

レムデシビルの「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	レムデシビル	ベクルリー点滴静注液 100 mg、同点滴静注用 100 mg （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	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">1. 冒頭の枠囲み内の記載について、「承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られていたため」と記載整備する。2. 「警告」の項（急性腎障害及び肝機能障害に関する記載）を削除する。3. 「効能又は効果に関連する注意」の項について、本剤の有効性及び安全性の情報が極めて限られている旨の記載を削除する。また、本剤の投与対象を「SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者」に変更する。4. 「用法及び用量に関連する注意」の項について、本剤の投与期間の目安を「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。」に変更する。5. 「重要な基本的注意」の項について、一般的な臨床検査値を毎日確認すること等の記載を削除し、腎機能検査及び肝機能検査の検査頻度を「毎日」から「定期的」に変更する。6. 「特定の背景を有する患者に関する注意」の項について、ALT が基準範囲上限の 5 倍未満の患者に対する注意喚起を削除する。7. 「副作用」の項について、本剤の安全性に係る情報は極めて限られている旨の記載を削除する。また、臨床試験成績に基づきその他の副作用を追記する。8. 「その他の注意」の項について、臨床使用に基づく情報	

	<p>として、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比 (INR) 増加に関する内容を追記する。</p> <p>9. 「臨床成績」の項について、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験 (NIAID ACTT-1 試験及び GS-US-540-5773 試験) を速報値から最終成績に変更する。また、GS-US-540-5774 試験の結果を追記する。さらに、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした人道的見地から行われた本剤の投与経験及びエボラウイルス感染症患者対象の臨床試験の記載を削除する。</p>
<p>改訂の理由及び調査の結果</p>	<p>SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験 (NIAID ACTT-1 試験、GS-US-540-5773 試験及び GS-US-540-5774 試験) の最終報告書が提出され、これらの試験成績から、専門委員の意見も踏まえ、改訂することが適切と判断した。</p>

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>冒頭</p> <p>本剤は、本邦で特例承認されたものであり、<u>現時点で有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られており</u>、引き続き情報を収集中である。そのため本剤の使用に当たっては、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。また、本剤投与中のいかなる有害事象も早期に確認するため、本剤投与中は適切な検査等により注意深く患者をモニタリングするとともに、必要な場合には医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき報告すること。</p>	<p>冒頭</p> <p>本剤は、本邦で特例承認されたものであり、<u>承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られていたため</u>、引き続き情報を収集中である。そのため本剤の使用に当たっては、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。また、本剤投与中のいかなる有害事象も早期に確認するため、本剤投与中は適切な検査等により注意深く患者をモニタリングするとともに、必要な場合には医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき報告すること。</p>
<p>1. 警告</p> <p>1.1 <u>急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.2、9.2、11.1.1 参照]</u></p> <p>1.2 <u>肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、9.3、11.1.2 参照]</u></p>	<p>(削除)</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 <u>SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の有効性及び安全性に関して得られている情報は極めて限られていることから、最新の情報に留意して慎重に投与の可否を判断すること。[17.1.1 参照]</u></p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>(削除)</p>

<p>5.2 <u>臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、現時点では原則として、酸素飽和度 94% (室内気) 以下、又は酸素吸入を要する、又は体外式膜型人工肺 (ECMO) 導入、又は侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者を対象に投与を行うこと。 [17.1.1 参照]</u></p>	<p>臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、<u>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。 [17.1.1 参照]</u></p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 生理食塩液に添加し、30 分から 120 分かけて点滴静注すること。 [8.4、14.1、14.2 参照]</p> <p>7.2 <u>本剤の最適な投与期間は確立していないが、目安として、ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されている患者では総投与期間は 10 日間までとし、ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されていない患者では 5 日目まで、症状の改善が認められない場合には 10 日目まで投与する。</u></p> <p>7.3～7.4 (略)</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 生理食塩液に添加し、30 分から 120 分かけて点滴静注すること。 [8.3、14.1、14.2 参照]</p> <p>7.2 目安として、5 日目まで<u>投与し</u>、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。</p> <p>7.3～7.4 (略)</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 <u>本剤の投与経験が極めて限られており、これまでに報告されていない副作用 (重篤なものを含む) が生じるおそれがあるため、本剤を投与する場合には、患者の臨床症状、臨床検査値 (白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、プロトロンビン時間等) について、適切なモニタリングを行いながら慎重に患者を観察すること。臨床検査値は毎日確認すること。副作用が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を継続すること。</u></p>	<p>8. 重要な基本的注意 (削除)</p>

<p>8.2 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.1、9.2、11.1.1 参照]</p> <p>8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、9.3、11.1.2 参照]</p> <p>8.4 (略)</p>	<p>8.1 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2、11.1.1 参照]</p> <p>8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.2 参照]</p> <p>8.3 (略)</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者 添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムの尿管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに尿管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[1.1、8.2、11.1.1、15.2、16.6.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者 9.3.1 ALT が基準範囲上限の 5 倍以上の患者 投与しないことが望ましい。[17.1 参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者 添加物スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムの尿管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに尿管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、15.2、16.6.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者 9.3.1 ALT が基準範囲上限の 5 倍以上の患者 投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.2、16.6.3、17.1 参照]</p>

<p><u>9.3.2 ALT が基準範囲上限の 5 倍未満の患者</u> <u>治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [1.2、8.3、11.1.2、16.6.3、17.1 参照]</u></p>	<p>(削除)</p>
<p>11. 副作用 <u>本剤は特例承認された薬剤であり、安全性に係る情報は極めて限られており、引き続き情報を収集中である。因果関係は不明だが、17.1 項に記載の有害事象が報告されている。</u> <u>また、次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 急性腎障害 [<u>1.1</u>、<u>8.2</u>、9.2 参照]</p> <p>11.1.2 肝機能障害 [<u>1.2</u>、<u>8.3</u>、<u>9.3</u> 参照] ALT 上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP 又は INR の異常）が認められた場合には、投与を中止すること。</p> <p>11.1.3 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む） 低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。 [<u>8.4</u> 参照]</p>	<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 急性腎障害 [<u>8.1</u>、9.2 参照]</p> <p>11.1.2 肝機能障害 ALT 上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP 又は INR の異常）が認められた場合には、投与を中止すること。 [<u>8.2</u>、<u>9.3.1</u> 参照]</p> <p>11.1.3 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む） 低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。 [<u>8.3</u> 参照]</p>

<p>11.2 その他の副作用 (新設)</p>	<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上 3%未満</th> <th>0.2%以上 1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心</td> <td>嘔吐、便秘、下痢</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td>注入部位疼痛、疲労、発熱</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>高トランスアミナーゼ血症</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td> <td></td> <td>注入に伴う反応</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇</td> <td>プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加</td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td></td> <td>高トリグリセリド血症</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td></td> <td>不眠症</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹、そう痒症</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>静脈炎</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上 3%未満	0.2%以上 1%未満	血液およびリンパ系障害		貧血	胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢	一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱	肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症	傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応	臨床検査	ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加	代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症	神経系障害		頭痛、浮動性めまい	精神障害		不眠症	皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	血管障害		静脈炎
	1%以上 3%未満	0.2%以上 1%未満																																			
血液およびリンパ系障害		貧血																																			
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢																																			
一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱																																			
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症																																			
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応																																			
臨床検査	ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加																																			
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症																																			
神経系障害		頭痛、浮動性めまい																																			
精神障害		不眠症																																			
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症																																			
血管障害		静脈炎																																			
<p>15. その他の注意 15.1 (新設)</p> <p>15.2 (略)</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p><u>SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験 (NIAID ACTT-1) では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比 (INR) 増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。</u></p> <p>15.2 (略)</p>																																				

<p>16. 薬物動態</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.2 腎機能障害</p> <p>腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。</p> <p>16.6.3 肝機能障害</p> <p>肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。</p>	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.2 腎機能障害</p> <p>腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]</p> <p>16.6.3 肝機能障害</p> <p>肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。 [9.3.1 参照]</p>
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 使用経験</p> <p>(1) NIAID ACTT-1 試験 (NCT04280705)</p> <p>18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に本剤 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。</p> <p>主要評価項目は、無作為化後 28 日目までにおける回復までの時間であった。<u>1,063 例が 1:1 の割合で本剤群又はプラセボ群に割り付けられ、606 例の回復例が得られた時点で実施された主要評価項目等に関する予備的解析の結果は、回復までの時間の中央値は、本剤投与群で 11 日、プラセボ群で 15 日であった (ハザード比: 1.31、95%信頼区間: 1.12~1.54、$p < 0.001$)。死亡割合は、本剤投与群で 8.0%、プラセボ群で 11.6%であった ($p=0.059$)。</u></p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 <u>SARS-CoV-2 による感染症患者対象の国際共同Ⅲ相試験</u></p> <p>(1) NIAID ACTT-1 試験 (NCT04280705)</p> <p>18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者 (<u>1,062 例、うち 15 例は国内試験実施施設において登録された</u>) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に本剤 100 mg を 1 日 1 回、又はプラセボを静脈内投与した³⁾。なお、退院した場合は<u>治験薬投与を中止することとされた。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。</u>主要評価項目は、無作為化後 28 日目までにおける回復 (<u>8 点順序尺度^{注1)} のスコア 1~3 に該当</u>) までの時間であった。<u>その結果、回復までの時間 (中央値) について、本剤投与群で 10 日、プラセボ群で 15 日であり、本剤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 (ハザード比: 1.29、95%信頼区間: 1.12~1.49、$p < 0.001$、層別ログランク検定)。</u></p>

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。
 (表略)

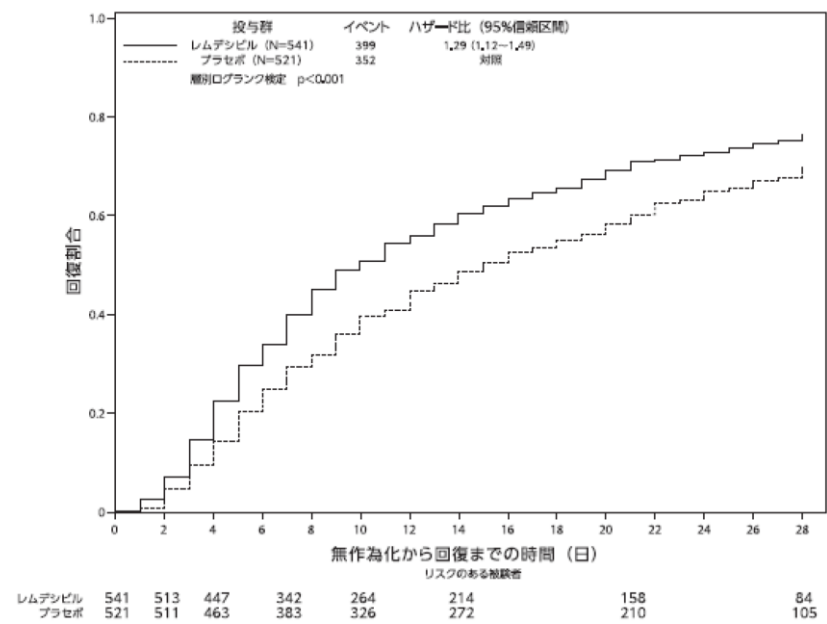


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。
 (表略)

副作用^{注2)}が認められた被験者の割合は、本剤投与群で 8% (41/532 例) であり、主な副作用はプロトンポンプ阻害薬時間延長 2% (9/532 例) であった。

注1) 8点順序尺度 [スコア1: 退院かつ活動に制限なし、スコア2: 退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3: 入院

<p>(2) GS-US-540-5773 試験 (NCT04292899)</p> <p>12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 18 歳以上の SARS-CoV-2 による重症感染症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与、10 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要臨床評価項目は、無作為化後 14 日目に順序尺度^{注1)}で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5 日間投与群に対する 10 日間投与群のオッズ比は 0.76 [95% 信頼区間 0.51, 1.13] であった。</p> <p>また、5 日間投与群及び 10 日間投与群でそれぞれ、50%の患者が退院するまでの時間は 10 日及び 11 日、14 日目において、臨床状態の 2 段階以上の改善^{注2)}が認められた患者の割合は 65% (129/200 例) 及び 54% (107/197 例)、回復^{注3)}が認められた患者の割合は 70% (140/200</p>	<p>しており酸素吸入を要しない—治療の継続が不要、スコア 4：入院、酸素吸入を要しない—治療の継続が必要 (COVID-19 関連又はそれ以外)、スコア 5：入院かつ、酸素吸入を要する、スコア 6：入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア 7：入院かつ ECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア 8：死亡]</p> <p>注 2) 本試験では、Grade 3 以上の有害事象が収集され、治験薬との因果関係が評価された。加えて、過敏症反応については Grade 2 の治験薬との因果関係が否定できない事象も収集された。</p> <p>(2) GS-US-540-5773 試験 (NCT04292899)</p> <p>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 (397 例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与、10 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した⁴⁾。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。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後 13 日目に 7 点順序尺度^{注3)}で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5 日間投与群に対する 10 日間投与群の比例オッズ比は 0.75 [95%信頼区間 0.51, 1.12] であった。</p>
--	--

例) 及び 59% (116/197 例)、死亡の割合は 8% (16/200 例) 及び 11% (21/197 例) であった。

注 1) 順序尺度：①死亡、②入院かつ ECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理、③入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、④入院かつ低流量酸素による管理、⑤入院しており、酸素吸入を要しないが SARS-CoV-2 による感染症に関わらず継続的な治療を要する、⑥入院しており、酸素吸入及び本剤投与以外の継続的な治療は要しない、⑦退院

注 2) 順序尺度においてベースライン時から 2 点以上の改善が認められた場合と定義された。

注 3) 酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義された。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

(表略)

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

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

表 1 無作為化後 13 日目における臨床状態 (7 点順序尺度)

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] ^{a)}	0.75 [0.51, 1.12]	

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

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

(表略)

副作用が認められた被験者の割合は、5 日間投与群及び 10 日間投与群でそれぞれ 17% (33/200 例) 及び 20% (40/197 例) であった。主な副作用は、ALT 増加 (5 日間投与群で 2% (4/200 例)、10 日間投与群で 7% (14/197 例))、AST 増加 (5 日間投与群で 3% (5/200 例)、10 日間投与群で 6% (11/197 例)) 及び悪心 (5 日間投与群で 5% (9/200 例)、10 日間投与群で 3% (5/197 例)) であった。

(3) GS-US-540-5774 試験 (NCT04292730)

(略)

12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 18 歳以上の中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者 (584 例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2~5 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与、10 日間投与群では、投与初日に本剤 200 mg を、2~10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与し、標準療法群と比較した^{6), 7)}。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。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後 10 日目に 7 点順序尺度^{注 3)} で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療法群に対する各本剤投与群の比例オッズ比 [95%信頼区間] は、5 日間投与群で 1.65 [1.09, 2.48, p=0.017]、10 日間投与群では 1.31 [0.88, 1.95, p=0.18] であった。

表 2 無作為化後 10 日目に於ける臨床状態 (7 点順序尺度)

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] a)	1.65 [1.092, 2.483]	1.31 [0.880, 1.952]	—
p 値 b)	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。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選 択 基 準	<u>1. 無作為化前 4 日以内に実施した PCR 検査において SARS-CoV-2 感染が確認されている</u> <u>2. 入院中であり、COVID-19 に対する治療を要する</u> <u>3. スクリーニング時に、SpO₂ が 94% 超 (室内気)</u> <u>4. 画像上、肺浸潤影が認められる</u>
除 外 基 準	<u>1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する</u> <u>2. ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍超</u> <u>3. クレアチニン・クリアランスが 50mL/min 未満 (18 歳以上の場合は Cockcroft-Gault 式、18 歳未満の場合は Schwartz 式を用いて算出)</u> <u>4. 妊娠検査陽性</u> <u>5. 授乳中</u>

副作用が認められた被験者の割合は、5 日間投与群及び 10 日間投与群でそれぞれ 19% (36/191 例) 及び 13% (25/193 例) であった。主な副作用は、悪心 (5 日間投与群で 7% (13/191 例)、10 日間投与群 4% (7/193 例)) であった。

注 3) 7 点順序尺度 [スコア 1: 死亡、2: 入院かつ ECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理、3: 入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、4: 入院かつ低流量酸素による管理、5: 入院しており、酸素吸入を要しないが SARS-CoV-2 による感染症に関わらず継続的な治療を要する、6: 入院しており、酸素吸入及び継続的な治療は要しない (ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)、7: 退院]

<p>17.1.2 健康成人対象の臨床試験 (略)</p> <p>17.1.3 エボラウイルス感染症患者対象の臨床試験 <u>(1) 海外第Ⅱ相試験 (PALM 試験)</u> <u>外国人のエボラウイルス感染症患者を対象に、本薬を反復投与した臨床試験において、本薬投与時に有害事象^{注)}として、低血圧が認められた。</u></p>	<p>17.1.2 健康成人対象の臨床試験 (略)</p> <p>(削除)</p>
<p>23. 主要文献 1) ~2) (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) ~2) (略) <u>3) 社内資料 (NIAID ACTT-1 試験)</u> <u>4) 社内資料 (GS-US-540-5773 試験)</u> <u>5) Jason D. Goldman et al. N Engl J Med. 2020 May 27;NEJMoa2015301</u> <u>6) 社内資料 (GS-US-540-5774 試験)</u> <u>7) Christoph D. Spinner et al. JAMA 2020 Sep 15;324 (11) :1048-1057</u></p>