とガイドラインにおける重症度分類は43頁を参照ください。

製品情報 (ドラッグ・インフォメーション)

- 詳細は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。

2023年2月(第8版)の電子添文に基づき改訂

注意—特例承認医薬品

2. 禁忌

- 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 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]

製品情報 (ドラッグ・インフォメーション)

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]

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、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。

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
ヒドロキシシクロロキシン硫酸塩 クロロキシン(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シ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。

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	

製品情報 (ドラッグ・インフォメーション)

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³⁾。

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	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、臨床暴露量未満(10mg/kg/日以上)で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。

臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験

1.NIAID ACTT-1 試験(NCT04280705) (承認時評価資料)

4) 社内資料 (CO-US-540-5776試験) (承認時評価資料)
5) 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。

試験概要

目的： SARS-CoV-2による感染症患者を対象に、ベクルリー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

・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

・肺炎画像所見(胸部X線、CTスキャン等)

・SpO₂が94%(室内気)以下

・酸素吸入を要する

・人工呼吸器管理

主な除外基準： 1. AST又はALTが基準範囲上限の5倍超

2. 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)

3. 妊婦又は授乳婦

4. 72時間以内に退院又は転院予定

試験方法： 患者を、ベクルリーを初日に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。

患者背景

特性	レムデシビル群 (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)
ヒスパニック又はラテン系 - 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 - 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 - 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 - 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)

「±」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。

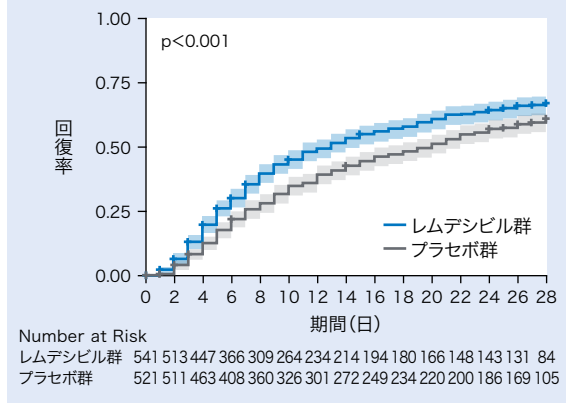
Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

臨床成績

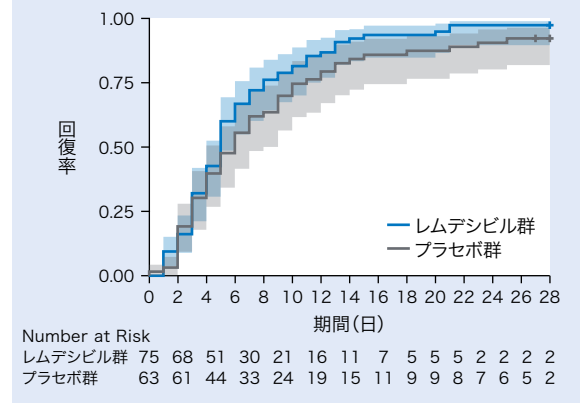
無作為化後28日目までにおける回復までの時間(主要評価項目)

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レムデシビル群が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(回復率比:1.29、95%CI:1.12-1.49、 $p < 0.001$ 、層別log-rank検定)。

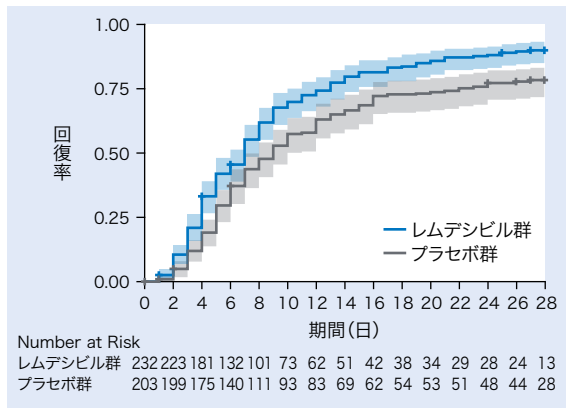
A 全体



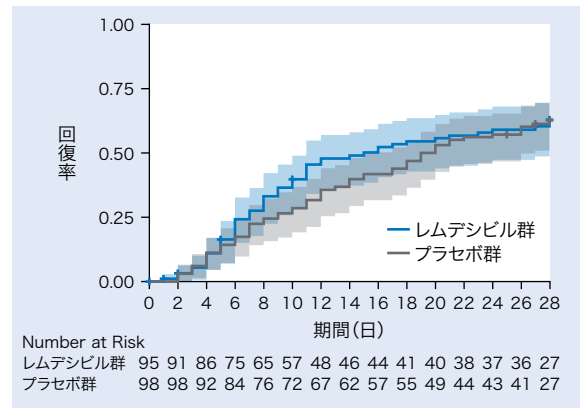
B 酸素吸入を必要としていない患者



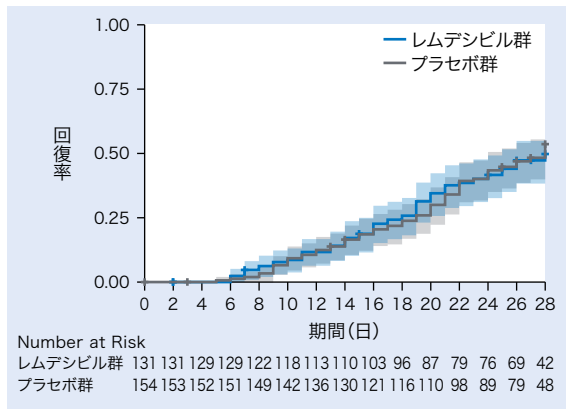
C 酸素吸入を必要としている患者



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



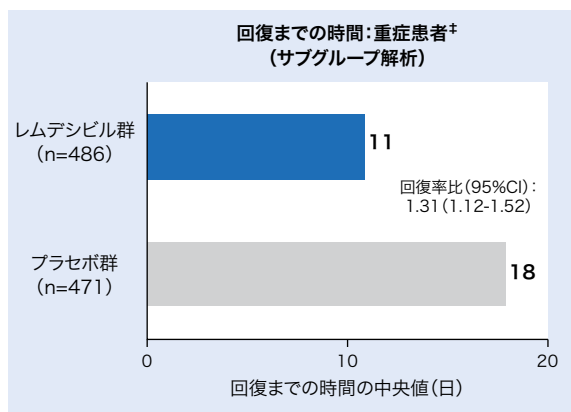
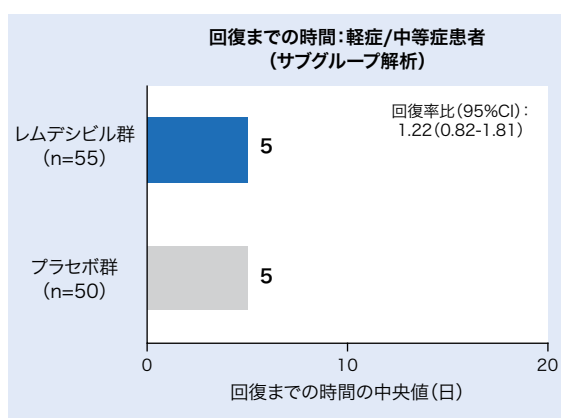
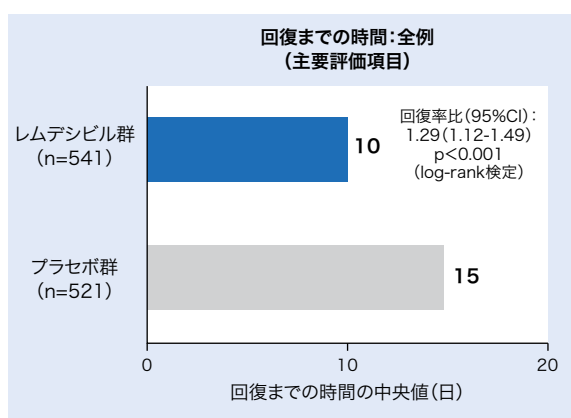
全体(A)及びベースライン時の8点順序尺度スコア4(B)、5(C)、6(D)、7(E)の患者のKaplan-Meier法による累積回復率を示す。p値は層別log-rank検定による。

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

ベースライン時の重症度別回復までの時間(主要評価項目のサブグループ解析)

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、全例ではレムデシビル群が10日、プラセボ群が15日、軽症/中等症患者では両群共に5日、重症患者ではレムデシビル群が11日、プラセボ群が18日あった。

	全例		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
回復までの時間中央値 (95% CI)一日数	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Coxモデル、p値は層別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レムデシビル群が優位であることを示す。

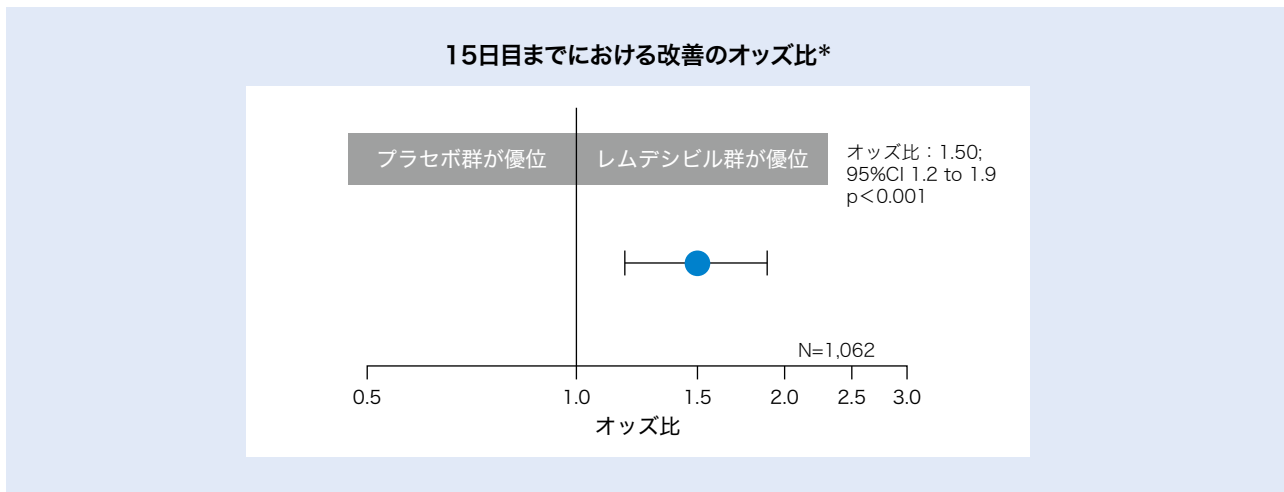
‡:機械的換気、酸素療法、室内気でSpO₂ 94%以下、頻呼吸(呼吸数24回/分以上)のいずれかを満たす患者。

Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826より作成

臨床成績

15日目※における臨床状態の改善(副次評価項目)

15日目において、8点順序尺度の1段階又は2段階に改善した患者の割合は、レムデシビル群では50.6% (274/541例)、プラセボ群では41.7% (217/521例)であり、レムデシビルはプラセボと比べて臨床状態の改善率が有意に高かった(オッズ比: 1.50、95%CI: 1.2-1.9、 $p < 0.001$ 、比例オッズモデル)。



*: 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。

Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826より作図

死亡率(副次評価項目)

15日目[※]までの死亡率はレムデシビル群が6.7%、プラセボ群が11.9%、29日目[※]までの死亡率はレムデシビル群が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)。

	全体		ベースライン時の8点順序尺度スコア							
	レムデシビル群 (n=541)	プラセボ群 (n=521)	4		5		6		7	
			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)
回復										
回復した症例数	399	352	73	58	206	156	57	61	63	77
回復までの時間の 中央値 - 日数 (95% CI) (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)	
15日目までの 死亡者数	35	61	1	2	7	21	13	17	14	21
Kaplan-Meier法 による 15日目までの 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)	
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)	4.0 (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)

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Coxモデル、p値は層別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レムデシビル群が優位であることを示す。ハザード比が1未満の場合、レムデシビル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。

※: 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、29日目は無作為化後28日目となる。

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

臨床成績

安全性:有害事象(副次評価項目)

有害事象は、レムデシビル群で305/532例(57%)、プラセボ群で323/516例(63%)に認められた。

5例以上で発現した重篤でない有害事象(副次評価項目)

重篤でない有害事象は、レムデシビル群では276/532例(51.9%)、プラセボ群では295/516例(57.2%)に認められた。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55/532例(10.3%)、ヘモグロビン減少48/532例(9.0%)、貧血42/532例(7.9%)、プラセボ群で糸球体濾過率減少74/516例(14.3%)、ヘモグロビン減少62/516例(12.0%)、リンパ球減少54/516例(10.5%)であった。

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)
	糸球体濾過率減少 ^c	55(10.3)	74(14.3)
臨床検査	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)

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*(%)
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、レムデシビル群で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、レムデシビル群で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、レムデシビル群で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、レムデシビル群で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、レムデシビル群で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レムデシビル群で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.

臨床成績

5例以上で発現した重篤な有害事象(副次評価項目)

重篤な有害事象は、レムデシビル群で131/532例(24.6%)に認められ、プラセボ群で163/516例(31.6%)に認められました。主な重篤な有害事象は、レムデシビル群で呼吸不全39/532例(7.3%)、心停止10/532例(1.9%)、敗血症性ショック8/532例(1.5%)、急性呼吸不全8/532例(1.5%)、プラセボ群で呼吸不全66/516例(12.8%)、敗血症性ショック15/516例(2.9%)、急性呼吸不全14/516例(2.7%)であった。

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、レムデシビル群で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、レムデシビル群で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、レムデシビル群で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

投与中止に至った有害事象は、レムデシビル群が52例、プラセボ群が70例であった。

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。

なおベクルリー点滴静注用100mgの有害事象については製品情報(ドラッグ・インフォメーション)をご参照ください。

2.GS-US-540-5773(SIMPLE Severe)試験(NCT04292899)(海外データ) (承認時評価資料)

6) 社内資料(GS-US-540-5773試験)(承認時評価資料)

7) Goldman JD et al.: N Engl J Med. 2020 ;383(19):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による重症感染症患者を対象に、ベクルリー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**： 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**： 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、ベクルリーを初日に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(ベクルリー投与初日～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又は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。

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。

臨床成績

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)
併存症 -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)
臨床状態の7点の順序尺度 -例数(%) [§]		
2:入院かつ侵襲的人工呼吸器又はECMO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)
レムデシビル初回投与前の入院期間中央値(IQR) -日数	2(1-3)	2(1-3)
レムデシビル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)

*: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

§:p=0.02 Wilcoxon rank sum testによる5日間投与群と10日間投与群の比較。

¶:p=0.008 Wilcoxon rank sum testによる5日間投与群と10日間投与群の比較。

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

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。

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)、臨床的改善及び回復までの時間(探索的評価項目)

ベースラインの臨床状態で調整した後、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($p=0.14$, Wilcoxon rank sum test) (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日目に於ける臨床状態—例数(%) (主要評価項目)			$p=0.14^{\dagger}$
1:死亡	16(8)	21(11)	
2:入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理	16(8)	33(17)	
3:入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理	9(4)	10(5)	
4:入院かつ低流量酸素による管理	19(10)	14(7)	
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	11(6)	13(7)	
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)	9(4)	3(2)	
7:退院	120(60)	103(52)	
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—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—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—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。

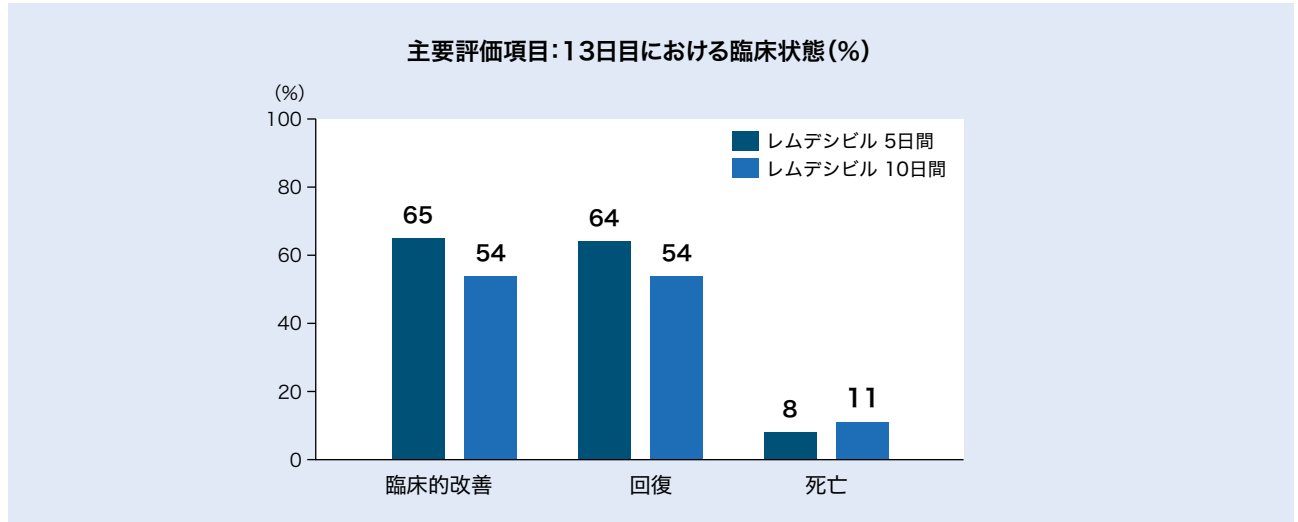
‡: 臨床的改善は、事前に定義した7点順序尺度による評価において、ベースライン時から2点以上の改善が得られた場合と定義した。回復は、ベースラインスコア2~5から6又は7への改善と定義した。部分修正後の回復は、ベースラインスコア2~4から5~7への改善、あるいはベースラインスコア5から6又は7への改善として定義した。累積イベント関数は死亡を競合リスクとして評価対象のイベント(臨床的改善、回復、又は部分修正後回復)までの日数について各群で算出した。最終評価時に評価対象のイベントを達成していない患者データは最後評価時を打ち切りとした。評価対象のイベントを達成する前に死亡した患者は競合イベントを経験し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

※: 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。

臨床成績

無作為化後13日目における臨床状態の改善(主要評価項目)

無作為化後13日目の臨床的改善の割合は、5日間投与群で65%、10日間投与群で54%であった。



臨床的改善は、事前に定義した7点の順序尺度(退院から酸素療法の状態の悪化、死亡まで)において、ベースライン時から2点以上の改善が認められた場合と定義された。回復は、ベースラインスコア2~5から6又は7への改善と定義された。

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%例)、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例、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例)10日間投与群で22例(急性腎障害5例、ALT増加3例、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例、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例)に認められた。

事象または異常	5日間投与群(n=200)	10日間投与群(n=197)
有害事象* 一例数(%)	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 一例数(%)	9(4)	20(10)
重篤な有害事象* 一例数(%)	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	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)
ALT値の上昇	3(2)	2(1)
Grade3以上の検査所見の異常 一例数/合計例数(%)	53/195(27)	64/191(34)
クレアチンクリアランスの減少		
Grade 3	13/195(7)	13/188(7)
Grade 4	5/193(3)	23/198(12)
ALT増加		
Grade 3	8/194(4)	11/191(6)
Grade 4	4/194(2)	5/191(3)
AST増加		
Grade 3	11/194(6)	7/190(4)
Grade 4	3/194(2)	4/190(2)
ビリルビンの増加		
Grade 3	1/193(1)	3/190(2)
Grade 4	0	1/190(1)

*:いずれかの投与群で少なくとも5%以上発現した有害事象。重篤な有害事象は、5例以上の患者で発生したもの。

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

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

なおベクルリー点滴静注用100mgの有害事象については製品情報(ドラッグ・インフォメーション)をご参照ください。

【使用上の注意】

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。

臨床成績

3.GS-US-540-5774(SIMPLE Moderate)試験(NCT04292730) (海外データ)(承認時評価資料)

8)社内資料(GS-US-540-5774試験)(承認時評価資料)
9)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、ベクルリー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。

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： 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： 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、標準療法のみ群、及び標準治療に加えて、ベクルリーを初日に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(ベクルリー投与初日～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。

患者背景

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)
レムデシビル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)
レムデシビル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: アメリカンインディアン、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: レムデシビルの最終投与までの間(標準療法群は1日目で降)に投与した薬剤が含まれる。

e: Cockcroft-Gault式を用いて算出

JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057, Copyright © 2020 American Medical Association. All rights reserved.

臨床成績

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)、臨床的改善率と回復率(探索的評価項目)

無作為化後10日目に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、ベクルリー10日間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、 $p=0.18$ 、比例オッズモデル)、5日間投与群では臨床症状を65%改善し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、 $p=0.017$ 、比例オッズモデル)(主要評価項目)。

無作為化後10日目の臨床的改善率は、ベクルリー5日間投与群が70%(134/191例)、ベクルリー10日間投与群が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、ベクルリー5日間投与群が74%(141/191例)、10日間投与群が68%(132/193例)、標準療法群が64%(128/200例)であった(探索的評価項目)。

結果	10日間投与群 (n=193)	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	4(2)
2:入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理	1(1)	0	4(2)
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(3)	7(4)
4:入院かつ低流量酸素による管理	12(6)	7(4)	11(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	44(23)	38(20)	46(23)
6:入院しており、酸素吸入及び継続的な治療を要しない(ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)	9(5)	7(4)	8(4)
7:退院	125(65)	134(70)	120(60)
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

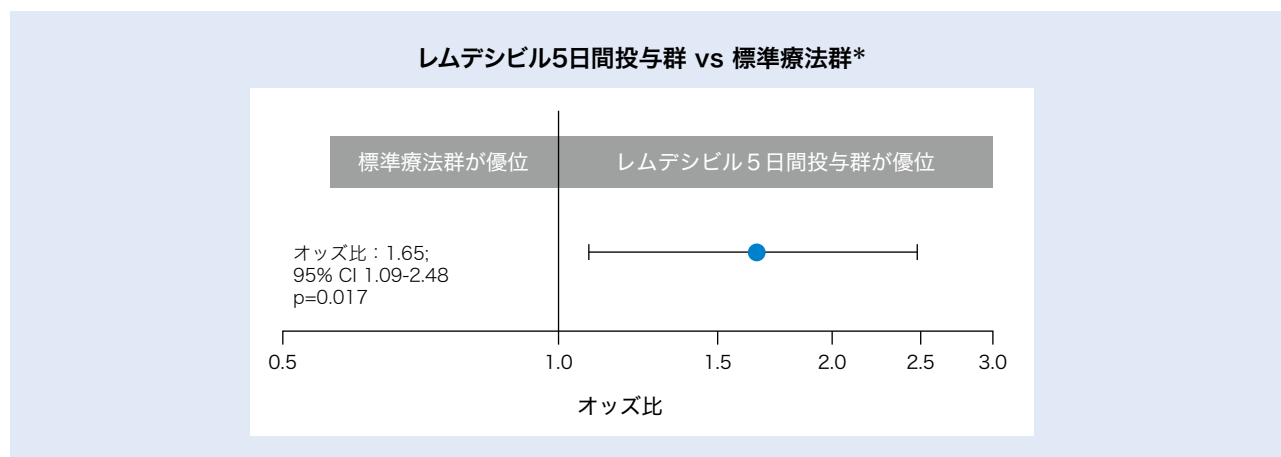
a:投与群を共変量とした比例オッズモデル

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

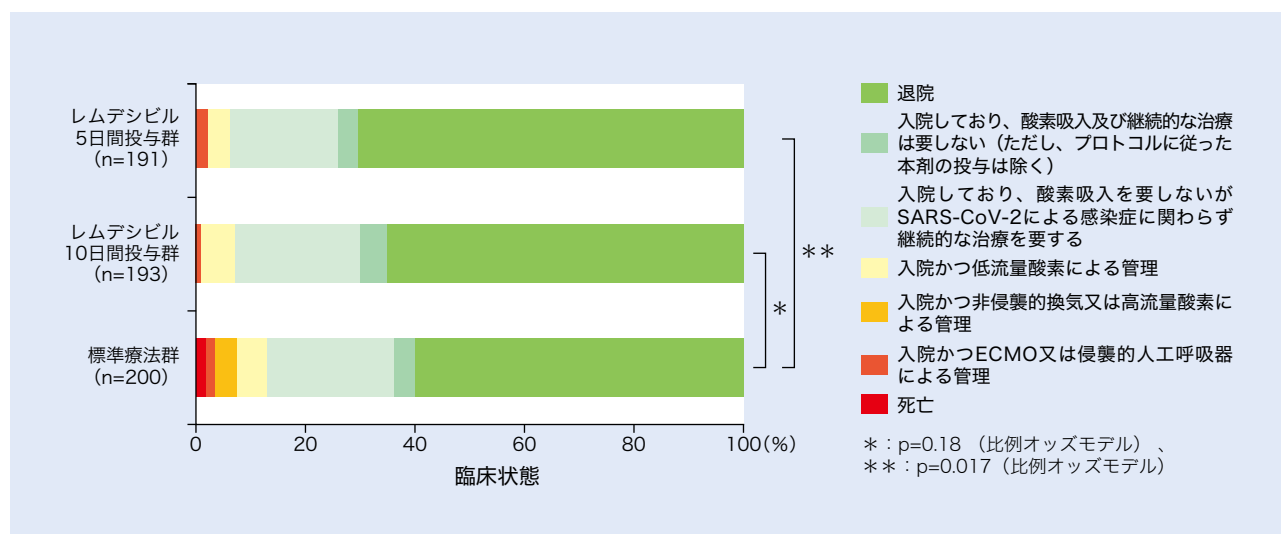
c:7点順序尺度による評価において、ベースラインスコア2~4から5~7への改善、あるいはベースラインスコア5から6又は7への改善

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日間投与群は標準療法群と比較して有意に臨床的改善をもたらすことが示された(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日間投与群と標準療法群との間に有意差は示されなかった(p=0.18、比例オッズモデル)。



*: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。



臨床成績

安全性:有害事象の発現状況(副次評価項目)

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例)、10日間投与群で10例(呼吸窮迫2例、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例)、標準療法群で18例(急性呼吸不全5例、呼吸窮迫・呼吸不全・心停止各2例、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例)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例、ALT上昇・心拍数低下各1例)、10日間投与群で8例(ALT上昇3例、AST上昇2例、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例)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日目までの死亡は、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、いずれもレムデシビルに関連する死亡ではなかった。

有害事象*	10日間投与群 (n=193) 例数(%)	5日間投与群 (n=191) 例数(%)	標準療法群 (n=200) 例数(%)
すべての有害事象	113(59)	98(51)	93(47)
Grade 3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)
Grade 3	25/179(14)	18/180(10)	25/186(13)
Grade 4	4/179(2)	5/180(3)	9/186(5)
ALT上昇			
全Grade	57/177(32)	61/179(34)	71/182(39)
Grade 3 (正常上限値の5倍超10倍以下)	6/177(3)	4/179(2)	11/182(6)
Grade 4 (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)
クレアチニ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含む。

*:該当なし。

JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057, Copyright © 2020 American Medical Association. All rights reserved.

なおベクルリー点滴静注用100mgの有害事象については製品情報(ドラッグ・インフォメーション)をご参照ください。

臨床成績

4.GS-US-540-9012(PINETREE)試験(海外データ)(電子添文改訂時の評価資料)

第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

10)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。

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

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。

*:584名中22名(レムデシビル群13名、プラセボ群9名)が点滴を受けなかったため562名が有効性及び安全性の解析に含まれた。

主な選択基準：1. 18歳以上又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で、入院への移行のリスク因子*を少なくとも一つ有する。または、60歳以上で重症化リスク因子の有無を問わない
2. スクリーニング前4日以内に実施した分子診断においてSARS-CoV-2感染が確認されている
3. ランダム化前7日以内にCOVID-19による症状が少なくとも一つ確認されている
4. 酸素吸入を要しない
5. 入院を要しない

*:リスク因子:慢性肺疾患、高血圧、心血管疾患、糖尿病、肥満、免疫不全状態、慢性腎臓病、慢性肝疾患、進行がん、鎌状赤血球症

主な除外基準：1. COVID-19による入院歴
2. 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、もしくはワクチンを接種
3. 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
4. 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30mL/min未満、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30mL/min/1.73m²未満
5. 授乳中

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。

*: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。

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。

患者背景

ベースライン時の人口統計学および臨床的特徴*	レムデシビル群 (n=279)	プラセボ群 (n=283)	合計 (N=562)
平均年齢, 歳 (SD)	50±15	51±15	50±15
年代, n(%)			
60歳以上	83(29.7)	87(30.7)	170(30.2)
18歳未満	3(1.1)	5(1.8)	8(1.4)
女性, n(%)	131(47.0)	138(48.8)	269(47.9)
米国居住, n(%)	264(94.6)	267(94.3)	531(94.5)
人種または民族, n(%) [†]			
白人	228(81.7)	224(79.2)	452(80.4)
黒人	20(7.2)	22(7.8)	42(7.5)
アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	15(5.4)	21(7.4)	36(6.4)
アジア系、ネイティブハワイアン、または太平洋諸島民	7(2.5)	7(2.5)	14(2.5)
ヒスパニックまたはラテン系	123(44.1)	112(39.6)	235(41.8)
その他	3(1.1)	2(0.7)	5(0.9)
BMI	31.2±6.7	30.8±5.8	31.0±6.2
併存疾患, n(%)			
糖尿病	173(62.0)	173(61.1)	346(61.6)
肥満	154(55.2)	156(55.1)	310(55.2)
高血圧	138(49.5)	130(45.9)	268(47.7)
慢性肺疾患	67(24.0)	68(24.0)	135(24.0)
がん	12(4.3)	18(6.4)	30(5.3)
心血管系または脳血管系疾患	20(7.2)	24(8.5)	44(7.8)
免疫低下	14(5.0)	9(3.2)	23(4.1)
慢性腎臓病、軽度または中等度	7(2.5)	11(3.9)	18(3.2)
慢性肝疾患	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
介護施設入所者, n(%)	8(2.9)	7(2.5)	15(2.7)
初回注入前の症状持続期間の中央値 (IQR)-日	5(3-6)	5(4-6)	5(3-6)
SARS-CoV-2をRT-PCRで確認してからの期間中央値 (IQR)-日	2(1-3)	3(1-4)	2(1-4)
平均SARS-CoV-2 RNA鼻咽頭ウイルス量, log ₁₀ copies/ml [‡]	6.31±1.75	6.28±1.79	6.29±1.77

*: プラスマイナスの数値は平均値±SD。IQRは四分位範囲、RT-PCRは逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応、SARS-CoV-2は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型を示す。

†: 人種と民族は患者から報告されたものである。患者は複数の人種または民族を申告できた。

‡: データは、統計解析計画書 (NEJM.orgでプロトコルと一緒に入手可能) に定義されたウイルス学的解析セットについて示している。レムデシビル群279例中215例(77.1%)、プラセボ群283例中213例(75.3%)。

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

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。

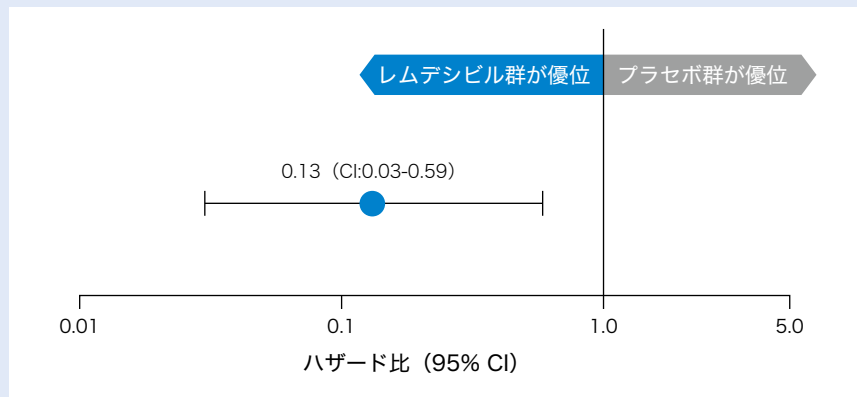
臨床成績

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)

	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%低下した(HR 0.13, 95% CI:0.03-0.59, p=0.008、Cox比例ハザードモデル)。

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

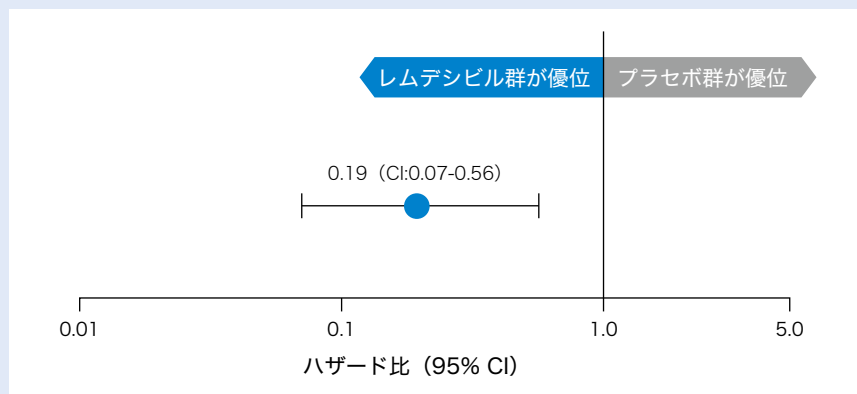


28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡(副次評価項目)

	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)

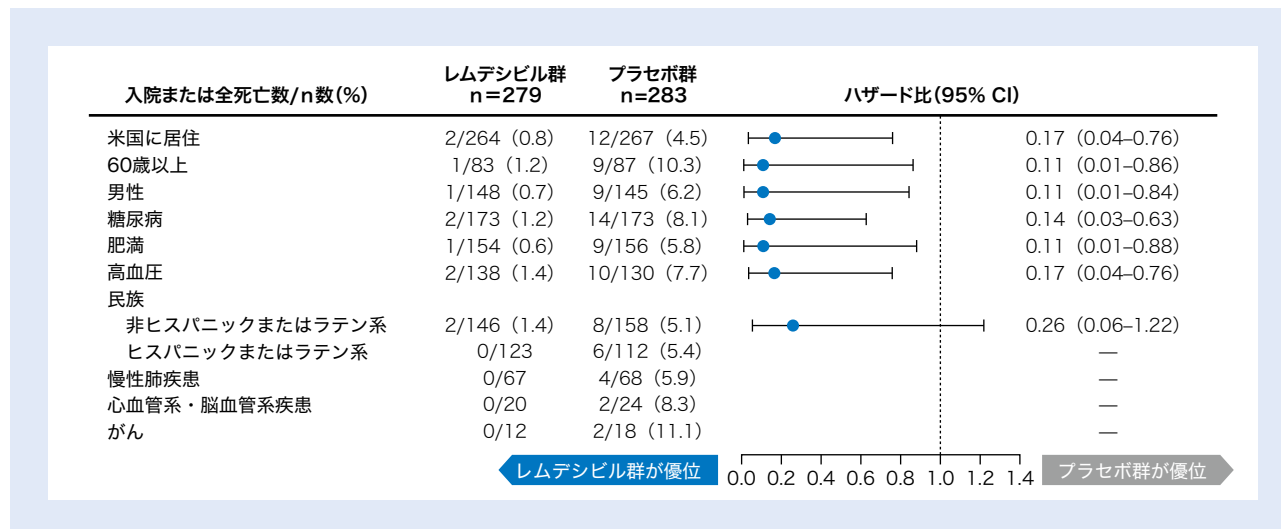
28日目までのCOVID-19関連の医療機関受診または全死亡のリスクは、プラセボ群と比較して81%低下した(HR 0.19, 95%CI:0.07-0.56、Cox比例ハザードモデル)。

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的および臨床的特徴(主要評価項目サブグループ解析)

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(1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.

安全性

投与下で発現した有害事象(主要評価項目)

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%)であった。

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%)であった。

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%)であった。

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)
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に従って定義された。

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

なおベクルリー点滴静注用100mgの有害事象については製品情報(ドラッグ・インフォメーション)をご参照ください。

臨床成績

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験

1.GS-US-540-5823(CARAVAN)試験(NCT04431453)、中間解析(海外データ)(電子添文改訂時の評価資料)

11) 社内資料(GS-US-540-5823試験)(承認時評価資料)

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)

*：日本人被験者は組み入れられなかった

- 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. 試験薬投与前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/1.73m²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

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

*：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)

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、本剤の初回投与日又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。

臨床成績

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)

	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)
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

臨床成績

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。

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。

*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。

臨床成績

酸素使用及び換気方法(副次評価項目)

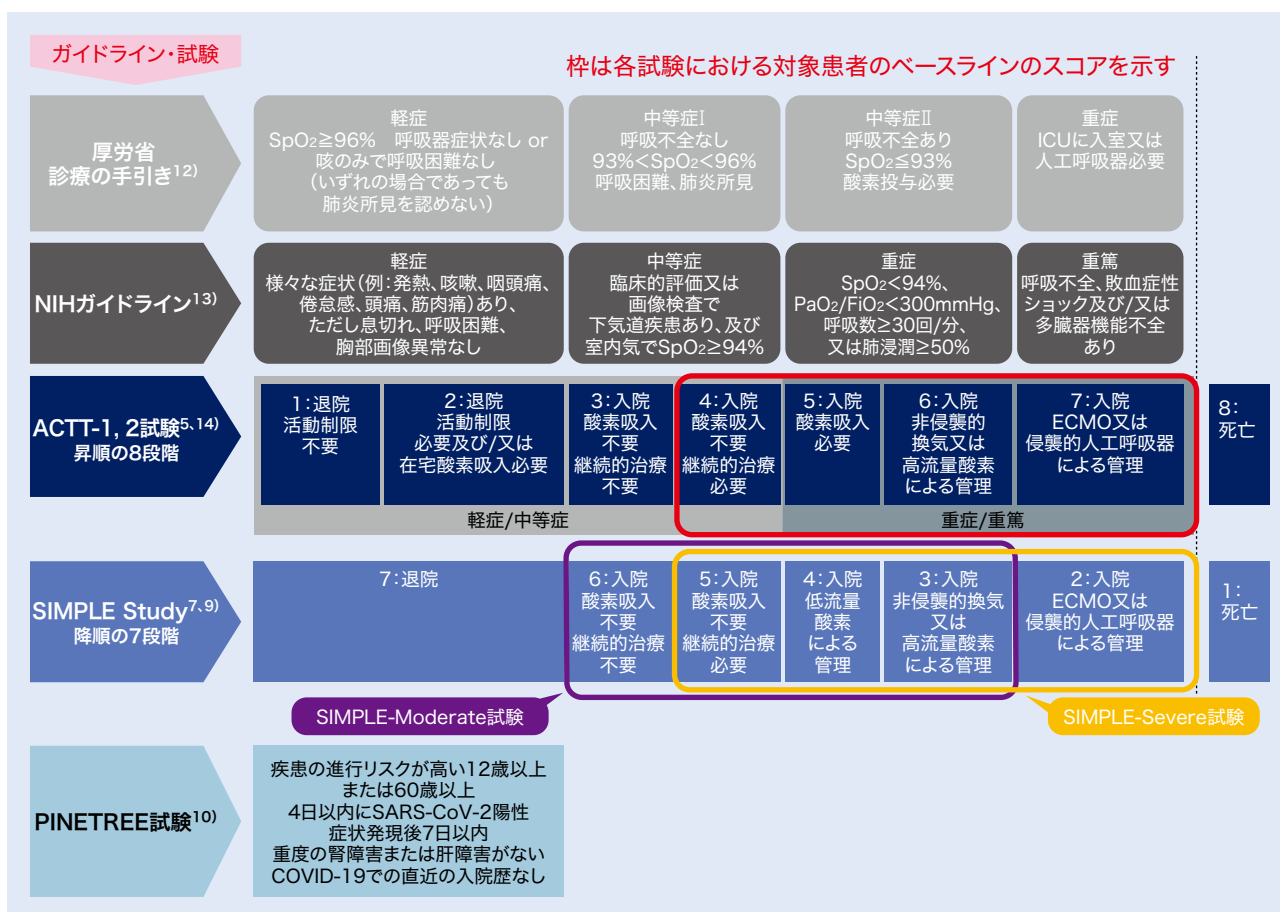
投与10日目又はそれ以前に生存退院した酸素投与を必要とした患者における酸素投与期間の中央値(Q1、Q3)*¹は、侵襲的人工呼吸器管理(3例)で3(2、10)日、高流量酸素投与(14例)で4(2、5)日、低流量酸素投与(15例)で2(1、4)日であった。

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。

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



12) 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/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00111.html (2023年2月13日閲覧)

13) NIH COVID-19 Treatments Guidelines Last Updated: August 8, 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> (2023年2月13日閲覧)

5) 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・サイエンズ社の社員です。
14) 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・サイエンズ社の社員です。著者にギリアド・サイエンズ社より支援を受けている者が含まれます。

7) Goldman JD, et al.: N Engl J Med 2020; 383: 1827-1837. 本試験はギリアド・サイエンズ社より支援を受けています。著者の一部はギリアド・サイエンズ社の社員です。

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

10) 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・サイエンズ社の社員です。

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。

薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人(外国人)を対象とした単回投与試験¹⁵⁾

外国人健康成人被験者にレムデシビルを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、レムデシビル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

外国人健康成人被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2~5日目又は10日目に100mgを1日1回30分間かけて静脈内投与したときのレムデシビル、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)の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの血漿中のレムデシビル及び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)
200	28	レムデシビル	1日目	4378(23.5)	2863(18.6)	0.90
100	26 ^{c)}		5日目及び10日目	2229(19.2)	1585(16.6)	0.96
200	28	ヌクレオシド類似体 ^{d)}	1日目	143(21.5)	2191(19.1)	—
100	26		5日目及び10日目	145(19.3)	2229(18.4)	27.4
200	28	中間代謝物 ^{e)}	1日目	370(29.3)	698(25.9)	1.27
100	26		5日目及び10日目	246(33.9)	462(31.4)	1.23

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) AUC及びt_{1/2}は25例

d) GS-441524

e) GS-704277

(3) 成人患者(外国人)を対象とした反復投与試験

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(外国人のデータ)。

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。

2.分布¹⁶⁾

(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>

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、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>

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>

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>

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)

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。

薬物動態

2) 組織への移行性

レムデシビルは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>

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、動脈壁及び有酸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、肝臓及び有酸素皮膚を除き、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(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)、脾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、レムデシビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は88~93%であった。

3.代謝¹⁷⁾

レムデシビルは主にカルボキシルエステラーゼ1(CES1)により加水分解され、一部カテプシンA(CatA)や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代謝物(GS-441524)が生成される。

4.排泄(外国人データ)^{18,19)}

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、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%がレムデシビルであった。

5.小児患者(外国人データ)

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(外国人のデータ)。
[9.7 参照]

6. 用法及び用量

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

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

なお、総投与期間は10日までとする。

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)国内では、体重3.5kg以上の小児に対する用法・用量が承認されている。

6. 薬物相互作用

(1) *In vitro*試験成績²⁰⁾

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。

(2) 臨床における薬物相互作用試験(外国人のデータ)²¹⁾

薬物相互作用試験の結果を以下に示す。[10.2 参照]

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 ²⁰⁾	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 ²⁰⁾	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)

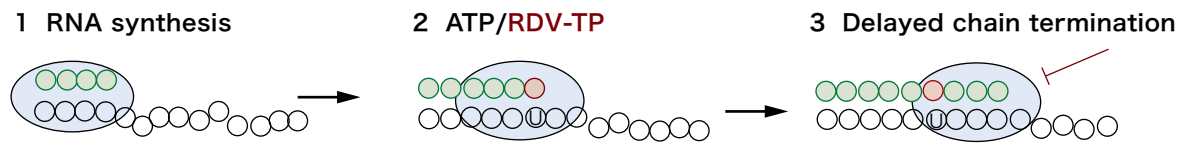
a) GS-441524

b) GS-704277

薬効薬理

1.作用機序²²⁾

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物学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(IC₅₀値)はいずれも>200 μ Mであった。



2.非臨床試験

(1)抗ウイルス活性(*in vitro*)²³⁾

●レムデシビルのSARS-CoV-2に対する抗ウイルス活性²⁴⁾

Virus	細胞種	EC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)	選択係数 (CC ₅₀ /EC ₅₀)
SARS-CoV-2 clinical isolate	HAE	0.0099	>10	>1000
	Vero	0.137(24時間後) 0.750(48時間後)	>100	>730 >133
SARS/SARS-CoV-2 nsp12 nLUC	Huh7	0.0035	>10	>1000

CC₅₀:50%増殖阻害濃度、EC₅₀:50%効果濃度

●SARS-CoV-2複製の抑制(HAE細胞)^{25~28)}

ヒト初代培養気道上皮(HAE)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EC₅₀は0.0099 μ Mであった。試験の最高濃度10 μ 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(CC₅₀/EC₅₀>1000)。

●SARS-CoV-2複製の抑制(アフリカミドリザルVero細胞)²⁹⁾

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EC₅₀はそれぞれ0.137 μ M、0.750 μ Mであった。試験の最高濃度100 μ 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(CC₅₀/EC₅₀>730、>133)。

●SARS/SARS-CoV-2 nsp12 nLUC複製の抑制(ヒト肝癌由来Huh細胞)^{30,31)}

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 μ Mであった。試験の最高濃度10 μ 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(CC₅₀/EC₅₀>1000)。

●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*)²⁴⁾

Virus	細胞種	Mean EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	選択係数 (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

CC₅₀:50%増殖阻害濃度、EC₅₀:50%効果濃度

●SARS-CoV-2及びMARS-CoV複製の抑制(HAE細胞)²⁴⁾

ヒト初代培養気道上皮(HAE)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0.069μM及び0.074μMであった。別のドナーのHAE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0.0066μMであった。試験の最高濃度10μM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)^{30,31)}

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0.0071μMであった。試験の最高濃度10μM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)。

●MERS-CoV複製の抑制(Calu-3細胞)²⁸⁾

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0.025μMであった。試験の最高濃度10μM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)

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0.52μMであった。試験の最高濃度10μM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)。

薬効薬理

●レムデシビルの広域スペクトル抗ウイルス活性 (*in vitro*)^{28,32~34)}

Virus Family	Virus	EC ₅₀ (μ M)
Filoviruses	Ebola (Makona)	0.19
	Ebola (Kikwit)	0.14
	Bundibugyo	0.19
	Sudan	0.24
	Marburg	0.06
Coronaviruses	MERS	0.03
	SARS	0.1
Paramyxoviruses	Nipah	0.05
	Measles	0.04
	Hendra	0.06
Flaviviruses	Dengue	0.2
	Yellow fever	0.13
	Zika	0.1
	West Nile	1
Arenaviruses	Lassa	4.5
Bunyaviruses	CCHF	>50
Togaviruses	Chikungunya	>20

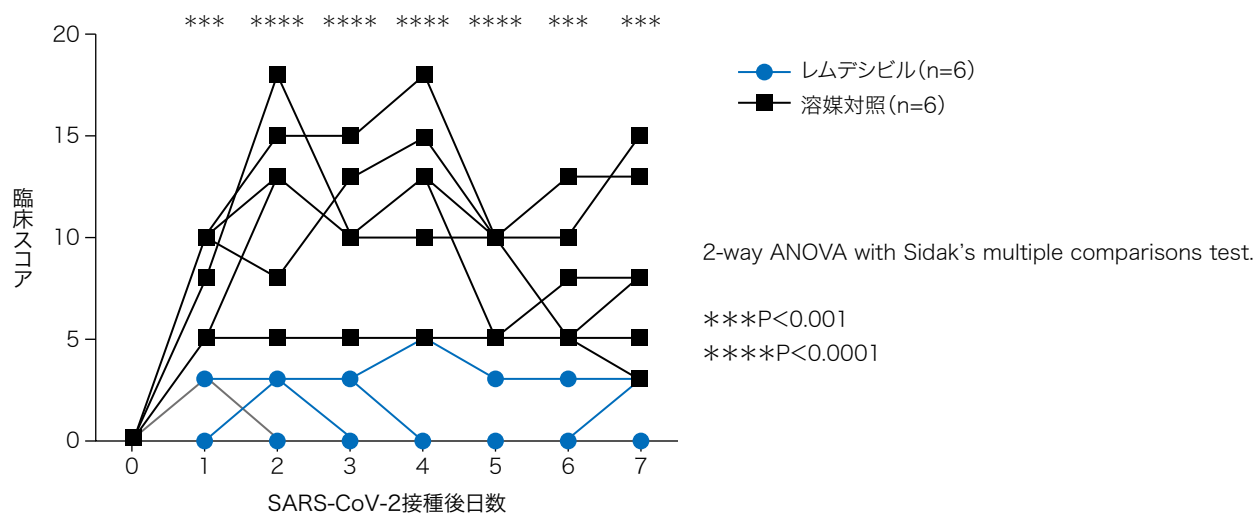
(2) 薬剤耐性 (*in vitro*、マウス)³⁵⁾

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。

(3) 動物モデルにおける治療効果 (アカゲザル)^{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。

● 臨床スコアの推移 (アカゲザル)



Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Nature, Nature. 2020 Sep;585(7824):273-276, Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2., Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al, © 2020

(4) 薬剤耐性 NIAID ACTT-1 試験 (成人、海外データ)^{38,39)}

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。

(5) 薬剤耐性 NIAID ACTT-1 試験 (成人、海外データ)⁴⁰⁾

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。

安全性薬理試験及び毒性試験

1.安全性薬理試験^{41~43)}

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

2.毒性試験

(1)単回投与毒性試験⁴⁴⁾

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^{45,46)}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^{47,48)}

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

(3)遺伝毒性試験^{47,49~51)}

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⁵²⁾

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必要とされない。

(5)生殖発生毒性試験^{53~55)}

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デ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着床部位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
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ラットを用いた胚・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	
				母体	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: 雌雄各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25	10mg/kg/日	20mg/kg/日

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の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の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	
				母体(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⁵⁶⁾

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

有効性成分に関する理化学的知見

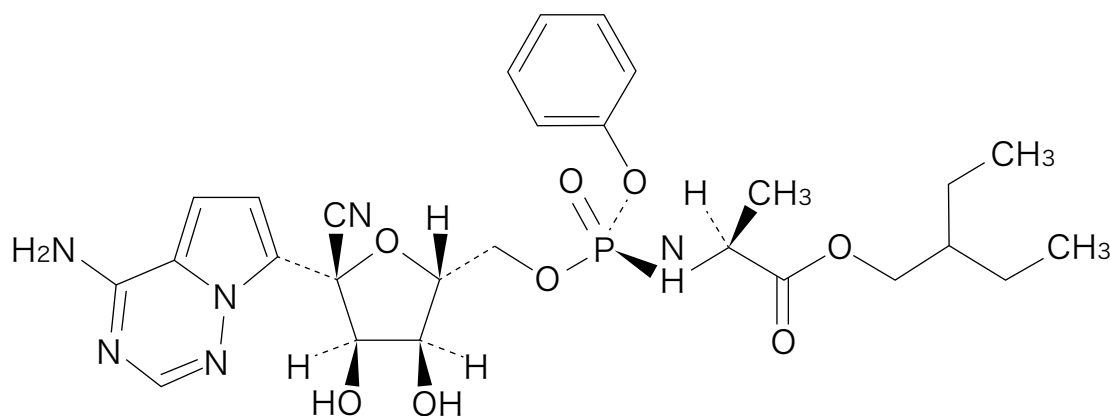
一般的名称：レムデシビル(Remdesivir)

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

分子式：C₂₇H₃₅N₆O₈P

分子量：602.58

化学構造式：



性状：白色～微黄白色又は黄色の固体

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

融点：138℃

分配係数：log P=3.2

製剤学的事項

1. 製剤の各種条件下における安定性

ベクルリー点滴静注用100mg

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	18ヵ月*	無色ガラスバイアル	変化なし。
加速試験		40°C/75%RH	6ヵ月	無色ガラスバイアル	変化なし。
苛酷試験	温度	-20°C	1ヵ月	無色ガラスバイアル	変化なし。
		60°C/なりゆき湿度	1ヵ月		変化なし。
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)	光分解を受けにくい。

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ヵ月毎、加速試験: 開始時及び6ヵ月)、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ヵ月毎、加速試験: 開始時及び6ヵ月)

※: 継続中

取扱い上の注意／包装／関連情報／承認条件

■取扱い上の注意

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)

貯 法：室温保存

有効期間：36ヵ月

■包装

1バイアル

■関連情報

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

薬価基準収載コード：6250407D1020

販売開始年月：2020年5月

国際誕生年月：2020年5月

再審査期間満了年月：2028年5月(8年)

■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。

主要文献

- 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION(EUA) OF REMDESIVIR(GS-5734TM)
- 2) 社内資料(レムデシビル治験薬概要書)
- 3) 社内資料(REP-22251 In-Use安定性試験)
- 4) 社内資料(CO-US-540-5776試験)(承認時評価資料)
- 5) Beigel JH et al.: N Engl J Med. 2020 ;383(19):1813-1826
- 6) 社内資料(GS-US-540-5773試験)(承認時評価資料)
- 7) Goldman JD et al.: N Engl J Med. 2020 ;383(19):1827-1837
- 8) 社内資料(GS-US-540-5774試験)(承認時評価資料)
- 9) Spinner CD et al.: JAMA 2020 ;324(11):1048-1057
- 10) Gottlieb RL, et al.: N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315
- 11) 社内資料(GS-US-540-5823試験)(承認時評価資料)
- 12) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版. 厚生労働省
- 13) NIH COVID-19 Treatments Guidelines Last Updated: February 24, 2022
- 14) Kalil AC, et al.: N Engl J Med 2021; 384(9):795-807
- 15) 社内資料(GS-US-399-1812試験)(承認時参考資料)
- 16) 社内資料:分布(CTD2.7.2.3.7.2)
- 17) 社内資料:代謝と排泄(CTD2.7.2.3.3)
- 18) 社内資料:GS-US-399-4231(CTD2.7.2.2.2.3)
- 19) 社内資料:排泄(CTD2.7.2.3.7.4)
- 20) 社内資料:外的因子の影響(CTD2.7.2.3.7.6)
- 21) 社内資料(GS-US-540-9013試験)
- 22) 社内資料:作用機序(CTD2.6.2.3.1.2)
- 23) 社内資料:コロナウイルスに対する抗ウイルス活性(CTD2.6.2.3.2.1)
- 24) 社内資料:抗ウイルス活性(CTD2.6.2.3.1.1)
- 25) Scobey T et al.: Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110(40):16157-16162
- 26) Sims AC et al.: J Virol 2005;79(24):15511-15524
- 27) 社内資料:*in vitro*試験(CTD2.6.3.2.1)[PC-540-2003]
- 28) Sheahan TP et al.: Sci Transl Med 2017;9(396):eaal3653
- 29) 社内資料:*in vitro*試験(CTD2.6.3.2.1)[PC-540-2001]
- 30) 社内資料:*in vitro*試験(CTD2.6.3.2.1)[PC-540-2002]
- 31) Brown AJ et al.: Antiviral Res 2019;169:104541
- 32) Lo MK, et al.: Sci Reports 2017;7:43395
- 33) Agostini ML, et al.: MBio 2018;9(2):e00221-18
- 34) Neyts et al.: unpublished
- 35) 社内資料(CTD2.6.2.3.1.3; ウイルス耐性)
- 36) 社内資料(CTD2.6.2.3.2; アカゲザルSARS-CoV-2感染症モデルに対する効果)
- 37) Williamson BN, et al. Nature. 2020;585(7824):273-276
- 38) 社内資料(PC-540-2028試験)
- 39) 社内資料(PC-540-2033試験)
- 40) 社内資料(PC-540-2040試験)
- 41) 社内資料(PC-399-2005試験)
- 42) 社内資料(PC-399-2004試験)
- 43) 社内資料(PC-399-2003試験)
- 44) 社内資料(CTD2.4-4.2)
- 45) 社内資料:レムデシビルの薬物動態(吸収)(CTD2.6.4-4)
- 46) 社内資料:レムデシビルの薬物動態(単回投与後の吸収)(CTD2.6.5-3)
- 47) 社内資料(TX-399-2003試験)
- 48) 社内資料(TX-399-2016試験)
- 49) 社内資料(TX-399-2005試験)

主要文献

- 50) 社内資料(TX-195-2006試験)
- 51) 社内資料(TX-399-2006試験)
- 52) 社内資料(CTD2.4-4.5)
- 53) 社内資料(TX-399-2013試験)
- 54) 社内資料(TX-399-2018試験)
- 55) 社内資料(TX-399-2014試験)
- 56) 社内資料:レムデシビルの毒性試験(CTD2.4-4)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

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一丁目9番2号グラントウキョウサウスタワー

文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社 メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295 FAX 03-5958-2959

受付時間:9:00~17:30(土・日・祝日及び会社休日を除く)

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報
(ドラッグ・
インフォメーション)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効性成分
に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

承認条件

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

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)

VKY23DS0196PH
2023年2月作成