

## 承認条件に係る評価報告書

令和3年5月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### I. 品目

- [販売名] ベクルリー点滴静注用 100 mg  
[一般名] レムデシビル  
[承認取得者] ギリアド・サイエンシズ株式会社  
[効能・効果] SARS-CoV-2 による感染症  
[用法・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。

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。
3. 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
4. 本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
5. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
6. 医薬品医療機器等法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とする。なお、現在実施中の臨床試験の成績が得られた際には速やかに当該成績を提出することとし、その他の資料についても遅くとも承認取得後 9 カ月までには独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出すること。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、薬機法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

(下線部：今回評価対象となる承認条件)

[承認年月日] 令和 2 年 5 月 7 日

[再審査期間] 令和 10 年 5 月 6 日まで

[評価担当部] 新薬審査第四部

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	1
2. 品質に関する資料及び機構における評価の概略 .....	1
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における評価の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における評価の概略 .....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略 .....	22
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における評価の概略	30
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における評価の概略 .....	37

[略語等一覧]

別記のとおり。

## II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における評価の概要

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ベクルリー点滴静注用 100 mg (以下、本剤) は、SARS-CoV-2 による感染症を効能又は効果として、2020 年 5 月 7 日に医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目である。また、医薬品医療機器等法施行規則 (昭和 36 年厚生省令第 1 号) 第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 9 カ月とされ、今般、品質、有効性及び安全性に係る資料が提出されたことから、機構は提出された資料について評価した。

### 2. 品質に関する資料及び機構における評価の概略

#### 2.1 原薬

##### 2.1.1 特性

原薬は白色～微黄白色又は黄色の固体であり、性状、立体化学、融点、解離定数、分配係数、結晶多型、吸湿性及び溶解性について検討されている。原薬には、少なくとも 4 種類の結晶形が認められているが、実生産の製造方法については、熱力学的に安定な単一の結晶形のみが生成される。

原薬の化学構造は、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -及び  $^{31}\text{P}$ -NMR)、質量スペクトル、元素分析、赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル及び単結晶 X 線結晶構造解析により確認されている。

##### 2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]<sup>1)</sup> 及び [REDACTED]<sup>2)</sup> を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法
[REDACTED]	[REDACTED]

##### 2.1.3 原薬の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー)、純度試験 [溶状、類縁物質 (液体クロマトグラフィー)、残留溶媒及び有機揮発性不純物 (ガスクロマトグラフィー)]、水分、エンドトキシン並びに定量法 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。

<sup>1)</sup> [REDACTED]

<sup>2)</sup> [REDACTED]



## 2.2.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	30℃	75%RH	ガラス製バイアル+クロロブチルゴム栓+アルミニウム・ポリプロピレン製フリップオフキャップ栓	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、安定性データの評価に関するガイドラインについて（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、ガラス製バイアルに充填し、これをクロロブチル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で密栓し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における評価の概略

機構は、提出された資料、以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

本剤には、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められるとされている SBECD が添加剤として含まれる。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、SBECD について、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、SBECD の安全性について、以下のように考える。

SBECD は、欧米を含む海外において、注射剤の医療用添加剤としての利用が認められている。また、非臨床安全性試験において、尿細管の空胞変性・肥大等の毒性を示すことが報告されており（J Pharm Sci 2010; 99: 3291-301、Toxicol Pathol 2008; 36: 30-42）、EMA から、静脈内投与経路において 2 歳以上の年齢を対象に、250 mg/kg/日、6 カ月間の投与が可能であること、2 歳未満及び腎機能低下を示す患者への安全性は確立されていないことが示されている [[https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package_en.pdf)（最終確認日：2021 年 5 月 19 日）]。本邦において、SBECD は、ノクサフィル点滴静注 300 mg で投与 1 回目 13,360 mg、2 回目以降 6,680 mg の使用実績があり、本剤における使用量（投与 1 回目 5,992 mg、2 回目以降 2,996 mg）は、その範囲内である。また、ノクサフィル点滴静注 300 mg の添付文書（2020 年 12 月改訂）において、腎機能障害を有する患者の場合、SBECD が蓄積し、腎機能障害を悪化させる懸念が注意喚起されている。本薬の反復投与毒性評価においても、溶媒群である SBECD 水溶液の投与により、腎臓の尿細管及び移行上皮に空胞変性等の毒性所見が認められている（5.2 参照）。

SBECD を含む本剤のヒト腎臓に対する安全性について、臨床試験において、eGFR が 30 mL/min 未満の患者における本剤の安全性は評価されておらず、SBECD は重度の腎機能障害患者で蓄積する可能性があることから、腎機能障害患者における腎機能障害リスクについては引き続き、添付文書において注意喚起を行うことが必要と考える。また、腎臓が発育段階にある 2 歳未満の小児に対する SBECD による影響は不明であることから、小児等において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旨の注意喚起も引き続き行うことが必要と考える。なお、本剤の使用条件下における SBECD の安全性は、投与期間、年齢及び腎機能等により制限がかかることから、SBECD を使用制限のない前例のある添加剤としては取り扱わないことが適切であると考えられる。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における評価の概略

本薬の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *in vitro* 抗ウイルス活性

##### 3.1.1.1 SARS-CoV-2 臨床分離株 (C-Tan-nCoV Wuhan strain 01) における抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.4)

SARS-CoV-2 臨床分離株 (C-Tan-nCoV Wuhan strain 01) を感染させたアフリカミドリザルの腎臓上皮由来の細胞株 (Vero 細胞) を用いて、感染 24 時間後の培養上清中のウイルス感染価 (TCID<sub>50</sub>) を指標として、本薬の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 5 のとおりであった。

表 5 SARS-CoV-2 臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性

評価項目	測定値
抗ウイルス活性 <sup>a)</sup> (EC <sub>50</sub> )	0.137 µmol/L <sup>b)</sup>
細胞毒性 <sup>c)</sup> (CC <sub>50</sub> )	>100 µmol/L
選択指数 (CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> )	>730

a) MOI=0.01

b) 感染 24 時間後の EC<sub>50</sub>。なお、感染 48 時間後の EC<sub>50</sub> は 0.750 µmol/L

c) MTS 法により測定

##### 3.1.1.2 SARS-CoV-2 臨床分離株 (SARS-CoV-2/human/USA/WA-CDC-WA1/2020) における抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.6)

SARS-CoV-2 臨床分離株 (SARS-CoV-2/human/USA/WA-CDC-WA1/2020) を感染させた初代ヒト気道上皮細胞 (HAE 細胞) を用いて、感染 48 時間後の培養上清中のウイルス感染価 (PFU/mL) を指標として、本薬の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 6 のとおりであった。

表 6 SARS-CoV-2 臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性

評価項目	測定値
抗ウイルス活性 <sup>a)</sup> (EC <sub>50</sub> )	0.0099 µmol/L
細胞毒性 <sup>b)</sup> (CC <sub>50</sub> )	>10 µmol/L
選択指数 (CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> )	>1000

a) MOI=0.5

b) ATP 発光測定法

### 3.1.1.3 SARS-CoV-2 の RdRp 領域を含む nsp12 遺伝子を発現する SARS-CoV (SARS/SARS-CoV-2 nsp12 nLUC) における抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.5)

SARS-CoV-2 の RdRp 領域を含む nsp12 遺伝子及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現する SARS-CoV (SARS/SARS-CoV-2 nsp12 nLUC) を感染させたヒト肝がん由来細胞株 (Huh7) を用いて、感染 48 時間後の細胞中のウイルス感染を指標としたルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイにより、本薬の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 7 のとおりであった。

表 7 SARS-CoV-2 の RdRp 領域を含む nsp12 遺伝子を発現する SARS-CoV に対する本薬の抗ウイルス活性

評価項目	測定値
抗ウイルス活性 <sup>a)</sup> (EC <sub>50</sub> )	0.0035 μmol/L
細胞毒性 <sup>b)</sup> (CC <sub>50</sub> )	>10 μmol/L
選択指数 (CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> )	>1,000 μmol/L

a) Huh7 細胞 8×10<sup>4</sup> cells を播種して 24 時間後に 9.5×10<sup>3</sup> PFU のウイルスを感染

b) ATP 発光測定法

### 3.1.2 作用機序 (CTD 4.2.1.1.8)

本薬の SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する *in vitro* 酵素阻害活性が検討され、ATP の V<sub>max</sub>/K<sub>m</sub> とヌクレオシド三リン酸体 GS-443902 の V<sub>max</sub>/K<sub>m</sub> の比は 0.26 であった。

承認取得者は、以下のように説明している。

本薬はヌクレオシド類似体 GS-441524 ーリン酸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 ーリン酸は、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。変換されたヌクレオシド三リン酸体 GS-443902 は ATP の類似体として作用し、天然 ATP 基質と競合して RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを選択的に阻害することで、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。

### 3.1.3 *in vitro* 耐性発現試験 (CTD 4.3.1 : mBio 2018; 9: e00221-18)

MHV の細胞培養継代を本薬のヌクレオシド類似体 GS-441524 を 1~12 μmol/L [EC<sub>50</sub> (1.1 μmol/L) の 0.9~10.9 倍] の存在下で 23 代継代し、本薬に対する MHV の耐性プロファイルが検討された。Nsp12 ポリメラーゼ領域において、認められたアミノ酸変異は F476L 及び V533L であった。*in vitro* 耐性発現試験で認められている Nsp12 ポリメラーゼ領域のアミノ酸変異が組み込まれた MHV を用いて、本薬に対する感受性が検討された (表 8)。

表 8 変異型 MHV の本薬に対する感受性の比<sup>a) b)</sup>

アミノ酸変異	感受性の比
F476L	2.4
V553L	5
F476L+V553L	5.6

a) 変異型 MHV に対する EC<sub>50</sub>/野生型 MHV に対する EC<sub>50</sub>

b) 野生型 MHV に対する本薬の EC<sub>50</sub> (平均値±標準偏差) : 0.024±0.011 μmol/L

なお、この F476L+V553L 変異株は野生株と同様の感染性を示したが、本薬非存在下でマウス DBT 細胞に F476L+V553L 変異株と野生株を 1:1、1:9 又は 9:1 で同時感染させ、培養上清を継代したとき、2 継代までですべての感染比において、野生株が F476L+V553L 変異株より優先的に増殖した。

また、MHV で認められたアミノ酸変異に相当するアミノ酸変異（F480L+V557L）が組み込まれた SARS-CoV を用いて、本薬に対する感受性が検討され、MHV と同様の感受性低下が認められた（表 9）。

表 9 変異型 SARS-CoV の本薬に対する感受性の比<sup>a) b)</sup>

アミノ酸変異	感受性の比
F480L+V557L	6

a) 変異型 SARS-CoV に対する EC<sub>50</sub>/野生型 SARS-CoV に対する EC<sub>50</sub>

b) 野生型 SARS-CoV に対する本薬の EC<sub>50</sub> : 0.01 μmol/L

### 3.1.4 *in vivo* 抗ウイルス活性

#### 3.1.4.1 SARS-CoV-2 感染アカゲザルにおける本薬の治療効果（CTD 4.2.1.1.7）

SARS-CoV-2 を経口、経鼻、点眼及び気管内から投与（1 個体あたり 2.6×10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub>/mL）された SARS-CoV-2 感染アカゲザル（雌雄各 6 例）、感染 12 時間後に本薬を初回 10 mg/kg、2～7 日目に 5 mg/kg、又は溶媒 [12% (w/v) SBECD 水溶液 (pH 3.5)] を 1 日 1 回<sup>3)</sup> 7 日間反復静脈内投与したときの、感染 7 日後までの臨床スコア、肺組織内ウイルス量等が評価された（表 10）。

表 10 SARS-CoV-2 感染アカゲザルにおける本薬の治療効果

動物種	用法・用量	主な結果の概要	
アカゲザル (雌雄各 6 例)	SARS-CoV-2 感染 12 時間後から本薬又は溶媒 (12% SBECD 水溶液) を投与初日に 10 mg/kg を、投与 2 日目以降は 5 mg/kg を 1 日 1 回 (ただし初回投与と 2 回目の投与の間隔は 12 時間) 7 日間反復静脈内投与	臨床スコア	溶媒群 : 8.7±4.2 本薬群 : 2.0±1.4
		肺組織内ウイルス量	溶媒群 : 5.6±2.2 log <sub>10</sub> copies/g 本薬群 : 3.4±2.6 log <sub>10</sub> copies/g
		鼻スワブウイルス量	溶媒群 : 2.3±1.8 log <sub>10</sub> copies/g 本薬群 : 4.7±0.9 log <sub>10</sub> copies/g
		咽頭スワブウイルス量	溶媒群 : 1.8±1.8 log <sub>10</sub> copies/g 本薬群 : 2.3±1.8 log <sub>10</sub> copies/g

平均値±標準偏差（本薬群及び溶媒群それぞれ雌雄各 3 例）

### 3.2 副次的薬理試験（CTD 4.2.1.2.1～2、4.2.1.2.4、4.2.1.2.6～10、4.2.1.2.13、4.2.3.7.3.1～2）

副次的薬理試験として、13 試験が実施された。主な試験の概略及び結果は表 11 のとおりである。

表 11 副次的薬理試験の概略及び結果

評価内容	試験系	薬剤及び添加濃度等	主な結果				
ヒト細胞株における細胞傷害性	HEp-2 細胞、HepG2 細胞、PC-3 細胞、MT-4 細胞	本薬及び GS-441524 : 0.137～100 μmol/L ピューロマイシン : 0.027～20 μmol/L 薬剤添加後 4～5 日間培養	被験薬	CC <sub>50</sub> (μmol/L)			
				HEp-2	HepG2	PC-3	MT-4
			本薬	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
	ピューロマイシン	0.53±0.10	0.73±0.01	0.52±0.11	0.12±0.03		
平均値±標準偏差							
初代培養ヒト細胞における細胞傷害性	初代培養肝細胞、初代培養腎近位尿細管細胞、未刺激及び刺激 PBMC	本薬及び GS-441524 : 0.137～100 μmol/L 薬剤添加後 4～5 日間培養	被験薬	CC <sub>50</sub> (μmol/L)			
				肝細胞	腎近位尿細管細胞	未刺激 PBMC	刺激 PBMC
			本薬	2.5±0.6	12.9±6.2	>20	14.8±5.8
			GS-441524	>100	>100	>100	>100
平均値±標準偏差							

<sup>3)</sup> 初回と 2 回目の投与の間隔は 12 時間



評価内容	試験系	薬剤及び添加濃度等	主な結果																																								
ヒト造血前駆細胞に対する <i>in vitro</i> 作用	赤血球前駆細胞、 骨髄球系前駆細胞、 巨核球前駆細胞	本薬： 0.014～30 μmol/L GS-441524： 0.046～100 μmol/L 5-Fluorouracil： 0.023～50 μmol/L  薬剤添加後 11 又は 14 日 間培養	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">被験薬</th> <th colspan="3">IC<sub>50</sub> (μmol/L)</th> </tr> <tr> <th>赤血球 前駆細胞</th> <th>骨髄球系 前駆細胞</th> <th>巨核球 前駆細胞</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬</td> <td>8.47±1.92</td> <td>5.09±2.30</td> <td>4.91±2.50</td> </tr> <tr> <td>GS-441524</td> <td>13.85±1.32</td> <td>11.67±9.56</td> <td>9.57±2.37</td> </tr> <tr> <td>5-Fluorouracil</td> <td>3.18±1.57</td> <td>2.23±0.58</td> <td>2.33±1.72</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>	被験薬	IC <sub>50</sub> (μmol/L)			赤血球 前駆細胞	骨髄球系 前駆細胞	巨核球 前駆細胞	本薬	8.47±1.92	5.09±2.30	4.91±2.50	GS-441524	13.85±1.32	11.67±9.56	9.57±2.37	5-Fluorouracil	3.18±1.57	2.23±0.58	2.33±1.72																					
被験薬	IC <sub>50</sub> (μmol/L)																																										
	赤血球 前駆細胞	骨髄球系 前駆細胞	巨核球 前駆細胞																																								
本薬	8.47±1.92	5.09±2.30	4.91±2.50																																								
GS-441524	13.85±1.32	11.67±9.56	9.57±2.37																																								
5-Fluorouracil	3.18±1.57	2.23±0.58	2.33±1.72																																								
ヒト及び動物の肝細胞に対する <i>in vitro</i> 作用	HμREL Tox <sup>a)</sup>  Organovo exVive3D Liver システム <sup>b)</sup>	本薬： 0.12～30 μmol/L GS-704277： 0.4～100 μmol/L GS-441524： 1.2～300 μmol/L  薬剤添加後 14 日間培養	<p>アルブミン分泌減少に対する本薬の IC<sub>50</sub> はヒト、ラット及びサルの肝細胞でそれぞれ &lt;0.12、0.96 及び 2.1 μmol/L であった。</p> <p>ヒト肝細胞の本薬の IC<sub>50</sub> は、培養完全性（アルブミン産生及びインピーダンスにより評価）及び代謝活性（細胞内 ATP 量）により測定したとき、それぞれ &lt;0.12、&lt;0.12 及び 0.68 μmol/L であった。</p> <p>実施した条件下で、exVive3D ヒト肝組織における毒性所見は認められなかった。</p>																																								
活性酸素種の生成に関する影響	HepG2 細胞	本薬： 3.125～100 μmol/L	<p>本薬 12.5 μmol/L まで、活性酸素種の生成増加は認められず、検討された最高濃度（100 μmol/L）において、活性酸素種の 60% 生成増加が認められた。</p> <p>なお、陽性対照のメナジオンは本薬の 3 倍以上の活性酸素種の生成増加が認められた。</p>																																								
腎臓の有機アニオントランスポーターへの影響	HEK293 細胞	本薬及び GS-704277： 1 μmol/L GS-441524： 10 μmol/L	<p>本薬又は GS-441524 は、ラット又はヒトの OAT1 及び OAT3 に特異的な細胞取込みの影響を受けなかった。</p> <p>GS-704277 は、ラット OAT3 の基質であり、ラット OAT3 依存性細胞毒性（対照細胞に対して 14.6 倍）を示したが、ラット及びヒト OAT1、並びにヒト OAT3 の基質ではなかった。</p>																																								
mt 機能に関する細胞障害性	HepG2 細胞 PC-3 細胞	本薬及び GS-441524： 0.137～100 μmol/L  ピューロマイシン： 0.027～20 μmol/L  薬剤添加後 5 日間培養	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">被験薬</th> <th colspan="4">CC<sub>50</sub> (μmol/L)<sup>c)</sup></th> </tr> <tr> <th colspan="2">HepG2 細胞</th> <th colspan="2">PC-3 細胞</th> </tr> <tr> <th>嫌氣的条件</th> <th>好氣的条件</th> <th>嫌氣的条件</th> <th>好氣的条件</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬</td> <td>3.7±0.2</td> <td>11.1±1.2</td> <td>8.9±1.6</td> <td>1.4±0.1</td> </tr> <tr> <td>GS-441524</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> </tr> <tr> <td>ピューロマイシン</td> <td>0.73±0.01</td> <td>0.96±0.13</td> <td>0.52±0.11</td> <td>0.48±0.01</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差、嫌氣的条件ではグルコース含有培地、好氣的条件ではガラクトース含有培地を用いた</p>	被験薬	CC <sub>50</sub> (μmol/L) <sup>c)</sup>				HepG2 細胞		PC-3 細胞		嫌氣的条件	好氣的条件	嫌氣的条件	好氣的条件	本薬	3.7±0.2	11.1±1.2	8.9±1.6	1.4±0.1	GS-441524	>100	>100	>100	>100	ピューロマイシン	0.73±0.01	0.96±0.13	0.52±0.11	0.48±0.01												
被験薬	CC <sub>50</sub> (μmol/L) <sup>c)</sup>																																										
	HepG2 細胞		PC-3 細胞																																								
	嫌氣的条件	好氣的条件	嫌氣的条件	好氣的条件																																							
本薬	3.7±0.2	11.1±1.2	8.9±1.6	1.4±0.1																																							
GS-441524	>100	>100	>100	>100																																							
ピューロマイシン	0.73±0.01	0.96±0.13	0.52±0.11	0.48±0.01																																							
mtDNA に対する影響	HepG2 細胞	本薬： 0.04～10 μmol/L GS-441524： 1.0～100 μmol/L ddC <sup>d)</sup> ： 0.2～20 μmol/L  薬剤添加後 10 日間培養	<p>本薬 2.0 μmol/L で、mtDNA 量は DMSO 対照と比較して 26% 減少したものの、10 μmol/L では同様の減少は認められなかった。</p> <p>GS-441524 では 10 μmol/L まで、mtDNA 量の変化は認められず、検討された最高濃度（100 μmol/L）で 17% の減少が認められた。</p>																																								
mt タンパク合成に対する影響	PC-3 細胞	本薬及び GS-441524： 1.56～100 μmol/L  クロラムフェニコール： 0.03～25 μmol/L  薬剤添加後 5 日間培養	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">被験薬</th> <th colspan="3">CC<sub>50</sub> (μmol/L)</th> </tr> <tr> <th>COX-1 タンパク合成 (mtDNA)</th> <th>SDH-A タンパク合成 (核 DNA)</th> <th>細胞内 ATP 産生</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬</td> <td>8.9±1.1</td> <td>8.6±1.3</td> <td>11.3±3.3</td> </tr> <tr> <td>GS-441524</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> </tr> <tr> <td>クロラムフェニコール</td> <td>2.6±0.6</td> <td>&gt;25</td> <td>14.1±3.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>	被験薬	CC <sub>50</sub> (μmol/L)			COX-1 タンパク合成 (mtDNA)	SDH-A タンパク合成 (核 DNA)	細胞内 ATP 産生	本薬	8.9±1.1	8.6±1.3	11.3±3.3	GS-441524	>100	>100	>100	クロラムフェニコール	2.6±0.6	>25	14.1±3.6																					
被験薬	CC <sub>50</sub> (μmol/L)																																										
	COX-1 タンパク合成 (mtDNA)	SDH-A タンパク合成 (核 DNA)	細胞内 ATP 産生																																								
本薬	8.9±1.1	8.6±1.3	11.3±3.3																																								
GS-441524	>100	>100	>100																																								
クロラムフェニコール	2.6±0.6	>25	14.1±3.6																																								
mt 呼吸に対する影響	PC-3 細胞、 HepG2 細胞、 初代培養腎近位 尿細管細胞	本薬及び GS-441524： 1.56～100 μmol/L  薬剤添加後 3 日間培養	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">細胞株</th> <th colspan="6">CC<sub>50</sub> (μmol/L)</th> </tr> <tr> <th colspan="3">本薬</th> <th colspan="3">GS-441524</th> </tr> <tr> <th>予備 呼吸能</th> <th>DNA 量</th> <th>細胞 ATP 量</th> <th>予備 呼吸能</th> <th>DNA 量</th> <th>細胞 ATP 量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PC-3</td> <td>2.5±10.1</td> <td>12.5±10.7</td> <td>24.0±11.4</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> </tr> <tr> <td>HepG2</td> <td>10.6±10.1</td> <td>6.3±10.9</td> <td>7.9±10.1</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> </tr> <tr> <td>初代培養 腎近位尿細管</td> <td>7.3±12.7</td> <td>14.3±13.3</td> <td>16.9±14.1</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> <td>&gt;100</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>	細胞株	CC <sub>50</sub> (μmol/L)						本薬			GS-441524			予備 呼吸能	DNA 量	細胞 ATP 量	予備 呼吸能	DNA 量	細胞 ATP 量	PC-3	2.5±10.1	12.5±10.7	24.0±11.4	>100	>100	>100	HepG2	10.6±10.1	6.3±10.9	7.9±10.1	>100	>100	>100	初代培養 腎近位尿細管	7.3±12.7	14.3±13.3	16.9±14.1	>100	>100	>100
細胞株	CC <sub>50</sub> (μmol/L)																																										
	本薬				GS-441524																																						
	予備 呼吸能	DNA 量	細胞 ATP 量	予備 呼吸能	DNA 量	細胞 ATP 量																																					
PC-3	2.5±10.1	12.5±10.7	24.0±11.4	>100	>100	>100																																					
HepG2	10.6±10.1	6.3±10.9	7.9±10.1	>100	>100	>100																																					
初代培養 腎近位尿細管	7.3±12.7	14.3±13.3	16.9±14.1	>100	>100	>100																																					

評価内容	試験系	薬剤及び添加濃度等	主な結果																												
宿主 RNA 及び DNA ポリメラーゼとの相互作用	ヒト DNA Pol α、β、γ、RNA Pol II、mtRNA Pol	GS-443902 : 0.274~200 μmol/L Aphidicolin : 0.274~200 μmol/L 3'dTTP : 0.274~200 μmol/L α-amanitin : 0.0014~1 μmol/L 3'dGTP : 0.274~200 μmol/L	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">IC<sub>50</sub> (μmol/L)</th> </tr> <tr> <th>DNA Pol α</th> <th>DNA Pol β</th> <th>DNA Pol γ</th> <th>RNA Pol II</th> <th>mtRNA Pol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GS-443902</td> <td>&gt;200</td> <td>&gt;200</td> <td>&gt;200</td> <td>&gt;200</td> <td>&gt;200</td> </tr> <tr> <td>陽性対照</td> <td>Aphidicolin 4.7±3.3</td> <td>3'dTTP 1.9±0.8</td> <td>3'dTTP 1.2±0.6</td> <td>α-amanitin 0.0035± 0.0015</td> <td>3'dGTP 4.2±1.4</td> </tr> </tbody> </table>							IC <sub>50</sub> (μmol/L)					DNA Pol α	DNA Pol β	DNA Pol γ	RNA Pol II	mtRNA Pol	GS-443902	>200	>200	>200	>200	>200	陽性対照	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
			IC <sub>50</sub> (μmol/L)																												
DNA Pol α	DNA Pol β		DNA Pol γ	RNA Pol II	mtRNA Pol																										
GS-443902	>200	>200	>200	>200	>200																										
陽性対照	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																										
ヒト DNA Pol γ、mtRNA Pol	GS-443902 : 50 又は 500 μmol/L <sup>c)</sup> Decitabine-TP : 50 又は 500 μmol/L <sup>c)</sup> BMS-986094-TP : 50 又は 500 μmol/L <sup>c)</sup> Balapiravir/RG1626-TP : 50 又は 500 μmol/L <sup>c)</sup>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">被験薬</th> <th colspan="2">dNTP 又は NTP に対する相対取込み率 (%)<sup>e)</sup></th> </tr> <tr> <th>DNA ポリメラーゼ γ</th> <th>mtRNA ポリメラーゼ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GS-443902</td> <td>0</td> <td>5.8±1.4</td> </tr> <tr> <td>Decitabine-TP</td> <td>79±8</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>BMS-986094-TP</td> <td>—</td> <td>92±33</td> </tr> <tr> <td>Balapiravir/RG1626-TP</td> <td>—</td> <td>112±10</td> </tr> </tbody> </table>						被験薬	dNTP 又は NTP に対する相対取込み率 (%) <sup>e)</sup>		DNA ポリメラーゼ γ	mtRNA ポリメラーゼ	GS-443902	0	5.8±1.4	Decitabine-TP	79±8	—	BMS-986094-TP	—	92±33	Balapiravir/RG1626-TP	—	112±10							
被験薬	dNTP 又は NTP に対する相対取込み率 (%) <sup>e)</sup>																														
	DNA ポリメラーゼ γ	mtRNA ポリメラーゼ																													
GS-443902	0	5.8±1.4																													
Decitabine-TP	79±8	—																													
BMS-986094-TP	—	92±33																													
Balapiravir/RG1626-TP	—	112±10																													
各種受容体結合に対する作用	87 種類の標的 (受容体、イオンチャネル、トランスポーター)	ジステレオマー混合物 GS-466547 : 10 μmol/L GS-441524 : 10 μmol/L	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 10 μmol/L まで認められなかった。																												

mt : ミトコンドリア

- a) 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の間質細胞を共培養した共培養系  
b) 肝細胞、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  
c) 細胞内 ATP 産生量を指標  
d) mtDNA 複製阻害剤  
e) 添加濃度は、DNA ポリメラーゼ γ を用いた検討では 50 μmol/L、mtRNA ポリメラーゼを用いた検討では 500 μmol/L  
f) 一塩基取込み率：ヌクレオチド類似体 500 μmol/L 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 (%)

### 3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1~7)

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された (表 12)。

表 12 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
心血管系	HEK293 細胞 (4 群 5 標本)	hERG 電流	1、3、10、30 μmol/L	in vitro	IC <sub>20</sub> : 7.5 μmol/L IC <sub>50</sub> : 28.9 μmol/L
	CHO-hERG DUO 細胞 (各 5 標本) <sup>a)</sup>	hERG 電流	30 μmol/L (GS-441524)	in vitro	IC <sub>50</sub> : 30 μmol/L 超
	CHO-hERG DUO 細胞 (各 5 標本) <sup>a)</sup>	hERG 電流	30 μmol/L (GS-704277)	in vitro	IC <sub>50</sub> : 30 μmol/L 超
	カニクイザル (雄 4 群 4 例)	テレメトリー法	0、1、3、10 mg/kg	静脈内	なし NOEL : 10 mg/kg
中枢神経系	WH ラット (雄 4 群 8 例)	Irwin 法	0、5、20、50 mg/kg	静脈内	なし NOEL : 50 mg/kg
呼吸系	WH ラット (雄 4 群各 8 例)	プレチスモグラフ	0、5、20、50 mg/kg	静脈内	20 mg/kg 以上を投与した場合、投与 0.75~6 時間後に呼吸数が増加 一回換気量又は毎分換気量に対する影響は認められず NOEL : 5 mg/kg

a) 非 GLP 試験

## 3.R 機構における評価の概略

### 3.R.1 SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

現時点では、臨床分離株において本薬に対する耐性は報告されていない。*in vitro*での耐性発現については、試験を実施中であり、20██年██月に結果が得られる予定である。また、臨床試験における耐性発現についても、評価を実施中であり、20██年██月に結果が得られる予定である。

機構は、以下のように考える。

*in vitro* の検討では、MHV において、Nsp12 ポリメラーゼ領域のすべてのコロナウイルスで保存されているアミノ酸残基の F476L 及び V533L 変異により本薬に対する感受性が低下すること、MHV で認められたアミノ酸変異を SARS-CoV に導入したところ、本薬に対して同様の感受性の変化が認められることを確認したことから、SARS-CoV-2 においても、ポリメラーゼ領域に同様の変異が起これり、本薬に対する感受性の変化が起こる可能性がある。

現時点では、臨床分離株において、本薬に対する耐性は報告されていないものの、耐性変異の発現の有無は本薬の有効性に関する重要な情報であることから、実施中の *in vitro* 耐性発現試験及び臨床試験における耐性発現評価を含む本薬に対する耐性に関する情報は引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要である。

### 3.R.2 SARS-CoV-2 変異株に対する本薬の有効性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 変異株に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

現時点では、本薬の *in vitro* 感受性試験のために、英国及び南アフリカで同定された変異株（それぞれ B.1.1.7 及び B.1.351 系統株）の入手に取り組んでおり、20██年██月頃に結果が得られる見込みである。なお、本薬は、初期 SARS-CoV-2 系統株及び B.1.1.7 変異株の両方に対して同様の抗ウイルス活性を有することが報告されている（bioRxiv<sup>4)</sup> preprint doi: 10.1101/2021.01.24.427991）。これまでに得られた遺伝子配列データに基づくと、B.1.1.7 及び B.1.351 系統株は、ポリメラーゼ（nsp12）遺伝子にいくつかのアミノ酸変化が同定されているが、これらはいずれも発現頻度が低い又は本薬の活性に影響を与える可能性の低いタンパク質ドメインで発現するものであると報告されている（Antiviral Res 2021; 188: 105033）。

国内臨床分離株の RNA ポリメラーゼの遺伝子配列を確認したところ、Wuhan-Hu-1 株と比較して 0.5% 以上の頻度で認められたアミノ酸置換は、P323L、A423V、T739I、T26I、K91R、A383S であった。これらのアミノ酸置換に対する影響について、*in vitro* 感受性試験のデータは得られていないが、SARS-CoV-2 複製複合体の低温電子顕微鏡構造に対して当該残基の位置をマッピングした結果、いずれもポリメラーゼ活性部位又は RNA 結合ドメインと直接的な相互作用はないとの結論に至った。したがって、本薬の活性に影響を与えることは考えられない。なお、P323L 変異は、世界的に頻度が増加していることから、当該変異株について本薬に対する *in vitro* 感受性試験を実施中であるものの、本剤の有効性が検証された第Ⅲ相試験において、被験者が組み入れられた国及び地域で試験実施中に最も高頻度に認められた RNA ポリメラーゼのアミノ酸置換は当該変異であった。

機構は、以下のように考える。

今回提出された資料から、海外臨床分離株について、*in vitro* での本薬の抗ウイルス効果が確認できたこと、本薬の作用機序は RNA ポリメラーゼの RNA 鎖伸長阻害と考えられ（J Biol Chem 2020; 295: 4773-9）、B.1.1.7 及び B.1.351 系統株並びに国内臨床分離株で認められた RNA ポリメラーゼのアミノ酸置換

<sup>4)</sup> bioRxiv (The Preprint Server For Biology) : <https://www.biorxiv.org/> (最終確認日 : 2021 年 5 月 19 日)

はいずれも本薬の活性に影響を与える可能性が低いと考えられることを踏まえると、これらの変異株について本薬の抗ウイルス効果は期待できるものとする。ただし、新規変異株における本薬に対する感受性の低下発現の有無は本薬の有効性に関する重要な情報であることから、実施中の *in vitro* 感受性試験を含む変異株の本薬に対する感受性に関する情報を引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要である。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における評価の概略

ラット、ウサギ及びサルに本薬 ( $^{14}\text{C}$  標識体又は非標識体) を投与したときの本薬及び主要代謝物 (GS-441524 及び GS-704277) の PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、本薬及び主要代謝物 (GS-441524 及び GS-704277) の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に関する検討が行われた。

血漿中本薬及び主要代謝物 (GS-441524 及び GS-704277) 濃度の測定には LC-MS/MS 法<sup>5)</sup> が用いられた。血漿、尿、胆汁及び糞中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法、組織中放射能濃度の測定は定量的全身オートラジオグラフィ、液体シンチレーションカウンター又は LC-MS/MS 法が用いられた。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2.2~3、4.2.2.2.5)

ラット及びサルに本薬を単回静脈内投与したときの血漿中 PK パラメータは、表 13 のとおりであった。また、サルに本薬を単回静脈内投与したときの PBMC 中濃度は、表 14 のとおりであった。

表 13 本薬を単回静脈内投与したときの血漿中 PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	測定対象	性別	例数	$C_{\max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24\text{h}}$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	CL (L/h/kg)
ラット	50	本薬	雄	3	17.5±0.65	0.48±0	0.05±0.01	6.20±0.68	13.5±1.41
		GS-441524		3	7.82±1.31	1.25±0.43	6.21±0.56	63.7±7.42	—
		GS-704277		3	40.6±2.66	0.48±0	0.25±0.02	25.1±2.52	—
サル	3	本薬	雄	3	2.39±0.60	0.083±0	0.35±0.07	0.80±0.18	6.37±1.59
		GS-441524		3	0.33±0.11	0.50±0.43	8.71±0.45	2.11±0.25	—
		GS-704277		3	0.71±0.24	0.33±0.14	3.59±2.11	0.84±0.25	—
	10	本薬	雄	3	5.07±0.42	0.08±0	0.39±0.08	2.09±0.31	7.96±1.11
		GS-441524		3	1.14±0.18	1.33±0.58	8.55±1.05	8.73±1.10	—
		GS-704277		3	1.80±0.13	0.19±0.10	0.99±0.01	2.38±0.07	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

<sup>5)</sup> GLP 準拠の毒性試験 (TX-399-2003 試験、TX-399-2004 試験、TX-399-2018 試験、TX-399-2013 試験、TX-399-2014 試験、TX-399-2015 試験、TX-399-2016 試験、TX-399-2017 試験、TX-399-2021 試験) における本薬、GS-441524 及び GS-704277 の定量下限は以下のとおり。

本薬：ラット 2.0 ng/mL、ウサギ 2.0 ng/mL、サル 2.0 又は 4.0 ng/mL。

GS-441524：ラット 2.0 ng/mL、ウサギ 2.0 ng/mL、サル 2.0 ng/mL。

GS-704277：ラット 5.0 ng/mL、ウサギ 5.0 ng/mL、サル 5.0 ng/mL。

表 14 本薬を単回静脈内投与したときの PBMC 中濃度

動物種	投与量 (mg/kg)	測定対象 <sup>a)</sup>	性別	例数	PBMC 中濃度 (μmol/L)			
					2 時間後	4 時間後	8 時間後	24 時間後
サル	10	GS-441524	雄	3	6.19±4.03	3.26±1.47	1.63±0.48	0.93±0.17
		GS-719700			0.11±0.04	0.07±0.02	0.05±0.03	BLQ
		GS-719699			10.3±4.3	8.73±2.65	8.07±2.93	4.23±2.44
		GS-443902			33.3±9.7	32.8±6.2	26.0±8.0	11.4±4.5

平均値±標準偏差、BLQ：定量下限未滿

a) GS-441524：ヌクレオシド類似体、GS-719700：ヌクレオシドーリン酸体、GS-719699：ヌクレオシドニリン酸体、GS-443902：ヌクレオシド三リン酸体（薬理活性体）

#### 4.1.2 反復投与（CTD 4.2.2.3.6、4.2.3.2.3～4、4.2.3.5.2.2）

ラット、ウサギ及びサルに本薬を 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血漿中 PK パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15 本薬を1日1回反復静脈内投与したときの血漿中 PK パラメータ

動物種	用法 (mg/kg)	測定対象	測定日	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> (h)		AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)		
					雄	雌	雄	雌	雄	雌	
ラット a)	1	GS-441524	1日目	3/時点	44.1	36.0	0.250	0.500	151	121	
			28日目	3/時点	50.1	38.8	0.500	0.500	209	140	
		GS-704277	1日目	3/時点	160	139	0.250	0.250	NR	NR	
			28日目	3/時点	213	130	0.250	0.250	82.3	NR	
		3	GS-441524	1日目	3/時点	124	115	0.250	0.500	473	419
				28日目	3/時点	208	127	1.00	0.500	1000	493
	GS-704277		1日目	3/時点	526	388	0.250	0.250	292	141	
			28日目	3/時点	1020	288	0.250	0.250	424	167	
	10	GS-441524	1日目	3/時点	448	397	0.250	0.250	1880	1700	
			28日目	3/時点	754	521	1.00	0.500	4210	2940	
		GS-704277	1日目	3/時点	2190	1550	0.250	0.250	782	676	
			28日目	3/時点	4210	2040	0.250	0.250	2150	904	
妊娠 ウサギ	2.5	本薬	1日目	4	—	18.1±4.88	—	0.250±0	—	28.2±27.4	
			14日目	4	—	204±100	—	0.250±0	—	196±103	
		GS-441524	1日目	4	—	150±11.0	—	0.438±0.125	—	462±54.8	
			14日目	4	—	119±21.8	—	0.500±0	—	429±34.4	
		GS-704277	1日目	4	—	1560±121	—	0.250±0	—	946±102	
			14日目	4	—	1140±213	—	0.250±0	—	657±183	
	5	本薬	1日目	4	—	81.6±39.1	—	0.250±0	—	72.7±34.4	
			14日目	4	—	558±103	—	0.250±0	—	643±80.4	
		GS-441524	1日目	4	—	308±58.2	—	0.500±0	—	1030±280	
			14日目	4	—	247±61.1	—	0.438±0.125	—	1090±427	
		GS-704277	1日目	4	—	3060±327	—	0.250±0	—	1870±332	
			14日目	4	—	2050±414	—	0.250±0	—	1280±388	
	10	本薬	1日目	4	—	226±161	—	0.250±0	—	214±170	
			14日目	4	—	1600±823	—	0.250±0	—	2110±1730	
		GS-441524	1日目	4	—	526±101	—	0.438±0.125	—	1710±381	
			14日目	4	—	380±124	—	0.750±0.289	—	1790±314	
		GS-704277	1日目	4	—	5270±1280	—	0.250±0	—	3180±611	
			14日目	4	—	3630±2000	—	0.313±0.125	—	2860±502	
	20	本薬	1日目	4	—	604±104	—	0.250±0	—	586±99.5	
			14日目	4	—	2950±657	—	0.250±0	—	2830±769	
		GS-441524	1日目	4	—	1330±156	—	0.500±0	—	4960±981	
			14日目	4	—	1680±186	—	0.875±0.250	—	8930±2140	
		GS-704277	1日目	4	—	14800±2810	—	0.250±0	—	9860±2850	
			14日目	4	—	13200±2850	—	0.250±0	—	11700±2610	
サル	1	本薬	1日目	4	86.3±23.3	72.8±18.4	0.250±0	0.250±0	79.2±24.2	67.0±19.8	
			28日目	4	98.9±36.2	101±31.8	0.250±0	0.250±0	101±37.4	103±38.5	
		GS-441524	1日目	4	24.4±1.28	30.5±5.75	0.563±0.315	0.500±0.354	145±27.2	189±48.7	
			28日目	4	26.7±5.56	31.1±9.86	0.563±0.315	0.563±0.315	167±43.7	213±68.7	
		GS-704277	1日目	4	65.9±10.0	76.2±17.8	0.250±0	0.250±0	58.8±11.0	66.1±19.7	
			28日目	4	62.0±9.75	66.4±11.9	0.250±0	0.250±0	65.7±18.7	68.6±14.5	
	3	本薬	1日目	4	223±35.2	235±43.4	0.250±0	0.250±0	206±31.5	203±43.4	
			28日目	4	240±59.0	245±63.9	0.250±0	0.250±0	265±69.9	265±68.6	
		GS-441524	1日目	4	63.0±7.38	68.3±2.61	0.500±0.354	0.438±0.125	398±38.7	450±81.6	
			28日目	4	60.5±6.17	73.3±5.52	0.438±0.125	0.438±0.125	404±73.4	482±75.8	
		GS-704277	1日目	4	206±26.5	237±29.2	0.250±0	0.250±0	172±37.8	214±40.0	
			28日目	4	166±7.79	170±37.7	0.250±0	0.250±0	160±14.8	209±37.3	
	10	本薬	1日目	4	1030±54.9	1020±312	0.250±0	0.250±0	1100±270	999±276	
			28日目	4	1120±369	1200±183	0.250±0	0.250±0	1260±445	1400±234	
		GS-441524	1日目	4	268±40.0	316±70.7	0.625±0.250	0.375±0.144	1660±476	1950±612	
			28日目	4	274±39.8	301±63.9	0.750±0.289	0.563±0.315	1890±377	2240±626	
		GS-704277	1日目	4	857±325	780±130	0.250±0	0.250±0	770±198	807±106	
			28日目	4	668±157	692±140	0.250±0	0.250±0	794±235	903±152	

平均値±標準偏差（ラットでは、各測定時点の平均値から算出）、NR：3 時点以下の測定時点におけるデータしか得られなかったため記載できず、—：該当なし

a) 血漿中本薬濃度については、10 mg/kg 群の雌 1 例を除いたいずれの測定時点においても定量下限未満であったため、PK パラメータは算出されなかった。

サル（雌雄各4例）に本薬5 mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与したときの血漿中及びPBMC中のPKが検討された結果、表16及び表17のとおりであった。

表16 サルに本薬5 mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与したときの血漿中PKパラメータ

投与方法	測定対象	測定日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)
緩徐に急速静注	本薬	1日目	2620±320	0.083±0	559±89	9.05±1.37
		7日目	3080±870	0.083±0	690±177	7.58±2.04
	GS-441524	1日目	175±40	0.38±0.13	899±255	—
		7日目	193±47	0.44±0.12	1240±360	—
	GS-704277	1日目	290±76	0.083±0	184±48	—
		7日目	294±43	0.10±0.06	205±45	—
30分間持続静注	本薬	1日目	3660±400	0.28±0.08	1480±240	3.43±5.65
		7日目	3350±390	0.25±0	1430±230	3.57±0.62
	GS-441524	1日目	127±28	0.91±0.13	837±195	—
		7日目	140±36	0.83±0.19	1060±240	—
	GS-704277	1日目	165±25	0.48±0	137±34	—
		7日目	155±18	0.48±0	143±27	—

雌雄8例（各4例）の平均値±標準偏差、—：算出せず

表17 サルに本薬5 mg/kgを1日1回7日間反復静脈内投与したときのPBMC中GS-443902<sup>a)</sup>濃度

投与方法	1日目				6日目	7日目			
	投与 2時間後	投与 4時間後	投与 8時間後	投与 24時間後	投与 直前 <sup>b)</sup>	投与 2時間後	投与 4時間後	投与 8時間後	投与 24時間後
緩徐に急速静注	3.7±3.5	4.18±2.83	4.1±3.5	2.68±1.87	5.28±4.47	7.9±5.0	14.2±7.6	11.1±8.5	7.9±4.6
30分間持続静注	7.5±10.0	5.6±5.4	5.9±4.5	6.0±7.4	12.6±17.7	17.6±18.6	21.0±28.5	8.7±6.2	7.1±6.7 <sup>c)</sup>

雌雄8例（各4例）の平均値±標準偏差（単位：μmol/L）

a)ヌクレオシド三リン酸体（薬理活性体）、b)5日目投与24時間後、c)7例

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布（CTD 4.2.2.3.2～3、4.2.2.3.8）

雄性白色ラット（11例、1例/時点）に本薬の<sup>14</sup>C標識体10 mg/kgを単回静脈内投与したときの投与168時間後までの放射能の組織<sup>6)</sup>分布が検討された。大部分の組織において、投与10分後までに放射能濃度は最高値を示した。放射能が特に高値を示した組織は、腎皮質、腎臓、腎髄質、肝臓、動脈壁、皮膚、盲腸、膀胱及び食道であった。投与96時間後には大部分の組織から放射能は消失したものの、一部の組織（腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、皮膚）においては、投与168時間後においても放射能が検出された。雄性有色ラット（11例、1例/時点）における組織<sup>6)</sup>分布は、白色ラットと同様であり、メラニン含有組織に対する特異的な分布は認められなかった。

雄性サル（6例、3例/時点）に本薬の<sup>14</sup>C標識体10 mg/kgを単回静脈内投与（急速静注）したときの放射能の組織<sup>7)</sup>分布が検討された。投与4時間後までに本薬由来放射能は大部分の組織に広く分布し、特に高い放射能を示した組織は胆嚢、腎臓、肝臓、前立腺、唾液腺、消化管、膵臓及び精嚢であった。

<sup>6)</sup> 白色ラット及び有色ラットにおいて、放射能濃度が検討された生体内組織は、以下のとおり。

副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脳、脳脈絡叢、延髄、脳嗅球、尿道球腺、尿道球腺、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ぶどう膜、眼、腹部脂肪、褐色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ腺、筋肉、心筋、鼻甲介、膵臓、脳下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精嚢、皮膚（非有色部位）、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿〔有色ラットのみ、皮膚（有色部位）も検討〕

<sup>7)</sup> サルにおいて、放射能濃度が検討された生体内組織は、以下のとおり。

副腎、胆汁、血液、大腿骨、骨髄、脳、脳脊髄液、精巣上体、眼、胆嚢、心臓、腎臓、大腸、大腸内容及び洗浄液、肝臓、肺、腋窩リンパ節、腸骨リンパ節、鼠径リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿二頭筋、膵臓、脳下垂体、血漿、前立腺、唾液腺、精嚢、皮膚、小腸、小腸内容及び洗浄液、脊髄、脾臓、胃、胃内容及び洗浄液、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱

総放射能濃度は、投与 168 時間後までに投与放射能の 8.26%まで減衰したものの、投与 168 時間後時点においても大部分の組織で放射能は定量可能であり、主に肝臓及び筋肉に分布していた。

雄性サル（3 例）に本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与（30 分間持続静注）したときの投与 24 時間後における呼吸器組織中の GS-441524（ヌクレオシド類似体）、GS-719700（ヌクレオシドリン酸体）、GS-719699（ヌクレオシドニリン酸体）及び GS-443902（ヌクレオシド三リン酸体、薬理活性体）濃度は表 18 のとおりであり、投与 24 時間後時点においても、GS-443902 は呼吸器組織中に残存していることが確認された。

表 18 サルに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与（30 分間持続静注）したときの呼吸器組織中の代謝物<sup>a)</sup>濃度

組織	代謝物濃度 (nmol/g tissue)			
	GS-441524	GS-719700	GS-719699	GS-443902
肺下葉	BLQ	BLQ	0.27±0.04	1.03±0.19
上気道	BLQ	BLQ	0.27±0.08	0.54±0.15
下気道	BLQ	BLQ	0.26±0.08	0.53±0.36
主気管支	BLQ	BLQ	0.40±0.03	0.81±0.47
下葉気管支	BLQ	BLQ	0.45±0.06	1.12±0.12

平均値±標準偏差、BLQ：定量下限未満

a) GS-441524：ヌクレオシド類似体、GS-719700：ヌクレオシドリン酸体、GS-719699：ヌクレオシドニリン酸体、GS-443902：ヌクレオシド三リン酸体（薬理活性体）

#### 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性（CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.7、4.2.2.3.9～10）

ラット、サル（カニクイザル、アカゲザル）及びヒト血漿に本薬（2 µmol/L）、GS-441524（2 µmol/L）又は GS-704277（2 µmol/L）を添加したときの血漿中タンパク非結合率（平均値±標準偏差）は、本薬ではそれぞれ 8.0±0.1%、14.2±0.6～13.5±0.6%<sup>8)</sup> 及び 12.1±0.7%、GS-441524 ではそれぞれ 90±0%、85±10～99±8%<sup>8)</sup> 及び 98±6%、GS-704277 ではそれぞれ 95±13%、106±18～127±20%<sup>8)</sup> 及び 99±10%であった。

ヒト血漿に本薬 1、5 又は 10 µmol/L を添加したときの血漿中タンパク非結合率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 6.52±0.23%、6.44±0.79%及び 7.40±0.76%であり、濃度依存的な変化は認められなかった。

サル及びヒトの全血に本薬（0.5 µmol/L）又は GS-441524（0.5 µmol/L）を添加したとき、血漿中に対する血液中の本薬及び GS-441524 の濃度比（平均値±標準偏差）は、サルでそれぞれ 0.71±0.03 及び 1.36±0.14、ヒトでそれぞれ 0.76±0.07 及び 1.19±0.12 であった。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 代謝経路

4.3.4、4.3.5、4.3.6 等での検討結果より、本薬の全身循環における推定代謝経路は図 1、細胞内における推定代謝経路は図 2 のとおりである。

<sup>8)</sup> 2 種（カニクイザル及びアカゲザル）の結果



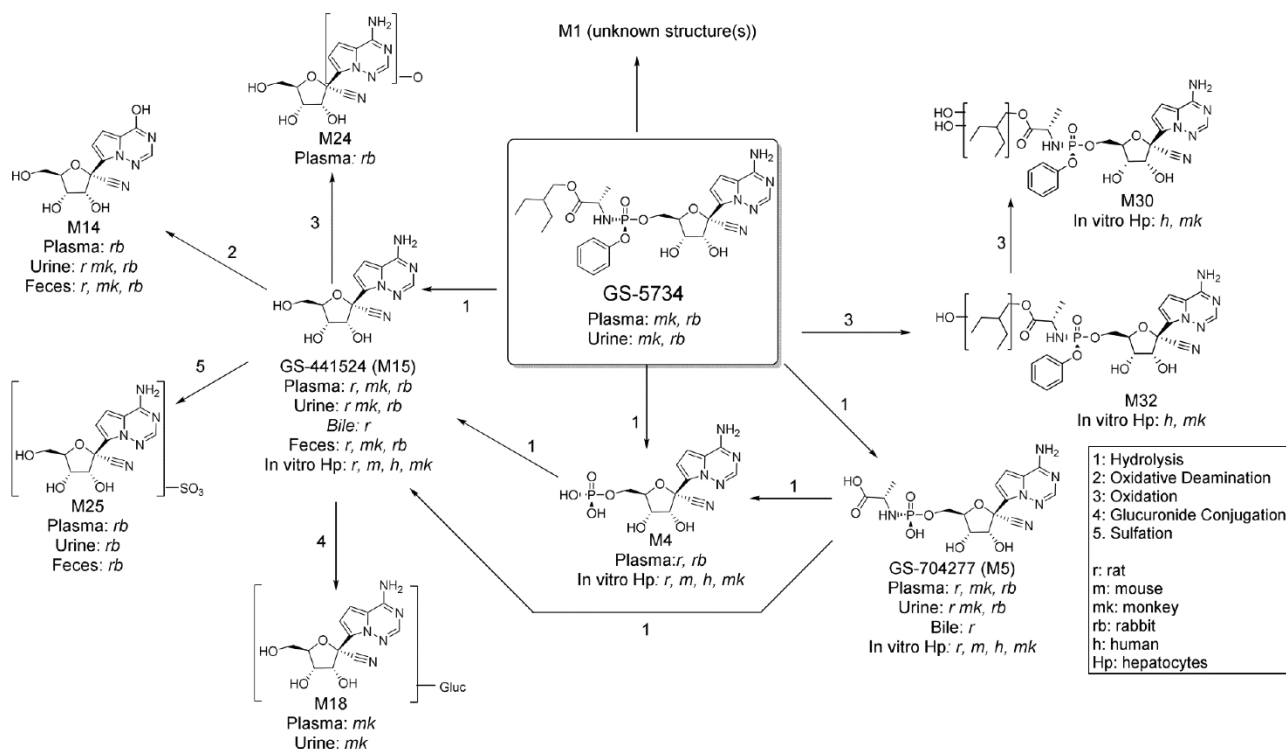


図1 本薬の全身循環における推定代謝経路 (CTD 2.6.4 Figure 16 引用)

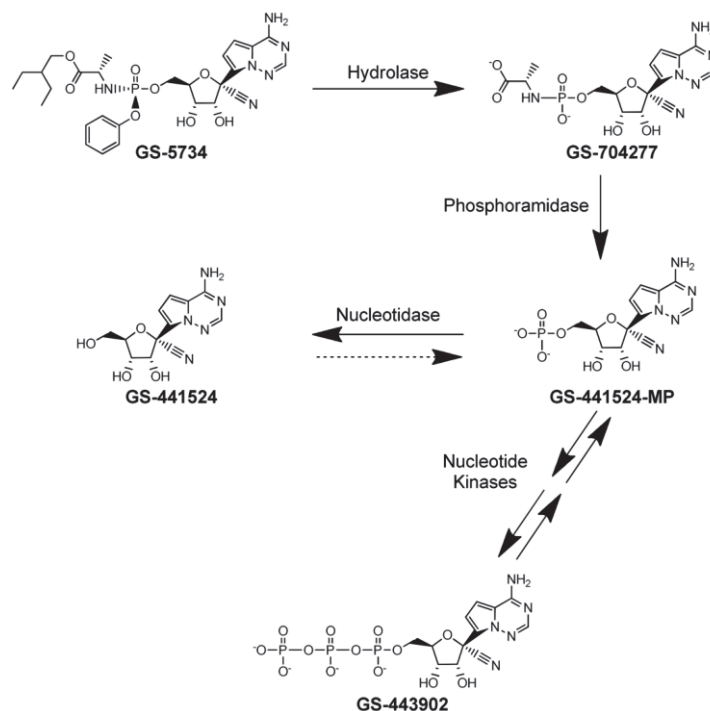


図2 本薬の細胞内における推定代謝経路 (CTD 2.6.4 Figure 19 引用)

#### 4.3.2 血漿中安定性 (CTD 4.2.2.4.3)

ラット、イヌ、サル又はヒト血漿と本薬 (2  $\mu\text{mol/L}$ ) を4時間インキュベートしたとき、ラット血漿中では速やかに本薬は消失した ( $t_{1/2}$ : 0.9分以下)。一方、イヌ、サル及びヒト血漿では安定であった ( $t_{1/2}$ : 68.5~630分)。

#### 4.3.3 代謝安定性 (CTD 4.2.2.4.4、4.2.2.4.8)

ラット、イヌ又はヒトの小腸 S9 画分、若しくはラット、イヌ、サル又はヒトの肝 S9 画分と本薬 (2 µmol/L) をインキュベートし、本薬の代謝が検討された。小腸 S9 画分と 2 時間インキュベートしたとき、本薬は、いずれの種においても比較的安定 ( $t_{1/2}$ : 40.3~114.1 分) であった一方で、肝 S9 画分と 90 分間インキュベートしたとき、速やかに消失した ( $t_{1/2}$ : 3.9 分未満)。

マウス、ラット、サル又はヒトの肝細胞と本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (1 又は 10 µmol/L) を 2 時間インキュベートしたとき、いずれの種の肝細胞においても本薬は 90%超が代謝され、GS-704277 (M5)、GS-441524 (M15) 及び GS-441524 の一リン酸化体 (M4) が検出された。また、サル及びヒト肝細胞では、その他の代謝物として M30 及び M32 が検出された。

#### 4.3.4 細胞内代謝 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.5)

サル又はヒトの PBMC 若しくは単球と、本薬 (1 µmol/L) を 2 時間インキュベートしたとき、ヒトの PBMC 及び単球中における GS-443902 (本薬の薬理活性体であるヌクレオシド三リン酸体) の濃度は、サルと比較してそれぞれ 3.64 倍及び 4.24 倍高値であった。

ヒトマクロファージ (*in vitro* で単球から分化) に、本薬のジアステレオマー混合物 (1 µmol/L) を添加したとき、GS-443902 が効率的に生成し (GS-443902 の  $C_{\max}$  は 131 pmol/ $10^6$  cells、細胞内代謝の約 70% と推定される)、その  $t_{1/2}$  は約 11 時間であった。

#### 4.3.5 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.12、4.2.2.6.22~24)

以下の検討結果に基づき、本薬の代謝には主に CES1、GS-704277 の代謝には主に HINT1 が関与すると考えられると、承認取得者は説明している。

- ヒト CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) 発現系に本薬 (5 µmol/L)、GS-441524 (5 µmol/L) 又は GS-704277 (5 µmol/L) を添加し、37°C で 45 分間インキュベートしたとき、本薬は主に CYP3A4 及び 3A5 により代謝された。GS-704277 については分析感度が低かったため明確な結果は得られなかったものの、CYP2C19 及び 3A4 により代謝される可能性が示唆された。GS-441524 はいずれの CYP 分子種による代謝も認められなかった。
- ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) 発現系に本薬 (5 µmol/L)、GS-441524 (5 µmol/L) 又は GS-704277 (5 µmol/L) を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、本薬は、いずれの UGT 分子種による代謝も認められず、GS-441524 及び GS-704277 は、UGT1A3 による代謝が認められた。
- ヒト肝細胞に、CYP 非特異的阻害剤 (1-aminobenzotriazole) 又は CYP3A 特異的阻害剤 (コビシスタット) を添加又は非添加条件下で本薬 1 µmol/L を添加し、37°C で 6 時間インキュベートしたとき、非添加条件下と比較したとき、添加条件下で、いずれも CL が約 10%低下した。
- ヒトカテプシン A 又は CES 分子種 (CES1b、CES1c 及び CES2) 発現系に、本薬 1 µmol/L を添加し、37°C で 90 又は 120 分間インキュベートしたとき、本薬はカテプシン A、CES1b 及び CES1c による代謝が認められた。
- ヒト肝 S9 画分に、CES 阻害剤 [bis(4-nitrophenyl)phosphate 又は diisopropylfluorophosphate] 若しくはカテプシン A 阻害剤 (telaprevir) を添加又は非添加条件下で本薬 4 µmol/L を添加し、37°C で 120 分間インキュベートしたとき、非添加条件下と比較して、CES 阻害剤 [bis(4-nitrophenyl)phosphate 又は diisopropylfluorophosphate] 添加条件下で、CL が約 90%低下した。一方、カテプシン A 阻害剤 (telaprevir)

添加条件下では、CL の低下は約 30%であった。したがって、本薬の加水分解において、CES が主に寄与し、カテプシン A の寄与はわずかであると考えられた。

- ヒト HINT1 発現系に、GS-704277 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、代謝が認められた ( $t_{1/2}$ : 5.5 分)。

#### 4.3.6 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.6~7, 4.2.2.4.9)

胆管カニューレ挿入施行 (3 例) 又は未施行 (21 例) の雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (10 mg/kg) を静脈内投与したとき、胆管カニューレ未施行ラットでは、投与 36 時間後までの血漿中には主に GS-441524、GS-704277 及び構造未同定代謝物 M1 が認められた (それぞれ血漿中総放射能の 70.3%、19.0%及び 6.03%)。投与 48 時間後までの尿中には主に GS-441524、M14 及び GS-704277 が認められ (それぞれ投与放射能の 43.8%、9.31%及び 4.20%)、糞中には主に M14 が認められた (投与放射能の 22.6%)。胆管カニューレ挿入施行ラットでは、投与 24 時間後までの胆汁中には、主に GS-704277 が認められ (投与放射能の 20.3%)、投与 48 時間後までの糞中には主に M14 が認められた (投与放射能の 2.29%)。なお、いずれの生体試料 (血漿、胆汁、尿及び糞) からも未変化体は検出されなかった。

雌性ウサギ (3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (10 mg/kg) を静脈内投与したとき、投与 96 時間後までの血漿中には主に GS-441524、M14、M25 及び M24 が検出され (それぞれ血漿中総放射能の 44.5%、24.8%、11.0%及び 8.03%)、未変化体はほとんど検出されなかった (血漿中総放射能の 1%未満)。投与 72 時間後までの尿中には主に GS-441524、M25、GS-704277 及び M14 が検出され (それぞれ投与放射能の 16.2%、15.0%、14.8%及び 11.9%)、未変化体はほとんど検出されなかった (投与放射能の 1%未満)。投与 72 時間後までの糞中には主に M14、M1 及び M25 が認められ (それぞれ投与放射能の 3.96%、1.39%及び 1.05%)、未変化体は検出されなかった。

雄性サル (3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (10 mg/kg) を静脈内投与したとき、投与 96 時間後までの血漿中には GS-441524 のみが検出された (血漿中総放射能の 100%)。投与 72 時間後までの尿中には主に GS-441524、M18 及び M14 が認められ (それぞれ投与放射能の 15.6%、8.43%及び 2.65%)、投与 24 時間後までの尿中にはほとんど未変化体は検出されなかった (投与放射能の 1%未満)。投与 72 時間後までの糞中には主に M14 が認められ (投与放射能の 19.9%)、未変化体は検出されなかった。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.5.1~3)

雄性ラット (3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (10 mg/kg) を静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、投与放射能のそれぞれ 63.0%及び 27.8%であった。

胆管カニューレ挿入施行雄性ラット (3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (10 mg/kg) を静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中、胆汁中及び糞中排泄率は、投与放射能のそれぞれ 63.4%、22.7%及び 3.26%であった。

雌性ウサギ (3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (10 mg/kg) を静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、投与放射能のそれぞれ 67.0%及び 11.9%であった。

雄性サル (3 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (10 mg/kg) を静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、投与放射能のそれぞれ 33.6%及び 25.6%であった。

#### 4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠ラットに本薬 1~10 mg/kg を妊娠 6 日から授乳開始 20 日後まで 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、本薬を投与した母動物の授乳児から本薬の代謝物 (GS-441524) が検出された。

#### 4.5 薬物動態学的相互作用

##### 4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6.4, 4.2.2.6.9~10, 4.2.2.6.17~19)

ヒト肝ミクロソームを用いた検討<sup>9)</sup>において、本薬は CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し (IC<sub>50</sub>:それぞれ 77.8、54.9、63.3、68.3、73.0 及び 1.6~11.0 µmol/L)、CYP1A2 の基質に対しては検討された本薬の最大濃度 (100 µmol/L) において 13.6~15.2%阻害した (IC<sub>50</sub>:100 µmol/L 超)。

ヒト UGT1A1 発現系を用いた検討<sup>10)</sup>において、本薬は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub>:9.8 µmol/L)。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討<sup>11)</sup>において、GS-441524 及び GS-704277 はいずれの CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の基質の代謝に対しても明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub>:いずれも 25 µmol/L 超)。

ヒト UGT 分子種発現系を用いた検討<sup>12)</sup>において、本薬は UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7 の基質の代謝に対して阻害作用を示し (IC<sub>50</sub>:それぞれ 1.5、3.8、5.9、3.2 及び 17.1 µmol/L)、UGT1A6 の基質の代謝に対しては検討された本薬の最大濃度 (100 µmol/L) において 22.6%阻害した。GS-441524 及び GS-704277 は、UGT1A9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し (IC<sub>50</sub>:それぞれ 85.5 及び 88.9 µmol/L)、その他の UGT 分子種の基質の代謝に対しては明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub>:100 µmol/L 超)。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討<sup>13)</sup>において、本薬、GS-441524 及び GS-704277 はいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

##### 4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6.6)

ヒト肝細胞を用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) に対する本薬 (1~25 µmol/L)、GS-441524 (5~50 µmol/L) 及び GS-704277 (1~25 µmol/L) の誘導作用が、各 CYP 分子種の mRNA 発現量及び各 CYP 分子種の基質<sup>14)</sup> の代謝酵素活性を指標として検討された。その結果、3 検体中 1 つの肝

<sup>9)</sup> CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A について、以下の基質の代謝酵素活性に対する本薬 (0~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。

CYP1A2: phenacetin 及び 7-ethoxyresorufin、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: tolbutamide、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>10)</sup> UGT1A1 の基質であるエストラジールの代謝酵素活性に対する本薬 (0.4~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。

<sup>11)</sup> CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A について、以下の基質の代謝酵素活性に対する GS-441524 及び GS-704277 (いずれも 0~25 µmol/L) の阻害作用が検討された。

CYP1A2: phenacetin、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: tolbutamide、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>12)</sup> UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 について、以下の基質の代謝酵素活性に対する本薬、GS-441524 及び GS-704277 (いずれも 0~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。

UGT1A1: エストラジール、UGT1A3: スリンダクスルフォン体、UGT1A4: Trifluoperazine、UGT1A6: Naphthol、UGT1A9: プロポフェール、UGT2B7: ナロキソン

<sup>13)</sup> CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A について、以下の基質の代謝酵素活性に対する本薬、GS-441524 及び GS-704277 (いずれも 0~25 µmol/L) の阻害作用が検討された。

CYP1A2: phenacetin 及び 7-ethoxyresorufin、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: tolbutamide、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>14)</sup> CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: Bupropion、CYP3A: テストステロン

細胞では、本薬により CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 量がそれぞれ 5.7 及び 5.4 倍に増加したものの、他の 2 検体の肝細胞では mRNA の誘導は認められず、CYP1A2 及び CYP2B6 の酵素活性に対する影響はいずれの検体の肝細胞においても認められなかった。また、本薬による CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性に影響は認められず、GS-441524 及び GS-704277 ではいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

以上から、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する本薬、GS-441524 及び GS-704277 の誘導作用は認められないと判断されている。

#### 4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.2~3、4.2.2.6.14、4.2.2.6.26)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いた検討において、ヒト P-gp 発現細胞における本薬 (1 µmol/L) の efflux 比は 68 であり、非発現細胞と比較して上昇した。BCRP 発現細胞と非発現細胞とでは、本薬 (1 µmol/L) の efflux 比に明確な差異は認められなかった。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いた検討において、本薬 (0.5 µmol/L) の細胞内への取込みに対する活性は、ヒト OATP1B1 発現細胞においては非発現細胞と比較して上昇した。一方で、ヒト OATP1B3 発現細胞と非発現細胞では、本薬 (0.5 µmol/L) の細胞内への取込み速度に明確な差異は認められなかった。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討において、GS-441524 (1.0 µmol/L) の細胞内への取込みに対する活性は、ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞と非発現細胞とで明確な差異は認められなかった。一方で、GS-704277 (1.0 µmol/L) の細胞内への取込みに対する活性は、ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞において、非発現細胞と比較して上昇した。

ヒト OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いた検討において、GS-441524 及び GS-704277 (いずれも 1.0 µmol/L) の細胞内への取込みに対する活性は、ヒト OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 発現細胞と非発現細胞とで明確な差異は認められなかった。GS-704277 の細胞内への取込みに対する活性は、MATE2-K 発現細胞と非発現細胞とで明確な差異は認められなかったものの、GS-441524 の細胞内への取込みに対する活性は、MATE2-K 発現細胞においては非発現細胞と比較して軽度の上昇した。しかし、MATE2-K 発現細胞における GS-441524 の取込み活性は、MATE2-K 阻害剤 (pyrimethamine : 1.0 µmol/L) 存在下で阻害されなかった。

以上より、本薬は P-gp 及び OATP1B1 の基質、GS-704277 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された。

#### 4.5.4 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6.1、4.2.2.6.7~8、4.2.2.6.13、4.2.2.6.15)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞、ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いた検討<sup>15)</sup>において、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> : それぞれ 2.8 及び 2.1 µmol/L)。

<sup>15)</sup> 検討に用いた各トランスポーターの基質及び本薬濃度は以下のとおり。

<基質>P-gp : calcein AM、BCRP : pheophorbide A、OATP1B1 及び OATP1B3 : Fluo-3

<本薬濃度>P-gp 及び BCRP : 0~40 µmol/L、OATP1B1 及び OATP1B3 : 0~40 µmol/L

ヒト BSEP、MRP2 又は MRP4 を発現させた膜小胞、ヒト NTCP を発現させた CHO 細胞を用いた検討<sup>16)</sup>において、本薬は BSEP、MRP4 及び NTCP の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub>:それぞれ 22、5.1 及び 72 µmol/L)。また、GS-441524 は、検討された最高濃度 (100 µmol/L) において、NCTP の基質の輸送を 24%阻害し、GS-704277 は、検討された最高濃度 (100 µmol/L) において、MRP2 及び NCTP の基質の輸送をそれぞれ 25%及び 44%阻害した。

ヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞、ヒト OAT1 を発現させた CHO 細胞、ヒト OAT3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討<sup>17)</sup>において、本薬は、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC<sub>50</sub>:それぞれ 1.74、41.1、152、11.3、11.3 及び 53.5 µmol/L)。また、GS-441524 は、検討された最高濃度において、OAT1、OAT3 及び OCT1 の基質の輸送をそれぞれ 21%、27%及び 26%阻害し、GS-704277 は、検討された最高濃度において、OAT1 及び OAT3 の基質の輸送をそれぞれ 31%及び 38%阻害した。

ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討<sup>18)</sup>において、GS-441524 は、検討された最高濃度において、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送をそれぞれ 50%及び 35%阻害し、GS-704277 は、検討された最高濃度において、OATP1B3 の基質の輸送を 28%阻害した。

ヒト BCRP、BSEP、MRP2 及び MRP3 を発現させた膜小胞を用いた検討<sup>19)</sup>において、GS-44152 及び GS-704277 は、トランスポーターの基質の輸送を明確には阻害しなかった。

## 4.R 機構における評価の概略

### 4.R.1 薬物動態学的相互作用

承認取得者は、以下の理由から、本剤投与時に臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用を示す可能性は低いことから、現時点で特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

*In vitro* 代謝試験 (4.3.5 参照) 及び薬物トランスポーターの基質性に係る *in vitro* 試験 (4.5.3 参照) の結果より、本薬は主に CES1、OATP1B1 及び P-gp の基質であり、GS-704277 は主に HINT1、OATP1B1、OATP1B3 等の基質であることが示された。しかしながら、以下の点等を考慮すると、当該薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介して臨床的に意義のある相互作用を受ける可能性は低いと考える。

- 本薬の肝抽出率は中程度から高度 (0.6~0.8) であること。
- 本薬は静脈内投与の薬剤であることから消化管吸収や肝初回通過の過程における薬物相互作用の影響を受けないこと。

<sup>16)</sup> 検討に用いた各トランスポーターの基質並びに本薬、GS-441524 及び GS-704277 濃度は以下のとおり。  
<基質>BSEP: タウロコール酸、MRP2: エストラジオール-17-β-グルクロニド、MRP4: DHEAS、NTCP: タウロコール酸  
<検討濃度>本薬、GS-441524 及び GS-704277: 0~100 µmol/L

<sup>17)</sup> 検討に用いた各トランスポーターの基質並びに本薬、GS-441524 及び GS-704277 濃度は以下のとおり。  
<基質>MATE1 及び MATE2-K: メトホルミン、OAT1: テノホビル、OAT3: メトトレキサート、OCT1 及び OCT2: メトホルミン  
<検討濃度>本薬: MATE1 及び MATE2-K: 0.161~150 µmol/L、OAT1 及び OCT1: 0.231~191 µmol/L、OAT3 及び OCT2: 0.160~137 µmol/L  
GS-441524: MATE1 及び MATE2-K: 0.284~162 µmol/L、OAT1 及び OCT1: 0.331~136 µmol/L、OAT3 及び OCT2: 0.345~186 µmol/L  
GS-704277: MATE1 及び MATE2-K: 0.123~88.0 µmol/L、OAT1 及び OCT1: 0.100~98.0 µmol/L、OAT3 及び OCT2: 0.137~74.3 µmol/L

<sup>18)</sup> 検討に用いた各トランスポーターの基質並びに GS-441524 及び GS-704277 濃度は以下のとおり。  
<基質>OATP1B1 及び OATP1B3: プラバスタチン

<検討濃度>GS-441524: 0.39~241 µmol/L、GS-704277: 0.29~89.0 µmol/L

<sup>19)</sup> 検討に用いた各トランスポーターの基質並びに GS-441524 及び GS-704277 濃度は以下のとおり。  
<基質>BCRP: E3S、BSEP: タウロコール酸、MRP2 及び MRP3: エストラジオール-17-β-グルクロニド  
<検討濃度>GS-441524 及び GS-704277: 0~200 µmol/L

- GS-704277 について、主要な代謝酵素は全身に分布する HINT1 であり、肝代謝や胆汁排泄は主要な消失経路ではないことから、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した臨床薬物相互作用は想定しがたいこと。

なお、本薬とシクロスポリン（OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤）との臨床薬物相互作用試験（GS-US-540-9013 試験）が実施中であり、今後、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターに対する広域かつ強力な誘導作用を有する薬剤と、本薬の臨床薬物相互作用試験を実施予定である。

薬物代謝酵素への阻害作用に係る *in vitro* 試験（4.5.1 参照）及び薬物トランスポーターへの阻害作用に係る *in vitro* 試験（4.5.4 参照）の結果を踏まえ、DDI ガイドラインで規定されている基準に基づき、本薬、GS-441524 及び GS-704277 の各種代謝酵素及び各種トランスポーターに対する阻害作用を検討する臨床薬物相互作用試験の要否をそれぞれ検討した。その結果、本薬において CYP3A、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE1 に関して臨床薬物相互作用試験の実施を考慮するカットオフ基準を超えることが示された。しかしながら、以下の点等を考慮すると、本薬が上記の薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターに対して臨床的に意義のある阻害作用を示す可能性は低いと考える。

- PBPK モデル<sup>20)</sup> を用いて、本薬 200 mg を 30 分かけて点滴静注したとき<sup>21)</sup> のミダゾラム（CYP3A の基質）、プラバスタチン（OATP1B1 及び OATP1B3 の基質）及びメトホルミン（MATE1 の基質）の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、本薬非併用時に対する本薬併用時のプラバスタチン及びメトホルミンの AUC<sub>inf</sub> の上昇率は 5%未満、ミダゾラムの AUC<sub>inf</sub> の上昇率は 10%未満と予測されたこと。また、感度分析として、臨床用量の 10 倍である本薬 2,000 mg を 30 分かけて点滴静注したと仮定した場合においても、本薬非併用時に対する本薬併用時のプラバスタチン及びメトホルミンの AUC<sub>inf</sub> の上昇率は 25%未満、ミダゾラムの AUC<sub>inf</sub> の上昇率は約 45%未満と予測されたこと。
- UGT1A1 について、基質薬の PK に及ぼす影響を PBPK モデル等で検討していないが、本薬は CES1 等（4.3.5 参照）を介して速やかに消失し（ $t_{1/2}$  : 1 時間未満、6.2.1.1~6.2.1.3 参照）、本薬の  $t_{max}$  から 2 時間後の血漿中本薬濃度は UGT1A1 に関して DDI ガイドラインで規定されている臨床薬物相互作用試験の実施を考慮するカットオフ基準を下回ること。また、本剤の臨床試験 [CO-US-540-5776 試験（ACTT-1 試験）、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験] では、UGT1A1 に係る内因性の基質であるビリルビンについて、臨床的に意義のある上昇は認められていないこと。

機構は、以上の承認取得者の説明について了承するが、実施中及び今後実施予定の臨床薬物相互作用試験の成績を含め、本剤投与時における臨床薬物動態学的相互作用に関する情報については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

<sup>20)</sup> PBPK モデルを用いた解析には、SimCYP version 18 が使用された。本薬、GS-441524 及び GS-704277 の PBPK モデルの分布モデルについて、本薬では Full PBPK モデル、GS-441524 及び GS-704277 では Minimal PBPK モデルが選択された。代謝について、本薬の代謝の寄与率は CES1、カテプシン A 及び CYP3A がそれぞれ 80%、10%及び 10%（4.3.5 参照）とされ、CES1 及びカテプシン A により代謝された本薬が GS-704277 へと変換されると仮定された。また、GS-704277 は非特異的なホスホアミダーゼにより代謝され、GS-441524 へと変換されると仮定された。本薬、GS-441524 及び GS-704277 の CL<sub>int</sub> は、海外第 I 相試験（GS-US-399-5505 試験）の成績を用いてパラメータ推定された。排泄については、海外第 I 相試験（GS-US-399-1812 試験）で得られた CL<sub>r</sub> の実測値が使用された。外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（GS-US-399-5505 試験）で得られた本薬、GS-441524 及び GS-704277 の実測の血漿中濃度推移と構築した PBPK モデルから予測された血漿中濃度推移は概ね一致した。*In vitro* 試験（4.5.1 及び 4.5.4 参照）の成績から、CYP3A、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE1 に対する本薬非結合型の *in vitro* 阻害定数（K<sub>in</sub>）はそれぞれ 0.7、2.8、2.1 及び 1.74 µmol/L と設定された。

なお、ミダゾラム、プラバスタチン及びメトホルミンに関連する化合物パラメータは SimCYP の初期設定値が用いられた。

<sup>21)</sup> 成人における臨床用法・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（ただし、点滴時間は 30 分から 120 分）であるが、本薬は CES1 等を介して速やかに消失し（4.3.5 参照）、反復投与による本薬の累積は認められないことから（6.2.1.3 等参照）、最も本薬の C<sub>max</sub> が高値となる用法・用量として、本薬 200 mg かつ点滴時間 30 分間が検討に用いられた。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略

反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（溶血性試験、肝臓毒性発生機序評価、代謝物及び不純物の安全性評価）の成績が提出された。特に記載のない場合、各試験の溶媒には、12% (w/v) SBECD 水溶液 (pH 3.5±0.1、以下、SBECD 水溶液) が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。非臨床薬物動態試験（単回投与試験、4.1.1 参照）において、本薬の急性毒性が評価され、ラットでは 50 mg/kg まで、カニクイザル及びアカゲザルでは 10 mg/kg まで死亡例及び急性毒性は認められなかった（表 19）。

表 19 単回静脈内投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (Wistar)	静脈内	50	なし	>50	4.2.2.2.3
雄カニクイザル	静脈内	10	なし	>10	4.2.2.2.1
雄アカゲザル	静脈内	10	なし	>10	4.2.2.2.5

### 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験が実施された（表 20）。主な全身毒性所見として、腎臓尿細管変性・壊死等の傷害性変化、並びに腎毒性に関連する血液生化学及び尿検査パラメータの異常が認められた。4 週間反復投与毒性試験の高用量群（10 mg/kg 群）の雌で認められた死亡について、死亡に関連する異常は認められず、本薬投与との関連は不明と判断されている。また、3 mg/kg 群の雄で認められた腎機能パラメータの異常及び腎臓尿細管好塩基性変化・巨大核所見については、その重症度から有害とはされず、無毒性量は 3 mg/kg と判断されている。

ラットに本薬を 1 日 1 回 4 週間反復投与したときの無毒性量 (3 mg/kg) における血漿中曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ 、以下、雌雄での平均値) は、本薬で検出限界未満、代謝物の GS-441524 及び GS-704277 でそれぞれ 748 ng·h/mL 及び 301 ng·h/mL であり、ヒトに本薬を臨床用量にて投与したときの血漿中曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ 、GS-441524 : 2,230 ng·h/mL、GS-704277 : 461 ng·h/mL)<sup>22)</sup> と比較した場合、それぞれ約 0.3 倍及び約 0.7 倍であった。

<sup>22)</sup> 外国人健康成人被験者に、本剤を投与初日に 200 mg、投与 2~5 日目に 100 mg を 1 日 1 回点滴静脈内投与したときの投与 5 日目における血漿中曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) の平均値 (6.2.1.3 参照)



表 20 ラット反復静脈内投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	2週間 (1回/日) +4週間回復	0 <sup>a)</sup> 5、20、50 溶媒単独	<p>≥5: 尿中白血球<sup>b)</sup>、尿中タンパク増加、尿潜血、尿中総タンパク/クレアチニン比・NAG/クレアチニン比高値、システイン C/クレアチニン比・β2 ミクログロブリン/クレアチニン比・KIM-1/クレアチニン比高値、尿細管好塩基性変化、腎臓有糸分裂像増加、腎尿細管びまん性細胞空胞化 (雌雄)、体重・摂餌量低値、網状赤血球数低値、血中尿素窒素<sup>b)</sup>・クレアチニン高値、尿中顆粒円柱 (雄)、尾部皮膚の変色 (赤色化)、腎尿細管単巢性又は多巢性細胞肥大<sup>c)</sup> (雌)</p> <p>≥20: 尿中ナトリウム排泄・カリウム排泄高値、腎重量高値 (雌雄)、尾部皮膚の変色 (赤色化)、尿中グルコース増加、腎尿細管単巢性又は多巢性細胞質肥大細胞肥大 (雄)、体重・摂餌量低値、網状赤血球数低値、血中クレアチニン・無機リン高値、尿量高値、尿潜血、尿中クロール排泄高値 (雌)</p> <p>50: ヘマトクリット低値、血中クロール高値、腎尿細管変性 (単巢性/多巢性) (雌雄)、平均赤血球容積低値、尿潜血、尿量高値・尿 pH 低下、尿中クロール排泄高値 (雄)、赤血球数・ヘモグロビン濃度低値、尿顆粒円柱、尿中グルコース増加 (雌)</p> <p>回復性: あり</p> <p>溶媒 (SBECD 水溶液): 尿中タンパク増加、尿潜血、腎尿細管びまん性空胞化、腎尿細管単巢性又は多巢性細胞肥大 (雌雄)、尿量高値・尿顆粒円柱、尿中総タンパク/クレアチニン比・KIM-1/クレアチニン比高値 (雄)、尿中 β2 ミクログロブリン/クレアチニン比高値 (雌)</p>	雄: <5 雌: 5	4.2.3.2.1
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	4週間 (1回/日)	溶媒 (0)、1、3、10	<p>死亡: 10 mg/kg (雌 2/10 例) 本薬投与との関連不明</p> <p>生存例 ≥3: 尿中タンパク増加、尿中 NAG/クレアチニン比・システイン C/クレアチニン比・KIM-1/クレアチニン比・総タンパク/クレアチニン比・NAG/クレアチニン比・β2 ミクログロブリン/クレアチニン比高値、腎重量高値、腎臓好尿細管塩基性変化、腎臓巨大核 (雄) 10: 体重<sup>d)</sup>・摂餌量低値 (雌雄)、ヘモグロビン濃度・網状赤血球数低値、尿中グルコース増加、尿中ナトリウム排泄高値 (雄)、尿中タンパク/クレアチニン比高値・β2 ミクログロブリン/クレアチニン比・KIM-1/クレアチニン比高値、腎臓尿細管好塩基性変化、腎臓巨大核 (雌)</p>	3	4.2.3.2.3

a) 生理食塩液、b) 50 mg/kg 雌を除く、c) 20 mg/kg を除く、d) 雌低値傾向

静脈内投与におけるカニクイザル及びアカゲザルを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 21)。アカゲザルでは、高用量群 (20 mg/kg 群) の 1/6 例に死亡が認められ、死因は本薬投与に関連した腎毒性の影響と判断されている。生存例の主な全身毒性所見として、腎毒性に関連する血液生化学検査の異常及び腎臓尿細管の変性所見が認められ、無毒性量は算出できなかった。一方、カニクイザルでは腎臓尿細管及び腎臓、尿管及び膀胱移行上皮に空胞化が認められたが、溶媒に用いた SBECD 水溶液の影響<sup>23)</sup>と判断され、その他の全身毒性所見は認められず、無毒性量は 10 mg/kg と判断されている。

カニクイザル 4 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (10 mg/kg) 投与時の血漿中曝露量 (AUC<sub>0-24 h</sub>、以下、雌雄での平均値) は、本薬は 1,330 ng・h/mL、主代謝物 GS-441524 及び GS-7042277 はそれぞれ 2,070 ng・h/mL 及び 849 ng・h/mL であり、ヒトに本薬を臨床用量にて投与したときの血漿中曝露量 (AUC<sub>0-24 h</sub>、本薬: 1585 ng・h/mL、GS-441524: 2,230 ng・h/mL、GS-704277: 461 ng・h/mL)<sup>22)</sup>と比較した場合、それぞれ約 0.8、約 0.9 倍及び約 1.8 倍であった。

<sup>23)</sup> J Pharm Sci 2010; 99: 3291-301、Toxicol Pathol 2008; 36: 30-42.

表 21 サル反復静脈内投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	2週間 (1回/日) +4週間 回復	0 <sup>a)</sup> 、1、3、 10 溶媒単独	≥1：腎臓尿管空胞化 <sup>b)</sup> (雌雄)、血中コレステロール低値 <sup>c)</sup> (雄) 回復性：腎臓の変化は回復期間終了時でも認められた。 溶媒 (SBECD 水溶液)：腎臓尿管空胞化 (雌雄) 回復性：腎臓の変化は回復期間終了時でも認められた。	10	4.2.3.2.2
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	4週間 (1回/日)	溶媒 (0)、 1、3、10	≥1：腎臓・膀胱・尿管・尿道移行上皮空胞化、腎臓尿管空胞化 (雌雄) 10：血中コレステロール低値 <sup>c)</sup> (雌) 溶媒 (SBECD 水溶液)：腎臓・膀胱・尿管・尿道移行上皮空胞化、腎臓尿管空胞化 (雌雄)	10	4.2.3.2.4
雄 アカゲ ザル	静脈内	7日間 (1回/日) +10日間 回復	溶媒 (0)、 5、10、20	死亡：20 mg/kg (1/6 例) 主な所見：活動性低下、努力性呼吸、一部閉眼、皮膚張低下、肛門性器付近汚れ (赤色)、体温低下、体重低値、赤色粘液様便、血中好中球・単球・白血球高値、リンパ球数低値、PT・APTT 延長、血中フィブリノゲン・コレステロール・アルブミン・総タンパク質低値、血中尿素窒素・クレアチニン高値、尿濃縮低下、尿中タンパク増加、尿 pH 低下、腎臓尿管萎縮・好塩基性変化・円柱、胃底部・結腸・直腸・腎髄質変色、脾臓サイズ減少、胃粘膜壊死、脾臓リンパ節細胞数減少、結腸・直腸潰瘍 生存例： ≥5：血中尿素窒素・クレアチニン高値、腎臓尿管萎縮・塩基性変化・円柱 (細胞性/顆粒/硝子) 20：リンパ節及び脾臓リンパ濾胞・胸腺皮質：リンパ球減少 回復性：あり	<5	参考 4.2.3.2.5

- a) 生理食塩液  
 b) 3 mg/kg 雌を除く。  
 c) 関連する他の所見が認められず毒性学的意義は低いと判断。

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 22)。

染色体異常試験では、代謝活性化処理後の高用量 (245 µg/mL) で染色体異常細胞の増加が認められたが、ラットを用いた小核試験では、小核誘発性は認められなかった。

表 22 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌: TA98、 TA100、TA1535、 TA1537	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、500、1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
		大腸菌: WP2uvrA				
	染色体異常試験	初代培養 ヒト末梢血リンパ球	S9- (3時間)	0 <sup>a)</sup> 、117、146、171 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
S9- (24時間)			0 <sup>a)</sup> 、41.2、58.8、84.0 µg/mL			
S9+ (3時間)			0 <sup>a)</sup> 、120、172、245 µg/mL	equivocal		
in vivo	ラット 小核試験	雄雌ラット (Wistar) 骨髓	/	0 <sup>b)</sup> 、5、20、50 mg/kg/日 (静脈内、2週間反復)	陰性	4.2.3.3.2.1

- a) 溶媒：DMSO、b) SBECD 水溶液又は生理食塩液

## 5.4 がん原性試験

遺伝毒性の懸念が低いこと及びヒトにおける投与期間（1 カ月未満）を踏まえ、本薬のがん原性の懸念は低いと判断され、げっ歯類用いたがん原性試験は実施されなかった。

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験が実施された（表 23）。その結果、雌において生殖器重量の低値、受胎能及び初期胚発生への影響が認められ、当該所見は親動物の体重低値に関連した二次的变化と判断されている。

表 23 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	静脈内	雌:交配 14 日前～妊娠 7 日 (1 回/日) 雄:交配 28 日前～交配終了後 (1 回/日)	溶媒 (0)、1、3、10	親動物 (雄) 10: 糞便量減少、体重・摂餌量低値 (雌) 10: 体重・摂餌量低値、卵巣・子宮 (子宮頸管・卵管含) 重量・黄体数低値  初期胚発生 10: 胚着床数・生存胚数低値	親動物 (一般毒性) : 3 親動物 (生殖能) : 10 (雄)、3 (雌)  初期胚発生 : 3	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 21 日	溶媒 (0)、2.5、5、10、20	親動物 ≥ 10: 体重・摂餌量低値 <sup>a)</sup>  胚・胎児発生 なし	親動物 : 20 胚・胎児発生 : 20	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 7～20 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 29 日	溶媒 (0)、2.5、5、10、20	親動物 死亡例 20 (1/22 例) <sup>b)</sup> 、体重・摂餌量低値  生存例 20: 体重・摂餌量低値、糞便量減少傾向  胚・胎児発生 なし	親動物 : 10 胚・胎児発生 : 20	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	溶媒 (0)、1、3、10	母動物 妊娠期間中体重・摂餌量低値 <sup>c)</sup>  F <sub>1</sub> 出生児 なし  F <sub>2</sub> 出生児 なし	母動物 (一般毒性) : 10  F <sub>1</sub> 出生児発育 : 10 F <sub>1</sub> 出生児生殖能 : 10 F <sub>2</sub> 出生児発生 : 10	4.2.3.5.3.1

a) 関連する異常所見又は変動幅が小さいことから有害性は低いと判断。

b) 溶媒群（1/22 例）で同様の死亡例あり。本薬投与の関連性は低いと判断。

c) F<sub>1</sub> 出生児への影響はないことから有害性は低いと判断。

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並びに母体の機能試験における母動物及び出生児に対する無毒性量投与時の本薬、主代謝物 GS-441524 及び GS-7042277 の血漿中曝露量及び安全域は表 24 のとおりであった。また、授乳 10 日目の出生児の血漿中に GS-441524 が検出された (C<sub>max</sub> : 4.51 ng/mL) が、その濃度は母動物の血漿中濃度と比較して低く、及び出生児の成長・発達への影響は認められなかったことから、安全性上の懸念は小さいと判断されている。

表 24 生殖発生毒性試験の無毒性量投与時における本薬及び主代謝物の曝露量並びに安全域

試験系	無毒性量 (mg/kg)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)			安全域 <sup>a)</sup>		
		本薬	GS-441524	GS-704277	本薬	GS-441524	GS-704277
ラット	初期胚発生：3	BLQ	493	167	—	0.2	0.4
ラット	胚・胎児発生：20	BLQ	8,740	3,420	—	3.9	7.4
ウサギ	胚・胎児発生：20	2,830	8,930	11,700	1.8	4.0	25
ラット	F <sub>1</sub> 出生児発育：10	BLQ	2,310	1,190	—	1.0	2.6

平均値、BLQ：検出限界未満、—：算出せず

a) ヒトに本薬を臨床用量にて投与（投与初日に 200 mg、投与 2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回点滴静脈内投与）した場合の本薬及び各代謝物の推定曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>、本薬：1,585 ng・h/mL、GS-441524：2,230 ng・h/mL、GS-704277：461 ng・h/mL）との比較

## 5.6 局所刺激性試験

ラット及びカニクザイルを用いた 2 週間反復投与毒性試験成績（5.2 参照）から静脈内投与経路における局所刺激性が評価され、一般状態観察ではラットにおいて投与部位（尾）に退色が認められたが、病理組織学的検査では異常所見は認められず、10 mg/kg 投与では局所刺激性の懸念は低いと判断されている。また、*in vitro* の試験としてヒト表皮モデルを用いた皮膚刺激性試験及び摘出ウシ角膜試験が実施され、本薬は非刺激性と判断されている（表 25）。

表 25 *in vitro* 局所刺激性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚刺激性試験	ヒト表皮モデル (Episkin)	本薬 10 mg を塗布し、15 分曝露後の細胞生存率を評価	なし 非刺激性物質と判断された	4.2.3.6.1
摘出ウシ角膜試験 (BCOP)	摘出ウシ角膜	本薬 20% (w/v) 溶液を滴下し、90 分後に透過性を、4 時間後に角膜混濁度を測定	なし 非刺激性物質と判断された	4.2.3.6.2

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 光毒性試験

光毒性試験は実施されていない。本薬の光吸収帯の最大波長は 209、246 及び 274 nm であり、光毒性の懸念は小さいと判断されている。

### 5.7.2 溶血性試験

ヒト、カニクザイル及びラットの血液及び血漿を用いた溶血性試験が実施された（表 26）。本薬と SBECD 水溶液との混合液に溶血性は認められなかった。

表 26 溶血性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
溶血性試験	ヒト、カニクザイル 及びラット (Wistar) の 全血及び血漿	溶媒 (SBECD 水溶液)、1、3、10 mg/mL (本薬と SBECD 水溶液との混合液) をヒト、カニクザイル、ラットの全血又は血漿と混合し、41 分後の溶血性を評価	溶血性は認められなかった	4.2.3.7.7.2

### 5.7.3 肝臓への影響評価

HuRELTox 及び Organovo exVive3D Liver を用いた本薬、GS-441524 及び GS-704277 のヒト由来初代培養系肝細胞に対する影響が評価された（表 27）。HuRELTox 試験系において、本薬の初代培養肝細胞に対する毒性は、ヒト由来の細胞において高いことが示された。

表 27 肝臓への影響評価の概略

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
HμRELTox <sup>a)</sup>	本薬、GS-441524 又は GS-704277 を 14 日間連続曝露した後、 <i>in vitro</i> での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	初代肝細胞におけるアルブミン分泌減少に対する本薬の IC <sub>50</sub> は以下のとおり。 ヒト由来肝細胞：<0.12 μmol/L ラット由来肝細胞：0.96 μmol/L サル由来肝細胞：2.1 μmol/L 本薬のアルブミン分泌能低下に対して、ヒト由来初代培養肝細胞が最も感受性が高かった。	参考 4.2.3.7.3.1
Organovo exVive3D Liver システム <sup>b)</sup>	本薬及び代謝物の臨床における薬物動態を再現する目的で、各薬物を以下のとおりの曝露を 14 日間繰り返す。 本薬： 0.3～7.5 μmol/L を 1 日 2 時間、その後、溶媒 <sup>c)</sup> に 22 時間曝露 GS-441524： 0.3～3.0 μmol/L を 24 時間曝露 GS-704277： 0.3～3.0 μmol/L を 1 日 2 時間、その後、溶媒 <sup>c)</sup> に 22 時間曝露	本薬、GS-704277 又は GS-441524 とも組織形態、培養液中のアルブミン量、LDH 及び ALT 活性に影響は認められなかった。	参考 4.2.3.7.3.2

a) ヒト、カニクイザル又はラットの初代培養肝細胞と非実質性の間質細胞の共培養系

b) ヒトの初代培養肝細胞、肝星細胞及び内皮細胞からなる 3 次元バイオプリンティング組織

c) DMSO 溶液

#### 5.7.4 腎毒性発生機序に関する試験

ラットへの反復静脈内投与で認められた腎尿細管傷害の発生機序に関する試験が実施された (CTD 4.2.1.2.10)。本薬、GS-441524 及び GS-704227 について、ヒト及びラットの腎臓における OAT に対する相互作用と細胞毒性との関連性が検討され、中間代謝物である GS-704227 は、ラット OAT3 の基質となり尿細管の細胞毒性を誘発する可能性が示された。一方、GS-704227 はヒト OAT1 及び OAT3 の基質にならないことが示され、ヒトでラットと同様な腎毒性が発生する可能性は低いと判断されている。

#### 5.7.5 代謝物の安全性評価

ヒトへの本薬 100 mg を反復静脈内投与時に本薬関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物として、GS-441524 及び GS-704277 が同定された。これら代謝物の全身毒性及び生殖発生毒性は、本薬のラット及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) 並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験 (5.5 参照) の中で特徴付けが実施された。なお、GS-441524 について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、非変異原性と判断されている (表 28)。

表 28 代謝物 GS-441524 の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化	GS-441524 濃度 (μg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA97a、TA98、TA100、TA1535	S9+/-	0 <sup>a)</sup> 、0.075、0.25、0.75、2.5、7.5、25、75、250	陰性	4.2.3.7.5.1
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>				

a) 溶媒：DMSO

#### 5.7.6 不純物の安全性評価

本薬に含まれる変異原性不純物として、複数の (Q) SAR (Derek 及び Leadscope 又は CASE Ultra) を用いた変異原性評価等により、5つの不純物 (塩化ベンジル、硫酸ジメチル、4-クロロ-1-ブタノール、2-エチルブチルクロリド) が変異原性陽性と判定され、TTCを基準に原薬中の管理値が設定された。[REDACTED]

[REDACTED] について、複数の (Q) SAR を用いて変異原性が評価され陽性と判定されたことから、細菌を用い

た復帰突然変異原性試験が実施され非変異原性と判断された（表 29）。その他の不純物について複数の（Q）SAR を用いた評価が実施され、変異原性を有する可能性は低いと判断されている。

表 29 XXXXXXXXXX の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 濃度 (µg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、500、1,600、 5,000	陰性	4.2.3.7.6.2
		大腸菌：WP2uvrA				

a) 溶媒：DMSO

本薬の原薬又は製剤に含まれる可能性のある不純物のうち、ICH Q3A (R2)<sup>24)</sup> 又は ICH Q3B (R2)<sup>25)</sup> ガイドラインに示された安全性確認が必要な不純物に該当する原薬中の8つの不純物（\*不純物1、\*不純物2、\*不純物3、\*不純物4、\*不純物5、\*不純物6、\*不純物7 及び \*不純物8）について、本薬と当該不純物の混合物を用いたカニクイザルによる 2 週間反復静脈内投与毒性試験が実施され、不純物に関連した影響は認められなかった（表 30）ことから、当該試験の無毒性量から管理値が設定された。

表 30 不純物毒性評価の概略

試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雄カニクイザル	静脈内	2 週間 (1 回/日)	本薬：0、10 Remdesivir-I <sup>a)</sup> 又は Remdesivir-D <sup>b)</sup> ：5、10	不純物に関連した所見なし	4.2.3.7.6.1

a) 本薬と不純物の混合物。\*不純物3 以外を含む。

b) 本薬と分解生成物の混合物。\*不純物1、GS-441524、\*不純物3、\*不純物7 を含む。

## 5.R 機構における評価の概略

### 5.R.1 腎臓への影響について

承認取得者は、ラット及びアカゲザルへの反復静脈内投与で認められた腎臓尿細管に対する毒性所見について十分な安全域が認められないことについて、以下の理由から、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと判断している。

- 中間代謝物である GS-704227 のラットにおける腎尿細管傷害について、腎尿細管におけるトランスポーターである OCT3 の関与が考えられたが、ヒトの尿細管において当該トランスポーターの発現は認められていない。
- ラットでは、雄と比較して雌では本薬及び代謝物に関して低曝露量から、腎尿細管の毒性所見が認められ雌雄差が示唆されているが、ヒトでは腎臓の有害事象の発現頻度に男女差は認められていない。
- カニクイザルとアカゲザルで、反復静脈内投与時の腎尿細管に対する毒性発現に感受性の違いが認められている。なお、現時点で薬剤感受性の違いに関する公表文献は示されておらず、その機序は不明である。

<sup>24)</sup> 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号別添）

<sup>25)</sup> 「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号別添）

機構は、非臨床安全性評価の結果から、本薬又はその代謝物のヒト臨床曝露量未満において、腎尿細管に対して潜在的な有害性を有し、ヒトへ本薬を投与した場合の腎臓への安全性について、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえた議論が必要と考える（7.R.2.2 参照）。

## 5.R.2 肝臓への影響について

承認取得者は、本薬を患者へ投与した場合に、非臨床安全性試験で認められていない血中 AST・ALT などの肝障害マーカー上昇等、肝臓への影響が認められたことについて（7.R.2.3 参照）、*in vitro* における動物又はヒト由来の初代肝細胞と非実質性の間質細胞を共培養した試験系（5.7.3 参照）では、ヒト由来の初代培養系肝細胞において本薬が効率的に細胞内へ取り込まれ代謝されることが示唆され、ヒト肝細胞はラットやサル肝細胞よりも本薬による毒性に対する感受性が高い可能性があることを説明している。

機構は、本薬の肝臓への影響はヒト特異的である可能性が高く、現時点までに実施された非臨床安全性試験成績から、ヒトへの安全性を担保することは困難と考える。ヒトへ本薬を投与した場合の肝臓への安全性については 7.R.2.3 で議論する。

## 5.R.3 生殖発生毒性について

### 5.R.3.1 初期胚発生への影響について

承認取得者は、ラット及びアカゲザルへの反復静脈内投与で認められた胚着床及び生存胚への影響に対する十分な安全域が得られていないことについて、胚着床及び生存の減少は、黄体数減少に起因し、母動物における体重・摂餌量減少に伴う栄養の負バランスによる二次的な変化<sup>26)</sup> と考えられ、ヒトへの外挿性は低いと説明している。

機構は、本薬の初期胚発生への影響に関する発生機序及びヒトへの外挿性について、現時点までの試験成績から、直接的又は親動物の毒性に伴う変化であるか等、一定の結論は得られていないと判断する。当該影響に対しては十分な安全域が確保されていないことから、添付文書において引き続き注意喚起が必要と考える。

### 5.R.3.2 妊婦又は授乳婦への投与について

承認取得者は、本薬はラット及びウサギにおける胚・胎児発生に影響せず、本薬をラットの授乳期に投与した場合に、本薬が乳汁に検出されるものの、ラット新生児の発育に影響しないことから、本薬の妊婦及び授乳婦への投与及び授乳の有益性は高いと説明している。

機構は、承認取得者の説明を了承した。

<sup>26)</sup> Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614、Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology (Third Edition) 2013; 2599-663.

#### 5.R.4 小児への安全性について

機構は、ラットを用いた反復投与毒性試験の成績から、本薬及び SBECD とも腎尿細管に毒性を示すこと、SBECD について 2 歳未満の幼児の腎臓に対する安全性は確立されていないことが報告されている [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package\_en.pdf (最終確認日：2021 年 5 月 19 日)] ことから、腎機能が発育段階にある小児への投与については、引き続き有益性の観点から投与の可否を検討する必要があると考える。

### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における評価の概略

#### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の臨床開発に際して、点滴静注用として 2 種類の製剤<sup>27)</sup> (注射用凍結乾燥製剤及び水性注射液剤) が用いられ、これらの製剤が市販用製剤とされた。

ヒト血漿中、尿中及び精液中の本薬並びに主要代謝物 (GS-441524 及び GS-704277) 濃度の測定には LC-MS/MS 法<sup>28)</sup> が用いられ、ヒト PBMC 中の GS-441524 及び GS-443902 の濃度測定には LC-MS/MS 法 [定量下限、GS-441524 : 4 nmol/L、GS-443902 : 5 ng/mL] が用いられた。

#### 6.2 臨床薬理試験

本申請に際して、健康被験者を対象とした試験、マスバランス試験の成績並びに PPK 解析結果が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.2、4.3 及び 4.5 参照)。

##### 6.2.1 健康被験者における検討

###### 6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2 : GS-US-399-1812 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 77 例) を対象に、本薬の液剤 3~225 mg を 2 時間かけて単回静脈内投与又は本薬の凍結乾燥製剤 75 又は 150 mg を 30 分又は 2 時間かけて単回静脈内投与したときの PK が検討され、血漿中における本薬、GS-441524 及び GS-704277、並びに PBMC における GS-441524 及び GS-443902 の PK パラメータは表 31 及び表 32 のとおりであった。なお、本薬、GS-441524 及び GS-704277 の投与量に対する投与 48 時間後までの尿中排泄率はそれぞれ 6.7~9.9%、33.9~40.6%及び 4.3~4.8%、CL<sub>r</sub> はそれぞれ 48.6~95.1 mL/min、115.8~188.4 mL/min、143.7~162.3 mL/min であった。また、精液中において GS-441524 及び GS-704277 は投与 5 日目までのすべての測定時点で検出されたが、本薬については投与 1 日目の 3 時間後時点のみで検出された。

<sup>27)</sup> 各製剤が使用された主な臨床試験は以下のとおり。

注射用凍結乾燥製剤 : 海外第 I 相試験 (GS-US-399-1812 試験、GS-US-399-5505 試験、GS-US-399-4231 試験)、国際共同第 III 相試験 [CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験)、GS-US-540-5773 試験、GS-US-540-5774 試験]

水性注射液剤 : 海外第 I 相試験 (GS-US-399-1812 試験、GS-US-399-1954 試験)

<sup>28)</sup> ヒト血漿中、尿中及び精液中の本薬、GS-441524 及び GS-704277 の濃度の定量下限は以下のとおり。

本薬 : 血漿 4 ng/mL、尿 10 ng/mL、精液 2 ng/mL

GS-441524 : 血漿 2 ng/mL、尿 10 ng/mL、精液 2 ng/mL

GS-704277 : 血漿 2 ng/mL、尿 10 ng/mL、精液 2 ng/mL



表 31 外国人健康被験者に本薬を単回静脈内投与したときの血漿中における本薬、GS-441524 及び GS-704277 の PK パラメータ

製剤	用量	例数	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	
液剤	3 mg <sup>a)</sup>	8	本薬	57.5 (31.1)	2.03 (2.01, 2.04)	—	—	
		8	GS-441524	3.2 (10.9)	5.00 (4.00, 5.00)	55.2 (27.6)	12.89 (7.35, 14.23)	
		8	GS-704277	3.4 (21.1)	2.25 (2.03, 2.25)	11.1 (28.9)	1.09 (0.72, 2.07)	
	10 mg <sup>a)</sup>	8	本薬	220.8 (31.2)	2.01 (2.00, 2.03)	230.0 (28.4)	0.66 (0.54, 0.79)	
		8	GS-441524	9.4 (28.4)	3.57 (3.00, 5.00)	264.0 (26.7)	22.01 (19.83, 25.30)	
		8	GS-704277	11.8 (22.6)	2.01 (2.00, 2.03)	29.5 (20.9)	0.87 (0.85, 1.01)	
	30 mg <sup>a)</sup>	8	本薬	693.9 (18.6)	2.02 (2.00, 2.03)	773.9 (22.9)	0.81 (0.61, 0.91)	
		8	GS-441524	34.3 (30.9)	4.00 (3.25, 4.00)	1013.8 (31.1)	27.33 (22.68, 29.62)	
		8	GS-704277	33.7 (31.4)	2.02 (2.00, 2.03)	86.3 (32.8)	1.09 (0.94, 1.18)	
	75 mg <sup>a)</sup>	8	本薬	1626.0 (38.6)	2.03 (2.03, 2.05)	1999.6 (27.1)	0.90 (0.82, 1.07)	
		8	GS-441524	85.8 (23.9)	4.50 (3.50, 5.00)	2471.8 (22.7)	26.88 (25.44, 28.90)	
		8	GS-704277	100.8 (57.9)	2.04 (2.03, 2.15)	270.0 (49.0)	1.48 (1.29, 2.07)	
	150 mg <sup>a)</sup>	8	本薬	2280.0 (30.1)	2.00 (1.98, 2.04)	2976.1 (19.0)	0.99 (0.92, 1.06)	
		8	GS-441524	152.0 (23.6)	4.00 (3.50, 4.00)	4642.5 (16.2)	27.38 (25.94, 28.77)	
		8	GS-704277	171.3 (22.3)	1.98 (1.98, 2.18)	459.8 (19.7)	1.81 (1.65, 1.91)	
	225 mg <sup>a)</sup>	8	本薬	4421.3 (16.0)	1.97 (1.95, 1.98)	5274.7 (11.6)	1.05 (0.96, 1.21)	
		8	GS-441524	256.6 (30.2)	3.50 (3.00, 4.00)	7348.6 (20.7)	30.59 (29.46, 31.13)	
		8	GS-704277	315.1 (19.5)	1.97 (1.96, 1.98)	807.4 (19.8)	1.77 (1.39, 1.90)	
	凍結乾燥製剤	75 mg <sup>a)</sup>	10	本薬	1722.0 (28.4)	2.00 (1.97, 2.05)	1839.9 (17.1)	0.84 (0.80, 0.96)
			10	GS-441524	77.5 (21.0)	3.25 (2.75, 4.00)	2200.1 (18.4)	22.94 (21.67, 26.96)
			10	GS-704277	113.5 (25.7)	2.02 (1.97, 2.25)	294.5 (27.9)	1.52 (1.43, 1.76)
		75 mg <sup>b)</sup>	9	本薬	2926.7 (29.2)	0.50 (0.50, 0.50)	1254.7 (19.6)	1.00 (0.85, 1.03)
			9	GS-441524	69.1 (32.8)	3.50 (2.50, 5.00)	2024.0 (30.9)	26.72 (24.99, 26.91)
			9	GS-704277	155.9 (43.0)	0.50 (0.50, 1.00)	281.0 (39.0)	1.30 (1.23, 1.44)
150 mg <sup>a)</sup>		10	本薬	2722.0 (35.0)	1.99 (1.97, 2.03)	3261.1 (22.2)	1.11 (0.97, 1.80)	
		10	GS-441524	148.1 (26.5)	4.00 (3.50, 4.00)	4330.6 (22.2)	26.27 (24.18, 28.71)	
		10	GS-704277	233.6 (28.8)	1.99 (1.97, 2.25)	618.7 (24.6)	1.75 (1.36, 1.85)	

平均値 (CV%)、t<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub> は中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位)、—: 算出せず

a) 2 時間かけて投与、b) 30 分かけて投与

表 32 外国人健康被験者に本薬を単回静脈内投与したときの PBMC における GS-441524 及び GS-443902 の PK パラメータ

製剤	用量	例数	測定対象	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
液剤	3 mg <sup>a)</sup>	8	GS-441524	11.6 (74.3)	48.38 (30.75, 101.37)
	10 mg <sup>a)</sup>	8		37.1 (31.7)	43.12 (33.43, 52.09)
	30 mg <sup>a)</sup>	8		91.0 (39.9)	43.58 (25.23, 54.29)
	75 mg <sup>a)</sup>	8		414.1 (37.3)	38.63 (29.91, 41.01)
	150 mg <sup>a)</sup>	8		463.7 (36.6)	39.47 (32.68, 43.11)
	225 mg <sup>a)</sup>	8		863.2 (32.5)	32.23 (28.99, 42.60)
凍結乾燥製剤	75 mg <sup>a)</sup>	10	GS-443902	176.2 (23.1)	42.68 (30.61, 47.41)
	75 mg <sup>b)</sup>	9		394.3 (49.9)	48.79 (26.61, 69.52)
	150 mg <sup>a)</sup>	10		294.7 (28.3)	35.95 (27.27, 41.50)

AUC<sub>inf</sub> は平均値 (CV%)、t<sub>1/2</sub> は中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位)

a) 2 時間かけて投与、b) 30 分かけて投与

### 6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.3 : GS-US-399-1954 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 16 例) を対象に、本薬の液剤 150 mg を 1 時間かけて 7 日間又は 14 日間反復静脈内投与したときの血漿中の本薬、GS-441524 及び GS-704277、並びに PBMC における GS-441524 の PK が検討され、結果は表 33 及び表 34 のとおりであった。

表 33 外国人健康被験者に本薬 150 mg を反復静脈内投与したときの血漿中における本薬、GS-441524 及び GS-704277 の PK パラメータ

用量	例数	測定日	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>b)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
150 mg	16	1 日目	本薬	3168.1 (24.9)	1.03 (1.01, 1.05)	2575.5 (20.1)	0.92 (0.80, 0.97)
	16	1 日目	GS-441524	138.6 (24.2)	3.50 (2.50, 4.00)	1949.2 (15.7)	21.98 (17.18, 26.90)
	16	1 日目	GS-704277	282.4 (20.7)	1.05 (1.03, 1.06)	556.7 (21.3)	1.58 (1.37, 1.78)
	15	7 日目	本薬	3128.0 (17.7)	1.05 (1.02, 1.07)	2612.2 (18.3)	1.03 (0.92, 1.07)
	15	7 日目	GS-441524	230.8 (17.9)	3.00 (2.00, 4.00)	3619.5 (15.3)	28.22 (22.68, 40.52)
	15	7 日目	GS-704277	386.9 (27.8)	1.17 (1.05, 1.17)	773.8 (28.3)	1.83 (1.55, 2.08)
	8	14 日目	本薬	3380.0 (23.5)	1.05 (1.05, 1.05)	2858.9 (20.2)	1.04 (0.91, 1.16)
	8	14 日目	GS-441524	230.5 (21.1)	2.75 (2.00, 3.50)	3620.7 (15.9)	24.76 (23.33, 26.37)
	8	14 日目	GS-704277	525.4 (23.0)	1.17 (1.05, 1.17)	1078.8 (26.3)	1.80 (1.60, 2.23)

平均値 (CV%)、t<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub> は中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位)

b) 1 日目: AUC<sub>0-24h</sub>, 7 日目及び 14 日目: AUC<sub>tau</sub>

表 34 外国人健康被験者に本薬 150 mg を反復静脈内投与したときの PBMC における GS-441524 の PK パラメータ

用量	例数	測定日	C <sub>max</sub> 又は C <sub>tau</sub> <sup>a)</sup> (µmol/L)	AUC <sup>b)</sup> (µmol·h/L)	t <sub>1/2</sub> (h)
150 mg	16	1 日目	5.9 (29.6)	98.8 (21.8) <sup>c)</sup>	28.49 (20.59, 36.70) <sup>c)</sup>
	14	7 日目	12.7 (29.2)	179.3 (97.0) <sup>d)</sup>	30.99 (27.02, 32.00) <sup>e)</sup>
	5	14 日目	17.3 (24.1) <sup>f)</sup>	395.2 (57.0)	32.18 (23.07, 40.14) <sup>f)</sup>

平均値 (CV%)、t<sub>1/2</sub> は中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位)

a) 1 日目: C<sub>max</sub>, 7 及び 14 日目: C<sub>tau</sub>

b) 1 日目: AUC<sub>0-24h</sub>, 7 及び 14 日目: AUC<sub>tau</sub>

c) 15 例、d) 10 例、e) 5 例、f) 4 例

### 6.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.4 : GS-US-399-5505 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康被験者 (PK 評価例数: 28 例) を対象に、本薬の凍結乾燥製剤 200 mg を 1 日目に 30 分間かけて静脈内投与後 2 日目から 4 日間 100 mg を反復静脈内投与、又は 200 mg を 1 日目に 30 分間かけて静脈内投与後 2 日目から 9 日間 100 mg を反復静脈内投与したときの血漿中の本薬、GS-441524 及び GS-704277、並びに PBMC における GS-443902 の PK が検討され、結果は表 35 及び表 36 のとおりであった。

表 35 外国人健康被験者に本薬を反復静脈内投与したときの血漿中における本薬、GS-441524 及び GS-704277 の PK パラメータ

用量	例数	測定日	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>ss</sub> (L/h)
200 mg	28	1 日目	本薬	4377.9 (23.5)	0.67 (0.25, 0.68)	2862.5 (18.6)	0.90 (0.80, 1.03)	—
	28		GS-441524	142.9 (21.5)	2.00 (1.50, 4.00)	2191.4 (19.1)	—	—
	28		GS-704277	370.4 (29.3)	0.75 (0.67, 0.75)	697.5 (25.9)	1.27 (1.14, 1.45)	—
100 mg	26	5 又は 10 日目	本薬	2228.8 (19.2)	0.68 (0.25, 0.75)	1585.3 (16.6)	0.96 (0.86, 1.08)	65.1 (19.8)
	26		GS-441524	145.0 (19.3)	1.51 (1.50, 2.00)	2229.2 (18.4)	27.36 (25.29, 30.32)	—
	26		GS-704277	245.5 (33.9)	0.75 (0.75, 0.78)	461.5 (31.4)	1.23 (1.15, 1.38)	—

平均値 (CV%)、t<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub> は中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位)、—: 算出せず

a) 1 日目: AUC<sub>0-24h</sub>, 5 及び 10 日目: AUC<sub>tau</sub>

表 36 外国人健康被験者に本薬を反復静脈内投与したときの PBMC における GS-443902 の PK パラメータ

用量	例数	測定日	C <sub>max</sub> (µmol/L)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>a)</sup> (µmol·h/L)	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>24h</sub> (µmol/L)
200 mg	28	1 日目	9.8 (46.6)	6.00 (1.00, 12.02)	157.4 (32.9)	—	—
100 mg	26	5 又は 10 日目	14.6 (40.6)	6.00 (1.00, 12.0)	240.0 (25.4)	43.39 (38.70, 48.90) <sup>b)</sup>	10.2 (49.5) <sup>c)</sup>

平均値 (CV%)、—: 算出せず

a) 1 日目: AUC<sub>0-24h</sub>, 7 及び 14 日目: AUC<sub>tau</sub>, b) 20 例、c) 25 例

### 6.2.1.4 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1.1 : GS-US-399-4231 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康男性被験者 (PK 評価例数: 8 例) を対象に、本薬の <sup>14</sup>C 標識体 150 mg (100 µCi) を 30 分かけて単回静脈内投与したときのマスバランスが検討された。

投与 72 時間後までの血漿中には、主に GS-441524（血漿中総放射能の 44.2%、以下、同様）が検出され、その他に、本薬及び M27（構造未決定の代謝物）が検出された（それぞれ 14.2%及び 10.6%）。投与 168 時間後までの尿中には主に GS-441524 及び本薬（それぞれ投与放射能の 48.6%及び 10.3%、以下、同様）が検出され、その他、GS-704277（2.9%）を含む 7 つの代謝物がわずかに検出された（6%）。また、投与 120 時間後までの糞中には主に M14（11.9%）が検出された。なお、投与 168 時間までの尿中排泄率及び投与 120 時間までの糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 73.0%及び 16.7%であった。

## 6.R 機構における評価の概略

### 6.R.1 用法・用量の設定根拠について

#### 6.R.1.1 成人患者における用法・用量の設定根拠について

承認取得者は、成人患者における本薬の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学的観点から以下のように説明している。

- SARS-CoV-2 感染アカゲザルに対して、本薬を投与初回に 10 mg/kg、投与 2 日目以降は 5 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与<sup>29)</sup> した場合、溶媒投与群と比較して、感染 7 日後までの臨床スコアの改善、肺組織内ウイルス量の減少等が認められた（3.1.4.1 参照）。
- サルに本薬 5 mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血漿中本薬曝露量（AUC 及び C<sub>max</sub>）及び PBMC 中 GS-443902 濃度（C<sub>24h</sub>）は、健康成人に本薬を投与初日に 200 mg、2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血漿中本薬曝露量（AUC 及び C<sub>max</sub>）及び PBMC 中 GS-443902 濃度（C<sub>24h</sub>）と同程度であった（4.1.2、6.2.1.3 参照）。
- また、SARS-CoV-2 の臨床分離株に対する EC<sub>50</sub>（0.099 µmol/L、3.1.1.2 参照）等と比較して、健康成人に本薬を投与初日に 200 mg、投与 2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回反復静脈内投与したときの PBMC 中 GS-443902 濃度（C<sub>tau</sub> : 10.2 µmol/L<sup>30)</sup>、6.2.1.3 参照）は約 1,000 倍程度高値であった。

以上から、成人患者に対する本薬の用法・用量について、投与初日に 200 mg を、投与 2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回点滴静注と設定し、国際共同第Ⅲ相試験 [CO-US-540-5776 試験（ACTT-1 試験）、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験] を実施した。

機構は、以下のように考える。

本薬の成人に対する用法・用量の設定根拠について、臨床薬理の観点から受入れ可能と考える。

なお、当該患者に対する本薬の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえて、引き続き議論する（7.R.4.1 参照）。

#### 6.R.1.2 小児患者における用法・用量の設定根拠について

承認取得者は、体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児患者及び体重 40 kg 以上の小児患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

<sup>29)</sup> ただし初回と 2 回目の投与間隔は 12 時間

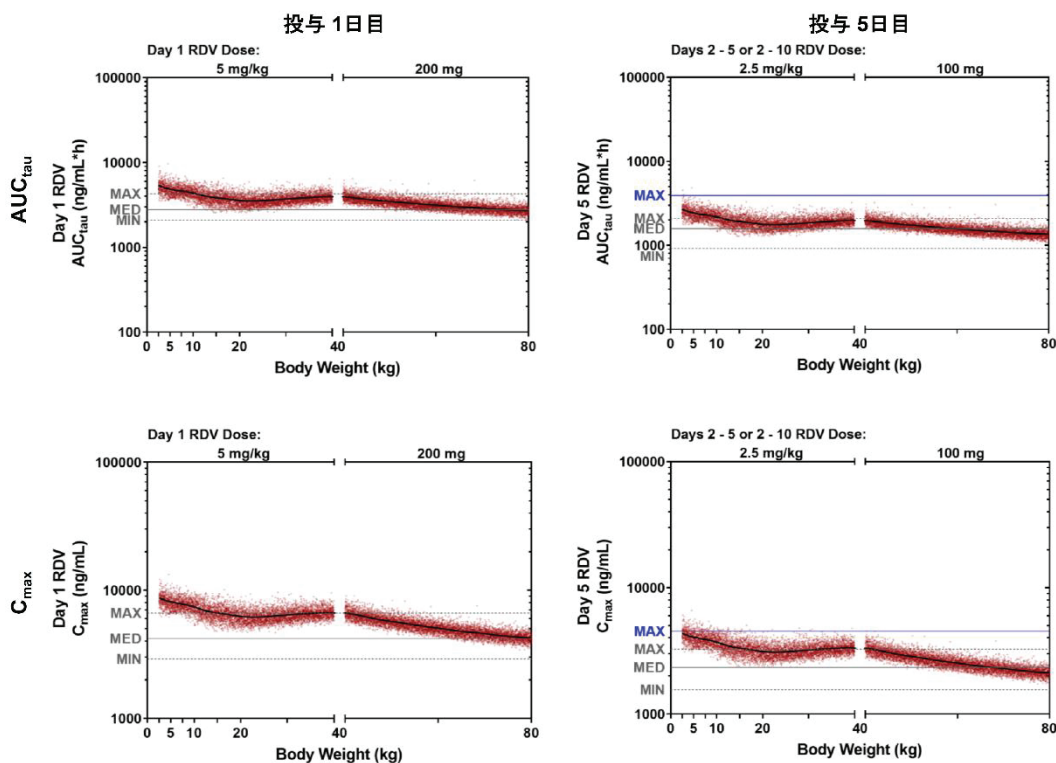
<sup>30)</sup> 反復投与 5 日目及び 10 日目における結果の平均値

小児患者における本薬の PBPK モデルを構築し<sup>31)</sup>、当該モデルを用いて推定した小児患者における本薬及び代謝物 (GS-441524 及び GS-704277) の血漿中曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{tau}$  等) の予測値が、成人に本薬を臨床推奨用法・用量で反復投与したときの実測値の範囲と同程度となるように、小児患者における本薬の用法・用量を検討した。

体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に対して本薬を投与 1 日目に 5 mg/kg、投与 2 日目以降に 2.5 mg/kg 投与したとき、及び体重 40 kg 以上の小児患者に対して本薬を投与 1 日目に 200 mg 投与した後、投与 2 日目以降に 100 mg 投与したときの投与 1 日目及び 5 日目における本薬、GS-441524 及び GS-704277 の血漿中曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$ ) を予測した結果は図 3 (a) ~ (c) のとおりであり、当該用法・用量により、成人への臨床推奨用法・用量投与時と同程度の本薬及び代謝物 (GS-441524 及び GS-704277) の血漿中曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$ ) が得られることが示唆された。

以上から、小児患者に対する本薬の臨床推奨用法・用量について、体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に対して、投与 1 日目は 5 mg/kg、投与 2 日目以降は 2.5 mg/kg、体重 40 kg 以上の小児患者に対して、投与 1 日目は 200 mg、投与 2 日目以降は 100 mg 投与と設定することは適切と考えられた。

### (a) 本薬濃度

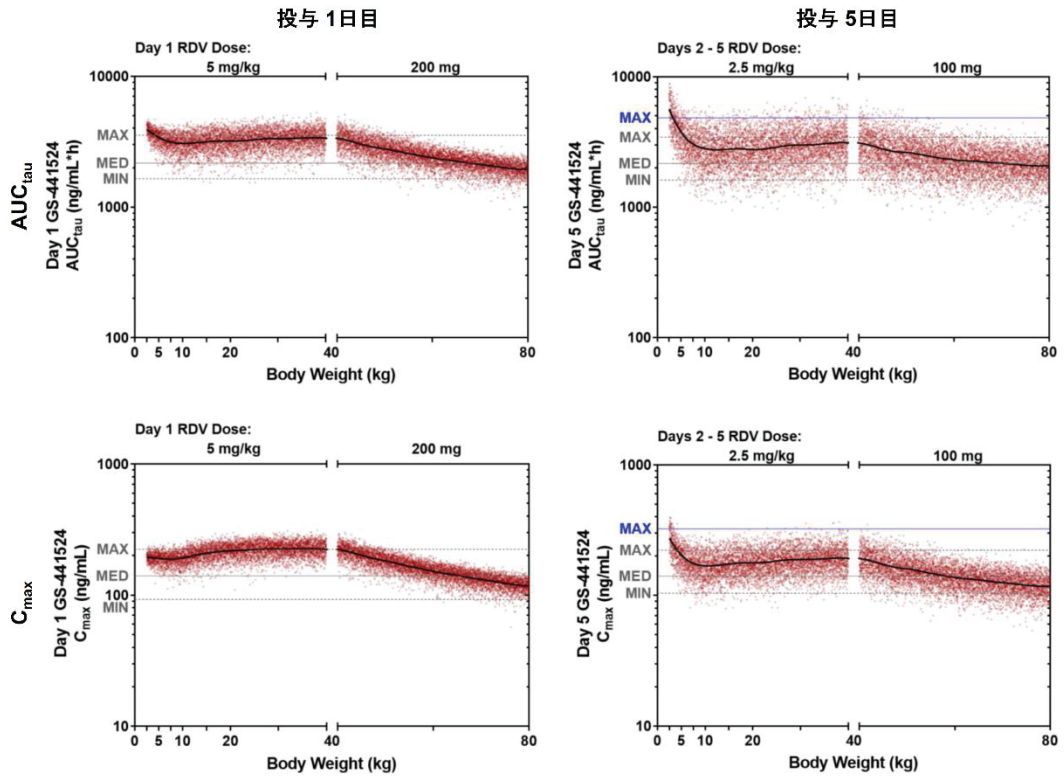


<sup>31)</sup> 外国人小児の PBPK モデルは以下の①及び②の手順で構築された。PBPK モデルを用いた解析には、SimCYP version 18 が使用された。

① 外国人成人の PBPK モデルの構築が行われた。分布モデルについて、本薬では Full PBPK モデル、GS-441524 及び GS-704277 では Minimal PBPK モデルが選択された。代謝について、本薬の代謝の寄与率は CES1、カテプシン A 及び CYP3A がそれぞれ 80%、10%及び 10% (4.3.5 参照) とされ、CES1 及びカテプシン A により代謝された本薬が GS-704277 へと変換されると仮定された。また、GS-704277 は非特異的なホスホアミダーゼにより代謝され、GS-441524 へと変換されると仮定された。本薬、GS-441524 及び GS-704277 の  $CL_{int}$  は海外第 I 相反復投与試験 (GS-US-399-5505 試験) の成績を用いてパラメータ推定された。排泄については、海外第 I 相単回投与試験 (GS-US-399-1812 試験) で得られた  $CL_r$  の実測値が使用された。外国人健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験 (GS-US-399-5505 試験) で得られた本薬、GS-441524 及び GS-704277 の実測の血漿中濃度推移と構築した PBPK モデルから予測された血漿中濃度推移は概ね一致した。

② 外国人成人のモデルが構築された後、生理学的特性 (臓器サイズ、代謝酵素の発現、血漿タンパク結合、血球移行性、臓器血流量等) における年齢に関連する変化及びそのばらつきを考慮 (SimCYP の Pediatric Population Model を使用) して、外国人小児の PBPK モデルが構築された。

(b) GS-441524濃度



(c) GS-704277濃度

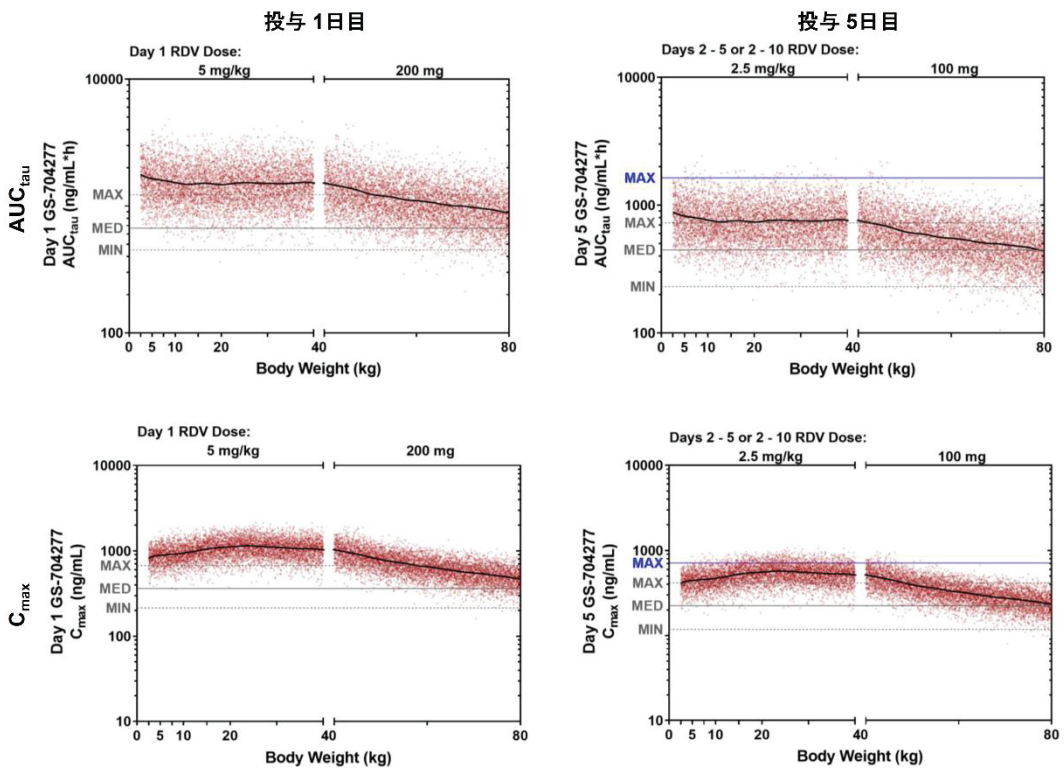


図3 小児患者に対して、投与1日目に本薬200 mg又は5 mg/kg、投与2～5日目に100 mg又は2.5 mg/kgを1日1回反復静脈内投与したときの血漿中薬物濃度〔(a) 本薬濃度、(b) GS-441524濃度及び(c) GS-704277濃度〕のPKパラメータ(AUC<sub>tau</sub>及びC<sub>max</sub>)  
 灰色線：GS-US-399-5505試験において外国人成人に投与初日に本薬200 mg、投与2日目以降に100 mgを1日1回、30分かけて反復静脈内投与したときの血漿中薬物濃度〔(a) 本薬濃度、(b) GS-441524濃度及び(c) GS-704277濃度〕のPKパラメータ(AUC<sub>tau</sub>及びC<sub>max</sub>)の最小値、中央値及び最大値  
 青線：GS-US-399-1954試験において外国人成人に本薬150 mgを1日1回60分かけて反復静脈内投与したときの血漿中薬物濃度〔(a) 本薬濃度、(b) GS-441524濃度及び(c) GS-704277濃度〕のPKパラメータ(AUC<sub>tau</sub>及びC<sub>max</sub>)の最大値  
 赤点：小児患者におけるPBPKモデルを用いて予測された血漿中薬物濃度〔(a) 本薬濃度、(b) GS-441524濃度及び(c) GS-704277濃度〕のPKパラメータ(AUC<sub>tau</sub>及びC<sub>max</sub>)  
 黒線：小児患者における血漿中薬物濃度〔(a) 本薬濃度、(b) GS-441524濃度及び(c) GS-704277濃度〕のPKパラメータ(AUC<sub>tau</sub>及びC<sub>max</sub>)の予測値のLOWESS平滑化線

なお、小児患者における本薬のPK、安全性及び有効性を確認することを目的として、生後0日目(ただし、体重1.5 kg以上)から18歳未満の小児のSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした第II/III相試験(GS-US-540-5823試験<sup>32)</sup>)を実施中である。

機構は、以下のように考える。

本薬の小児に対する用法・用量について、本薬のPBPKモデルから推定されたPKパラメータに基づき設定されているが、以下の点等を踏まえると、現時点でPBPKモデルに基づく小児患者(特に低体重の小児)における本薬のPKの予測値には不確実性がある。

- 当該PBPKモデルでは、本薬はGS-704277へと代謝され、GS-704277はGS-441524へと代謝されるという単一の消失経路が仮定されており、図1及び2(4.3.1参照)の代謝経路図で示されている複数の代謝経路については考慮されておらず、当該経路に関与する代謝酵素の成熟度が小児と成人でどの程度異なるかも不明であること。
- 本薬の代謝に関与するカテプシンAやGS-704277の代謝に関与するホスホアミダーゼの発現量や活性に係る経年的な変化に関する知見は得られていないことから、成人と小児での当該代謝酵素の発現量の差異については臓器サイズの変化のみ考慮されていること。
- 現時点で小児患者に対して本薬を投与したときのPKデータは得られておらず、当該PBPKモデルに基づく推定値の妥当性の評価が行われていないこと。

したがって、SARS-CoV-2による感染症の拡大状況を踏まえれば、当該用法・用量による小児患者への有益性投与は許容可能と考えるが、実施中の生後0日目(ただし、体重1.5 kg以上)から18歳未満の小児におけるSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした第II/III相試験(GS-US-540-5823試験)の成績が得られ次第、小児患者における本薬の用法・用量の設定の妥当性を適切に評価し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

なお、現時点で得られている小児患者における本薬使用例を踏まえた評価については、7.R.4.2で議論する。

<sup>32)</sup> GS-US-540-5823試験は非盲検の単群試験であり、以下のコホートが予定されている。

- コホート1(目標例数:12例):対象集団[12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上]、本剤の用法・用量[投与初日200 mg、2日目以降100 mg]
- コホート2～4(目標例数:各12例):対象集団[コホート2:生後28日以上18歳未満かつ体重20 kg以上40 kg未満、コホート3:生後28日以上18歳未満かつ体重12 kg以上20 kg未満、コホート4:生後28日以上18歳未満かつ体重3 kg以上12 kg未満]、本剤の用法・用量[いずれも投与初日5 mg/kg、2日目以降2.5 mg/kg]
- コホート5(目標例数:4例):対象集団[体重2.5 kg以上かつ生後14日以上28日未満かつ在胎週数37週超]、本剤の用法・用量[投与初日5 mg/kg、2日目以降2.5 mg/kg]
- コホート6及び7:対象集団[コホート6:体重2.5 kg以上かつ生後14日未満かつ在胎週数37週超、コホート7:体重1.5 kg以上かつ生後56日未満かつ在胎週数37週以下]、本剤の用法・用量[未定]
- コホート8:対象集団[12歳未満かつ体重40 kg以上]、本剤の用法・用量[投与初日200 mg、2日目以降100 mg]

## 6.R.2 SARS-CoV-2 による感染症患者及び肝・腎機能障害被験者における本薬の薬物動態について

機構は、以下のように考える。

承認取得者は、SARS-CoV-2 による感染症患者における薬物動態について、現在実施中の海外臨床試験（2020年9月開始）で評価予定である（表 37）。また、肝機能障害者及び腎機能障害者における薬物動態試験について、現在実施中である（表 38 及び表 39）。これらの試験結果が得られ次第、適切に評価を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

表 37 SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験の概要

実施地域	試験名（相）	試験の概要	目標例数
海外	GS-US-540-9012 試験（Ⅲ）	重症化のリスク因子を1つ以上有する12歳以上のSARS-CoV-2による感染症の非入院患者を対象に、本剤又はプラセボを投与初日に200mgを、投与2及び3日目に100mgを1日1回点滴静注する無作為化二重盲検プラセボ対照試験。	1,264例

表 38 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験の概要

実施地域	試験名（相）	試験の概要	目標例数
海外	GS-US-540-9014 試験（Ⅰ）	Child-Pugh分類による肝機能障害のスコア7~9（中等度）、スコア10~15（重度）の肝機能障害被験者と年齢及びBMIを一致させた肝機能正常被験者に本剤を投与したときのPK及び安全性等を評価する。	40例

表 39 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験の概要

実施地域	試験名（相）	試験の概要	目標例数
海外	GS-US-540-9015 試験（Ⅰ）	腎機能[eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )]が60~89、30~59、15~29、15未満（血液透析実施及び未実施）の腎機能障害被験者と年齢及びBMIを一致させた腎機能正常被験者（eGFRが90mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上）に本剤を投与したときのPK及び安全性等を評価する。また、血漿中SBECD濃度を探索的に評価する。	最大84例

なお、現時点では、添付文書において、第Ⅲ相試験で投与対象とされていなかったALTが基準範囲上限の5倍以上の肝機能患者及びeGFRが30mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の重度腎機能障害患者に対しては、本剤の投与を推奨しない旨を注意喚起している。

## 6.R.3 本薬の催不整脈リスク評価について

承認取得者は、現在、QT/QTc 評価試験を実施計画中であり、試験における本剤の用法・用量については、表 38 及び表 39 で示した肝機能障害者及び腎機能障害者における薬物動態試験における本薬及び代謝物 GS-441524 の曝露量を踏まえ、設定する予定であると説明している。

機構は、QT/QTc 評価試験の結果が得られ次第、適切に評価を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。なお、これまでに実施された臨床試験成績を踏まえた評価については、7.R.2.5 で議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における評価の概略

有効性及び安全性に関する資料として、表 40 に示す臨床試験成績等が提出された。

表 40 主な臨床試験の概要

試験名 (相)	対象	評価例数	用法・用量の概略	主な評価項目
CO-US-540-5776 試験 /ACTT-1 試験 (国際共同第Ⅲ相)	SARS-CoV-2 による感染症患者	1,062 例 (①541 例、 ②521 例)	①本薬群：投与初日に本薬 200 mg を、2 日目から最長 10 日目まで本薬 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与 ②プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回最長 10 日間静脈内投与	有効性 安全性
GS-US-540-5773 試験 (国際共同第Ⅲ相)	重症の SARS-CoV-2 による感染症患者	<パート A> 397 例 (①200 例、 ②197 例)	<パート A> ①5 日間投与群：投与初日に本薬 200 mg を、2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回、30 分以上かけて静脈内投与 ②10 日間投与群：投与初日に本薬 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回、30 分以上かけて静脈内投与	有効性 安全性
		<パート B> 4,441 例 (①844 例、 ②3,597 例)	<パート B> ①人工呼吸器併用群及び②人工呼吸器非併用群： 投与初日は本薬 200 mg を、2～10 日目は 100 mg を 1 日 1 回 30 分以上かけて静脈内投与	
GS-US-540-5774 試験 (国際共同第Ⅲ相)	中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者	<パート A> 584 例 (①191 例、 ②193 例、 ③200 例)	<パート A> ①5 日間投与群：投与初日に本薬 200 mg を、2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回、30 分以上かけて静脈内投与 ②10 日間投与群：投与初日に本薬 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回、30 分以上かけて静脈内投与 ③SOC 群：標準治療のみ実施	有効性 安全性
		<パート B> 503 例	<パート B> 投与初日に本薬 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回、30 分以上かけて静脈内投与	

7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : CO-US-540-5776、ACTT-1 試験<2020 年 2 月～5 月>)

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数 400 例 (各群 200 例)<sup>33)</sup>] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化<sup>34)</sup> 二重盲検並行群間比較試験が、米国、デンマーク、英国、ギリシャ、ドイツ、韓国、メキシコ、スペイン、日本、シンガポールの 10 カ国 60 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 41 のとおりである。

表 41 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2 による感染症が示唆される症状があり入院中</li> <li>以下のいずれかに該当しており、PCR 等により SARS-CoV-2 感染が確認されている <ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化前 72 時間未満に採取された検体において PCR 陽性</li> <li>無作為化前 72 時間以前に採取された検体において PCR 陽性で、追加の検査が困難であることが記録されている、かつ SARS-CoV-2 による感染症の継続が疑われる進行した病態が認められる</li> </ul> </li> <li>少なくとも以下のいずれか 1 つを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>肺炎画像所見 (胸部 X 線、CT スキャン等)</li> <li>SpO<sub>2</sub> が 94% 以下 (室内気)</li> <li>酸素吸入を要する</li> <li>人工呼吸器管理</li> </ul> </li> </ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超</li> <li>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)</li> <li>妊婦又は授乳婦</li> <li>72 時間以内に退院又は転院予定</li> </ol>

用法・用量は、投与初日に本薬 200 mg 又はプラセボを、2 日目から最長 10 日目まで本薬 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回静脈内投与することとされた。治験薬投与に加えて各国の SARS-CoV-2 による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。

<sup>33)</sup> 試験開始時の主要評価項目であった無作為化後 14 日目の 7 点順序尺度のスコアについて、プラセボ群に対する本薬群の期待オッズ比を 2 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力を 85% 確保するために必要な被検者数として 2 群 354 例と算出され、10% の脱落を考慮して 2 群 400 例と設定された。

<sup>34)</sup> 施設と重症度 (軽度・中等症、重症) を層別因子とした層別割付が実施された。



本試験では、当初、主要評価項目は無作為化後 14 日目の 7 点順序尺度のスコアとされたが、試験開始後に盲検下で、無作為化から回復 [8 点順序尺度 (表 42) ) のスコア 1~3 に該当] までの時間に変更され、併せて被験者数が再設定された。無作為化後 28 日目までにおける無作為化から回復までの時間について、プラセボ群に対する本薬群の期待ハザード比を 1.35 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力を 85% 確保するために必要な回復した (以下、イベント) 例数として 2 群併せて 400 イベントと算出され、400 イベントが確保されるまで被験者数を組み入れることと変更された。また、当初、50% のイベントが集まった時点で早期有効中止を目的とした中間解析を実施する計画とされていたが、被験者の組入れが早かったため、当該中間解析は実施されなかった。

表 42 8 点順序尺度

スコア	尺度
8	死亡
7	入院、侵襲的人工呼吸器又は ECMO による管理
6	入院、非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理
5	入院、酸素吸入を要する
4	入院、酸素吸入を要しない—治療の継続が必要 (COVID-19 関連又はそれ以外)
3	入院、酸素吸入を要しない—治療の継続が不要
2	退院、活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要
1	退院、活動に制限なし

2020 年 4 月 27 日に開催された独立効果安全性評価委員会において、2020 年 4 月 22 日時点における主要評価項目のイベント数が 482 イベントと、400 イベントを超えていたことから preliminary 解析の実施が勧告され、2020 年 4 月 28 日でデータカットオフした preliminary 解析が実施された<sup>35)</sup>。

Preliminary 解析では、無作為化された 1,062 例 (本薬群 541 例、プラセボ群 521 例) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である無作為化後 28 日目までにおける無作為化から回復 [8 点順序尺度 (表 42) のスコア 1~3 に該当] までの時間<sup>36)</sup> (中央値 [95%信頼区間]) は、本薬群で 10.0 [9.0, 11.0] 日、プラセボ群で 14.0 [12.0, 17.0] 日であり、本薬群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた (p 値 < 0.001、層別 log-rank 検定)。

表 43 preliminary 解析時の無作為化後 28 日目までにおける無作為化から回復までの時間  
(有効性解析対象集団: ITT 集団)

		本薬群	プラセボ群
全体	例数	541	521
	回復した例数	351	292
	中央値 [95%信頼区間] (日)	10.0 [9.0, 11.0]	14.0 [12.0, 17.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.31 [1.12, 1.53]	
	p 値 <sup>b)</sup>	<0.001	

a) 投与群、無作為時の重症度を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

b) 無作為時の重症度を層別因子とした層別 log-rank 検定

<sup>35)</sup> 当該 preliminary 解析結果は公表された (N Engl J Med 2020; 383: 1813-26)。

<sup>36)</sup> 無作為化後 28 日目までに回復せずに死亡した被験者は無作為化後 28 日目で打ち切りと取り扱われた。

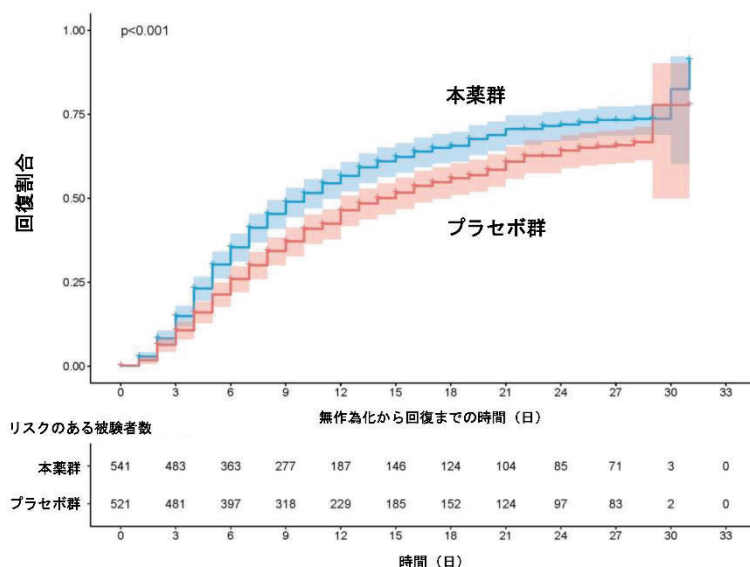


図4 preliminary解析における全体集団における無作為化から回復までの時間のイベント発現割合  
(有効性解析対象集団：ITT 集団)

Preliminary解析後も試験は継続され、すべての被験者の28日間のフォローアップが終了した時点の成績をもって最終解析が実施された。

最終解析では、無作為化された1,062例（本薬群541例、プラセボ群521例）がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化され、治験薬が1回以上投与された1,048例（本薬群532例、プラセボ群516例）が安全性解析対象集団とされた。死亡又は回復〔8点順序尺度（表42）のスコア1～3に該当〕以外の理由により本試験を中止した被験者は37例（本薬群24例、プラセボ群13例）であり、その内訳は、治験薬が投与されなかった14例（本薬群10例、プラセボ群4例）、有害事象による中止が4例（本薬群4例）、被験者の申し出による中止が11例（本薬群6例、プラセボ群5例）、治験責任医師の判断による中止が1例（プラセボ群1例）、鎮痛ケアへの移行による中止が5例（本薬群3例、プラセボ群2例）、転院による中止が2例（本薬群1例、プラセボ群1例）であった。

Preliminary解析後は、治験担当医師が希望した場合には、治験実施中の被験者の割付けを知ることができ、また、当該被験者がプラセボ群であった場合には本薬への切替えが可能であった。プラセボ群のうち本薬へ切り替えた被験者は26例であり、当該被験者の結果は最初に割付けられた投与群であるプラセボ群の結果として取り扱われた。

有効性について、主要評価項目である無作為化後28日目までにおける無作為化から回復〔8点順序尺度（表42）のスコア1～3に該当〕までの時間<sup>37)</sup>（中央値〔95%信頼区間〕）は、本薬群で10.0〔9.0, 11.0〕日、プラセボ群で15.0〔13.0, 18.0〕日であり、本薬群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた（ $p$ 値<0.001、層別log-rank検定）。

なお、国内治験実施施設において登録された被験者<sup>38)</sup>（本薬群8例、プラセボ群7例）について、無作為化後28日目までにおける無作為化から回復までの時間（中央値〔95%信頼区間〕）は、本薬群7.5日〔3.0, 23.0〕日、プラセボ群9.0〔0.0, NC<sup>39)</sup>〕日であった。

<sup>37)</sup> 無作為化後28日目までに回復せずに死亡した被験者は無作為化後28日目で打ち切りと取り扱われた。

<sup>38)</sup> 全被験者がアジア人と分類されたが、日本人であるかの情報は収集されていない。

<sup>39)</sup> not calculable

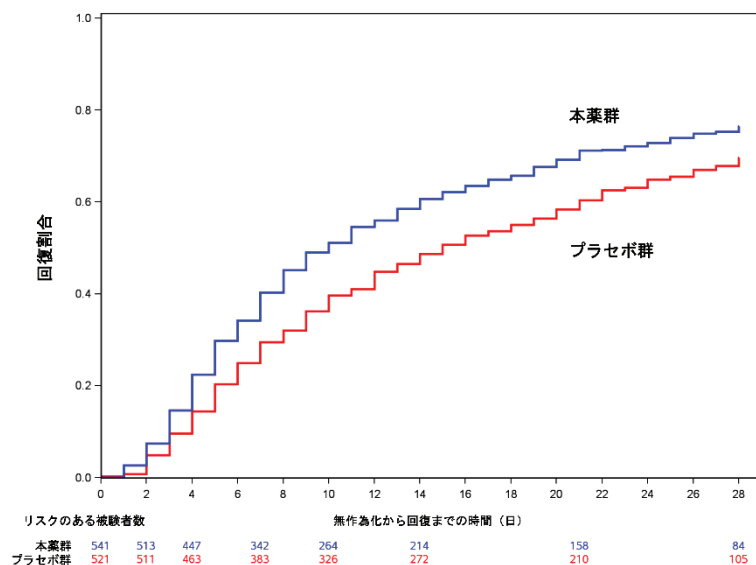


図5 全体集団における無作為化から回復までの時間の Kaplan-Meier 推定法に基づく累積イベント発現割合 (有効性解析対象集団: ITT 集団)

その他の有効性に関する結果は、表 44～表 47 及び図 6 のとおりであった。

表 44 無作為化後 28 日目までにおける無作為化から回復までの時間 (有効性解析対象集団: ITT 集団)

		本薬群	プラセボ群
全体	例数	541	521
	回復した例数	399	352
	中央値 [95%信頼区間] (日)	10.0 [9.0, 11.0]	15.0 [13.0, 18.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.29 [1.12, 1.49]	
重症 <sup>b)</sup>	例数	459	444
	回復した例数	324	281
	中央値 [95%信頼区間] (日)	12.0 [10.0, 14.0]	19.0 [16.0, 21.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.34 [1.14, 1.58]	
軽症・中等症 <sup>c)</sup>	例数	82	77
	回復した例数	75	71
	中央値 [95%信頼区間] (日)	5.0 [4.0, 6.0]	7.0 [5.0, 9.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.10 [0.80, 1.53]	
ベースラインのスコア 7	例数	131	154
	回復した例数	63	77
	中央値 [95%信頼区間] (日)	29.0 [24.0, -]	28.0 [24.0, -]
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.98 [0.70, 1.36]	
ベースラインのスコア 6	例数	95	98
	回復した例数	57	61
	中央値 [95%信頼区間] (日)	15.0 [10.0, 27.0]	19.5 [14.0, 26.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.09 [0.76, 1.57]	
ベースラインのスコア 5	例数	232	203
	回復した例数	206	156
	中央値 [95%信頼区間] (日)	7.0 [6.0, 8.0]	9.0 [7.0, 10.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.45 [1.18, 1.79]	
ベースラインのスコア 4	例数	75	63
	回復した例数	73	58
	中央値 [95%信頼区間] (日)	5.0 [4.0, 6.0]	6.0 [4.0, 7.0]
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.29 [0.91, 1.83]	

- : 算出せず

a) 投与群、無作為時の重症度を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

b) 侵襲的人工呼吸器、酸素吸入あり、SpO<sub>2</sub>94%以下 (室内気)、又は頻呼吸 (呼吸数 24 回/分以上)

c) 酸素吸入なしで SpO<sub>2</sub>94%超かつ呼吸数 24 回/分未満

表 45 無作為化後 14 日目における臨床状態 (有効性解析対象集団: ITT 集団)

スコア	本薬群 (541 例)	プラセボ群 (521 例)
8	34 (6)	58 (11)
7	83 (15)	115 (22)
6	23 (4)	22 (4)
5	53 (10)	57 (11)
4	37 (7)	33 (6)
3	14 (3)	8 (2)
2	102 (19)	89 (17)
1	157 (29)	115 (22)
比例オッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.6 [1.3, 1.9]	

例数 (%)

その他の被験者はスコアなし (本薬群: 退院のため 13 例、治験中止のため 25 例、プラセボ群: 退院のため 10 例、治験中止のため 14 例) であった。

a) 投与群と重症度を共変量とした比例オッズモデル

表 46 無作為化後 28 日目における死亡の発現状況 (有効性解析対象集団: ITT 集団)

	本薬群	プラセボ群
例数	541	521
死亡例数	59	77
ハザード比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	0.73 [0.52, 1.02]	

a) 投与群、無作為化時の重症度を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

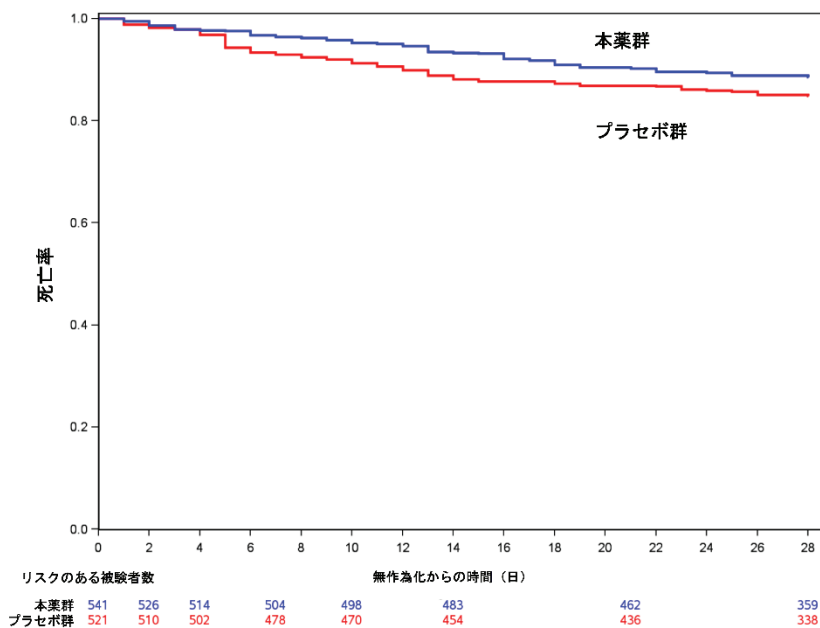


図 6 無作為化から死亡までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団: ITT 集団)

表 47 ベースラインのスコア別の無作為化後 28 日目における死亡の発現状況 (有効性解析対象集団: ITT 集団)

全体		ベースラインにおけるスコア							
		4		5		6		7	
本薬群 (541 例)	プラセボ群 (521 例)	本薬群 (75 例)	プラセボ群 (63 例)	本薬群 (232 例)	プラセボ群 (203 例)	本薬群 (95 例)	プラセボ群 (98 例)	本薬群 (131 例)	プラセボ群 (154 例)
59 (11.6)	77 (15.4)	3 (4.2)	3 (5.1)	9 (4.1)	25 (12.8)	19 (21.8)	20 (20.6)	28 (22.0)	29 (19.6)
0.73 [0.52, 1.02]		0.82 [0.17, 4.07]		0.30 [0.14, 0.64]		1.02 [0.54, 1.91]		1.13 [0.67, 1.89]	

上段: 例数 (%), 下段: ハザード比 [95%信頼区間]

安全性について、有害事象<sup>40)</sup>は本薬群 57% (305/532 例)、プラセボ群 63% (323/516 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 48 のとおりであった。また、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用の発現状況は表 49 のとおりであった。

表 48 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本薬群 (532 例)	プラセボ群 (516 例)
全体	305 (57)	323 (63)
糸球体濾過率減少	60 (11)	76 (15)
ヘモグロビン減少	49 (9)	62 (12)
リンパ球数減少	45 (8)	54 (10)
貧血	42 (8)	53 (10)
血中ブドウ糖増加	39 (7)	27 (5)
発熱	38 (7)	34 (7)
呼吸不全	37 (7)	60 (12)
高血糖	34 (6)	34 (7)
血中クレアチニン増加	32 (6)	36 (7)
急性腎障害	28 (5)	33 (6)
AST 増加	18 (3)	33 (6)
呼吸窮迫	18 (3)	27 (5)
リンパ球減少症	13 (2)	30 (6)

例数 (%)、MedDRA ver.23.0

表 49 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	本薬群 (532 例)	プラセボ群 (516 例)
全体	41 (8)	47 (9)
プロトロンビン時間延長	9 (2)	3 (1)
AST 増加	7 (1)	12 (2)
トランスアミナーゼ上昇	5 (1)	4 (1)
ALT 増加	4 (1)	11 (2)
糸球体濾過率減少	4 (1)	6 (1)
急性腎障害	4 (1)	3 (1)
血中クレアチニン増加	3 (1)	3 (1)
貧血	2 (<1)	1 (<1)
肝機能検査値上昇	2 (<1)	1 (<1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	5 (1)
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	2 (<1)
発疹	0	2 (<1)

例数 (%)、MedDRA ver.23.0

死亡に至った有害事象は、本薬群 60 例及びプラセボ群 77 例 (うち、4 例は開錠され本薬が投与された) に認められ、その内訳は表 50 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 50 死亡に至った有害事象の内訳

本薬群	60 例 [呼吸不全 20 例、心停止 7 例、急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック及び多臓器機能不全症候群各 4 例、急性呼吸不全、呼吸窮迫、COVID-19、低血圧、腸管虚血及び誤嚥性肺炎各 2 例、心肺停止、COVID-19 肺炎、低酸素症、ショック、不整脈、慢性呼吸不全、肺出血、無脈性電気活動及び小腸穿孔各 1 例 (重複含む)]
プラセボ群	77 例 [呼吸不全 28 例、急性呼吸不全 6 例、急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショック各 5 例、心停止、呼吸窮迫及び肺塞栓症 4 例、多臓器機能不全症候群、COVID-19、心肺停止及び心筋梗塞各 3 例、COVID-19 肺炎及び心原性ショック各 2 例、低酸素症、ショック、死亡、酸素飽和度低下及び呼吸障害各 1 例 (重複含む)]

MedDRA ver.23.0

重篤な有害事象は、本薬群 131 例及びプラセボ群 163 例に認められ、その内訳は表 51 のとおりであった。本薬群 2 例 (注入に伴う反応及び痙攣発作)、プラセボ群 3 例 (急性腎障害、薬物過敏症及び肝

<sup>40)</sup> グレード 3 及び 4 の事象並びにグレード 2 以上の治験薬との因果関係を否定できない過敏症反応の有害事象のみが収集された。

炎)は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は、プラセボ群の急性腎障害及び肝炎各1例は未回復、その他はいずれも回復であった。

表 51 重篤な有害事象の内訳

本薬群	131例 [呼吸不全35例、心停止10例、敗血症性ショック及び急性呼吸不全各8例、急性腎障害及び急性呼吸窮迫症候群各7例、呼吸窮迫及び気管内挿管各6例、気胸、肺塞栓症、ショック、多臓器機能不全症候群、糸球体濾過率減少及び心房細動各5例、低血圧、低酸素症及び誤嚥性肺炎各4例、脳血管発作、呼吸困難及び腸管虚血3例、COVID-19、痙攣発作、心室性頻脈及び腎不全各2例、心肺停止、機械的換気、腎機能障害、菌血症、COVID-19肺炎、ヘモグロビン減少、発熱、敗血症、アシドーシス、急性心筋梗塞、心不全、深部静脈血栓症、酸素飽和度低下、急性冠動脈症候群、不整脈、血中クレアチニン増加、カテーテル菌血症、小脳梗塞、脳出血、胸痛、慢性呼吸不全、凝固異常、脱水、下痢、十二指腸穿孔、静脈塞栓症、脳症、発熱性好中球減少症、壊疽、胃腸出血、咯血、股関節部骨折、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、感染性胸水、注入に伴う反応、リンパ球数減少、精神状態変化、四肢痛、動悸、末梢動脈閉塞、肺出血、無脈性電気活動、出血性ショック、小腸穿孔、ブドウ球菌性菌血症、くも膜下出血、皮下気腫、尿路感染及び心房細動各1例(重複含む)]
プラセボ群	163例 [呼吸不全58例、敗血症性ショック15例、急性呼吸不全14例、急性腎障害12例、呼吸窮迫11例、気管内挿管9例、心停止及び低血圧各7例、急性呼吸窮迫症候群、気胸、COVID-19及び腎不全各5例、肺塞栓症、ショック及び低酸素症、心筋梗塞各4例、多臓器機能不全症候群、心肺停止、機械的換気、腎機能障害及び上室性頻脈各3例、糸球体濾過率減少及び誤嚥性肺炎、発熱、菌血症、COVID-19肺炎、ヘモグロビン減少、発熱、敗血症、心原性ショック、肺炎及び呼吸障害各2例、脳血管発作、心房細動、呼吸困難、痙攣発作、アシドーシス、急性心筋梗塞、心不全、深部静脈血栓症、酸素飽和度低下、貧血、細菌性敗血症、心タンポナーデ、死亡、食欲減退、意識レベルの低下、薬物過敏症、細菌性心内膜炎、吐血、卒中の出血性変化、不全片麻痺、肝炎、ICU関連筋力低下、虚血性肝炎、虚血性脳卒中、筋肉痛、ミオパチー、出血性消化性潰瘍、処置による気胸、精神病性障害及び小腸閉塞各1例(重複含む)]

MedDRA ver.23.0

中止に至った有害事象は、本薬群57例及びプラセボ群77例に認められ、その内訳は表52のとおりであった。本薬群11例 [トランスアミナーゼ上昇及び急性腎障害各3例、糸球体濾過率減少2例、AST増加、ALT増加、注入に伴う反応及び痙攣発作各1例(重複含む)]及びプラセボ群15例(トランスアミナーゼ上昇及びAST増加各3例、急性腎障害、糸球体濾過率減少及び血中クレアチニン増加各2例、ALT増加、薬物過敏症及び発疹各1例)は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は、本薬群の3例(糸球体濾過率減少2例、トランスアミナーゼ上昇1例)及びプラセボ群の5例(急性腎障害2例、発疹、糸球体濾過率減少及び血中クレアチニン増加各1例)は未回復、本薬群の3例 [急性腎障害、トランスアミナーゼ上昇及びAST増加、ALT増加各1例(重複含む)]及びプラセボ群の1例(トランスアミナーゼ上昇)は軽快、その他は回復であった。

表 52 中止に至った有害事象の内訳

本薬群	57例 [急性腎障害14例、糸球体濾過率減少10例、呼吸不全8例、トランスアミナーゼ上昇5例、AST増加、血中クレアチニン増加及び急性呼吸窮迫症候群各3例、ALT増加及び腎クレアチニン・クリアランス減少各2例、急性呼吸不全、COVID-19、腎不全、COVID-19肺炎、心停止、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック、貧血、心電図QT延長、肝不全、低血圧、注入に伴う反応及び痙攣発作各1例(重複含む)]
プラセボ群	77例 [急性腎障害17例、糸球体濾過率減少13例、呼吸不全7例、AST増加及び血中クレアチニン増加各6例、トランスアミナーゼ上昇4例、心筋梗塞及び腎機能障害各3例、ALT増加、急性呼吸不全、COVID-19、腎不全、心原性ショック、低酸素症、肺塞栓症及びショック各2例、急性呼吸窮迫症候群、COVID-19肺炎、心停止、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック、不整脈、心肺停止、持続的血液透析濾過、薬物過敏症、酸素飽和度低下、精神病性障害、発疹及び呼吸窮迫各1例(重複含む)]

MedDRA ver.23.0

国内治験実施施設において登録された被験者(本薬群8例、プラセボ群7例)における安全性について、有害事象は本薬群3例 [リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、誤嚥性肺炎、カテーテル菌血症、慢性呼吸不全、呼吸困難、低アルブミン血症、気胸各1例(重複含む)]及びプラセボ群2例 [リンパ球数減少2例、ヘモグロビン減少、誤嚥性肺炎、急性呼吸不全、ALT増加及び血中ブドウ糖増加各1例(重複含む)]に認められ、そのうち、プラセボ群の1例(ALT増加)は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象は、本薬群1例(慢性呼吸不全)に認められ、治験薬との因果関

係は否定された。重篤な有害事象は、本薬群 2 例 [気胸、誤嚥性肺炎、カテーテル菌血症、慢性呼吸不全、呼吸困難各 1 例 (重複含む)] 及びプラセボ群 2 例 [急性呼吸不全 2 例、誤嚥性肺炎 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

## 7.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : GS-US-540-5773 試験<2020 年 3 月~6 月>)

12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 18 歳以上の重症の SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数パート A : 400 例 (各群 200 例)、パート B : 5,600 例] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較パート (パート A) 及び非無作為化パート (パート B) からなる臨床試験<sup>41)</sup> が実施された。パート A は、米国、ドイツ、香港、イタリア、韓国、シンガポール、スペイン、台湾の 8 カ国又は地域 55 施設、パート B は、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、韓国、オランダ、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、英国、米国の 14 カ国又は地域 173 施設でそれぞれ実施された。主な選択・除外基準は表 53 のとおりであった。

表 53 主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>入院中</li> <li>スクリーニング時に、SpO<sub>2</sub> が 94% 以下 (室内気) 又は酸素吸入を要する</li> <li>画像上、肺浸潤影が認められる</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19 に対する治療の臨床試験に参加中</li> <li>治験薬投与前 24 時間以降に SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を有する又は有する可能性のある薬物を投与</li> <li>多臓器不全</li> <li>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)</li> <li>ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超</li> <li>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)</li> <li>妊娠検査陽性</li> <li>授乳婦</li> </ul>

パート A の用法・用量は、5 日間投与群では、投与初日に本薬 200 mg を、2~5 日目に 100 mg を 1 日 1 回、30 分以上かけて静脈内投与、10 日間投与群では、投与初日に本薬 200 mg を、2~10 日目に 100 mg を 1 日 1 回、30 分以上かけて静脈内投与することとされた。パート B の用法・用量は、投与初日に本薬 200 mg を、2~10 日目に 100 mg を 1 日 1 回、30 分以上かけて静脈内投与することとされた。なお、パート A 及び B ともに、治験薬投与に加えて標準療法の実施が可能とされ、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。

パート A について、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 397 例 (5 日間投与群 200 例、10 日間投与群 197 例、以下同様) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。本試験を中止した被験者は 65 例 (32 例、33 例) であり、その内訳は、有害事象が 3 例 (2 例、1 例)、死亡が 49 例 (21 例、28 例)、同意撤回が 1 例 (1 例、0 例)、追跡不能が 12 例 (8 例、4 例) であった。パート B について、治験薬が 1 回以上投与された 4,441 例 (人工呼吸器使用例 844 例、人工呼吸器非使用例 3,597 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

<sup>41)</sup> パート A への被験者組入れ終了後にパート B に被験者が組み入れられた。

有効性の主要評価項目は、パート A の 7 点順序尺度（表 54）で評価した、無作為化後 13 日目の臨床状態とされた。その結果、臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく 5 日間投与群に対する 10 日間投与群の比例オッズ比 [95%信頼区間] は 0.75 [0.507, 1.115] であった（表 55）。

表 54 7 点順序尺度

スコア	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、酸素吸入及び継続的な治療を要しない（ただし、プロトコルに従った本薬の投与は除く）
7	退院

表 55 無作為化後 13 日目における臨床状態（7 点順序尺度）（有効性解析対象集団：パート A、FAS、LOCF）

スコア	5 日間投与群 (200 例)	10 日間投与群 (197 例)
1	16 (8.0)	21 (10.7)
2	17 (8.5)	33 (16.8)
3	8 (4.0)	10 (5.1)
4	19 (9.5)	15 (7.6)
5	12 (6.0)	12 (6.1)
6	8 (4.0)	3 (1.5)
7	120 (60.0)	103 (52.3)
比例オッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.75 [0.507, 1.115]	

例数 (%)

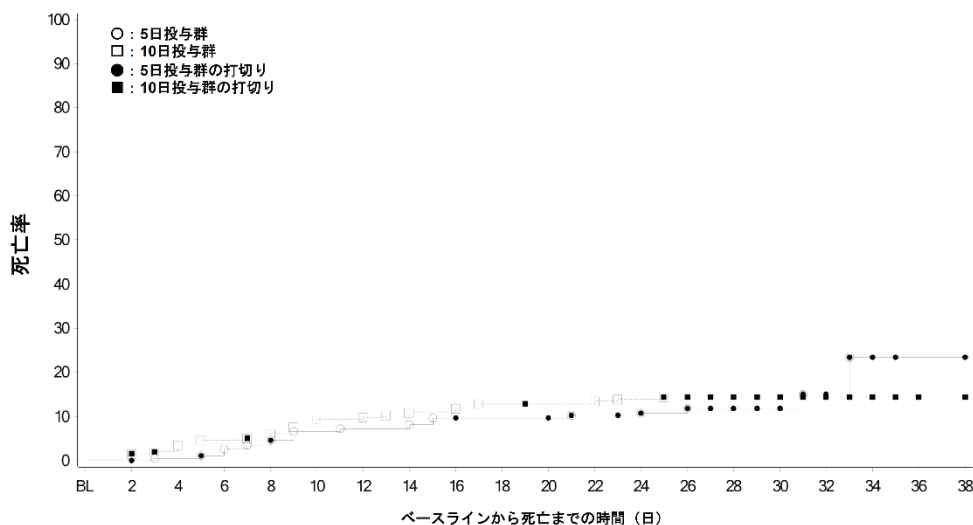
a) 投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

その他の有効性に関する結果（パート A）は、表 56～表 58 及び図 7 のとおりであった。

表 56 各時点までにおける死亡（スコア 1）の発現状況（有効性解析対象集団：パート A、FAS）

	5 日間投与群 (200 例)	10 日間投与群 (197 例)
無作為化後 4 日目	2 (1.0)	9 (4.6)
無作為化後 13 日目	16 (8.0)	21 (10.7)
無作為化後 27 日目	23 (11.5)	28 (14.2)

例数 (%)



○ : 5日投与群	200	199	198	191	186	182	181	179	175	175	174	172	167	158	74	28	10	2	1
□ : 10日投与群	197	193	188	186	181	175	174	172	170	168	167	166	165	156	74	23	10	3	1

図 7 ベースラインから死亡までの時間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団：パート A、FAS）



表 57 ベースライン時の酸素吸入状況別の無作為化後 13 日目における臨床状態 (7 点順序尺度)  
(有効性解析対象集団: パート A、FAS)

		ベースライン時の酸素吸入状況							
		侵襲的人工呼吸器		高流量酸素		低流量酸素		室内気	
		5 日間 投与群 (4 例)	10 日間 投与群 (9 例)	5 日間 投与群 (49 例)	10 日間 投与群 (59 例)	5 日間 投与群 (113 例)	10 日間 投与群 (108 例)	5 日間 投与群 (34 例)	10 日間 投与群 (21 例)
無作為化後 13 日目の スコア	1	1 (25.0)	4 (44.4)	8 (16.3)	13 (22.0)	5 (4.4)	2 (1.9)	2 (5.9)	2 (9.5)
	2	2 (50.0)	4 (44.4)	6 (12.2)	19 (32.2)	9 (8.0)	9 (8.3)	0	1 (4.8)
	3	0	0	7 (14.3)	6 (10.2)	1 (0.9)	3 (2.8)	0	1 (4.8)
	4	1 (25.0)	0	7 (14.3)	5 (8.5)	9 (8.0)	10 (9.3)	2 (5.9)	0
	5	0	0	1 (2.0)	2 (3.4)	11 (9.7)	7 (6.5)	0	3 (14.3)
	6	0	0	1 (2.0)	0	5 (4.4)	2 (1.9)	2 (5.9)	1 (4.8)
	7	0	1 (11.1)	19 (38.8)	14 (23.7)	73 (64.6)	75 (69.4)	28 (82.4)	13 (61.9)

例数 (%)

表 58 無作為化後 4 日目の酸素吸入状況別の 13 日目における酸素吸入状態 (有効性解析対象集団: パート A、FAS)

		無作為化後 4 日目の酸素吸入状況							
		侵襲的人工呼吸器		高流量酸素		低流量酸素		室内気	
		5 日間 投与群 (25 例)	10 日間 投与群 (41 例)	5 日間 投与群 (40 例)	10 日間 投与群 (35 例)	5 日間 投与群 (68 例)	10 日間 投与群 (62 例)	5 日間 投与群 (37 例)	10 日間 投与群 (22 例)
無作為化後 13 日目の 酸素吸入 状況	死亡	10 (40.0)	7 (17.1)	4 (10.0)	5 (14.7)	0	0	0	0
	侵襲的 人工呼吸器	10 (40.0)	23 (56.1)	7 (17.5)	9 (26.5)	0	0	0	0
	高流量酸素	0	3 (7.3)	7 (17.5)	5 (14.7)	1 (1.5)	0	0	0
	低流量酸素	2 (8.0)	3 (7.3)	9 (22.5)	5 (14.7)	5 (7.7)	4 (7.1)	2 (5.9)	0
	室内気	1 (4.0)	0	2 (5.0)	1 (2.9)	5 (7.7)	6 (10.7)	5 (14.7)	5 (22.7)
	退院	2 (8.0)	5 (12.2)	11 (27.5)	9 (26.5)	54 (83.1)	46 (82.1)	27 (79.4)	17 (77.3)
	不明	0	0	0	1 (2.9)	3 (4.4)	6 (10.7)	3 (8.1)	0

例数 (%)

パート A の安全性について、有害事象は 5 日間投与群 71.5% (143/200 例)、10 日間投与群 75.1% (148/197 例) に認められ、いずれかの群において 2%以上で認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 59 のとおりであった。

表 59 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団、パート A)

事象名	有害事象		副作用	
	5日間投与群 (200例)	10日間投与群 (197例)	5日間投与群 (200例)	10日間投与群 (197例)
全体	143 (71.5)	148 (75.1)	33 (16.5)	40 (20.3)
悪心	20 (10.0)	17 (8.6)	9 (4.5)	5 (2.5)
便秘	13 (6.5)	13 (6.6)	3 (1.5)	3 (1.5)
急性呼吸不全	12 (6.0)	21 (10.7)	0	0
ALT増加	10 (5.0)	15 (7.6)	4 (2.0)	14 (7.1)
低カリウム血症	10 (5.0)	12 (6.1)	0	0
不眠症	10 (5.0)	11 (5.6)	2 (1.0)	1 (0.5)
下痢	10 (5.0)	9 (4.6)	1 (0.5)	0
低血圧	9 (4.5)	12 (6.1)	0	0
コロナウイルス感染	9 (4.5)	10 (5.1)	0	0
発熱	9 (4.5)	4 (2.0)	0	0
呼吸不全	8 (4.0)	15 (7.6)	0	0
AST増加	8 (4.0)	13 (6.6)	5 (2.5)	11 (5.6)
高血糖	8 (4.0)	7 (3.6)	0	0
呼吸困難	8 (4.0)	3 (1.5)	0	0
頭痛	8 (4.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
貧血	7 (3.5)	8 (4.1)	0	0
血中カリウム減少	7 (3.5)	4 (2.0)	0	1 (0.5)
嘔吐	7 (3.5)	4 (2.0)	4 (2.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	6 (3.0)	6 (3.0)	5 (2.5)	4 (2.0)
不安	5 (2.5)	9 (4.6)	0	0
高血圧	5 (2.5)	6 (3.0)	0	0
呼吸窮迫	5 (2.5)	5 (2.5)	0	0
低酸素症	5 (2.5)	4 (2.0)	0	0
急性腎障害	4 (2.0)	16 (8.1)	0	0
深部静脈血栓症	4 (2.0)	5 (2.5)	0	0
無力症	4 (2.0)	3 (1.5)	0	0
消化不良	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
疼痛	4 (2.0)	3 (1.5)	0	0
低ナトリウム血症	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0
高トリグリセリド血症	4 (2.0)	0	2 (1.0)	0
低カルシウム血症	4 (2.0)	0	0	0
敗血症性ショック	3 (1.5)	6 (3.0)	0	0
ドライアイ	3 (1.5)	4 (2.0)	0	0
気胸	3 (1.5)	4 (2.0)	0	0
発疹	2 (1.0)	6 (3.0)	0	2 (1.0)
多臓器機能不全症候群	2 (1.0)	5 (2.5)	0	0
激越	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0
背部痛	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0
水分過負荷	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0
肺塞栓症	1 (0.5)	5 (2.5)	0	0
尿路感染	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5)	4 (2.0)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	4 (2.0)	0	2 (1.0)

例数 (%)、MedDRA ver.22.1

死亡に至った有害事象は、5日間投与群 24 例及び 10日間投与群 28 例に認められ、その内訳は表 60 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 60 死亡に至った事象の内訳

5日間投与群	24例〔呼吸不全5例、急性呼吸窮迫症候群及びコロナウイルス感染各3例、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック及びウイルス性肺炎各2例、急性呼吸不全、気胸、肺塞栓症、急性腎障害、死亡、肺炎、敗血症、血小板減少症及び心室性頻脈各1例（重複含む）〕
10日間投与群	28例〔急性呼吸不全6例、多臓器機能不全症候群4例、呼吸不全、敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群及び気胸各3例、ウイルス性肺炎2例、コロナウイルス感染、肺塞栓症、心停止、胃腸出血、血行動態不安定、低酸素症、呼吸窮迫、出血性ショック及び血栓症各1例（重複含む）〕

MedDRA ver.22.1

重篤な有害事象は、5日間投与群 21.5% (43/200 例) 及び 10日間投与群 34.5% (68/197 例) に認められ、その内訳は表 61 のとおりであった。5日間投与群 3例 (トランスアミナーゼ上昇)、10日間投与群 4例 (トランスアミナーゼ上昇 2例、肝酵素上昇及び高トランスアミナーゼ血症各 1例) は治験薬との因果関係が否定されず、これらの転帰は、トランスアミナーゼ上昇 2例 (5日間投与群) 及び高トランスアミナーゼ血症 1例 (10日間投与群) は未回復であり、その他はいずれも回復であった。

表 61 重篤な有害事象の内訳

5日間投与群	43例〔急性呼吸不全10例、コロナウイルス感染8例、呼吸不全6例、呼吸困難4例、呼吸窮迫、ウイルス性肺炎及びトランスアミナーゼ上昇各3例、敗血症性ショック、低酸素症、多臓器機能不全症候群、気胸、急性腎障害、敗血症及び肺炎各2例、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、低血圧、腎不全、呼吸障害、不整脈、徐脈、死亡、嚥下障害、肝不全、酸素飽和度低下、肺血栓症、呼吸停止、上室性頻脈、血小板減少症及び心室性頻脈各1例（重複含む）〕
10日間投与群	68例〔急性呼吸不全18例、コロナウイルス感染及び呼吸不全各10例、呼吸窮迫及び敗血症性ショック各5例、低酸素症、多臓器機能不全症候群、気胸、急性呼吸窮迫症候群及び肺塞栓症各4例、急性腎障害及び低血圧各3例、ウイルス性肺炎、トランスアミナーゼ上昇及び心停止各2例、呼吸困難、敗血症、腎不全、呼吸障害、急性心筋梗塞、貧血、無力症、急性心不全、脳微小出血、胃腸出血、糸球体濾過率減少、血行動態不安定、喀血、肝酵素上昇、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査値上昇、好中球減少症、発熱、出血性ショック、細菌性重複感染及び血栓症各1例（重複含む）〕

MedDRA ver.22.1

中止に至った有害事象は、5日間投与群 9例及び 10日間投与群 22例に認められ、その内訳は表 62 のとおりであった。5日間投与群 5例 (トランスアミナーゼ上昇 3例、肝機能検査値上昇及び肝酵素上昇各 1例) 及び 10日間投与群 9例 [ALT 増加 3例、AST 増加 2例、高トランスアミナーゼ血症、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、注射部位紅斑、発疹及び肝機能検査値上昇各 1例 (重複含む)] は治験薬との因果関係が否定されず、これらの転帰は、5日間投与群 4例 (トランスアミナーゼ上昇 2例、肝機能検査値上昇、肝酵素上昇各 1例)、10日間投与群 2例 (ALT 増加/AST 増加及び高トランスアミナーゼ血症各 1例) は未回復であり、その他は回復であった。

表 62 中止に至った有害事象の内訳

5日間投与群	9例 (トランスアミナーゼ上昇 3例、肝機能検査値上昇、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、血小板減少症、肺炎及び呼吸不全各 1例)
10日間投与群	22例〔急性腎障害 5例、ALT 増加 3例、高トランスアミナーゼ血症、AST 増加及び肝機能検査値上昇各 2例、貧血、注射部位紅斑、敗血症性ショック、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、急性呼吸不全、糸球体濾過率減少、腎不全、呼吸障害及び発疹各 1例 (重複含む)〕

MedDRA ver.22.1

パート B の安全性について、有害事象は、人工呼吸器使用例 84.7% (715/844 例)、人工呼吸器非使用例 61.7% (2219/3597 例)、副作用は、人工呼吸器使用例 15.0% (127/844 例)、人工呼吸器非使用例 12.1% (437/3597 例) に認められ、いずれかの投与例において 5%以上で認められた有害事象は表 63 のとおりであった。

表 63 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団、パート B)

事象名	有害事象			副作用		
	全体 (4,441 例)	人工呼吸器 使用例 (844 例)	人工呼吸器 非使用例 (3,597 例)	全体 (4,441 例)	人工呼吸器 使用例 (844 例)	人工呼吸器 非使用例 (3,597 例)
全体	2,934 (66.1)	715 (84.7)	2,219 (61.7)	564 (12.7)	127 (15.0)	437 (12.1)
呼吸不全	370 (8.3)	74 (8.8)	296 (8.2)	0	0	0
低血圧	337 (7.6)	121 (14.3)	216 (6.0)	4 (<0.1)	2 (0.2)	2 (<0.1)
急性腎障害	332 (7.5)	155 (18.4)	177 (4.9)	19 (0.4)	11 (1.3)	8 (0.2)
便秘	315 (7.1)	78 (9.2)	237 (6.6)	30 (0.7)	5 (0.6)	25 (0.7)
低カリウム血症	268 (6.0)	78 (9.2)	190 (5.3)	3 (<0.1)	1 (0.1)	2 (<0.1)
悪心	248 (5.6)	28 (3.3)	220 (6.1)	69 (1.6)	4 (0.5)	65 (1.8)
ALT 増加	221 (5.0)	54 (6.4)	167 (4.6)	139 (3.1)	32 (3.8)	107 (3.0)
貧血	204 (4.6)	91 (10.8)	113 (3.1)	7 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.2)
AST 増加	195 (4.4)	67 (7.9)	128 (3.6)	113 (2.5)	39 (4.6)	74 (2.1)
下痢	182 (4.1)	54 (6.4)	128 (3.6)	20 (0.5)	0	20 (0.6)
発熱	173 (3.9)	68 (8.1)	105 (2.9)	3 (<0.1)	1 (0.1)	2 (<0.1)
高血圧	161 (3.6)	93 (11.0)	68 (1.9)	0	0	0
高血糖	155 (3.5)	62 (7.3)	93 (2.6)	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
高ナトリウム血症	153 (3.4)	93 (11.0)	60 (1.7)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	142 (3.2)	46 (5.5)	96 (2.7)	70 (1.6)	24 (2.8)	46 (1.3)
肺炎	125 (2.8)	54 (6.4)	71 (2.0)	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
激越	121 (2.7)	74 (8.8)	47 (1.3)	0	0	0
心房細動	114 (2.6)	49 (5.8)	65 (1.8)	0	0	0
深部静脈内血栓症	114 (2.6)	56 (6.6)	58 (1.6)	0	0	0
譫妄	102 (2.3)	62 (7.3)	40 (1.1)	1 (<0.1)	1 (0.1)	0
白血球増加症	90 (2.0)	47 (5.6)	43 (1.2)	1 (<0.1)	1 (0.1)	0

例数 (%)、MedDRA ver.22.1

死亡に至った有害事象は、人工呼吸器使用例 213 例、人工呼吸器非使用例 422 例に認められ、急性呼吸窮迫症候群 (1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、人工呼吸器使用例 362 例、人工呼吸器非使用例 851 例に認められ、人工呼吸器使用例のトランスアミナーゼ上昇 (4 例)、急性腎障害 (2 例)、急性呼吸窮迫症候群、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、気道浮腫及び横紋筋融解症 (各 1 例)、人工呼吸器非使用例のトランスアミナーゼ上昇、急性腎障害及び AST 増加 (各 2 例)、ALT 増加、第二度房室ブロック、腎クレアチニン・クリアランス減少、薬物過敏症、過敏症、腎不全及び口内炎 (各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、人工呼吸器使用例 16.0% (135/844 例)、人工呼吸器非使用例 7.7% (277/3597 例) に認められ、2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、人工呼吸器使用例のトランスアミナーゼ上昇 (11 例)、ALT 増加 (9 例)、AST 増加 (7 例)、急性腎障害 (6 例)、肝機能検査値上昇 (4 例)、肝酵素上昇及び血中ビリルビン増加 (各 2 例)、肝損傷 (1 例)、人工呼吸器非使用例の ALT 増加 (33 例)、トランスアミナーゼ上昇 (16 例)、AST 増加 (15 例)、悪心 8 例、肝機能検査値上昇及び肝酵素上昇 (各 6 例)、急性腎障害及び嘔吐 (各 4 例)、発疹 (3 例)、胸痛、心電図 QT 延長、頭痛、そう痒症 (各 2 例)、肝損傷 (1 例) であった。

なお、日本人被験者 (5 例) において、有害事象は、人工呼吸器使用例 1 例 [貧血、譫妄、紅斑、筋骨格痛、肺炎、発疹、血小板増加症及び気管切開部位感染 (重複)]、人工呼吸器非使用例 2 例 [血中カリウム減少、注入部位腫脹、肝機能検査値上昇及び悪心各 1 例 (重複含む)] に認められ、人工呼吸器非使用例 2 例 [注入部位腫脹、肝機能検査値上昇及び悪心各 1 例 (重複含む)] は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2 : GS-US-540-5774 試験<2020年3月～6月>）

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者〔目標例数パートA：600例（各群200例）<sup>42)</sup>、パートB：1,000例〕を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験パート（パートA）及び非無作為化パート（パートB）からなる臨床試験<sup>41)</sup>が実施された。パートAは、米国、スペイン、イタリア、英国等の12カ国又は地域105施設、パートBは、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、韓国、オランダ、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、米国の13カ国又は地域110施設でそれぞれ実施された。本試験の主な選択・除外基準は表64のとおりであった。

表64 主な選択・除外基準

選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>COVID-19により入院中かつ加療が必要</li> <li>スクリーニング時に、SpO<sub>2</sub>が94%超（室内気）</li> <li>画像上、肺浸潤影が認められる</li> </ul>
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19に対する治療の臨床試験に参加中</li> <li>SARS-CoV-2に対する抗ウイルス活性を有する又は有する可能性のある薬物を投与中又は投与の計画がある</li> <li>スクリーニング時に、人工呼吸器を使用している</li> <li>ALT又はASTが基準値上限の5倍超</li> <li>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）</li> <li>妊娠検査陽性</li> <li>授乳婦</li> </ul>

パートAの用法・用量は、5日間投与群は、投与初日に本薬200mgを、2～5日目に100mgを1日1回、30分以上かけて静脈内投与、10日間投与群は、投与初日に本薬200mgを、2～10日目に100mgを1日1回、30分以上かけて静脈内投与することとされた。パートBの用法・用量は、投与初日に本薬200mgを、2～10日目に100mgを1日1回、30分以上かけて静脈内投与することとされた。なお、パートA及びBともに、治験薬投与に加えて標準療法の実施が可能とされ、退院した場合には本薬の投与を中止することとされた。SOC群は標準療法のみ実施された。

パートAについて、無作為化され、治験薬が1回以上投与された（5日間投与群又は10日間投与群の場合のみ）又は1日目のVisitが確認できた（SOC群の場合）584例（5日間投与群191例、10日間投与群193例、SOC群200例）がFAS及び安全性解析対象集団であり、FASが有効性解析対象集団とされた。本試験を中止した被験者は51例（5日間投与群12例、10日間投与群17例、SOC群22例）であり、その内訳は、死亡が8例（5日間投与群2例、10日間投与群2例、SOC群4例）、治験薬の不順守が1例（10日間投与群）、プロトコル違反が1例（SOC群）、同意撤回が9例（5日間投与群2例、10日間投与群2例、SOC群5例）、追跡不能が32例（5日間投与群8例、10日間投与群12例、SOC群12例）であった。パートBについて、治験薬が1回以上投与された503例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、パートAの7点順序尺度（表65）で評価した無作為化後10日目の臨床状態とされた。その結果、比例オッズモデルに基づくSOC群に対する各本薬投与群の比例オッズ比〔95%

<sup>42)</sup>主要評価項目である7点順序尺度で評価した無作為化後10日目の臨床状態について、各本薬群のSOC群に対する期待比例オッズ比として1.8を仮定し、有意水準両側5%の下、検出力を85%確保するための被験者数として、各群200例と設定された。

信頼区間] は、5日間投与群で 1.65 [1.092, 2.483]、10日間投与群で 1.31 [0.880, 1.952] であり、5日間投与群で SOC 群に対して統計学的に有意な差が認められたが、10日間投与群では認められなかった (表 66)。

表 65 7点順序尺度

スコア	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、酸素吸入及び継続的な治療は要しない (ただし、プロトコルに従った本薬の投与は除く)
7	退院

表 66 無作為化後 10 日目における臨床状態 (7 点順序尺度) (有効性解析対象集団: パート A、FAS、LOCF)

スコア	5日間投与群 (191 例)	10日間投与群 (193 例)	SOC 群 (200 例)
1	0	2 (1.0)	4 (2.0)
2	0	1 (0.5)	4 (2.0)
3	5 (2.6)	0	7 (3.5)
4	7 (3.7)	12 (6.2)	11 (5.5)
5	38 (19.9)	44 (22.8)	46 (23.0)
6	7 (3.7)	9 (4.7)	8 (4.0)
7	134 (70.2)	125 (64.8)	120 (60.0)
SOC 群に対する比例オッズ比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	1.65 [1.092, 2.483]	1.31 [0.880, 1.952]	—
p 値 <sup>b)</sup>	0.0174	0.1826	

例数 (%), —: 該当なし

a) 投与群を共変量とした比例オッズモデル

b) 試験全体の有意水準を両側 5%、仮説検定の多重性を調整する方法として Bonferroni の方法を用いて各比較における有意水準を両側 2.5%とした。

その他、有効性に関する評価項目の結果は、表 67～表 69 及び図 8 のとおりであった。

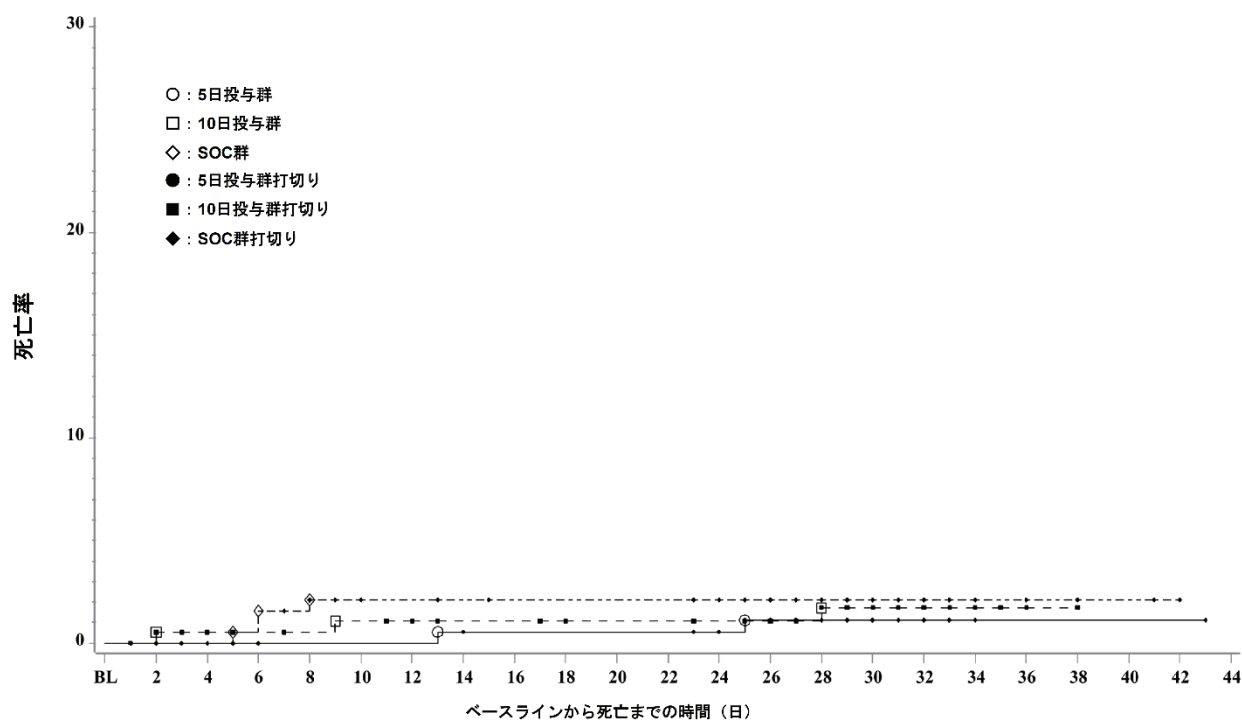
表 67 臨床状態 (7 点順序尺度) (有効性解析対象集団: パート A、FAS)

		オッズ比 [95%信頼区間]	p 値
無作為化後 10 日目	5日間投与群/SOC 群	1.65 [1.092, 2.483]	0.0174
	10日間投与群/SOC 群	1.31 [0.880, 1.952]	0.1826
無作為化後 13 日目	5日間投与群/SOC 群	1.63 [1.051, 2.531]	0.0293
	10日間投与群/SOC 群	1.61 [1.040, 2.485]	0.0328

表 68 無作為化後 27 日目における死亡の発現状況 (有効性解析対象: パート A、FAS)

	5日間投与群 (191 例)	10日間投与群 (193 例)	SOC 群 (200 例)
スコア 1 (死亡)	2 (1.0)	3 (1.6)	4 (2.0)

例数 (%)



	191	188	186	182	182	182	182	180	180	180	180	180	174	162	59	19	7	1	1	1	1	1
○ : 5日投与群	193	188	185	184	183	182	179	178	178	176	176	175	167	61	30	15	3	1				
□ : 10日投与群	200	196	194	188	184	182	182	179	178	178	178	178	174	156	63	25	10	4	3	2	2	
◇ : SOC群																						

図8 ベースラインから死亡までの時間のKaplan-Meier曲線（有効性解析対象集団：FAS）

表69 ベースライン時の酸素吸入状況別の臨床状態（7点順序尺度）（有効性解析対象集団：パートA、FAS）

スコア	ベースラインの酸素吸入状況								
	高流量酸素			低流量酸素			室内気		
	5日間投与群 (2例)	10日間投与群 (1例)	SOC群 (2例)	5日間投与群 (29例)	10日間投与群 (23例)	SOC群 (36例)	5日間投与群 (160例)	10日間投与群 (169例)	SOC群 (162例)
	無作為化後10日目								
1	0	0	0	0	0	4 (11.1)	0	2 (1.2)	0
2	0	0	0	0	0	3 (8.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
3	2 (100)	0	1 (50.0)	0	0	2 (5.6)	3 (1.9)	0	4 (2.5)
4	0	1 (100)	0	4 (13.8)	4 (17.4)	3 (8.3)	3 (1.9)	7 (4.1)	8 (4.9)
5	0	0	0	5 (17.2)	2 (8.7)	4 (11.1)	33 (20.6)	42 (24.9)	42 (25.9)
6	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (2.8)	7 (4.4)	8 (4.7)	7 (4.3)
7	0	0	1 (50.0)	20 (69.0)	16 (69.6)	19 (52.8)	114 (71.3)	109 (64.5)	100 (61.7)
	無作為化後13日目								
1	0	0	0	0	0	4 (11.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	0
2	0	0	0	0	0	3 (8.3)	0	1 (0.6)	2 (1.2)
3	2 (100)	0	1 (50.0)	0	0	1 (2.8)	2 (1.3)	0	2 (1.2)
4	0	1 (100)	0	2 (6.9)	0	3 (8.3)	3 (1.9)	3 (1.8)	5 (3.1)
5	0	0	0	3 (10.3)	1 (4.3)	3 (8.3)	25 (15.6)	30 (17.8)	31 (19.1)
6	0	0	0	0	2 (8.7)	1 (2.8)	7 (4.4)	7 (4.1)	10 (6.2)
7	0	0	1 (50.0)	24 (82.8)	20 (87.0)	21 (58.3)	122 (76.3)	126 (74.6)	112 (69.1)
	無作為化後27日目								
1	0	0	0	0	0	4 (11.1)	2 (1.3)	3 (1.8)	0
2	0	0	0	0	0	2 (5.6)	0	1 (0.6)	2 (1.2)
3	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
4	1 (50.0)	0	0	1 (3.4)	0	2 (5.6)	2 (1.3)	0	3 (1.9)
5	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (2.8)	9 (5.6)	9 (5.3)	16 (9.9)
6	0	0	0	1 (3.4)	0	0	4 (2.5)	4 (2.4)	4 (2.5)
7	0	1 (100)	2 (100)	27 (93.1)	22 (95.7)	27 (75.0)	143 (89.4)	151 (89.3)	137 (84.6)

例数 (%)

パート A の安全性について、有害事象は 5 日間投与群 51.3% (98/191 例)、10 日間投与群 58.5% (113/193 例)、SOC 群 46.5% (93/200 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 70 のとおりであった。

表 70 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用<sup>a)</sup> (安全性解析対象集団、パート A)

事象名	有害事象			副作用	
	5 日間投与群 (191 例)	10 日間投与群 (193 例)	SOC 群 (200 例)	5 日間投与群 (191 例)	10 日間投与群 (193 例)
全体	98 (51.3)	113 (58.5)	93 (46.5)	36 (18.8)	25 (13.0)
悪心	19 (9.9)	18 (9.3)	6 (3.0)	13 (6.8)	7 (3.6)
下痢	12 (6.3)	10 (5.2)	14 (7.0)	3 (1.6)	3 (1.6)
低カルシウム血症	10 (5.2)	13 (6.7)	4 (2.0)	0	0
頭痛	10 (5.2)	10 (5.2)	5 (2.5)	4 (2.1)	3 (1.6)
便秘	8 (4.2)	5 (2.6)	9 (4.5)	1 (0.5)	0
ALT 増加	8 (4.2)	7 (3.6)	5 (2.5)	7 (3.7)	4 (2.1)
静脈炎	7 (3.7)	7 (3.6)	5 (2.5)	2 (1.0)	0
発疹	7 (3.7)	4 (2.1)	6 (3.0)	5 (2.6)	1 (0.5)
不眠症	7 (3.7)	3 (1.6)	7 (3.5)	1 (0.5)	0
低血圧	6 (3.1)	6 (3.1)	1 (0.5)	0	0
低カルシウム血症	6 (3.1)	6 (3.1)	0	0	0
AST 増加	5 (2.6)	6 (3.1)	5 (2.5)	5 (2.6)	4 (2.1)
嘔吐	5 (2.6)	5 (2.6)	3 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.6)
呼吸困難	4 (2.1)	5 (2.6)	1 (0.5)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	3 (1.6)	6 (3.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.1)
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.6)	4 (2.1)	0	0	1 (0.5)
貧血	3 (1.6)	3 (1.6)	4 (2.0)	0	0
発熱	2 (1.0)	8 (4.1)	7 (3.5)	1 (0.5)	0
咳嗽	2 (1.0)	1 (0.5)	5 (2.5)	0	0
急性呼吸不全	1 (0.5)	2 (1.0)	5 (2.5)	0	0
胸痛	1 (0.5)	6 (3.1)	1 (0.5)	0	1 (0.5)

例数 (%)、MedDRA ver.22.1

a) SOC 群は、治験薬との因果関係の有無について評価されていない。

死亡に至った有害事象は、5 日間投与群 2 例 (呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群各 1 例)、10 日間投与群 3 例 (血行動態不安定、急性呼吸不全、完全房室ブロック各 1 例)、SOC 群 4 例 (心停止 2 例、コロナウイルス感染 1 例、呼吸不全 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、5 日間投与群 9 例 [呼吸不全、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、脳血管発作、深部静脈血栓症、発熱性好中球減少症、心拍数減少、治癒不良、細菌性肺炎、肺塞栓症、腎仙痛各 1 例 (重複含む)]、10 日間投与群 10 例 [呼吸窮迫 2 例、急性呼吸不全、呼吸困難、ALT 増加、感染性関節炎、完全房室ブロック、意識レベルの低下、血行動態不安定、誤嚥性肺炎、呼吸困難、失神、嘔吐各 1 例 (重複含む)]、SOC 群 18 例 [急性呼吸不全 5 例、呼吸窮迫、呼吸不全、心停止各 2 例、急性腎障害、貧血、菌血症、癌疼痛、胸痛、コロナウイルス感染、水分過負荷、腸管虚血、肺陰影、心筋梗塞、肺炎各 1 例 (重複含む)] に認められ、5 日間投与群の心拍数減少 (1 例) は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、5 日間投与群 4 例 (発疹 2 例、ALT 増加、心拍数減少各 1 例)、10 日間投与群 8 例 [ALT 増加 3 例、AST 増加 2 例、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、急性呼吸不全、低血圧、高トランスアミナーゼ血症各 1 例 (重複含む)] に認められ、5 日間投与群の発疹 (2 例)、ALT 増加 (2 例)、心拍数減少 (1 例)、10 日間投与群の ALT 増加 (2 例)、AST 増加 (1 例)、高トランスアミナーゼ血症 (1 例)、血中 ALP 増加 (1 例) は治験薬との因果関係が否定



されず、転帰は 5 日間投与群の発疹、10 日間投与群の ALT 増加の各 1 例は未回復であり、その他はいずれも回復であった。

パート B の安全性について、有害事象は 56.1% (282/503 例)、副作用は 16.5% (83/503 例) に認められ、いずれかの投与例で 2%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 71 のとおりであった。

表 71 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用<sup>a)</sup> (安全性解析対象集団、パート B)

事象名	有害事象	副作用
全体	282 (56.1)	83 (16.5)
悪心	41 (8.2)	20 (4.0)
下痢	28 (5.6)	3 (0.6)
頭痛	27 (5.4)	5 (1.0)
便秘	26 (5.2)	0
発熱	24 (4.8)	1 (0.2)
低カリウム血症	23 (4.6)	0
ALT 増加	18 (3.6)	17 (3.4)
AST 増加	16 (3.2)	14 (2.8)
トランスアミナーゼ上昇	16 (3.2)	10 (2.0)
静脈炎	13 (2.6)	2 (0.4)
嘔吐	13 (2.6)	6 (1.2)
不安	12 (2.4)	0
不眠症	12 (2.4)	0
高血糖	11 (2.2)	0
尿路感染	11 (2.2)	0
無力症	10 (2.0)	1 (0.2)
発疹	10 (2.0)	2 (0.4)

例数 (%)、MedDRA ver.22.1

a) SOC 群は、治験薬との因果関係の有無について評価されていない。

死亡に至った有害事象は 13 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 40 例に認められ、低血圧 (1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 15 例に認められ、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇 (各 2 例)、四肢静脈血栓症、下痢、頭痛、好中球減少症、凝固異常、低血圧、悪心、眼瞼浮腫、発疹及び AST 増加 (各 1 例) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

なお、日本人被験者 (4 例) において、有害事象は 4 例 [関節炎、AST 増加、食欲減退、肝機能異常、高血圧、悪心、頸部痛、そう痒症、羞明、皮膚障害及び嘔吐各 1 例 (重複含む)] に認められ、3 例 [関節炎、AST 増加、食欲減退、肝機能異常、悪心、羞明及び嘔吐各 1 例 (重複含む)] はいずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.4 一般使用成績調査 (中間報告<調査期間: 2020 年 5 月~実施中 (2020 年 11 月 6 日データカットオフ)>)

本調査は、本邦での使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討すること等を目的に、調査予定症例数を 2,000 例、観察期間を本剤投与開始から投与終了後又は投与中止後 4 週までとして、全例調査方式で実施された。2020 年 11 月 6 日までに調査票が回収された 730 例の調査結果<sup>43)</sup> を基に中間報告書が作成された。調査票が回収された 730 例のうち、解析対象外の 104 例 (登録票の電子署名が完了していない症例、有害事象の有無が記録されていない症例、又は観察期間満了状況が記録されていない症

<sup>43)</sup> データクリーニング中の調査票及び未入力情報のある調査票も解析に使用されているため、今後、解析結果が変わる可能性がある。

例)を除いた 626 例が安全性及び有効性の解析対象とされた。なお、観察期間を完了した症例は 258 例、完了せず調査中止となった症例は 368 例であり、主な中止理由は、追跡不能（他院への転院を含む）247 例、死亡 54 例、有害事象又は特別な状況<sup>44)</sup> 4 例等であった。

#### 7.4.1 患者背景等

安全性及び有効性解析症例 626 例の主な患者背景は表 72 のとおりであった。

---

<sup>44)</sup> 調査担当医師が以下のいずれかに該当すると判断したもの。

薬物乱用、薬物相互作用、偽造医薬品又は偽薬、授乳中の曝露、薬効欠如、投薬過誤、誤用、職業性曝露、適応外使用、過量投与、妊娠、製品を介する感染性物質の伝播、予想外の効果

表 72 主な患者背景 (安全性及び有効性解析対象 : 626 例)

背景因子		例数 (%)
年齢	15 歳未満	0
	15 歳以上 65 歳未満	253 (40.42)
	65 歳以上	334 (53.35)
	不明・未記載等	39 (6.23)
	平均±標準偏差 最小値-最大値	66±15 歳 22-96 歳
性別	男性	454 (72.52)
	女性	172 (27.48)
妊娠の有無 (本剤投与開始前)	有	0
	無	128 (74.42)
	不明・未記載等	44 (25.58)
SARS-CoV-2 の PCR 検査 又は抗原検査結果	陽性	569 (90.89)
	陰性	1 (0.16) <sup>a)</sup>
	未実施	0
	不明・未記載等	56 (8.95)
本剤投与開始時の入院・外来状況	入院	532 (84.98)
	外来	2 (0.32) <sup>b)</sup>
	不明・未記載等	92 (14.70)
腎機能障害の有無	有	101 (16.13)
	無	480 (76.68)
	不明・未記載等	45 (7.19)
	「有」の 内訳	重度の腎機能障害 上記以外の腎機能障害
肝機能障害の有無	ALT が基準値上限の 5 倍未満	574 (91.69)
	ALT が基準値上限の 5 倍以上	7 (1.12)
	未実施	1 (0.16)
	不明・未記載等	44 (7.03)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.5 未満	20 (3.19)
	18.5 以上 25.0 未満	199 (31.79)
	25.0 以上	249 (39.78)
	不明・未記載等	158 (25.24)
	平均±標準偏差 最小値-最大値	25.9±4.9 15.6-48.3
胸部画像検査	有	569 (90.89)
	無	5 (0.80)
	不明・未記載等	52 (8.31)
胸部画像検査 (検査結果)	異常なし	19 (3.04)
	異常あり	548 (87.54)
	未記載	59 (9.42)
胸部画像検査 (肺浸潤の有無)	有	508 (81.15)
	無	47 (7.51)
	不明	11 (1.76)
	未記載	60 (9.58)
既往歴	有	462 (73.80)
	無	164 (26.20)
合併症	有	447 (71.41)
	無	179 (28.59)
SARS-CoV-2 による感染症 に対する前治療歴	有	243 (38.82)
	無	383 (61.18)
SARS-CoV-2 による感染症 に対する併用薬	有	393 (62.78)
	無	233 (37.22)
酸素療法の実施状況	ECMO	14 (2.24)
	侵襲的換気療法	113 (18.05)
	非侵襲的換気療法	4 (0.64)
	高流量酸素補充療法	34 (5.43)
	低流量酸素補充療法	335 (53.51)
	室内気	52 (8.31)
不明・未記載等	74 (11.82)	
酸素飽和度検査 (%)	94%以下	331 (52.88)
	94%超	219 (34.98)
	不明・未記載等	76 (12.14)
	平均±標準偏差 最小値-最大値	92±7 9-100

a) 再調査により確認を行う予定、b) いずれの症例も投与開始日に入院した

安全性及び有効性解析対象（626 例）について、本剤の投与を終了した症例は 271 例、本剤の投与を中止した症例は 314 例、本剤投与終了/中止の状況が未記載の症例は 41 例であった。主な中止理由は、SARS-CoV-2 による感染症の改善又は改善傾向が 171 例（27.32%）、医師判断が 49 例（7.83%）、有害事象又は特別な状況<sup>44)</sup>が 37 例（5.91%）、追跡不能（他院への転院を含む）が 26 例（4.15%）等であった。死亡による本剤の投与中止は 9 例で、いずれも 75 歳以上の症例であった。

本剤の投与期間（休薬含まず）（安全性及び有効性解析対象 626 例）は、1 日以上 5 日未満が 100 例（15.97%）、5 日が 325 例（51.92%）、6 日以上 10 日未満が 80 例（12.78%）、10 日が 94 例（15.02%）、未記載 27 例（4.31%）であり、投与期間が 10 日を超えた症例はなかった。また、本剤の初回投与量は 200 mg 未満が 28 例（4.47%）、200 mg が 568 例（90.73%）、200 mg 超が 2 例（0.32%）、未記載が 28 例（4.47%）であり、本剤の 2 回目以降の 1 日投与量は 100 mg 未満が 1 例（0.16%）、100 mg が 576 例（92.01%）、100 mg 超が 7 例（1.12%）、未記載が 42 例（6.71%）であった。

#### 7.4.2 安全性

安全性解析対象 626 例において、副作用は 66 例（10.54%）に認められ、副作用の発現状況は表 73 のとおりであった。また、重篤な副作用は、8 例〔腎機能障害 3 例、器質化肺炎、気縦隔症、肝機能異常、皮下気腫、急性腎障害、腎障害、腎不全及び ALT 増加各 1 例（重複含む）〕に認められた。重篤な副作用の転帰は、回復が 3 例、軽快が 1 例、未回復が 3 例、不明・未記載等が 1 例であった。

表 73 一般使用成績調査における副作用の発現状況（安全性解析対象：626 例）

SOC	副作用
PT	
全体	66 (10.54)
代謝および栄養障害	1 (0.16)
低カリウム血症	1 (0.16)
神経系障害	1 (0.16)
頭痛	1 (0.16)
心臓障害	2 (0.32)
第二度房室ブロック	1 (0.16)
徐脈	1 (0.16)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.16)
しゃっくり	1 (0.16)
器質化肺炎	1 (0.16)
気縦隔症	1 (0.16)
胃腸障害	1 (0.16)
悪心	1 (0.16)
嘔吐	1 (0.16)
肝胆道系障害	30 (4.79)
肝機能異常	20 (3.19)
高ビリルビン血症	1 (0.16)
肝障害	9 (1.44)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.48)
多汗症	1 (0.16)
発疹	1 (0.16)
皮下気腫	1 (0.16)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.16)
横紋筋融解症	1 (0.16)
腎および尿路障害	14 (2.24)
急性腎障害	3 (0.48)
腎障害	3 (0.48)
腎不全	1 (0.16)
腎機能障害	8 (1.28)
臨床検査	20 (3.19)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.16)
ALT 増加	6 (0.96)
AST 増加	5 (0.80)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.16)
肝酵素上昇	7 (1.12)
肝機能検査異常	1 (0.16)
肝機能検査値上昇	2 (0.32)
血小板数減少	1 (0.16)

例数 (%)、MedDRA/J ver.23.1

本剤の医薬品リスク管理計画書において設定されている重要な特定されたリスク<sup>45)</sup>に関連する副作用について、一般使用成績調査における発現状況は表 74 のとおりであった。

<sup>45)</sup> 重要な潜在的リスクは設定されておらず、重要な不足情報は本剤の用法・用量における安全性である。関連する副作用は表 73 のとおり。

表 74 医薬品リスク管理計画書において設定されている安全性検討事項に関連する副作用の発現状況（安全性解析対象：626 例）

安全性検討事項（重要な特定されたリスク）	重篤	非重篤
急性腎障害 <sup>a)</sup>	4 (0.64)	7 (1.12)
肝機能障害 <sup>b)</sup>	2 (0.32)	45 (7.19)
過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む） <sup>c)</sup>	0	3 (0.48)

例数 (%)

a) SMQ Acute renal failure（広域）に含まれる事象（MedDRA/J ver.23.1）

b) 以下のいずれかに該当する事象（MedDRA/J ver.23.1）

SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」より PT の腹水、細菌感染腹水、胆汁性腹水、うっ血性肝障害、肝動脈血流減少、肝酵素低下、肝性胸水、肝低灌流、肝腫瘍、肝分離、肝血管抵抗増加、肝静脈圧較差異常、肝静脈圧較差増加、胆汁過多、カイザー・フライシャー輪、肝機能検査値低下、肝硬結、磁気共鳴プロトン密度脂肪率測定、肝疾患による浮腫、門脈逆流、白色乳頭様所見、AST/血小板比指数増加、グリコロール酸増加、血性腹水、肝線維化マーカー異常、肝線維化マーカー上昇、低アルブミン血症、肝内鉄濃度異常、肝内鉄濃度増加、門脈周囲浮腫、腹腔液蛋白異常、腹腔液蛋白減少、腹腔液蛋白増加、胆道気腫、門脈血流減少、門脈圧上昇、レチノール結合蛋白減少、尿中ウロビリノーゲン減少を除外した事象、SMQ「肝臓に関連する凝固および出血障害」より PT 抗第 X 因子活性低下を除いた事象、次の PT：急性肝不全、慢性肝不全の急性増悪、急性黄色肝萎縮、固定姿勢保持困難、胆汁うっ滞性肝損傷、肝性昏睡、薬物性肝障害、肝性脳症、肝性脳症予防、肝不全、肝好酸球浸潤、肝壊死、劇症肝炎、肝胆道系疾患、肝細胞損傷、肝肺症候群、肝腎不全、肝腎症候群、肝毒性、免疫介在性肝障害、肝透析、肝障害、肝損傷、潜在性肝性脳症、混合型肝損傷、亜急性肝不全、アレルギー性肝炎、自己免疫性肝炎、肝炎、急性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、劇症肝炎、中毒性肝炎、免疫性肝炎、門脈域の炎症、免疫性胆汁うっ滞

c) SMQ 過敏症（狭域）に該当するすべての PT 及び以下の PT（MedDRA/J ver.23.1）

潮紅、上気道性喘鳴、咽喉絞扼感、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、低血圧、拡張期血圧上昇、血圧上昇、収縮期血圧上昇、心拍数減少、徐脈性不整脈、徐脈、洞性徐脈、気管支閉塞、多汗症、高血圧、血管拡張、処置後発熱、アレルギー様反応

### 7.4.3 有効性

有効性解析対象 626 例において、観察期間中（本剤投与開始から投与終了後又は投与中止後 4 週まで）に死亡した患者は 54 例（8.63%）であり、これらの患者の投与開始前の酸素状態は、侵襲的換気療法 23 例、高流量酸素療法 10 例、低流量酸素補充療法 12 例、室内気 1 例、未記載 8 例であった。また、7 点順序尺度（表 75）で評価した臨床状態が本剤投与開始前から 2 段階以上改善した症例は、投与開始 14 日目で 131 例（20.93%）、28 日目で 180 例（28.75%）、最終観察時点で 156 例（24.92%）、未記載 159 例（25.40%）であり、回復<sup>46)</sup>した症例は、14 日目で 99 例（15.81%）、28 日目で 156 例（24.92%）、最終観察日で 147 例（23.48%）、未記載 224 例（35.78%）であった。各時点における臨床状態は表 76 のとおりであった。

表 75 7 点順序尺度

スコア	尺度
1	死亡
2	入院（ECMO 又は侵襲的換気療法）
3	入院（非侵襲的換気療法又は高流量酸素補充療法）
4	入院（低流量酸素補充療法）
5	入院（酸素補充療法は不要だが、COVID-19 関連又はその他の症状に対して継続治療を要する）
6	入院（酸素補充療法及び継続治療は不要）
7	退院

表 76 臨床状態（7 点順序尺度）（有効性解析対象：626 例）

スコア	本剤投与開始前 (576 例 <sup>a)</sup> )	投与開始 14 日目 (575 例 <sup>a)</sup> )	投与開始 28 日目 (407 例 <sup>a)</sup> )	最終観察時点 (355 例 <sup>a)</sup> )
1	1 (0.16) <sup>b)</sup>	12 (1.92)	23 (3.67)	23 (3.67)
2	136 (21.73)	109 (17.41)	56 (8.95)	55 (8.79)
3	43 (6.87)	24 (3.83)	14 (2.24)	11 (1.76)
4	344 (54.95)	207 (33.07)	92 (14.70)	70 (11.18)
5	50 (7.99)	123 (19.65)	65 (10.38)	48 (7.67)
6	2 (0.32)	49 (7.83)	51 (8.15)	33 (5.27)
7	0	51 (8.15)	106 (16.93)	115 (18.37)

例数 (%)

a) スコア未記載例を除外した例数

b) 誤入力と考えられる。今後情報を確認し更新すると承認取得者は説明している。

<sup>46)</sup> 投与開始前のスコア 2~5 が 6 又は 7 に改善、並びにスコア 6 が 7 に改善した場合と定義。

## 7.R 機構における評価の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。

プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験として実施された CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験) において、主要評価項目である無作為化後 28 日目までにおける無作為化から回復までの時間 (中央値 [95% 信頼区間]) は、本薬群で 10.0 [9.0, 11.0] 日、プラセボ群で 15.0 [13.0, 18.0] 日であり、本薬群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。(7.1 参照)。したがって、中等症から重症の SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性が示されたと考える。

なお、本剤の製造販売承認後、WHO のガイドライン (Therapeutics and COVID-19: living guideline)<sup>47)</sup> において、本薬が投与された臨床試験 4 試験 [CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験) (7.1 参照)、GS-US-540-5774 試験 (7.2 参照)、中国で実施された臨床試験 (Lancet 2020; 395: 1569-78) 及び Solidarity trial (NEJM 2021; 384: 497-511)] のネットワークメタアナリシスの結果、COVID-19 患者において本剤が標準治療に対して臨床的に重要なアウトカム (死亡の減少等) に関する十分なエビデンスが示されなかったこと等を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症で入院中の患者 (重症度を問わない) に対して本剤投与を推奨しない旨が記載された。しかしながらネットワークメタアナリシスで統合された各臨床試験の目的、計画、運用等が異なることを踏まえると、ネットワークメタアナリシスの統合結果は参考にはなるものの、臨床試験毎の結果を主として評価すべきと考える。ネットワークメタアナリシスに用いられた被験者データの多くは Solidarity trial からの成績であった。Solidarity trial は非盲検下で実施され、その試験計画は薬効評価を目的とするには多くの点で簡素化され、また事前に目標被験者数の設定もなされていないこと等を踏まえると、得られた結果は探索的なものと捉えるべきと考える。一方で、今般提出された主な臨床試験成績である国際共同第Ⅲ相試験 [CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験)] は、適切に計画及び管理された運用の下、プラセボを対照群とした無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施されており、薬効評価に影響しうる諸々のバイアスの可能性は最小化された結果と考える。したがって、本試験において本剤の有効性が示されており、その結果は当該ネットワークメタアナリシスや他の臨床試験により覆されることはないと考えことから、SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性が示されたと考えることに問題はないと考える。

また、新規変異株に対する本剤の有効性については引き続き注視していく必要があり、実施中の *in vitro* 感受性試験を含む変異株の本薬に対する感受性に関する情報を引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要である。

### 7.R.2 安全性について

#### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

承認取得者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における安全性の概要は表 77 のとおりであった。

<sup>47)</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1> (最終確認日: 2021 年 5 月 19 日)

表 77 国際共同第Ⅲ相試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験) <sup>b)</sup>		GS-US-540-5773 試験 (パート A)		GS-US-540-5774 試験 (パート A)		
	本薬群 (532 例)	プラセボ群 (516 例)	5 日間投与群 (200 例)	10 日間投与群 (197 例)	5 日間投与群 (191 例)	10 日間投与群 (193 例)	SOC 群 (200 例)
有害事象	305 (57)	323 (63)	143 (71.5)	148 (75.1)	98 (51.3)	113 (58.5)	93 (46.5)
副作用	41 (8)	47 (9)	33 (16.5)	40 (20.3)	36 (18.8)	25 (13.0)	—
グレード 3 以上の 有害事象	273 (51)	295 (57)	63 (31.5)	84 (42.6)	20 (10.5)	24 (12.4)	24 (12.0)
重篤な有害事象	131 (25)	163 (32)	43 (21.5)	68 (34.5)	9 (4.7)	10 (5.2)	18 (9.0)
投与中止に至った 有害事象	57 (11)	77 (15)	9 (4.5)	22 (11.2)	4 (2.1)	8 (4.1)	—
死亡	59 (11)	77 (15)	25 (12.5)	28 (14.2)	2 (1.0)	3 (1.6)	4 (2.0)

例数 (%)、—：該当なし

a) Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1 July 2017.

b) グレード 3 及び 4 の事象並びにグレード 2 以上の治験薬との因果関係を否定できない過敏症反応の有害事象のみが収集された。

有害事象の発現状況は本薬群、プラセボ群及び SOC 群で同様であった。重症の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-540-5773 試験）において、重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が 5 日間投与群と比較して 10 日間投与群で高かったが、ベースライン時の疾患の重症度が 10 日間投与群で高かったこと（表 78）によるものとする。また、国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験）のパート A 及びパート B の安全性プロファイルは類似していた。

表 78 ベースライン時における臨床状態（7 点順序尺度）（安全性解析対象集団：GS-US-540-5773 試験 パート A）

スコア	5 日間投与群 (200 例)	10 日間投与群 (197 例)
1	0	0
2	4 (2.0)	9 (4.6)
3	49 (24.5)	59 (29.9)
4	113 (56.5)	108 (54.8)
5	34 (17.0)	21 (10.7)
6	0	0
7	0	0

例数 (%)

また、日本人における安全性について、国際共同第Ⅲ相試験 [CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験)、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験] において、全体集団と比較して国内治験実施施設において登録された被験者集団において安全性上の懸念は認められておらず、本邦において実施した一般使用成績調査の中間解析結果においても新たな安全性の懸念は認められていない。

以上より、現時点で新たな対応は不要と考えるが、添付文書における急性腎障害の注意喚起は削除することが適切と考える（7.R.2.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験 [CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験)、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験] 及び一般使用成績調査において認められた有害事象の発現状況を踏まえ、現時点で新たな注意喚起を要する安全性上の懸念は示唆されていないと判断した。なお、本剤の安全性に関する情報が極めて限られていたことを踏まえ、米国 Emergency Use Authorization に係る FACT SHEET を参考に製造販売承認時の添付文書が作成されたが、本剤の製造販売承認以降に、CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験)、GS-US-540-5773 試験 (パート A) 及び GS-US-540-5774 試験 (パート A) の結果が提出されたことを踏まえ、添付文書が改訂され、警告の項の急性腎障害及び肝機能障害に関する記載の削除、重要な基本的



注意の項の一般的な臨床検査値を毎日確認することの記載の削除等が行われた<sup>48)</sup>。また、本邦製造販売承認時に米国 FDA の FACT SHEET において注意喚起されており、本邦の添付文書においても注意喚起されている急性腎障害、肝機能障害及び過敏症、並びに製造販売承認時までデータが得られていなかった催不整脈作用に関する検討結果については、7.R.2.2～7.R.2.5 において詳述する。

### 7.R.2.2 急性腎障害について

承認取得者は、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（CO-US-540-5776 試験、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験）における腎関連の有害事象<sup>49)</sup> の発現状況は表 79 のとおりであった。また、一般使用成績調査において、急性腎障害関連の副作用は 1.76%（11/626 例）、重篤な副作用は 0.64%（4 例）に認められた。

表 79 国際共同第Ⅲ相試験における腎関連の安全性<sup>a)</sup> の概要（安全性解析対象集団）

	CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験) <sup>b)</sup>		GS-US-540-5773 試験				GS-US-540-5774 試験			
	本薬群 (532 例)	プラセボ群 (516 例)	パート A		パート B		パート A		パート B	
			5 日間 投与群 (200 例)	10 日間 投与群 (197 例)	人工呼吸器 使用例 (844 例)	人工呼吸器 非使用例 (3597 例)	5 日間 投与群 (191 例)	10 日間 投与群 (193 例)	SOC 群 (200 例)	本薬 投与例 (503 例)
有害事象	94 (17.7)	118 (22.9)	8 (4.0)	19 (9.6)	209 (24.8)	257 (7.1)	3 (1.6)	4 (2.1)	4 (2.0)	7 (1.4)
副作用	8 (1.5)	10 (1.9)	0	0	14 (1.7)	12 (0.3)	0	1 (0.5)	—	0
重篤な 有害事象	15 (2.8)	20 (3.9)	3 (1.5)	5 (2.5)	73 (8.6)	94 (2.6)	0	0	1 (0.5)	3 (0.6)
投与中止に至 った有害事象	29 (5.5)	37 (7.2)	1 (0.5)	7 (3.6)	87 (10.3)	103 (2.9)	0	0	—	1 (0.2)
死亡に至った 有害事象	0	0	1 (0.5)	0	13 (1.5)	7 (0.2)	0	0	0	0

例数 (%)、—：該当なし

a) SMQ Acute renal failure（広域）に含まれる事象（CO-US-540-5776 試験：MedDRA ver.23.0、その他の試験：MedDRA ver.22.1）

b) グレード 3 及び 4 の事象並びにグレード 2 以上の治験薬との因果関係を否定できない過敏症反応の有害事象のみが収集された。

重篤な有害事象のうち本薬との因果関係が否定されなかった事象は、GS-US-540-5773 試験（パート B）人工呼吸器使用例の急性腎障害（2 例）、人工呼吸器非使用例の急性腎障害（2 例）、腎クレアチニン・クリアランス減少、腎不全（各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。国際共同第Ⅲ相試験において、有害事象の発現状況は本薬群、プラセボ群及び SOC 群で同様であり、本薬と急性腎障害との関連性を支持する状況ではないと考える。

承認取得者が把握する本薬の急性腎障害関連<sup>50)</sup> の症例（データロック 2020 年 10 月 2 日<sup>51)</sup>）のうち、本薬との因果関係が否定できない 281 例<sup>52)</sup> について、216 例は本薬以外の要因が考えられ、62 例は情報が不足しており評価不能であった。残りの 3 例は急性腎障害関連事象の要因が不明であったが、いずれも腎障害に関連する患者背景（多臓器不全、腎障害リスクがある併用薬の投与）を有していた。

また、米国 FDA の有害事象報告システム（FAERS、2020 年第 2 四半期までのデータ）を用いた急性腎障害関連事象の不均衡分析<sup>53)</sup> において、急性腎障害、血中クレアチン増加、持続的血液透析濾過、腎

<sup>48)</sup> PMDA ホームページ <https://www.pmda.go.jp/files/000238360.pdf>（最終確認日：2021 年 5 月 19 日）

<sup>49)</sup> SMQ Acute renal failure（広域）に該当する有害事象 [CO-US-540-5776 試験（ACTT-1 試験）：MedDRA ver.23.0、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験：MedDRA ver.22.1]

<sup>50)</sup> SMQ Acute renal failure（広域）に含まれる事象（MedDRA ver.23.0）

<sup>51)</sup> 欧州規制当局からの要請により、データロック後の症例 2 例を追加して検討された。

<sup>52)</sup> 承認取得者による因果関係評価

<sup>53)</sup> Multi Item Gamma Poisson Shrinker（MGPS）アルゴリズム（American Statistical Association 1999; 53: 177-202）が用いられた。

クレアチニン・クリアランス減少、透析、糸球体濾過率減少、血液透析、腎機能障害、腎尿細管壊死、尿量減少はEB05 スコア（Empirical Bayes Geometric Mean の90%片側信頼区間の下限值）が2以上であり、EMA の EudraVigilance Data Analysis System（EDVAS、2020年8月31日データロック）を用いた急性腎障害関連事象の不均衡分析<sup>54)</sup>において、急性腎障害、無尿、腎機能障害、腎不全、腎尿細管壊死はEMA が定義するRORの基準を満たし、シグナルとして検出された。しかしながら、不均衡分析では、データベースに含まれる他の薬剤に比べて本薬において高頻度で報告されている有害事象が特定され、有害事象に対する原疾患等による影響は調整されないことから、SARS-CoV-2による急性腎障害の発現が反映されたものと考えられる。

また、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、2020年9月1日～2020年11月6日分）を踏まえた安全性プロファイルとの比較においても、現時点で新たな懸念は認められていない。

以上より、本薬との因果関係が否定されていない急性腎障害関連事象の報告があるものの、SARS-CoV-2による感染症により急性腎障害が5～29%で発現するとの報告があり（Kidney Int 2020; 97: 829-38、Crit Care 2020; 24: 155 等）、人工呼吸器管理下の患者では最大90%になるとされている（Kidney Int 2020; 98: 209-18）ことも踏まえ、臨床試験成績等を総合的に勘案すると、本剤と急性腎障害の因果関係は支持されず、添付文書における急性腎障害の注意喚起は削除することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

製造販売承認時には、臨床における安全性上の知見に乏しく、ラットで認められた腎毒性のヒトへの外挿性は評価困難であったが、人道的見地から行われた本薬の投与において、腎障害が報告され本薬投与中止に至った例も報告されていたことから、当時の米国FACT SHEETの記載も参考に、添付文書において急性腎障害に係る注意喚起が記載された〔ベクルリー点滴静注液 100 mg 他特例承認に係る報告書（令和2年5月5日付け）〕。今般、国際共同第Ⅲ相試験成績が提出され、臨床試験において、本薬群と対照群で腎関連の有害事象の発現状況に差が認められないこと、本薬との因果関係が否定されていない有害事象が報告されているが、腎障害はSARS-CoV-2による感染症によっても発現するとの報告があり、本薬との因果関係が明らかに疑われる症例は認められていないと考えられたこと等から、ラットで認められた腎毒性がヒトで発現する懸念は低く、本薬と急性腎障害の因果関係を積極的に支持する情報は得られていないと考え、添付文書の重大な副作用から急性腎障害を削除することは可能と判断した。なお、米国FDAのEmergency Use Authorizationの際に作成されたFACT SHEETでは急性腎障害に係る注意喚起が記載されていたものの、最新のFACT SHEET<sup>55)</sup>、米国添付文書<sup>56)</sup>及びEMAの添付文書<sup>57)</sup>において急性腎障害の記載はないことを確認した。

### 7.R.2.3 肝機能障害について

承認取得者は、以下のように説明している。

健康成人を対象とした臨床試験（GS-US-399-5505 試験）において、肝機能障害関連の有害事象は認められていないが、投与初日に本薬 200 mg を、2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した群（5 日間

<sup>54)</sup> データマイニングアルゴリズムとして Reporting Odds Ratio (ROR) が用いられた (EMA : Screening for adverse reactions in EudraVigilance. December 2016.)。

<sup>55)</sup> FACT SHEET : <https://www.fda.gov/media/137566/download> (最終確認日 : 2021 年 5 月 19 日)

<sup>56)</sup> 米国添付文書 : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/214787Orig1s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s0001bl.pdf) (最終確認日 : 2021 年 5 月 19 日)

<sup>57)</sup> EMA 添付文書 : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf) (最終確認日 : 2021 年 5 月 19 日)

投与群)において、一時的なグレード<sup>58)</sup>1のAST上昇が11.1%(1/9例)で、投与初日に本薬200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与した群(10日間投与群)において、一時的なグレード1及び2のALT上昇が45.0%(9/20例)で認められ、10日間投与群でALT上昇が認められた4例でグレード1のAST上昇が認められた。なお、いずれの検査値上昇も投与25日目までにベースライン値まで低下した。

国際共同第Ⅲ相試験(CO-US-540-5776試験、GS-US-540-5773試験及びGS-US-540-5774試験)における肝関連の有害事象<sup>59)</sup>の発現状況は表80のとおりであった。また、一般使用成績調査において、肝機能障害関連の副作用は7.51%(47/626例)、重篤な副作用は0.32%(2/626例)に認められた。

表80 国際共同第Ⅲ相試験における肝関連の安全性<sup>a)</sup>の概要(安全性解析対象集団)

	CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験) <sup>b)</sup>		GS-US-540-5773 試験				GS-US-540-5774 試験			
	本薬群 (532例)	プラセボ群 (516例)	パートA		パートB		パートA		パートB	
			5日間 投与群 (200例)	10日間 投与群 (197例)	人工呼吸器 使用例 (844例)	人工呼吸器 非使用例 (3,597例)	5日間 投与群 (191例)	10日間 投与群 (193例)	SOC群 (200例)	本薬 投与例 (503例)
有害事象	71 (13.3)	80 (15.5)	27 (13.5)	37 (18.8)	174 (20.6)	410 (11.4)	15 (7.9)	20 (10.4)	11 (5.5)	51 (10.1)
副作用	29 (5.5)	32 (6.2)	16 (8.0)	26 (13.2)	88 (10.4)	215 (6.0)	9 (4.7)	12 (6.2)	—	39 (7.8)
重篤な 有害事象	0	1 (0.2)	4 (2.0)	5 (2.5)	13 (1.5)	17 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0
投与中止に 至った有害 事象	10 (1.9)	12 (2.3)	5 (2.5)	9 (4.6)	40 (4.7)	96 (2.7)	1 (0.5)	6 (3.1)	—	6 (1.2)
死亡に至っ た有害事象	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)	0	0	0	0

例数(%)、—:該当なし

a) SMQ Acute and non-infectious liver events に含まれる事象(CO-US-540-5776試験: MedDRA ver.23.0、その他の試験: MedDRA ver.22.1)

b) グレード3及び4の事象並びにグレード2以上の治験薬との因果関係を否定できない過敏症反応の有害事象のみが収集された。

国際共同第Ⅲ相試験において認められたほとんどの肝関連事象は検査値異常であり、現時点で新たな懸念は認められておらず、添付文書の肝関連事象に関する注意喚起について変更せず引き続き注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

製造販売承認時には、健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験において本薬群でグレード3以上のAST及びALT上昇が認められており、人道的見地から行われた本薬の投与経験において、肝機能検査値異常や重篤な肝機能障害関連の有害事象が認められていたこと等から、添付文書において肝機能障害に係る注意喚起が記載された[バクルリー点滴静注液100mg他特例承認に係る報告書(令和2年5月5日付け)]。現時点で新たな懸念は認められておらず、国際共同第Ⅲ相試験において、肝関連事象の発現状況はプラセボ群やSOC群と大きく異なるものの、健康成人において本薬群でプラセボ群よりも肝機能検査値異常の発現頻度が高く、本薬が肝臓に影響を及ぼすことは否定できないと考えることから、添付文書において引き続き注意喚起を行うとの承認取得者の説明は受入れ可能と考える。

<sup>58)</sup> 下表の基準が用いられた。

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
AST	基準値上限の1.25~2.50倍	基準値上限の2.50超~5.00倍	基準値上限の5.00超~10.00倍	基準値上限の10.00倍超
ALT	基準値上限の1.25~2.50倍	基準値上限の2.50超~5.00倍	基準値上限の5.00超~10.00倍	基準値上限の10.00倍超

<sup>59)</sup> SMQ Acute and non-infectious liver events に含まれる事象(CO-US-540-5776試験: MedDRA ver.23.0、その他の試験: MedDRA ver.22.1)

### 7.R.2.4 過敏症について

承認取得者は、以下のように説明している。

承認取得者が把握する本薬の注入に伴う反応及び過敏症関連<sup>60)</sup>の192症例<sup>61)</sup>(2020年5月31日データロック)、データロック後に米国FDAから提供された18症例及び国際共同第Ⅲ相試験[CO-US-540-5776試験(ACTT-1試験)]において認められた本薬との因果関係が否定できないと判断された2症例(過敏症及び急性アレルギー反応各1例)について評価したところ、19例については本薬以外の要因が考え難い症例であった。したがって、添付文書において引き続き注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、添付文書において引き続き注意喚起を行うとの承認取得者の説明は受入れ可能と考える。

### 7.R.2.5 催不整脈関連事象について

承認取得者は、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験における催不整脈関連の有害事象<sup>62)</sup>の発現状況は表81のとおりであった。

表81 国際共同第Ⅲ相試験における催不整脈関連<sup>62)</sup>の安全性の概要(安全性解析対象集団)

	CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験) a)		GS-US-540-5773 試験				GS-US-540-5774 試験			
	本薬群 (532例)	プラセボ群 (516例)	パートA		パートB		パートA			パートB
			5日間 投与群 (200例)	10日間 投与群 (197例)	人工呼吸器 使用例 (844例)	人工呼吸器 非使用例 (3597例)	5日間 投与群 (191例)	10日間 投与群 (193例)	SOC群 (200例)	本薬 投与例 (503例)
有害事象	67 (12.6)	64 (12.4)	19 (9.5)	27 (13.7)	301 (35.7)	522 (14.5)	11 (5.8)	12 (6.2)	13 (6.5)	32 (6.4)
副作用	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	6 (0.7)	16 (0.4)	2 (1.0)	0	—	6 (1.2)
重篤な 有害事象	39 (7.3)	42 (8.1)	11 (5.6)	5 (2.5)	85 (10.1)	183 (5.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	5 (1.0)
投与中止に至 った有害事象	4 (0.8)	6 (1.2)	0	1 (0.5)	4 (0.5)	7 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	—	2 (0.4)
死亡に至った 有害事象	17 (3.2)	15 (2.9)	3 (1.5)	5 (2.5)	33 (3.9)	81 (2.3)	0	1 (0.5)	2 (1)	2 (0.4)

例数 (%)

a) グレード3及び4の事象並びにグレード2以上の治験薬との因果関係を否定できない過敏症反応の有害事象のみが収集された。

<sup>60)</sup> SMQ Hypersensitivity (狭義) 及び以下の PT に含まれる事象 (MedDRA ver.23.0)

Allergic reaction to excipient, Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock, Anaphylactic transfusion reaction, Anaphylactoid reaction, Anaphylactoid shock, Angioedema, Blood pressure decreased, Blood pressure diastolic decreased, Blood pressure diastolic increased, Blood pressure increased, Blood pressure systolic decreased, Blood pressure systolic increased, Bronchial obstruction, Bronchospasm, Circulatory collapse, Circumoral swelling, Flushing, Hypertension, Hypotension, Infusion related hypersensitivity reaction, Infusion related reaction, Kounis syndrome, Laryngeal oedema, Laryngospasm, Laryngotracheal oedema, Oropharyngeal swelling, Periorbital swelling, Pharyngeal swelling, Post procedural fever, Reaction to excipient, Shock, Shock symptom, Stridor, Swelling of eyelid, Therapeutic product cross-reactivity, Throat tightness, Tracheal oedema, Type I hypersensitivity, Urticari, Vasodilatation

<sup>61)</sup> 自発報告、臨床試験、人道的見地から行われた投与等において認められた有害事象を含む。

<sup>62)</sup> HLG 「Cardiac Arrhythmias」、「Decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock」及び以下の PT に含まれる事象 (MedDRA ver.23.0)

Andersen-Tawil syndrome, Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, Cardiac telemetry abnormal, ECG P wave inverted, Electrocardiogram abnormal, Electrocardiogram ambulatory abnormal, Electrocardiogram change, Electrocardiogram delta waves abnormal, Electrocardiogram P wave abnormal, Electrocardiogram PR prolongation, Electrocardiogram PR shortened, Electrocardiogram QRS complex prolonged, Electrocardiogram QT prolonged, Electrocardiogram repolarisation abnormality, Electrocardiogram RR interval prolonged, Electrocardiogram U wave inversion, Electrocardiogram U wave present, Electrocardiogram U-wave abnormality, Heart rate abnormal, Heart rate decreased, Heart rate increased, Heart rate irregular, Loss of consciousness, Palpitations, Respiratory sinus arrhythmia magnitude abnormal, Respiratory sinus arrhythmia magnitude decreased, Respiratory sinus arrhythmia magnitude increased, Retrograde p-waves, Syncope, Ventricular dyssynchrony, Acute left ventricular failure, Blood pressure ambulatory decreased, Blood pressure decreased, Blood pressure diastolic decreased, Blood pressure orthostatic decreased, Blood pressure systolic decreased, Mean arterial pressure decreased, Pulse absent

重篤な有害事象のうち本薬との因果関係が否定されなかった事象は、GS-US-540-5773 試験(パート B) 人工呼吸器非使用例の第二度房室ブロック (1 例)、GS-US-540-5774 試験 (パート A) 5 日間投与群の心拍数減少 (1 例)、GS-US-540-5774 試験 (パート B) の低血圧 (1 例) であった。死亡に至った有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。国際共同第Ⅲ相試験において、有害事象の発現状況は本薬群、プラセボ群及び SOC 群で同様であり、本薬と不整脈との関連性を支持する状況ではないと考える。

承認取得者が把握する本薬の催不整脈関連<sup>62)</sup>の症例<sup>63)</sup>(2020年8月31日データロック)のうち、本薬との因果関係が否定できず、注入に伴う反応として発現したと考えられた症例を除いた248例<sup>64)</sup>について、219例は本薬以外の要因が考えられ、26例は情報が不足しており評価不能、3例(不整脈2例、高血圧1例)はいずれも高齢者の症例であった。当該3例について、不整脈(2例)はSARS-CoV-2による感染症に伴う酸素投与を受けており、高血圧(1例)はSARS-CoV-2による感染症の悪化が認められた症例であり、本薬との因果関係評価が困難であった。

また、米国FDAの有害事象報告システム(FAERS、2020年第2四半期までのデータ)を用いた不整脈関連事象の不均衡分析<sup>65)</sup>において、低血圧、脈拍欠損、ショック、徐脈、心停止、心肺停止、無脈性電気活動、敗血症性ショックはEB05スコア(Empirical Bayes Geometric Meanの90%片側信頼区間の下限値)が2以上であり、EMAのEudraVigilance Data Analysis System(EDVAS、2020年8月31日データロック)を用いた不整脈関連事象の不均衡分析<sup>66)</sup>において、徐脈、心房細動、無脈性電気活動、心室細動、心室性頻脈、心停止、心肺停止、敗血症性ショック、ショック、出血性ショックはEMAが定義するRORの基準を満たし、シグナルとして検出された。しかしながら、不均衡分析では、データベースに含まれる他の薬剤に比べて本薬において高頻度で報告されている有害事象が特定され、有害事象に対する原疾患等による影響は調整されない。SARS-CoV-2による感染症による心血管系リスクが報告されている<sup>67)</sup>が、不均衡分析において原疾患による心血管系リスクを考慮していないことによりデータベースに含まれる他の薬剤に比べて事象の不均衡が認められた可能性がある。

また、定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER、2020年9月1日～2020年11月6日分)を踏まえても、現時点で新たな懸念は認められていない。

以上の検討等を踏まえ、本薬による催不整脈リスクの可能性は得られていないと考えるが、EMAから、本薬による洞性徐脈のシグナルに関する安全性レビュー結果を2021年5月12日までに提出するよう求められており、レビュー結果は、次回のPBRER(2020年11月7日～2021年5月6日分)に添付する予定である。また、QT/QTc評価試験を2020年第三四半期に実施予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された資料からは、本薬による明らかな催不整脈リスクは示されていないと考えるが、QT/QTc評価試験結果が得られ次第、適切に評価を行い、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

<sup>63)</sup> 自発報告、臨床試験、人道的見地から行われた投与等において認められた有害事象を含む。

<sup>64)</sup> 承認取得者による因果関係評価

<sup>65)</sup> Multi Item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) アルゴリズム (American Statistical Association 1999; 53: 177-202) が用いられた。

<sup>66)</sup> データマイニングアルゴリズムとして Reporting Odds Ratio (ROR) が用いられた (EMA : Screening for adverse reactions in EudraVigilance, December 2016.)。

<sup>67)</sup> JACC Case Rep 2020; 2: 1271-4, JACC Clin Electrophysiol 2020; 6: 1193-204, Cardiovasc Res 2020; 116: 1666-87, ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Last Updated: 10 June, 2020 等

### 7.R.3 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果及び投与対象について、以下のように考える。

SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の効能・効果は「SARS-CoV-2 による感染症」から変更する必要はないと考える。

また、本剤の投与対象について、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験) において、次のいずれか [肺炎画像所見 (胸部 X 線、CT スキャン等)、SpO<sub>2</sub> が 94% 以下 (室内気)、酸素吸入を要する、人工呼吸器管理] を満たす SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本薬 10 日間投与時の有効性が認められており、また GS-US-540-5774 試験においても本剤の有効性が示唆されることから、各試験の投与対象 (表 82) を踏まえ、本剤の投与対象の目安は SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者とし、酸素状態に関わらず肺炎を有する患者を投与対象とすることが適切であり、現行の添付文書における効能又は効果に関連する注意「臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。」を変更する必要はないと考える。

表 82 各試験の主な選択・除外基準

CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験)	
選択基準	少なくとも以下のいずれか 1 つを満たす入院中の患者 ・ 肺炎画像所見 (胸部 X 線、CT スキャン等) ・ SpO <sub>2</sub> が 94% 以下 (室内気) ・ 酸素吸入を要する ・ 人工呼吸器管理
GS-US-540-5774 試験	
選択基準	・ COVID-19 により入院中かつ加療が必要 ・ スクリーニング時に、SpO <sub>2</sub> が 94% 超 (室内気) ・ 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	・ スクリーニング時に、人工呼吸器を使用している

### 7.R.4 用法・用量について

#### 7.R.4.1 成人に対する用法・用量について

承認取得者は成人に対する用法・用量について、以下のように説明している。

臨床薬理での検討等を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における用法・用量を、投与初日に本薬 200 mg を、2 日目から最長 10 日目まで本薬 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与することと設定し、本剤の有効性及び安全性が確認された。したがって、本剤の用法・用量を「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。なお、総投与期間は 10 日までとする。」とすることは適切と考える。

また、以下の点を踏まえ、投与期間の目安は 5 日目まで、症状の改善が認められない場合には 10 日目までとすることが適切と考える。

- ・ CO-US-540-5776 試験 (ACTT-1 試験) において、本剤の 10 日間投与時の有効性が認められていること (7.1 参照)。
- ・ 非盲検試験ではあるものの、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験において 5 日間投与時の有効性が示唆されていること (7.2 及び 7.3 参照)。なお、GS-US-540-5774 試験の有効性の主要評価項目である無作為化後 10 日目の臨床状態について、10 日間投与群では SOC 群に対して統計学的に有意な差は認められなかったが、非盲検試験であることから、いずれの投与期間 (5 日間又は 10

日間)であったかが退院の判断に影響を及ぼした可能性がある(退院日は5日間投与群で6日目に最も多く、10日間投与群で11日目に最も多かった)。

- ・ GS-US-540-5773 試験の無作為化後4日目の酸素状況別の無作為化後13日目における臨床状態の比較検討において、侵襲的人工呼吸器管理又はECMOが導入されていた被験者の無作為化後13日目における死亡率が、5日間投与群40.0%(10/25例)、10日間投与群17.1%(7/41例)であったこと(7.2 表58参照)。

機構は、以下のように考える。

承認取得者の説明は受入れ可能であり、現行の添付文書における用法及び用量「投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。なお、総投与期間は10日までとする。」並びに用法及び用量に関連する注意「目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。」を変更する必要はないと考える。

なお、CO-US-540-5776 試験(ACTT-1 試験)の部分集団解析において、ベースラインのスコアが7(ECMO又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されている患者)の場合、回復までの時間[中央値]が本薬群29.0日、プラセボ群28.0日であり(7.1 表44参照)、例数が限られていることから当該結果のみを以て当該患者に対する有効性が否定されたとは判断できないものの、製造販売承認時に用法・用量に関連する注意に記載されていた「ECMO又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されている患者の総投与期間は10日間まで」と明記するだけの根拠は得られていないことから、製造販売承認後に当該記載は添付文書から削除された<sup>48)</sup>。

#### 7.R.4.2 小児に対する投与について

承認取得者は、小児に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2による感染症の小児患者を対象とした臨床試験成績は得られていないが、本剤の小児に対する用法・用量はPBPKモデルに基づき設定することが可能と考えた(6.R.1参照)。

安全性について、国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-540-5773 試験及びGS-US-540-5774 試験)において、体重40kg以上の小児患者(12歳以上18歳未満)は、GS-US-540-5773 試験(パートB)12例、GS-US-540-5774 試験(パートA)1例、GS-US-540-5774 試験(パートB)4例が組み入れられ、認められた有害事象は表83のとおりであった。GS-US-540-5773 試験(パートB)において、重篤な有害事象は、急性呼吸不全、心停止、コロナウイルス感染及び低血圧各1例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は1例(コロナウイルス感染)に認められ、本薬との因果関係は否定された。GS-US-540-5774 試験(パートA)及びGS-US-540-5774 試験(パートB)において、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 83 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験）に組み入れられた体重 40 kg 以上の小児患者（12 歳以上 18 歳未満）で認められた有害事象

試験名	有害事象
GS-US-540-5773 試験 (パート B) (12 例)	【12 歳以上 15 歳未満 (2 例)】激越、便秘、肝機能検査値上昇、貧血、凝血異常、血小板減少症、急性腎障害、急性呼吸不全、細菌検査陽性、心停止、薬疹、血尿、血液量増加症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、尿路感染、細菌性尿路感染各 1 例 【15 歳以上 18 歳未満 (10 例)】激越、便秘、肝機能検査値上昇、ALT 増加、AST 増加、高ナトリウム血症、高血圧、低血圧、低酸素症、発熱、頻脈各 2 例、貧血、凝血異常、血小板減少症、不安、水疱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加、徐脈、胸痛、着色尿、コロナウイルス感染、譫妄、下痢、薬物離脱症候群、顔面浮腫、フィブリン D ダイマー増加、胃潰瘍、幻覚、頭痛、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低体温、悪心、好中球減少症、末梢性浮腫、胸水、発疹、腎機能障害、洞性徐脈、副鼻腔炎、ブドウ球菌感染、頻呼吸各 1 例
GS-US-540-5774 試験 (パート A) (1 例)	【12 歳以上 15 歳未満 (1 例)】四肢損傷、静脈炎各 1 例
GS-US-540-5774 試験 (パート B) (4 例)	【15 歳以上 18 歳未満 (4 例)】ALT 増加、AST 増加、血中カリウム減少、胃腸炎、悪心、神経痛、そう痒症各 1 例

また、人道的見地から行われた本薬の投与<sup>68)</sup>において、体重 3.5 kg 以上 40 kg 以下の小児患者（18 歳未満）32 例、体重 40 kg 超の小児患者（18 歳未満）45 例に本薬が投与され、認められた有害事象は表 84 のとおりであった。死亡に至った有害事象が 4 例に認められたが、いずれも本薬との因果関係が否定された。

表 84 人道的見地から行われた本薬の投与における小児（18 歳未満）で認められた有害事象

体重 3.5 kg 以上 40 kg 以下の小児患者 (32 例)	【ベースラインにおいて侵襲的酸素投与なし (13 例)】 脳ヘルニア、コロナウイルス検査陽性、高血圧、発熱及び発疹各 1 例 【ベースラインにおいて侵襲的酸素投与あり (19 例)】 貧血 2 例、徐脈、心障害、死亡、全身性浮腫、多臓器機能不全症候群、血球貪食性リンパ組織球症、細菌感染、細菌性敗血症、細菌性気管炎、敗血症、ALT 増加、AST 増加、心拍出量低下、国際標準比増加、プロトロンビン時間延長、低カリウム血症、低ナトリウム血症、乳酸アシドーシス、代謝性アシドーシス、医療機器閉塞、中毒性ネフロパシー、無気肺、低酸素症、気縦隔症、気胸、呼吸窮迫、深部静脈血栓症及び四肢静脈血栓症各 1 例
体重 40 kg 超の小児患者 (45 例)	【ベースラインにおいて侵襲的酸素投与なし (25 例)】 ALT 増加 3 例、AST 増加、腹腔内出血、再発急性リンパ性白血病、精神運動亢進及び不眠症各 1 例 【ベースラインにおいて侵襲的酸素投与あり (20 例)】 AST 増加 2 例、尿崩症、便秘、コロナウイルス感染、腸球菌性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇、横紋筋融解症、血尿、腎機能障害及び急性呼吸不全各 1 例

なお、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、2020 年 9 月 1 日～2020 年 11 月 6 日分）を踏まえても、現時点で新たな懸念は認められていない。

以上より、本薬の安全性プロファイルは SARS-CoV-2 による感染症の成人患者及び小児患者で異ならないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている情報から、本薬を小児に対して投与した場合の安全性プロファイルが成人と比べて大きく異なることを確認した。また、非臨床における検討（5.R.4 参照）を踏まえ、腎機能が発達段階にある小児への投与については、引き続き、有益性の観点から投与の可否を検討する必要がある。なお、小児に対する本剤の有効性及び安全性については、海外で実施中の小児患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-540-5823 試験）成績を含め引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

<sup>68)</sup> CTD 5.3.5.4.1 : Interim2 Summary Report (20 年 月 日付け)



### 7.R.5 医薬品リスク管理計画について

機構は、本剤の医薬品リスク管理計画について、表 85 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 86 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 85 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（下線部追記、取消線部削除）

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>急性腎障害</li> <li>肝機能障害</li> <li>過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）</li> </ul>	<p>該当なし</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>腎毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認用法・用量における安全性</li> </ul> <p>該当なし</p>
有効性に関する検討事項		
承認用法・用量における有効性		
該当なし		

表 86 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要（下線部追記、取消線部削除）

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査に準じた監視活動（市販直後調査終了後一定期間）</li> <li>SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査（GS-JP-540-9009）</li> <li>中等度患者対象国際共同第Ⅲ相試験（GS US 540 5774）</li> <li>重度患者対象国際共同第Ⅲ相試験（GS US 540 5773）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>中等度患者対象国際共同第Ⅲ相試験（GS US 540 5774）</li> <li>重度患者対象国際共同第Ⅲ相試験（GS US 540 5773）</li> </ul> <p>該当なし</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査に準じた監視活動による情報提供（市販直後調査終了後一定期間）</li> <li>医療従事者向け資料（同意説明文書を含む）の作成、配布</li> <li>患者向け資料の作成、配布</li> <li>副作用発現状況の定期的な公表</li> </ul> <p>該当なし</p>

### III. 総合評価

提出された資料から、本品目の効能・効果及び用法・用量を変更する必要はなく、承認条件 6.は満たされたものと判断した。また、本剤の製造販売承認時において、品質、有効性及び安全性に関する情報が非常に限られていたことから付されていた承認条件 4.及び 5.についても、承認条件 6.に基づく資料が提出され確認されたことから満たされたものと判断する。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	Area under the concentration versus time curve during dosing interval	一投与間隔内の濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24 h</sub>	Area under the concentration versus time curve up to 24 hours	投与開始時から投与 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
CC <sub>50</sub>	50% cytotoxic concentration	50%細胞毒性濃度
CES	Carboxylesterase	カルボキシエステラーゼ
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum observed concentration of drug	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	－
COX-1	Cytochrome oxidase subunit 1	シクロオキシゲナーゼ-1
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ddC	Dideoxycytidine	ジデオキシシチジン
DDI ガイドライン	－	『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について』（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC <sub>50</sub>	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度
EC <sub>90</sub>	90% effective concentration	90%有効濃度
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
Efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HepG2	Human hepatocellular carcinoma cell line	ヒト肝細胞癌由来細胞株
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HINT1	Histidine triad nucleotide binding protein 1	－

HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MHV	Murine hepatitis virus	マウス肝炎ウイルス
MOI	Multiplicity of infection	感染多重度
MRP2	Multidrug resistance protein 2	多剤耐性蛋白 2
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOEL	No observed effect level	無影響量
NTCP	Na/Taurocholate co-transporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
NZW	New zealand white	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PC-3	Human metastatic prostate carcinoma cells	ヒト前立腺癌由来細胞株
PFU	Plaque-forming units	プラーク形成ユニット
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
Pol	Polymerase	ポリメラーゼ
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase	RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SARS	Severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
SBECD	Sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium	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
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO <sub>2</sub>	Saturation of percutaneous oxygen	経皮的酸素飽和度
TCID <sub>50</sub>	50% Median Tissue Culture Infectious Dose	50%感染量
TTC	Threshold of toxicological concern	毒性学的懸念の閾値

t <sub>1/2</sub>	Elimination half life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time of observed maximal concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ベクルリー点滴静注用 100 mg
本薬	—	レムデシビル