

ベクルリー[®]点滴静注液 100mg 及び同点滴静注用 100mg に関する資料

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

ギリアド・サイエンシズ株式会社



May 1, 2020

Ashley Rhoades, MBS, RAC
Senior Associate, Regulatory Affairs
Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404

Dear Ms. Rhoades:

This letter is in response to your request that the Food and Drug Administration (FDA) issue an Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of remdesivir for the treatment of hospitalized 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients, as described in the Scope of Authorization (section II) of this letter, pursuant to Section 564 of the Federal Food, Drug and Cosmetic Act (the Act) (21 U.S.C. 360bbb-3).

On February 4, 2020, pursuant to Section 564(b)(1)(C) of the Act, the Secretary of the Department of Health and Human Services (HHS) determined that there is a public health emergency that has a significant potential to affect national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves the virus that causes COVID-19.¹ On the basis of such determination, the Secretary of HHS on March 27, 2020, declared that circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biologics during the COVID-19 outbreak, pursuant to section 564 of the Act, subject to terms of any authorization issued under that section.²

Remdesivir is a direct acting antiviral drug that inhibits viral RNA synthesis. It is an investigational drug and is not currently approved for any indication. Remdesivir has activity in cell culture and animal models against SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2.

Based on review of the topline data from the randomized, double-blinded, placebo-controlled trial conducted by NIAID (NCT04280705) and from the Gilead-sponsored open-label trial that evaluated different durations of remdesivir (NCT04292899), it is reasonable to believe that the known and potential benefits of RDV outweigh the known and potential risks of the drug for the treatment of patients hospitalized with severe COVID-19.

Having concluded that the criteria for issuance of this authorization under 564(c) of the Act are met, I am authorizing the emergency use of remdesivir for treatment of COVID-19, as described

¹ U.S. Department of Health and Human Services, *Determination of a Public Health Emergency and Declaration that Circumstances Exist Justifying Authorizations Pursuant to Section 564(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, 21 U.S.C. § 360bbb-3. February 4, 2020.

² U.S. Department of Health and Human Services, *Declaration that Circumstances Exist Justifying Authorizations Pursuant to Section 564(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, 21 U.S.C. § 360bbb-3, 85 FR 18250 (April 1, 2020).

in the Scope of Authorization section of this letter (Section II) and subject to the terms of this authorization.

I. Criteria for Issuance of Authorization

I have concluded that the emergency use of remdesivir for the treatment of COVID-19 when administered as described in the Scope of Authorization (section II) meet the criteria for issuance of an authorization under Section 564(c) of the Act, because:

1. SARS-CoV-2 can cause a serious or life-threatening disease or condition, including severe respiratory illness, to humans infected by this virus;
2. Based on the totality of scientific evidence available to FDA, it is reasonable to believe that remdesivir may be effective in treating COVID-19, and that, when used under the conditions described in this authorization, the known and potential benefits of remdesivir when used to treat COVID-19 outweigh the known and potential risks of such products; and
3. There is no adequate, approved, and available alternative to the emergency use of remdesivir for the treatment of COVID-19.³

II. Scope of Authorization

I have concluded, pursuant to Section 564(d)(1) of the Act, that the scope of this authorization is limited as follows:

- Distribution of the authorized remdesivir will be controlled by the United States (U.S.) Government for use consistent with the terms and conditions of this EUA. Gilead will supply remdesivir to authorized distributors⁴, or directly to a U.S. government agency, who will distribute to hospitals and other healthcare facilities as directed by the U.S. Government, in collaboration with state and local government authorities, as needed;
- The remdesivir covered by this authorization will be used only to treat adults and children with suspected or laboratory confirmed COVID-19 and severe disease defined as SpO₂ ≤ 94% on room air, requiring supplemental oxygen, mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO);
- Remdesivir is administered in an in-patient hospital setting via intravenous (IV) infusion by a healthcare provider; and

³ No other criteria of issuance have been prescribed by regulation under Section 564(c)(4) of the Act.

⁴ “Authorized Distributor(s)” are identified by Gilead as an entity or entities allowed to distribute authorized remdesivir.

- The use of remdesivir covered by this authorization should be in accordance with the dosing regimens as detailed in the authorized Facts Sheets.

Product Description

Remdesivir is a nucleoside ribonucleic acid (RNA) polymerase inhibitor. Remdesivir for injection, 100 mg, is a sterile, preservative-free lyophilized solid that is to be reconstituted with 19mL of sterile water for injection and diluted into 0.9% saline prior to intravenous (IV) administration. Following reconstitution, each single-dose, clear glass vial contains a 5 mg/mL remdesivir concentrated solution with sufficient volume to allow withdrawal of 20 mL. Remdesivir Injection, 5 mg/mL, is a sterile, preservative-free, clear, solution that is to be diluted into 0.9% saline prior to intravenous (IV) administration. The authorized remdesivir vial label and/or the carton labeling is clearly marked for “emergency use authorization” or for “investigational use.”⁵

Remdesivir for injection, 100 mg, vials should be stored below 30 °C until time of use. Remdesivir injection, 5 mg/mL vials should be stored at refrigerated temperatures (2 °C to 8 °C) until time of use. Following dilution with 0.9% saline, the solution can be stored for up to 4 hours at room temperature (20 °C to 25 °C) or 24 hours at refrigerated temperatures (2 °C to 8 °C).

Remdesivir is authorized to be accompanied by the following product-specific information pertaining to emergency use, which is required to be made available to healthcare providers and patients respectively:

- Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Remdesivir (GS-5734)
- Fact Sheet for Patients and Parent/Caregivers: Emergency Use Authorization (EUA) of Remdesivir for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

I have concluded, pursuant to Section 564(d)(2) of the Act, that it is reasonable to believe that the known and potential benefits of remdesivir when used for the treatment of COVID-19 and used in accordance with this Scope of Authorization (Section II), outweigh its known and potential risks.

I have concluded, pursuant to Section 564(d)(3) of the Act, based on the totality of scientific evidence available to FDA, that it is reasonable to believe that remdesivir may be effective for the treatment of COVID-19 when used in accordance with this Scope of Authorization (Section II), pursuant to Section 564(c)(2)(A) of the Act.

Having reviewed the scientific information available to FDA, including the information supporting the conclusions described in Section I above, I have concluded that remdesivir (as described in this Scope of Authorization (Section II)) meets the criteria set forth in Section 564(c) of the Act concerning safety and potential effectiveness.

⁵ The product labeled “investigational use” is authorized for use under this EUA; FDA is not requiring it to be relabeled given the immediate need for the product.

The emergency use of your product under an EUA must be consistent with, and may not exceed, the terms of the Authorization, including the Scope of Authorization (Section II) and the Conditions of Authorization (Section IV). Subject to the terms of this EUA and under the circumstances set forth in the Secretary of HHS's determination under Section 564(b)(1)(C) described above and the Secretary of HHS's corresponding declaration under Section 564(b)(1), remdesivir is authorized for the treatment of suspected or laboratory confirmed COVID-19 in adults and children who are hospitalized with severe disease as described in the Scope of Authorization (section II) under this EUA, despite the fact that it does not meet certain requirements otherwise required by applicable federal law.

III. Conditions of Authorization

Pursuant to Section 564 of the Act, I am establishing the following conditions on this authorization:

Gilead Sciences, Inc. (Gilead)

- A. Gilead will ensure that the authorized remdesivir, accompanied with the authorized labeling (i.e., Fact Sheets), is distributed to hospitals and healthcare facilities as directed by the U.S. Government, consistent with the terms of this letter.
- B. Gilead will ensure that appropriate storage and cold chain is maintained.
- C. Gilead will ensure that the terms of this EUA are made available to all relevant stakeholders (e.g., U.S. government agencies, state and local government authorities, authorized distributors, healthcare facilities, healthcare providers) involved in distributing or receiving authorized remdesivir. Gilead will provide to all relevant stakeholders a copy of this letter of authorization and communicate any subsequent amendments that might be made to this letter of authorization and its authorized accompanying materials (i.e., Fact Sheets).
- D. Gilead may request changes to this authorization, including to the authorized Fact Sheets for remdesivir, and such changes may be permitted without amendment of this EUA, upon concurrence of the Office of Infectious Diseases/Office of New Drugs/Center for Drug Evaluation and Research (CDER), the Counter-Terrorism and Emergency Coordination Staff/Office of Center Director/CDER, and Office of Counterterrorism Emerging Threats/Office Chief Scientist/Office of Commissioner.
- E. Gilead will report to FDA serious adverse events and all medication errors associated with the use of the authorized remdesivir that are reported to Gilead during the pandemic using either of the following options.
 - Option 1: Submit reports through the Safety Reporting Portal (SRP) as described on the [FDA SRP](#) web page.
 - Option 2: Submit reports directly through the Electronic Submissions Gateway (ESG) as described on the [FAERS electronic submissions](#) web page.

Submitted reports under both options should state: “use of remdesivir was under an EUA”. For reports submitted under Option 1, include this language at the beginning of the question “Describe Event” for further analysis. For reports submitted under Option 2, include this language at the beginning of the “Case Narrative” field.

- F. Through a process of inventory control, Gilead will maintain records regarding distribution of the authorized remdesivir (i.e., lot numbers, quantity, receiving site, receipt date).
- G. Gilead will make available to FDA upon request any records maintained in connection with this EUA.

Hospitals and Other Healthcare Facilities to Whom the Authorized Remdesivir Is Distributed and Healthcare Providers Administering the Authorized Remdesivir

- H. Healthcare facilities and healthcare providers will ensure that they are aware of the letter of authorization, and the terms herein, and that the authorized Fact Sheets are made available to healthcare providers and to patients and caregivers, respectively, through appropriate means.
- I. Healthcare facilities and healthcare providers receiving remdesivir will track serious adverse events that are considered to be potentially attributable to remdesivir use and must report these to FDA in accordance with the Fact Sheet for Healthcare Providers. Complete and submit a MedWatch form (www.fda.gov/medwatch/report.htm), or Complete and submit FDA Form 3500 (health professional) by fax (1-800-FDA-0178) (these forms can be found via link above). Call [1-800-FDA-1088](tel:1-800-FDA-1088) for questions. Submitted reports should state, “use of remdesivir was under an EUA” at the beginning of the question “Describe Event” for further analysis.
- J. Through a process of inventory control, healthcare facilities will maintain records regarding the dispensed authorized remdesivir (i.e., lot numbers, quantity, receiving site, receipt date), product storage, and maintain patient information (e.g., patient name, age, disease manifestation, number of doses administered per patient, other drugs administered).
- K. Healthcare facilities will ensure that any records associated with this EUA are maintained until notified by Gilead and/or FDA. Such records will be made available to Gilead, HHS, and FDA for inspection upon request.

Conditions Related to Printed Matter, Advertising and Promotion

- L. All descriptive printed matter, including advertising and promotional material, relating to the use of the remdesivir shall be consistent with the authorized labeling, as well as the terms set forth in this EUA and the applicable requirements set forth in the Act and FDA regulations.
- M. No descriptive printed matter, including advertising or promotional material, relating to the use of the remdesivir may represent or suggest that such products are safe or effective.
- N. All descriptive printed matter, including advertising and promotional material, relating to the use of the remdesivir clearly and conspicuously shall state that:

- the remdesivir have not been approved;
- the remdesivir have been authorized by FDA under an EUA;
- the remdesivir is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of the remdesivir under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

IV. Duration of Authorization

This EUA will be effective until the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of drugs and biologics for prevention and treatment of COVID-19 is terminated under Section 564(b)(2) of the Act or the EUA is revoked under Section 564(g) of the Act.

Sincerely,

Denise M. Hinton -S3

Digitally signed by Denise
M. Hinton -S3
Date: 2020.05.01 14:56:27
-04'00'

RADM Denise M. Hinton
Chief Scientist
Food and Drug Administration

Enclosures

**FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS
EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™)**

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

**This EUA is for the use of remdesivir to treat COVID-19
Remdesivir must be administered by intravenous (IV) infusion**

Health care providers must submit a report on all medication errors and **ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS** related to remdesivir.

See specific reporting instructions below.

The optimal duration of treatment for COVID-19 is unknown. Under this EUA for remdesivir to treat COVID-19:

- The suggested dose for adults and pediatric patients weighing ≥40 kg requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO is a single loading dose of 200 mg infused intravenously over 30 to 120 minutes on Day 1 followed by once-daily maintenance doses of 100 mg infused intravenously over 30 to 120 minutes for 9 days (days 2 through 10).
- The suggested dose for adults and pediatric patients weighing ≥40 kg not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO is a single dose of 200 mg infused intravenously over 30 to 120 minutes on Day 1 followed by once-daily maintenance doses of 100 mg infused intravenously over 30 to 120 minutes for 4 days (days 2 through 5). If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days).
- The suggested dose for pediatric patients with body weight between 3.5 kg and <40 kg requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO is a single loading dose of remdesivir 5 mg/kg IV (infused over 30 to 120 min) on Day 1 followed by remdesivir 2.5 mg/kg IV (infused over 30 to 120 min) once daily for 9 days (days 2 through 10).
- The suggested dose for pediatric patients with body weight between 3.5 kg and <40 kg not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO is a single loading dose of remdesivir 5 mg/kg IV (infused over 30 to 120 min) on Day 1 followed by remdesivir 2.5 mg/kg IV (infused over 30 to 120 min) once daily for 4 days (days 2 through 5). If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days).

For information on clinical trials that are testing the use of remdesivir in COVID-19, please see www.clinicaltrials.gov.

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

This section provides essential information on the unapproved use of remdesivir, an unapproved drug, to treat suspected or laboratory confirmed COVID-19 in adults and children hospitalized with severe disease under this EUA. For more information, see the long version of the “Fact Sheet for Health Care Providers,” available at <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

Contraindications

Remdesivir is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any ingredient of remdesivir.

Dosing

Treatment Initiation and Dosing Regimens

- Empiric treatment of hospitalized patients with suspected COVID-19 can be considered pending laboratory confirmation of SARS-CoV-2 infection.
- A treatment course of 10 days is recommended for adults and pediatric patients requiring invasive mechanical ventilation and/or extracorporeal membrane oxygenation.
- A treatment course of 5 days is recommended for adults and pediatric patients not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO. If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days).
- Remdesivir can be used at any time after onset of symptoms in hospitalized patients.
- All patients must have an estimated glomerular filtration rate (eGFR) determined before dosing.
- Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir.

Adult Patients

- For adults requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, the dosage of remdesivir is a single loading dose of 200 mg infused intravenously over 30 to 120 minutes on Day 1 followed by once-daily maintenance doses of 100 mg infused intravenously over 30 to 120 minutes for 9 days (days 2 through 10).
- For adults not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, the dosage of remdesivir is a single loading dose of 200 mg infused intravenously over 30 to 120 minutes on Day 1 followed by once-daily maintenance doses of 100 mg infused intravenously over 30 to 120

minutes for 4 days (days 2 through 5). If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days).

Pediatric Patients

- For pediatric patients with body weight ≥ 40 kg requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, the adult dosage regimen of one loading dose of remdesivir 200 mg IV (infused over 30 to 120 minutes) on Day 1 followed by remdesivir 100 mg IV (infused over 30 to 120 minutes) once daily for 9 days (days 2 through 10) will be administered.
- For pediatric patients with body weight ≥ 40 kg not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, the adult dosage regimen of one loading dose of remdesivir 200 mg IV (infused over 30 to 120 minutes) on Day 1 followed by remdesivir 100 mg IV (infused over 30 to 120 minutes) once daily for 4 days (days 2 through 5) will be administered. If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days).
- Use of the adult dose in these pediatric patients is expected to maintain exposures of both remdesivir and the nucleoside analog GS-441524 generally within the expected adult steady-state exposure range following administration of the adult therapeutic dosage regimen in healthy volunteers.
- For pediatric patients with body weight between 3.5 kg and < 40 kg, use remdesivir for injection, 100 mg, lyophilized powder only. Administer a body weight-based dosing regimen of one loading dose of remdesivir 5 mg/kg IV (infused over 30 to 120 min) on Day 1 followed by remdesivir 2.5 mg/kg IV (infused over 30 to 120 min) once daily for 9 days (for pediatric patients requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, days 2 through 10) or for 4 days (for pediatric patients not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, days 2 through 5). If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days). Use of this weight-based dosing regimen is expected to maintain remdesivir exposure that is comparable to that observed in adults while limiting the exposure of the nucleoside analog GS-441524 in very young children.

Pregnancy

Remdesivir should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk for the mother and the fetus.

Renal Impairment

The pharmacokinetics of remdesivir have not been evaluated in patients with renal impairment. Use in patients with renal impairment are based on potential risk and potential benefit considerations. Patients with eGFR greater than or equal to 30 mL/min have received remdesivir for treatment of COVID-19 with no dose adjustment of remdesivir.

All patients must have an eGFR determined before dosing. Remdesivir is not recommended in adult and pediatric patients (>28 days old) with eGFR less than 30 mL/min or in full-term neonates (≥7 days to ≤28 days old) with serum creatinine greater than or equal to 1 mg/dL unless the potential benefit outweighs the potential risk.

Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of remdesivir have not been evaluated in patients with hepatic impairment. It is not known if dosage adjustment is needed in patients with hepatic impairment and remdesivir should only be used in patients with hepatic impairment if the potential benefit outweighs the potential risk.

Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir.

Dose Preparation

Care should be taken during admixture to prevent inadvertent microbial contamination. As there is no preservative or bacteriostatic agent present in this product, aseptic technique must be used in preparation of the final parenteral solution. It is always recommended to administer IV medication immediately after preparation when possible.

Store diluted remdesivir solution for infusion up to 4 hours at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) or 24 hours at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]).

Important Preparation and Administration Instructions

- **Remdesivir for Injection, 100 mg:** Reconstitute remdesivir for injection lyophilized powder with 19 mL of Sterile Water for Injection and dilute in 0.9% saline prior to administration.
- **Remdesivir Injection, 5 mg/mL:** Dilute remdesivir injection concentrated solution in 0.9% saline prior to administration.
- Prepare solution for infusion on same day as administration.
- Administer remdesivir as an intravenous infusion over 30 to 120 minutes.
- After infusion is complete, flush with at least 30 mL of 0.9% saline.
- Discard any remaining reconstituted remdesivir lyophilized powder, reconcentrated solution, and diluted solution.

Storage and Handling of Prepared Dosages

IMPORTANT:

This product contains no preservative. Any unused portion of a single-dose remdesivir vial should be discarded after a diluted solution is prepared.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Should either be observed, the solution should be discarded and fresh solution prepared.

The prepared diluted solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of remdesivir injection with IV solutions and medications other than 0.9% saline is not known.

Warnings

There are limited clinical data available for remdesivir. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with remdesivir use.

Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions have been observed during, and/or have been temporally associated with, administration of remdesivir. Signs and symptoms may include hypotension, nausea, vomiting, diaphoresis, and shivering. If signs and symptoms of a clinically significant infusion reaction occur, immediately discontinue administration of remdesivir and initiate appropriate treatment. The use of remdesivir is contraindicated in patients with known hypersensitivity to remdesivir.

Increased Risk of Transaminase Elevations

Transaminase elevations have been observed in the remdesivir clinical development program, including in healthy volunteers and patients with COVID-19. In healthy volunteers who received up to 150 mg daily for 14 days, alanine aminotransferase (ALT) elevations were observed in the majority of patients, including elevations up to 10 times baseline values in one subject without evidence of clinical hepatitis; no \geq Grade 3 adverse events were observed. Transaminase elevations have also been reported in patients with COVID-19 who received remdesivir, including one patient with ALT elevation up to 20 times the upper limit of normal. As transaminase elevations have been reported as a component of COVID-19 in some patients, discerning the contribution of remdesivir to transaminase elevations in this patient population is challenging.

Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir.

- Remdesivir should not be initiated in patients with ALT \geq 5 times the upper limit of normal at baseline
- Remdesivir should be discontinued in patients who develop:
 - ALT \geq 5 times the upper limit of normal during treatment with remdesivir. Remdesivir may be restarted when ALT is $<$ 5 times the upper limit of normal.
 - OR
 - ALT elevation accompanied by signs or symptoms of liver inflammation or increasing conjugated bilirubin, alkaline phosphatase, or INR

Serious Side Effects

An adverse reaction associated with remdesivir in clinical trials in healthy adult subjects was increased liver transaminases. Additional adverse reactions associated with the drug, some of which may be serious, may become apparent with more widespread use.

INSTRUCTIONS FOR HEALTH CARE PROVIDERS

As the health care provider, you must communicate to your patient or parent/caregiver information consistent with the “Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers” (and provide a copy of the Fact Sheet) prior to the patient receiving remdesivir, including:

- FDA has authorized the emergency use of remdesivir, which is not an FDA approved drug.
- The patient or parent/caregiver has the option to accept or refuse remdesivir.
- The significant known and potential risks and benefits of remdesivir, and the extent to which such risks and benefits are unknown.
- Information on available alternative treatments and the risks and benefits of those alternatives.

If providing this information will delay the administration of remdesivir to a degree that would endanger the lives of patients, the information must be provided to the patients as soon as practicable after remdesivir is administered.

For information on clinical trials that are testing the use of remdesivir for COVID-19, please see www.clinicaltrials.gov.

MANDATORY REQUIREMENTS FOR REMDESIVIR ADMINISTRATION UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION:

In order to mitigate the risks of using this unapproved product under EUA and to optimize the potential benefit of remdesivir, the following items are required. Use of unapproved remdesivir under this EUA is limited to the following (all requirements **must** be met):

1. Treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and children hospitalized with severe disease. Severe disease is defined as patients with an oxygen saturation (SpO₂) ≤ 94% on room air or requiring supplemental oxygen or requiring invasive mechanical ventilation or requiring ECMO. Specifically, remdesivir is authorized only for the following patients who are admitted to a hospital and under the care or consultation of a licensed clinician (skilled in the diagnosis and management of patients with potentially life-threatening illness and the ability to recognize and manage medication-related adverse events):
 - a. Adult patients for whom use of an IV agent is clinically appropriate.
 - b. Pediatric patients for whom use of an IV agent is clinically appropriate.
2. As the health care provider, communicate to your patient or parent/caregiver information consistent with the “Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers” prior to the patient receiving remdesivir. Health care providers (to the extent practicable given the circumstances of the emergency) must document in the patient’s medical record that the patient/caregiver has been:
 - a. Given the Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers,
 - b. Informed of alternatives to receiving remdesivir, and
 - c. Informed that remdesivir is an unapproved drug that is authorized for use under EUA.
3. Adult and pediatric patients (>28 days old) must have an eGFR determined and full-term neonates (≥7 days to ≤28 days old) must have serum creatinine determined prior to remdesivir first administration.
4. Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir.
5. Patients with known hypersensitivity to any ingredient of remdesivir must not receive remdesivir.

The prescribing health care provider and/or the provider’s designee are/is responsible for mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors following receipt of remdesivir.
6. The prescribing health care provider and/or the provider’s designee are/is responsible for mandatory reporting of all medication errors and adverse events (death, serious adverse events*) considered to be potentially related to remdesivir occurring during remdesivir treatment within 7

calendar days from the onset of the event. The reports should include unique identifiers and the words “Remdesivir under Emergency Use Authorization (EUA)” in the description section of the report.

- Submit adverse event reports to FDA MedWatch using one of the following methods:
 - Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm, or
 - By using a postage-paid Form FDA 3500 (available at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM163919.pdf>) and returning by mail (MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787), or by fax (1-800-FDA-0178), or
 - Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form
 - Submitted reports should include in the field name, “Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error” a statement **“Remdesivir under Emergency Use Authorization (EUA).”**

*Serious Adverse Events are defined as:

- death;
- a life-threatening adverse event;
- inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- a congenital anomaly/birth defect;
- a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

[see Adverse Reactions and Medication Errors Reporting Requirements and Instructions (8)]

OTHER REPORTING REQUIREMENTS

In addition please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:

Gilead Pharmacovigilance and Epidemiology

Fax: 1-650-522-5477

E-mail: Safety_fc@gilead.com

APPROVED AVAILABLE ALTERNATIVES

There is no approved available alternative product. There are EUAs for other COVID-19 treatments. Additional information on COVID-19 treatments can be found at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. The health care provider should visit <https://clinicaltrials.gov/> to determine whether the patient may be eligible for enrollment in a clinical trial.

AUTHORITY FOR ISSUANCE OF THE EUA

The Secretary of HHS has declared a public health emergency that justifies the emergency use of remdesivir to treat COVID-19 caused by SARs-CoV-2. In response, the FDA has issued an EUA for the unapproved product, remdesivir, for the treatment of COVID-19.¹ As a health care provider, you must comply with the mandatory requirements of the EUA (see below).

FDA issued this EUA, requested by Gilead Sciences, Inc. and based on their submitted data.

Although limited scientific information is available, based on the totality of the scientific evidence available to date, it is reasonable to believe that remdesivir may be effective for the treatment of COVID-19 in patients as specified in this Fact Sheet. You may be contacted and asked to provide information to help with the assessment of the use of the product during this emergency.

This EUA for remdesivir will end when the Secretary determines that the circumstances justifying the EUA no longer exist or when there is a change in the approval status of the product such that an EUA is no longer needed.

¹ The health care provider should visit clinicaltrials.gov to determine whether there is an active clinical trial for the product in this disease/condition and whether enrollment of the patient(s) in a clinical trial is more appropriate than product use under this EUA.

FULL EUA PRESCRIBING INFORMATION

FULL EUA PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 AUTHORIZED USE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Information
- 2.2 Adult Patients
- 2.3 Pediatric Patients
- 2.4 Pregnancy
- 2.5 Renal Impairment
- 2.6 Hepatic Impairment
- 2.7 Adult Dose Preparation and Administration
- 2.8 Pediatric Dose Preparation and Administration
- 2.9 Storage of Prepared Dosages

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Infusion-Related Reactions
- 5.2 Increased Risk of Transaminase Elevations

6 OVERALL SAFETY SUMMARY

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Hepatic Adverse Reaction

7 PATIENT MONITORING RECOMMENDATIONS

8 ADVERSE REACTIONS AND MEDICATION ERRORS REPORTING REQUIREMENTS AND INSTRUCTIONS

9 OTHER REPORTING REQUIREMENTS

10 DRUG INTERACTIONS

11 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 11.1 Pregnancy
- 11.2 Nursing Mothers
- 11.3 Pediatric Use
- 11.4 Geriatric Use
- 11.5 Renal Impairment
- 11.6 Hepatic Impairment

12 OVERDOSAGE

13 PRODUCT DESCRIPTION

- 13.1 Physical Appearance
- 13.2 Inactive Ingredients

14 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 14.1 Mechanism of Action
- 14.2 Pharmacokinetics

15 MICROBIOLOGY/RESISTANCE INFORMATION

16 NONCLINICAL TOXICOLOGY

17 ANIMAL PHARMACOLOGIC AND EFFICACY DATA

18 CLINICAL TRIAL RESULTS AND SUPPORTING DATA FOR EUA

19 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

20 PATIENT COUNSELING INFORMATION

21 CONTACT INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

1. AUTHORIZED USE

Remdesivir is authorized for use under an EUA for treatment of patients hospitalized with suspected or laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection and severe disease. Severe disease is defined as patients with an oxygen saturation (SpO₂) ≤94% on room air or requiring supplemental oxygen or requiring mechanical ventilation or requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Specifically, remdesivir is only authorized for hospitalized adult and pediatric patients for whom use of an intravenous agent is clinically appropriate.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Information

- The optimal dosing and duration of treatment is unknown. The suggested dose and duration may be updated as data from clinical trials becomes available.
- Adult and pediatric patients (>28 days old) must have an eGFR determined and full-term neonates (≥7 days to ≤28 days old) must have serum creatinine determined before dosing of remdesivir.
- Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir.
- Remdesivir should be administered via intravenous (IV) infusion only. Do not administer as an intramuscular (IM) injection.

2.2 Adult Patients

- The recommended dosage in adults requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO is a single loading dose of remdesivir 200 mg on Day 1 followed by once-daily maintenance doses of remdesivir 100 mg for 9 days.
- The recommended dosage in adults not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO is a single dose of remdesivir 200 mg on Day 1 followed by once-daily maintenance doses of remdesivir 100 mg for 4 days. If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days).
- Remdesivir is to be administered via intravenous infusion in a total volume of up to 250 mL 0.9% saline over 30 to 120 minutes [see *Dosage and Administration* (2.7)].

All adult patients must have creatinine clearance determined before dosing [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir dosing [see *Dosage and Administration* (2.6)].

2.3 Pediatric Patients

Dosing in pediatric patients is based upon physiologically based (PBPK) modeling and simulation of pharmacokinetic data from healthy adult subjects.

The recommended pediatric dose for pediatric patients weighing between 3.5 kg and <40 kg should be calculated using the mg/kg dose according to the patient's weight [see *Dosage and Administration* (2.8)]:

- For pediatric patients with body weight ≥ 40 kg requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, the adult dosage regimen of one loading dose of remdesivir 200 mg IV (infused over 30 to 120 minutes) on Day 1 followed by remdesivir 100 mg IV (infused over 30 to 120 minutes) once daily for 9 days will be administered.
- For pediatric patients with body weight ≥ 40 kg not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, the adult dosage regimen of one loading dose of remdesivir 200 mg IV (infused over 30 to 120 minutes) on Day 1 followed by remdesivir 100 mg IV (infused over 30 to 120 minutes) once daily for 4 days (days 2 through 5) will be administered. If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days). Use of the adult dose in these pediatric patients is expected to maintain exposures of both remdesivir and the nucleoside analog GS-441524 generally within the expected adult steady-state exposure range following administration of the

- adult therapeutic dosage regimen in healthy volunteers (N=20 Study GS-US-399-5505).
- For pediatric patients with body weight between 3.5 kg and <40 kg, use remdesivir for injection, 100 mg, lyophilized powder only. Administer a body weight-based dosing regimen of one loading dose of remdesivir 5 mg/kg IV (infused over 30 to 120 min) on Day 1 followed by remdesivir 2.5 mg/kg IV (infused over 30 to 120 min) once daily for 9 days (for pediatric patients requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, days 2 through 10) or for 4 days (for pediatric patients not requiring invasive mechanical ventilation and/or ECMO, days 2 through 5). If a patient does not demonstrate clinical improvement, treatment may be extended for up to 5 additional days (i.e., up to a total of 10 days). Use of this weight-based dosing regimen is expected to maintain remdesivir exposure that is comparable to that observed in adults while limiting the exposure of the nucleoside analog GS-441524 in very young children.

Pediatric patients (>28 days old) must have an eGFR determined and full-term neonates (≥7 days to ≤28 days old) must have serum creatinine determined before dosing [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir dosing [see *Dosage and Administration* (2.6)].

2.4 Pregnancy

Remdesivir should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk for the mother and the fetus.

2.5 Renal Impairment

The pharmacokinetics of remdesivir have not been evaluated in patients with renal impairment. Adult and pediatric patients (>28 days old) must have an eGFR determined and full-term neonates (≥7 days to ≤28 days old) must have serum creatinine determined before dosing.

Because the excipient sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium salt (SBECD) is renally cleared and accumulates in patients with decreased renal function, administration of drugs formulated with SBECD (such as remdesivir) is not recommended in adults and pediatric patients (>28 days old) with eGFR less than 30 mL per minute or in full-term neonates (≥7 days and ≤28 days old) with serum creatinine clearance ≥1 mg/dL unless the potential benefit outweighs the potential risk.

2.6 Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of remdesivir have not been evaluated in patients with hepatic impairment. It is not known if dosage adjustment is needed in patients with hepatic impairment and remdesivir should only be used in patients with

hepatic impairment if the potential benefit outweighs the potential risk [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir.

2.7 Adult Dose Preparation and Administration

Remdesivir for Injection, 100 mg, Lyophilized Powder

Reconstitution Instructions

Remove the required number of single-dose vial(s) from storage. For each vial:

- Aseptically reconstitute remdesivir lyophilized powder by addition of 19 mL of Sterile Water for Injection using a suitably sized syringe and needle per vial.
- Discard the vial if a vacuum does not pull the Sterile Water for Injection into the vial.
- Immediately shake the vial for 30 seconds.
- Allow the contents of the vial to settle for 2 to 3 minutes. A clear solution should result.
- If the contents of the vial are not completely dissolved, shake the vial again for 30 seconds and allow the contents to settle for 2 to 3 minutes. Repeat this procedure as necessary until the contents of the vial are completely dissolved.
- Following reconstitution, each vial contains 100 mg/20 mL (5 mg/mL) of remdesivir solution.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
- After reconstitution, the total storage time before administration should not exceed 4 hours at room temperature or 24 hours at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]).

Dilution Instructions

Care should be taken during admixture to prevent inadvertent microbial contamination. As there is no preservative or bacteriostatic agent present in this product, aseptic technique must be used in preparation of the final parenteral solution. It is always recommended to administer IV medication immediately after preparation when possible.

- Using Table 1, determine the volume of 0.9% saline to withdraw from the infusion bag.

Table 1: Recommended Dilution Instructions— Remdesivir for Injection Lyophilized Powder in Adults and Pediatric Patients Weighing ≥ 40 kg

Remdesivir dose	0.9% saline infusion bag volume to be used	Volume of saline to be withdrawn and discarded from 0.9% saline infusion bag	Required volume of reconstituted remdesivir for injection
200 mg (2 vials)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
	100 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (1 vial)	250 mL	20 mL	20 mL
	100 mL	20 mL	20 mL

- Withdraw the required volume of saline from the bag using an appropriately sized syringe and needle. Discard the saline that was withdrawn from the bag.
- Withdraw the required volume of reconstituted remdesivir for injection from the remdesivir vial using an appropriately sized syringe per Table 1. Discard any unused portion remaining in the remdesivir vial.
- Transfer the required volume of reconstituted remdesivir for injection to the selected infusion bag.
- Gently invert the bag 20 times to mix the solution in the bag. Do not shake.
- The prepared diluted solution is stable for 4 hours at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) or 24 hours in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

Administration Instructions

The prepared diluted solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of remdesivir injection with IV solutions and medications other than saline is not known.

Administer the diluted solution with the infusion rate described in Table 2.

Table 2: Recommended Rate of Infusion — Diluted Remdesivir for Injection Lyophilized Powder in Adults and Pediatric Patients Weighing ≥40 kg

Infusion bag volume	Infusion time	Rate of infusion
250 mL	30 min	8.33 mL/min
	60 min	4.17 mL/min
	120 min	2.08 mL/min
100 mL	30 min	3.33 mL/min
	60 min	1.67 mL/min
	120 min	0.83 mL/min

Remdesivir Injection, 5 mg/mL, Solution

Dilution Instructions

Care should be taken during admixture to prevent inadvertent microbial contamination. As there is no preservative or bacteriostatic agent present in this product, aseptic technique must be used in preparation of the final parenteral solution. It is always recommended to administer IV medication immediately after preparation when possible.

- Remove the required number of single-dose vial(s) from storage. For each vial:
 - Equilibrate to room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]). Sealed vials can be stored up to 12 hours at room temperature prior to dilution.
 - Inspect the vial to ensure the container closure is free from defects and the solution is free of particulate matter.
- Using Table 3, determine the volume of 0.9% saline to withdraw from the infusion bag.

Table 3: Recommended Remdesivir Solution Dilution Instructions in Adults and Pediatric Patients Weighing ≥40 kg

Remdesivir dose	0.9% saline infusion bag volume to be used	Volume of saline to be withdrawn and discarded from 0.9% saline infusion bag	Required volume of remdesivir injection solution
200 mg (2 vials)	250 mL	40 mL	2 × 20 mL
100 mg (1 vial)		20 mL	20 mL

- Withdraw the required volume of saline from the bag using an appropriately sized syringe and needle. Discard the saline that was withdrawn from the bag.
- Withdraw the required volume of remdesivir injection solution from the remdesivir vial using an appropriately sized syringe per Table 3.
 - Pull the syringe plunger rod back to fill the syringe with approximately 10 mL of air.
 - Inject the air into the remdesivir injection vial above the level of the solution.
 - Invert the vial and withdraw the required volume of remdesivir injection solution into the syringe. The last 5 mL of solution requires more force to withdraw.
- Discard any unused solution remaining in the remdesivir vial.
- Transfer the required volume of remdesivir injection solution to the infusion bag.
- Gently invert the bag 20 times to mix the solution in the bag. Do not shake.
- The prepared diluted solution is stable for 4 hours at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) or 24 hours in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

Administration Instructions

The prepared diluted solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of remdesivir injection with IV solutions and medications other than saline is not known.

- Administer the diluted solution with the infusion rate described in Table 4.

Table 4: Recommended Rate of Infusion for Diluted Remdesivir Solution in Adults and Pediatric Patients Weighing ≥40 kg

Infusion bag volume	Infusion time	Rate of infusion
250 mL	30 min	8.33 mL/min
	60 min	4.17 mL/min
	120 min	2.08 mL/min

2.8 Pediatric Dose Preparation and Administration

Remdesivir for Injection, 100 mg, Lyophilized Powder

For pediatric patients with body weight between 3.5 kg and <40 kg, use remdesivir for injection, 100 mg, lyophilized powder only.

Reconstitution Instructions

Remove the required number of single-dose vial(s) from storage. For each vial:

- Aseptically reconstitute remdesivir lyophilized powder by addition of 19 mL of Sterile Water for Injection using a suitably sized syringe and needle per vial.
 - Discard the vial if a vacuum does not pull the Sterile Water for Injection into the vial.
- Immediately shake the vial for 30 seconds.
- Allow the contents of the vial to settle for 2 to 3 minutes. A clear solution should result.
- If the contents of the vial are not completely dissolved, shake the vial again for 30 seconds and allow the contents to settle for 2 to 3 minutes. Repeat this procedure as necessary until the contents of the vial are completely dissolved.
- Following reconstitution, each vial contains 100 mg/20 mL (5 mg/mL) of remdesivir solution.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
- After reconstitution, the total storage time before administration should not exceed 4 hours at room temperature or 24 hours at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]).

Dilution Instructions

Care should be taken during admixture to prevent inadvertent microbial contamination. As there is no preservative or bacteriostatic agent present in this product, aseptic technique must be used in preparation of the final parenteral

solution. It is always recommended to administer IV medication immediately after preparation when possible.

- Using Table 5 and Table 6, determine the volume of 0.9% saline to withdraw from the infusion bag. Table 5 and Table 6 include the volume requirements for preparing pediatric weight-based dosing regimens at 5 mg/kg and 2.5 mg/kg, respectively.

Table 5: Recommended Remdesivir Loading Dose Dilution Instructions for Pediatric Patients Weighing 3.5 kg to <40 kg

Body weight (kg)	Pediatric <u>loading</u> dose for body weight <40 kg 5 mg/kg (mg)	0.9% saline infusion bag volume to be used (mL)	Volume of saline to be withdrawn and discarded from 0.9% saline infusion bag (mL)	Required volume of reconstituted remdesivir for injection (mL)
3.5	17.5	25	3.5	3.5
4	20		4	4
5	25		5	5
7.5	37.5	50	7.5	7.5
10	50		10	10
15	75	100	15	15
20	100		20	20
25	125 ^a		25 (20+5)	25 (20+5)
30	150 ^a		30 (20+10)	30 (20+10)
35	175 ^a	250	35 (20+15)	35 (20+15)

a. These doses require the use of 2 vials of remdesivir for Injection.

Table 6: Recommended Remdesivir Maintenance Dose Dilution Instructions for Pediatric Patients Weighing 3.5 kg to <40 kg

Body weight (kg)	Pediatric maintenance dose for body weight <40 kg 2.5 mg/kg (mg)	0.9% saline infusion bag volume to be used (mL)	Volume of saline to be withdrawn and discarded from 0.9% saline infusion bag (mL)	Required volume of reconstituted remdesivir for injection (mL)
3.5	8.8	25	0	1.8
4	10		0	2
5	12.5		2.5	2.5
7.5	18.8	50	3.8	3.8
10	25		5	5
15	37.5		7.5	7.5
20	50		10	10
25	62.5	100	12.5	12.5
30	75		15	15
35	87.5		17.5	17.5

- Withdraw the required volume of saline from the bag using an appropriately sized syringe and needle. Discard the saline that was withdrawn from the bag.
- Withdraw the required volume of reconstituted remdesivir for injection from the remdesivir vial using an appropriately sized syringe per Table 5 or 6. Discard any unused portion remaining in the remdesivir vial.
- Transfer the required volume of reconstituted remdesivir for injection to the selected infusion bag.
- Gently invert the bag 20 times to mix the solution in the bag. Do not shake.
- The prepared diluted solution is stable for 4 hours at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) or 24 hours in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) (including any time before dilution into intravenous infusion fluids).

Administration Instructions

The prepared diluted solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of remdesivir injection with IV solutions and medications other than saline is not known.

Administer the diluted solution with the infusion rate described in Table 7.

Table 7: Recommended Rate of Infusion for Pediatric Patients Weighing 3.5 kg to <40 kg

Infusion bag volume	Infusion time	Rate of infusion ^a
100 mL	30 min	3.33 mL/min
	60 min	1.67 mL/min
	120 min	0.83 mL/min
50 mL	30 min	1.67 mL/min
	60 min	0.83 mL/min
	120 min	0.42 mL/min
25 mL	30 min	0.83 mL/min
	60 min	0.42 mL/min
	120 min	0.21 mL/min

a. Note: Rate of infusion may be adjusted based on total volume to be infused.

2.9 Storage of Prepared Dosages

Lyophilized Powder

After reconstitution, vials can be stored up to 4 hours at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) prior to administration or 24 hours at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]). Dilute within the same day as administration.

Injection Solution

Prior to dilution, equilibrate remdesivir injection to room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]). Sealed vials can be stored up to 12 hours at room temperature prior to dilution.

Diluted Infusion Solution

Store diluted remdesivir solution for infusion up to 4 hours at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) or 24 hours at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]).

IMPORTANT:

This product contains no preservative. Any unused portion of a single-dose remdesivir vial should be discarded after a diluted solution is prepared. Maintain adequate records showing receipt, use, and disposition of remdesivir. For unused intact vials, maintain adequate records showing disposition of remdesivir; do not discard unused intact vials.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Remdesivir for injection, 100 mg: Each single-dose vial of remdesivir for injection, 100 mg, contains a sterile, preservative-free white to off-white to yellow lyophilized powder that is to be reconstituted with 19 mL of Sterile Water for Injection and diluted into 0.9% saline prior to administration by intravenous infusion. Following reconstitution, each vial contains 5 mg/mL remdesivir reconcentrated solution with sufficient volume to allow withdrawal of 20 mL of 5 mg/mL solution containing 100 mg of remdesivir.
- Remdesivir injection, 5 mg/mL: Each single-dose vial of remdesivir injection contains 5 mg/mL of remdesivir as a clear, colorless to yellow, aqueous-based concentrated solution. Each vial contains sufficient volume to allow withdrawal of 20 mL of 5 mg/mL solution containing 100 mg of remdesivir.

4. CONTRAINDICATIONS

Remdesivir is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any ingredient of remdesivir [see *Product Description (13)*].

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

There are limited clinical data available for remdesivir. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with remdesivir use.

5.1 Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions have been observed during, and/or been temporally associated with, administration of remdesivir. Signs and symptoms may include hypotension, nausea, vomiting, diaphoresis, and shivering. If signs and symptoms of a clinically significant infusion reaction occur, immediately discontinue administration of remdesivir and initiate appropriate treatment. The use of remdesivir is contraindicated in patients with known hypersensitivity to remdesivir.

5.2 Increased Risk of Transaminase Elevations

Transaminase elevations have been observed in the remdesivir clinical development program, including in healthy volunteers and patients with COVID-19. In healthy volunteers who received up to 150 mg daily for 14 days, alanine aminotransferase (ALT) elevations were observed in the majority of patients, including elevations to up to 10 times baseline values in one subject without evidence of clinical hepatitis; no \geq Grade 3 adverse events were observed. Transaminase elevations have also been reported in patients with COVID-19 who received remdesivir, including one patient with ALT elevation up to 20 times the upper limit of normal. As transaminase elevations have been reported as a component of COVID-19 in some patients, discerning the contribution of remdesivir to transaminase elevations in this patient population is challenging.

Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir.

- Remdesivir should not be initiated in patients with ALT \geq 5 times the upper limit of normal at baseline
- Remdesivir should be discontinued in patients who develop:
 - ALT \geq 5 times the upper limit of normal during treatment with remdesivir. Remdesivir may be restarted when ALT is $<$ 5 times the upper limit of normal.
 - OR
 - ALT elevation accompanied by signs or symptoms of liver inflammation or increasing conjugated bilirubin, alkaline phosphatase, or INR

Completion of FDA MedWatch Form to report all medication errors and adverse events occurring during remdesivir treatment is mandatory. Please see the ADVERSE REACTIONS AND MEDICATION ERRORS REPORTING REQUIREMENTS AND INSTRUCTIONS section below for details on FDA MedWatch reporting.

6. OVERALL SAFETY SUMMARY

In healthy subjects and hospitalized patients with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection, graded elevations in ALT and AST have been observed with a loading dose of remdesivir 200 mg administered intravenously on Day 1 followed by 100 mg administered intravenously once daily for up to 9 days. The mechanism of these elevations is unknown.

Patients should have appropriate clinical and laboratory monitoring to aid in early detection of any potential adverse events. The decision to continue or discontinue remdesivir after development of an adverse event should be made based on the clinical risk benefit assessment for the individual.

6.1 Clinical Trials Experience

In a randomized, open-label clinical trial (Study GS-US-540-5773) of remdesivir in 397 subjects with severe COVID-19 treated with remdesivir for 5 (n=200) or 10 days (n=197), adverse events were reported in 71% and 74% of subjects, respectively, serious adverse events were reported in 21% and 35% of subjects, respectively, and Grade ≥3 adverse events were reported in 31% and 43% of subjects, respectively. Nine (5%) subjects in the 5-day group and 20 (10%) subjects in the 10-day group discontinued treatment due to an adverse event. All-cause mortality at Day 28 was 10% vs 13% in the 5- and 10-day treatment groups, respectively.

6.2 Hepatic Adverse Reactions

Clinical Trials Experience

Experience in Healthy Volunteers

Grade 1 and 2 transaminase elevations were observed in healthy volunteers in Study GS-US-399-5505 (200 mg followed by 100 mg dosing for 5–10 days) and Study GS-US-399-1954 (150 mg daily for 7 or 14 days), which resolved after discontinuation of remdesivir.

Experience in Patients with COVID-19

Grade ≥3 hepatic laboratory abnormalities reported in Study GS-US-540-5773 of remdesivir in 397 subjects with severe COVID-19 treated with remdesivir for 5 (n=200) or 10 days (n=197) are shown in Table 8.

Table 8: Hepatic Laboratory Abnormalities—Study GS-US-540-5773

n/N (%)		Remdesivir for 5 Days	Remdesivir for 10 Days	Total
ALT	Grade 3	8/194 (4)	11/191 (6)	19/385 (5)
	Grade 4	4/194 (2)	5/191 (3)	9/385 (2)
AST	Grade 3	11/194 (6)	7/190 (4)	18/384 (5)
	Grade 4	3/194 (2)	4/190 (2)	7/384 (2)
Total Bilirubin	Grade 3	1/193 (1)	3/190 (2)	4/383 (1)
	Grade 4	0	1/190 (1)	1/383 (<1)

Experience in Patients with Ebola Virus Disease

In the PALM study, 175 subjects with Ebola virus disease were randomized to receive remdesivir. No SAEs of transaminase elevations or hepatic events were reported.

Twenty subjects received remdesivir in a double-blinded, randomized, viral persistence study in the semen of Ebola survivors. Preliminary results indicated there were no SAEs for transaminase elevations.

Compassionate Use Experience

Experience in Patients with COVID-19

In the compassionate use program in patients with severe or critical illness with COVID-19, liver function test abnormalities were reported in 11.7% (19/163) of patients. Time to onset from first dose ranged from 1-16 days. Four of these patients discontinued remdesivir treatment with elevated transaminases occurring on Day 5 of remdesivir treatment as per protocol.

Seven cases of serious liver-related laboratory abnormality were identified. There was 1 serious adverse event (SAE) of blood bilirubin increased in a critically ill patient with septic shock and multiorgan failure. None of the other cases had reported adverse events suggestive of hyperbilirubinemia or symptoms of hepatitis.

7. PATIENT MONITORING RECOMMENDATIONS

Given the limited experience with remdesivir at the recommended dose and duration, patients should have appropriate clinical and laboratory monitoring to aid in early detection of any potential adverse events while receiving remdesivir. The following laboratory tests should be performed daily while receiving remdesivir: serum chemistries, hematology, ALT, AST, bilirubin, and alkaline phosphatase; renal function tests (creatinine and creatinine clearance).

Additionally, completion of FDA MedWatch Form to report all medication errors and serious adverse events is mandatory.

For mandatory reporting requirements, please see “**MANDATORY REQUIREMENTS FOR REMDESIVIR ADMINISTRATION UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION**” above.

8. ADVERSE REACTIONS AND MEDICATION ERRORS REPORTING REQUIREMENTS AND INSTRUCTIONS

See Warnings and Precautions for more information.

The prescribing health care provider and/or the provider’s designee are/is responsible for the mandatory reporting of all medication errors and the following selected adverse events occurring during remdesivir use and considered to be potentially attributable to remdesivir. These adverse events must be reported within 7 calendar days from the onset of the event:

- Deaths
- Serious Adverse Events

Serious Adverse Events are defined as:

- death;
- a life-threatening adverse event;
- inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- a congenital anomaly/birth defect;
- a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

If a serious and unexpected adverse event occurs and appears to be associated with the use of remdesivir, the prescribing health care provider and/or the provider's designee should complete and submit a MedWatch form to FDA using one of the following methods:

- Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm, or
- Use a postage-paid Form FDA 3500 (available at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM163919.pdf>) and returning by mail (MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787), or by fax (1-800-FDA-0178), or
- Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form

IMPORTANT: When reporting adverse events or medication errors to MedWatch, please complete the entire form with detailed information. It is important that the information reported to FDA be as detailed and complete as possible. Information to include:

- Patient Demographics (e.g., Remdesivir Request number, patient initials, date of birth)
- Pertinent medical history
- Pertinent details regarding admission and course of illness
- Concomitant medications
- Timing of adverse event(s) in relationship to administration of Remdesivir
- Pertinent laboratory and virology information
- Outcome of the event and any additional follow-up information if it is available at the time of the MedWatch report. Subsequent reporting of follow-up information should be completed if additional details become available (use the same Remdesivir Request number when completing the report).

The following steps are highlighted to provide the necessary information for safety tracking:

1. In section A, box 1, provide the Remdesivir Request number and the patient's initials in the Patient Identifier
2. In section A, box 2, provide the patient's date of birth
3. In section B, box 5, description of the event:

- a. Write “Remdesivir EUA” as the first line
 - b. Provide a detailed report of medication error and/or adverse event. It is important to provide detailed information regarding the patient and adverse event/medication error for ongoing safety evaluation of this unapproved drug. Please see information to include listed above.
4. In section G, box 1, name and address:
 - a. Provide the name and contact information of the prescribing health care provider or institutional designee who is responsible for the report
 - b. Provide the address of the treating institution (NOT the health care provider’s office address).

9. OTHER REPORTING REQUIREMENTS

In addition please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:

Gilead Pharmacovigilance and Epidemiology

Fax: 1-650-522-5477

E-mail: Safety_fc@gilead.com

10. DRUG INTERACTIONS

Drug-drug interaction trials of remdesivir and other concomitant medications have not been conducted in humans. In vitro, remdesivir is a substrate for drug metabolizing enzymes CYP2C8, CYP2D6, and CYP3A4, and is a substrate for Organic Anion Transporting Polypeptides 1B1 (OATP1B1) and P-glycoprotein (P-gp) transporters. In vitro, remdesivir is an inhibitor of CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP4, and NTCP. The clinical relevance of these in vitro assessments has not been established.

11. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

11.1 Pregnancy

Risk Summary

No adequate and well-controlled studies of remdesivir use in pregnant women have been conducted. Remdesivir should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk for the mother and the fetus.

In nonclinical reproductive toxicity studies, remdesivir demonstrated no adverse effect on embryofetal development when administered to pregnant animals at systemic exposures (AUC) of the predominant circulating metabolite of remdesivir (GS-441524) that were 4 times (rats and rabbits) the exposure in humans at the recommended human dose (RHD) (*see Data*).

Animal Data

Remdesivir was administered via intravenous injection to pregnant rats and rabbits (up to 20 mg/kg/day) on Gestation Days 6 through 17, and 7 through 20, respectively, and also to rats from Gestation Day 6 to Lactation/Post-partum Day 20. No adverse effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/postnatal (rats)

development were observed in rats and rabbits at nontoxic doses in pregnant animals. During organogenesis, exposures to the predominant circulating metabolite (GS-441524) were 4 (rats and rabbits) times higher than the exposure in humans at the RHD. In a pre/postnatal development study, exposures to the predominant circulating metabolite of remdesivir (GS-441524) were similar to the human exposures at the RHD.

11.2 Nursing Mothers

Risk Summary

There is no information regarding the presence of remdesivir in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. In animal studies, remdesivir and metabolites have been detected in the nursing pups of mothers given remdesivir, likely due to the presence of remdesivir in milk. Because of the potential for viral transmission to SARS-CoV-2-negative infants and adverse reactions from the drug in breastfeeding infants, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for remdesivir and any potential adverse effects on the breastfed child from remdesivir or from the underlying maternal condition.

Animal Data

Remdesivir and its metabolites were detected in the plasma of nursing rat pups, likely due to the presence of remdesivir and/or its metabolites in milk, following daily intravenous administration of remdesivir to pregnant mothers from Gestation Day 6 to Lactation Day 20. Exposures in nursing pups were approximately 1% that of maternal exposure on lactation day 10.

11.3 Pediatric Use

The safety and effectiveness of remdesivir for treatment of COVID-19 have not been assessed in pediatric patients. Dosing instructions for pediatric patients were derived based on pharmacokinetic data from adult healthy volunteers and *in vitro* data for remdesivir and other similar compounds, as part of the PBPK modeling and simulation approach which accounts for age-dependent changes in metabolism, distribution, and elimination of remdesivir.

For pediatric patients with body weight between 3.5 kg to <40 kg, use remdesivir for injection, 100 mg, lyophilized powder only [see *Dosage and Administration (2.3 and 2.8)*].

Pediatric patients (>28 days) must have creatinine clearance determined and full-term neonates (≥ 7 days to ≤ 28 days) must have serum creatinine determined before dosing. Pediatric patients should be monitored for renal function and consideration given for stopping therapy in the setting of substantial decline. The use of remdesivir is not recommended in pediatric patients (>28 days old) with eGFR <30 mL/min and in full-term neonates (≥ 7 days and ≤ 28 days old) with

serum creatinine clearance ≥ 1 mg/dL unless the potential benefit outweighs the potential risk.

Because the excipient sulfobutylether- β -cyclodextrin sodium salt (SBECD) is renally cleared and accumulates in patients with decreased renal function, administration of drugs formulated with SBECD (such as remdesivir) is not recommended in adults and pediatric patients (>28 days old) with eGFR less than 30 mL per minute or in full-term neonates (≥ 7 days and ≤ 28 days old) with serum creatinine clearance ≥ 1 mg/dL unless the potential benefit outweighs the potential risk.

11.4 Geriatric Use

The pharmacokinetics of remdesivir have not been evaluated in patients >65 years of age. In general, appropriate caution should be exercised in the administration of remdesivir and monitoring of elderly patients, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

11.5 Renal Impairment

The pharmacokinetics of remdesivir have not been evaluated in patients with renal impairment. Adult and pediatric patients (>28 days old) must have creatinine clearance determined and full-term neonates (≥ 7 days to ≤ 28 days old) must have serum creatinine determined before dosing. Remdesivir is not recommended in adults and pediatric patients (>28 days old) with eGFR less than 30 mL per minute or in full-term neonates (≥ 7 days and ≤ 28 days old) with serum creatinine clearance ≥ 1 mg/dL unless the potential benefit outweighs the potential risk.

11.6 Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of remdesivir have not been evaluated in patients with hepatic impairment. It is not known if dosage adjustment is needed in patients with hepatic impairment and remdesivir should only be used in patients with hepatic impairment if the potential benefit outweighs the potential risk [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Hepatic laboratory testing should be performed in all patients prior to starting remdesivir and daily while receiving remdesivir.

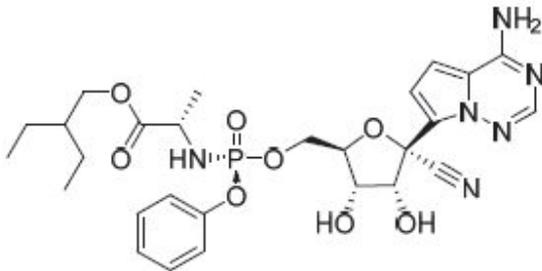
12. OVERDOSAGE

There is no human experience of acute overdosage with remdesivir. Treatment of overdose with remdesivir should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with remdesivir.

13. PRODUCT DESCRIPTION

Remdesivir is a nucleoside ribonucleic acid (RNA) polymerase inhibitor.

The chemical name for remdesivir is 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. It has a molecular formula of C₂₇H₃₅N₆O₈P and a molecular weight of 602.6 g/mol. Remdesivir has the following structural formula:



13.1 Physical Appearance

Lyophilized Powder

Remdesivir for injection, 100 mg, is a sterile, preservative-free lyophilized powder that is to be reconstituted with 19 mL of Sterile Water for Injection and diluted into 0.9% saline prior to administration by intravenous infusion. Remdesivir for injection, 100 mg, is supplied in a single-dose clear glass vial.

The appearance of the lyophilized powder is white to off-white to yellow.

Injection Solution

Remdesivir injection, 5 mg/mL, is a sterile, preservative-free, clear, colorless to yellow, aqueous-based concentrated solution that is to be diluted into 0.9% saline prior to administration by intravenous infusion. Remdesivir injection, 5 mg/mL, is supplied in a single-dose clear glass vial.

13.2 Inactive Ingredients

The inactive ingredients are sulfobutylether- β -cyclodextrin sodium salt (SBECD), Water for Injection, USP, and may include hydrochloric acid and/or sodium hydroxide for pH adjustment. Remdesivir for injection, 100 mg, contains 3 g SBECD and remdesivir injection, 5 mg/mL contains 6 g SBECD.

14. CLINICAL PHARMACOLOGY

14.1 Mechanism of Action

Remdesivir is an adenosine nucleotide prodrug that distributes into cells where it is metabolized to form the pharmacologically active nucleoside triphosphate metabolite. Metabolism of remdesivir to remdesivir triphosphate has been demonstrated in multiple cell types. Remdesivir triphosphate acts as an analog of adenosine triphosphate (ATP) and competes with the natural ATP substrate for incorporation into nascent RNA chains by the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase, which results in delayed chain termination during replication of the viral RNA. Remdesivir triphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA and RNA polymerases with low potential for mitochondrial toxicity.

14.2 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of remdesivir have been evaluated in adults in several Phase 1 trials.

- Following single-dose, 2-hour IV administration of remdesivir solution formulation at doses ranging from 3 to 225 mg, remdesivir exhibited a linear PK profile.
- Following single-dose, 2-hour IV administration of remdesivir at doses of 75 and 150 mg, both the lyophilized and solution formulations provided comparable PK parameters (AUC_{inf} , AUC_{last} , and C_{max}), indicating similar formulation performance.
- Remdesivir 75 mg lyophilized formulation administered IV over 30 minutes provided similar peripheral blood mononuclear cell (PBMC) exposure of the active triphosphate metabolite GS-443902 as remdesivir 150 mg lyophilized formulation administered IV over 2 hours.
- Following a single 150 mg intravenous dose of [^{14}C]-remdesivir, mean total recovery of the dose was greater than 92%, consisting of approximately 74% and 18% recovered in urine and feces, respectively. The majority of remdesivir dose recovered in urine was metabolite GS-441524 (49%), while 10% was recovered as remdesivir.

Specific Populations

Sex, Race and Age

Pharmacokinetic differences based on sex, race, and age have not been evaluated.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of remdesivir in pediatric patients has not been evaluated.

Physiologically-based pharmacokinetic models were developed to estimate remdesivir and GS-441524 exposure and predict pediatric patient exposure based on age-dependent physiologic changes (e.g., organ volume/function,

blood flow). These simulations do not account for the impact of infection on the pharmacokinetics of remdesivir and GS-441524, which is currently unknown.

Renal Impairment

Because the excipient SBECD is renally cleared and accumulates in patients with decreased renal function, administration of drugs formulated with SBECD (such as remdesivir) is not recommended in adult and pediatric patients (>28 days old) with eGFR less than 30 mL per minute or in full-term neonates (≥ 7 days and ≤ 28 days old) with serum creatinine clearance ≥ 1 mg/dL unless the potential benefit outweighs the potential risk.

15. MICROBIOLOGY/RESISTANCE INFORMATION

Antiviral Activity

Remdesivir exhibited cell culture antiviral activity against a clinical isolate of SARS-CoV-2 in primary human airway epithelial (HAE) cells with a 50% effective concentration (EC_{50}) of 9.9 nM after 48 hours of treatment. The EC_{50} values of remdesivir against SARS-CoV-2 in Vero cells was 137 nM at 24 hours and 750 nM at 48 hours post-treatment.

Resistance

No clinical data are available on the development of SARS-CoV-2 resistance to remdesivir. The cell culture development of SARS-CoV-2 resistance to remdesivir has not been assessed to date.

Cell culture resistance profiling of remdesivir using the rodent CoV murine hepatitis virus identified 2 substitutions (F476L and V553L) in the viral RNA-dependent RNA polymerase at residues conserved across CoVs that conferred a 5.6 fold reduced susceptibility to remdesivir. The mutant viruses showed reduced viral fitness in cell culture and introduction of the corresponding substitutions (F480L and V557L) into SARS-CoV resulted in 6-fold reduced susceptibility to remdesivir in cell culture and attenuated SARS-CoV pathogenesis in a mouse model.

16. NONCLINICAL TOXICOLOGY

The nonclinical toxicology profile of remdesivir has been characterized through the conduct of repeat-dose studies in rats and cynomolgus monkeys with once-daily dosing up to 4 weeks in duration, studies to evaluate the genotoxic potential of the compound, a battery of reproduction and developmental studies (fertility in rats, embryofetal development in rats and rabbits, and a pre- and post-developmental study in rats), and a hemolysis/blood compatibility study. Following repeated dosing in rats and monkeys, the kidney was identified as the target organ. In both species, clinical chemistry, urinalysis, and/or urinary biomarkers were early predictors of the observed kidney changes.

Carcinogenesis

Given the short-term administration of remdesivir for the treatment of COVID-19, long-term animal studies to evaluate the carcinogenic potential of remdesivir are not required.

Mutagenesis

Remdesivir was not genotoxic in a battery of assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human peripheral blood lymphocytes, and *in vivo* rat micronucleus assays.

Impairment of Fertility

Nonclinical toxicity studies in rats demonstrated no adverse effect on male fertility at exposures of the predominant circulating metabolite (GS-441524) approximately 2 times the exposure in humans at the RHD.

Reproductive toxicity, including decreases in corpora lutea, numbers of implantation sites, and viable embryos, was seen when remdesivir was administered intravenous daily at a systemically toxic dose (10 mg/kg) in female rats 14 days prior to mating and during conception; exposures of the predominant circulating metabolite (GS-441524) were 1.3 times the exposure in humans at the RHD.

Animal Toxicology and/or Pharmacology

Intravenous administration (slow bolus) of remdesivir to male rhesus monkeys at dosage levels of 5, 10, and 20 mg/kg/day for 7 days resulted, at all dose levels, in increased mean urea nitrogen and increased mean creatinine, renal tubular atrophy, and basophilia and casts.

Intravenous administration (slow bolus) of remdesivir to rats at dosage levels of ≥ 3 mg/kg/day for up to 4 weeks resulted in findings indicative of kidney injury and/or dysfunction.

17. ANIMAL PHARMACOLOGIC AND EFFICACY DATA

It is unknown, at present, how the observed antiviral activity of remdesivir in animal models of SARS-CoV-2 infection will translate into clinical efficacy in patients with symptomatic disease. Key attributes of the remdesivir nonclinical profile supporting its development for the treatment of COVID-19 are provided below:

- Remdesivir showed cell culture antiviral activity against a clinical isolate of SARS-CoV-2 in primary HAE cells (EC₅₀ value= 9.9 nM). The EC₅₀ values of remdesivir against SARS-CoV-2 in Vero cells has been reported to be 137 nM at 24 hours and 750 nM at 48 hours post-treatment.
- Remdesivir showed antiviral activity in SARS-CoV-2-infected rhesus monkeys. Administration of remdesivir at 10/5 mg/kg (10 mg/kg first dose, followed by 5 mg/kg once daily thereafter) using IV bolus injection initiated 12 hours post-inoculation with SARS-CoV-2 resulted in a reduction in clinical signs of respiratory disease, lung pathology and gross lung lesions, and lung viral RNA levels compared with vehicle-treated animals.

18. CLINICAL TRIAL RESULTS AND SUPPORTING DATA FOR EUA

Remdesivir is an unapproved antiviral drug with available data from two randomized clinical trials and a compassionate use program in patients with COVID-19, and from clinical trials in healthy volunteers and subjects with Ebola virus disease.

Clinical Trials in Subjects with COVID-19

NIAID ACTT-1 Study

A randomized, double-blind, placebo-control clinical trial evaluated remdesivir 200 mg once daily for 1 day followed by remdesivir 100 mg once daily for 9 days (for a total of up to 10 days of intravenously administered therapy) in hospitalized adult patients with COVID-19. The trial enrolled 1063 hospitalized patients in a 1:1 manner to receive remdesivir or placebo. The primary clinical endpoint was time to recovery within 28 days after randomization. In a preliminary analysis of the primary endpoint performed after 606 recoveries were attained, the median time to recovery was 11 days in the remdesivir group compared to 15 days in the placebo group (hazard ratio 1.31; 95% CI 1.12 to 1.54, p<0.001). Mortality was 8.0% for the remdesivir group versus 11.6% for the placebo group (p=0.059).

Study GS-US-540-5773

A randomized, open-label multi-center clinical trial (Study GS-US-540-5773) of patients with severe COVID-19 compared 197 adult patients who received remdesivir 200 mg once daily followed by remdesivir 100 mg once daily for 9 days (for a total of 10 days of intravenously administered therapy) with 200 adult patients who received remdesivir 200 mg once daily followed by remdesivir 100 mg for 4 days (for a total of 5 days of intravenously administered therapy), plus standard of care. The primary clinical endpoint was clinical status assessed by a 7-point ordinal scale at Day 14 after randomization. The study suggested that patients receiving a 10-day treatment course of remdesivir had similar improvement in clinical status compared with those receiving a 5-day treatment

course (10-to-5 day odds ratio: 0.76; 95% confidence interval [CI] 0.51 to 1.13] on Day 14).

Clinical improvement was defined as an improvement of two or more points from baseline on a predefined 7-point scale, ranging from hospital discharge to increasing levels of oxygen support to death. Patients achieved clinical recovery if they no longer required oxygen support or were discharged from the hospital.

The time to clinical improvement for 50% of patients was 10 days in the 5-day treatment group and 11 days in the 10-day treatment group. At Day 14, observed rates between the 5- and 10-day treatment groups were 65% vs 54% for clinical improvement, 70% vs 59% for clinical recovery, and 8% vs 11% for mortality.

Compassionate Use Program in Patients with COVID-19

Remdesivir has been provided through a compassionate use multi-center, open-label program to over 1,200 adult patients with confirmed SARS-CoV-2 infection by polymerase chain reaction (PCR) and manifestations of severe disease. In addition, remdesivir has been provided to 76 pediatric patients <18 years of age and 96 pregnant women through the compassionate use program.

Patients were treated with remdesivir 200 mg once daily followed by remdesivir 100 mg for 9 days intravenously, plus standard of care, for a total of up to 10 days of therapy.

Clinical Studies in Healthy Adults

Remdesivir was evaluated in four Phase 1 studies in 138 healthy adult volunteers (Studies GS-US-399-1812, GS-US-399-1954, GS-US-399-4231, and GS-US-399-5505). In these studies, transient graded elevations in ALT and AST were observed at repeated once-daily doses of remdesivir.

Clinical Study in Subjects with Ebola Virus Disease

Supportive safety data are provided from the PALM study, a Phase 2/3, open-label, randomized, parallel group study to assess the safety and efficacy of investigational treatments, including remdesivir, in patients with Ebola virus disease. 175 patients were randomized to receive remdesivir. A total of 9 SAEs judged by the site investigator as not related to underlying Ebola virus disease were reported for participants receiving remdesivir. Of these, an event of hypotension, which occurred during administration of the loading dose and led to fatal cardiac arrest, was considered related to remdesivir. The independent pharmacovigilance committee noted that the death could not be readily distinguished from underlying fulminant Ebola virus disease.

19. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Lyophilized Powder

Remdesivir for injection, 100 mg, is supplied as a single-dose vial containing a sterile, preservative-free white to off-white to yellow lyophilized powder that is to be reconstituted with 19 mL of Sterile Water for Injection and diluted into 0.9% saline prior to administration by intravenous infusion. Following reconstitution, each vial contains 5 mg/mL remdesivir reconcentrated solution with sufficient volume to allow withdrawal of 20 mL of 5 mg/mL solution containing 100 mg of remdesivir.

Discard unused portion.

The container closure is not made with natural rubber latex.

Injection Solution

Remdesivir injection is supplied as a single dose vial containing 5 mg/mL of remdesivir per vial for dilution into 0.9% saline.

Discard unused portion.

The container closure is not made with natural rubber latex.

Storage and Handling

Do not reuse or save unused remdesivir lyophilized powder, injection solution, or diluted solution for infusion for future use. This product contains no preservative.

Lyophilized Powder

Store remdesivir for injection, 100 mg, vials below 30°C (below 86°F) until required for use. Do not use after expiration date.

After reconstitution, vials can be stored up to 4 hours at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) prior to administration or 24 hours at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]). Dilute within the same day as administration.

Injection Solution

Store remdesivir injection, 5 mg/mL, vials at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]) until required for use. Do not use after expiration date. Dilute within the same day as administration.

Prior to dilution, equilibrate remdesivir injection to room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]). Sealed vials can be stored up to 12 hours at room temperature prior to dilution.

Diluted Solution for Infusion

Store diluted remdesivir solution for infusion up to 4 hours at room temperature (20°C to 25°C [68°F to 77°F]) or 24 hours at refrigerated temperature (2°C to 8°C [36°F to 46°F]).

20. PATIENT COUNSELING INFORMATION

SEE *Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers*

21. CONTACT INFORMATION

If you have questions, please contact

www.askgileadmedical.com

1-866-633-4474

**Fact Sheet for Patients And Parent/Caregivers
Emergency Use Authorization (EUA) Of Remdesivir For Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**

You are being given a medicine called **remdesivir** for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). This fact sheet contains information to help you understand the risks and benefits of taking remdesivir, which you have received or may receive.

There is no U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved product available to treat COVID-19. Receiving remdesivir may benefit certain people in the hospital with COVID-19. Read this Fact Sheet for information about remdesivir. Talk to your healthcare provider if you have questions. It is your choice to receive remdesivir or stop it at any time.

What is COVID-19?

COVID-19 is caused by a virus called a coronavirus. This type of coronavirus has not been seen before. This new coronavirus was first found in people in Wuhan, Hubei Province, China in December 2019. Person-to-person spread was reported outside Hubei and in countries outside China, including in the United States. You can get COVID-19 through contact with another person who has the virus.

COVID-19 illnesses have ranged from very mild (including some with no reported symptoms) to severe, including illness resulting in death. While information so far suggests that most COVID-19 illness is mild, serious illness can happen and may cause some of your other medical conditions to become worse. Older people and people of all ages with severe, long lasting (chronic) medical conditions like heart disease, lung disease and diabetes, for example, seem to be at higher risk of being hospitalized for COVID-19.

What are the symptoms of COVID-19?

The symptoms of COVID-19 are fever, cough, and shortness of breath, which may appear 2-14 days after exposure. Serious illness including breathing problems can occur and may cause your other medical conditions to become worse.

What is remdesivir?

Remdesivir is an investigational antiviral medicine to treat certain people in the hospital with COVID-19. Remdesivir is investigational because it is still being studied. There is limited information known about the safety and effectiveness of using remdesivir to treat people in the hospital with COVID-19. Remdesivir was shown in a clinical trial to shorten the time to recovery in some people. There are no medicines approved by the FDA as safe and effective to treat people in the hospital who have COVID-19. Therefore, the FDA has authorized the emergency use of remdesivir for the treatment of COVID-19 under an Emergency Use Authorization (EUA). For more information on EUA, see the “**What is an Emergency Use Authorization (EUA)?**” section at the end of this Fact Sheet.

What should I tell my healthcare provider before I receive remdesivir?

Tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- Have any allergies
- Have kidney or liver problems
- Are pregnant or plan to become pregnant
- Are breastfeeding or plan to breastfeed
- Have any serious illnesses
- Are taking any medicines (prescription, over-the-counter, vitamins, or herbal products)

How will I receive remdesivir?

Remdesivir is given to you through a vein (intravenous or IV) one time each day for up to 10 days depending on what your healthcare provider thinks is best for you. Remdesivir may help decrease the amount of the coronavirus in your body. This may help you to get better faster.

What are the important possible side effects of remdesivir?

Possible side effects of remdesivir are:

- Infusion-related reactions. Infusion-related reactions have been seen during a remdesivir infusion or around the time remdesivir was given. Signs and symptoms of infusion-related reactions may include: low blood pressure, nausea, vomiting, sweating, and shivering.
- Increases in levels of liver enzymes. Increases in levels of liver enzymes have been seen in people who have received remdesivir, which may be a sign of inflammation or damage to cells in the liver. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver before you receive remdesivir and daily while receiving remdesivir.

These are not all the possible side effects of remdesivir. Remdesivir is still being studied so it is possible that all of the risks are not known at this time.

Not a lot of people have taken remdesivir. Serious and unexpected side effects may happen. The side effects of getting any medicine by vein may include brief pain, bleeding, bruising of the skin, soreness, swelling, and possible infection at the injection site.

What other treatment choices are there?

Like remdesivir, FDA may allow for the emergency use of other medicines to treat people in the hospital with COVID-19. Go to www.cdc.gov/COVID19 for information on the emergency use of other medicines that are not approved by FDA to treat people in the hospital with COVID-19. Your healthcare provider may talk with you about clinical trials you may be eligible for.

It is your choice to be treated or not with remdesivir. Should you decide not to receive it or stop it at any time, it will not change your standard medical care.

What if I decide not to take remdesivir?

If you do not take remdesivir, you might get sicker or even die. Even if you receive remdesivir exactly as directed to treat COVID-19, there is still a chance you may get sicker or die.

What if I am pregnant or breastfeeding?

There is limited experience giving remdesivir to pregnant women or breastfeeding mothers. For a mother and unborn baby, the benefit of receiving remdesivir may be greater than the risk from the treatment. If you are pregnant or breastfeeding, discuss your options and specific situation with your healthcare provider.

How do I report side effects with remdesivir?

Tell your healthcare provider right away if you have any side effect that bothers you or does not go away.

Report side effects to **FDA MedWatch** at www.fda.gov/medwatch or call 1-800-FDA-1088.

How can I learn more?

- Ask your healthcare provider.
- Visit <http://www.cdc.gov/COVID19>
- Contact your local or state public health department.

What is an Emergency Use Authorization (EUA)?

The United States FDA has made remdesivir available under an emergency access mechanism called an EUA. The EUA is supported by a Secretary of Health and Human Service (HHS) declaration that circumstances exist to justify the emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic.

Remdesivir has not undergone the same type of review as an FDA-approved or cleared product. FDA may issue an EUA when certain criteria are met, which includes that there are no adequate, approved, available alternatives. In addition, the FDA decision is based on the totality of scientific evidence available showing that it is reasonable to believe that the product meets certain criteria for safety, performance, and labeling and may be

effective in treatment of patients during the COVID-19 pandemic. All of these criteria must be met to allow for the product to be used in the treatment of patients during the COVID-19 pandemic.

The EUA for remdesivir is in effect for the duration of the COVID-19 declaration justifying emergency use of these products, unless terminated or revoked (after which the products may no longer be used).

This is a representation of an electronic record that was signed electronically. Following this are manifestations of any and all electronic signatures for this electronic record.

/s/

A large black rectangular redaction box covering the signature area.



注意－特例承認医薬品

2020年5月作成（第1版）

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

日本標準商品分類番号
 87625

	点滴静注液	点滴静注用
承認番号		
販売開始	2020年5月	

処方箋医薬品^{注)}

抗ウイルス剤

レムデシビル・水性注射液、注射用凍結乾燥製剤

ベクルリー®点滴静注液 100 mg

ベクルリー®点滴静注用 100 mg

VEKLURY® for Intravenous Injection

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

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.2、9.2、11.1.1 参照]**
- 1.2 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、9.3、11.1.2 参照]**

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

注2) 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

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

注1) 本品1バイアルに注射用水を加えて溶かした液

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

5.1 SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性及び安全性に関して得られている情報は極めて限られていることから、最新の情報に留意して慎重に投与の可否を判断すること。[17.1.1 参照]

5.2 SARS-CoV-2 による感染症に対する主な投与経験は、酸素飽和度 94% (室内気) 以下、酸素吸入を要する、体外式膜型人工肺 (ECMO) 導入又は侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者に対してであることから、現時点では原則として重症患者を対象に投与を行うこと。[17.1. 1 参照]

6. 用法及び用量

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

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

なお、総投与期間は 10 日までとする。

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。[14.1、14.2 参照]

7.2 本剤の最適な投与期間は確立していないが、目安として、侵襲的人工呼吸器管理又は ECMO が導入されている患者では総投与期間は 10 日間までとし、侵襲的人工呼吸器管理又は ECMO が導入されていない患者では 5 日目まで、症状の改善が認められない場合には 10 日目まで投与する。

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与経験が極めて限られており、これまでに報告されていない副作用 (重篤なものを含む) が生じるおそれがあるため、本剤を投与する場合には、患者の臨床症状、臨床検査値 (白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、プロトロンビン時間等) について、適切なモニタリングを行いながら慎重に患者を観察すること。臨床検査値は毎日確認すること。副作用が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を継続すること。

8.2 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.1、9.2、11.1.1 参照]

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.3、11.1.2 参照]

8.4 Infusion Reaction (低血圧、嘔気、嘔吐、発汗、振戦等) 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。[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 腎機能障害患者

添加物スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない [1.1、8.2、11.1.2、15.2、16.6.2 参照]。

9.1.1 重度の腎機能障害 (成人、乳児、幼児及び小児は eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満、正産期新生児 (7 日~28 日) では血清クレアチニン 1 mg/dL 以上) の患者

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。[9.7、17.1.1 参照]

9.2 肝機能障害患者

9.2.1 ALT が基準値上限の 5 倍以上の患者

投与しないことが望ましい。[17.1 参照]

9.2.2 ALT が基準値上限の 5 倍未満の患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[1.2、8.3、11.1.2、16.6.3、17.1 項参照]

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 20 mg/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 10 mg/kg を静脈内投与した場合（主要血中代謝物（ヌクレオシド類似体）の全身曝露量（AUC）が国内承認用量投与時曝露量の 1.3 倍に相当）、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

11. 副作用

本剤は特例承認された薬剤であり、安全性に係る情報は極めて限られており、引き続き、情報を収集中である。因果関係は不明だが、17.1 項に記載の有害事象が報告されている。
また、次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害 [1.1、8.2、9.2 参照]

11.1.2 肝機能障害 [1.2、8.3、9.3 参照]

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

11.1.3 Infusion Reaction

低血圧、嘔気、嘔吐、発汗、振戦等があらわれることがある。[8.4 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈点滴静注液〉

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

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

14.1.3 成人及び体重 40 kg 以上の小児については、初日の投与（レムデシビルとして 200 mg）の場合には、2 バイアルを用い、各バイアルから 20 mL ずつ（合計 40 mL）を、2 日目以降（レムデシ

ビルとして 100 mg) の場合は、1 バイアルから 20 mL をとり、生理食塩液に添加して全量を 250 mL とする。

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

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

〈点滴静注用〉

14.1.6 バイアルに 19 mL 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 5 mg/mL）。内容物が溶解しきれない場合は、攪拌及び静置を繰り返す。

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

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

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

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

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

表 1 初日の投与（体重 3.5 kg 以上 40 kg 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)	

表 2 2 日目以降の投与（体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児）

体重 (kg)	体重 40 kg 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

15.2 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20 mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5 mg/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（10 mg/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10 mg/kg群で腎毒性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

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

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

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

表 健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの
血漿中のレムデシビル及びヌクレオシド類似体の薬物動態パラメータ

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

平均値 (CV%)、—：該当なし

a) 1日目：AUC_{0-24h}、5日目：AUC_{tau}

b) 中央値

16.2 分布

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

16.3 代謝

レムデシビルは主に加水分解を介して代謝される。

16.4 排泄

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

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

小児における薬物動態の検討は実施していない。

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

16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。

16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験成績

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

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 使用経験

17.1.1.1 NIAID ACTT-1 試験 (NCT04280705)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に本剤 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。主要評価項目は、無作為化後 28 日目までにおける回復までの時間であった。1,063 例が 1 : 1 の割合で本剤群又はプラセボ群に割り付けられ、606 例の回復例が得られた時点で実施された主要評価項目等に関する予備的解析の結果は、回復までの時間の中央値は、本剤投与群で 11 日、プラセボ群で 15 日であった (ハザード比 : 1.31、95%信頼区間 : 1.12～1.54、 $p < 0.001$)。死亡割合は、本剤投与群で 8.0%、プラセボ群で 11.6%であった ($p = 0.059$)。なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	除外基準
<ol style="list-style-type: none">1. SARS-CoV-2 による感染症が示唆される症状で入院中2. 以下のいずれかに該当しており、PCR 等により SARS-CoV-2 感染が確認されている<ul style="list-style-type: none">・ 無作為化前 72 時間未満に採取された検体において PCR 陽性・ 無作為化前 72 時間以前に採取された検体において PCR 陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつ SARS-CoV-2 による感染によると思われる症状が進行している3. 少なくとも以下のいずれか 1 つが認められる患者<ul style="list-style-type: none">・ 肺炎画像所見 (胸部 X 線、CT スキャン等)・ SpO₂ が 94% (室内気) 以下・ 酸素吸入を要する・ 人工呼吸器管理	<ol style="list-style-type: none">1. AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超2. 推定糸球体ろ過速度 (eGFR) が 30 mL/min 未満 (血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む)3. 妊婦又は授乳婦4. 72 時間以内に退院又は転院予定

17.1.1.2 GS-US-540-5773 試験 (NCT04292899)

12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 18 歳以上の SARS-CoV-2 による重症感染症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与、10 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要臨床評価項目は、無作為化後 14 日目に順序尺度¹⁾で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5 日間投与群に対する 10 日間投与群のオッズ比は 0.76 [95%信頼区間 0.51, 1.13] であった。

また、5 日間投与群及び 10 日間投与群でそれぞれ、50%の患者が退院するまでの時間は 10 日及び 11 日、14 日目において、臨床状態の 2 段階以上の改善²⁾が認められた患者の割合は 65% (129/200 例) 及び 54% (107/197 例)、回復³⁾が認められた患者の割合は 70% (140/200 例) 及び 59% (116/197 例)、死亡の割合は 8% (16/200 例) 及び 11% (21/197 例) であった。

- 1) 順序尺度：①死亡、②入院かつ侵襲的人工呼吸器又は ECMO による管理、③入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、④入院かつ低流量酸素による管理、⑤入院しており、酸素吸入を要しないが SARS-CoV-2 による感染症に関わらず継続的な治療を要する、⑥入院しており、酸素吸入及び、本剤投与以外の継続的な治療は要しない、⑦退院
- 2) 順序尺度においてベースライン時から 2 点以上の改善が認められた場合と定義された。
- 3) 酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義された。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無作為化前 4 日以内に実施した PCR 検査において SARS-CoV-2 感染が確認されている 2. 入院中 3. スクリーニング時に、SpO₂ が 94% 以下（室内気）又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器（V-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 が基準値上限の 5 倍超 4. クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満（18 歳以上の場合は Cockcroft-Gault 式、18 歳未満の場合は Schwartz 式を用いて算出） 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中

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

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

少なくとも本剤が 1 回以上投与された SARS-CoV-2 による感染症患者 163 例のデータが取りまとめられた。用法・用量は、投与初日に本剤 200 mg を、投与 2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与することとされた。医師の裁量で標準療法の実施が可能とされた。本剤の初回投与からの追跡観察期間の中央値は 15 日（範囲：4～44 日）であった。

本剤の投与前後における酸素療法の状態は表 1 のとおりであり、47.2%（77/163 例）の患者において酸素療法の状態の 1 段階以上の改善が認められた。死亡は 20.2%（33 例）に認められた。

表 1 本剤の投与を受けた全体集団における臨床的改善（追跡調査期間の中央値：15 日）

		ベースラインの酸素療法の状態			
		侵襲的 ^{a)} 104 例	非侵襲的 ^{b)} 24 例	低流量酸素 31 例	室内気 飽和度 < 94% 3 例
投与後の酸素療法の状態	例数 (%)				
	死亡	27 (26)	5 (21)	1 (3)	0
	侵襲的 ^{a)}	39 (38)	5 (21)	1 (3)	0
	非侵襲的 ^{b)}	8 (8)	4 (17)	0	0
	低流量酸素	6 (6)	1 (4)	3 (10)	0
	室内気	12 (12)	0	2 (7)	0
	退院	12 (12)	9 (38)	24 (77)	3 (100)
	改善	38 (37)	10 (42)	26 (84)	3 (100)

酸素療法の状態が不明であった 1 例が解析から除外された。

a) 体外式膜型人工肺（ECMO）又は侵襲的人工呼吸器管理

b) 非侵襲的陽圧換気療法又は高流量酸素

本邦において本剤が投与された 9 例（侵襲的換気 8 例、低流量酸素療法 1 例）について、酸素療法

の状態の1段階以上の改善が6例で認められた。死亡は1例に認められた。
 なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準 (2020年3月2日時点)

選択基準	1.入院中 2. PCRにおいて SARS-CoV-2 が陽性 3. 酸素飽和度が94%以下、酸素吸入又は NEWS2 スコアが4以上
除外基準	1. 多臓器不全 2. ロピナビル/リトナビルの併用 3. 継続的に昇圧剤を必要とする 4. ALT が基準値上限の5倍超 5. クレアチンクリアランスが30 mL/min 未満、透析中又は持続的静脈静脈血液ろ過 6. 妊婦

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

本剤の投与を受けた163例のうち、50%の患者に有害事象^{注)}が報告された。5例以上報告された重篤な有害事象は呼吸不全(10例、6%)、低血圧(6例、4%)、急性腎障害(6例、4%)であった。

本剤の投与を受けた163例のうち、50%(82例)の被験者に有害事象^{注)}が報告された。重篤な有害事象は呼吸不全(10例、6%)、急性呼吸窮迫症候群(3例、1.8%)、呼吸窮迫(2例、1.2%)、コロナウイルス感染症(5例、3.1%)、敗血症性ショック(3例、1.8%)、肺炎(2例、1.2%)、敗血症(2例、1.2%)、急性腎障害(6例、3.7%)、腎障害(4例、2.5%)、多臓器不全(3例、1.8%)であった。その他の有害事象は以下のとおりであった。

貧血、血小板減少症、播種性血管内凝固、正球性貧血、汎血球減少症、血小板増加症、心房細動、徐脈、急性心不全、心停止、心原性ショック、心筋症、上室性期外収縮、収縮機能障害、頻脈、下痢、悪心、異常便、便秘、血便排泄、嘔吐、多臓器機能不全症候群、発熱、悪寒、医療機器関連血栓症、末梢性浮腫、臓器不全、肝炎、コロナウイルス感染症、敗血症性ショック、肺炎、敗血症、アシネトバクター感染、ウイルス性肺炎、アシネトバクター性菌血症、アスペルギルス感染、カンジダ感染、気管内挿管合併症、注入に伴う反応、トランスアミナーゼ上昇、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、肝酵素上昇、エンテロコッカス検査陽性、アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、カンジダ検査陽性、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎クレアチニン・クリアランス減少、体液平衡陰性、肝機能検査値上昇、酸素飽和度異常、喀痰異常、尿沈渣陽性、尿検査異常、白血球数増加、高ナトリウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、代謝性アルカローシス、脳症、頭痛、代謝性脳症、ミオクロヌス、痙攣発作、譫妄、幻覚、不眠症、急性腎障害、腎不全、腎機能障害、血尿、腎損傷、腎尿細管壊死、尿閉、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、低酸素症、気胸、呼吸窮迫、急性呼吸不全、失声症、呼吸困難、喀血、間質性肺疾患、胸膜肥厚、胸膜炎、肺塞栓症、肺線維症、呼吸性アシドーシス、発疹、そう痒症、皮膚乾燥、網状皮斑、点状出血、斑状皮疹、斑状皮疹状皮疹、蕁麻疹、低血圧、深部静脈血栓症、出血、静脈炎

本邦において本剤が投与された9例について、有害事象^{注)}は5例(腎機能障害、低血圧/心房細動/高ナトリウム血症/肝酵素上昇/播種性血管内凝固/出血/血中ビリルビン増加/喀血/気胸、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/アミラーゼ増加、高ナトリウム血症/肝酵素上昇/腎機能障害/ミオクロヌス/下痢/深部静脈血栓症/心停止、そう痒症)に認められた。

17.1.2 健康成人対象の臨床試験

17.1.2.1 単回投与試験 (GS-US-399-1812 試験)

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

浮動性めまい、全身性そう痒症、注入部位血管外漏出、医療機器使用部位皮膚炎、斑状出血、失神寸前の状態、医療機器使用部位刺激感、リパーゼ増加、アミラーゼ高値、総コレステロール増加、LDL コレステロール増加

17.1.2.2 単回投与試験 (GS-US-399-4231 試験)

外国人健康被験者を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体を単回静脈内投与した臨床試験において、本薬投与時に有害事象^{注)}として紅斑、鼻漏、血清カルシウム、カリウム増加及び下痢が認められた。

17.1.2.3 反復投与試験 (GS-US-399-1954 試験)

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

便秘、消化不良、四肢痛、頭痛、悪心、嘔吐、振戦、食欲減退、接触皮膚炎、そう痒症、斑状出血、注入部位血管外漏出、注入部位出血、注入部位疼痛、PT 延長、高血糖、ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇、心電図 T 波逆転、浮動性めまい

17.1.3 エボラウイルス感染症患者対象の臨床試験

17.1.3.1 海外第 II 相試験 (PALM 試験)

外国人のエボラウイルス感染症患者を対象に、本薬を反復投与した臨床試験において、本薬投与時に有害事象^{注)}として、低血圧が認められた。

注) 本薬との因果関係は評価されていない。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

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

18.3 薬剤耐性

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

18.4 動物モデルにおける治療効果

現時点では、SARS-CoV-2 感染の動物モデルで認められたレムデシビルの抗ウイルス活性と患者における本剤の臨床的有効性の関係は不明である。

SARS-CoV-2 接種 12 時間後のアカゲザル SARS-CoV-2 感染モデルに、投与初日はレムデシビル 10 mg/kg で 1 日 1 回、その後は 5 mg/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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

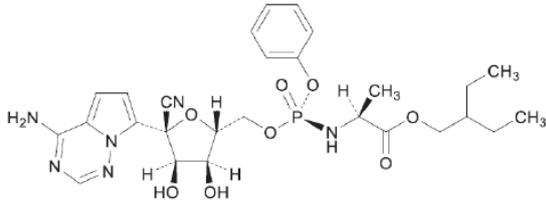
一般的名称：レムデシビル (Remdesivir)

化学名：2-Ethylbutyl N- $\{(S)\}$ -[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-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解やすく、エタノールにやや溶解やすく、酢酸イソプロピルに溶解にくい。

融点：138°C

分配係数：log P=3.2

21. 承認条件

22. 包装

〈[ベクルリ一点滴静注液 100 mg]〉

1 バイアル (20 mL)

〈[ベクルリ一点滴静注用 100 mg]〉

1 バイアル

23. 主要文献

- 1) Fact Sheet for Health Care Providers
- 2) 社内資料 (レムデシビル治験薬概要書)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 2 号

グラントウキョウサウスタワー

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30 (土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒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

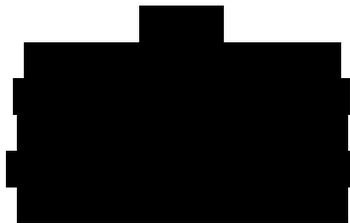
®：登録商標

01-GS



治験薬概要書

REMDESIVIR
(GS-5734™)





[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



目次

治験薬概要書	1
	2
目次	5
本文中の表一覧	8
本文中の図一覧	13
略号及び用語の定義一覧	15
1. 序文	19
1.1. 背景情報	19
1.1.1.	19
1.1.2. コロナウイルス	20
1.2. remdesivir (GS-5734™) 開発の根拠	20
1.2.1.	21
1.2.2. コロナウイルス	21
1.2.3.	22
2. 物理的・化学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成	23
2.1. 化学	23
2.2. 製剤組成	23
2.2.1. 液剤、remdesivir (GS-5734) 注射用	23
2.2.2. 凍結乾燥製剤、remdesivir (GS-5734) 注射用	24
2.2.3. 医薬品賦形剤：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	24
2.3. 包装、貯法及び取扱い	24
2.3.1. 液剤、remdesivir (GS-5734) 注射用	24
2.3.2. 凍結乾燥製剤、remdesivir (GS-5734) 注射用	25
2.4. 安定性	25
3. 非臨床試験成績	26
3.1. 非臨床薬理試験	26
3.1.1. 作用機序	26
3.1.2.1.	26
3.1.2.2.	29
3.1.3. コロナウイルスに対する薬理作用	60
3.1.3.1. In Vitro 試験	60
3.1.3.2. In Vivo 試験	61
3.1.4.	69
3.1.4.1.	69
3.1.4.2.	69
3.1.5. 副次的薬理試験	71
3.1.5.1. RNA 及び DNA ウイルスに対する In Vitro 活性	71





	3.1.5.2.	In Vitro 細胞傷害性.....	72
	3.1.5.3.	In Vitro ミトコンドリア毒性.....	75
	3.1.5.4.	宿主 RNA 及び DNA ポリメラーゼとの相互作用.....	79
	3.1.5.5.	ジアステレオマー混合物 GS-466547 及びヌクレオシ ド類似体 GS-441524 の分子標的スクリーニング	80
	3.1.5.6.	臨床での薬物曝露における In Vitro 毒性プロファイ ルの要約	80
3.1.6.		安全性薬理試験.....	82
	3.1.6.1.	心血管系	83
	3.1.6.2.	呼吸器系	83
	3.1.6.3.	中枢神経系	84
3.1.7.		非臨床薬理試験の結論.....	84
3.2.		薬物動態 (吸収、分布、代謝及び排泄)	86
	3.2.1.	吸収.....	86
	3.2.1.1.	In Vitro 吸収試験.....	86
	3.2.1.2.	In Vivo 単回投与試験	86
	3.2.1.3.	In Vivo 反復投与試験	90
	3.2.2.	分布.....	94
	3.2.2.1.	In Vitro 血漿蛋白結合及び血液分布.....	94
	3.2.2.2.	組織分布試験	94
	3.2.3.	代謝.....	94
	3.2.3.1.	In Vitro 代謝.....	94
	3.2.4.	排泄.....	96
	3.2.5.	薬物動態学的薬物相互作用	96
	3.2.5.1.	酵素との相互作用	96
	3.2.5.2.	誘導能の評価	97
	3.2.5.3.	トランスポーターとの相互作用	97
	3.2.6.	薬物動態の結論.....	98
3.3.		毒性試験.....	100
	3.3.1.	反復投与毒性試験.....	100
	3.3.1.1.	ラット	100
	3.3.1.2.	サル	102
	3.3.2.	遺伝毒性試験.....	104
	3.3.3.	がん原性試験.....	104
	3.3.4.	生殖発生毒性試験	104
	3.3.4.1.	Sprague Dawley ラットの受胎能及び着床までの初期 胚発生に対する remdesivir の影響.....	104
	3.3.4.2.	Sprague Dawley ラットの胚・胎児発生に対する remdesivir の影響 (トキシコキネティクス試験を含 む)	105
	3.3.4.3.	New Zealand White ウサギの胚・胎児発生に対する remdesivir の影響 (トキシコキネティクス試験を含 む)	106
	3.3.4.4.	Sprague Dawley ラットの出生前及び出生後の発生並 びに母体の機能に対する remdesivir の影響.....	108
	3.3.5.	局所刺激性試験.....	109





3.3.6.	その他の毒性試験	109
3.3.6.1.	カニクイザル、ラット及びヒト全血及び血漿を用いた remdesivir の溶血性及び血漿適合性試験	109
3.3.6.2.	remdesivir によるラット腎毒性の病因の評価：腎有機アニオントランスポーターとの相互作用	110
3.3.7.	毒性試験の結論	110
4.	臨床試験成績	112
4.1.	健康成人被験者を対象とした remdesivir の第 I 相安全性及び薬物動態試験	112
4.1.1.	GS-US-399-1812 試験：Remdesivir 単回漸増投与試験	112
4.1.1.1.	試験デザイン	112
4.1.1.2.	被験者の内訳及び人口統計学的特性	113
4.1.1.3.	薬物動態の結果	113
4.1.1.4.	安全性の結果	119
4.1.1.5.	結論	120
4.1.2.	GS-US-399-1954 試験：remdesivir 反復投与試験	120
4.1.2.1.	試験デザイン	120
4.1.2.2.	被験者の内訳及び人口統計学的特性	121
4.1.2.3.	薬物動態の結果	121
4.1.2.4.	安全性の結果	123
4.1.2.5.	結論	125
4.1.3.	GS-US-399-4231 試験：ヒトにおける remdesivir の吸収、分布、代謝及び排泄試験	125
4.1.3.1.	試験デザイン	125
4.1.3.2.	被験者の内訳及び人口統計学的特性	126
4.1.3.3.	薬物動態の予備的結果	126
4.1.3.4.	安全性の予備的結果	126
4.1.3.5.	結論	126
4.1.4.	GS-US-399-5505 試験：remdesivir 反復投与試験	126
4.1.4.1.	試験デザイン	126
4.1.4.2.	被験者の内訳	127
4.1.4.3.	薬物動態の結果	127
4.1.4.4.	安全性の結果	128
4.1.4.5.	結論	128
4.2.	remdesivir のその他の臨床使用経験	129
4.2.1.	ギリアド社が治験依頼者ではない臨床試験	129
4.2.1.1.	[Redacted]	129
4.2.1.2.	PALM 試験：エボラウイルス感染症患者を対象に各種治験薬の安全性及び有効性を評価する多施設共同、多発流行、ランダム化、比較対照試験	129
4.2.2.	治験薬拡大利用プログラム	130
4.2.2.1.	[Redacted]	130
4.2.2.2.	[Redacted]	130





5.	市販後の使用経験	133
6.	データの要約及び治験責任医師向けのガイダンス	134
6.1.	データの要約	134
6.1.1.	非臨床所見	134
6.1.1.1.	remdesivir の非臨床薬理	134
6.1.1.2.	remdesivir の非臨床薬物動態	135
6.1.1.3.	remdesivir の非臨床安全性	137
6.1.2.	臨床所見	137
6.2.	治験責任医師向けのガイダンス	138
6.2.1.	適応疾患	138
6.2.2.	用法及び用量	138
6.2.3.	禁忌	139
6.2.4.	警告及び使用上の注意	139
6.2.5.	副作用	139
6.2.6.	その他の重要な安全性情報	140
6.2.7.	薬物相互作用及びそれ以外の相互作用	140
6.2.8.	過量投与	141
6.2.9.	妊娠、避妊及び授乳	141
6.2.9.1.	妊娠及び避妊	141
6.2.9.2.	授乳	141
6.2.10.	自動車運転及び機械操作に対する影響	141
7.	参考文献	142
8.	付録	146
8.1.	重篤な副作用の予測可能性評価のための安全性参照情報	146
8.2.	非臨床試験の概要表	148
8.3.	臨床試験の概要表	157

本文中の表一覧

表 1.	本文中で述べる remdesivir 及びそのジアステレオマー、代謝物の説明	23
表 2.		27
表 3.		28
表 4.		28
表 5.		30
表 6.		31
表 7.		33
表 8.		34





表 9.		35
表 10.		36
表 11.		
表 12.		38
表 13.		39
表 14.		40
表 15.		41
表 16.		42
表 17.		43
表 18.		45
表 19.		46
表 20.		47
表 21.		49
表 22.		50
表 23.		51
表 24.		52
表 25.		53
表 26.		56
表 27.	remdesivir 及びジアステレオマー混合物 GS-466547 の Vero E6 細胞における MERS-CoV に対する In Vitro 活性	60





表 28.	remdesivir の Calu-3 細胞及び HAE 細胞における MERS-CoV 及び SARS-CoV に対する In Vitro 活性.....	60
表 29.	PC-399-2033 : マウスの SARS-CoV に対する remdesivir 皮下投与の有効性試験のデザイン.....	61
表 30.	PC-399-2033 : SARS-CoV 感染マウスの肺ウイルス量に対する remdesivir 1 日 2 回皮下投与による予防的及び治療的投与の影響.....	62
表 31.	マウスの MERS-CoV に対する remdesivir 1 日 2 回皮下投与の予防的有効性試験のデザイン.....	63
表 32.	マウスの MERS-CoV に対する remdesivir 1 日 2 回皮下投与を経口ロピナビル / リトナビル+インターフェロン β 1 日 1 回投与と比較する治療的有効性試験のデザイン.....	64
表 33.	PC-399-2037 : アカゲザルにおける MERS-CoV に対する remdesivir 5 mg/kg 静脈内投与の予防的及び治療的有効性試験のデザイン.....	66
表 34.	PC-399-2038 : アカゲザルにおける MERS-CoV に対する remdesivir 10 mg/kg 静脈内投与の予防的投与試験のデザイン.....	68
表 35.	PC-399-2038 : MERS-CoV 感染アカゲザルの肺ウイルス量に対する remdesivir 10 mg/kg 1 日 1 回静脈内投与による予防的投与の影響.....	68
表 36.	69
表 37.	RNA 及び DNA ウイルスに対する remdesivir の In Vitro 活性.....	72
表 38.	ヒト細胞株における remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 細胞傷害性.....	73
表 39.	初代培養ヒト細胞における remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 細胞傷害性.....	73
表 40.	ヒト造血前駆細胞に対する remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 作用.....	74
表 41.	嫌氣的及び好氣的代謝条件下での remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 細胞傷害性.....	76
表 42.	HepG2 細胞のミトコンドリア DNA 量に対する remdesivir の In Vitro 作用.....	77
表 43.	ミトコンドリア蛋白合成に対する remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 作用.....	78
表 44.	ミトコンドリア呼吸に対する remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の作用.....	78
表 45.	活性型三リン酸代謝物 GS-443902 による宿主 DNA 及び RNA ポリメラーゼの阻害.....	79
表 46.	ヒトミトコンドリア DNA 及び RNA ポリメラーゼによる活性三リン酸代謝物 GS-443902 の相対的取込み率.....	80
表 47.	remdesivir の In Vitro 毒性プロファイルの要約.....	82
表 48.	雄 Wistar-Han ラット、カニクイザル及びアカゲザルに remdesivir を単回静脈内ボーラス投与した後の remdesivir の血漿中薬物動態パラメータ (平均値、N = 3).....	87
表 49.	雄 Wistar-Han ラット、カニクイザル及びアカゲザルに remdesivir を単回静脈内ボーラス投与した後の代謝物 GS-704277 の血漿中薬物動態パラメータ (平均値、N = 3).....	87
表 50.	雄 Wistar-Han ラット、カニクイザル及びアカゲザルに remdesivir を単回静脈内ボーラス投与した後の代謝物 GS-441524 の血漿中薬物動態パラメータ (平均値、N = 3).....	88





表 51.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入として静脈内投与した後の Day 1 の remdesivir 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (平均値±SD、N = 8)	90
表 52.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入として連日静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (平均値±SD、N = 8)	91
表 53.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を 30 分間の点滴静注として静脈内投与した後の Day 1 の remdesivir 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (平均値±SD、N = 8)	91
表 54.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を 30 分間の点滴静注として静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (平均値±SD、N = 8)	91
表 55.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入又は 30 分間の点滴静注として連日静脈内投与した後の Day 1 及び 7 の末梢血単核細胞中 GS-443902 の薬物動態パラメータ (平均値±SD、N = 8)	94
表 56.	ラットに remdesivir を 4 週間投与したときの主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 のトキシコキネティクスパラメータ	101
表 57.	カニクイザルに remdesivir を 4 週間投与したときの remdesivir 及び主要体循環中代謝物 (GS-441524、GS-704277) のトキシコキネティクスパラメータ	103
表 58.	妊娠ラットに remdesivir を投与したときの主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 のトキシコキネティクスパラメータ	106
表 59.	妊娠ウサギに remdesivir を投与したときの remdesivir 及び主要体循環中代謝物 (GS-441524、GS-704277) のトキシコキネティクスパラメータ	107
表 60.	ラット母体に remdesivir を投与したときの主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 のトキシコキネティクスパラメータ	109
表 61.	臨床用量 200 mg での曝露に対する remdesivir 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 の推定マージン	111
表 62.	GS-US-399-1812 試験、GS-US-399-1954 試験、GS-US-399-4231 試験、GS-US-399-5505 試験：5 名以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)	112
表 63.	GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 液剤を [REDACTED]	114
表 64.	GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 凍結乾燥製剤を [REDACTED]	114
表 65.	GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 液剤を [REDACTED]	115
表 66.	GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 凍結乾燥製剤を単回点滴静注したときのヌクレオシド代謝物 GS-441524 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量 [REDACTED]	116
表 67.	GS-US-399-1812 試験： [REDACTED]	117
表 68.	GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 液剤を [REDACTED]	118





表 69.	GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 凍結乾燥製剤を	119
表 70.	GS-US-399-1954 試験：健康成人被験者に remdesivir 150 mg を 1 時間かけて 点滴静注したときの remdesivir の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量	122
表 71.	GS-US-399-1954 試験：健康成人被験者に remdesivir 150 mg を 1 時間かけて 点滴静注したときのヌクレオシド代謝物 GS-441524 の薬物動態パラメータ の要約統計量	122
表 72.	GS-US-399-1954 試験：健康成人被験者に remdesivir mg を	123
表 73.	GS-US-399-5505 試験：投与コホート	127
表 74.	GS-US-399-5505 試験：健康成人被験者に remdesivir 200 mg (Day 1) 及び 100 mg (1 日 1 回 4 日間) を 30 分かけて点滴静注したときの remdesivir の血 漿中薬物動態パラメータの要約統計量 (予備的解析)	128
表 75.	GS-US-399-5505 試験：健康成人被験者に remdesivir 200 mg (Day 1) 及び 100 mg (1 日 1 回 4 日間) を 30 分かけて点滴静注したときのヌクレオシド代 謝物 GS-441524 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量 (予備的解析)	128
表 76.	remdesivir：器官別大分類別の副作用	140





本文中の図一覧

図 1.		31
図 2.		32
図 3.		36
図 4.		37
図 5.		42
図 6.		43
図 7.		48
図 8.		50
図 9.	PC-399-2033 : SARS-CoV 感染マウスの肺機能に対する remdesivir 1 日 2 回皮下投与による予防的及び治療的投与の影響	62
図 10.	MERS-CoV 感染マウスの体重減少及び死亡率に対する予防的 remdesivir 1 日 2 回皮下投与の影響	63
図 11.	MERS-CoV 感染マウスの肺ウイルス量に対する予防的 remdesivir 1 日 2 回皮下投与の影響	64
図 12.	MERS-CoV マウスの体重減少に対する治療的な remdesivir 1 日 2 回皮下投与又は治療的なロピナビル/リトナビル+インターフェロン β 1 日 1 回経口投与の影響	65
図 13.	MERS-CoV マウスの肺ウイルス量に対する治療的な remdesivir 1 日 2 回皮下投与又は治療的なロピナビル/リトナビル+インターフェロン β 1 日 1 回経口投与の影響	66
図 14.	MERS-CoV 感染アカゲザルの臨床スコアに対する remdesivir 5 mg/kg 1 日 1 回静脈内投与による予防的及び治療的投与の影響	67
図 15.	MERS-CoV 感染アカゲザルの肺ウイルス量に対する remdesivir 5 mg/kg 1 日 1 回静脈内投与による予防的及び治療的投与の影響	67
図 16.	PC-399-2038 : MERS-CoV 感染アカゲザルの臨床スコアに対する remdesivir 10 mg/kg 1 日 1 回静脈内投与による予防的投与の影響	68
図 17.		70
図 18.		70
図 19.	アカゲザルに remdesivir 3 mg/kg を単回静脈内投与した後の remdesivir 及び代謝物 (GS-704277、GS-441524) の血漿中濃度-時間プロファイル (平均値、N = 3)	89
図 20.	アカゲザルに remdesivir 3 mg/kg を単回静脈内投与した後の末梢血単核細胞中 GS-441524 及びリン酸化代謝物の濃度-時間プロファイル (平均値、N = 3)	89





図 21.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入として連日静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir 及び代謝物の血漿中濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD、N = 8)	92
図 22.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を 30 分間の点滴静注として連日静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir 及び代謝物の血漿中濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD、N = 8)	92
図 23.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入として 7 日間連日静脈内投与した後の末梢血単核細胞中 GS-443902 の濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD、N = 8)	93
図 24.	アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を 30 分間の点滴静注として 7 日間連日静脈内投与した後の末梢血単核細胞中 GS-443902 の濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD、N = 8)	93





略号及び用語の定義一覧

%CVa	変動係数%
ADCC	抗体依存性細胞傷害
ADR	副作用
AE	有害事象
AhR	芳香族炭化水素受容体
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	分散分析
ANR	検査陰性率
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	直近の投与間隔 (24 時間) における血漿中濃度-時間曲線下面積
■	■
■	■
AUC _{tau}	投与間隔における血漿/血清中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性蛋白質
BDC	胆管カニューレ挿入
BMI	体格指数
BMS	ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ
■	■
BUN	血中尿素窒素
CC ₅₀	50%細胞毒性濃度
CD	表面抗原分類
CDC	米国疾病予防管理センター
Ces1c	カルボキシシルエステラーゼ 1c
■	■
C _{max}	薬剤の最高濃度
CNS	中枢神経系
CoV	コロナウイルス
COVID-19	2019 年新型コロナウイルス感染症
■	■
CYP	チトクローム P450 酵素





ddC	ジデオキシシチジン
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
DPP4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC ₅₀	50%効果濃度
ECG	心電図
eGFR _{CG}	Cockcroft-Gault 式による推定糸球体濾過量
EMA	欧州医薬品庁
EVD	エボラウイルス感染症
FDA	(米国) 食品医薬品局
GD	妊娠日齢
Gilead	ギリアド・サイエンシズ社
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GP	糖蛋白質
GS-441524	remdesivir のヌクレオシド類似体
GS-443902	remdesivir の薬理活性を有するヌクレオシド三リン酸体
GS-466547	remdesivir を含有するジアステレオマー混合物
GS-704277	remdesivir の代謝物
HAE	ヒト気道上皮
HCV	C 型肝炎ウイルス
hDPP4	ヒト化ジペプチジルペプチダーゼ-4
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HMVEC _s	ヒト微小血管内皮細胞
IB	治験薬概要書
IC ₅₀	50%阻害濃度
IFN β	インターフェロン ベータ
IM	筋肉内
INR	国際標準比
IV	静脈内
KIM-1	腎障害分子-1
LD	授乳日齢
LDH	乳酸脱水素酵素





LDL	低比重リポ蛋白
LLOQ	定量下限
■	■
LPV/RTV-IFN β	ロピナビル／リトナビル・インターフェロンベータ
■	■
MERS	中東呼吸器症候群
MHV	マウス肝炎ウイルス
mRNA	メッセンジャーRNA
MRP2	多剤耐性関連蛋白質 2
MRP4	多剤耐性関連蛋白質 4
mtDNA	ミトコンドリア DNA
■	■
■	■
NA	該当なし
NAG	N-アセチルグルコサミニダーゼ
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
n.s.	有意ではない
NTCP	ナトリウム・タウロコール酸共輸送蛋白質
OAT	有機アニオントランスポーター
PBMC	末梢血単核細胞
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PEP	曝露後予防
PFU	プラーク形成単位
P-gp	P糖蛋白質
PHH	初代培養ヒト肝細胞
PK	薬物動態
PND	生後日齢
pol	ポリメラーゼ
PT	プロトロンビン時間
PTM	対応するプラセボ
PXR	プレグナン X 受容体
Q1	第 1 四分位点
Q3	第 3 四分位点
RNA	リボ核酸
RPTEC	腎近位尿細管細胞
RSI	安全性参照情報





RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SAE	重篤な有害事象
SARS	重症急性呼吸器症候群
SBECD	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
SD	標準偏差
$t_{1/2}$	薬剤の推定終末相消失半減期 (2 の自然対数を終末相消失速度定数 $[\lambda_z]$ で除して算出される)
TCID ₅₀	50%組織培養感染量の中央値
TT	トロンビン時間
US	米国
vRNA	ウイルス RNA
WBC	白血球
WHO	世界保健機関





1. 序文

1.1. 背景情報

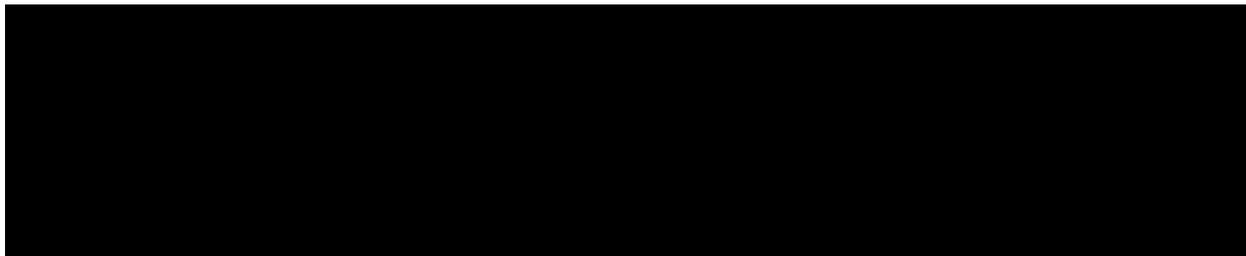
1.1.1. 















1.1.2. コロナウイルス

コロナウイルス（以下「CoV」）はエンベロープを持つ一本鎖プラス鎖 RNA ウイルスであり、その多くがヒトでよくみられ、症状は軽度である。しかし、過去 20 年間に、ヒト及び動物において生命を脅かす感染症を引き起こす危険性のある新たな病原性 CoV が特定されており、具体的には、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（以下「SARS-CoV」；{Corman 2015, Hui 2016}）、中東呼吸器症候群コロナウイルス（以下「MERS-CoV」；{Assiri 2013, Choi 2016, Who Mers-Cov Research Group 2013}）及び新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）の原因ウイルスである SARS-CoV-2（{Zhu 2020}）がこれに該当する。コロナウイルスは変異率及び組換え率が高いことが知られており、これによりウイルスは種の壁を越え、新たな宿主に適応することが可能となる{Lau 2015}。コウモリは多くの種類の CoV の保有宿主であり、新しく出現した CoV を新たな種に拡大させたと考えられている。動物への異種間感染とそれに続く動物由来の人獣共通感染を経て、ヒトでの感染症が生じてきた{de Wit 2016}。ヒト宿主で感染が成立すると、これらの感染症は主に院内感染により拡大する{Al-Abdallat 2014}。

2019 年 12 月に中国武漢で最初に確認された呼吸器疾患の大流行（COVID-19）の原因として、SARS-CoV-2 が特定された。ヒトがこのウイルスに感染すると呼吸器疾患を生じ、ヒトからヒトへと感染が広がる可能性がある{Center for Disease Control (CDC) 2020, Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2020}。感染の主な徴候は、発熱、咳嗽、息切れ、呼吸困難、その他の呼吸器症状などである。重症例では、SARS-CoV-2 により肺炎、重症急性呼吸器症候群、腎不全及び死亡に至る場合がある{World Health Organization (WHO) 2020a}。2020 年 1 月 30 日、WHO の国際保健規則緊急委員会は COVID-19 の大流行を「国際的に懸念される公衆衛生の緊急事態」であると宣言した{World Health Organization (WHO) 2020c}。WHO の宣言に続き、米国の保健社会福祉省は 2020 年 1 月 31 日に公衆衛生の緊急事態を宣言した{U. S. Department of Health & Human Services (DHHS) 2020}。

現時点で、COVID-19 の適応で承認されている有効な治療薬はない。良好なベネフィット／リスクプロファイルを有する有効な抗ウイルス薬が利用可能になれば、COVID-19 患者の治療に対する重大なアンメットメディカルニーズに対処できると考えられる。

1.2. remdesivir (GS-5734™) 開発の根拠

remdesivir (GS-5734™) は、細胞内でアデノシン三リン酸類似体に代謝されるヌクレオシド類似体の単一ジアステレオマー型モノホスホリアミダートプロドラッグであり、ウイルスの RNA ポリメラーゼを阻害し、、CoV (SARS-CoV、MERS-CoV など) 及び  などに對して広域スペクトル活性を示す。

第 I 相試験で健康被験者又は  患者を対象に remdesivir が投与された 500 名を超える被験者を評価した結果、臨床における remdesivir の安全性プロファイルは概ね良好であると考えられる。

非臨床試験における remdesivir の忍容性及び安全性プロファイルは許容可能であり、in vivo においてアカゲザルの  及びカニクイザルの  に対して有効性を示すとともに、in vivo においてマウスの SARS-CoV 及び MERS-CoV 感染、並びにアカゲザルの MERS-CoV 感染に対して予防及び治療効果を示した。現時点で、、 及び CoV 感染の動物モデルで認められた remdesivir の有効性が、症候性の感染症患者における臨床的有効性としてどの程度再現されるかは不明である。





非ヒト霊長類及びその他の適切な動物種における remdesivir の薬物動態（以下「PK」）プロファイルから、末梢血単核細胞（以下「PBMC」）中に薬理活性を有するヌクレオシド三リン酸代謝物が高濃度で持続的に存在することが示され、これにより 30 分間の点滴静注として 1 日 1 回静脈内投与が裏付けられている。

本治験薬概要書（以下「IB」）では、非臨床試験で得られた追加データに加え、remdesivir の安全性及び忍容性を評価し、本薬の臨床 PK の特徴を明らかにした限定的な臨床データを示す。

、及び CoV 感染に対する治療を目的とした remdesivir の開発を支持する remdesivir の非臨床プロファイルの重要な点を以下の項に示す。

1.2.1.

Redacted text

1.2.2. コロナウイルス

- remdesivir は、複数の適切なヒト細胞種において、ヒト病原性 CoV の MERS-CoV 及び SARS-CoV に対して強力な *in vitro* 活性を示す。初期の *in vitro* 試験により、Vero 細胞内 SARS-CoV-2 に対して remdesivir が強力な抗ウイルス活性を有することが示された ($EC_{50} = 0.137 \mu\text{M}$)。

- 病原性 SARS-CoV 発現マウスモデルにおいて、remdesivir の予防的及び治療的有効性が示されている。SARS-CoV 接種の1日前又は1日後から remdesivir 25 mg/kg を1日2回皮下投与したところ、肺ウイルス量が顕著に減少し、感染症の臨床徴候及び肺機能が改善した {Sheahan 2017}。
- 病原性 MERS-CoV 発現マウスモデルでは、remdesivir 25 mg/kg を予防的及び治療的に1日2回皮下投与することにより、肺機能が改善し、肺ウイルス量及び重度の肺病変が減少した。これに対して、ロピナビル/リトナビル+インターフェロンベータ（以下「LPV/RTV-IFN β 」）の予防的投与ではウイルス量がわずかに減少したものの、他の疾患パラメータに対する影響はないことが示された。LPV/RTV-IFN β の治療的な投与により、肺機能は改善したが、ウイルス複製や重度の肺病変は減少しなかった {Sheahan 2020}。
- インド由来の MERS-CoV 感染アカゲザルでも、remdesivir の予防的及び治療的有効性が示されている。MERS-CoV 接種1日前から remdesivir 10 mg/kg 又は 5 mg/kg の1日1回7日間静脈内ボラス投与を開始したところ、溶媒投与動物と比較して、臨床スコア、呼吸器疾患の臨床徴候及びウイルス RNA 量が顕著に減少した。また、ウイルス接種12時間後に remdesivir 5 mg/kg 1日1回静脈内ボラス投与を治療的に開始した場合にも、臨床徴候が減少し、肺ウイルス複製が減少し、肺病変の減少及び重症度の低下が認められた {De Wit 2020}。

1.2.3. [REDACTED]

[REDACTED]



2. 物理的・化学的及び薬剤学的性質並びに製剤組成

2.1. 化学

remdesivir はヌクレオシド類似体 GS-441524 の単一ジアステレオマー型モノホスホルアミダートプロドラッグである。remdesivir に関する初期試験はジアステレオマー混合物の GS-466547 (remdesivir とそのリンを中心としたジアステレオマーの約 ■ : ■ 混合物) を用いて実施された。抗ウイルス活性、並びに *in vitro* 及び *in vivo* の薬物動態プロファイルに基づき、単一のジアステレオマー (remdesivir) を以後の開発に向けて選択した。実施した試験での異性体 remdesivir の挙動は混合物 GS-466547 と類似しており、remdesivir と GS-466547 で得られた結果は相互に関連すると考えられるため、本文書には両者の結果を示す。本文書中で述べる remdesivir、ジアステレオマー混合物及び関連代謝物の現在の用語法を表 1 に示した。

表 1. 本文中で述べる remdesivir 及びそのジアステレオマー、代謝物の説明

Name or Gilead No.	Description	Conversion Factor
Remdesivir	Nucleotide prodrug	1 µM = ■ g/mL
GS-466547	Diastereomeric mixture at phosphorus containing remdesivir	1 µM = ■ g/mL
GS-704277	Metabolite	1 µM = ■ g/mL
GS-441524	Nucleoside analog	1 µM = ■ g/mL
GS-443902	Pharmacologically active nucleoside triphosphate	1 µM = ■ g/mL

remdesivir の正式な呼称、並びに化学的及び物理的特性を以下にまとめた。

国際一般名	remdesivir
ギリアド製品コード:	GS-5734
性状:	液剤: 無色～黄色の溶液 凍結乾燥製剤: 白色～灰白色～黄色の凍結乾燥固体
溶解性:	pH 2 の水 (希塩酸により pH 調整) で 0.35 mg/mL、pH 7 の水で 0.03 mg/mL
分子式:	C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₈ P
分子量:	602.6

2.2. 製剤組成

2.2.1. 液剤、remdesivir (GS-5734) 注射用

remdesivir の液剤は、無菌で保存剤を含まない澄明、無色～黄色の水系濃縮液であり、remdesivir 5 mg/mL を含有する。輸液中に希釈してから静脈内に投与する。透明ガラス製の単回使用バイアル



中の無菌製剤として供給され、1 バイアル中に 20 mL (remdesivir 100 mg) を吸引できるだけの十分な量が充填されている。remdesivir の液剤は有効成分のほかに、添加剤として注射用水、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 (以下「SBECD」)、塩酸及び/又は水酸化ナトリウムを含む。塩酸及び/又は水酸化ナトリウムを用いて最終 pH を 3.0~4.0 に調整する。

2.2.2. 凍結乾燥製剤、remdesivir (GS-5734) 注射用

remdesivir の凍結乾燥製剤は、保存剤を含まない白色~灰白色~黄色の凍結乾燥固体であり、注射用水で溶解し、輸液中に希釈してから静脈内に投与する。透明ガラス製の単回使用バイアル中の無菌製剤として供給される。溶解後、1 バイアルは 20 mL (remdesivir 100 mg) を吸引できるだけの十分な量の remdesivir 5 mg/mL 濃縮液を含有する。remdesivir の凍結乾燥製剤は有効成分のほかに、添加剤として^{注)}、SBECD、塩酸及び/又は水酸化ナトリウムを含む。塩酸及び/又は水酸化ナトリウムを用いて最終 pH を 3.0~4.0 に調整する。

供給するプラセボ凍結乾燥製剤は実薬凍結乾燥製剤と同一の外観であり、同一の添加剤を含む。

2.2.3. 医薬品賦形剤：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

スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムは既承認の添加剤であり、静注用製剤 3 種類 (ブイフェンド [ポリコナゾール]、カiproリス [カルフィルゾミブ] 及び Nexterone [アミオダロン]) 及び筋注用製剤 2 種類 [Geodon (ジプラシドンメシル酸塩) 及びエビリファイ (アリピプラゾール)] を含む複数の非経口製剤で使用されている {Hanumegowda 2014}。腎の空胞化及び肥大はいずれも、非臨床試験動物種の SBECD 投与に伴う変化として過去に報告されている {Luke 2010, Stella 2008}。欧州医薬品庁 (EMA) は添加剤としてのシクロデキストリン類の安全性を要約したレビューを公表しており {Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2014}、SBECD は約 250 mg/kg/day (体重 60 kg のヒトに換算して約 15 g/day) の 6 ヶ月間投与の範囲において 2 歳を超えるヒトにおいて安全とされている。ただし、欧州において SBECD は、新生児、2 歳未満の乳児及び腎機能障害患者には適応とされていない。また、SBECD は欧州薬局方に記載され {European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) 2015}、米国食品医薬品局 (FDA) の Inactive Pharmaceutical Ingredients リストに記載されており {U. S. Food and Drug Administration 2015}、一般的に安全とされている。SBECD は腎排泄され、腎機能が低下している患者では蓄積するため、中等度から重度の腎機能障害を有する患者では治療上のベネフィットがリスクを上回らない限り、SBECD を用いた製剤の投与は推奨されない {Roerig (Division of Pfizer) Inc 2015}。

2.3. 包装、貯法及び取扱い

薬剤の取扱い、調製及び廃棄の際には、薬剤の接触を最小限にするための方策を必ず考慮すること。未使用の治験薬は、地域の要件に従って廃棄すること。

2.3.1. 液剤、remdesivir (GS-5734) 注射用

remdesivir (^{注)}) 液剤は透明ガラス製の単回使用バイアルに充填され、ゴム栓及びポリプロピレン製フリップオフキャップ付きアルミシールにより閉栓する。各単回使用バイアルは、1 バイアル中に remdesivir 5 mg/mL 濃縮液 20 mL (remdesivir 100 mg) を吸引できるだけの十分な量の液剤を含有する。



remdesivir 液剤 (注) () のバイアルは添付文書に記載された保存条件に従って保存すること。使用前にバイアルを室温に戻す。密封されたバイアルは希釈前に室温で 12 時間まで保存できる。輸液中に希釈した後の製剤は、投与まで室温で最長 4 時間、又は冷蔵温度 (2°C^{*}~8°C^{*}) で最長 24 時間保存することができる。

2.3.2. 凍結乾燥製剤、remdesivir (GS-5734) 注射用

remdesivir (及びプラセボ) 凍結乾燥製剤は透明ガラス製の単回使用バイアルに充填され、ゴム栓及びポリプロピレン製フリップオフキャップ付きアルミシールにより閉栓する。注射用水で溶解した後、remdesivir の各単回使用バイアルは、1 バイアル中に remdesivir 5 mg/mL 濃縮液 20 mL (remdesivir 100 mg) を吸引できるだけの十分な量の液剤を含有する。

remdesivir 凍結乾燥製剤 (及びプラセボ) のバイアルは 30°C^{*}以下で保存すること。凍結乾燥製剤は使用前に溶解し、輸液中に希釈する必要がある。溶解後、投与までの合計保存時間 (輸液による希釈の前後のすべての時間を含む) は室温で 4 時間、冷蔵温度 (2°C~8°C) で 24 時間までとする。

2.4. 安定性

ギリアド社では、製剤に対する有効期間が設定されるまで、また、有効期間の再評価の場合は再設定されるまで、全ての試験製剤 (治験薬) の安定性をモニタリングしている。安定性試験は、ラベルに表示される貯蔵条件に従い実施し、適宜、加速条件下でも実施される。安定性の測定時期は、1 年目は ごとに、2 年目は ごとに、以降は臨床試験の実施中は少なくとも ごとに実施する。加速条件下で行う安定性試験により、ラベルに表示される貯蔵条件下で生じる可能性のある安定性の変動を事前に把握することが可能となる。

加速試験とあわせて、測定時期を規定した長期安定性モニタリングを組み合わせることにより、臨床試験で用いられる全ての製剤ロットに対し期待される同一性、含量及び品質が保証される。

※新薬承認情報提供時に修正
注) 誤記のため、新薬承認情報提供時に削除





3. 非臨床試験成績

remdesivir の非臨床試験で得られた重要な結果の概要を以下の項に示す。適用可能な場合、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下「GLP」）に従って試験を実施した。試験の詳細を付録 8.2 に示す。本治験薬概要書に記載する GLP 試験は、経済協力開発機構（OECD）のデータ相互受入れ（MAD）制度を導入した国で実施された、又はそれらの国により査察された。

3.1. 非臨床薬理試験

3.1.1. 作用機序

remdesivir は一リン酸化ヌクレオシド類似体 GS-441524 を細胞内に効率的に送達するように設計されている。細胞内で GS-441524 一リン酸は、薬理活性体であるヌクレオシド三リン酸体 GS-443902 に速やかに変換される。複数の細胞種において、remdesivir 及び／又はジアステレオマー混合物 GS-466547 からヌクレオシド三リン酸体 GS-443902 への効率的な代謝が立証されている（AD-399-2004 試験及び AD-399-2006 試験）。

生化学的試験により、ヌクレオシド三リン酸体 GS-443902 はアデノシン三リン酸（ATP）の類似体として作用し、天然 ATP 基質と競合して [REDACTED] の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することが立証されている。主要な阻害機序は、[REDACTED] の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるヌクレオシド三リン酸体 GS-443902 の新生 RNA 鎖への取込みであり、これによってウイルス複製過程で遅延性の RNA 鎖伸長停止が誘発される { [REDACTED] 20 [REDACTED] }。遅延性の伸長停止は、MERS-CoV（予備的データ）、[REDACTED] { [REDACTED] 20 [REDACTED] } 及び [REDACTED] { [REDACTED] 20 [REDACTED] } のポリメラーゼに対する remdesivir による阻害の作用機序であることも示されている。

3.1.2. [REDACTED]

3.1.2.1. [REDACTED]

3.1.2.1.1. [REDACTED]





表 2.

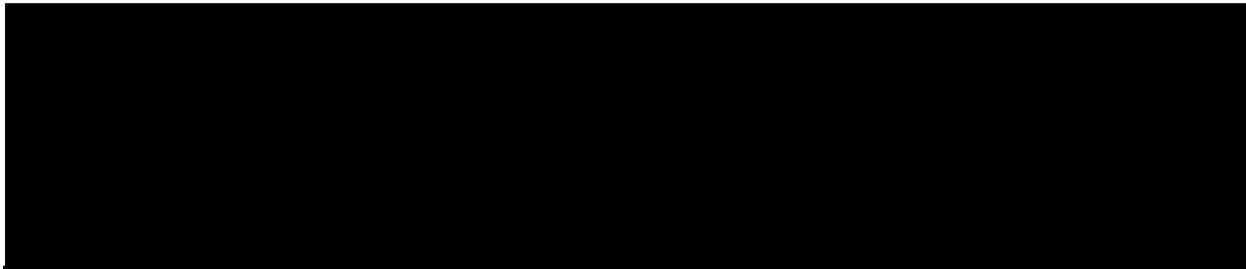




表 3.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

表 4.

[Redacted text]

[Redacted text]

3.1.2.1.2.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



3.1.2.2.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.1.2.2.1.



3.1.2.2.1.1.



[Redacted text block]





表 5.



3.1.2.2.1.2.





図 1.

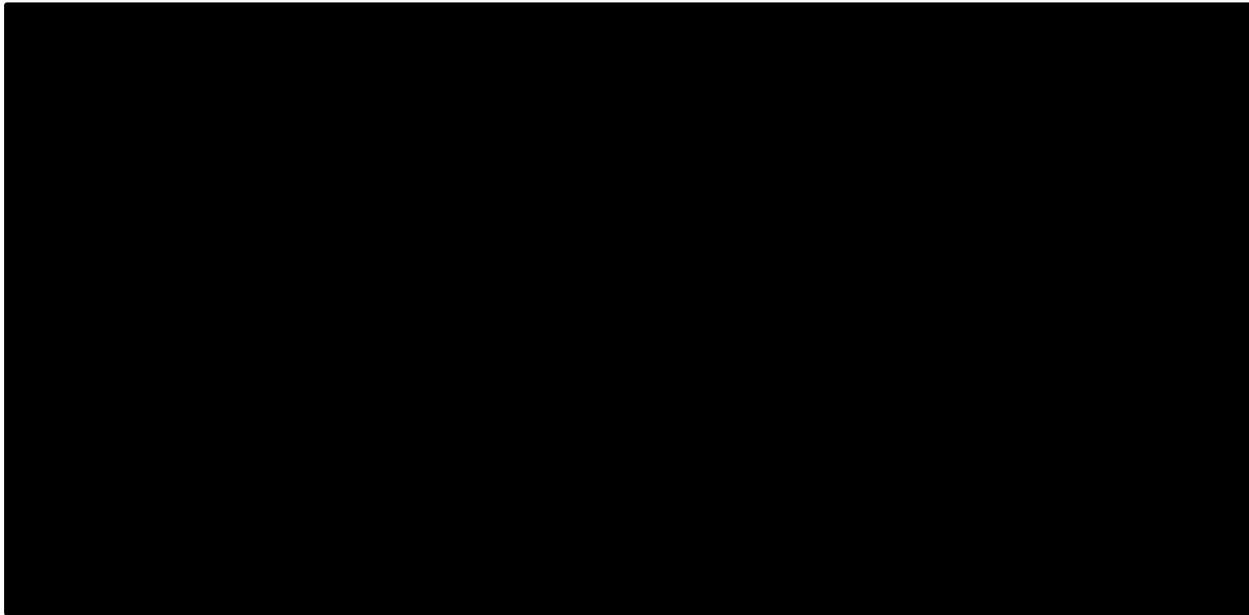
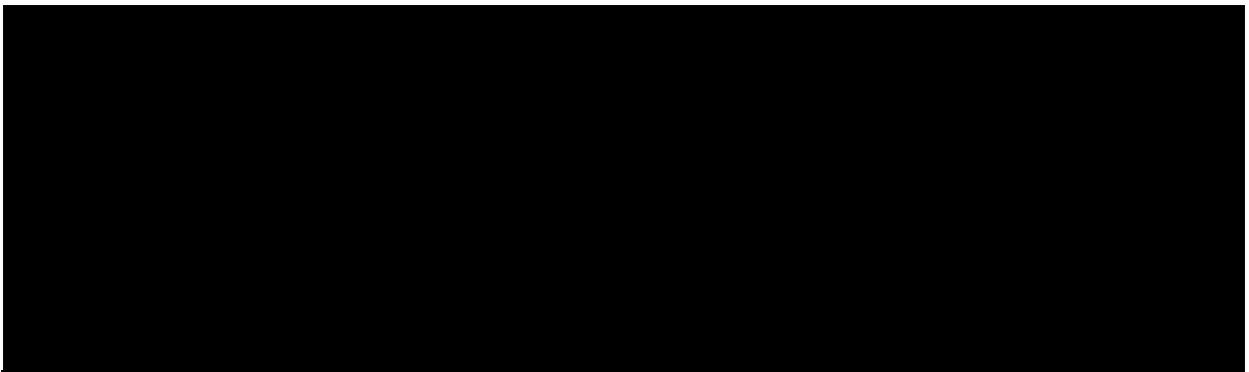


表 6.



3.1.2.2.1.3.

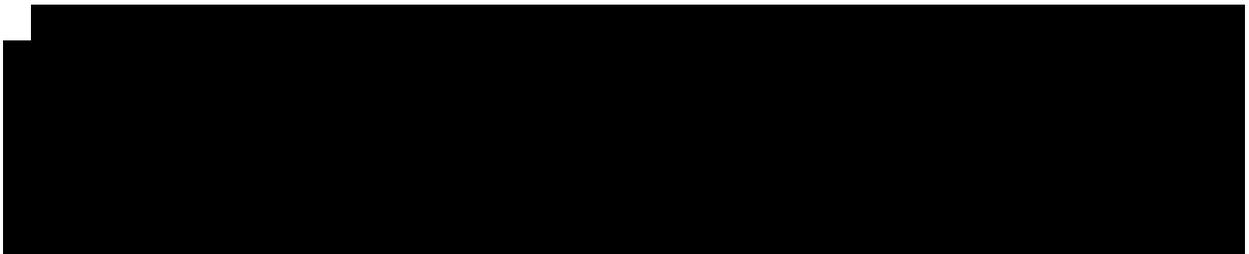




図 2.

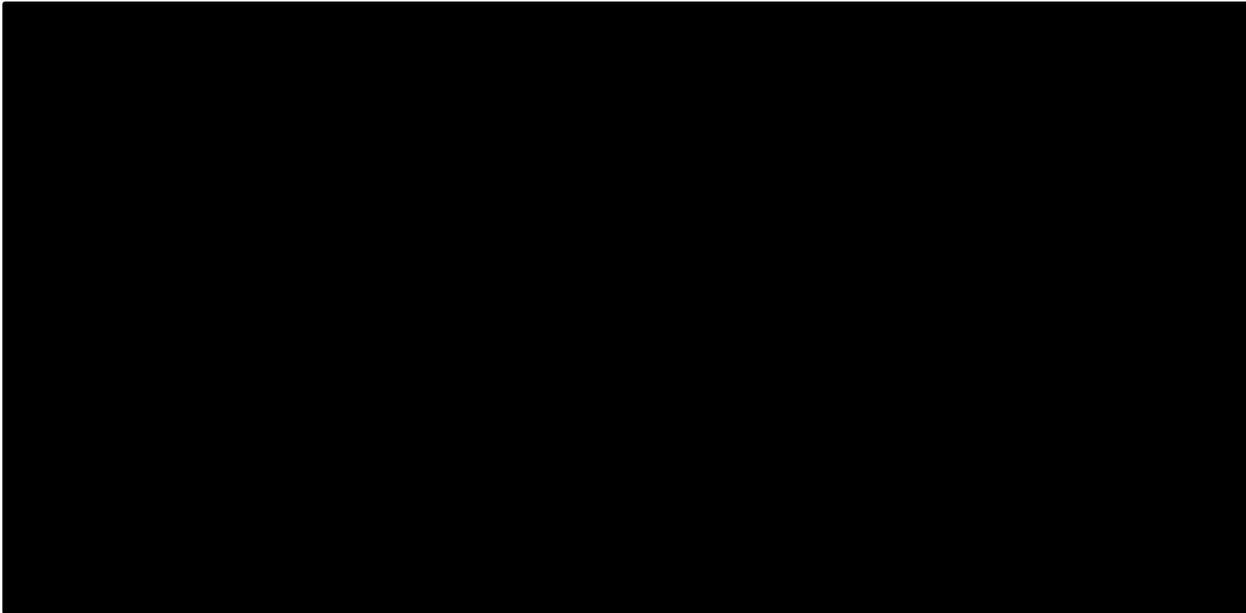
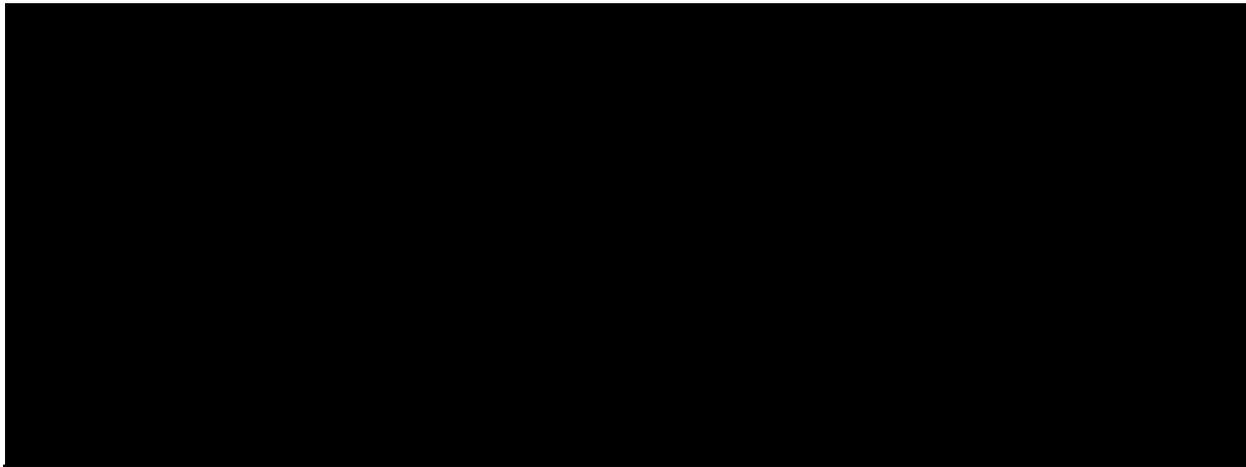




表 7.



3.1.2.2.1.4.



3.1.2.2.1.5.

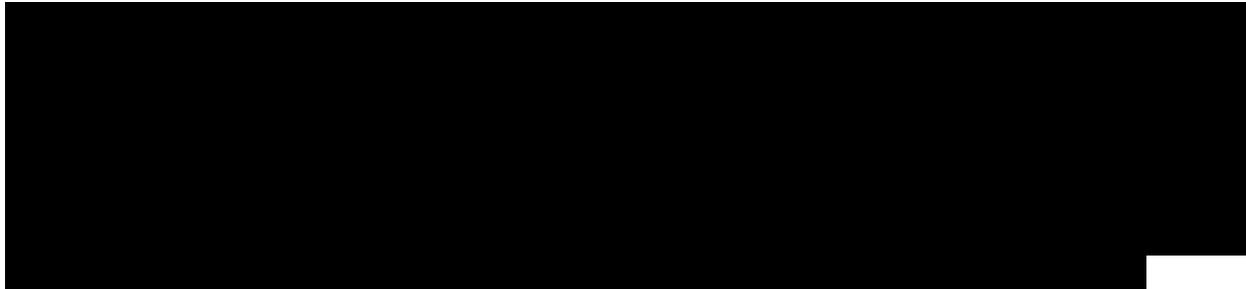


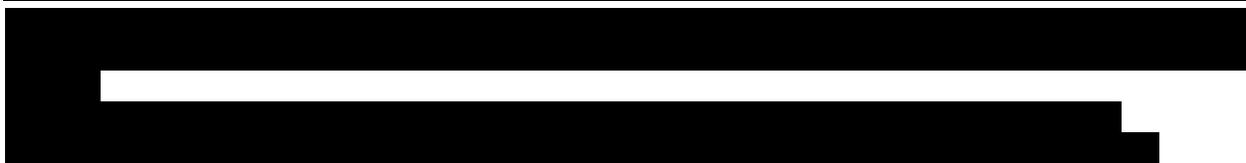


表 8.





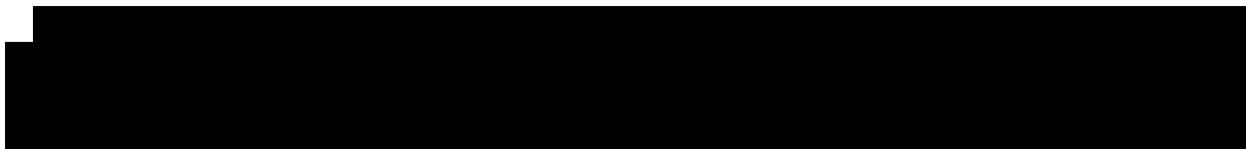
表 9.



3.1.2.2.2.



3.1.2.2.2.1.





[Redacted text block]

3.1.2.2.2. [Redacted]

[Redacted text block]

図 3. [Redacted]

[Redacted text block]

表 10. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.1.2.2.2.3. 



図 4. 

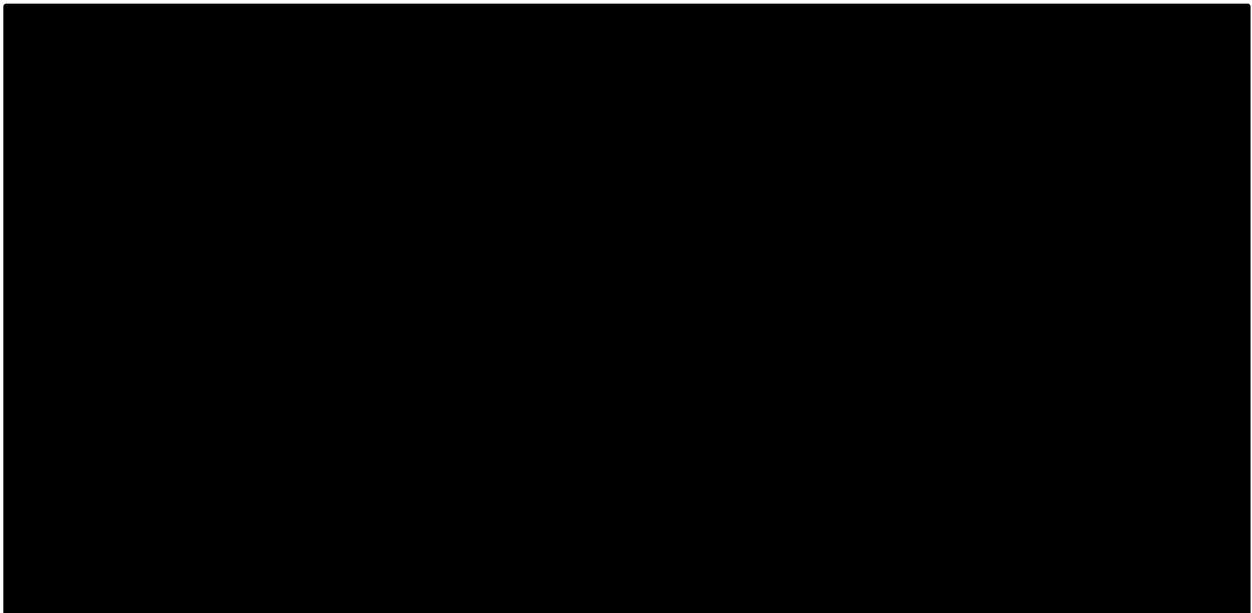
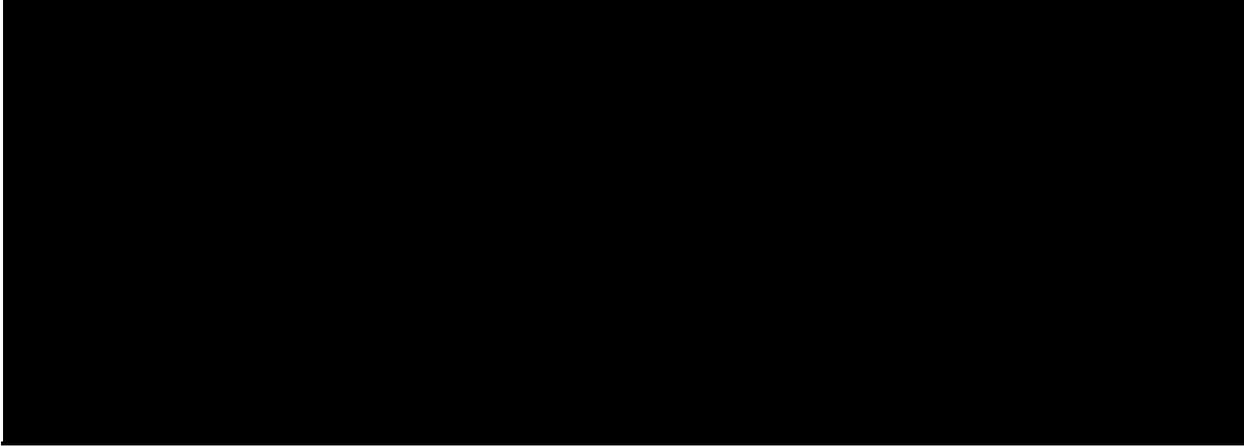




表 11.



3.1.2.2.2.4. [Redacted]



3.1.2.2.2.5. [Redacted]





表 12.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

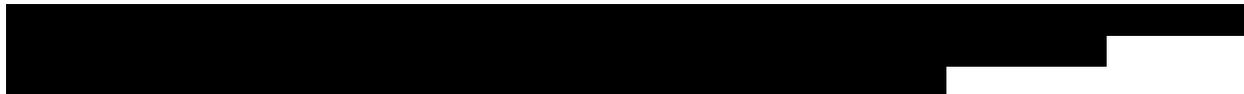
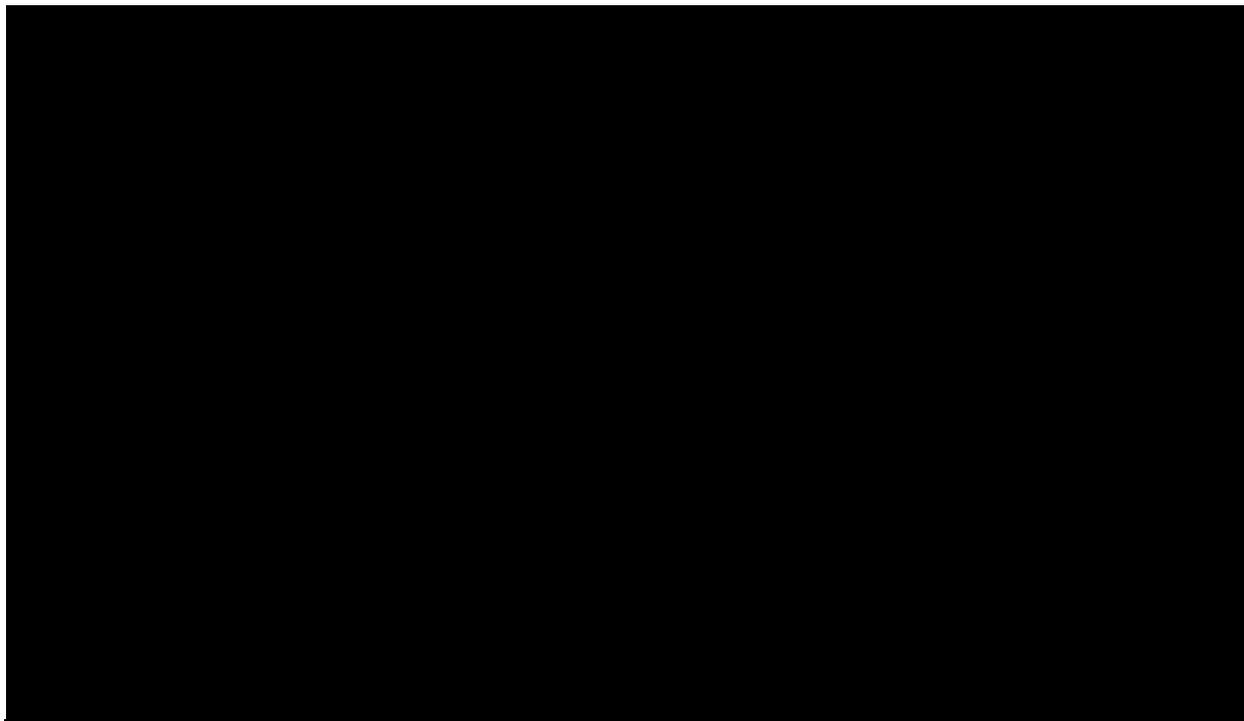
[Redacted text]

[Redacted text]





表 13.



3.1.2.2.3.



3.1.2.2.3.1.

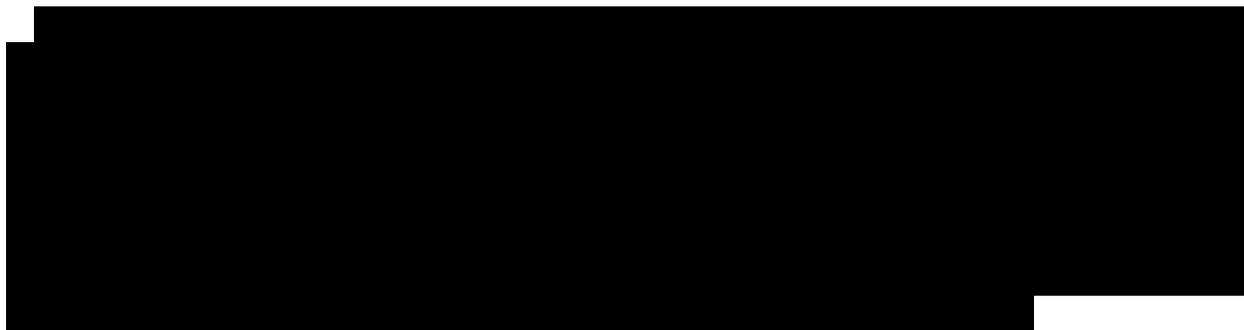




表 14.



3.1.2.2.3.2.

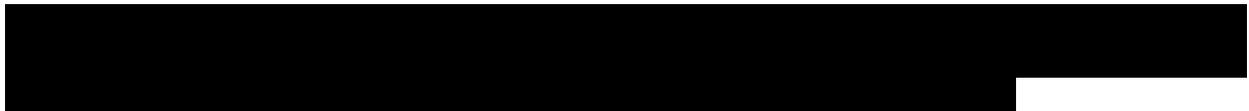
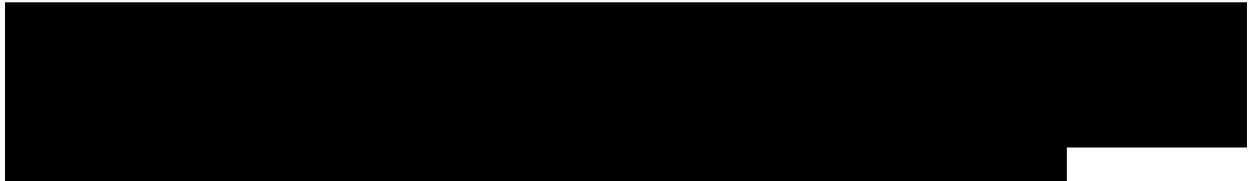




図 5.

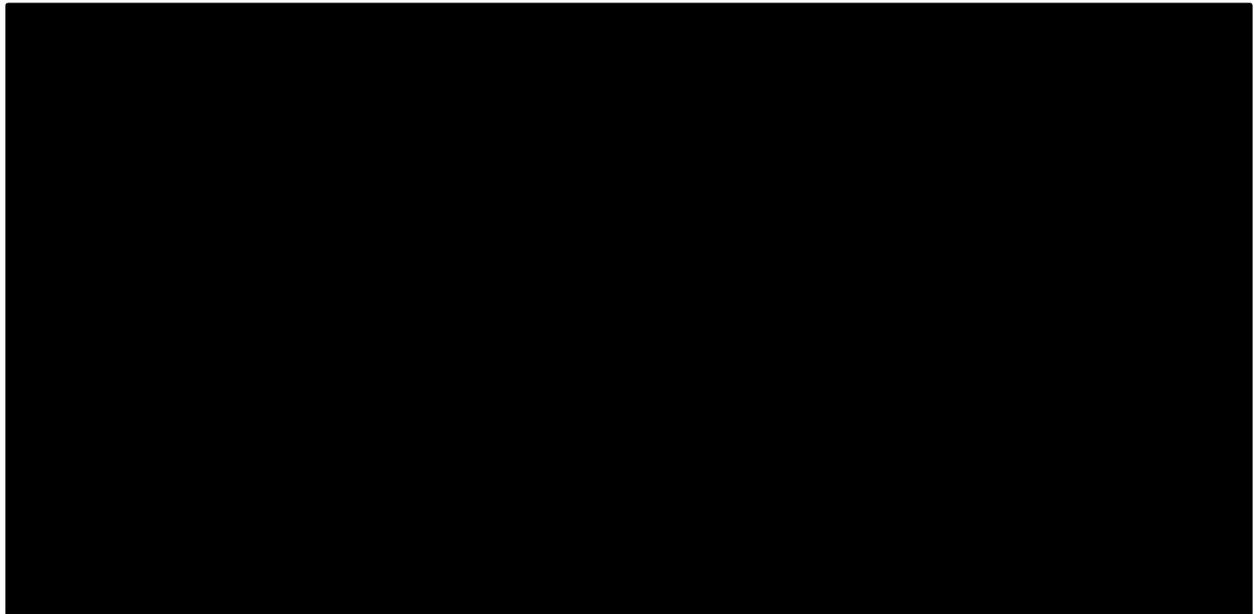
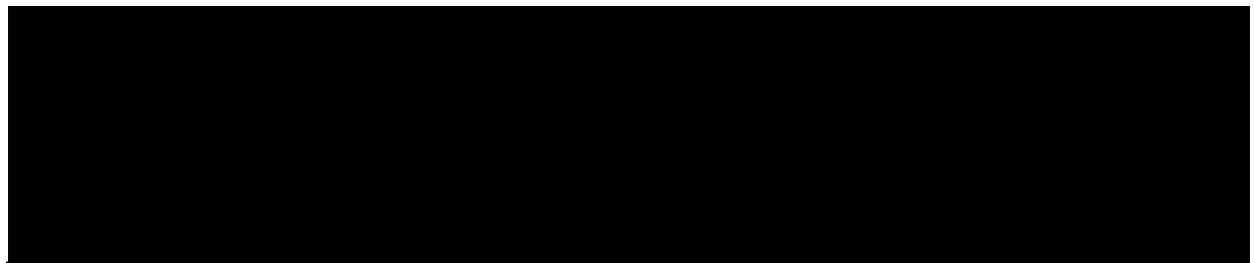


表 15.



3.1.2.2.3.3.





図 6.

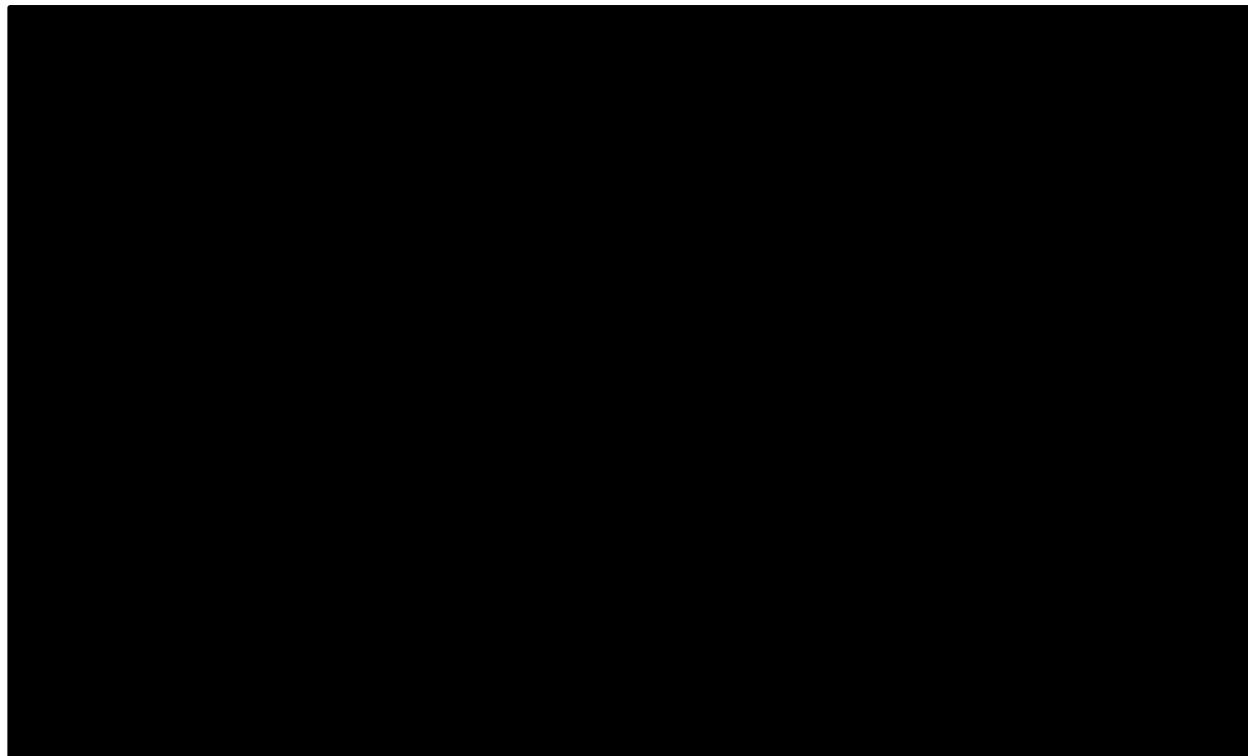
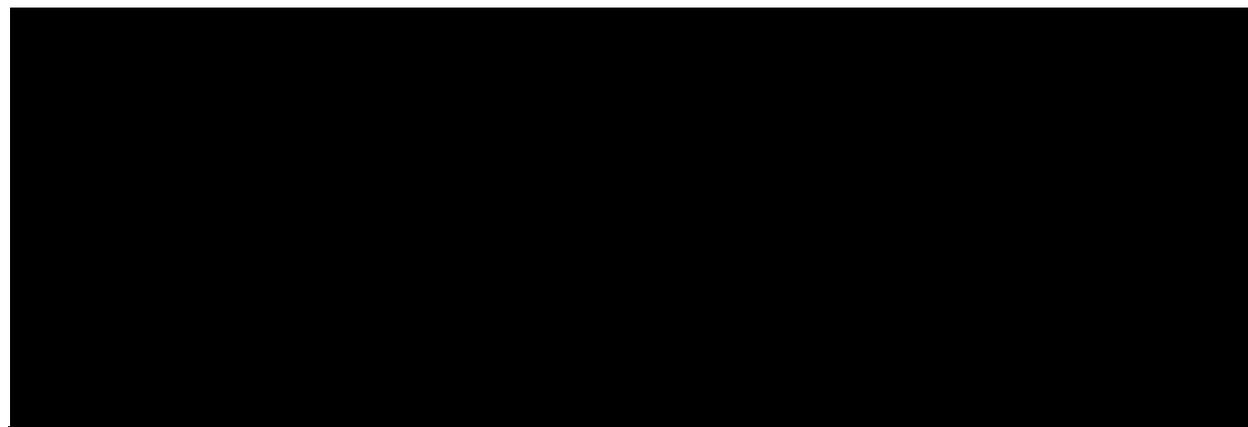


表 16.





3.1.2.2.3.4. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.1.2.2.3.5. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



表 17.





表 18.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.1.2.2.4. [Redacted text]

3.1.2.2.4.1. [Redacted text]

[Redacted text block]

表 19. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

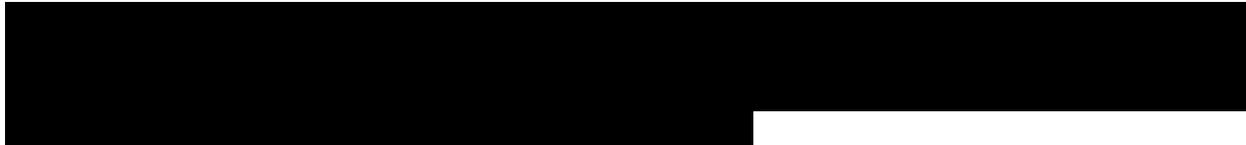




3.1.2.2.4.2. 







☒ 7. 

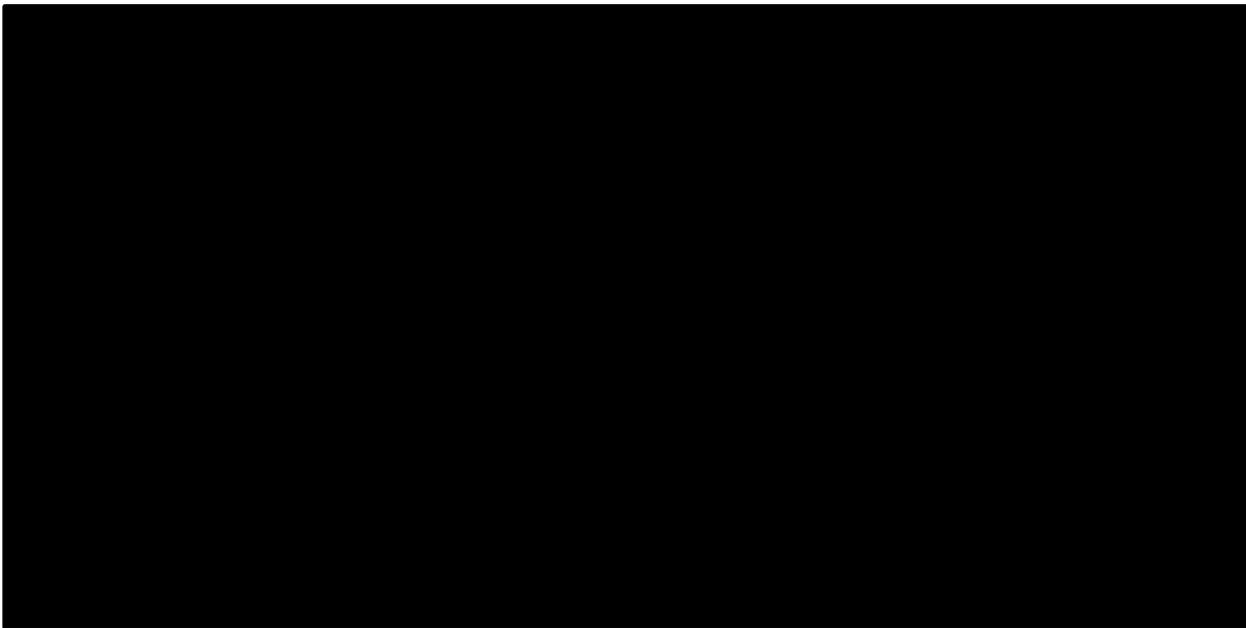






表 20.



3.1.2.2.4.3.





図 8.

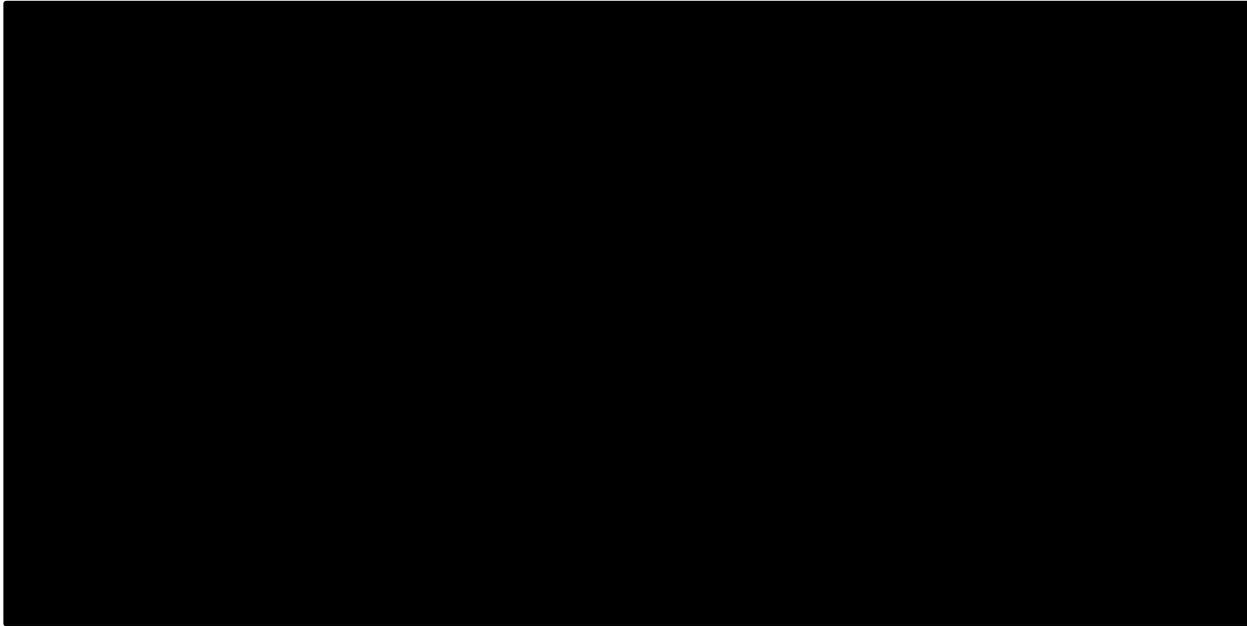
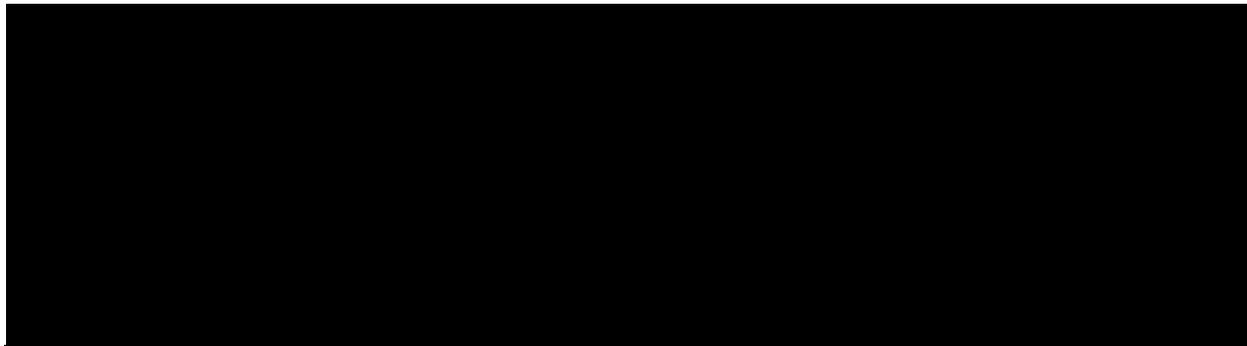


表 21.





3.1.2.2.4.4. [Redacted]

[Redacted text block]

3.1.2.2.4.5. [Redacted]

[Redacted text block]

表 22. [Redacted]

[Redacted table content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

表 23.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.1.2.2.5.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



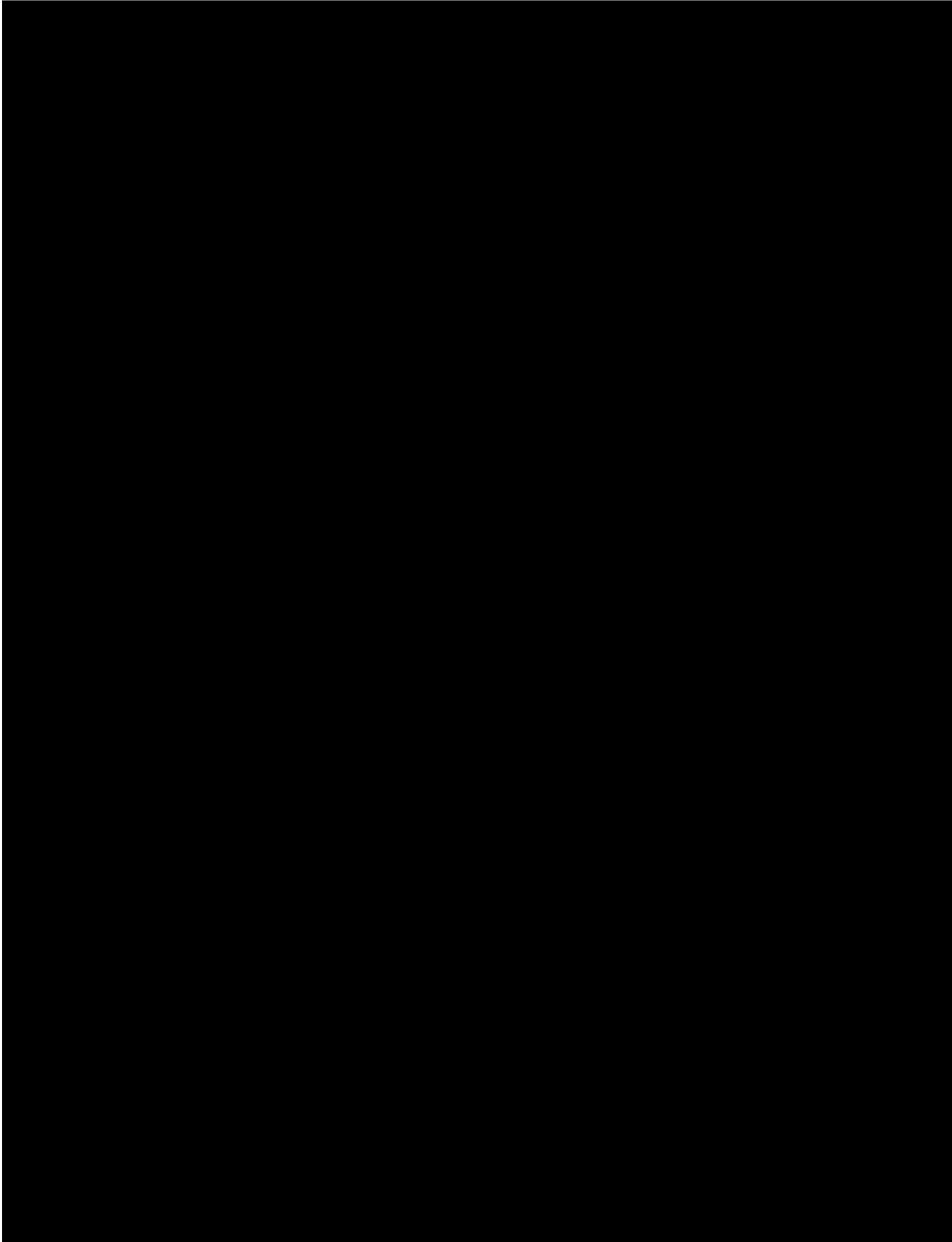


[Redacted text block]

表 24.

[Redacted text block]





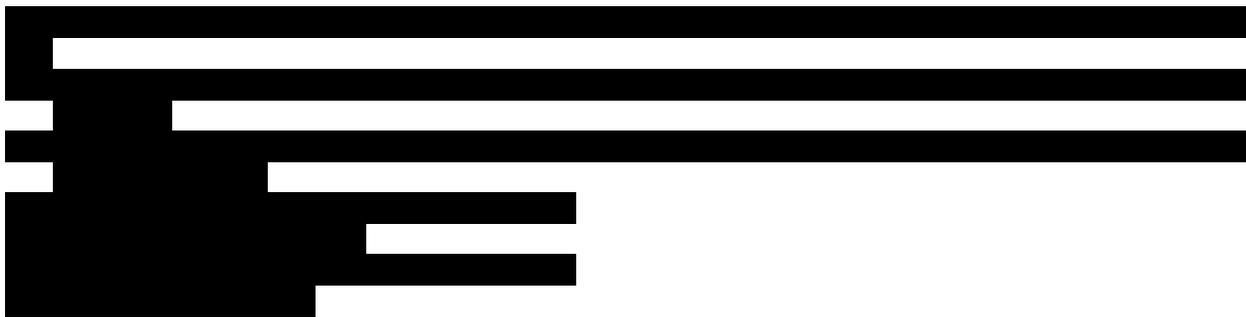




表 25.







表 26.







3.1.3. コロナウイルスに対する薬理作用

3.1.3.1. In Vitro 試験

3.1.3.1.1. コロナウイルスに対する抗ウイルス活性

ヒトに対する病原性 CoV、具体的には MERS-CoV 及び SARS-CoV に対する remdesivir 及びそのジアステレオマー混合物 GS-466547 の in vitro 活性を評価した (PC-399-2008 試験及び PC-399-2019 試験)。

remdesivir 及び GS-466547 は Vero E6 細胞における MERS-CoV の in vitro 複製を阻害し、平均 EC₅₀ はそれぞれ 0.52 及び 0.42 μM であった (表 27)。試験した最高濃度 10 μM で細胞傷害性は認められず、ウイルス複製の選択的阻害が示された。

表 27. remdesivir 及びジアステレオマー混合物 GS-466547 の Vero E6 細胞における MERS-CoV に対する In Vitro 活性

Compound	EC ₅₀ (μM)		CC ₅₀ (μM)	Selectivity Index (CC ₅₀ /EC ₅₀)
	Mean	SD		
Remdesivir	0.52	0.09	> 10	> 19
GS-466547	0.42	0.06	> 10	> 24

CC₅₀ = 50%細胞増殖阻害濃度、EC₅₀ = 50%有効濃度

蛍光レポーター蛋白質を発現する組み換えウイルスを用い、連続継代性ヒト肺上皮細胞株 2B4 (Calu-3、MERS-CoV のみ) 及び初代培養ヒト気道上皮 (HAE) 細胞 (MERS-CoV、SARS-CoV) における MERS-CoV 及び SARS-CoV に対する remdesivir の活性を評価した。

remdesivir は Calu-3 細胞における MERS-CoV の複製を阻害し、平均 50%阻害濃度 (IC₅₀) は 0.025 μM であった (表 28) {Sheahan 2017}。HAE 細胞においては、MERS-CoV 及び SARS-CoV のいずれも remdesivir によって複製が阻害され、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.074 及び 0.069 μM であった。HAE 細胞及び Calu-3 細胞ともに、remdesivir の試験した最高濃度 10 μM で細胞細胞傷害性は認められず、remdesivir が好ましい in vitro 選択指数を有することが立証された (表 28) {Sheahan 2017}。

表 28. remdesivir の Calu-3 細胞及び HAE 細胞における MERS-CoV 及び SARS-CoV に対する In Vitro 活性

Pathogen		Mean IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	Selectivity Index (CC ₅₀ /IC ₅₀)
MERS-CoV	Calu-3	0.025	> 10	> 400
	HAE	0.074	> 10	> 100
SARS-CoV	HAE	0.069	> 10	> 100

CC₅₀ = 50%細胞増殖阻害濃度、IC₅₀ = 50%阻害濃度

remdesivir は地域流行性ヒト CoV の OC43 及び 229E、動物 CoV のマウス肝炎ウイルス (MHV)、並びに遺伝的に多様なブタのデルタコロナウイルスに対して強力な抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ はマイクロモル未満の水準で様々な細胞において 0.02~0.15 μM であった {Agostini 2018, Brown 2019}。



においてギリアド・サイエンシズ社との共同で実施された初期の *in vitro* 試験の結果により、Vero 細胞内 SARS-CoV-2 に対して remdesivir が強力な抗ウイルス活性を有することが示された ($EC_{50} = 0.137 \mu\text{M}$ 、予備的データ)。武漢ウイルス研究所が実施した別の試験でも、remdesivir は Vero 細胞内 SARS-CoV-2 に対して *in vitro* で活性を示した ($EC_{50} = 0.77 \mu\text{M}$) {Wang 2020}。

3.1.3.1.2. ウイルス耐性

remdesivir のヌクレオシド類似体 GS-441524 の存在下で MHV の細胞培養継代を実施し、remdesivir に対する CoV の *in vitro* 耐性発現を評価した。23 回継代後、nsp12 ポリメラーゼ内の全 CoV で保存されている残基で F476L 及び V553L の 2 つの突然変異が発現した。野生型ウイルスと比較したとき、F476L 変異を保有する組み換え MHV の remdesivir 感受性は 2.4 分の 1 に低下し、V553L 変異を保有する MHV の remdesivir 感受性は 5 分の 1 に低下した。一方、二重変異株では、*in vitro* の remdesivir に対する感受性が 5.6 分の 1 に低下した。この変異株は remdesivir 非存在下での同時感染実験において野生型ウイルスと競合することができず、2 つの変異に伴うウイルスの fitness cost が立証された。MHV の耐性変異を SARS-CoV に導入したところ、同様の *in vitro* 感受性の変化が生じ、マウスモデルにおける病原性が抑制された {Agostini 2018}。

3.1.3.2. In Vivo 試験

3.1.3.2.1. マウスにおける SARS-CoV に対する remdesivir の有効性

マウスでは分泌型カルボキシエステラーゼ 1c (Ces1c) が発現されているため、remdesivir の血漿中安定性はヒトより低い ($t_{1/2}$ は 5 分未満) {Li 2005}。この問題を解消するため、remdesivir の血漿中安定性が向上する Ces1c 遺伝子欠失 (Ces1c^{-/-}) C57BL/6 マウスを用い、マウスの SARS-CoV 感染モデルにおける remdesivir の予防的及び治療的有効性を評価した (PC-399-2033 試験) {Sheahan 2017}。マウスに SARS-CoV 10^4 pfu/50 μL (予防的投与) 又は 10^3 pfu/50 μL (治療的投与) を鼻腔内接種し、感染後 Day 4 に肺組織内ウイルス量、疾患に関連する一般状態の変化、肺機能検査値及び肺の病理組織学的検査に対する remdesivir 皮下投与の影響を評価した (表 29)。

表 29. PC-399-2033 : マウスの SARS-CoV に対する remdesivir 皮下投与の有効性試験のデザイン

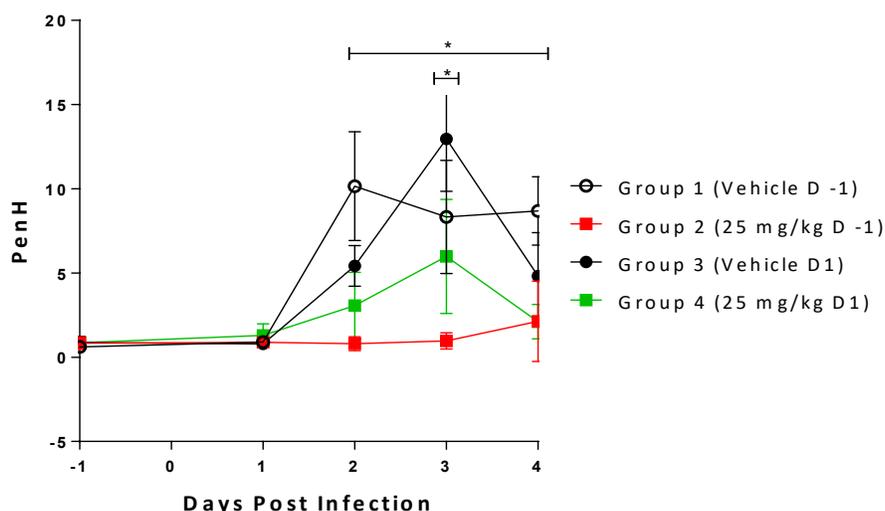
Group, No. of Animals (N)	Treatment (Subcutaneous, Twice Daily)
Group 1, N = 5	Vehicle, Days -1 to 4
Group 2, N = 10	Remdesivir 25 mg/kg, Days -1 to 4
Group 3, N = 4	Vehicle, Days 1 to 4
Group 4, N = 11	Remdesivir 25 mg/kg, Days 1 to 4

感染マウスの全身プレチスモグラフィーを実施し、気管支収縮又は気道閉塞の代替指標として Penh スコアを判定した。remdesivir の予防的投与として、ウイルス接種の 1 日前から 25 mg/kg 1 日 2 回皮下投与を開始したところ (群 2)、溶媒対照群 (群 1) と比較して肺機能が実質的に改善され (Penh スコアの減少) (図 9)、肺ウイルス力価が減少し (表 30)、SARS-CoV に誘発される体重減少が抑制された。同様に、同じ remdesivir 投与レジメンを感染の 1 日後から開始した治療的投与では、予防的投与より規模は小さいものの、体重減少、肺ウイルス量 (表 30) 及び肺機能 (図 9) が改善された。上記のデータからは、このマウスの SARS-CoV 感染モデルにおいて、感染 1 日後又は



それ以前に remdesivir 25 mg/kg を投与すると、肺でのウイルス複製が抑制され、疾患重症度が軽減されることが示唆された。

図 9. PC-399-2033 : SARS-CoV 感染マウスの肺機能に対する remdesivir 1 日 2 回皮下投与による予防的及び治療的投与の影響



SARS-CoV 感染マウスに remdesivir を感染 1 日前 (群 2) 又は感染 1 日後 (群 4) に投与し、肺機能を全身プレチスモグラフィにより測定した。Penh は気管支収縮又は気道閉塞の代替指標である。アスタリスクは、Sideck の多重比較検定を用いた二元配置 ANOVA により統計的に有意であることを示す。

表 30. PC-399-2033 : SARS-CoV 感染マウスの肺ウイルス量に対する remdesivir 1 日 2 回皮下投与による予防的及び治療的投与の影響

Group, No. of Animals (N)	Treatment (Subcutaneous, Twice Daily)	Day 4 Lung Viral Load (PFU/lobe)
Group 1, N = 5	Vehicle, Days -1 to 4	3.1×10^6
Group 2, N = 10	Remdesivir 25 mg/kg, Days -1 to 4	9.5×10^{4a}
Group 3, N = 4	Vehicle, Days 1 to 4	1.7×10^6
Group 4, N = 11	Remdesivir 25 mg/kg, Days 1 to 4	3.9×10^{5b}

a 群 2 と群 1 を比較する Mann-Whitney の検定に基づき $p = 0.0007$

b 群 4 と群 3 を比較する Mann-Whitney の検定に基づき $p = 0.0059$

3.1.3.2.2. マウスにおける MERS-CoV に対する remdesivir の有効性

MERS-CoV の侵入受容体であるジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP4) がヒトとマウスで異なるため、標準的な実験用マウスは MERS-CoV に感染しない。remdesivir のマウスでの試験を可能とするため、Ces1c^{-/-}マウス (3.1.3.2.1 項に記載) と改変ヒト化 DPP4 (hDPP4) 保有マウスを交配し、得られた Ces1c^{-/-} hDPP4 マウスを用いてマウスの MERS-CoV 感染モデルにおける remdesivir の予防的及び治療的有効性を評価した {Sheahan 2020}。





マウスにおける MERS-CoV 感染に対する remdesivir の予防的有効性

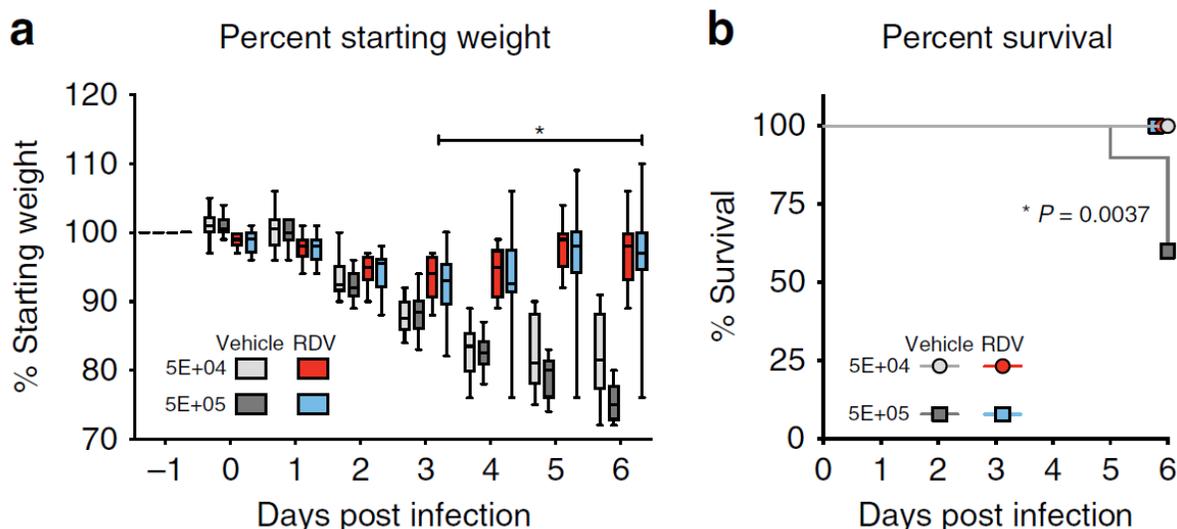
予防的投与の試験では、マウスに MERS-CoV 5×10^4 PFU 又は 5×10^5 PFU を鼻腔内感染させ、感染処置の 1 日前に remdesivir 皮下投与 (25 mg/kg、1 日 2 回) を実施した (表 31)。remdesivir の予防的投与により、MERS-CoV に誘発される体重減少が溶媒対照群と比較して顕著に抑制され、MERS-CoV の致死量 (5×10^5 PFU) を感染させたマウスの死亡が防止された (図 10)。また、remdesivir の予防的投与により、溶媒対照群と比較して感染後 Day 4 及び 6 の肺ウイルス力価も顕著に減少し (図 11)、さらに肺出血スコアが低下し、急性肺損傷の病理学的特徴が軽減した。これに対して、同じマウスモデルを用いた類似デザインの試験では、LPV/RTV-IFNb の予防的投与によってウイルス量がわずかに減少したものの、他の疾患パラメータに対する影響はないことが示された {Sheahan 2020}。

表 31. マウスの MERS-CoV に対する remdesivir 1 日 2 回皮下投与の予防的有効性試験のデザイン

Group, No. of Animals (N)	Treatment, Day of Treatment Initiation	Viral Inoculum (PFU)
Group 1, N = 14	Vehicle, Day -1	5×10^4
Group 2, N = 14	Remdesivir 25 mg/kg, Day -1	5×10^4
Group 3, N = 14	Vehicle, Day -1	5×10^5
Group 4, N = 15	Remdesivir 25 mg/kg, Day -1	5×10^5

データ元： {Sheahan 2020}

図 10. MERS-CoV 感染マウスの体重減少及び死亡率に対する予防的 remdesivir 1 日 2 回皮下投与の影響



パネル a：アスタリスクは、Tukey の多重比較検定を用いた二元配置 ANOVA により統計的に有意な差がある ($p < 0.05$) ことを示す。

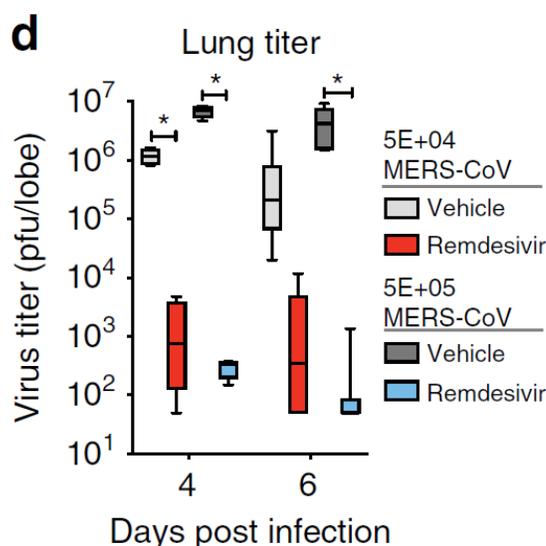
パネル b：Mantel-Cox 検定による生存時間解析 ($p < 0.05$)

データ元： {Sheahan 2020}





図 11. MERS-CoV 感染マウスの肺ウイルス量に対する予防的 remdesivir 1 日 2 回皮下投与の影響



Day 4 は 1 群 4 匹、Day 6 は生存動物

アスタリスクは、Sidek の多重比較検定を用いた二元配置 ANOVA により統計的に有意な差がある ($p < 0.05$) ことを示す。

データ元：{Sheahan 2020}

マウスにおける MERS-CoV 感染に対する remdesivir の治療的有効性

治療的投与の試験では、マウスに MERS-CoV 5×10^4 PFU を鼻腔内感染させ、感染処置の 1 日後に remdesivir 皮下投与 (25 mg/kg、1 日 2 回) を実施した。同じ試験の内部で、ロピナビル/リトナビル (LPV/RTV) 及びインターフェロン- β (IFN β) 2 用量を併用した治療的投与の影響も評価した (表 32)。

表 32. マウスの MERS-CoV に対する remdesivir 1 日 2 回皮下投与を経口ロピナビル/リトナビル+インターフェロン β 1 日 1 回投与と比較する治療的有効性試験のデザイン

Group, No. of Animals (N)	Treatment	Administration
Group 1, N = 13	Remdesivir Vehicle, Days 1 to 5	Subcutaneous, Twice Daily
Group 2, N = 14	Remdesivir 25 mg/kg, Days 1 to 5	Subcutaneous, Twice Daily
Group 3, N = 15	LPV/RTV-IFN β Vehicle, Days 1 to 5	Oral, Once Daily
Group 4, N = 16	LPV/RTV-IFN β Low ^a , Days 1 to 5	Oral, Once Daily
Group 5, N = 16	LPV/RTV-IFN β High ^b , Days 1 to 5	Oral, Once Daily

IFN β = インターフェロン β 、LPV = ロピナビル、RTV = リトナビル

a IFN β low はヒト等価用量の 1 倍、すなわち 160 万国際単位 (1.6 MIU) /kg である。×

b IFN β high はヒト等価用量の 25 倍、すなわち 40 MIU/kg である。×

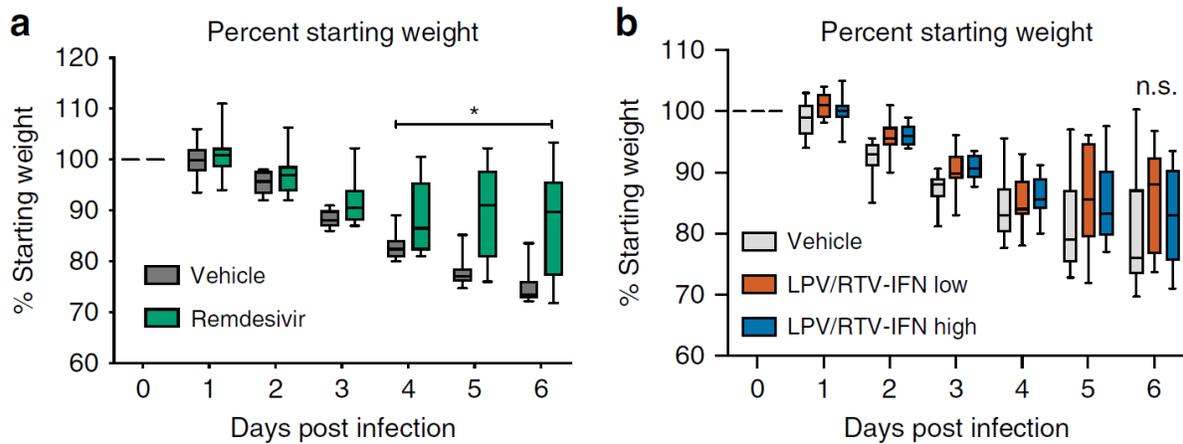
データ元：{Sheahan 2020}





溶媒対照群の動物と比較したとき、MERS-CoV に誘発される感染後 Day 6 の体重減少（図 12）及び肺出血スコアが実質的に減少したのは remdesivir の治療的投与のみであった。同様に、溶媒対照群の動物と比較したとき、感染後 Day 6 の肺ウイルス力価が実質的に減少したのは remdesivir 投与群のみであった（図 13）。remdesivir の治療的投与及び LPV/RTV-IFN β low の投与のいずれでも、肺機能の複数の指標により測定される肺機能が改善された。しかし、溶媒対照群と比較したとき、急性肺損傷の組織学的特徴が軽減したのは remdesivir の治療的投与のみであった。

図 12. MERS-CoV マウスの体重減少に対する治療的な remdesivir 1 日 2 回皮下投与又は治療的なロピナビル/リトナビル+インターフェロン β 1 日 1 回経口投与の影響



n.s. = 有意ではない

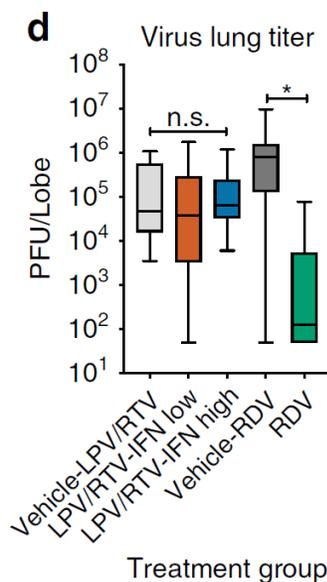
アスタリスクは、Tukey の多重比較検定を用いた二元配置 ANOVA に基づき統計的な差があることを示す。

データ元： {Sheahan 2020}





図 13. MERS-CoV マウスの肺ウイルス量に対する治療的な remdesivir 1 日 2 回皮下投与又は治療的なロピナビル/リトナビル+インターフェロン β 1 日 1 回経口投与の影響



アスタリスクは、Kruskal-Wallis の検定を用いた一元配置 ANOVA により統計的に有意であることを示す。
データ元：{Sheahan 2020}

3.1.3.2.3. アカゲザルにおける MERS-CoV 感染に対する remdesivir 5 mg/kg の予防的及び治療的有効性

MERS-CoV 感染アカゲザルを用い、remdesivir 5 mg/kg 連日投与の予防的及び治療的有効性を検討した{De Wit 2020}。MERS-CoV 感染の 24 時間前（予防的投与）又は 12 時間後（治療的投与）から感染後 Day 6 まで、溶媒又は remdesivir 5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内ボラス投与した（表 33）。被験動物の感染処置として、Day 0 に MERS-CoV の 7×10^6 50%組織培養感染量 (TCID₅₀) を鼻腔内、眼内、経口及び気管内の経路により接種した。

表 33. PC-399-2037：アカゲザルにおける MERS-CoV に対する remdesivir 5 mg/kg 静脈内投与の予防的及び治療的有効性試験のデザイン

Group No.	No. of Animals (N)	Treatment (IV, Once Daily)
1	N = 6	Remdesivir 5 mg/kg, Days -1 to 5
2	N = 3	Vehicle, Days -1 to 5
3	N = 6	Remdesivir 5 mg/kg, Days 0.5 to 5
4	N = 3	Vehicle, Days 0.5 to 5

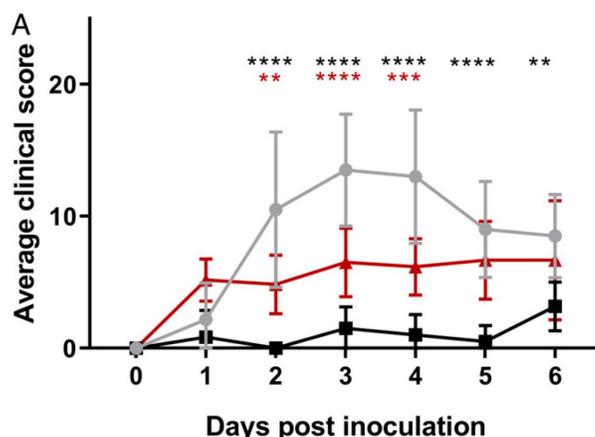
データ元：{De Wit 2020}

溶媒対照群の動物と比較したとき、remdesivir の予防的投与と治療的投与のいずれでも MERS-CoV に誘発される臨床徴候（図 14）及び呼吸器組織におけるウイルス複製（図 15）が顕著に抑制され、肺病変の発現率及び重症度が低下した。治療的投与より予防的投与を受けた動物で著しい影響が認められた。



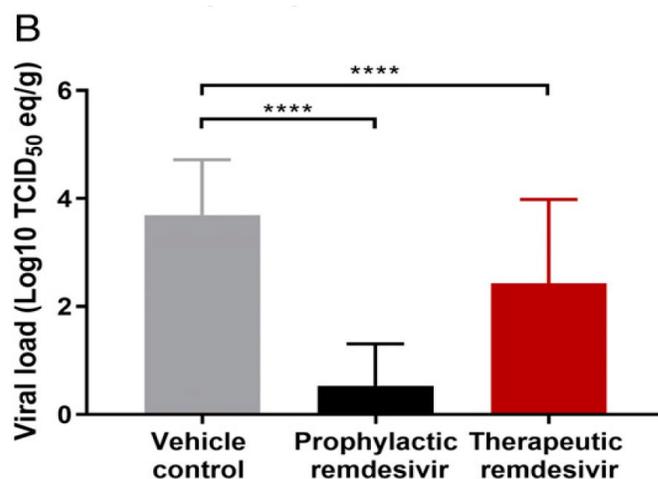


図 14. MERS-CoV 感染アカゲザルの臨床スコアに対する remdesivir 5 mg/kg 1 日 1 回静脈内投与による予防的及び治療的投与の影響



記号：灰色の丸 = 溶媒対照、黒色の四角 = remdesivir 予防的投与、赤色の三角 = remdesivir 治療的投与
Dunnett の多重比較による二元配置 ANOVA。黒色のアスタリスクは溶媒対照群と remdesivir 予防的投与群との間で統計的に有意であることを示し、赤色のアスタリスクは溶媒対照群と remdesivir 治療的投与群との間で統計的に有意であることを示す。* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001、**** P<0.0001 溶媒対照群の動物は、予防的投与群と治療的投与群を合わせて解析した。
データ元：{De Wit 2020}

図 15. MERS-CoV 感染アカゲザルの肺ウイルス量に対する remdesivir 5 mg/kg 1 日 1 回静脈内投与による予防的及び治療的投与の影響



アスタリスクは、Dunnett の多重比較法を用いた二元配置 ANOVA により統計的に有意な差があることを示す。* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001、**** P<0.0001
データ元：{De Wit 2020}

3.1.3.2.4. アカゲザルにおける MERS-CoV 感染に対する remdesivir 10 mg/kg の予防的有効性

インド産の MERS-CoV 感染アカゲザルを用い、remdesivir 10 mg/kg 連日投与の予防的有効性を検討した (PC-399-2038 試験)。MERS-CoV 感染の 1 日前から、溶媒又は remdesivir 10 mg/kg の 1 日 1





回7日間静脈内ボース投与を開始した（表34）。被験動物の感染処置として、Day 0にMERS-CoVの 7×10^6 TCID₅₀を鼻腔内、眼内、経口及び気管内の経路により接種した。

表 34. PC-399-2038 : アカゲザルにおける MERS-CoV に対する remdesivir 10 mg/kg 静脈内投与の予防的投与試験のデザイン

Group No.	No. of Animals (N)	Treatment (IV, Once Daily)
1	N = 6	Remdesivir 10 mg/kg, Days -1 to 5
2	N = 6	Vehicle, Days -1 to 5

時間加重平均臨床スコアは、remdesivir 投与群より溶媒対照群で有意に高かった（ $p = 0.006$ 、図16）。溶媒対照群で認められた円背位、呼吸数増加などの呼吸器疾患の臨床徴候は、remdesivir 投与群では認められなかった。感染後 Day 6の剖検において、remdesivir 投与動物の肺のウイルス RNA 量は溶媒対照群と比較して顕著に減少した（表 35）。remdesivir 10 mg/kg を投与した動物では、腎機能の変化を示唆する血清クレアチニン及び BUN の変化が発現した（PC-399-2038 試験）。

図 16. PC-399-2038 : MERS-CoV 感染アカゲザルの臨床スコアに対する remdesivir 10 mg/kg 1 日 1 回静脈内投与による予防的投与の影響

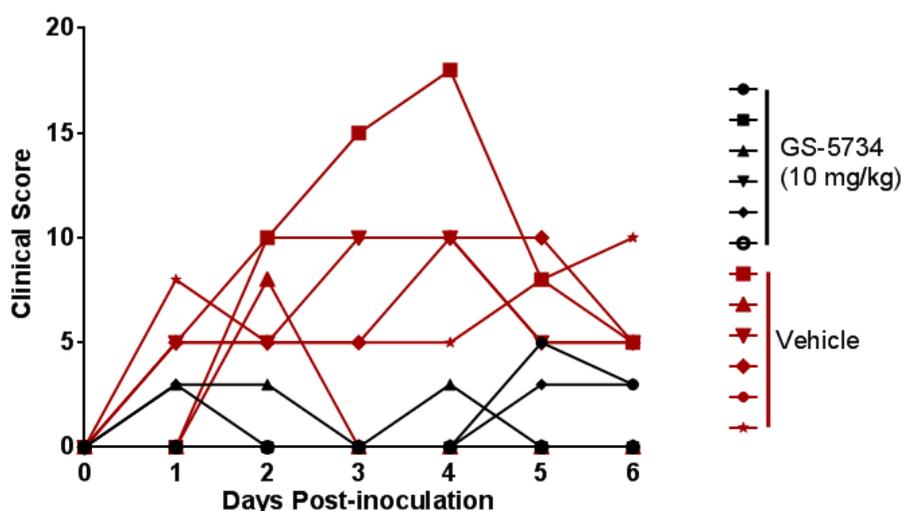


表 35. PC-399-2038 : MERS-CoV 感染アカゲザルの肺ウイルス量に対する remdesivir 10 mg/kg 1 日 1 回静脈内投与による予防的投与の影響

Group, No. of Animals (N)	Treatment (IV, Once Daily, Days -1 to 5)	Day 6 Average Lung Viral Load (Log ₁₀ TCID ₅₀ Eq/g) (SD)
Group 1, N = 6	Remdesivir 10 mg/kg	0.26 (0.66) ^a
Group 2, N = 6	Vehicle	3.58 (0.89)

p 値は remdesivir 投与群と溶媒対照群を比較する対応のない t 検定に基づいた。

a p = 0.0022





総合すると、上記のデータからは、ヒト以外の霊長類の MERS-CoV 感染モデルにおいて remdesivir は肺ウイルス力価を抑制し、疾患の臨床徴候を改善するのに有効であることが示唆される。

3.1.4. [Redacted]

3.1.4.1. [Redacted]

[Redacted]

表 36. [Redacted]

[Redacted table content]

3.1.4.2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



図 17.

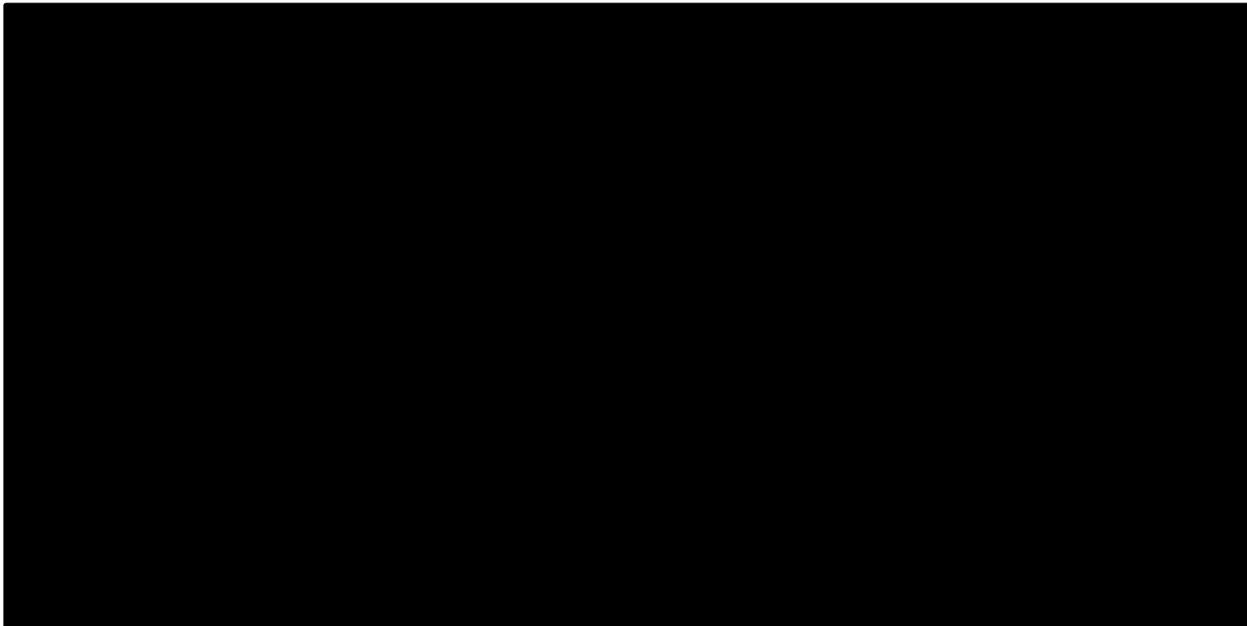
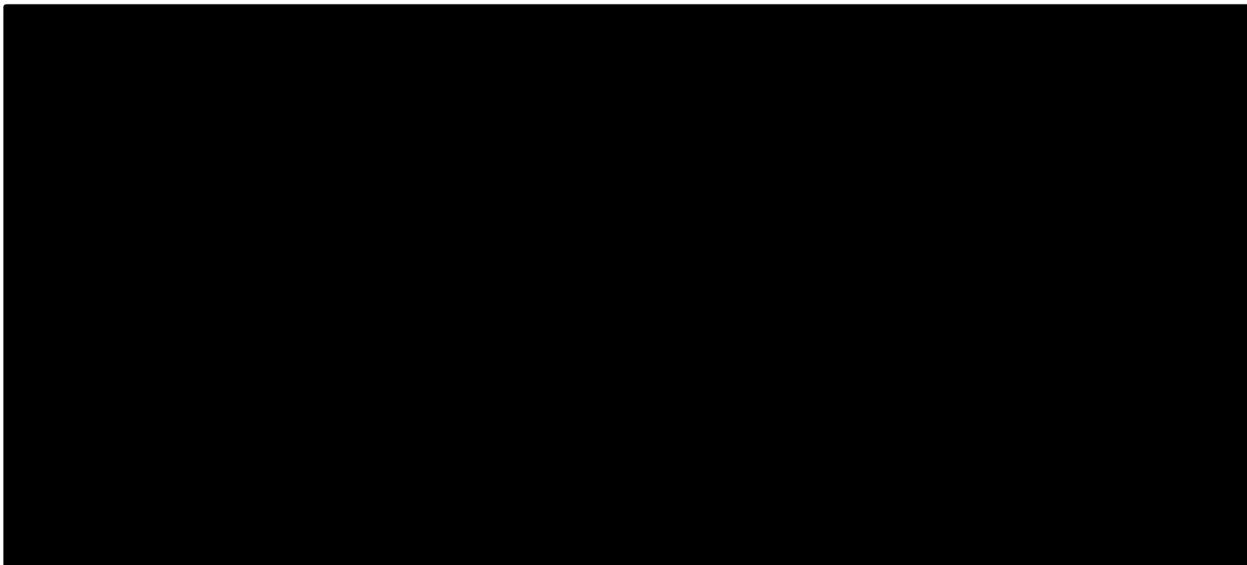


図 18.





3.1.5. 副次的薬理試験

3.1.5.1. RNA 及び DNA ウイルスに対する In Vitro 活性

[Redacted text block]



表 37. RNA 及び DNA ウイルスに対する remdesivir の In Vitro 活性

3.1.5.2. In Vitro 細胞傷害性

3.1.5.2.1. ヒト細胞株における細胞傷害性

咽頭、肝細胞癌、前立腺及びリンパ芽球様形質転換細胞株を含む複数の不死化ヒト細胞株において、remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の細胞傷害性を評価した (PC-399-2013 試験、表





38)。remdesivir の 50%細胞増殖阻害濃度 (CC₅₀) は 1.7~8.9 μM であり、ヒトマクロファージにおける [redacted] に対する抗ウイルス活性の EC₅₀ [redacted] μM に基づき、選択指数は評価したすべての細胞株で [redacted]~[redacted] であった。

ヌクレオシド類似体 GS-441524 は、評価した細胞種の中で最短の倍加時間のモデルである MT-4 T 細胞株を除き、すべての細胞株で 100 μM まで細胞傷害性を示さなかった。なお、MT-4 T 細胞は remdesivir の細胞傷害性に対して最も感受性の高い細胞株でもあった。対照物質ピューロマイシンは既存データに合致する細胞増殖阻害作用を示した。

表 38. ヒト細胞株における remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 細胞傷害性

Compound	CC ₅₀ (μM) ^a			
	HEp-2	HepG2	PC-3	MT-4
	Laryngeal Carcinoma Cells	Hepatoma Cells	Prostate Cancer Cells	Lymphoblast T Cells
Remdesivir	6.0 ± 1.5	3.7 ± 0.2	8.9 ± 1.6	1.7 ± 0.4
GS-441524	> 100	> 100	> 100	69.3 ± 25.7
Puromycin	0.53 ± 0.10	0.73 ± 0.01	0.52 ± 0.11	0.12 ± 0.03

a すべての CC₅₀ は独立した 2 回以上の実験の平均値±SD である。

3.1.5.2.2. 初代培養ヒト細胞における細胞傷害性

初代培養ヒト肝細胞 (PHH)、腎近位尿細管細胞 (RPTEC)、並びに静止及び刺激 PBMC において、remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の細胞傷害性を評価した (PC-399-2013 試験、表 39)。remdesivir の CC₅₀ は 2.5~20 μM 超であり、初代培養肝細胞が最も感受性の高い細胞であった。このデータから、ヒトマクロファージにおける [redacted] に対する抗ウイルス活性の EC₅₀ [redacted] μM に基づくと、選択指数は評価した初代培養細胞で [redacted]~[redacted] であった。

ヌクレオシド類似体 GS-441524 は、すべての初代培養細胞において、試験した最高濃度 (100 μM) まで細胞傷害性を示さなかった。

表 39. 初代培養ヒト細胞における remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 細胞傷害性

Compound	CC ₅₀ (μM) ^a			
	Primary Hepatocytes	RPTECs	Quiescent PBMCs	Stimulated PBMCs
Remdesivir	2.5 ± 0.6	12.9 ± 6.2	> 20	14.8 ± 5.8
GS-441524	> 100	> 100	> 100	> 100

a すべての CC₅₀ は独立した 2 回以上の実験の平均値±SD である。

3.1.5.2.3. ヒト造血前駆細胞に対する In Vitro 作用

3 名のドナーから採取した赤血球前駆細胞、骨髄球系前駆細胞及び巨核球前駆細胞の増殖に対する remdesivir、ヌクレオシド類似体 GS-441524 及び対照物質 5-フルオロウラシルの影響を in vitro で



評価した (PC-399-2018 試験)。11～14 日間インキュベート後、評価したドナー3 名由来の 3 種類の前駆細胞における remdesivir の CC_{50} は 2.3～10.5 μM であった (表 40)。ヌクレオシド類似体 GS-441524 の増殖抑制作用は remdesivir よりやや弱く、 CC_{50} は 5.9～22.7 μM であり、また対照物質 5-フルオロウラシルは評価した 3 物質の中で最も強力な前駆細胞増殖阻害剤であった。異なる前駆細胞間、又は評価した 3 名のドナー間で、remdesivir に対する感受性に大きな差はなかった。前駆細胞の remdesivir に対する感受性は他の初代培養ヒト細胞に対する一般的な細胞傷害性スクリーニングの結果 (3.1.5.2.1 項) に合致しており、このためヒト造血前駆細胞の remdesivir に対する感受性が選択的に高いことはないと判断される。

感染アカゲザルにおいて、remdesivir 用量 3～10 mg/kg を静脈内投与したとき頑健な治療効果が認められた。これらの用量を投与したとき、remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の C_{max} はそれぞれ 2.6～7 μM 及び 0.3～1 μM に到達した (AD-399-2002 試験)。各種前駆細胞に対する remdesivir の CC_{50} はこの C_{max} の範囲内であったが、感染アカゲザルにおいて remdesivir は速やかに体循環から消失するため (アカゲザルの $t_{1/2}$ = 0.35 時間)、循環血中の remdesivir 濃度が 1 μM を上回るの是非常に短い時間であることに留意しなければならない。また、remdesivir の遊離型画分の割合に基づく、これらの remdesivir 濃度は 200 mg の臨床用量 (現在提案する最高臨床用量) を点滴静注したとき一時的に到達された最高全身曝露より低い (3.1.5.6 項)。

表 40. ヒト造血前駆細胞に対する remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 作用

Compound	Mean CC_{50} (Range), [μM] ^a		
	Erythroid Progenitors	Myeloid Progenitors	Megakaryoid Progenitors
Remdesivir	8.5 (6.7 – 10.5)	5.1 (3.4 – 7.7)	4.9 (2.3 – 7.2)
GS-441524	13.9 (12.4 – 15.0)	11.7 (5.9 – 22.7)	9.6 (7.2 – 12.0)
5-Fluorouracil	3.2 (1.7 – 4.8)	2.2 (1.6 – 2.8)	2.3 (0.7 – 4.1)

a CC_{50} は、独立した 3 名のドナーから単離したヒト前駆細胞の試験で得た平均値及び範囲を示す。

3.1.5.2.4. ヒト及び動物の肝細胞に対する In Vitro 作用

ヒト肝細胞の単培養 (3.1.5.2.2 項) に加え、複数の in vitro モデルを用いてヒト及び動物の初代培養肝細胞に対する remdesivir 及びその主要体循環中代謝物 (GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524) の影響を検討する試験を実施した。これらの試験の結果を以下に要約する。

H μ RELTox™ (それぞれの種の初代培養肝細胞とヒト、サル及びラット初代肝細胞共培養中の非実質性間質細胞を共培養した共培養系) を用い、remdesivir、GS-704277 及び GS-441524 の in vitro 種間肝毒性プロファイルを評価した (PC-399-2027 試験)。In vitro 肝毒性の指標としてアルブミン分泌、細胞培養の完全性及び代謝活性を定量した。ラット及びサルの肝細胞においては、remdesivir の毒性は PHH より高い。培養中での 14 日間連続曝露の後、アルブミン分泌減少に基づく IC_{50} はヒト、ラット及びサルの肝細胞でそれぞれ <0.12、0.96 及び 2.1 μM であった。細胞傷害性の 3 つの測定指標のうちアルブミンが最も感度が高く、次いでインピーダンスにより評価した培養完全性がアルブミンに近い感度を示した。細胞内 ATP により測定した代謝活性は、remdesivir に誘発される細胞傷害性において最も感度の低いマーカーであった。ヒト肝細胞の remdesivir 14 日間曝露の IC_{50} は、アルブミン産生、培養完全性及び ATP 量により測定したとき、それぞれ <0.12、<0.12 及び 0.68 μM であった。remdesivir の毒性は評価した 3 種のすべてにおいて、特にヒト肝細胞で代謝物 GS-704277 及

び GS-441524 より相当に高く、したがって remdesivir の体循環中代謝物ではなく未変化体が、remdesivir を反復投与したヒトで確認されている低 Grade の肝酵素変化に関与する化学種であると考えられる。この *in vitro* 実験ではアルブミン産生に対する remdesivir の顕著な阻害が認められたが、

この *in vitro* モデルの remdesivir 連続曝露に対する過剰な感受性の可能性が示唆される。

Organovo™ exVive3D Liver システム (PHH、肝星細胞及び内皮細胞からなるバイオプリンティングされた 3D 組織) において、remdesivir、GS-704277 及び GS-441524 の細胞毒性プロファイルを評価した (TX-399-2022)。処理群として remdesivir、GS-704277 及び GS-441524 のそれぞれ 3 濃度、並びに 0.1%ジメチルスルホキシド (DMSO) を設け、14 日間連日処理した。remdesivir 及び代謝物の臨床での薬物動態を再現するため、remdesivir (0.3、1.5、7.5 µM) 及び GS-704277 (0.3、1.0、3.0 µM) で処理する組織はそれぞれの物質に 1 日 2 時間曝露した後、溶媒のみに 22 時間曝露した。GS-441524 (0.3、1.0、3.0 µM) による処理では組織を連続的に曝露した。使用後の培養液中のアルブミン、乳酸脱水素酵素 (LDH) 及び ALT 産生を測定し、組織の健康状態を観察した。組織は組織学的に評価して形態を確認した。実施した条件下で、exVive3D ヒト肝組織における毒性の決定的な証拠はほとんど又はまったく得られず、この試験のデザインは機序に関する結論を導く裏付けとはならない。

結論として、上記の *in vitro* 試験から得られたデータに基づくと、ヒト肝細胞はおそらく remdesivir の高い細胞透過性及び有効な細胞内薬物代謝のため、remdesivir の介在する毒性に対する感受性が高い。GS-704277 及び GS-441524 は remdesivir の *in vivo* 全身代謝産物であり、血漿中に検出されやすいが、全身曝露が低く、複数の独立した試験で肝細胞に対する影響はごくわずかと立証されていることから、remdesivir を反復投与したヒトで確認された肝酵素の変化に大きく寄与している可能性は低い。

3.1.5.3. In Vitro ミトコンドリア毒性

3.1.5.3.1. 好氣的代謝条件下での細胞傷害性

ヌクレオシド類似体の中には、多様な機序を介してミトコンドリア機能に影響するものがある。関心の持たれる物質のミトコンドリア機能に対する影響を評価する一般的なアプローチの 1 つは、グルコースを優先する解糖 (嫌氣的代謝) とガラクトースを優先する酸化的リン酸化 (好氣的代謝) の条件間で、細胞生存度に対する影響を比較することである。後者の条件では、ミトコンドリア機能に影響する物質に対する細胞の感受性が高くなる {Marroquin 2007}。

細胞内 ATP 定量を用い、好氣的条件下での物質の試験に適したモデルと特定されている HepG2 肝細胞癌細胞株において、remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の細胞傷害性に対するエネルギー源としてのグルコース及びガラクトースの影響を評価した (PC-399-2013 試験) {Marroquin 2007}。また、同じ条件を用い、急速に増殖する細胞のモデルとして PC-3 前立腺由来細胞株の試験も実施した。HepG2 細胞での remdesivir の CC₅₀ はグルコース及びガラクトースの存在下でそれぞれ 3.7 及び 11.1 µM であり (表 41)、この *in vitro* モデルにおいて好氣的条件は remdesivir の細胞傷害性を増強しないことが示された。これに対して PC-3 細胞は、ガラクトース存在下で培養したとき、グルコース存在下より remdesivir に対して高い感受性を示した (CC₅₀ はそれぞれ 1.4 µM、8.9 µM)。PC-3 細胞における *in vitro* 観察結果の生理学的意義は不明であるが、*in vivo* での remdesivir の体循環中濃度が [REDACTED] に感染したヒト以外の霊長類での治療効果発現に必要な 1 µM を上回るのは、全身 t_{1/2} (アカゲザルで 0.35 時間) が短いため、静脈内投与後の非常に短い時間しかない (AD-399-2002 試験)。remdesivir の遊離型画分の割合に基づくと、これらの remdesivir 濃度は 200 mg の臨床用量を点滴静注したとき一時的に到達された最高全身曝露より低い (3.1.5.6 項)。



ヌクレオシド類似体 GS-441524 は、代謝条件を問わず、PC-3 細胞及び HepG2 細胞のいずれに対しても試験した最高濃度 (100 µM) まで細胞傷害性を示さなかった (表 41)。一般的な細胞毒性を有する対照として使用したピューロマイシンは、グルコース又はガラクトースの存在下で 2 つの細胞株に対して同様の細胞傷害性を示し、この種の試験法の既存データと一致した。

remdesivir の臨床用量 200 mg を健康被験者に投与したとき、推定される臨床での GS-441524 の全身曝露 ($C_{max} = 0.5 \mu\text{M}$ [152 ng/mL]、4.1.4.3 項) は、細胞傷害性試験で評価した GS-441524 の最高濃度の 191 分の 1 である。

表 41. 嫌氣的及び好氣的代謝条件下での remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 細胞傷害性

Compound	CC ₅₀ (µM) ^a			
	HepG2 Cells		PC-3 Cells	
	Anaerobic Conditions (Glucose)	Aerobic Conditions (Galactose)	Anaerobic Conditions (Glucose)	Aerobic Conditions (Galactose)
Remdesivir	3.7 ± 0.2	11.1 ± 1.2	8.9 ± 1.6	1.4 ± 0.1
GS-441524	> 100	> 100	> 100	> 100
Puromycin	0.73 ± 0.01	0.96 ± 0.13	0.52 ± 0.11	0.48 ± 0.01

a すべての CC₅₀ は独立した 2 回以上の実験の平均値 ± SD である。

3.1.5.3.2. ミトコンドリア DNA に対する影響

HepG2 細胞を 10 日間連続処理した後に定量的リアルタイム PCR 解析を実施し、in vitro でのミトコンドリア DNA (mtDNA) に対する remdesivir の影響を評価した (PC-399-2015 試験)。既知の mtDNA 複製阻害剤ジデオキシシチジン (ddC) を陽性対照として使用した。0.2~20 µM の ddC 処理により、細胞内 mtDNA 含量は DMSO 対照と比較して顕著に、用量依存的に減少した (表 42)。一方、HepG2 細胞を 1.0 µM までの remdesivir により 10 日間処理したとき、mtDNA 含量に顕著な変化は認められなかった。remdesivir 2.0 µM で処理したところ、mtDNA 含量は DMSO 対照と比較して 26% 減少した。試験した最高濃度の remdesivir 10 µM では一般的な細胞傷害性が検出されたものの、mtDNA の明白な減少は検出されなかった。ヌクレオシド類似体 GS-441524 では 10 µM まで、処理細胞の mtDNA 量の変化は認められなかった。GS-441524 100 µM で 17% のわずかな減少が検出された。

remdesivir 2 µM では mtDNA の比較的軽微な減少が認められたものの、10 µM では認められなかった。remdesivir の遊離型画分の割合に基づく、これらの remdesivir 濃度は 200 mg の臨床用量を点滴静注したとき一時的に到達された最高全身曝露より低い (3.1.5.6 項)。remdesivir 200 mg 投与後のヌクレオシド類似体 GS-441524 の定常状態血漿中 C_{max} は 0.5 µM に達するが、この濃度は mtDNA に境界的な影響を与える GS-441524 の濃度を大きく下回る。

また、remdesivir の活性三リン酸代謝物 GS-443902 は、濃度 200 µM までミトコンドリア RNA 又は DNA ポリメラーゼ γ の活性を阻害しない (3.1.5.4 項、PC-399-2017 試験)。総合すると、上記のデータからは、治療的に意味のある薬物濃度において remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 が mtDNA に対して顕著な影響を与える可能性は全般的に低いと示唆される。





表 42. HepG2 細胞のミトコンドリア DNA 量に対する remdesivir の In Vitro 作用

Exp.	Compound	Concentration (μM)	Relative Amount of mtDNA (% Control) ^a	P-value Compared to Control ^b
1	DMSO (control)	—	100.0 ± 22.2	—
	Remdesivir	0.04	88.9 ± 30.4	0.215
		0.2	98.1 ± 30.1	0.702
		1.0	93.4 ± 27.1	0.436
	ddC	0.2	76.9 ± 12.8	0.005
		2.0	10.0 ± 3.8	< 0.001
20.0		0.7 ± 0.2	< 0.001	
2	DMSO (control)	—	100.0 ± 20.3	—
	Remdesivir	0.4	122.8 ± 23.9	0.067
		2.0	74.2 ± 11.7	0.008
		10.0	148.0 ± 25.6	0.001
	ddC	0.2	94.7 ± 3.4	0.005
		2.0	56.5 ± 10.5	< 0.001
20.0		12.2 ± 2.8	< 0.001	

DMSO = ジメチルスルホキシド、ddC = ジデオキシシチジン、mtDNA = ミトコンドリア DNA

a データは 3 反復で実施した 3 回の独立した実験の平均値±SD を示す。

b 対応のある Student の t 検定 (両側)

3.1.5.3.3. ミトコンドリア蛋白合成に対する影響

remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 をヒト細胞株 PC-3 とともに 5 日間インキュベートした後のミトコンドリア蛋白合成に対する影響を評価した (PC-399-2016 試験)。この細胞モデルは細胞分裂及び蛋白質合成速度が高いため選択した。チトクローム酸化酵素サブユニット 1 (COX-1、mtDNA によりコード) 及びコハク酸脱水素酵素 A (SDH-A、核 DNA によりコード) の同時定量により、ミトコンドリア蛋白合成に対する被験物質の選択的作用を測定した。COX-1 及び SDH-A 量に対する remdesivir の影響は同程度であり、CC₅₀ はそれぞれ 8.9 及び 8.6 μM であった (表 43)。これらの作用は細胞内 ATP 量により測定される細胞傷害性と同じ濃度範囲で発現しており、remdesivir がミトコンドリア蛋白合成に対して選択的影響を与えないことが示された。ヌクレオシド類似体 GS-441524 は、試験した最高濃度 (100 μM) まで蛋白合成に他する影響を示さなかった。陽性対照としてクロラムフェニコールを使用したところ、ミトコンドリア蛋白合成に対する特異的な影響が認められ、既存データに合致した。





表 43. ミトコンドリア蛋白合成に対する remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の In Vitro 作用

Compounds	Mitochondrial and Cellular Protein Synthesis 5-Day CC ₅₀ (μM) ^a		
	COX-1	SDH-A	ATP
Remdesivir	8.9 ± 1.1	8.6 ± 1.3	11.3 ± 3.3
GS-441524	> 100	> 100	> 100
Chloramphenicol (positive control)	2.6 ± 0.6	> 25	14.1 ± 3.6

ATP = アデノシン三リン酸、COX-1 = チトクローム酸化酵素サブユニット 1、SDH-A = コハク酸脱水素酵素 A
a CC₅₀は独立した 2 回以上の実験の平均値±SD として報告された。

3.1.5.3.4. ミトコンドリア呼吸に対する作用

ミトコンドリア呼吸に対する remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の影響の更なる評価として、PC-3 細胞（前立腺癌）、HepG2 細胞及び初代培養 RPTEC を含む複数のヒト細胞種において、Seahorse 社製細胞外フラックスアナライザーを用いて酸素消費速度を測定した（PC-399-2016 試験）。ミトコンドリアの予備呼吸能に対する remdesivir の影響は細胞種によって異なった（表 44）。PC-3 細胞では remdesivir によってミトコンドリアの予備呼吸能が阻害され、CC₅₀（2.5 μM）は DNA 及び ATP 量の抑制についての値（それぞれ CC₅₀ = 12.5 及び 24.0 μM）より低かったのに対し、この予備呼吸能に対する影響の相違は RPTEC ではわずかであり、HepG2 細胞ではまったく認められなかった。ヌクレオシド類似体 GS-441524 は、試験した最高濃度（100 μM）でもミトコンドリア蛋白合成又は呼吸に対する影響を示さなかった。

総合すると、上記のデータからは、PC-3 細胞は細胞の予備呼吸能に対する remdesivir の影響に対し、肝細胞又は腎細胞と比較して非常に高感度である可能性が示唆される。これは PC-3 の細胞増殖が速く、代謝が活発であることによると考えられる。remdesivir の遊離型画分の割合に基づく、PC-3 細胞の試験で影響が発現した remdesivir 濃度は、200 mg の臨床用量を点滴静注したとき一時的に到達された最高全身曝露の範囲内であるが（3.1.5.6 項）、この PC-3 細胞試験で認められた影響の生理学的意義は不明である。

表 44. ミトコンドリア呼吸に対する remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の作用

Cell Model	CC ₅₀ (μM) ^a					
	Remdesivir			GS-441524		
	Spare Respiration	Total DNA Content	Cellular ATP	Spare Respiration	Total DNA Content	Cellular ATP
PC-3 Cells	2.5 ± 0.1	12.5 ± 0.7	24.0 ± 1.4	> 100	> 100	> 100
HepG2 Cells	10.6 ± 0.1	6.3 ± 0.9	7.9 ± 0.1	> 100	> 100	> 100
RPTECs	7.3 ± 2.7	14.3 ± 3.3	16.9 ± 4.1	> 100	> 100	> 100

a CC₅₀は、被験物質と 3 日間インキュベートした後の独立した 2 回以上の実験の平均値±SD である。



肝臓でのミトコンドリア毒性のリスクを評価するため、PHH を remdesivir、体循環中代謝物 GS-704277 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 とともに 4 時間又は 3 日間インキュベートした後、ミトコンドリア予備呼吸能に対する影響を評価した (PC-399-2028 試験)。試験した最高濃度 (30 µM) において、4 時間処理後に remdesivir の総 DNA 濃度に対する影響は認められなかった。PHH を remdesivir 15~30 µM で 4 時間処理した後、ミトコンドリア予備呼吸能の軽度の変化 (21%~27%) 及び細胞内 ATP 量の 17%~31% の変化のみが検出されたが、この処理濃度はヒトで観測されている remdesivir の体循環中濃度を超える濃度である。PHH を remdesivir により 3 日間処理した後、PHH のミトコンドリア予備呼吸能、細胞内 ATP 量及び総 DNA 量の減少が認められ、CC₅₀ はそれぞれ 7.6、7.8 及び 13.4 µM であったことから、remdesivir の関連する細胞毒性はミトコンドリア特異的ではないと示唆された。remdesivir の 2 つの体循環中主要代謝物である GS-704277 及び GS-441524 のいずれについても、試験した最高濃度 (100 µM) による 4 時間又は 3 日間処理の後にミトコンドリア予備呼吸能、細胞内 ATP 量及び総 DNA 量に対する影響は認められなかった。結論として、remdesivir の PHH における細胞毒性は、試験した最高濃度 (30 µM) による 4 時間処理後には認められず、3 日間処理後に確認された毒性はミトコンドリア特異的ではなかった。また、remdesivir の 2 つの体循環中主要代謝物は、ヒトでの体循環中濃度を大きく超える濃度で PHH に対する毒性を示さなかった。総合すると、上記のデータに基づき、健康被験者に remdesivir を反復投与した後に検出された Grade 1~2 の肝酵素上昇は、

結論として、影響が認められた濃度は点滴静注の施行中に一時的に到達されるのみであるため、臨床的に意味のある用量で remdesivir がミトコンドリア機能に有害な影響を及ぼす可能性は低い。

3.1.5.4. 宿主 RNA 及び DNA ポリメラーゼとの相互作用

remdesivir の活性三リン酸代謝物 GS-443902 について、重要な宿主 DNA 及び RNA ポリメラーゼとの相互作用を評価するため、複数の in vitro 生化学試験系による試験が実施されている (PC-399-2017 試験)。ヒト DNA ポリメラーゼ α 及び β、並びに RNA ポリメラーゼ II の酵素活性は、GS-443902 の試験した最高濃度 200 µM まで影響されなかった (表 45)。また、mtDNA ポリメラーゼ γ 及び mtRNA ポリメラーゼのいずれも、GS-443902 による阻害を受けなかった。生化学的アッセイがないため、RNA ポリメラーゼに対する GS-443902 の阻害力価は未だ決定されていないが、GS-443902 は非常に近縁の RNA ポリメラーゼの強力な阻害剤であり、IC₅₀ は µM であることから (3.1.1 項)、標的である vRNA ポリメラーゼに対する阻害選択性は宿主 DNA ポリメラーゼ及び RNA ポリメラーゼの 倍超であることが示唆される。

表 45. 活性型三リン酸代謝物 GS-443902 による宿主 DNA 及び RNA ポリメラーゼの阻害

Compound	IC ₅₀ (µM) ^a				
	DNA Pol α	DNA Pol β	DNA Pol γ	RNA Pol II	mtRNA Pol
GS-443902	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200
Positive Control	Aphidicolin 4.7 ± 3.3	3'dTTP 1.9 ± 0.8	3'dTTP 1.2 ± 0.6	α-amanitin 0.0035 ± 0.0015	3'dGTP 4.2 ± 1.4

dGTP = デオキシグアノシン三リン酸、dTTP = デオキシチミジン三リン酸、Pol = ポリメラーゼ

a IC₅₀ は独立した 2 回以上の実験の平均値 ± SD である。



DNA ポリメラーゼ及び RNA ポリメラーゼに対する直接阻害作用に加え、一塩基取込み試験法を用い、宿主ミトコンドリア DNA ポリメラーゼ及び RNA ポリメラーゼによる活性三リン酸代謝物 GS-443902 の核酸への取込みを検討した (PC-399-2017 試験)。mtDNA ポリメラーゼ γ による GS-443902 の DNA への取込みは認められなかった。GS-443902 は mtRNA ポリメラーゼの基質としては不良であり、取込み率は ATP の 5.8% であった (表 46)。この結果は、臨床毒性が認められている BMS-986094 及び balapiravir (いずれも抗 HCV ヌクレオシド) の三リン酸体で観察された著しく高い取込み率とは対照的である。総合すると、上記のデータは remdesivir が選択的ミトコンドリア毒性を有する可能性が低いことの更なる裏付けとなる。

表 46. ヒトミトコンドリア DNA 及び RNA ポリメラーゼによる活性三リン酸代謝物 GS-443902 の相対的取込み率

Nucleotide Triphosphates	Rate of Incorporation (% of Natural dNTP or NTP) ^a	
	DNA Polymerase γ	mtRNA Polymerase
GS-443902	0%	5.8% ± 1.4%
Decitabine-TP	79% ± 8%	ND
BMS-986094-TP	ND	92% ± 33%
Balapiravir/RG1626-TP	ND	112% ± 10%

dNTP = デオキシリボヌクレオチド三リン酸、ND = 決定できない、NTP = ヌクレオチド三リン酸

a 一塩基取込み率は、ヌクレオチド類似体 500 μ M の存在下で取込みを測定し、同じ濃度の天然 NTP 取込みに対する百分率 (%) として表す。データは独立した 2 回以上の実験の平均値 \pm SD として示す。

3.1.5.5. ジアステレオマー混合物 GS-466547 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の分子標的スクリーニング

87 種類の標的 (受容体、イオンチャネル、トランスポーター) のパネルを対象とし、ジアステレオマー混合物 GS-466547 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 のオフターゲット活性を評価した (PC-399-2002 試験、PC-399-2001 試験)。いずれの被験物質でも、関連があると判断される反応 (リガンド結合の 50% を超える阻害) は濃度 \blacksquare μ M まで認められなかった。

3.1.5.6. 臨床での薬物曝露における In Vitro 毒性プロファイルの要約

複数のヒトの細胞種での細胞傷害性及び様々な条件下でのミトコンドリア機能試験を含む一連の in vitro 毒性試験において、remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の広範なプロファイル評価を実施した (3.1.5.2 ~ 3.1.5.5 項)。得られた結果について、remdesivir 200 mg の静脈内投与を受けた健康被験者で観察された全身曝露 (GS-US-399-5505) の観点から検討した。用量 200 mg は \blacksquare 、 \blacksquare 若しくは COVID-19 患者、又は \blacksquare から回復中の患者の治療のため現在提案する最高用量である。remdesivir 200 mg を投与したとき、Day 1 の最高体循環中濃度 (C_{max}) は remdesivir で 9.0 μ M、GS-441524 で 0.5 μ M であった (4.1.4.3 項)。

個々の毒性試験法で生物学的作用が発現した remdesivir の濃度を表 47 にまとめた。これらの作用を臨床での全身薬物曝露の観点から評価するため、各試験法について in vitro 及び in vivo の遊離薬物濃度に基づく個別のマージンも提示する。試験法の大部分でマージンは 3.5 倍を超えた。PHH に対する細胞傷害性、PC-3 細胞に対する好气的条件下での細胞傷害性及び PC-3 細胞におけるミトコンドリア呼吸能についての 3 試験法のみ、マージンが 2 倍未満であった。初代培養肝細胞に対する in vitro



細胞傷害性から、健康被験者への remdesivir 反復投与後に認められたトランスアミナーゼ上昇 (4.1.2.4 項) [REDACTED] し
かし、この比較的狭いマージンが *in vitro* で観察されたのは、数日間にわたる持続的な長期曝露の下
であることに留意しなければならない。これに対して、remdesivir は体循環中から速やかに消失する
ため、薬物濃度 1 μM を超える臨床での全身曝露は一過性であり、点滴静注の施行中 (1 時間) にの
み維持される (4.1.4.3 項)。

ヌクレオシド類似体 GS-441524 は、様々な造血幹細胞の増殖に対する影響を除き、高濃度でもほ
とんど作用を示さず、 CC_{50} は 9.6~13.9 μM であった (3.1.5.2.3 項)。しかしこれらの濃度は、
remdesivir 200 mg の点滴静注後に到達される GS-441524 の体循環中濃度 (4.1.4.3 項) の 10 倍を超え
る。

結論として、remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 のいずれも、大部分の *in vitro* 毒性試
験法において良好なマージンを示す。PHH で観察された比較的狭い細胞傷害性のマージンは、健康
被験者への remdesivir 反復投与後に認められたトランスアミナーゼ上昇に関連する可能性がある。



表 47. remdesivir の In Vitro 毒性プロファイルの要約

In Vitro Toxicity	Human Cell Type (Mechanism Assessed)	Exposure Duration (Days)	CC ₅₀ (μM) ^a	Concentration in Serum with Corresponding Free Drug at CC ₅₀ (μM) ^b	Margin Relative to Clinical C _{max} of 9.0 μM
Cytotoxicity	PHH	5	2.5	10.0	1.1
	RPTECs	5	12.9	51.6	5.7
	Quiescent PBMCs	5	> 20	> 80	> 8.9
	Stimulated PBMCs	5	14.8	59.2	6.6
	Erythroid Progenitors	14	8.5	34.0	3.8
	Myeloid Progenitors	14	5.1	20.4	2.3
	Megakaryoid Progenitors	14	4.9	19.6	2.2
Cytotoxicity Aerobic Conditions	HepG2	5	11.1	44.4	4.9
	PC-3	5	1.4	6.4	0.7
Mitochondrial Toxicity	HepG2 (mtDNA)	10	> 10	> 40	4.4
	PC-3 (Proteosynthesis)	5	8.9	35.6	4.0
	PC-3 (ATP)	5	11.3	45.2	5.0
	PC-3 (Spare Respiration)	3	2.5	10.0	1.1
	HepG2 (Spare Respiration)	3	10.6 ^c	42.4	4.7
	RPTECs (Spare Respiration)	3	7.3 ^c	29.2	3.2
	PHH (Spare Respiration)	3	7.6 ^c	30.4	3.4
	PHH (ATP)	3	7.8	31.2	3.5

ATP = アデノシン三リン酸、mtDNA = ミトコンドリア DNA、PBMC = 末梢血単核細胞、PHH = 初代培養ヒト肝細胞、RPTEC = 腎近位尿細管細胞

a ある In Vitro 毒性試験法において最大作用の 50%の作用を示す remdesivir 濃度

b 平衡透析法により測定したヒト血漿中に対する細胞培養培地中の遊離型画分の倍率 4 倍に基づく (PC-399-2008 試験)

c ミトコンドリア予備呼吸能に対する非選択的作用

3.1.6. 安全性薬理試験

特定の器官系に対する潜在的な薬理作用を評価する試験で、remdesivir の非臨床安全性プロファイルの特性を解析した。試験デザイン及び評価パラメータは、医薬品規制調和国際会議 (ICH) 及び米国 FDA ガイドラインに概説された一般に認められている原則及び慣行に従った。すべての試験は米国 FDA GLP 規則に従い実施した。ヒトで予測されるものと同じ代謝物が生成されることから、ラット及びサルを in vivo 試験に選択した。ラット及びサルの毒性試験では薬物動態の性差が認められていないため、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系 (CNS) の安全性薬理試験に雄のみを用いることは容認された。予定されているヒトへの投与と同様に、試験は静脈内 (緩徐ボラス) 投与により実施した。すべての in vivo 試験において、被験物質製剤は [REDACTED] により調製した。





3.1.6.1. 心血管系

3.1.6.1.1. In Vitro 試験

3.1.6.1.1.1. ヒト胎児腎細胞に発現させたクローン化 hERG カリウムチャネルに対する remdesivir の影響

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) チャネル電流 (急速活性型遅延整流カリウム電流 I_{Kr} の代替指標) に対する remdesivir の in vitro 作用を生理的温度付近で評価した (PC-399-2006 試験)。hERG カリウム電流の 20% 阻害を生じた remdesivir 濃度 (IC_{20}) 及び remdesivir の hERG に対する阻害作用の IC_{50} はそれぞれ 7.5 μ M 及び 28.9 μ M であった。この値は、現在提案する最高臨床用量 200 mg による C_{max} での推定遊離型薬物濃度 (1.1 μ M) のそれぞれ 6 倍及び 26 倍以上である。

3.1.6.1.2. In Vivo 試験

3.1.6.1.2.1. テレメトリー装着覚醒カニクイザルに対する remdesivir の影響

テレメトリーを装着した覚醒雄カニクイザル 4 匹に、ラテン方格法に従い remdesivir 0 (溶媒)、1、3 又は 10 mg/kg を単回静脈内 (緩徐ボラス) 投与した (PC-399-2005 試験)。各投与日の間には 3 日間のウォッシュアウト期を設けた。各投与時に、投与 2.5 時間前から最長で投与 19 時間後まで、心血管系パラメータを連続的に記録した。remdesivir に関連した死亡、病的状態、一般状態の変化、又は体重、摂餌量若しくは体温に対する影響は認められなかった。心電図 (ECG) (PR、QT 及び QTc 間隔、QRS 時間) 又は血行動態パラメータ (心拍数、脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧) には、remdesivir に関連した影響は認められなかった。ECG の定性的異常のうち、remdesivir の投与に起因するものはなかった。雄カニクイザルへの静脈内投与後の心血管系に対する影響の無影響量 (NOEL) は remdesivir 10 mg/kg であった。NOEL における曝露量は、現在提案する最高臨床用量 200 mg による C_{max} 152 ng/mL の約 2.5 倍であった (2 週間反復投与毒性試験で 10 mg/kg を投与した雄サルの Day 1 の GS-441524 の C_{max} 381 ng/mL [TX-399-2004 試験、3.2.1.3 項] に基づく)。

3.1.6.2. 呼吸器系

3.1.6.2.1. HeAD-Out プレチスモグラフィーを用いた Wistar-Han ラットの呼吸器系に対する remdesivir の影響

Wistar-Han ラット (雄 8 匹/群) に remdesivir 0 (溶媒)、5、20 又は 50 mg/kg を単回静脈内 (緩徐ボラス) 投与した (PC-399-2004 試験)。投与 24 時間後まで、一回換気量及び分時換気量に対する remdesivir の影響は認められなかった。対照群と比較したとき、remdesivir 20 又は 50 mg/kg では投与 0.75 時間後から 6 時間後まで呼吸数の増加が認められたものの、いずれの時点にも増加量には明瞭な用量依存性は認められなかった。remdesivir 20 mg/kg 投与群の呼吸数は最大 26 回/分 (21%) 増加し、50 mg/kg 投与群の呼吸数は最大 33 回/分 (27%) 増加した。呼吸数の変化は、20 mg/kg では投与 3~3.5 時間後及び 4.5~6 時間後、50 mg/kg では投与 3 及び 5 時間後に統計的に有意に到達した。呼吸数は投与 24 時間後までに対照水準に戻った。これらの結果から、雄ラットの呼吸器に対する影響の NOEL は 5 mg/kg であった。NOEL における曝露量は、現在提案する最高臨床用量 200 mg による C_{max} 152 ng/mL の約 2 倍であった (2 週間反復投与毒性試験における雄ラットの Day 1 の GS-441524 の C_{max} 315 ng/mL [TX-399-2003 試験、3.3.1.1 項] に基づく)。



3.1.6.3. 中枢神経系

3.1.6.3.1. 雄 Wistar-Han ラットの中枢神経系に対する remdesivir の影響

Wistar-Han ラット（雄 8 匹/群）に remdesivir 0（溶媒）、5、20 又は 50 mg/kg を単回静脈内（緩徐ボラス）投与した（PC-399-2003 試験）。神経学的影響の評価は、投与約 0.25、1.75、3.25、6 及び 24 時間後に神経学的評価の Irwin の変法を用いて収集された観察結果（ホームケージ、ハンドリング、オープンフィールド、誘発された応答を含む）に基づいた。投与 24 時間後まで、雄ラットの神経機能に対する remdesivir に関連した影響は認められなかった。雄ラットの神経系に対する影響の NOEL は remdesivir 50 mg/kg であった。ラットの曝露量は、現在提案する最高臨床用量 200 mg による C_{max} 152 ng/mL の約 18 倍であった（2 週間反復投与試験で 50 mg/kg を投与した雄サルの Day 1 の GS-441524 の C_{max} 2750 ng/mL [TX-399-2003 試験、3.3.1.1 項] に基づく）。

3.1.7. 非臨床薬理試験の結論

remdesivir は修飾アデニンヌクレオシド類似体 GS-441524 の単一ジアステレオマー型モノホスホルアミダートプロドラッグである（PC-399-2007 試験、PC-399-2008 試験）。

CoV（MERS-CoV、SARS-CoV など）を含む他の RNA ウイルスに対しても、*in vitro* で強力な抗ウイルス活性を示す{Lo 2017}。

、remdesivir は薬理活性体である三リン酸体 GS-443902 に効率的に変換される。主要な阻害機序は、
、これによってウイルス複製中に遅延性の RNA 鎖伸長停止が誘発される{Tchesnokov 2019}。一方で GS-443902 は、200 μ M の高濃度までミトコンドリアのポリメラーゼを含めて宿主 RNA 及び DNA ポリメラーゼを阻害しない。

複数の遺伝的に多様なコロナウイルスに対して、remdesivirは強力な *in vitro* 及び *in vivo* 活性を示す。重要なことに、remdesivir は複数の適切なヒト細胞種においてヒト病原性 CoV の MERS-CoV 及び SARS-CoV を阻害する。初期試験では、SARS-CoV-2 の臨床分離株に対しても remdesivir の *in vitro* 抗ウイルス活性が認められている。

げっ歯類 CoV のマウス肝炎ウイルスを用いた *in vitro* 耐性プロファイル解析では、ウイルスポリメラーゼの全 CoV で保存された残基に、remdesivir に対する感受性の中等度の低下を生じる 2 つの変異が同定された。変異ウイルスは *in vitro* でウイルスの fitness の低下を示し、SARS-CoV に類似変異を導入したときマウスモデルにおける SARS-CoV の病原性が抑制された。

重要なことに、remdesivir はマウスの SARS-CoV 及び MERS-CoV 感染モデル、並びにアカゲザルの MERS-CoV 感染モデルで予防的及び治療的有効性を示す。マウスの SARS-CoV 及び MERS-CoV モデルでは、ウイルス接種の 1 日前又は 1 日後から remdesivir 25 mg/kg 1 日 2 回皮下投与を開始したところ、肺ウイルス量が顕著に減少し、疾患の臨床徴候及び肺機能が改善した。MERS-CoV 感染アカゲザルでも、remdesivir の予防的及び治療的有効性が示されている。MERS-CoV 感染の 1 日前から、remdesivir 10 mg/kg 又は 5 mg/kg の 1 日 1 回 7 日間静脈内ボラス投与を開始したところ、溶媒投与動物と比較して臨床スコア、呼吸器疾患の臨床徴候及びウイルス RNA 量が顕著に減少した。また、ウイルス接種 12 時間後に remdesivir 5 mg/kg 1 日 1 回静脈内ボラス投与を治療的に開始した場合にも、臨床徴候が減少し、肺ウイルス複製が減少し、肺病変の重症度が低下した。

複数の適切な細胞種において、remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の *in vitro* 細胞傷害性及びミトコンドリア毒性のプロファイルを評価した。remdesivir 及び GS-441524 のいずれも、大部分の *in vitro* 毒性試験法において 3.5 倍を超えるマージンを示した。肝細胞培養系を用いた *in vitro* 試験からのデータにより、ヒト肝細胞はおそらく remdesivir の高い細胞透過性及び有効な細胞内薬物代謝のため、remdesivir の介在する毒性に対する感受性が高いと示された。GS-704277 及び GS-441524 は *in vivo* 代謝物であり、血漿中に検出されやすいが、全身曝露が低く、*in vitro* での肝細胞に対する影響がごくわずかであることが立証されていることから、remdesivir を反復投与したヒトで確認された肝酵素の変化に大きく寄与している可能性は低い。

健康被験者への remdesivir 反復投与後に認められた
肝トランスアミナーゼ上昇

GS-441524 及び GS-466547 の分子標的スクリーニング試験では、 \blacksquare μM で顕著な結合 (> 50%超) は認められなかった。

また、非臨床 in vitro 及び in vivo 試験データからは、医療上の対抗策が現時点で承認されていない病原性 CoV 及び 感染症の治療に、remdesivir が有用である可能性が示唆されている。

3.2. 薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）

3.2.1. 吸収

3.2.1.1. In Vitro 吸収試験

remdesivir は肝代謝安定性が不十分で経口投与に適さないため、静脈内投与薬として開発中である。

3.2.1.2. In Vivo 単回投与試験

3.2.1.2.1. 筋肉内投与

雄アカゲザルに remdesivir 3 mg/kg を単回筋肉内投与した後、remdesivir 及びその主要体循環中代謝物（GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524）の血漿中及び PBMC 中の薬物動態を評価した（AD-339-2016 試験）。筋肉内投与は、remdesivir の投与経路として最適ではなかった。筋肉からの remdesivir 放出は遅く、不安定であった。筋肉からの放出後、remdesivir は容易に代謝されて GS-704277 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 となり、これらの代謝物は 24 時間持続した。PBMC では、GS-441524 及びそのリン酸化代謝物の高く、持続的な濃度が確認された（ $C_{max} > 10 \mu\text{M}$ 、 $t_{1/2} > 24$ 時間）。

3.2.1.2.2. 静脈内投与

中 remdesivir を Wistar-Han ラット、カニクイザル及びアカゲザルに単回静脈内投与した後、remdesivir 及びその代謝物の血漿中薬物動態を評価した（AD-399-2001 試験、AD-399-2002 試験、AD-399-2003 試験、AD-399-2033 試験）。remdesivir 及び主要体循環中代謝物（GS-704277 及びヌクレオシド類似体 GS-441524）の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 48（remdesivir）、表 49（GS-704277）及び表 50（GS-441524）に要約した。すべての動物種で remdesivir のクリアランスは肝血流量を超えた。remdesivir 消失の後に中間的代謝物 GS-704277 への一時的な曝露、ヌクレオシド代謝物 GS-441524 への持続的な曝露が発現した。remdesivir 及びその代謝物の用量補正曝露はカニクイザルとアカゲザルで同程度であった。ラットの remdesivir の半減期は最も短く、代謝物 GS-704277 及び GS-441524 への曝露が比較的高かった。ラットでの異なる薬物動態プロファイルは、一部げっ歯類での高い血漿エステラーゼ活性と、その結果としての加水分解による細胞外プロドラッグ消失を反映している。



表 48. 雄 Wistar-Han ラット、カニクイザル及びアカゲザルに remdesivir を単回静脈内ボラス投与した後の remdesivir の血漿中薬物動態パラメータ (平均値、N = 3)

Parameter (Units)	Wistar-Han Rat	Cynomolgus Monkey		Rhesus Monkey
	Study AD-399-2003	Study AD-399-2001	Study AD-399-2033	Study AD-399-2002
Dose (mg/kg)	50	10	10	3
Formulation				
C _{max} (μM)	17.5	16.0	7.29	2.39
t _{1/2} (h)	0.05	0.29	0.57	0.35
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	6.20	4.76	3.15	0.80
CL (L/h/kg)	13.5	3.50	5.64	6.37

表 49. 雄 Wistar-Han ラット、カニクイザル及びアカゲザルに remdesivir を単回静脈内ボラス投与した後の代謝物 GS-704277 の血漿中薬物動態パラメータ (平均値、N = 3)

Parameter (Units)	Wistar-Han Rat	Cynomolgus Monkey		Rhesus Monkey
	Study AD-399-2003	Study AD-399-2001	Study AD-399-2033	Study AD-399-2002
Dose (mg/kg)	50	10	10	3
Formulation				
T _{max} (h)	0.48	0.08	0.39	0.33
C _{max} (μM)	40.6	3.43	0.80	0.71
t _{1/2} (h)	0.25	0.84	1.30	3.59
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	25.1	2.73	1.36	0.84





表 50. 雄 Wistar-Han ラット、カニクイザル及びアカゲザルに remdesivir を単回静脈内ボラス投与した後の代謝物 GS-441524 の血漿中薬物動態パラメータ (平均値、N = 3)

Parameter (Units)	Wistar-Han Rat	Cynomolgus Monkey		Rhesus Monkey
	Study AD-399-2003	Study AD-399-2001	Study AD-399-2033	Study AD-399-2002
Dose (mg/kg)	50	10	10	3
Formulation				
T _{max} (h)	1.25	1.33	2.08	0.50
C _{max} (μM)	7.82	1.15	0.68	0.33
t _{1/2} (h)	6.21	7.16	6.42	8.71
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	63.7	8.23	7.02	2.11

雄アカゲザルに remdesivir 3 mg/kg を単回静脈内投与した後、remdesivir 及び代謝物の血漿中及び PBMC 中の薬物動態を評価した (AD-339-2002 試験)。remdesivir、中間代謝物 GS-704277 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 の血漿中薬物動態パラメータを図 19 に要約した。筋肉内投与後に観察された薬物動態 (3.2.1.2.1 項) とは異なり、静脈内投与後の remdesivir は速やかに消失し、続いて GS-704277 及び GS-441524 が逐次的に出現した。静脈内投与後の remdesivir の一貫した速やかな送達を反映し、PBMC 中の GS-441524 及びそのリン酸化代謝物の最高濃度 (図 20) は筋肉内投与と比較して上昇した。PBMC 中 GS-441524 及びそのリン酸化代謝物の総量は 2 時間時点で 26.3 μM の C_{max} に到達し、見かけの細胞内 t_{1/2} は約 22 時間であった。





図 19. アカゲザルに remdesivir 3 mg/kg を単回静脈内投与した後の remdesivir 及び代謝物 (GS-704277、GS-441524) の血漿中濃度-時間プロファイル (平均値、N = 3)

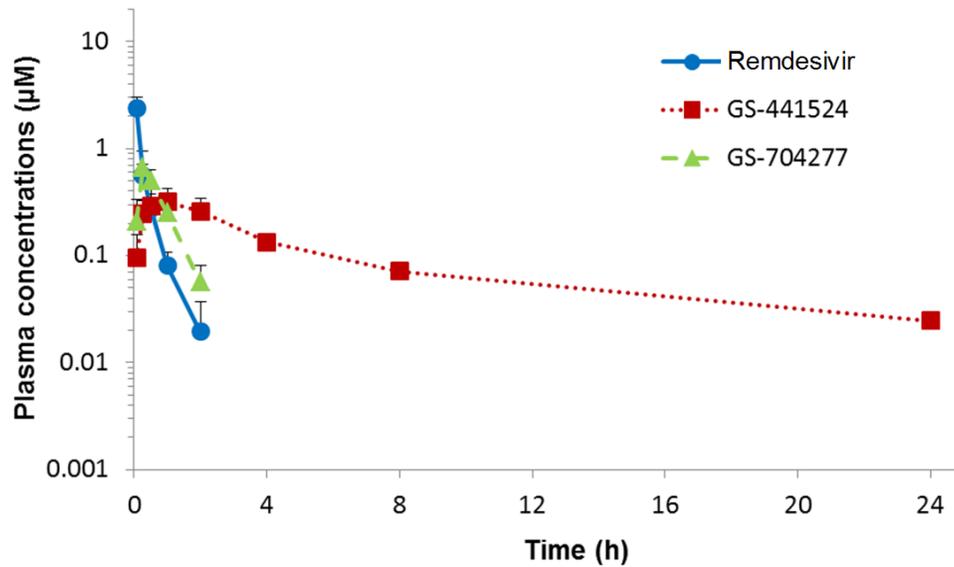
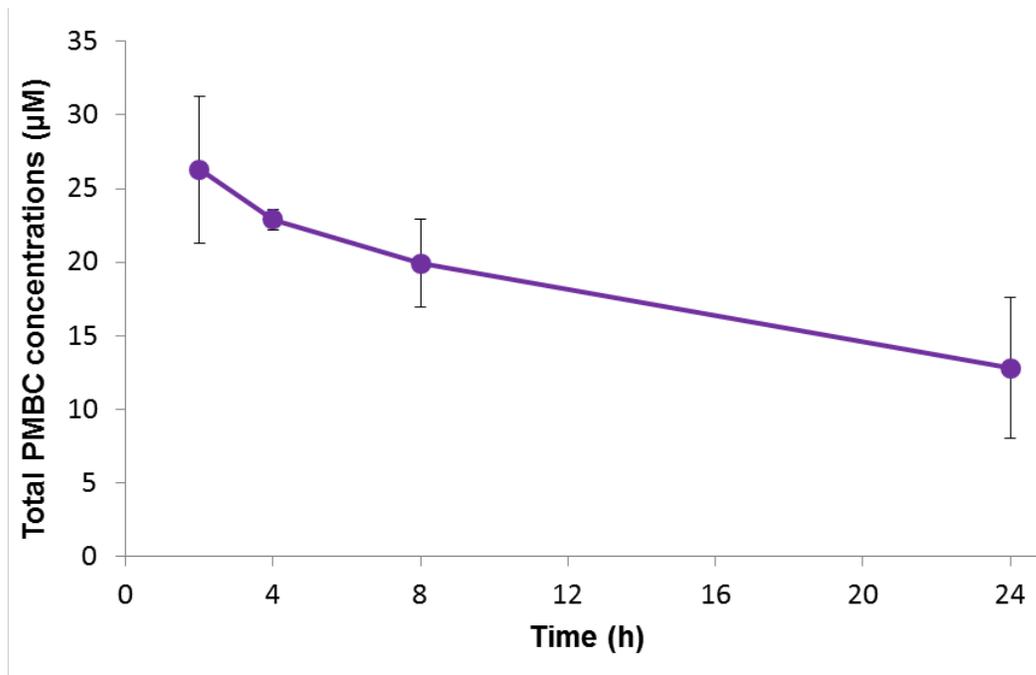


図 20. アカゲザルに remdesivir 3 mg/kg を単回静脈内投与した後の末梢血単核細胞中 GS-441524 及びプリン酸化代謝物の濃度-時間プロファイル (平均値、N = 3)





3.2.1.3. In Vivo 反復投与試験

Wistar-Han ラット (TX-399-2003 試験) 及びカニクイザル (TX-399-2004 試験) の反復投与毒性試験から得られたトキシコキネティクス所見の簡潔な要約を 3.3.1 項に示す。

雄アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を緩徐ボラス注射又は 30 分間の点滴静注として 7 日間連日静脈内投与した後、remdesivir 及びその主要体循環中代謝物 (GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524) の血漿中及び PBMC 中の薬物動態を評価した (AD-339-2030 試験)。ボラス注射又は 30 分間の点滴静注として remdesivir を連日静脈内投与した後の Day 1 及び 7 の remdesivir、GS-704277 及び GS-441524 の薬物動態パラメータを表 51 から表 54 に要約する。ボラス注射又は 30 分間の点滴静注として連日静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir、中間代謝物 GS-704277 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 の血漿中薬物動態プロファイルを図 21 から図 22 に示す。いずれの静脈内投与方法でも、remdesivir は体循環から速やかに消失した。中間代謝物 GS-704277 も速やかに生成し、血漿中から消失した。remdesivir 及び GS-704277 が減少すると同時に、ヌクレオシド代謝物 GS-441524 が血漿中に出現し、24 時間の試料採取時間を通じて持続した。PBMC では、薬理活性体である三リン酸体 GS-443902 の効率的な生成が認められ、Day 7 までに定常状態濃度に到達した (図 23 及び図 24)。7 日間連日投与の後の PBMC 中 GS-443902 曝露には、ボラス投与と点滴静注の間の顕著な差はなかった (表 55)。

表 51. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入として静脈内投与した後の Day 1 の remdesivir 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (平均値±SD、N = 8)

Parameter (Units)	Analyte		
	Remdesivir	GS-704277	GS-441524
C _{max} (µM)	4.35 ± 0.53	0.656 ± 0.172	0.601 ± 0.137
T _{max} (h)	0.083 ± 0	0.083 ± 0	0.38 ± 0.13
AUC ₀₋₂₄ (µM•h)	0.928 ± 0.148	0.416 ± 0.109	3.09 ± 0.88
t _{1/2} (h)	0.33 ± 0.03	0.40 ± 0.10	6.23 ± 0.60
CL (L/h/kg)	9.05 ± 1.37	NA	NA

NA = 該当なし





表 52. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入として連日静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (平均値 ± SD、N = 8)

Parameter (Units)	Analyte		
	Remdesivir	GS-704277	GS-441524
C _{max} (μM)	5.11 ± 1.44	0.665 ± 0.097	0.663 ± 0.161
T _{max} (h)	0.083 ± 0	0.10 ± 0.06	0.44 ± 0.12
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	1.15 ± 0.29	0.463 ± 0.102	4.26 ± 1.24
t _{1/2} (h)	0.38 ± 0.02	0.44 ± 0.08	7.41 ± 0.90
CL (L/h/kg)	7.58 ± 2.04	NA	NA

NA = 該当なし

表 53. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を 30 分間の点滴静注として静脈内投与した後の Day 1 の remdesivir 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (平均値 ± SD、N = 8)

Parameter (Units)	Analyte		
	Remdesivir	GS-704277	GS-441524
C _{max} (μM)	6.07 ± 0.66	0.373 ± 0.057	0.436 ± 0.096
T _{max} (h)	0.28 ± 0.08	0.48 ± 0	0.91 ± 0.13
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	2.46 ± 0.40	0.310 ± 0.077	2.87 ± 0.67
t _{1/2} (h)	0.31 ± 0.05	0.38 ± 0.07	7.34 ± 1.90
CL (L/h/kg)	3.43 ± 5.65	NA	NA

NA = 該当なし

表 54. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を 30 分間の点滴静注として静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir 及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (平均値 ± SD、N = 8)

Parameter (Units)	Analyte		
	Remdesivir	GS-704277	GS-441524
C _{max} (μM)	5.56 ± 0.65	0.350 ± 0.041	0.481 ± 0.124
T _{max} (h)	0.25 ± 0	0.48 ± 0	0.83 ± 0.19
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	2.37 ± 0.38	0.323 ± 0.061	3.64 ± 0.82
t _{1/2} (h)	0.50 ± 0.10	0.51 ± 0.09	7.58 ± 0.88
CL (L/h/kg)	3.57 ± 0.62	NA	NA

NA = 該当なし





図 21. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボース注入として連日静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir 及び代謝物の血漿中濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD、N = 8)

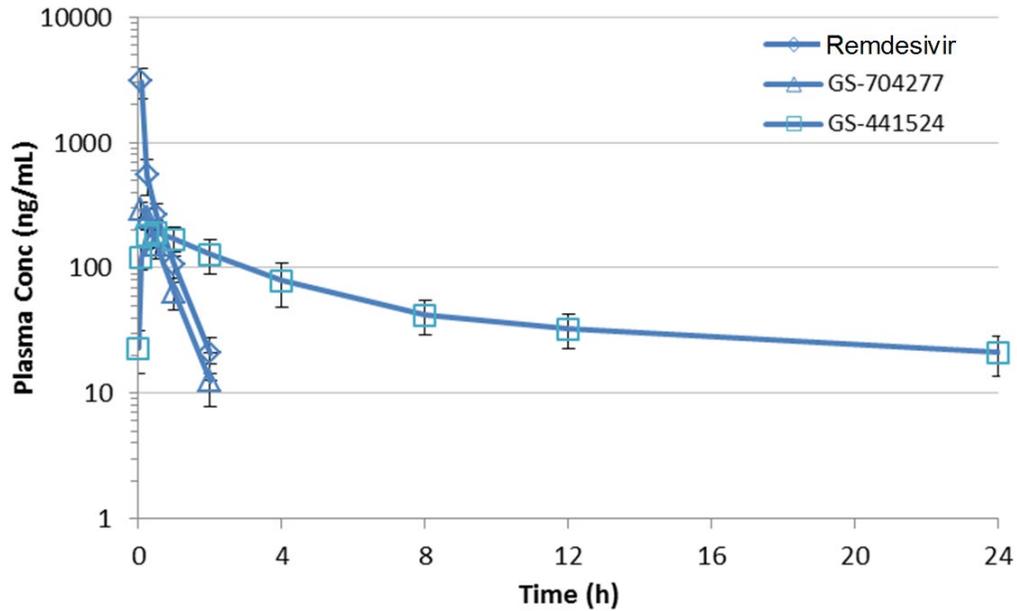


図 22. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を 30 分間の点滴静注として連日静脈内投与した後の Day 7 の remdesivir 及び代謝物の血漿中濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD、N = 8)

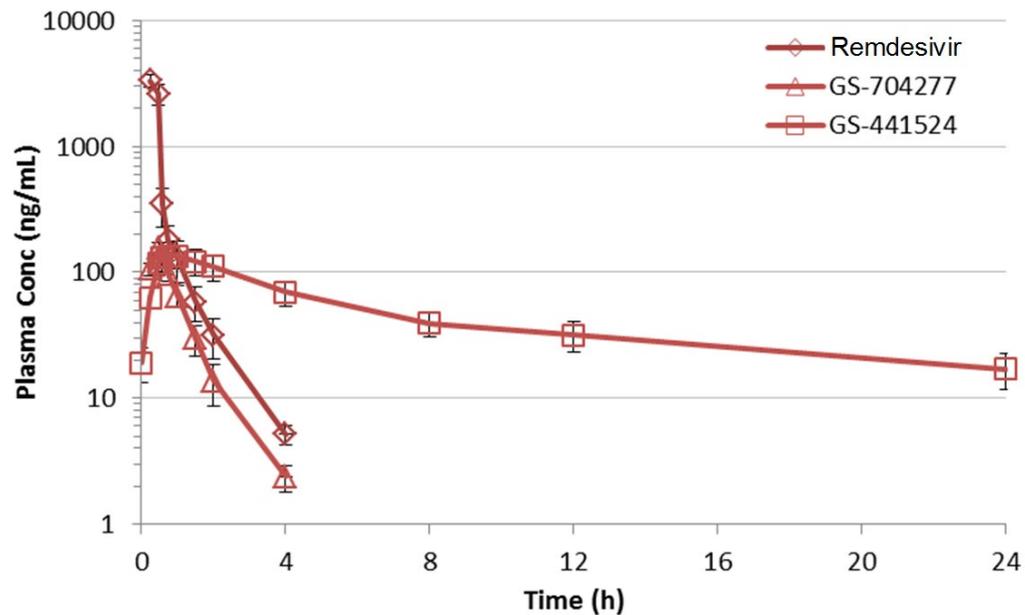




図 23. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入として 7 日間連日静脈内投与した後の末梢血単核細胞中 GS-443902 の濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD、N = 8)

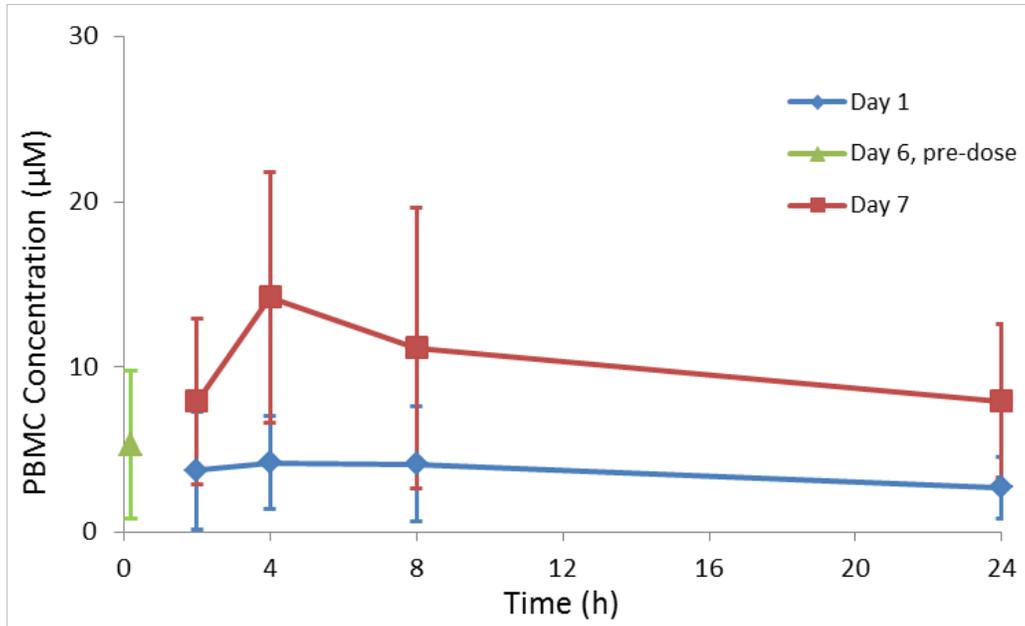


図 24. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg を 30 分間の点滴静注として 7 日間連日静脈内投与した後の末梢血単核細胞中 GS-443902 の濃度-時間プロファイル (平均値 ± SD、N = 8)

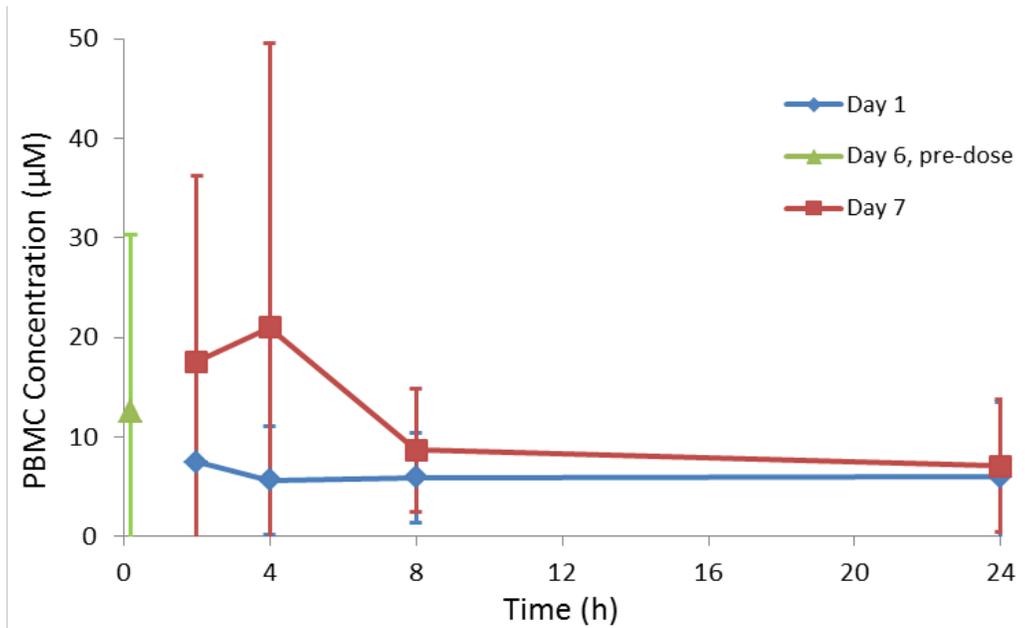




表 55. アカゲザルに remdesivir 5 mg/kg をボラス注入又は 30 分間の点滴静注として連日静脈内投与した後の Day 1 及び 7 の末梢血単核細胞中 GS-443902 の薬物動態パラメータ (平均値±SD、N = 8)

PK Parameter	Treatment			
	Bolus Injection		30-Minute Infusion	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
C _{max} (μM)	5.1 ± 3.0	16.8 ± 5.9	10.7 ± 8.7	22.8 ± 28.4
AUC ₀₋₂₄ (μM•h)	70.9 ± 52.2	234 ± 109	138 ± 107	197 ± 146

3.2.2. 分布

3.2.2.1. In Vitro 血漿蛋白結合及び血液分布

Wistar-Han ラット、カニクイザル、アカゲザル及びヒト血漿を用い、remdesivir 及びその主要体循環中代謝物 (GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524) の血漿蛋白結合率を測定した (AD-399-2013 試験、AD-399-2031 試験)。すべての種において remdesivir の蛋白結合率は中等度であり、遊離型画分の範囲はラットの 8.0%からカニクイザルの 14.2%であった。ヒトの遊離型画分は 12.1%であった。GS-704277 及び GS-441524 の血漿蛋白結合率はすべての種で低かった (非結合型画分の平均値は 85%~127%)。

3.2.2.2. 組織分布試験

Sprague Dawley ラット及び Long-Evans ラットにおける remdesivir の組織分布を [¹⁴C]remdesivir 10 mg/kg の静脈内投与後に検討した (AD-399-2017 試験)。最初のサンプル採取時点 (投与 0.167 時間後) までに [¹⁴C]remdesivir 由来放射能は大部分の組織に広く分布した。最も高い放射能濃度を示した組織は、Sprague-Dawley 及び Long-Evans の両系統で腎皮質、腎臓、腎髄質、肝臓、盲腸、膀胱、動脈壁及び皮膚であった。脳組織には放射能がほとんど又はまったく検出されず、このため Sprague-Dawley 及び Long-Evans のいずれの系統でも [¹⁴C]remdesivir 由来放射能の血液脳関門透過性は乏しいと示唆される。低水準の放射能が精巣に検出されたことから、 [¹⁴C]remdesivir 由来放射能の血液精巣関門通過が示唆された。メラニン結合は認められなかった。

サルにおける remdesivir の組織分布を [¹⁴C]remdesivir 10 mg/kg の静脈内投与後に検討した (AD-399-2019 試験)。投与 4 時間後までに [¹⁴C]remdesivir 由来放射能はすべての組織に広く分布した。投与 4 時間後に、消化管以外で最も高い平均放射能濃度を示した組織は胆嚢、腎臓、肝臓、前立腺、唾液腺 (下顎)、膵臓及び精嚢であった。投与 168 時間後にも放射能は大部分の組織で定量可能であり、最高濃度は肝臓及び腎臓に認められた。低水準の放射能が精巣に検出されたことから、 [¹⁴C]remdesivir 由来放射能の血液精巣関門通過が示唆された。

3.2.3. 代謝

3.2.3.1. In Vitro 代謝

remdesivir の代謝は in vitro 試験で特性解析されている。remdesivir と生体異物代謝に一般的に関与する経路との相互作用の特性を解析した。[Redacted] 標的細胞及び関連細胞系における remdesivir の活性化について特に検討した。また、in vitro 抗 [Redacted] 試験法で使用した細胞内で、薬理活性体である三



リン酸体 GS-443902 の生成量を測定することによって固有の効力 (intrinsic potency) の理解を深め、生化学的試験法が存在しないことに対処した。

3.2.3.1.1. 血漿中安定性

Sprague-Dawley ラット、ビーグル犬、カニクイザル、アカゲザル及びヒト血漿中での remdesivir を測定した (AD-399-2012 試験)。げっ歯類の多くの種にみられる高い血漿エステラーゼ活性に合致し、ラット血漿中では remdesivir は不安定であった ($t_{1/2}$ 0.9 分以下)。げっ歯類以外の種では remdesivir は相当に安定であり、 $t_{1/2}$ の範囲はヒトの 68.5 分からイヌの 630 分であった。

3.2.3.1.2. 代謝安定性

Sprague Dawley ラット、ビーグル犬及びヒト腸管 S9、並びに Sprague Dawley ラット、ビーグル犬、カニクイザル、アカゲザル及びヒト肝臓 S9 における remdesivir の代謝安定性を評価した (AD-399-2014 試験)。すべての種を通じて、remdesivir の安定性は腸管抽出物中で中等度であったもの ($t_{1/2} = 40.3 \sim 114.1$ 分)、肝抽出物中で不安定であった ($t_{1/2} < 3.9$ 分)。remdesivir はヒト腸管 S9 中では比較的安定であった ($t_{1/2} = 114.1$ 分)。

3.2.3.1.3. 細胞内代謝

RNA ポリメラーゼの生化学的試験法は現在のところない。薬理活性体である三リン酸体 GS-443902 の固有効力を評価するため、HMVEC、HeLa 細胞及び初代培養ヒトマクロファージをジアステレオマー混合物 GS-466547 とともに 72 時間連続インキュベートしたときの三リン酸体濃度を測定した。同じ細胞種を用いて同一の時間経過で独立した抗ウイルス活性試験を実施し、得られた抗ウイルス活性と三リン酸体濃度との相関性を評価した (AD-399-2006 試験)。観測された細胞内三リン酸体量及び対応する細胞種における *in vitro* 抗ウイルス作用の効力に基づき、複製の 50% 阻害に必要な GS-443902 の細胞内濃度は約 $11.4 \text{ pmol}/10^6 \text{ cells}$ と推定された (平均細胞体積 $2 \text{ pL}/\text{cell}$ を仮定して $5.70 \text{ }\mu\text{M}$)。

感染アカゲザルにおいて remdesivir の治療的有効性が検討されている。サルとヒトの間の代謝の差を評価するため、ヒトとアカゲザルの PBMC 及び単球で remdesivir の代謝を比較した (AD-399-2015 試験)。対象細胞を選択した理由を挙げると、PBMC は薬物動態試験において細胞内三リン酸体を測定する末梢血細胞として使用したためであり、単球は重要な感染部位であるマクロファージに分化するためである。試験の結果によると、薬理活性体である三リン酸体 GS-443902 の量は、それぞれの種内の PBMC と単球の間で同程度であった。細胞内 GS-443902 濃度はヒト PBMC 及び単球でサルのそれぞれの細胞種より高かった。

マクロファージは感染の標的細胞である。したがって、ヒトマクロファージ (*in vitro* で単球から分化) のプロドラッグ取込み、その後のヌクレオシド類似体 GS-441524 及びそのリン酸化代謝物への代謝の動態について、*in vitro* でジアステレオマー混合物 GS-466547 $1 \text{ }\mu\text{M}$ により 2 時間パルス処理した後に検討した (AD-399-2004 試験)。パルス処理は静脈内投与後の一時的なプロドラッグ曝露を再現するように設定した。3 名のドナーから得たヒトマクロファージ中で、薬理活性体の三リン酸体 GS-443902 は効率的に生成され (GS-443902 の平均 C_{max} は $131 \pm 97 \text{ pmol}/10^6 \text{ cells}$ 、細胞内代謝の推定 70% を占める)、 $t_{1/2}$ 約 11 時間で持続的に存在した。



3.2.3.1.4. In Vivo 代謝*

無処置及び胆管カニューレ挿入 (BDC) Sprague-Dawley ラットに^[14C]remdesivir 10 mg/kg を静脈内投与した後、血漿、胆汁及び尿中の放射能の大部分はヌクレオシド類似体 GS-441524 に由来した (AD-399-2018 試験)。いずれの生体試料からも、未変化体は検出されなかった。もう1つの主要体循環中代謝物 GS-704277 も血漿及び胆汁中に多く存在した成分であり、投与 36 及び 24 時間後までの総放射能曝露のうちそれぞれ約 19%及び 20.3%を占めた。投与 36 時間後までの総放射能曝露のうち約 6%は、微量の構造決定されていない成分 M1 が占めた。無処置ラットの糞中の主要成分はデスアミノ-ヒドロキシ-GS-441524 (M14) であり、投与 48 時間後までに投与量の 22.6%を占めた。

サルに^[14C]remdesivir 10 mg/kg を静脈内投与した後 (AD-399-2020 試験)、AUC 用プール試料中に唯一認められた体循環中成分はヌクレオシド類似体 GS-441524 であり、投与 96 時間後までの総放射能曝露 (AUC₀₋₉₆) の 100%を占めた。最初の試料採取時点 (投与 0~24 時間後) に、尿中に未変化体として回収された割合は投与量の 1%未満であった。GS-441524 及び GS-441524-グルクロニド (M18) が尿中の主要成分であり、投与後 72 時間までにそれぞれ投与量の 15.6%及び 8.43%を占めた。糞中に未変化体は回収されなかった。糞中の主要成分はデスアミノ-ヒドロキシ-GS-441524 (M14) であり、投与 72 時間後までに投与量の 19.9%を占めた。

3.2.4. 排泄

Sprague-Dawley ラットに^[14C]remdesivir 10 mg/kg を静脈内投与した後、remdesivir の排泄経路及び量を測定した (AD-399-2017 試験)。無処置ラットへの静脈内投与後、48 時間以内に放射能の大部分が排泄された。投与 168 時間後までに、投与した放射能の平均 63.0%及び 27.8%がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。BDC ラットに静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに投与した放射能の平均 63.4%、22.7%及び 3.26%がそれぞれ尿中、胆汁中及び糞中に排泄された。静脈内投与後に大量の放射能が尿中及び糞中に排泄されたことから、^[14C]remdesivir に由来する放射能の主な消失経路は腎排泄及び胆汁排泄と考えられる。無処置及び BDC ラットの放射能の総回収率の平均値はそれぞれ 95.1%及び 95.3%であった。

サルに^[14C]remdesivir 10 mg/kg を静脈内投与した後、remdesivir の排泄経路及び量を測定した (AD-399-2019 試験)。投与 168 時間後までに、投与した放射能の平均 33.6%及び 25.6%がそれぞれ尿中及び糞中に排泄され、このため主な消失経路は腎排泄及び胆汁排泄と考えられる。ケージ洗浄液から顕著な放射能が回収されており、平均回収率は投与量の 16.9%であった。サルに静脈内投与した後の放射能の総回収率の平均値は 78.8%であった。

3.2.5. 薬物動態学的薬物相互作用

3.2.5.1. 酵素との相互作用

3.2.5.1.1. 代謝の酵素学

remdesivir がチトクローム P450 (CYP) 酵素の基質であるかどうかを確認するため、ヒトニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 CYP 還元酵素と共発現させた 7 種類の相補的 DNA 発現ヒト CYP 酵素標本とともに、remdesivir 5 µM をインキュベートした (AD-399-2011 試験)。組換え CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 又は CYP2C19 による remdesivir の代謝は検出されなかった。remdesivir は CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4 によって代謝された。CYP3A4 による代謝速度は陽性対照シンバスタチンの 42.1%であった。





3.2.5.1.2. チトクローム P450 阻害

ヒト肝ミクロソームを用い、CYP によるプローブ基質の特異的な変換を測定することにより、CYP 酵素に対する remdesivir の阻害能を評価した (AD-399-2010 試験)。remdesivir は CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP2C19 に対して弱い阻害剤であった。CYP3A に対する IC₅₀ は 1.6 µM であった。静脈内点滴静注後の remdesivir 未変化体の濃度が低いため、CYP3A4 阻害によって臨床的に重要な薬物間相互作用が発現する可能性は限定的である。

3.2.5.2. 誘導能の評価

レポーター細胞株を用い、芳香族炭化水素受容体 (AhR) 及びプレグナン X 受容体 (PXR) の活性化を介したヒト薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する remdesivir の誘導能を in vitro で評価した (AD-399-2009 試験)。評価した最高濃度 (50 µM) において、remdesivir は AhR に対して 1.9 倍、PXR に対して 2.1 倍の活性化作用を示した。これに対して陽性対照 3-メチルコラントレンでは濃度 20 µM で AhR の介在する転写が 47.0 倍、リファンピシンでは濃度 25 µM で PXR の介在する転写が 12.8 倍に増加した。この結果から、これらの核内受容体に制御される酵素発現に対し、remdesivir は臨床的に意味のある誘導剤ではないと示唆される。

ヒト肝細胞を用い、remdesivir 及びその主要体循環中代謝物 (GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524) に曝露した後、メッセンジャーRNA (mRNA) 量及び CYP 酵素活性の定量によって CYP 酵素 (CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4) 誘導を評価した (AD-399-2027 試験)。ドナー3名のうち1名の肝細胞では、remdesivir によって CYP1A2 の mRNA 量が 5.7 倍、CYP2B6 の mRNA 量が 5.4 倍に増加した。他の2名のドナーの肝細胞では、このような誘導は認められなかった。remdesivir による CYP3A4 mRNA 又は CYP3A4/5 の誘導は認められなかった。GS-441524 及び GS-704277 については、試験で評価した CYP 酵素に対する誘導能は認められなかった。

3.2.5.3. トランスポーターとの相互作用

3.2.5.3.1. トランスポーターの基質

remdesivir が肝取込みトランスポーター有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 の基質であるかどうかを確認するトランスフェクト細胞株での試験が完了している (AD-399-2008 試験)。remdesivir は OATP1B1 の基質であるものの、OATP1B3 の基質ではないことが確認された。remdesivir の取込み速度は OATP1B1 をトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞で上昇し、リファンピシンの追加によって取込みが阻害された。非トランスフェクト細胞と OATP1B3 トランスフェクト細胞の remdesivir 取込み速度は同程度であり、リファンピシン存在下でも顕著な変化は認められなかった。

排出トランスポーターP-糖蛋白質 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白質 (BCRP) の基質としての remdesivir を評価した (AD-399-2007 試験)。P-gp を過剰発現させた Madin-Darby イヌ腎細胞 (MDCKII) では透過性の変化が認められ、BCRP の過剰発現 MDCKII では変化が認められなかったため、remdesivir は P-gp の基質ではあるものの BCRP の基質ではなかった。P-gp 依存性輸送に合致し、P-gp の過剰発現細胞においては P-gp 阻害剤シクロスポリン A の存在下で remdesivir の排出比が低下した。これに対して、BCRP の過剰発現細胞における remdesivir の排出比は BCRP 阻害剤 Ko143 の存在下と非存在下で同程度であった。



ヒト有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び 3 を過剰発現させた細胞では、remdesivir 及びその主要体循環中代謝物 (GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524) の輸送を証明する所見は認められなかった (PC-399-2020 試験、3.3.6.2 項)。同様に、ラット OAT1 は remdesivir 及びその代謝物を輸送せず、ラット OAT3 は remdesivir 又は GS-441524 を輸送しなかった。ヒト OAT3 とは異なり、ラット OAT3 を過剰発現した細胞では、GS-704277 の輸送が認められた。

3.2.5.3.2. トランスポーターの阻害

OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP を発現するトランスフェクト細胞株を用い、remdesivir の薬物トランスポーター阻害能を *in vitro* で評価した (AD-399-2005 試験)。remdesivir は試験した最高濃度 (40 μM) において、P-gp によるカルセイン AM 輸送又は BCRP によるフェオホルビド A 輸送を阻害しなかった。OATP1B1 及び OATP1B3 に依存する Fluo-3 の輸送が remdesivir によって阻害され、 IC_{50} はそれぞれ 2.8 及び 2.1 μM であった。静脈内点滴静注後の remdesivir 未変化体の濃度が低いいため、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害によって臨床的に重要な薬物間相互作用が発現する可能性は限定的である。

モデル基質と、トランスフェクト細胞株又は膜小胞を用い、remdesivir 及びその主要体循環中代謝物 (GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524) がヒト胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP)、多剤耐性関連蛋白質 2 (MRP2)、MRP4 及びナトリウム-タウロコール酸共輸送ポリペプチド (NTCP) の阻害剤であるかどうかを検討する試験も実施した (AD-399-2029 試験)。BSEP、MRP4 及び NTCP の介在するプローブ基質の輸送が remdesivir によって阻害され、 IC_{50} の算出値はそれぞれ 22、5.1 及び 72 μM であった。remdesivir 濃度 100 μM まで MRP2 との相互作用は認められなかった。GS-704277 は 100 μM の試験濃度で、MRP2 及び NTCP の介在する輸送をそれぞれ 25% 及び 44% 阻害した。GS-704277 濃度 100 μM まで BSEP 又は MRP4 との相互作用は認められなかった。GS-441524 は 100 μM の試験濃度で、NTCP の介在する輸送を 24% 阻害した。GS-441524 濃度 100 μM まで BSEP、MRP2 又は MRP4 との相互作用は認められなかった。

3.2.6. 薬物動態の結論

吸収、分布及び代謝試験に基づき、remdesivir の毒性評価には Wistar-Han ラット及びカニクイザルを選択することが適切とされた。ラット及びサルいずれでも、中間代謝物 GS-704277 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 が生成された。GS-441524 はすべての非臨床試験動物種で確認された主要代謝物である。血漿及び抽出物中で類似した *in vitro* 安定性プロファイルが得られているため、サルではヒトでの remdesivir の挙動がより忠実に再現されると期待される。ラットでは同じ主要代謝物が生成されるが、一方で remdesivir の未変化体濃度が著明に減少し、それに伴い中間代謝物 GS-704277 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 の曝露量が増加し、持続した。

remdesivir は非経口投与に最適なプロドラッグである。一方で肝代謝に対する安定性が乏しく、初回通過によりほぼ完全に消失すると考えられるため、経口投与には適さない。筋肉内投与は、ヒト以外の霊長類を用いた最初の非臨床有効性試験の投与経路として選択されたが、治療目的の remdesivir の投与経路としては最適に至らない経路である。remdesivir の筋肉内投与を評価した試験では、遅く不安定な筋肉からの放出、筋肉内代謝を示すデータ、PBMC 内の薬理活性体である三リン酸体 GS-443902 の出現の遅延が示された。急速に進行するウイルス感染においては、GS-443902 が複製の効果的な阻害に必要な濃度まで速やかかつ一貫して標的細胞内に送達される静脈内投与が、筋肉内投与より優先される。アカゲザルに用量 5 mg/kg/day を緩徐ボラス注入又は 30 分間の点滴静注として 7 日間静脈内投与した後、PBMC 中 GS-443902 曝露量に顕著な差は認められなかった。

感染アカゲザルに 10 mg/kg/day を静脈内投与した後、目標とする有効性が認められた。3 mg/kg 静脈内緩徐ボラス投与からの用量線形性及び健康アカゲザルと感染アカゲザルでの同じ薬物動態を仮定し、有効性が認められる推定 AUC_{0-24} は remdesivir、中間代謝物 GS-704277 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 でそれぞれ 2.7、2.8 及び 7.0 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ であった。

げっ歯類以外の種では血漿中安定性が高いため、未変化のプロドラッグの取込みに十分な感染標的細胞の曝露が可能となる。In vitro で実施した細胞内代謝試験では、ヒトマクロファージ及び HMVEC () における効果的な活性化が示された。In vitro 抗ウイルス試験に使用した細胞種における薬理活性体の三リン酸体 GS-443902 の濃度からは、複製の 50%阻害に必要な濃度は μM であることが示唆される。したがって 90%のウイルス阻害を得るために、感染細胞内の GS-443902 濃度 $\sim \mu\text{M}$ を標的とする。GS-443902 の $t_{1/2}$ は in vitro のマクロファージで 11 時間、in vivo の静脈内投与後のアカゲザル PBMC で 22 時間であり、これに基づき 1 日 1 回投与が適切である。

ラット及びサルに $[^{14}\text{C}]$ remdesivir を静脈内投与した後、放射能は大部分の組織に広く分布した。腎臓、腎髄質、肝臓及び動脈壁で高い放射能が認められた。脳組織には放射能がほとんど又はまったく検出されず、このため $[^{14}\text{C}]$ remdesivir 由来放射能の血液脳関門透過性は乏しいと示唆される。ラット及びサルのいずれでも低水準の放射能が精巣に検出されたことから、 $[^{14}\text{C}]$ remdesivir 由来放射能の血液精巣関門通過が示唆された。メラニン結合は認められなかった。循環血中の主要代謝物は、ラット及びサルともヌクレオシド類似体 GS-441524 であった。GS-704277 はラットの血漿及び胆汁中に多く存在する代謝物であった。サル尿中の主要成分は GS-441524 及び GS-441524-グルクロニド (M18) であった。ラット及びサルのいずれでも、投与した放射能のうち多くの量が尿中及び糞中に排泄され、このため $[^{14}\text{C}]$ remdesivir の主な消失経路は腎排泄及び胆汁排泄と示唆された。

remdesivir は in vitro で CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4 の基質であるものの、代謝は主としてヒドロラーゼ活性を介するため、これらの CYP アイソフォームの阻害剤と併用しても remdesivir 濃度が著明に上昇する可能性は低い。remdesivir によって CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA が誘導されたのに対し (誘導量は肝細胞ドナーによって異なる)、CYP3A4 mRNA 及び CYP3A4/5 活性の誘導は認められなかった。ヌクレオシド代謝物 GS-441524 及び中間代謝物 GS-704277 は CYP 酵素誘導を示さなかった。これに合致して、レポーター細胞株において PXH 又は AhR を介した酵素又はトランスポーターの誘導能は検出されなかった。remdesivir は OATP1B1 及び P-gp の基質である。しかし、remdesivir の体内動態に対するトランスポーターの影響は、非経口的に投与することによって最小限に抑えられると考えられる。remdesivir は in vitro で OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP4 及び NTCP の阻害剤であるものの、消失が速いため臨床的に重要な薬物間相互作用の相互作用薬となる可能性は限定的である。GS-704277 及び GS-441524 はヒト BSEP、MRP2、MRP4 又は NTCP トランスポーターの阻害剤ではない ($IC_{50} > 100 \mu\text{M}$)。予測されない薬物間相互作用が認められた場合、remdesivir の短期投与では、他の相互作用薬の一時的な用量調節が可能である。

要約すると、静脈内投与後の remdesivir は好ましい、一貫した薬物動態プロファイルを示し、複製に適切な細胞に高水準の薬理活性体である三リン酸体を効率的に送達することができ、このため remdesivir を の新既治療薬として臨床的探索を進めても差し支えない。

3.3. 毒性試験

remdesivir を用いたすべての GLP 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験では、臨床投与経路である静脈内投与（1～2分間の緩徐ボラス投与）を使用した。remdesivir は臨床用製剤に使用されている溶媒と同じ [REDACTED] に溶解し、ラット、カンクイザル及びアカゲザル、又はウサギに投与した。マウス又はカンクイザルの非 GLP 反復投与毒性試験では、筋肉内又は皮下の投与経路も使用した。GLP 試験の方法及び結果の概要表を付録 8.2 に示す。

3.3.1. 反復投与毒性試験

3.3.1.1. ラット

GLP 試験でラットに remdesivir 50 mg/kg/day までの用量で 2 週間（TX-399-2003 試験）、10 mg/kg/day までの用量で 4 週間（TX-399-2016 試験）投与した。毒性の評価は死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理検査及び解剖病理学的検査の評価に基づいた。4 週間投与後の NOAEL は 3 mg/kg/day であった。

4 週間投与の 10 mg/kg/day 群の雌 2 匹が途中死亡した。このうち 1 匹は Day 14 の投与後に死亡が確認され、1 匹は Day 19 の投与前に切迫屠殺された。死亡前の一般状態観察では、身体又は眼及び耳の蒼白、努力性呼吸、立毛、運動失調、振戦、痙攣の所見が 1 つ以上認められた。途中死亡動物 2 匹のいずれでも、顕著な一般状態の所見は認められず、直近の予定された体重測定時点まで体重が増加していた。切迫屠殺された 1 匹では、remdesivir に関連した血液学的検査又は血液生化学検査の変化はなく、検査結果の中に全身状態不良の理由を示すものはなかった。剖検では、いずれの動物にも所見は認められなかった。しかし 2 匹ともに、remdesivir に関連した病理組織学的所見が腎皮質に認められ、最終屠殺時の他の動物でも同様の所見が認められた。2 匹の死因又は瀕死状態の原因は決定できず、死亡例と remdesivir との関連は不確実と判断された。

一般に、体重増加及び摂餌量に対する remdesivir に関連した影響は、10 mg/kg/day 以上の用量で認められた。2 週間投与後の 4 週間の回復期に、50 mg/kg/day を投与した高用量群の体重変化及び摂餌量変化は完全に回復した。2 週間反復投与試験では、20 mg/kg/day 以上の投与群の雄及び 5 mg/kg/day 以上の投与群の雌の尾部皮膚に赤色化が認められたが、随伴する病理組織学的所見がなく、毒性ではないと判断された。

[REDACTED] 溶媒には、血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査、尿検査、尿生化学検査及び尿中バイオマーカーの値に対する毒性学的に意味のある影響はなかった。溶媒のみを投与した動物又は remdesivir とともに投与した動物の尿路、脾臓、リンパ節、副腎皮質、肝臓及び後膝関節に、溶媒に関連した病理組織学的所見が認められた。一般的に空胞化の特徴は、空胞化を認める細胞の細胞質内の微小水疱性空胞であった。様々な器官系の可逆性の空胞化は、この試験で使用した [REDACTED] 溶媒の既知の影響である。

remdesivir に関連した臨床病理及び解剖病理学的検査に対する影響により、腎障害及び/又は機能障害が示唆された。臨床病理検査の変化は用量 3 mg/kg/day 以上で認められ、一般的に用量に依存し、4 週間投与後に最も著しいものであった。影響として BUN 及びクレアチニンの増加、総蛋白、N-アセチル-グルコサミニダーゼ (NAG)、シスタチン C、 β -2-ミクログロブリン (β 2M) 及び kidney injury molecule-1 (KIM-1) のクレアチニン比の上昇、尿中ナトリウム、カリウム及びクロール排泄、並びに尿蛋白、潜血、白血球及び顆粒円柱が挙げられる。50 mg/kg/day を 2 週間投与したとき、臨床病理検査に対するすべての影響は、雄のヘモグロビン及びヘマトクリットの軽微な減少、雌のコレ

ステロールの軽微な減少、雌の尿クロール排泄の軽微な増加、並びに雄の尿中蛋白の発現のわずかな増加を除き、4週間の回復期の終了時に明らかな回復性を示した。

remdesivir に関連する病理組織学的所見は腎皮質に限られた。2週間投与後に認められた変化は、腎皮質尿細管上皮の退行性、壊死性及び再生性変化であった。4週間の回復期間終了時の剖検では、remdesivir に関連する腎臓の退行性／壊死性及び再生性変化は、雄のみで認められた軽微な好塩基性（再生性）尿細管及び雌で認められた病理組織学的所見を伴わない腎重量の増加を除き、完全に可逆的であった。これらのremdesivirに関連した変化の可逆性には、血液生化学検査及び尿検査所見の可逆性を随伴した。4週間の投与後、3 mg/kg/day 以上を投与した雄及び 10 mg/kg/day を投与した雌に腎臓の病理組織学的変化が認められ、皮質尿細管の持続的な低水準の損傷に続発した再生過程に合致した。所見として好塩基性尿細管及び巨大核が挙げられる。これらの所見は雄の腎重量及び／又は比の増加と関連していた。3.3.6.2 項に述べたとおり、remdesivir 及びその主要体循環中代謝物（GS-704277、ヌクレオシド類似体 GS-441524）とヒト及びラット腎 OAT との相互作用を評価した試験（PC-399-2020 試験）の結果、GS-704277 はラット OAT3 の有効な基質であり、ラット OAT3 依存性の細胞傷害性を発揮するものの、remdesivir 又は GS-441524 にはこのような作用はないことが示されており、ラットで観察された腎毒性に GS-704277 が関与している可能性が示唆された。

ラットに remdesivir を4週間静脈内投与した後、remdesivir は速やかに消失し、広範に代謝されて GS-441524 及び GS-704277 が生成された。GS-441524 の曝露は remdesivir 用量 1～10 mg/kg/day の範囲で用量の増加に伴い増加した（表 56）。Day 1 及び 28 に、GS-441524 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の増加は全般的に用量比を上回り、差は一般的に2倍以内であった。GS-441524 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の性差は概して2倍未満であった。ラットでは、remdesivir の反復投与後に GS-441524 の蓄積は認められなかった。GS-704277 の曝露は remdesivir 用量 1～10 mg/kg/day の範囲で用量の増加に伴い増加した。全般的に、GS-704277 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の増加は、Day 1 には3～10 mg/kg/day の範囲でほぼ用量に比例し、Day 28 には1～10 mg/kg/day の範囲で用量比をわずかに上回った。GS-704277 の雄の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は雌より高く、AUC₀₋₂₄ の性差は一般的に2倍を超えた。ラットでは、remdesivir の反復投与後に GS-704277 の蓄積は認められなかった。

結論として、雌雄ラットに remdesivir を1日1回4週間まで静脈内投与したとき、3 mg/kg/day 以上を投与した個体で腎障害及び／又は腎機能障害を示唆する臨床病理検査及び病理組織学的検査所見が認められ、10 mg/kg/day 以上では雌2匹の途中死亡、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。腎臓の変化の性質及び重症度に基づき、remdesivir の NOAEL は 3 mg/kg/day であった（GS-441524 : Day 28 の C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 208 及び 127 ng/mL、Day 28 の AUC₀₋₂₄ は雄及び雌でそれぞれ 1000 及び 493 ng•h/mL、GS-704277 : Day 28 の C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 1020 及び 288 ng/mL、Day 28 の AUC₀₋₂₄ は雄及び雌でそれぞれ 424 及び 167 ng•h/mL）。3 mg/kg/day 投与による GS-441524 の AUC は、現在提案する最高臨床用量 200 mg 投与による曝露の 0.3 倍であった。

表 56. ラットに remdesivir を4週間投与したときの主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 のトキシコキネティクスパラメータ

Remdesivir Dose (mg/kg/day)	Sex	Analyte							
		GS-441524				GS-704277			
		AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)		C _{max} (ng/mL)	
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
1	M	151	209	44.1	50.1	NR	82.3	160	213
	F	121	140	36.0	38.8	NR	NR	139	130
	M & F	136	190	40.0	44.5	NR	72.0	150	171



Remdesivir Dose (mg/kg/day)	Sex	Analyte							
		GS-441524				GS-704277			
		AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)		C _{max} (ng/mL)	
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
3	M	473	1000	124	208	292	424	526	1020
	F	419	493	115	127	141	167	388	288
	M & F	446	748	119	156	209	301	457	654
10	M	1880	4210	448	754	782	2150	2190	4210
	F	1700	2940	397	521	676	904	1550	2040
	M & F	1790	3570	423	615	729	1530	1870	3130

F = 雌、M = 雄、NR = プロファイル内の測定可能な濃度の数が 3 未満であったため報告せず

3.3.1.2. サル

GLP 試験でカニクイザルに remdesivir 10 mg/kg/day までの用量で 2 週間 (TX-399-2004 試験) 又は 4 週間 (TX-399-2017 試験) 投与した。いずれの用量でも remdesivir に関連した死亡、一般状態の変化、眼科的検査所見、又は体重、定性的な摂餌量、心電図パラメータ、器官重量、剖検所見若しくは病理組織学的所見に対する影響は認められなかった。2 又は 4 週間投与後の NOAEL は 10 mg/kg/day であった。

remdesivir に関連すると判断された唯一の血液生化学検査所見は、10 mg/kg/day 投与群でのコレステロール減少であった。子の軽度の変化は可逆的であり、毒性学的に重要ではないと判断された。血液学的検査、凝固検査、尿検査、尿生化学検査及び尿中バイオマーカー検査の結果は、1 点の例外の可能性があるものの、remdesivir 投与による影響を受けなかった。10 mg/kg/day を 4 週間投与した雌での尿中 β2M : クレアチニン比の軽微な増加は、変化の規模が小さく、腎の完全性及び機能の他のマーカーとの相関を示す所見がないため、remdesivir 投与との関連性は不明と判断された。腎機能障害又は腎障害に対する影響を示唆する変化はなかった。

4 週間反復投与毒性試験において、溶媒対照群の remdesivir、GS-441524 及び GS-704277 の濃度値はすべて定量下限未満であった。GS-441524 及び GS-704277 の曝露は remdesivir 用量 1~10 mg/kg/day の範囲で用量の増加に伴い増加した (表 57)。remdesivir、GS-441524 及び GS-704277 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の増加は、remdesivir 用量 1~10 mg/kg の範囲でほぼ用量に比例した。remdesivir、GS-441524 及び GS-704277 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の性差は 2 倍未満であった。サルでは、remdesivir の反復投与後に remdesivir、GS-441524 又は GS-704277 の蓄積は認められなかった。平均 AUC₀₋₂₄ の代謝物 : 未変化体比によると、静脈内緩徐ボラス投与後に remdesivir は広範に代謝され、GS-441524 及び GS-704277 が生成された。





表 57. カニクイザルに remdesivir を 4 週間投与したときの remdesivir 及び主要体循環中代謝物 (GS-441524、GS-704277) のトキシコキネティクスパラメータ

Remdesivir Dose (mg/kg/day)	AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL) ^a		C _{max} (ng/mL) ^a	
	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
GS-5734				
1	73.1	102	79.5	100
3	205	265	229	243
10	1050	1330	1020	1160
GS-441524				
1	167	190	27.4	28.9
3	424	443	65.6	66.9
10	1810	2070	292	288
GS-704277				
1	62.4	67.1	71.0	64.2
3	193	185	221	168
10	789	849	818	680

a 性統合

溶媒に関連した影響として、投与動物の尿路、リンパ節及び肝臓の器官における空胞化の病理組織学的所見が挙げられる。所見及び影響が認められた器官は腎尿細管細胞及び移行上皮細胞の空胞化、膀胱、尿管及び尿道移行上皮細胞の空胞化、鼠径、下顎、腸間膜及び膝窩リンパ節の空胞化マクロファージ浸潤、肝クッパー細胞の空胞化であった。

結論として、雌雄カニクイザルに remdesivir を 10 mg/kg/day までの用量で静脈内緩徐ボラスとして 4 週間連日投与した後、毒性は認められなかった。remdesivir の NOAEL は 10 mg/kg/day であった (Day 28 の性統合平均値 : remdesivir の AUC₀₋₂₄ 1330 ng•h/mL、C_{max} 1160 ng/mL、GS-441524 の AUC₀₋₂₄ 2070 ng•h/mL、C_{max} 288 ng/mL、GS-704277 の AUC₀₋₂₄ 849 ng•h/mL、C_{max} 680 ng/mL)。NOAEL における曝露マージンは臨床用量 200 mg と比較して remdesivir では約 0.5 倍、GS-441524 では約 0.9 倍である。

非 GLP 試験において、雄カニクイザルにジアステレオマー混合物 GS-466547 を 1 日 1 回 7 日間筋肉内投与し (TX-399-2001 試験)、雄アカゲザルに remdesivir を 1 日 1 回 7 日間静脈内投与した (TX-399-2021 試験)。

筋肉内投与試験 (TX-399-2001 試験) では、カニクイザルに 15 mg/kg/day を投与したときの GS-466547 に関連する影響として腎臓の変化 (近位尿細管上皮細胞変性/壊死) が挙げられ、これは 7.5 mg/kg/day 以上を投与した動物における腎臓重量増加と相関した。また、15 mg/kg/day を投与した動物では胸腺重量が減少した。血液及び尿の臨床病理検査の変化は、腎機能不全に合致した。2.5 mg/kg/day 以上を投与した動物では、炎症性変化は毒性と判断される局所の注射部位反応と相関した。全用量で認められた毒性と判断される注射部位反応のため、局所刺激性の NOAEL は求めら



れなかった。全身毒性の NOAEL は 7.5 mg/kg/日と判断された (Day 7 の AUC₀₋₂₄ : GS-466547 4350 ng•h/mL、GS-441524 3370 ng•h/mL、GS-704277 2980 ng•h/mL)。

インド産アカゲザル静脈内投与試験 (TX-399-2021 試験) では remdesivir 0、5、10 及び 20 mg/kg/day を 7 日間投与した。20 mg/kg/day を投与した 1 匹では remdesivir に関連した病的状態が発現し、その後早期に安楽死させた。瀕死状態の原因は、remdesivir に関連した腎臓の所見と判断された。早期屠殺前に認められた一般状態所見として自発運動の低下、努力性呼吸、半閉眼、皮膚弛緩、赤色粘液様便、体温低下及び肛門生殖器周囲の赤色又は褐色物質があった。この個体の病理組織学的検査では胃、空腸、結腸及び直腸に潰瘍又は壊死、並びに脾臓リンパ濾胞の細胞密度低下も認められた。生存例では remdesivir に関連した一般状態上の所見は認められず、摂餌量に対する影響はなかった。10 mg/kg/day 以上を投与したとき、毒性と判断されない remdesivir に関連した軽度の体重減少及び体重増加抑制が投与期間中に発現したものの、10 日間の回復期間中に改善が認められた。血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査及び尿検査の変化から、腎障害及び/又は腎機能障害が示唆された。これらの影響は用量に依存し、腎尿細管委縮、好塩基球増加及び尿円柱の病理組織学的所見と相関した。主要な剖検での所見として腎臓の変色又は蒼白 (20 mg/kg/day の 1 匹) が認められ、この所見は尿細管委縮及び好塩基球増加の病理組織学的所見と相関した。また、10 mg/kg/day の 1 匹に胸腺の小型化が認められ、この所見は胸腺皮質の軽度のリンパ球減少の病理組織学的所見と相関した。20 mg/kg/day を投与した回復期動物の 1 匹に認められた腎臓の蒼白は、中等度の間質線維症の病理組織学的所見と相関した。回復期終了時の剖検では、remdesivir に関連した剖検所見は認められなかった。すべての用量で毒性と判断された所見は、平均尿素窒素の増加及び平均クレアチニンの増加であり、腎尿細管委縮、好塩基球増加及び尿円柱の病理組織学的所見と相関した。回復期動物 1 匹で尿細管の消失とそれに伴う間質線維症が認められ、慢性化への進行が示唆されたことから、腎臓の所見は全用量で毒性と判断された。この試験では NOAEL は決定されなかった。

3.3.2. 遺伝毒性試験

標準的な一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験を実施して、remdesivir の遺伝毒性を評価した。remdesivir は Ames 変異原性試験において変異原性を示さず (TX-399-2005 試験)、ラット小核試験で陰性であった (TX-399-2003 試験)。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (TX-399-2006 試験) では、remdesivir は代謝活性化非存在下で陰性であり、代謝活性化存在下では明確な結果は得られなかった。証拠の重みに基づき、remdesivir は遺伝毒性を示さないと判断される。

3.3.3. がん原性試験

これまでにがん原性試験は実施していない。

3.3.4. 生殖発生毒性試験

3.3.4.1. Sprague Dawley ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に対する remdesivir の影響

試験の目的は、雌雄ラットの交配前から受胎及び受胎から着床までの remdesivir 曝露による生殖過程に対する潜在的毒性/障害を明らかにすることであった (TX-399-2012 試験)。試験には雌の性周期、卵管輸送、着床及び着床前胚発生の不全、並びに雄の生殖機能に対する影響 (リビドー及び精巣上体の精子成熟の変化) の確認が含まれた。雌雄 CrI:CD (Sprague-Dawley) ラット (25 匹/群) に remdesivir 0、1、3 及び 10 mg/kg/day を 1 日 1 回静脈内投与した。雄には交配前に 28 日間連日投与し、交配期間から安楽死の 1 日前まで合計 63 又は 64 回投与した。雌には同居前に 14 日間連日投与

し、妊娠7日（GD）まで合計22～36回投与した。GD 15に雌の剖検及び帝王切開を実施した。雄の剖検は、最後の雌の剖検の後に実施した。

すべての被験動物は予定された剖検まで生存した。いずれの用量でも remdesivir に関連した剖検所見は認められなかった。3 mg/kg/day 以下の投与動物又は 10 mg/kg/day 投与の雌動物では、remdesivir に関連した一般状態上の所見は認められなかった。10 mg/kg/day 投与動物では remdesivir に関連した毒性所見として平均体重の減少、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められ、これに伴い 10 mg/kg/day 投与の雄で排糞量減少の発現率がわずかに上昇した。平均体重は、雄では Study Day 63 に溶媒対照群より 21.9%低く、雌では GD 7 に 9.5%低かった。3 mg/kg/day 群の雄で remdesivir に関連した軽度の平均体重の減少、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。これらの所見は散発的であること、及び平均体重に対する影響の大きさに基づき、毒性ではないと判断された。1 mg/kg/day 投与動物及び 3 mg/kg/day 群の雌では、平均体重、体重増加又は摂餌量に対する remdesivir に関連した影響は認められなかった。

生殖能（雌雄の交尾行動、受胎率、交尾率・受胎率、性周期、同居から交尾までの日数）又は精子形成パラメータに対し、remdesivir に関連した影響は認められなかった。10 mg/kg/day 群の雄性生殖器の平均器官重量（精巣を除く）の減少は、平均体重に対する影響に二次的なものと判断された。10 mg/kg/day 群では平均黄体数の減少、その結果としての平均着床部位数及び生存胚数の減少が認められ、平均卵巣及び子宮／子宮頸部／卵管重量の減少が伴った。これらの所見は remdesivir に関連する毒性と判断された。

10 mg/kg/day 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 NOAEL は 3 mg/kg/day 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 NOAEL は 10 mg/kg/day であった。10 mg/kg/day 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 NOAEL は 3 mg/kg/day と判断された。

3.3.4.2. Sprague Dawley ラットの胚・胎児発生に対する remdesivir の影響（トキシコキネティクス試験を含む）

試験（TX-399-2013 試験）の目的は、妊娠 Crl:CD (Sprague-Dawley) ラット（25 匹/群）の器官形成期（GD 6～17）に、remdesivir 0、2.5、5、10 及び 20 mg/kg/day を外側尾静脈から 1 日 1 回静脈内投与して母動物及び子宮内毒性を明らかにし、remdesivir のトキシコキネティクスを確認することであった。

すべての雌動物は GD 21 の予定された腹式子宮摘出まで生存した。remdesivir に関連した一般状態上の所見はなく、予定された剖検時に所見は認められなかった。10 及び 20 mg/kg/day 群の雌では GD 6～9 に平均体重が減少し、これに対応する平均摂餌量の減少が GD 6 から 12 まで（10 mg/kg/day）、又は投与期間（20 mg/kg/day）を通じて認められた。その結果として、10 及び 20 mg/kg/day 群の平均体重は溶媒対照と比較してそれぞれ最大 6.3%及び 5.6%低かった。投与期間終了時の母動物の平均体重の絶対値は、すべての群で同程度であった。平均体重に対する影響の規模が小さく（10%未満）、妊娠子宮重量、平均正味体重及び体重変化に対する影響がなかったことから、10 及び 20 mg/kg/day で認められた初期の低体重は毒性ではないと判断された。子宮内成長及び生存、胎児形態に対する remdesivir 投与の影響はなかった。



GD 6 及び GD 17 の remdesivir のすべての濃度値は LLOQ 未満であったため、トキシコキネティクスパラメータは算出されなかった。妊娠ラットに remdesivir を静脈内投与した後、remdesivir は速やかに消失し、広範に代謝された（表 58）。主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 の曝露は remdesivir 用量 2.5～20 mg/kg/day の範囲で用量の増加に伴い増加した。ヌクレオシド代謝物 GS-441524 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は、remdesivir 用量 2.5～20 mg/kg の範囲でほぼ用量に比例した。全般的に、中間代謝物 GS-704277 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は、GD 17 に 5～20 mg/kg/day の範囲で用量比を上回ったことを除き、remdesivir 用量 2.5～20 mg/kg/day の範囲でほぼ用量に比例した。妊娠ラットに remdesivir を反復投与した後、GS-441524 及び GS-704277 の AUC_{0-24} は GD 6 より GD 17 にわずかに高かった（GS-441524 では 1.3～2.5 倍、GS-704277 では 1.2～2.4 倍）。

表 58. 妊娠ラットに remdesivir を投与したときの主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 のトキシコキネティクスパラメータ

Remdesivir (mg/kg/day)	AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)		C _{max} (ng/mL)	
	Gestation Day 6	Gestation Day 17	Gestation Day 6	Gestation Day 17
GS-441524				
1	453	642	126	137
3	961	1210	249	272
10	1800	3680	462	676
20	3510	8740	799	1580
GS-704277				
1	158	333	415	458
3	328	391	882	1020
10	812	1180	1910	2850
20	1420	3420	3810	8620

結論として、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 remdesivir 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 NOAEL は 20 mg/kg/day であった（GD 17 に GS-441524 の AUC_{0-24} 及び C_{max} はそれぞれ 8740 ng•h/mL 及び 1580 ng/mL、GS-704277 の AUC_{0-24} 及び C_{max} はそれぞれ 3420 ng•h/mL 及び 8620 ng/mL）。NOAEL における GS-441524 の曝露マージンは臨床用量 200 mg と比較して約 3.9 倍である。

3.3.4.3. New Zealand White ウサギの胚・胎児発生に対する remdesivir の影響（トキシコキネティクス試験を含む）

試験（TX-399-2018 試験）の目的は、妊娠 New Zealand White ウサギ（22 匹/群）の器官形成期（GD 7～GD 20）に、remdesivir 用量 0、2.5、5、10 及び 20 mg/kg/day を左耳介辺縁静脈から 1 日 1 回静脈内投与して母動物及び子宮内毒性を明らかにし、remdesivir のトキシコキネティクスを確認することであった。

被験物質を投与した群では、被験物質に関連した死亡又は病的状態は認められなかった。一般状態上の所見は 20 mg/kg/day の排糞減少に限られた。20 mg/kg/day 投与では、平均体重の減少と対応する摂餌量に対する影響が GD 7 から GD 13 に認められた。10 mg/kg/day 投与では GD 7 から GD 10 に平均体重が減少し、これに対応する平均摂餌量の減少が GD 7 から GD 13 まで認められた。残りの投





与期間及び投与後の期間投与中のこれらの投与群における体重増加は一般的に対照群より大きく、摂餌量は同程度であった。10 mg/kg/day 群の雌で初期に認められた平均体重の減少は一過性であり、その結果としての平均体重に対する影響は軽度であったため、毒性ではないと判断された。2.5 及び 5 mg/kg/day では、体重及び摂餌量に対する影響はなかった。平均体重、正味の体重増加及び妊娠子宮重量は、いずれの用量でも remdesivir の影響を受けなかった。子宮内成長及び生存、胎児形態に対する remdesivir に関連した影響はなかった。

2.5～20 mg/kg/day の範囲では、remdesivir 曝露の増加は用量に伴い増加した（表 59）。 C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は 2.5～20 mg/kg/day の範囲で用量比を上回った。平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} は GD 20 に GD 7 の約 5～13 倍であったものの、一般的に値は投与 12 時間後までに LLOQ 未満となり。このため反復投与後の remdesivir の蓄積はないと考えられた。主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 の曝露は remdesivir 用量 2.5～20 mg/kg/day の範囲で用量の増加に伴い増加した。 C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は、用量 2.5～10 mg/kg/day の範囲ではほぼ用量に比例し、用量 10～20 mg/kg/day の範囲では用量比をわずかに上回った。remdesivir の反復投与後に GS-441524 又は GS-704277 の蓄積は認められなかった。平均 T_{max} の値、並びに C_{max} 及び AUC_{0-24} の代謝物：未変化体比によると、remdesivir はウサギへの静脈内投与後に速やかかつ広範に代謝され、GS-441524 及び GS-704277 が生成される。

表 59. 妊娠ウサギに remdesivir を投与したときの remdesivir 及び主要体循環中代謝物 (GS-441524、GS-704277) のトキシコキネティクスパラメータ

Remdesivir (mg/kg/day)	AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)		C _{max} (ng/mL)	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
Remdesivir				
2.5	28.2	196	18.1	204
5	72.7	643	81.6	558
10	214	2110	226	1600
20	586	2830	604	2950
GS-441524				
2.5	462	429	150	119
5	1030	1090	308	247
10	1710	1790	526	380
20	4960	8930	1330	1680
GS-704277				
2.5	946	657	1560	1140
5	1870	1280	3060	2050
10	3180	2860	5270	3630
20	9860	11700	14800	13200

結論として、20 mg/kg/day 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 NOAEL は 10 mg/kg/day であり、胚・胎児発生の NOAEL は高く 20 mg/kg/day であった (GD 17





に remdesivir の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ 2830 ng•h/mL 及び 2950 ng/mL、GS-441524 の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ 8930 ng•h/mL 及び 1680 ng/mL、GS-704277 の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は 11,700 ng•h/mL 及び 13,200 ng/mL)。NOAEL における曝露マージンは臨床用量 200 mg と比較して remdesivir では約 0.5 倍、GS-441524 では約 4.0 倍である。

3.3.4.4. Sprague Dawley ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する remdesivir の影響

試験 (TX-399-2014 試験) の目的は、母動物の妊娠、分娩及び哺育、並びに F₁ 新生児の成長、生存及び発達に対する着床から離乳までの母動物の remdesivir 曝露の影響を明らかにすることであった。F₁ 世代の生殖能も評価した。交配後の CrI:CD (Sprague-Dawley) ラット (25 匹/群) に remdesivir 0、1、3 及び 10 mg/kg/day を GD 6 から哺育 20 日 (LD 20) まで 1 日 1 回静脈内投与した。1 腹あたり 1 又は 2 匹の離乳児を無作為に選抜して F₁ 世代とし (行動/生殖期、可能ならば雌雄各 25 匹/群)、remdesivir を直接投与せず飼育した。母動物のサテライト群に GD 6 から LD 10 に remdesivir を投与し、トキシコキネティクス評価用の血液試料を GD 6 及び LD 10 に採取した。また、生後 10 日 (PND 10) の出生児からも採取した。

母動物では、被験物質と関連のある一般状態の所見はなかった。10 mg/kg/day 投与では、初期に平均体重が減少し (GD 6~GD 9)、以後の妊娠中の投与期間 (GD 9~GD 20) を通じて平均体重増加の抑制が散見された。これに対応する平均摂餌量に対する影響が認められた。その結果として、この投与群の雌では GD 9 から LD 7 までの間に体重が溶媒対照群と比較して最大 6.8%低かった。哺育中の 10 mg/kg/day 投与動物の平均体重増加及び摂餌量は、溶媒対照群と同程度であった。変化の規模が小さく、F₁ 出生児に対する影響が認められなかったことに基づき、また哺育終了時の母動物の体重が溶媒対照群と同程度であったため、妊娠中及び哺育 1 週の母動物体重の減少は remdesivir に関連するものの、毒性ではないと判断された。1 及び 3 mg/kg/day では、体重及び摂餌量に対する影響はなかった。

F₀ 雌の平均妊娠期間又は分娩過程に対する remdesivir に関連した影響は認められず、被験物質に関連した剖検所見、又は着床痕及び不明部位の平均数に対する影響も認められなかった。F₁ 児の平均出生数、生存同腹児数、出生時の雄の割合、出生後生存率、一般状態、発達指標 (亀頭包皮分離及び陰開口)、神経行動及び生殖能、又は剖検所見若しくは出生体重に対する影響はなかった。F₁ 児の平均体重及び体重増加量は、母動物の remdesivir 投与の影響を受けなかった。

F₁ 世代において。生存率、一般状態、平均体重、生殖評価項目 (交配所要日数、性周期長、交尾行動、受胎能、交尾率・受胎率)、妊娠期間、分娩過程、剖検所見、平均着床痕数、不明部位数又は黄体数には remdesivir に関連した影響はなかった。

F₂ 児の平均出生数、PND 0 の生存率、出生後生存率、身体状態、平均体重、体重増加又は死亡が確認された F₂ 児の剖検所見に対する影響はなかった。

母動物の GD 6 及び LD 10 の remdesivir のすべての濃度値、並びに児動物の PND 10 の remdesivir の大部分の濃度値が LLOQ 未満であったため、トキシコキネティクスパラメータは算出されなかった。母動物の主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 曝露は remdesivir 用量 1~10 mg/kg/day の範囲で用量の増加に伴い増加し、児動物の GS-441524 曝露は母動物に対する remdesivir 用量 3~10 mg/kg/day の範囲で用量の増加に伴いわずかに増加した (表 60)。母動物の GD 6 及び LD 10 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 1~10 mg/kg/day の範囲でほぼ用量に比例して増加し、LD 10 の GS-704277 は用量比をわずかに上回って増加した。母動物では、remdesivir の反復投与後に GS-441524 又は GS-704277 の蓄積は認められなかった。GS-441524 については、児動物のデータが限定的であったため、





用量比例性及び性差の評価はできなかった。GS-441524曝露量 (C_{max}) はラットの児より母動物で高く、母動物：児動物の C_{max} 比は 3 mg/kg/day 群の雌で 42.6、10 mg/kg/day 群の雄で 143、雌で 114 であった。児動物の GS-704277 は定量不能であった。

表 60. ラット母体に remdesivir を投与したときの主要体循環中代謝物 GS-441524 及び GS-704277 のトキシコキネティクスパラメータ

Remdesivir (mg/kg/day)	AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)		C _{max} (ng/mL)	
	Gestation Day 6	Lactation Day 10	Gestation Day 6	Lactation Day 10
GS-441524				
1	117	349	49.5	60.3
3	390	538	142	149
10	1610	2310	477	572
GS-704277				
1	66.1	70.7	190	196
3	202	343	576	570
10	734	1190	2320	2680

結論として、いずれの用量でも毒性が認められなかったことから、NOAEL は F₀ 母動物の全身毒性について 10 mg/kg/day であり (LD 10 の GS-441524 及び GS-704277 の C_{max} はそれぞれ 572 及び 2680 ng/mL、AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 2310 及び 1190 ng•h/mL)、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/出生後早期の毒性について 10 mg/kg/day であった (F₁ 児の PND 10 の GS-441524 の C_{max} は 4.51 ng/mL)。NOAEL における GS-441524 の曝露マージンは臨床用量 200 mg と比較して約 1.0 倍である。

3.3.5. 局所刺激性試験

remdesivir は静脈内に投与する予定である。remdesivir の局所刺激性評価を特に目的とした試験は実施していない。しかし、GLP 反復投与毒性試験では、静脈内投与部位の局所刺激性を評価した。ラットでは remdesivir に関連した注射部位の所見として尾部皮膚 (注射部位) の赤色化が認められたが、相関する病理組織学的所見はなく、毒性ではないと判断された。サル及びウサギでは投与に関連する注射部位の変化は認められなかった。

カニクイザルへの反復連日筋肉内投与後に認められた注射部位反応及び随伴する炎症反応は、試験で使用された筋肉内の投与経路及び最適化されていない製剤 (5%エタノール/95%プロピレングリコール) のため、予定された静脈内の投与経路においては臨床的な意味は少ないと判断される。

3.3.6. その他の毒性試験

3.3.6.1. カニクイザル、ラット及びヒト全血及び血漿を用いた remdesivir の溶血性及び血漿適合性試験

この試験ではカニクイザル、Wistar-Han ラット及びヒト全血及び血漿を用い、溶媒 ()、並びに溶媒中濃度 1、3 及び 10 mg/mL の remdesivir の溶血性及び血漿適合性を評価した (TX-399-2008 試験)。サル、ラット及びヒト全血では、溶媒単独又は remdesivir 1、3 若しくは 10 mg/mL 処方と混合したとき溶血性は認められなかつ



た。また、サル、ラット及びヒト血漿では、溶媒単独又は remdesivir 1、3 若しくは 10 mg/mL 処方と混合したとき、肉眼的変化は認められなかった。結論として、[] を主体とする remdesivir 処方 はサル、ラット及びヒト全血及び血漿に対する適合性を示した。

3.3.6.2. remdesivir によるラット腎毒性の病因の評価：腎有機アニオントランスポーターとの相互作用

ラットの反復投与毒性試験（3.3.1 項）で認められた remdesivir の腎毒性の病因を探索するため、remdesivir 及びその主要体循環中代謝物（GS-441524、GS-704277）とヒト及びラット腎 OAT との相互作用を検討した（PC-399-2020 試験）。ラット OAT3 の発現により、中間代謝物 GS-704277 の細胞傷害性は約 15 倍となった。また、活性三リン酸代謝物 GS-443902 のラット OAT3 発現細胞における細胞内蓄積は、GS-704277 曝露後に増加した。これに対して、ラット OAT1、ヒト OAT1 又はヒト OAT3 のトランスポーターを発現する細胞においては、GS-704277 の細胞傷害性の変化は対照細胞と比較してごくわずか（2 倍未満）であった。remdesivir 又はヌクレオシド代謝物 GS-441524 の存在下でインキュベートしたとき、ラット又はヒトの OAT 類を発現させた場合の細胞傷害性又は細胞内三リン酸体蓄積に顕著な変化はなかった。以上のデータに基づくと、ラット OAT3 の有効な基質であり、ラット OAT3 に依存する細胞傷害性を発現するのは remdesivir 又はヌクレオシド代謝物 GS-441524 ではなく、中間代謝物 GS-704277 である。一方、GS-704277 はヒト OAT の基質ではないことから、ヒトではラットと比較して腎臓内蓄積が低下するため、腎毒性の可能性は低下すると示唆される。

3.3.7. 毒性試験の結論

remdesivir の非臨床毒性プロファイルの特性を解析するため、最長 4 週間の 1 日 1 回投与によるラット及びカニクイザル毒性試験、遺伝毒性試験、一連の生殖発生毒性試験（ラット受胎能、ラット及びウサギの胚・胎児発生、ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験）、溶血性/血液適合性試験を実施した。ラット及びサルへの反復投与後には標的器官として腎臓が特定された。この 2 種において、血液生化学検査、尿検査及び/又は尿中バイオマーカーは、観察された腎臓の変化の早期予測因子であった。remdesivir は遺伝毒性を示さないと判断される。血液生化学検査値、肝臓重量又は病理組織学的検査所見に基づき、ラット又はサルでの肝臓に変化はなかった。

ラットに remdesivir を最長 4 週間連日静脈内投与（緩徐ボラス）したとき、3 mg/kg 以上を投与した個体で体重増加の抑制、摂餌量の減少が認められ、腎障害及び/又は腎機能障害を示唆する臨床病理検査及び病理組織学的検査所見が認められ、10 mg/kg/day 以上では途中死亡、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。4 週間毒性試験では、腎臓の変化の性質及び重症度に基づき NOAEL は 3 mg/kg/day であった。ラット 2 週間投与試験では、体重及び摂餌量に対する影響、並びに臨床病理検査及び病理組織学的所見は、一般的に 4 週間の回復期の後に回復した。remdesivir の腎臓への影響に対するラットの感受性については、ラット腎 OAT3 による remdesivir 代謝物の尿細管能動輸送に関連すると考えられるが、この相互作用はヒトの腎 OAT3 では同定されていない。

カニクイザルに remdesivir を最長 4 週間にわたり連日静脈内投与（緩徐ボラス）したとき、腎臓に対する影響を示唆する変化は認められず、NOAEL は高用量の 10 mg/kg/day であった。ジアステレオマー混合物 GS-466547 を 1 日 1 回 7 日間筋肉内投与したカニクイザルでは、15 mg/kg/day の用量で腎障害に合致する臨床病理検査及び解剖病理学的検査の変化が発現し、全身毒性の NOAEL は 7.5 mg/kg/day であった。アカゲザルの 7 日間静脈内投与試験では、5 mg/kg/day 以上の投与で腎臓の毒性変化が発現し、20 mg/kg/day を投与した 1 匹が死亡した。中国産アカゲザル（有効性試験に使用



した動物の起源) 又はカニクイザルと比較してインド産アカゲザルの感受性が高い理由は不明である。

反復静脈内投与試験、並びに溶血性及び血液適合性試験に使用した溶媒は [REDACTED] SBECD [REDACTED] [REDACTED] であり、第 1 相臨床試験の溶媒と同じである。SBECD の毒性は remdesivir の毒性試験で、また複数の査読誌で十分に特性解析されている {Hafner 2010, Luke 2010, Stella 2008}。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関連した病理組織学的所見として、ラット及びサル腎臓にびまん性尿細管細胞空胞化及び限局性/多巣性尿細管細胞肥大が認められたが、これらの所見は毒性徴候ではなく、腎機能の変化を表す臨床病理検査の変化に関与するものでもないと判断されており、過去に記載されている {Luke 2010, Stella 2008}。SBECD に関連する影響は、remdesivir とともに投与したとき著しく悪化することはなかった。

remdesivir を用いた完全な生殖発生毒性試験プログラムが完了している。雄の生殖能及び精子形成に対する影響はなく、雄の生殖毒性の NOAEL は 10 mg/kg/day であった。10 mg/kg/day 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。雌の生殖毒性及び胚毒性の NOAEL は 3 mg/kg/day であった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する影響は認められず、NOAEL はこの2種ともに 20 mg/kg/day であり、臨床用量 200 mg の投与時と比較した曝露マージンは GS-441524 では 3.9 倍 (ラット)、remdesivir 及び GS-441524 でそれぞれ 0.5 倍及び 4.0 倍 (ウサギ) であった。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では毒性所見は認められず、NOAEL は 10 mg/kg/day であり、臨床用量 200 mg の投与時と比較した曝露マージンは GS-441524 で 1.0 倍であった。

4 週間反復投与毒性試験の NOAEL、remdesivir の臨床用量 200 mg に基づく remdesivir 及び GS-441524 の推定曝露マージンを表 61 に示した。NOAEL での remdesivir 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 の曝露量 (AUC) は、ヒトに 200 mg を投与したときの予測曝露量より低い。ラットの高用量で認められた腎臓の病理組織学的変化は可逆的であり、妥当性確認済みの複数の尿バイオマーカーの増加に基づき Day 4 という早期から予測可能であった。最高用量を投与したカニクイザルに毒性は認められなかった。

表 61. 臨床用量 200 mg での曝露に対する remdesivir 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 の推定マージン

Species, Route, Duration	NOAEL (mg/kg/day)	NOAEL AUC ₀₋₂₄ (µg•h/mL) ^a		Human Dose (mg)	AUC Margin ^b	
		Remdesivir	GS-441524		Remdesivir	GS-441524
Rat, IV, 4 weeks	3	NA	748	200	NA	0.3
Monkey, IV, 4 weeks	10	1330	2070	200	0.5	0.9

NA = 該当なし (用量 3 mg/kg/day では remdesivir の血漿中濃度が測定不能)、NOAEL = 無毒性量

a 性統合

b 曝露マージンは、臨床用量 200 mg を投与したヒトの Day 1 の曝露 (AUC₀₋₂₄) を用いて算出した (GS-US-399-5505 試験)。





4. 臨床試験成績

20■■年■■月■■日時点で、ギリアド社が治験依頼者の第 I 相臨床試験 4 試験が実施され、健康被験者 138 名に remdesivir が投与された。また、ギリアド社が治験依頼者ではない試験又は治験薬拡大利用プログラムで remdesivir を投与された 440 名のデータも得られている。

4.1. 健康成人被験者を対象とした remdesivir の第 I 相安全性及び薬物動態試験

ギリアド社が治験依頼者である GS-US-399-1812 試験、GS-US-399-1954 試験、GS-US-399-4321 試験及び GS-US-399-5505 試験で得られた有害事象の併合データに基づき、この 4 試験で計 5 名以上に認められた有害事象を表 62 に示す。

表 62. GS-US-399-1812 試験、GS-US-399-1954 試験、GS-US-399-4231 試験、GS-US-399-5505 試験：5 名以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

Preferred Term	Remdesivir ^a (N = 138)
Phlebitis	8
Constipation	7
Headache	6
Ecchymosis	5
Nausea	5
Pain in extremity	5

a 131 名は remdesivir、7 名はプラセボを投与された。GS-US-399-5505 試験は現在も盲検下にあるため、プラセボ群のデータを含めた。GS-US-399-4231 試験及び GS-US-399-5505 試験のデータは予備的なものである。

4.1.1. GS-US-399-1812 試験：Remdesivir 単回漸増投与試験

4.1.1.1. 試験デザイン

GS-US-399-1812 試験は、健康成人被験者を対象として、用量漸増法により remdesivir を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較すること、並びに用量漸増法により remdesivir を単回静脈内投与したときの remdesivir 及びその代謝物の PK を評価することを目的としたヒト初回投与、ランダム化、盲検化、プラセボ対照、第 I 相試験であった。本試験は米国の単一施設で実施した。

本試験では 9 つの用量コホートを評価した。スクリーニング及び Day -1 の手順後、適格と判断された被験者は Day -1 から治験実施医療機関に入院し、コホート 1~6 のそれぞれにおいて、Day 1 に remdesivir 液剤を投与する群 (n = 8) 又は対応するプラセボを投与する群 (n = 2) に 4 : 1 の比率でランダム化された。コホート 7~9 の被験者は、各コホートにおいて、Day 1 に remdesivir 凍結乾燥製剤を投与する群 (n = 10) 又は対応するプラセボを投与する群 (n = 2) に 5 : 1 の比率でランダム化された。一晚絶食後、コホート 1~8 の被験者には治験薬を 2 時間かけて単回静脈内投与し、コホート 9 の被験者には治験薬を 30 分かけて単回静脈内投与した。



コホート 1～6 (3、10、30、75、150 及び 225 mg) では、Day 5 までの安全性データのレビュー及び前コホートで継続中の安全性評価の完了後に、用量制限毒性が認められず、事前に規定した中止基準に該当しなかった場合に限り、順次、remdesivir の用量漸増を行った。コホート 7 及び 8 (それぞれ 75 mg 及び 150 mg) への投与は、コホート 1～6 の安全性データで問題が認められなかった場合に並行して実施した。コホート 9 (75 mg) は、コホート 7 及び 8 の予備的な PK 及び安全性データを検討してから開始した。

被験者は Day 7 に退院し、最終投与の 13 ± 1 日後に治験実施医療機関での追跡調査のために再来院した。

4.1.1.2. 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、男性及び女性（妊娠中又は授乳中ではなく、妊娠の可能性のない女性）の健康成人被験者 96 名をランダム化した。78 名に remdesivir を 1 回以上投与し、18 名にプラセボを 1 回以上投与した。全 96 名が試験を完了した。

被験者の年齢の中央値は 47 歳（範囲：24～55 歳）であった。被験者の大半は男性（58.3%）、白人（88.5%）、ヒスパニック又はラテン系（96.9%）であった。体格指数（以下「BMI」）の中央値（Q1、Q3）は 27.3（25.4、28.9）kg/m²、Cockcroft-Gault 式による推定糸球体濾過量（以下「eGFR_{CG}」）の中央値（Q1、Q3）は 114.44（104.54、126.59）mL/分であった。Remdesivir 併合群とプラセボ併合群の人口統計学的特性は類似していた。

4.1.1.3. 薬物動態の結果

4.1.1.3.1. [REDACTED]

液剤（コホート 1～6）を単回静脈内投与（3、10、30、75、150 及び 225 mg）したときの [REDACTED] remdesivir の曝露量は、3～225 mg の用量範囲で明らかに用量に比例して増加した。 [REDACTED]

[REDACTED] remdesivir 75 又は 150 mg を 2 時間かけて単回静脈内投与したときの PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）は凍結乾燥製剤と液剤で類似していた。 [REDACTED]



表 63. GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 液剤を

[Redacted]

[Redacted]

表 64. GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 凍結乾燥製剤を

[Redacted]

[Redacted]



4.1.1.3.2.

remdesivir 液剤（コホート 1～6）を単回静脈内投与（3、10、30、75、150 及び 225 mg）したときのヌクレオシド代謝物 GS-441524 は、remdesivir 3～225 mg の用量範囲で明らかに用量に比例して増加した。

remdesivir 凍結乾燥製剤（コホート 7～9）を単回静脈内投与（75 及び 150 mg）したときの GS-441524 の血漿中 PK パラメータを表 66 に示す。remdesivir 75 及び 150 mg を 2 時間かけて単回静脈内投与したときの GS-441524 の PK パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）は凍結乾燥製剤と液剤で類似していた。remdesivir 凍結乾燥製剤 75 mg を単回静脈内投与したときの曝露量（AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max}）は、点滴時間が 2 時間の場合と 30 分の場合で同程度であった。

表 65. GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 液剤を





表 66. GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 凍結乾燥製剤を単回点滴静注したときのヌクレオシド代謝物 GS-441524 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量

4.1.1.3.3.

[Redacted]

remdesivir 凍結乾燥製剤を 75 及び 150 mg の用量で 2 時間かけて点滴投与（それぞれコホート 7 及び 8）したときと、同用量の液剤を 2 時間かけて点滴投与（それぞれコホート 4 及び 5）したときの remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524

[Redacted]

[Redacted] remdesivir 及び GS-441524 の血漿中曝露量は両製剤で同程度であり、

[Redacted]



表 67.

GS-US-399-1812 試験 :





4.1.1.3.4. [Redacted]

[Redacted]

表 68. GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 液剤を [Redacted]

[Redacted]

4.1.1.3.5. [Redacted]

remdesivir 凍結乾燥製剤（コホート 7～9）を単回静脈内投与（75 及び 150 mg）したときの活性三リン酸代謝物 GS-443902 [Redacted]

[Redacted]

remdesivir 凍結乾燥製剤 75 mg を 30 分かけて静脈内投与（コホート 9）したときの GS-443902 の PBMC 中曝露量（AUC_{inf}）は、remdesivir 凍結乾燥製剤 150 mg を 2 時間かけて静脈内投与（コホート 8）したときと同程度であった。



表 69. GS-US-399-1812 試験：健康成人被験者に remdesivir 凍結乾燥製剤を

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.1.1.4. 安全性の結果

[Redacted]

[Redacted]

有害事象は便秘 [Redacted] であった。便秘は remdesivir を投与された [Redacted] に発現し、 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted] には浮動性めまい、 [Redacted] には全身性そう痒症が認められた。これらの有害事象は [Redacted]

[Redacted] remdesivir 凍結乾燥製剤を投与されていた。内訳は、注入部位血管外漏出及び医療機器使用部位皮膚炎 ([Redacted])、斑状出血 ([Redacted])、失神寸前の状態 ([Redacted]) 並びに医療機器使用部位刺激感 ([Redacted]) であった。



リパーゼ増加

総コレステロール増加及び低比重
リポ蛋白（以下「LDL」）コレステロール増加であった。

LDL コレステロール増加は、remdesivir を投与された

総コレステロール増加及び LDL コレステロール増加
が認められていた。

すべての群を通じて、試験期間中に、臨床検査値異常又はベースラインからの臨床検査値の変化に一貫した傾向は認められなかった。また、試験期間中に、臨床的に問題となるバイタルサインの変化又は 12 誘導心電図の変化に特定の傾向は認められなかった。

4.1.1.5. 結論

- remdesivir 液剤を 3～225 mg の用量範囲で 2 時間かけて単回静脈内投与したとき、remdesivir は線形の PK プロファイルを示した。
- remdesivir を 75 及び 150 mg の用量で 2 時間かけて単回静脈内投与したときの PK パラメータは凍結乾燥製剤と液剤で類似し、製剤性能が類似していることが示された。
- remdesivir 凍結乾燥製剤 75 mg を 30 分かけて静脈内投与したときの活性三リン酸代謝物 GS-443902 の PBMC 中曝露量は、remdesivir 凍結乾燥製剤 150 mg を 2 時間かけて静脈内投与したときと同程度であった。
- remdesivir 液剤を 3～225 mg の用量範囲で 2 時間かけて単回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。
- remdesivir 凍結乾燥製剤を 30 分（75 mg）又は 2 時間（75 及び 150 mg）かけて単回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。

4.1.2. GS-US-399-1954 試験 : remdesivir 反復投与試験

4.1.2.1. 試験デザイン

GS-US-399-1954 試験は、健康成人被験者を対象として、remdesivir を反復静脈内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較すること、並びに remdesivir を反復静脈内投与したときの remdesivir 及びその代謝物の PK を評価することを目的としたランダム化、盲検化、プラセボ対照、第 I 相試験であった。本試験は米国の単一施設で実施した。

本試験では 2 つの用量コホートを評価した。スクリーニング及び Day -1 の手順後、適格と判断された被験者は Day -1 から治験実施医療機関に入院し、各コホートにおいて、remdesivir 150 mg 群又は対応するプラセボ群に 2 : 1 の比率でランダム化された。各コホートは 2 群（コホート 1 : 投与群



1a 及び 1b、コホート 2：投与群 2a 及び 2b) からなり、それぞれ 6 名 (remdesivir：4 名、プラセボ：2 名) が組み入れられた。コホート 1 では 7 日間、コホート 2 では 14 日間にわたり、各被験者に remdesivir 又はプラセボを 1 日 1 回、1 時間かけて静脈内投与した。コホート 1 の被験者は Day 9、コホート 2 の被験者は Day 16 に退院し、退院 7 日後に治験実施医療機関での追跡調査のために再来院した。

最初に、盲検下で投与群 1a への組入れを行った。投与群 1b は、投与群 1a の Day 6 までの予備的な安全性データが得られ、許容可能な安全性プロファイルが示されてから治験薬の投与を開始した。投与群 2a は、盲検下で組入れを行い、コホート 1 のすべての被験者の Day 7 までの予備的な安全性データが得られ、許容可能な安全性プロファイルが示されてから治験薬の投与を開始した。投与群 2b は、投与群 2a の Day 14 までの予備的な安全性データが得られ、許容可能な安全性プロファイルが示されてから治験薬の投与を開始した。

事前に規定した中止基準に該当した場合、当該コホートのすべての被験者に対する治験薬の投与を中断した。

4.1.2.2. 被験者の内訳及び人口統計学的特性

男性及び女性（妊娠中又は授乳中ではなく、妊娠の可能性のない女性）の健康成人被験者 24 名を本試験に組み入れた。16 名に remdesivir を 2 回以上投与し、8 名にプラセボを 2 回以上投与した。22 名が試験を完了した。remdesivir を投与されたコホート 1 の 1 名及びプラセボを投与されたコホート 2 の 1 名が治験薬の投与を中止した（いずれも Day 4 の 4 回目投与後）。このうちコホート 1 の被験者は有害事象（グレード 1、治験薬と関連のある悪心）により治験薬の投与を中止し、Day 15 まで試験を継続した。コホート 2 の被験者は Day 12 まで試験を継続した。本被験者の治験薬投与中止の理由は「被験者自身の判断」と報告された。

被験者の年齢の中央値は 47 歳（範囲：19～55 歳）であった。被験者の 58% が男性であった。被験者の大半（83.3%）が白人で、すべてヒスパニック系又はラテン系であった。BMI の中央値（Q1、Q3）は 27.5（26.1、28.2）kg/m² であり、eGFR_{CG} の中央値（Q1、Q3）は 107.96（102.47、129.71）mL/分であった。

4.1.2.3. 薬物動態の結果

remdesivir 150 mg を 7 日間（コホート 1）又は 14 日間（コホート 2）にわたり 1 時間かけて反復点滴静注したときの remdesivir 及びそのヌクレオチド代謝物 GS-441524 の血漿中 PK パラメータをそれぞれ表 70 及び表 71 に示す。remdesivir の t_{1/2} は短く（約 1 時間）、この所見と一致して remdesivir の蓄積は認められなかった。ヌクレオチド代謝物 GS-441524 の t_{1/2} は約 24.5 時間と remdesivir よりも長く、1 日 1 回反復投与後の AUC の GLSM の累積係数は約 1.9 であり、Day 4 までに定常状態に達した。





表 70. GS-US-399-1954 試験：健康成人被験者に remdesivir 150 mg を 1 時間かけて
点滴静注したときの remdesivir の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量

[Redacted]

[Redacted]

表 71. GS-US-399-1954 試験：健康成人被験者に remdesivir 150 mg を 1 時間かけて
点滴静注したときのヌクレオシド代謝物 GS-441524 の薬物動態パラメータの
要約統計量

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



表 72. GS-US-399-1954 試験：健康成人被験者に remdesivir [redacted] mg を [redacted]

[redacted]

[redacted table content]

[redacted]

4.1.2.4. 安全性の結果

[redacted]

remdesivir を投与された被験者の便秘、消化不良及び四肢痛 [redacted] であった

[redacted]

- [redacted] remdesivir を投与された [redacted] 頭痛、悪心、嘔吐及び振戦 [redacted] が [redacted] 認められた。
[redacted] 食欲減退 [redacted] 及び便秘 [redacted] ALT 増加及び AST 増加 [redacted] も併発し、 [redacted]

- remdesivir を投与された 消化不良が 発現し、 ALT 増加が、AST 増加が 認められ、

以下の有害事象が認められた：四肢痛、接
触皮膚炎、そう痒症、斑状出血、注
入部位血管外漏出、注入部位出血、注入部位疼痛

トランスアミナーゼ上昇が認められた

トランスアミナーゼ上昇が認められた被験者のうち7名で PT 延長も認められた
7名すべてで、国際標準比（以下「INR」）
の 臨床的に重要な変化は認められなかった。

remdesivir を投与され、

心電図 T 波逆転

浮動性めまいが認められ、

[REDACTED]

[REDACTED]

remdesivir を投与された [REDACTED] 高血糖 [REDACTED]

[REDACTED] 臨床的に問題となるベースラインからのバイタルサインの変化又は 12 誘導心電図の変化にも特定の傾向は認められなかった。

4.1.2.5. 結論

- remdesivir 150 mg を 1 日 1 回 7 又は 14 日間静脈内投与したときの remdesivir の PK プロファイルは単回投与時と類似していた。1 日 1 回投与後の代謝物 GS-441524 の累積係数は Day 14 の時点で約 1.9 であった。
- remdesivir 150 mg を 1 日 1 回 7 又は 14 日間反復静脈内投与したときの忍容性は概ね良好であった。 [REDACTED]

4.1.3. GS-US-399-4231 試験：ヒトにおける remdesivir の吸収、分布、代謝及び排泄試験

4.1.3.1. 試験デザイン

GS-US-399-4231 試験は、健康被験者を対象として、remdesivir を放射性標識¹⁴C]-remdesivir として単回静脈内投与する単一施設、非盲検、マスバランス第 I 相試験であった。本試験の目的は、健康男性被験者 8 名に放射性標識¹⁴C]-remdesivir を微量含有する remdesivir 150 mg を単回点滴静注したときの remdesivir の PK、代謝及び排泄を評価することであった。本試験は米国の単一施設で実施した。試験の実施は終了している。現在、データ解析中及び報告書作成中である。

健康成人男性被験者 8 名（評価可能例として 6 名）を組み入れた。試験を完了した評価可能な被験者が 6 名未満の場合、被験者を補充することとした。スクリーニング及び Day -1 の手順完了後、適格と判断された被験者は Day -1 から最低 7 日間、治験実施医療機関に入院し、Day -1 の朝に remdesivir の非標識体と¹⁴C]標識体の混合物からなる remdesivir 150 mg を 30 分かけて単回点滴静注した。1 回の投与につき、薬液約 30 mL 中に約 100 µCi の¹⁴C]-remdesivir（約 1.2 mg の remdesivir に相当）と約 148.8 mg の remdesivir 非標識体を含有した。



4.1.3.2. 被験者の内訳及び人口統計学的特性

計 8 名を本試験に組み入れた。全 8 名が remdesivir の非標識体と¹⁴C標識体の混合物からなる remdesivir 150 mg の単回投与を受け、試験を完了した。早期中止した被験者はいなかった。

被験者の年齢の中央値は全体で33歳（範囲：19～39歳）であり、黒人（50.0%）と白人（50.0%）の割合は同一で、大半が非ヒスパニック系又はラテン系（87.5%）であった。ベースラインの BMI の中央値（Q1、Q3）は26.1（24.7、27.8）kg/m²であった。

4.1.3.3. 薬物動態の予備的結果

本試験で得られた予備的データから、remdesivir は広範に代謝されることが確認された。糞中及び尿中を合算した¹⁴C-放射能の平均総回収率は約 92%であり、投与した放射能の大部分（約 74%）が尿中から回収された。尿中で検出された主成分は GS-441524（49%）であり、次いで remdesivir（10%）及び [REDACTED] が多かった。糞中では、 [REDACTED] であった。

4.1.3.4. 安全性の予備的結果

[REDACTED] 報告された有害事象は下痢、紅斑及び鼻漏 [REDACTED] であった。

[REDACTED] 血清カルシウム及びカリウム増加が認められた。 [REDACTED]

4.1.3.5. 結論

remdesivir 150 mg の単回点滴静注は健康被験者において概ね安全性であり、忍容性は良好であった。糞中及び尿中を合算した¹⁴C-放射能の平均総回収率は約 92%であり、投与した放射能の大部分（約 74%）が尿中から回収された。

4.1.4. GS-US-399-5505 試験：remdesivir 反復投与試験

4.1.4.1. 試験デザイン

GS-US-399-5505 試験は、remdesivir を反復静脈内投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較するとともに、remdesivir 及びその代謝物の PK を評価するランダム化、盲検化、プラセボ対照、反復投与第 I 相試験である。本試験は米国の単一施設で実施した。試験の実施は終了している。現在、データ解析中及び報告書作成中である。試験データは盲検下にある。

本試験では2つの用量コホートを評価した。スクリーニング及び Day -1 の手順後、適格と判断された被験者は、表 73 に示すとおり、remdesivir を投与する群又は対応するプラセボ（以下「PTM」）を投与する群にランダム化された。コホート 1 では 5 日間、コホート 2 では 10 日間にわたり、remdesivir 又は PTM を 1 日 1 回（24 時間ごと）、30 分かけて静脈内投与した。治験実施計画書でアダプティブデザインによるコホート 3 の実施を認めていたが、本コホートは開始されなかった。被





験者は退院 7 (±2) 日後 (すなわち、Day 19 [コホート 1]、Day 24 [コホート 2]) に治験実施医療機関での追跡調査のために再来院した。

いずれのコホートでも、被験者の組入れは被験者、治験責任医師及び治験実施医療機関の臨床チームに対して盲検下で行った。治験依頼者の限られた担当者に治験薬の割り付けが知らされた。前のコホートに組み入れられたすべての被験者の最終投与後 7 日までの予備的な安全性データが得られ、これらの被験者で安全性プロファイルが許容可能であることが確認されてから、次のコホートへの投与を開始した。

表 73. GS-US-399-5505 試験：投与コホート

Cohort	Subjects	Dose Level
Cohort 1	8 Active 2 PTM	200 mg remdesivir, or PTM, administered IV for the first day, followed by 100 mg remdesivir, or PTM, daily for 4 days
Cohort 2	20 Active 5 PTM	200 mg remdesivir, or PTM, administered IV for the first day, followed by 100 mg remdesivir, or PTM, daily for 9 days

4.1.4.2. 被験者の内訳

予備的結果によると、計 36 名が本試験に組み入れられ、このうち 11 名 (補充した 1 名を含む) がコホート 1、25 名がコホート 2 であった。6 名が試験を中止した。中止理由は同意撤回が 5 名、有害事象が 1 名であった。

4.1.4.3. 薬物動態の結果





表 74. GS-US-399-5505 試験：健康成人被験者に remdesivir 200 mg (Day 1) 及び 100 mg (1 日 1 回 4 日間) を 30 分かけて点滴静注したときの remdesivir の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量 (予備的解析)

PK Parameter ^a	Remdesivir Day 1 (N = 8)	Remdesivir Day 5 (N = 7)
Cohort 1 (5-day dosing)		
C _{max} (ng/mL)	5440 (20.3)	2610 (12.7)
AUC ^b (h•ng/mL)	2920 (20.6)	1560 (13.9)
t _{1/2} (h)	0.98 (0.82, 1.03)	0.89 (0.82, 1.09)

a 中央値 (Q1, Q3) を示した t_{1/2} を除き、いずれの PK パラメータも平均値 (%CV) を示す。

b Day 1 は AUC₀₋₂₄ を示す。Day 5 は AUC_{tau} を示す。

表 75. GS-US-399-5505 試験：健康成人被験者に remdesivir 200 mg (Day 1) 及び 100 mg (1 日 1 回 4 日間) を 30 分かけて点滴静注したときのヌクレオシド代謝物 GS-441524 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量 (予備的解析)

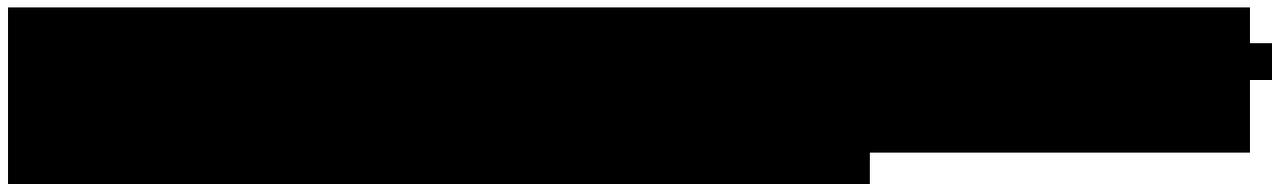
PK Parameter ^a	GS-441524 Day 1 (N = 8)	GS-441524 Day 5 (N = 7)
Cohort 1 (5-day dosing)		
C _{max} (ng/mL)	152 (25.9)	142 (30.3)
AUC ^b (h•ng/mL)	2240 (29.1)	2230 (30.0)
t _{1/2} (h)	NA	25.3 (24.10, 30.32)

NA = 該当なし

a 中央値 (Q1, Q3) を示した t_{1/2} を除き、いずれの PK パラメータも平均値 (%CV) を示す。

b Day 1 は AUC₀₋₂₄ を示す。Day 5 は AUC_{tau} を示す。

4.1.4.4. 安全性の結果



4.1.4.5. 結論

本試験で評価した remdesivir の投与レジメン (負荷用量 200 mg を静脈内投与後、100 mg を 4 又は 9 日間静脈内投与) は、健康被験者において概ね安全で忍容性は良好であり、いずれの投与レジメンでも軽度から中等度の有害事象が認められ、remdesivir を 10 日間投与された被験者で可逆性の



グレード1又は2のALT増加が認められた。コホート1で認められた remdesivir の血漿中 PK は、健康被験者を対象とした remdesivir の過去の試験と一致した。

4.2. remdesivir のその他の臨床使用経験

4.2.1. ギリアド社が治験依頼者ではない臨床試験

4.2.1.1.

4.2.1.2. PALM 試験：エボラウイルス感染症患者を対象に各種治験薬の安全性及び有効性を評価する多施設共同、多発流行、ランダム化、比較対照試験

PALM 試験は、EVD 患者を対象として、治験段階にある ZMapp™ (モノクローナル抗体 3 種混合)、REGN-EB3 (REGN3470-3471-3479、3 種類のヒト IgG1 モノクローナル抗体の配合剤)、mAb114 (モノクローナル抗体 1 種) 及び remdesivir を静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検、ランダム化 (1:1:1:1)、並行群間、介入、第 II/III 相試験であった {Mulangu 2019}。主要評価項目は 28 日時点での死亡であった。EVD 患者 681 名が組み入れられ、エボラ治療施設でランダム化されて治験薬を投与された。

大半の患者 (74.4%) が 18 歳以上であり、12.8% が 6~17 歳、12.8% が 5 歳以下 (うち 0.7% が新生児 [生後 7 日以下]) であった。55.6% の患者が女性であり、このうち 6.1% が EVD 診断時に妊娠していた。

remdesivir 群の患者は Day 1 に負荷用量 (成人: 200 mg、小児: 体重補正用量) を投与された後、Day 2 から維持用量 (成人: 100 mg) を 1 日 1 回、ウイルス量に応じて 9~13 日間投与された。175 名が remdesivir 群にランダム化された。

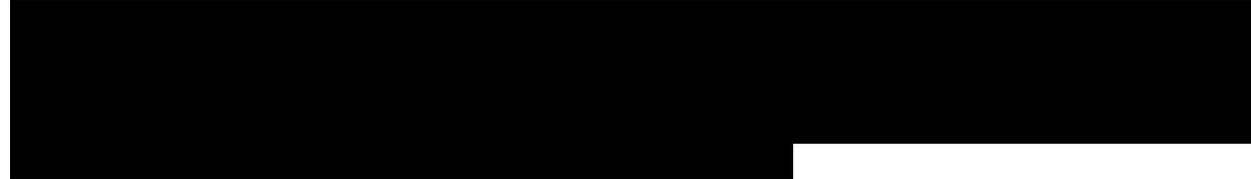
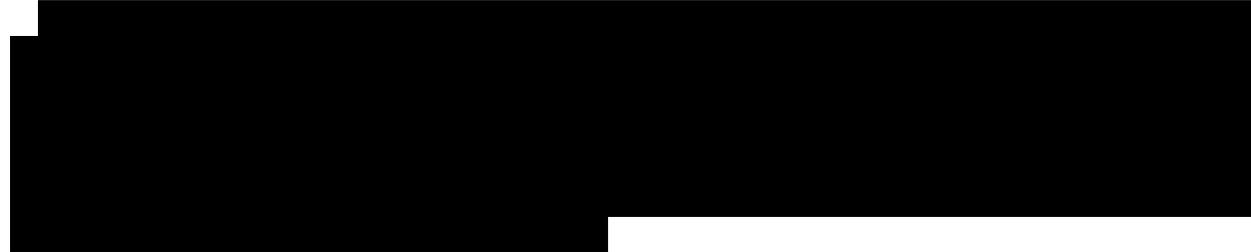
組み入れられたすべての患者に対し、静脈内輸液の投与、毎日の臨床検査、低血糖及び電解質失調の是正、並びに広域抗生物質及び抗マラリア薬の投与からなる標準治療を施行した。



remdesivir を投与された被験者において、治験責任医師により原疾患の EVD と関連なしと判断された重篤な有害事象が 9 件報告された。このうち、負荷用量の投与中に発現し、致死的な心停止に至った低血圧 1 件が remdesivir と関連ありと判断された。独立医薬品安全性監視委員会は、当該死亡と基礎疾患の劇症型 EVD とを容易に切り離すことはできないとの見解を示した。

4.2.2. 治験薬拡大利用プログラム

4.2.2.1.



4.2.2.2.



4.2.2.2.1.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2.2. [Redacted]

[Redacted text block]

4.2.2.2.3. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2.2.4. [REDACTED]

4.2.2.2.5. COVID-19 患者

米国における COVID-19 の最初の確定症例は中国武漢から帰国した 3 [REDACTED] 歳男性であり、それまで健康に問題はなかったが、咳嗽と熱感が 4 日間続いたためワシントン州の [REDACTED] に入院した{Holshue 2020}。第 4 病日に SARS-CoV-2 陽性となり、第 9 病日に肺炎に進行し、第 10 病日に異型肺炎が認められたため、remdesivir を投与した。remdesivir の投与と関連のある有害事象は認められなかった。第 15 病日の時点で発熱はなく、咳嗽（軽快中）を除くすべての症状が消失した。



5. 市販後の使用経験

remdesivir の販売承認申請及び登録は行われていない。市販後の remdesivir の使用経験はない。



6. データの要約及び治験責任医師向けのガイダンス

6.1. データの要約

6.1.1. 非臨床所見

6.1.1.1. remdesivir の非臨床薬理

remdesivir は修飾アデニンヌクレオシド類似体 GS-441524 の単一ジアステレオマー型モノホスホリアミダートプロドラッグである (PC-399-2007 試験、PC-399-2008 試験)。

remdesivir は複数の適切なヒト細胞種において、ヒト病原性 CoV の MERS-CoV 及び SARS-CoV に対して強力な *in vitro* 活性を示す。初期の *in vitro* 試験により、Vero 細胞内 SARS-CoV-2 に対して remdesivir が強力な抗ウイルス活性を有することが示された ($EC_{50} = 0.137 \mu\text{M}$)。

remdesivir による主要な阻害機序は、ウイルスポリメラーゼによる三リン酸体 GS-443902 の新生 RNA 鎖への取込みであり、これによってウイルス複製中に遅延性の RNA 鎖伸長停止が誘発される {Tchesnokov 2019}。一方で宿主の RNA 及び DNA ポリメラーゼ (ミトコンドリアポリメラーゼを含む) は、remdesivir 三リン酸体 200 μM の高濃度まで阻害されない。

複数の遺伝的に多様なコロナウイルスに対して、remdesivir は強力な *in vitro* 及び *in vivo* 活性を示す。重要なことに、remdesivir は複数の適切なヒト細胞種においてヒト病原性 CoV の MERS-CoV 及び SARS-CoV を阻害する。初期試験では、SARS-CoV-2 の臨床分離株に対しても remdesivir の *in vitro* 抗ウイルス活性が認められている。

げっ歯類 CoV のマウス肝炎ウイルスを用いた *in vitro* 耐性プロファイル解析では、ウイルスポリメラーゼの全 CoV で保存された残基に、remdesivir に対する感受性の中等度の低下を付与する 2 つの変異が同定された。変異ウイルスは *in vitro* でウイルスの fitness の低下を示し、SARS-CoV に類似変異を導入したときマウスモデルにおける SARS-CoV の病原性が抑制された。

重要なことに、remdesivir はマウスの SARS-CoV 及び MERS-CoV 感染モデル、並びにアカゲザルの MERS-CoV 感染モデルで予防的及び治療的有効性を示す。マウスの SARS-CoV 及び MERS-CoV モデルでは、ウイルス接種の 1 日前又は 1 日後から remdesivir 25 mg/kg 1 日 2 回皮下投与を開始したところ、肺ウイルス量が顕著に減少し、疾患の臨床徴候及び肺機能が改善した。MERS-CoV 感染アカゲザルでも、remdesivir の予防的及び治療的有効性が示されている。MERS-CoV 感染の 1 日前から、remdesivir 10 mg/kg 又は 5 mg/kg の 1 日 1 回 7 日間静脈内ボラス投与を開始したところ、溶媒投与動物と比較して臨床スコア、呼吸器疾患の臨床徴候及びウイルス RNA 量が顕著に減少した。また、ウイルス接種 12 時間後に remdesivir 5 mg/kg 1 日 1 回静脈内ボラス投与を治療的に開始した場合にも、臨床徴候が減少し、肺ウイルス複製が減少し、肺病変の重症度が低下した。

複数の適切な細胞種において、remdesivir 及びヌクレオシド類似体 GS-441524 の *in vitro* 細胞傷害性及びミトコンドリア毒性のプロファイルを評価した。remdesivir 及び GS-441524 のいずれも、大部分の *in vitro* 毒性試験法において 3.5 倍を超えるマージンを示した。肝細胞培養系を用いた *in vitro* 試験からのデータにより、ヒト肝細胞はおそらく remdesivir の高い細胞透過性及び有効な細胞内薬物代謝のため、remdesivir の介在する毒性に対する感受性が高いと示された。GS-704277 及び GS-441524 は *in vivo* 代謝物であり、血漿中に検出されやすいが、全身曝露が低く、*in vitro* での肝細胞に対する影響がごくわずかであることが立証されていることから、remdesivir を反復投与したヒトで確認された肝酵素の変化に大きく寄与している可能性は低い。200 mg 点滴静注についての *in vitro* 細胞傷害性のマージン (CC_{50} とヒトに投与したときの C_{max} の比) として、PHH の 5 日間インキュベート後に約 1 の比較的狭い値が得られている。この値は、健康被験者への remdesivir 反復投与後に認められた肝トランスアミナーゼ上昇の解明を進める情報となる可能性がある。この状況においては、remdesivir が体循環中から速やかに消失するため、肝細胞に対する細胞傷害マージンの範囲内にある remdesivir 濃度への臨床での全身曝露は一時的であり、点滴静注の施行中のみ維持されることに留意しなければならない。

結論として、remdesivir は新規の低分子型ウイルス複製阻害剤であり、 科、コロナウイルス科、 科に属するウイルスに対して強力かつ選択的な *in vitro* 及び *in vivo* 活性を有する。remdesivir の全体的な非臨床薬理プロファイルから、医療上の対抗策が現時点で承認されていないヒトの 、CoV 及び 感染症の治療薬としての臨床開発を検討することが支持される。

6.1.1.2. remdesivir の非臨床薬物動態

静脈内投与後、remdesivir は速やかに代謝され、 の標的細胞にも分布する。remdesivir の血漿中濃度が速やかに減少するのに伴い、中間代謝物 GS-704277 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 が逐次的に出現した。内皮細胞、マクロファージなどの の標的細胞内で、remdesivir は加水分解酵素及びホスホラミド分解酵素による切断を経て変換され、ヌクレオシド類似体の一リン酸体となる。続いてヌクレオチドキナーゼによってリン酸化されることで、薬理活性体であるヌクレオシド三リン酸体代謝物 GS-443902 が生成される。ヌクレオチド代謝物が脱リン酸化されると GS-441524 に変換され、これは十分な再リン酸化を受けることはない。

remdesivir は毒性評価用に選択された非臨床試験動物種において、静脈内投与後に十分な量の薬物関連物質を生成する。GS-441524 はラット及びサルで確認された主要代謝物であった。ラットでは血漿エステラーゼ濃度が高いため remdesivir の曝露量が低いが、これに応じて代謝物 GS-704277 及び GS-441524 が高濃度で観察されており、プロドラッグの細胞外エステル切断が反映されている。 感染に適切にすべての標的細胞における細胞内薬物濃度のモニタリングは容易ではないため、remdesivir 投与後の細胞な活性化を評価する代替細胞として PBMC を使用した。カニクイザル及びア

カゲザルの PBMC では、GS-441524 及びそのリン酸化代謝物について、有効性の標的とする濃度と同等以上の高い細胞内濃度が確認された。ヒト PBMC、マクロファージ、単球、HMVEC を含む多くの *in vitro* ヒト細胞種において、薬理活性体である三リン酸体 GS-443902 の効率的な生成が確認されている。In vitro でインキュベートしたヒトマクロファージでは、生成後の GS-443902 の半減期は 11 時間を超えた。同様、アカゲザルの静脈内投与後に、PBMC 中 GS-441524 及びリン酸化代謝物の半減期として 22 時間が確認されている。GS-443902 の細胞内半減期に基づき、1 日 1 回投与が適切である。

remdesivir による薬物間相互作用の可能性は低い。remdesivir は *in vitro* で CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4 の基質であるが、代謝は主としてヒドロラーゼ活性を介するため、これらの CYP アイソフォームの阻害剤と併用しても remdesivir 濃度が著明に上昇する可能性は低い。remdesivir は OATP1B1 及び P-gp の基質である。ただし、非経口的に投与することにより、これらのトランスポーターが remdesivir の体内動態に及ぼす影響を最小限に抑えられると考えられる。remdesivir は *in vitro* で CYP3A4、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP4 及び NTCP の阻害剤であるものの、消失が速いため臨床的に重要な薬物間相互作用の相互作用薬となる可能性は限定的である。GS-704277 及び GS-441524 はヒト BSEP、MRP2、MRP4 又は NTCP トランスポーターの阻害剤ではない。肝細胞ドナーに依存した CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA レベルの誘導が認められたが、remdesivir は CYP3A4 mRNA 及び CYP3A4/5 活性を誘導しなかった。GS-441524 又は GS-704277 による誘導の徴候は認められなかった。レポーター細胞株では、PXR 又は AhR を介した酵素又はトランスポーターの誘導能は一貫して認められなかった。予測されない薬物間相互作用が認められた場合、remdesivir の短期投与では、他の相互作用薬の一時的な休薬が可能である。

吸収、分布及び代謝試験に基づき、remdesivir の毒性評価には Wistar-Han ラット及びカニクイザルを選択することが適切とされた。ラット及びサルいずれでも、中間代謝物 GS-704277 及びヌクレオシド代謝物 GS-441524 が生成された。GS-441524 はすべての非臨床試験動物種で確認された主要代謝物である。血漿及び抽出物中で類似した *in vitro* 安定性プロファイルが得られているため、サルではヒトでの remdesivir の挙動がより忠実に再現されると期待される。ラットでは同じ主要代謝物が生成されるが、一方で remdesivir の未変化体の血漿中濃度が著明に減少し、それに伴い GS-704277 及び GS-441524 の血漿中曝露量が増加した。

remdesivir は非経口投与に最適なプロドラッグである。一方で肝代謝に対する安定性が乏しく、初回通過によりほぼ完全に消失すると考えられるため、経口投与には適さない。また、remdesivir の筋肉内投与を評価した試験では、遅く不安定な筋肉からの放出、筋肉内代謝を示すデータ、PBMC 内の GS-443902 の出現の遅延が示されており、このため筋肉内投与は 治療目的の remdesivir 投与には最適ではないと判断された。急速に進行するウイルス感染においては、GS-443902 が 複製の効果的な阻害に必要な濃度まで速やかかつ一貫して標的細胞内に送達される静脈内投与が、筋肉内投与より優先される。アカゲザルに用量 5 mg/kg/day を緩徐ボラス注入又は 30 分間の点滴静注として 7 日間静脈内投与した後、PBMC 中 GS-443902 曝露量に顕著な差は認められなかった。

感染アカゲザルに 10 mg/kg/day を静脈内投与した後、目標とする有効性が認められた。3 mg/kg 静脈内緩徐ボラス投与からの用量線形性及び健康アカゲザルと感染アカゲザルでの同じ薬物動態を仮定し、有効性が認められる推定 AUC₀₋₂₄ は remdesivir、GS-704277 及び GS-441524 でそれぞれ 2.7、2.8 及び 7.0 µM•h であった。ヒトに remdesivir 200 mg を点滴静注した後には同様の血漿中曝露が到達された。健康被験者に remdesivir 200 mg を点滴静注した後、AUC₀₋₂₄ は remdesivir で 4.8 µM•h、ヌクレオシド代謝物 GS-441524 で 7.7 µM であった (GS-US-399-5505 試験)。また、remdesivir の凍結乾燥製剤を用い、アカゲザルには remdesivir 用量 5 mg/kg、ヒトには remdesivir 用量

75 mg を 30 分間の点滴静注として投与した後、remdesivir、GS-704277 及び GS-441524 の血漿中曝露はこの 2 種で類似した (GS-US-399-1812 試験)。

げっ歯類以外の種では血漿中安定性が高いため、未変化のプロドラッグの取込みに十分な 感染標的細胞の曝露が可能となる。In vitro で実施した細胞内代謝試験では、ヒトマクロファージ及び HMVEC () における効果的な活性化が示された。In vitro 抗ウイルス試験に使用した細胞種におけ GS-443902 の濃度からは、複製の 50% 阻害に必要な濃度は μM であることが示唆される。したがって 90% のウイルス阻害を得るため、感染細胞内の GS-443902 濃度 $\sim \mu\text{M}$ を標的とする。薬理活性体である三リン酸体 GS-443902 の $t_{1/2}$ は in vitro のマクロファージで 11 時間、in vivo の静脈内投与後のアカゲザル PBMC で 22 時間であり、これに基づき 1 日 1 回投与が適切である。

6.1.1.3. remdesivir の非臨床安全性

安全性薬理試験を実施し、remdesivir 静脈内投与後の呼吸器系、中枢神経系及び心血管系に対する影響を評価した。ラットの呼吸器系安全性試験では、一回換気量及び分時換気量に対する remdesivir の影響は認められなかったものの、20 mg/kg 以上を投与した群では投与 0.75～6 時間後に呼吸数が増加した。投与 24 時間後までに呼吸数は対照群の水準に戻り、このため雄ラット呼吸器系機能に対する NOEL は 5 mg/kg とされ、この時の曝露は現在提案する最高臨床用量 200 mg 投与による GS-441524 の推定 C_{max} の約 2 倍であった。ラットでは 50 mg/kg まで CNS に対する remdesivir の影響は認められず、サルでは 10 mg/kg まで心血管系パラメータに対する remdesivir の影響は認められなかった。In vivo で心血管系に対する影響がないことは、in vitro での hERG チャネルに対する remdesivir の弱い阻害作用に合致する。総合すると、臨床での中枢神経系、呼吸器系又は心血管系に対する影響のリスクは、推定される治療的曝露では低いと判断される。

ラット及びサルに最長 4 週間反復投与した後、標的器官として腎臓が特定された。この 2 種において、血液生化学検査、尿検査及び/又は尿中バイオマーカーは、観察された腎臓の変化の早期予測因子であった。血液生化学検査値、肝臓重量又は病理組織学的検査所見に基づき、ラット又はサルでの肝臓に変化はなかった。NOAEL での remdesivir 及び GS-441524 の曝露量 (AUC) は、ヒトに 200 mg を投与したときの予測定常状態曝露量より低い。ラットの高用量で認められた腎臓の病理組織学的変化は可逆的であり、妥当性確認済みの複数の尿バイオマーカーの増加に基づき Day 4 という早期から予測可能であった。

remdesivir は遺伝毒性を示さないと判断される。生殖発生毒性試験で認められた特記すべき所見は、ラット受胎能試験での黄体数の減少、その結果としての着床部位及び生存胚の減少、並びに卵巣及び子宮/子宮頸部/卵管重量の減少のみであった。これらの変化は全身毒性が発現する用量で認められた。雄ラットの受胎能試験では特記すべき所見は認められず、ラット及びウサギの発生毒性試験では毒性所見は認められず、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験でも毒性所見は認められなかった。

6.1.2. 臨床所見

20 年 月 日時点で、ギリアド社が治験依頼者の第 I 相臨床試験 4 試験が実施され、健康被験者 138 名に remdesivir が投与された。また、ギリアド社が治験依頼者ではない試験又は治験薬拡大利用プログラムで remdesivir を投与された 名のデータも得られている。



6.2.3. 禁忌

製剤中のいずれかの成分に対して過敏症の既往歴のある被験者及びいずれかの成分に対して耐性を認めた被験者において、remdesivir は禁忌である。

6.2.4. 警告及び使用上の注意

remdesivir は治験薬である。臨床試験において、225 mg までの remdesivir 単回投与時及び最長 14 日間の remdesivir 150 mg 1 日 1 回反復投与時に一過性の ALT 増加及び AST 増加が認められ、一部の被験者では軽度かつ可逆的な PT 延長も認められたが、臨床的に問題となる INR の変化及び肝臓への影響を示唆するその他の所見は認められなかった。これらの増加の機序は現時点で不明である。したがって、remdesivir を投与中の被験者に対しては定期的な臨床検査値の評価を実施し、肝機能をモニターすることが推奨される。肝機能関連の臨床検査値異常又は治験薬との関連が疑われる有害事象が認められた場合は適切な治療を行い、回復まで追跡する。

種々の動物を用いた非臨床試験で見られた毒性所見は、用量依存性かつ可逆的な腎障害及び腎機能障害であり共通していた。臨床試験では、225 mg までの remdesivir 単回投与時及び最長 14 日間の remdesivir 150 mg 1 日 1 回反復投与時に腎毒性を示唆する所見は認められていない。remdesivir 液剤及び凍結乾燥製剤を 150 mg の用量で投与した場合、それぞれ [REDACTED] が [REDACTED] g 及び [REDACTED] g 含まれるが、[REDACTED] の最大 1 日推奨用量（EMA の安全性レビューに基づく）である約 250 mg/kg の範囲内である。[REDACTED] は腎排泄されるため、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者では、軽度の腎機能障害又は正常な腎機能を有する被験者よりも [REDACTED] の曝露量が大きくなる可能性がある。特に、投与開始時に腎機能障害が確認されている被験者への remdesivir の投与期間中は、eGFR_{CG} の測定を実施すること。eGFR_{CG} が 50% 以上減少した場合、remdesivir の投与中止を検討すること。その後は、eGFR_{CG} がベースライン値に戻るか、別の理由で説明が付くまでのいずれか早い時点まで、臨床的必要性に応じて被験者を追跡する。

[REDACTED] 感染アカゲザルで認められた remdesivir の有効性が、症候性 [REDACTED] 患者における臨床的有効性としてどの程度再現されるかは不明である。また、CoV 感染の非臨床動物種で認められた remdesivir の有効性が、症候性感染患者における臨床的有効性としてどの程度再現されるかは不明である。

remdesivir と他の抗 [REDACTED] 治験薬との相互作用の可能性に関するデータは得られていない。remdesivir を他の抗 [REDACTED] 治験薬と併用した場合、拮抗作用又は相乗作用が生じる可能性もあれば、全く影響がない可能性もある。remdesivir と他の抗 COVID-19 治験薬との相互作用の可能性に関するデータは得られていない。remdesivir を他剤と併用した場合、拮抗作用又は相乗作用が生じる可能性もあれば、全く影響がない可能性もある。

6.2.5. 副作用

本項では、現在の開発段階において remdesivir の副作用と考えられる事象について述べる。本 IB の目的上、治験依頼者が remdesivir と因果関係ありとみなした事象を副作用とする。本項に記載した副作用のうち、重篤な副作用であり、かつ世界各国での remdesivir の当局報告時に既知とみなされる副作用を本 IB の付録 8.1 の安全性参照情報（以下「RSI」）に示す。





remdesivir の副作用を表 76 に要約する。

表 76. remdesivir : 器官別大分類別の副作用

System Organ Class	Adverse Drug Reaction
Investigations	Transaminases increased

6.2.6. その他の重要な安全性情報

ギリアド社がモニタリング中の remdesivir の重要な安全性の問題を以下に要約する。

- トランスアミナーゼ上昇

反復投与試験 (GS-US-399-5505 試験) において健康成人被験者に remdesivir を現在推奨されている投与レジメン (負荷用量 200 mg を静脈内投与後、100 mg を 1 日 1 回 4 又は 9 日間静脈内投与) で投与したときの盲検化された予備的併合データによると、コホート 1 ではグレード 1 以上の ALT の異常は認められず、コホート 2 ではグレード 1 の ALT 増加が 8 名 (32.0%)、グレード 2 の ALT 増加が 1 名 (4.0%) に認められた。コホート 2 で ALT 増加が認められた全 9 名において、最初にグレード 1 以上の増加が認められた時期は Day 5 (1 名) 又はそれ以降 (8 名) であった。グレード 1 以上の ALT 増加はすべて、治験薬の最終投与後約 2 週間以内にグレード 0 まで回復した。

健康成人被験者を対象とした remdesivir (3、10、30、75、150、225 mg) 又は対応するプラセボの単回漸増投与試験 (GS-US-399-1812 試験) では、基準範囲超～基準値上限の 1.25 倍未満の一過性の ALT 増加が remdesivir を投与された 48 名中 3 名 (6%) に認められたが、これらの増加に伴う有害事象及びその他の臨床検査値異常は認められなかった。

健康成人被験者を対象とした初期の投与レジメン (150 mg を 1 日 1 回 7 又は 14 日間静脈内投与) による反復投与試験 (GS-US-399-1954 試験) では、remdesivir を投与された 16 名中 14 名 (7 日間投与コホートの 6 名及び 14 日間投与コホートの全 8 名) 及びプラセボを投与された 8 名中 2 名において、投与後の ALT 値が投与前値の 1.5 倍以上となった。ALT 増加の発現までの期間の中央値 (範囲) は 6 (5～23) 日であり、投与前値の 1.5 倍未満に回復するまでの期間の中央値 (範囲) は 14 (3～64) 日であった。グレード 1 及び 2 の肝トランスアミナーゼ上昇が、remdesivir を投与された 8 名及びプラセボを投与された 1 名に認められた。

6.2.7. 薬物相互作用及びそれ以外の相互作用

remdesivir の臨床薬物相互作用試験は実施していない。

remdesivir は in vitro において CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4 の基質であるが、主にヒドロラーゼ活性を介して代謝されると考えられるため、これらの CYP アイソフォームの阻害薬と併用した場合に remdesivir の濃度が著しく上昇する可能性は低い。肝細胞ドナーに依存した CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA レベルの誘導が認められたが、remdesivir は CYP3A4 mRNA 及び CYP3A4/5 活性を誘導しなかった。ヌクレオシド代謝物 GS-441524 及び中間代謝物 GS-704277 は CYP 酵素を誘導しなかった。レポーター細胞株では、PXR 又は AhR を介した酵素又はトランスポーターの誘導能は一貫して認められなかった。remdesivir は OATP1B1 及び P-gp の基質である。ただし、非経口的に投与することにより、これらのトランスポーターが remdesivir の体内動態に及ぼす影響を最小限に抑えられると





考えられる。remdesivirはin vitroでOATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP4及びNTCPに対して阻害作用を示すが、クリアランスが速やかであるため、臨床的に重要な薬物相互作用の相互作用薬となる可能性は低い。remdesivirの主要全身循環代謝物であるGS-704277及びGS-441524は、ヒトBSEP、MRP2、MRP4及びNTCPトランスポーターに対して阻害作用を示さない($IC_{50} > 100 \mu M$)。予期せぬ薬物相互作用が認められた場合、remdesivirの短期投与では、他の相互作用薬の用量調節を一時的に行うことができる。

添加剤SBECDは腎排泄され、腎機能が低下している患者では蓄積するため、中等度から重度の腎機能障害を有する患者では治療上のベネフィットがリスクを上回らない限り、SBECDを用いた製剤（remdesivirなど）の投与は推奨されない。

6.2.8. 過量投与

remdesivirに既知の解毒剤はない。過量投与の場合、過量投与に対する標準的治療並びに徴候及び症状に応じた支持療法を実施する。

6.2.9. 妊娠、避妊及び授乳

6.2.9.1. 妊娠及び避妊

非臨床生殖発生毒性試験において、remdesivirを妊娠動物に投与したとき、胚・胎児発生に対する有害作用は認められなかった。また、非臨床毒性試験において、雄の受胎能に対する有害作用は認められなかった。雌動物に交尾及び受胎前にremdesivirを投与したところ胚毒性が認められたが、全身毒性を発現する用量でのみ認められた。これまでに、妊婦におけるremdesivirの試験は実施していない。したがって、remdesivirの臨床試験に参加する妊娠可能な女性はスクリーニングから治験薬の最終投与まで、許容される効果の高い避妊法を使用すること。In vitro誘導試験から、避妊ステロイドとの臨床的に重要な相互作用が生じた場合の臨床的意義は低いと考えられることが示された。ホルモン避妊法（子宮内ホルモン放出システム [IUS] を含む）はバリア法と併用しなければならない。妊娠可能な女性は、remdesivirの試験への組入れ前の妊娠検査をスクリーニング時及びベースライン来院時に実施しなければならない。

6.2.9.2. 授乳

動物試験において、remdesivirを投与した母動物の授乳児からremdesivirの代謝物が検出されている。remdesivirがヒト乳汁中に移行するかは不明である。

6.2.10. 自動車運転及び機械操作に対する影響

remdesivirが自動車運転及び機械操作に及ぼす影響についての試験は実施していない。



7. 参考文献

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 2018;9 (2):e00221-18.
- Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR, et al. Hospital-Associated Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Serologic, Epidemiologic, and Clinical Description. *Clin Infect Dis* 2014;59 (9):1-17.
- Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, Demographic, and Clinical Characteristics of 47 Cases of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Disease From Saudi Arabia: A Descriptive Study. *Lancet Infect Dis* 2013;13 (9):752-61.
- Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, 3rd, Sims AC, Feng JY, et al. Broad Spectrum Antiviral Remdesivir Inhibits Human Endemic and Zoonotic Deltacoronaviruses with a Highly Divergent RNA Dependent RNA Polymerase. *Antiviral Res* 2019;169:104541.
- Center for Disease Control (CDC). What You Need to Know About 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/2019-ncov-factsheet.pdf>. 05 February. 2020:
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). About 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>. Accessed: 10 February. 2020:
- Choi WS, Kang CI, Kim Y, Choi JP, Joh JS, Shin HS, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Middle East Respiratory Syndrome in the Republic of Korea. *Infect Chemother* 2016;48 (2):118-26.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Background review for cyclodextrins used as excipients in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00 Rev. 1). Draft report published in support to the propylene glycol Q&A document. For information only. European Medicines Agency (EMA) 20 November, 2014.
- Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, Albarrak MM, Farah ME, Almasri M, et al. Viral Shedding and Antibody Response in 37 Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection [Accepted Manuscript]. *Clin Infect Dis* 2015:1-27.
- De Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and Therapeutic Remdesivir (GS-5734) Treatment in the Rhesus Macaque Model of MERS-CoV Infection. *PNAS Latest Articles* 2020.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent Insights Into Emerging Coronaviruses. *Nature Review* 2016;14:523-34.

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia 8th Edition [Front Page]. Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html>. Accessed: 02 July 2015:

Glaze ER, Roy MJ, Dalrymple LW, Lanning LL. A Comparison of the Pathogenesis of Marburg Virus Disease in Humans and Nonhuman Primates and Evaluation of the Suitability of These Animal Models for Predicting Clinical Efficacy under the 'Animal Rule'. *Comp Med* 2015;65 (3):241-59.

Hafner V, Czock D, Burhenne J, Riedel KD, Bommer J, Mikus G, et al. Pharmacokinetics of sulfobutylether-beta-cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54 (6):2596-602.

Hanumegowda UM, Wu Y, Adams SP. Potential Impact of Cyclodextrin-Containing Formulations in Toxicity Evaluation of Novel Compounds in Early Drug Discovery. *Journal of Pharmaceutics & Pharmacology* 2014;2 (1):01-5.

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020.

Hui DS. Super-spreading events of MERS-CoV infection. *Lancet* 2016.

Lau SK, Chan JF. Coronaviruses: Emerging and Re-Emerging Pathogens in Humans and Animals. *Virology journal* 2015;12:1-3.

Li B, Sedlacek M, Manoharan I, Boopathy R, Duysen EG, Masson P, et al. Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma. *Biochem Pharmacol* 2005;70 (11):1673-84.

Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Scientific reports* 2017;7:1-7.

Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci* 2010;99 (8):3291-301.

Marroquin LD, Hynes J, Dykens JA, Jamieson JD, Will Y. Circumventing the Crabtree effect: replacing media glucose with galactose increases susceptibility of HepG2 cells to mitochondrial toxicants. *Toxicol Sci* 2007;97 (2):539-47.



Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019.

Roerig (Division of Pfizer) Inc. VFEND (voriconazole) tablets for oral use. US Prescribing Information. Revised February 2015:

Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-Spectrum Antiviral GS-5734 Inhibits Both Epidemic and Zoonotic Coronaviruses. *Science translational medicine* 2017;1-20.

Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative Therapeutic Efficacy of Remdesivir and Combination Lopinavir, Ritonavir, and Interferon Beta Against MERS-CoV. *Nature communications* 2020;11:222.

Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. *Toxicol Pathol* 2008;36 (1):30-42.

Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses* 2019;11:326.

U. S. Department of Health & Human Services (DHHS). Secretary Azar Declares Public Health Emergency for United States for 2019 Novel Coronavirus. Available at: <https://www.hhs.gov/about/news/2020/01/31/secretary-azar-declares-public-health-emergency-us-2019-novel-coronavirus.html>. Accessed: 12 February 2020. 31 January. 2020:

U. S. Food and Drug Administration. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>. Database Last Updated: May 12 2015:



Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) In Vitro. *Cell research* 2020:1-3.



Who Mers-Cov Research Group. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS currents* 2013;5.



World Health Organization (WHO). Coronavirus. Available at: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. Accessed: 10 February. 2020a:



World Health Organization (WHO). Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee Regarding the Outbreak of Novel Coronavirus (2019-nCoV).





Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-%282005%29-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-%282019-ncov%29>. Accessed: 10 February. 30 January. 2020c:

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020.





8. 付録

8.1. 重篤な副作用の予測可能性評価のための安全性参照情報



予期せぬ重篤な副作用の疑い (SUSAR) に関する各規制当局への緊急報告を目的として、治験依頼者が予測性評価に用いる remdesivir の予測できる重篤な副作用 (SAR) の一覧を RSI に示す。死亡及び死亡の恐れに至った有害事象はすべて予測できないものとみなす。RSI に含まれる情報は、remdesivir の安全性プロファイルの包括的概要を示すものではない。remdesivir の安全性プロファイルの概要は本 IB の第 6 章に示す。

予期できない重篤な副作用の疑い (以下「SUSAR」) の緊急報告及び治験安全性最新報告 (以下「DSUR」) 中の重篤な副作用のサマリーテーブルにおける SUSAR の特定のために治験依頼者が予測できると判断した重篤な副作用はない。

8.2. 非臨床試験の概要表

付録表 1. GLP 安全性薬理試験の概要

試験番号 (CRO 試験番号)	説明	動物種/系統	投与期間及び 投与経路	用量 (mg/kg)	主要所見
PC-399-2003 ()	remdesivir の中枢神経系安全性薬理作用の評価	ラット、Crl:WI (Han) 雄 8 匹/群	単回投与、静脈内 (緩徐ボラス)	0 ^a , 5, 20, 50	特記すべき所見なし NOEL = 50 mg/kg
PC-399-2004 ()	HeAD-out プレチスモグラフィを用いた remdesivir の呼吸器系安全性薬理作用の評価	ラット、Crl:WI (Han) 雄 8 匹/群	単回投与、静脈内 (緩徐ボラス)	0 ^a , 5, 20, 50	20 及び 50 mg/kg 群で呼吸数増加、一回換気量及び分時換気量に対する影響なし NOEL = 5 mg/kg
PC-399-2005 ()	テレメトリーを装着した覚醒実験用霊長類における remdesivir の心血管系安全性薬理作用の評価	カニクイザル 雄 4 匹/群	単回投与 (ラテン方格法)、静脈内 (緩徐ボラス)	0 ^a , 1, 3, 10	特記すべき所見なし NOEL = 10 mg/kg
PC-399-2006 ()	クローン化 hERG カリウムチャンネルに対する remdesivir の影響	ヒト胎児腎 (HEK293) 細胞株	In vitro	1, 3, 10, 30 µM	IC ₂₀ = 7.5 µM IC ₅₀ = 28.9 µM

a 溶媒: ()

略号の定義は「略号及び用語の定義一覧」の項、又は本付録の最後の非臨床試験の概要表の後に示す。

付録表 2. 反復投与毒性試験の概要

ギリアド社試験番号 (CRO 試験番号)	説明	動物種、系統及び 動物数/群	投与期間及び 投与経路	用量 (mg/kg)	主要所見
TX-399-2003 (XXXXXXXXXX) (GLP)	骨髄小核試験を併合した remdesivir の毒性及びトキシコキネティクス試験	ラット/ CrI:WI(Han)、 食塩液、5 及び 20 mg/kg/day 投与群 に雌雄各 10 匹、溶媒 対照群及び 50 mg/kg/day 群に雌 雄各 10 匹 (主試験) 及び雌雄各 5 匹 (回 復試験) トキシコキネティク ス評価のため 1 群に つき雌雄各 3~9 匹を 追加	2 週間投与、4 週 間の回復期 (溶 媒対照及び高用 量群のみ)、静 脈内 (緩徐ポー ラス) 投与	0 (食塩 液)、0 (溶 媒) ^a 、5、 20、50	5 mg/kg/day (雌の無毒性量) 以上：体重/摂餌量↓ (雄で 毒性)、網状赤血球数↓ (雄)、総蛋白/アルブミン↑ (雄) BUN↑、クレアチニン↑、尿中クレアチニンに対する尿中総 蛋白、NAG、シスタチン C、β2M 及び KIM-1 比↑、尿中ナ トリウム、カリウム及びクロール排泄↑、尿蛋白、潜血、 白血球及び顆粒円柱↑ 皮質尿管上皮の可逆的な再生性変化 (好塩基性尿管及 び有糸分裂↑) (雄は重症度↑) 20 mg/kg/day 以上：網状赤血球数↓ (雌)、APTT↓ (雌)、 A:G 比↑ (雄)、トリグリセリド↓ (雄)、リン↑ (雌) 50 mg/kg/day：赤血球数↓ (雌)、ヘモグロビン/ヘマトク リット↓ (雌雄)、平均赤血球容積↓ (雄)、APTT↓ (雄)、グロブリン↓、A:G 比↑ (雌)、コレステロール ↓、アルカリホスファターゼ↑、クロール↑、腎重量↑ 皮質尿管上皮の可逆性、退行性 (限局性/多巣性尿管 変性)、壊死性及び再生性変化、軽微な好塩基性尿管 (雄) 及び腎重量増加 (雌) を除く すべての溶媒投与群及び remdesivir 用量群：毒性徴候では ないびまん性尿管細胞空胞化及び限局性/多巣性尿管 細胞肥大 50 mg/kg/day 群で認められた remdesivir に関連した臨床病 理検査に対するすべての影響は、ヘモグロビン及びヘマト クリット↓ (雄)、コレステロール↓ (雌)、尿クロール排 泄↑ (雌)、尿蛋白陽性の発現頻度↑ (試験紙法、雄) を除 き回復期終了時に明らかな回復性を示した。 NOAEL：特定されず (雄)、5 mg/kg/day (雌) (Day 15 の AUC ₀₋₂₄ ：GS-441524 1420 ng•h/mL)

ギリアド社試験番号 (CRO 試験番号)	説明	動物種、系統及び 動物数/群	投与期間及び 投与経路	用量 (mg/kg)	主要所見
TX-399-2016 (XXXXXXXXXX) (GLP)	remdesivir の毒性及び トキシコキネティク ス試験	ラット/Crl:WI(Han) 雌雄各 10 匹/群 トキシコキネティク ス評価のため 1 群に つき雌雄各 3~6 匹を 追加	4 週間、静脈内 (緩徐ボラス) 投与	0 (溶媒 ^{a)} 、1、3、 10	1 mg/kg/day : 影響なし 3 mg/kg/day : 尿中クレアチニンに対する尿中総蛋白、 NAG、シスタチン C、β2M 及び KIM-1 比↑、腎重量及び/ 又は比↑ (雄)、皮質尿細管上皮の再生性変化 (好塩基性 尿細管及び巨大核) (雄) 10 mg/kg/day : 雌 2 匹死亡 (remdesivir との関連不明)、体 重増加/摂餌量↓、血清クレアチニン↑、尿中クレアチニン に対する尿中総蛋白、NAG、シスタチン C、β2M 及び KIM-1 比↑ (雌)、尿中ナトリウム、クロール↑ (雌雄)、 蛋白及びグルコース↑ (雄)、腎重量及び/又は比↑ (雄)、皮質尿細管上皮の再生性変化 (好塩基性尿細管及 び巨大核) (雌雄) 溶媒対照物質のみを投与した動物又は remdesivir とともに 投与した動物の尿路、脾臓、リンパ節、副腎皮質、肝臓及 び後膝関節に、溶媒対照物質に関連した病理組織学的所見 が認められた。 NOAEL = 3 mg/kg/day (Day 28 の AUC ₀₋₂₄ : GS-441524 748 ng•h/mL、GS-704277 301 ng•h/mL、性統合)
TX-399-2001 TX-399- 2001 (XXXXXXXXXX) (非 GLP)	ジアステレオマー混 合物 GS-466547 の毒 性及びトキシコキネ ティクス試験	カニクイザル 雄 3 匹/群	7 日間、筋肉内 投与	0 ^b , 2.5, 7.5, 15	2.5 mg/kg/day 以上 : 局所の注射部位炎症と相関するフィブ リノゲン及び血小板数↑、血清アルブミン及び A:G 比↓、注 射部位硬化の剖検所見と相関する筋線維壊死、及び好中球 性又は混合細胞炎症 7.5 mg/kg/day (NOAEL) 以上 : 炎症に適合する好中球数及 び単球数↑、腎重量↑ 15 mg/kg/day : 摂餌量↓、血清クレアチニン↑、尿濃縮↓、腎 機能不全に適合する尿蛋白 1+又は 2+、網赤血球数↓、血清 トリグリセリド濃度↓、腎皮質蒼白の剖検所見及び相関す る近位尿細管上皮細胞変性/壊死、胸腺重量↓及び 1 匹で 相関する胸腺リンパ球↓ (二次的ストレス反応と判断) NOAEL (全身) = 7.5 mg/kg/day (Day 7 の AUC ₀₋₂₄ : GS-466547 4350 ng•h/mL、GS-441524 3370 ng•h/mL、GS-704277 2980 ng•h/mL)

ギリアド社試験番号 (CRO 試験番号)	説明	動物種、系統及び 動物数/群	投与期間及び 投与経路	用量 (mg/kg)	主要所見
TX-399-2004 (██████████) (GLP)	remdesivir の毒性及び トキシコキネティック 試験	カニクイザル 食塩液、1 及び 3 mg/kg/day 投与群に 雌雄各 4 匹、溶媒対 照群及び 10 mg/kg/day 群に雌 雄各 4 匹 (主試験) 及び雌雄各 2 匹 (回 復試験)	2 週間投与、4 週 間の回復期 (溶 媒対照及び高用 量群のみ)、静 脈内 (緩徐ポー ラス) 投与	0 (食塩 液)、0 (溶 媒) ^{a)} 、1、 3、10	いずれの用量でも remdesivir に関連した死亡、一般状態、 眼科的検査所見に対する影響、又は体重、定性的な摂餌 量、心電図パラメータ、臨床病理検査、器官重量、剖検所 見若しくは病理組織学的所見に対する影響は認められな かった。 すべての溶媒投与群及び remdesivir 用量群：毒性徴候では ないびまん性腎尿細管細胞空胞化及び限局性/多巣性尿細 管細胞肥大、remdesivir 10 mg/kg/day 投与の雄で尿細管細胞 肥大の重症度がわずかに上昇したことを除き、4 週間の回 復期終了後に部分的又は完全に回復した。 NOAEL = 10 mg/kg/day (Day 15 の平均値：remdesivir の AUC ₀₋₂₄ 1750 ng•h/mL、 C _{max} 1500 ng/mL、GS-441524 の AUC ₀₋₂₄ 2390 ng•h/mL、C _{max} 349 ng/mL、性統合)
TX-399-2017 (██████████) (GLP)	remdesivir の毒性及び トキシコキネティック 試験	カニクイザル 雌雄各 4 匹/群	4 週間、静脈内 (緩徐ポーラ ス) 投与	0 (溶媒 ^{a)})、1、3、 10	いずれの用量でも remdesivir に関連した死亡、一般状態、 眼科的検査所見に対する影響、又は体重、定性的な摂餌 量、心電図パラメータ、臨床病理検査、器官重量、剖検若 しくは病理組織学的所見に対する影響は認められなかつ た。 すべての溶媒及び remdesivir 用量群：対照を含む全群の動 物の尿路、リンパ節及び肝臓の器官における空胞化の病理 組織学的所見。溶媒対照物質に関連した所見及び影響が認 められた器官は腎尿細管細胞及び移行上皮細胞の空胞化、 膀胱、尿管及び尿道移行上皮細胞の空胞化、鼠径、下顎、 腸間膜及び膝窩リンパ節の空胞化マクロファージ浸潤、肝 クッパー細胞の空胞化であった。 NOAEL = 10 mg/kg/day (Day 28 の平均値：remdesivir の AUC ₀₋₂₄ 1330 ng•h/mL、 C _{max} 1160 ng/mL、GS-441524 の AUC ₀₋₂₄ 2070 ng•h/mL、C _{max} 288 ng/mL、GS-704277 の AUC ₀₋₂₄ 849 ng•h/mL、C _{max} 680 ng/mL、性統合)。

ギリアド社試験番号 (CRO 試験番号)	説明	動物種、系統及び 動物数/群	投与期間及び 投与経路	用量 (mg/kg)	主要所見
TX-399-2021 () (非 GLP)	remdesivir の毒性試験	アカゲザル 溶媒対照及び 20 mg/kg/day 投与群 に雄 3 匹/群 (主試 験) 及び雄 3 匹/群 (回復試験)	7 日間投与、10 日間の回復期 (溶媒対照及び 高用量群の み)、静脈内 (緩徐ポーラ ス) 投与	0 (溶媒 a)、5、10、 20	20 mg/kg/day 投与の 1 匹は remdesivir に関連した腎臓の所見のため Day 6 に早期に安楽死させた。 5 mg/kg/day 以上で認められた毒性所見：平均尿素窒素、平均クレアチニン↑ (腎機能の変化を表す)、相関する病理組織学的所見 (腎尿細管委縮、好酸球増加及び円柱)。回復動物 1 匹で尿細管の消失とそれに伴う間質線維症が認められ、慢性化への進行が示唆されたため、腎臓の所見は全用量で毒性と判断された。NOAEL は求められなかった。

a 溶媒：
b

略号の定義は「略号及び用語の定義一覧」の項、又は本付録の最後の非臨床試験の概要表の後に示す。

付録表 3. GLP 遺伝毒性試験の概要

ギリアド社試験番号 (CRO 試験番号)	説明	動物種、系統及 び 動物数/群	投与期間及び 投与経路	用量 (mg/kg)	主要所見
TX-399-2005 ()	remdesivir の細菌復 帰突然変異試験 (プ レート法)	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535 及び TA1537、大腸菌 WP2uvrA	約 52 時間、In vitro	5~5000 µg/plate	変異原性は認められな かった。
TX-399-2006 ()	培養ヒト末梢血にお ける remdesivir の染 色体異常	培養ヒト末梢血 リンパ球	In vitro	<u>S9 非存在下</u> : 3 時間 : 117、146 及び 171 µg/mL 24 時間 : 41.2、58.8 及び 84.0 µg/mL <u>S9 存在下</u> : 3 時間 : 120、172 及び 245 µg/mL	S9 非存在下の 3 時間処理 及び 24 時間処理で構造異 常誘発について陰性で あった。 S9 存在下の 3 時間処理で 構造異常誘発について明 確な結果が得られなかつ た。
TX-399-2003 ()	骨髄小核試験を併合 した remdesivir の毒 性及びトキシコキネ ティクス試験	ラット、CrI:WI (Han)、雌雄各 5 匹/群	2 週間、静脈内 (緩徐ポーラ ス) 投与	0 ^a 、5、20、50	遺伝毒性陰性

a 溶媒 : ()

略号の定義は「略号及び用語の定義一覧」の項、又は本付録の最後の非臨床試験の概要表の後に示す。

付録表 4. GLP 生殖発生毒性試験の概要

ギリアド社試験番号 (CRO 試験番号)	説明	動物種、系統及び 動物数/群	投与期間及び 投与経路	用量 (mg/kg)	主要所見
TX-399-2012 (██████)	受胎能及び着床までの初期胚発生に対する remdesivir の影響	ラット、Cri:CD (Sprague-Dawley) 25 匹/群	雄： 交配 28 日前から 交配期間中、安楽 死の前日まで継続 雌： 交配 14 日前から 妊娠 7 日まで 静脈内（緩徐ボ ラス）投与	0 ^a 、1、3、 10 mg/kg/day	1 mg/kg/day：影響なし 3 mg/kg/day：体重、体重増加量及び摂餌量↓ (雄) 10 mg/kg/day：体重、体重増加量及び摂餌量 ↓、黄体数↓、その結果として着床数及び生存 胚数↓（雌）、卵巣及び子宮/子宮頸部/卵管 重量↓（雌）、雄の生殖能に対する影響なし NOAEL（全身毒性）= 3 mg/kg/day NOAEL（雄の生殖毒性）= 10 mg/kg/day NOAEL（雌の生殖毒性）= 3 mg/kg/day
TX-399-2013 (██████)	胚・胎児発生に対する remdesivir の影響（トキシコキネティクス試験を含む）	ラット、Cri:CD (Sprague-Dawley) 25 匹/群	GD 6～GD 17 静脈内（緩徐ボ ラス）投与	0 ^a 、2.5、5、10 及び 20 mg/kg/day	5 mg/kg/day 以下：影響なし 10 mg/kg/day 以上：体重、体重増加量及び摂 餌量↓（毒性ではない） 子宮内成長及び生存に対する影響なし。奇形 なし。 母動物の NOAEL = 20 mg/kg/day. 胚・胎児発生の NOAEL = 20 mg/kg/day (GD 17 の GS-441524 の平均 C _{max} 及び AUC ₀₋₂₄ はそれぞれ 1580 ng/mL 及び 8740 ng•h/mL、 GS-704277 の平均 C _{max} 及び AUC ₀₋₂₄ はそれぞ れ 3420 ng/mL 及び 8620 ng•h/mL)

ギリアド社試験番号 (CRO 試験番号)	説明	動物種、系統及び 動物数/群	投与期間及び 投与経路	用量 (mg/kg)	主要所見
TX-399-2018 ()	胚・胎児発生に対する remdesivir の影響 (トキシコキネティクス試験を含む)	ウサギ、New Zealand White 22 匹/群	GD 6～GD 20 静脈内 (緩徐ボラス) 投与	0 ^a 、2.5、5、10 及び 20 mg/kg/day	5 mg/kg/day 以下：影響なし 10 mg/kg/day：体重、体重増加量及び摂餌量↓ (一過性、毒性ではない) 20 mg/kg/day：排糞↓、体重、体重増加量及び摂餌量↓ 子宮内成長及び生存に対する影響なし。奇形なし。 母動物の NOAEL = 10 mg/kg/day. 胚・胎児発生の NOAEL = 20 mg/kg/day (GD 17 の remdesivir の平均 C _{max} 及び AUC ₀₋₂₄ はそれぞれ 2950 ng/mL 及び 2830 ng•h/mL、GS-441524 の平均 C _{max} 及び AUC ₀₋₂₄ はそれぞれ 1680 ng/mL 及び 8930 ng•h/mL、GS-704277 の平均 C _{max} 及び AUC ₀₋₂₄ はそれぞれ 13,200 ng/mL 及び 11,700 ng•h/mL)
TX-399-2014 ()	出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に対する remdesivir の影響	ラット、Cri:CD (Sprague-Dawley) 25 匹/群 (F ₀)、 雌雄各 25 匹/群 (F ₁)	GD 6～LD 20 静脈内 (緩徐ボラス) 投与	0 ^a 、1、3、 10 mg/kg/day	1 mg/kg/day：影響なし 3 mg/kg/day：体重、体重増加量及び摂餌量↓ (雄) 10 mg/kg/day：妊娠中及び哺育 1 週目の体重、体重増加量↓ (毒性ではない) F ₀ 全身毒性の NOAEL = 10 mg/kg/day F ₁ 児発生/新生児期、F ₁ 親動物の全身毒性、F ₁ 生殖毒性及び F ₂ 児の新生児期/出生後早期の毒性の NOAEL = 10 mg/kg/day (LD 10 の GS-441524 の平均 C _{max} 及び AUC ₀₋₂₄ はそれぞれ 572 ng/mL 及び 2310 ng•h/mL、GS-704277 の平均 C _{max} 及び AUC ₀₋₂₄ はそれぞれ 2680 ng/mL 及び 1190 ng•h/mL)

a 溶媒： ()

略号の定義は「略号及び用語の定義一覧」の項、又は本付録の最後の非臨床試験の概要表の後に示す。



付録表 5. その他の GLP 毒性試験の概要

ギリアド社試験番号 (CRO 試験番号)	表題/説明	動物種、系統及び 動物数/群	投与期間及び 投与経路	用量	主要所見
TX-399-2008 ()	remdesivir の溶血性 及び血漿適合性試験	カニクイザル ラット、Crl:WI (Han) ヒト 血液及び血漿	41 分 In vitro	0 ^a , 1, 3, 10 mg/mL	特記すべき所見なし remdesivir 処方はサル、ラット 及びヒト全血及び血漿に対する 適合性を示した。

A:G = アルブミン/グロブリン比、Crl:WI (Han) = Wistar-Han、F = 雌、M = 雄、RBC = 赤血球、WBC = 白血球

a 溶媒: 



8.3. 臨床試験の概要表

付録表 6 remdesivir 臨床試験の概要

試験番号	試験の目的	デザイン	治験薬及び 対照薬レジメン	投与期間	被験者数	試験対象集団/ 組入れ基準	試験状況、 重要所見
GS-US-399-1812	健康被験者において remdesivir (液剤又は凍結乾燥製剤) 単回漸増静脈内投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。 健康被験者において remdesivir 単回漸増静脈内投与時の remdesivir とその代謝物 GS-704277 及び/又は GS-441524 の PK を評価する。	健康成人被験者を対象とする第 I 相、盲検、ランダム化、プラセボ対照、単回漸増投与試験	コホート 1～6： remdesivir 液剤 3、10、30、75、150、225 mg 又は対応するプラセボの単回投与 2 時間点滴静注 コホート 7～9： remdesivir 凍結乾燥製剤 75 又は 150 mg 又は対応するプラセボの単回投与 75 mg は 30 分及び 2 時間点滴静注；150 mg は 2 時間点滴静注 すべて一晩絶食後に朝投与	単回投与	安全性及び PK 解析対象集団：各 96 名 コホート 1～6： 各コホート 10 名 (remdesivir 8 名、プラセボ 2 名) コホート 7～9： 各コホート 12 名 (remdesivir 10 名、プラセボ 2 名)	健康成人、18～55 歳	試験完了 PK： remdesivir 液剤を 3～225 mg の用量範囲で 2 時間かけて単回静脈内投与したとき、remdesivir 及び主要循環血中代謝物 GS-441524 は線形の PK プロファイルを示した。remdesivir を 75 及び 150 mg の用量で 2 時間かけて単回静脈内投与したときの remdesivir の PK パラメータは凍結乾燥製剤と液剤で類似し、製剤性能が類似していることが示された。remdesivir 凍結乾燥製剤 75 mg を 30 分かけて点滴静注したときの活性三リン酸代謝物 GS-443902 の PBMC 中曝露量は、remdesivir 凍結乾燥製剤 150 mg を 2 時間かけて点滴静注したときと同程度であった。 安全性： remdesivir の忍容性は、検討したいずれの用量でも概ね良好であった。4 名に一過性でグレード 1 未満の ALT 増加及び/又は AST 増加が認められたが、これらの増加に伴う有害事象及びその他の臨床検査値異常は認められなかった。臨床的に問題となるバイタルサインの変化又はベースラインからの心電図の変化に特定の傾向は認められなかった。

試験番号	試験の目的	デザイン	治験薬及び 対照薬レジメン	投与期間	被験者数	試験対象集団/ 組入れ基準	試験状況、 重要所見
GS-US-399-1954	remdesivir 反復静脈内投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。 remdesivir 反復静脈内投与時の remdesivir とその代謝物の PK を評価する。	健康成人被験者を対象とする第 I 相、盲検、ランダム化、プラセボ対照、反復投与試験	コホート 1 : remdesivir 150 mg 又は対応するプラセボ、 1 日 1 回 7 日間 コホート 2 : remdesivir 150 mg 又は対応するプラセボ、 1 日 1 回 14 日間 両レジメン : 1 時間点滴静注、空腹時	コホート 1 : 7 日 コホート 2 : 14 日	安全性及び PK 解析対象集団 : 各 24 名、 各コホート 12 名 (remdesivir 8 名、プラセボ 4 名)	健康成人、18～55 歳	試験完了 PK : 1 日 1 回反復静脈内投与したときの remdesivir の PK は投与 1、7 及び 14 日後で同様であり、remdesivir の $t_{1/2}$ の長さ (約 1 時間) と一致して蓄積は認められなかった。代謝物 GS-441524 は Day 4 までに定常状態に達し、1 日 1 回反復投与後の累積係数は約 1.9 (AUC に基づく) であり、remdesivir よりも長い $t_{1/2}$ (約 24.5 時間) と一致した。1 日 1 回反復投与後の GS-441524 の PBMC 中 $t_{1/2}$ は約 30 時間であった。 安全性 : remdesivir 反復静脈内投与の忍容性は概ね良好であった。グレード 1 又は 2 の肝トランスアミナーゼ上昇が remdesivir を投与された 8 名及びプラセボを投与された 1 名に認められ、9 名中 7 名では一過性のグレード 1 の PT 延長も認められた。7 名すべてで、臨床的に重要な INR の変化は認められなかった。臨床的に問題となるバイタルサインの変化又はベースラインからの心電図の変化に特定の傾向は認められなかった。

試験番号	試験の目的	デザイン	治験薬及び 対照薬レジメン	投与期間	被験者数	試験対象集団/ 組入れ基準	試験状況、 重要所見
GS-US-399-4231	放射性標識 [14C]-remdesivir 単回静脈内投与後の remdesivir のマスバランスを調べる。	健康被験者を対象とする第 I 相、単一施設、非盲検、マスバランス試験	非標識 remdesivir 及び放射性標識 [14C]-remdesivir の混合物の remdesivir 150 mg の 30 分単回点滴静注	1 日	最大 8 名 (評価可能例として 6 名)	健康成人男性、18 歳以上 45 歳以下	試験実施中 ^a
GS-US-399-5505	remdesivir 反復静脈内投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。 remdesivir 反復静脈内投与時の remdesivir とその代謝物の PK を評価する。	健康成人被験者を対象とする第 I 相、盲検、ランダム化、プラセボ対照、反復投与試験	<u>コホート 1</u> : Day 1 に remdesivir 200 mg 又は対応するプラセボを単回投与後、remdesivir 100 mg 又は対応するプラセボを 1 日 1 回 4 日間投与 <u>コホート 2</u> : Day 1 に remdesivir 200 mg 又は対応するプラセボを単回投与後、remdesivir 100 mg 又は対応するプラセボを 1 日 1 回 9 日間投与	<u>コホート 1</u> : 5 日 <u>コホート 2</u> : 10 日	<u>コホート 1</u> : 10 名 (remdesivir 8 名、対応するプラセボ 2 名) <u>コホート 2</u> : 25 名 (remdesivir 20 名、対応するプラセボ 5 名)	健康成人、18 歳以上 45 歳以下	試験実施中 ^a

QD = 1 日 1 回；他の略号の定義については、「略号及び用語の定義一覧」の項参照。
試験の実施は終了している。現在、データ解析中及び報告書作成中である。