

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">「用法及び用量に関連する注意」の項について、小児患者における薬物動態は不明であり、小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された旨の記載を削除する。「特定の背景を有する患者に関する注意」の「小児等」の項について、2歳未満の小児に対する添加剤スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムに関する注意喚起及び小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された旨の記載を削除する。また、「小児等を対象とした臨床試験は実施していない。」は「28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていない。」へ変更する。「副作用」の項について、「その他の副作用」を変更する。「薬物動態」の項に、成人患者及び体重 3.0 kg 以上かつ 28 日齢以上 18 歳未満の小児患者の薬物動態パラメータを追加する。「臨床成績」の項に、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-540-5823 試験）の成績を追加する。「薬効薬理」の項について「レムデシビル耐性の SARS-CoV-2 出現に関する臨床データは得られていない。」の記載を削除する。	
改訂の理由及び調査	海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-540-5823 試験）のうち、体重 3.0	

の結果	kg 以上かつ 28 日齢以上 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コホートの試験成績等から改訂することは可能と判断した。
-----	---

【新旧対照表】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>7.3 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意すること。[9.7、16.6.1 参照]</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>(削除)</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p><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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムは腎尿細管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある2歳未満の小児に対する影響は不明である。[9.2 参照]</u></p> <p><u>小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。[7.3、16.6.1 参照]</u></p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>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。<u>28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていない。</u>[16.6.1 参照]</p>

11. 副作用				11. 副作用			
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用			
	1%以上 4%未満	0.1%以上 1%未満	頻度不明		1%以上 4%未満	0.1%以上 1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害		貧血		血液およびリンパ系障害		貧血	
心臓障害			徐脈	心臓障害			徐脈
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢		胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢	
一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒		一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒	
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症		肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症	
臨床検査	ALT 増加、AST 増加	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇		臨床検査	ALT 増加、AST 増加	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、ヘモグロビン減少	
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症		代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛		筋骨格系および結合組織障害		関節痛	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい		神経系障害		頭痛、浮動性めまい	
精神障害		不眠症		精神障害		不眠症	
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症、斑状皮疹		皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症、斑状皮疹	
血管障害		静脈炎		血管障害		静脈炎	
16. 薬物動態				16. 薬物動態			
16.1 血中濃度				16.1 血中濃度			
16.1.1 (略)				16.1.1 (略)			

<p>(新設)</p>	<p>16.1.2 患者における薬物動態</p> <p>健康成人被験者並びに成人及び小児の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした試験の併合データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した、成人患者（147 例）での本剤の静脈内反復投与後のレムデシビル及びその循環血中代謝物〔ヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）〕の薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人のデータ）。</p> <p>成人患者でのレムデシビル及びその代謝物の薬物動態パラメータ^{a)}</p> <table border="1" data-bbox="1133 600 2038 791"> <thead> <tr> <th></th> <th>レムデシビル</th> <th>ヌクレオシド類似体^{b)}</th> <th>中間代謝物^{c)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>2700 (2440-2990)</td> <td>143 (135-152)</td> <td>198 (180-218)</td> </tr> <tr> <td>AUC_{tau} (h·ng/mL)</td> <td>1710 (1480-1980)</td> <td>2410 (2250-2580)</td> <td>392 (348-442)</td> </tr> </tbody> </table> <p>幾何平均値（95%信頼区間）</p> <p>a) 本剤を 30 分間かけて最長 3 日間静脈内投与したときの母集団薬物動態推定値（GS-US-540-9012 試験）</p> <p>b) GS-441524</p> <p>c) GS-704277</p> <p>投与初日に本剤 200 mg を、2 及び 3 日目に本剤 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与した。</p>		レムデシビル	ヌクレオシド類似体 ^{b)}	中間代謝物 ^{c)}	C_{max} (ng/mL)	2700 (2440-2990)	143 (135-152)	198 (180-218)	AUC_{tau} (h·ng/mL)	1710 (1480-1980)	2410 (2250-2580)	392 (348-442)
	レムデシビル	ヌクレオシド類似体 ^{b)}	中間代謝物 ^{c)}										
C_{max} (ng/mL)	2700 (2440-2990)	143 (135-152)	198 (180-218)										
AUC_{tau} (h·ng/mL)	1710 (1480-1980)	2410 (2250-2580)	392 (348-442)										
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 小児患者</p> <p>小児における薬物動態の検討は実施していない。</p> <p>小児における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。体重 40 kg 以上の小児では、成人における国内承認用法・用量で本剤を投与したとき、定常状態におけるレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の曝露量は、成人とおおむね同程度であると予測された。一方で、体重 40 kg</p>	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 小児患者</p> <p>健康成人被験者並びに成人及び小児の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした試験の併合データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した、GS-US-540-5823 試験における体重 3.0 kg 以上の 28 日齢以上 18 歳未満の小児患者（50 例）での本剤の静脈内反復投与後のレムデシビル及び代謝物（ヌクレオシド類似体〔GS-441524〕及び中間代謝物〔GS-704277〕）の薬物動態パラメータは以下のとおり</p>												

未満の小児では、体重換算された国内承認用法・用量で投与したとき、定常状態におけるレムデシビル[®]の曝露量は成人と同程度と予測されたが、ヌクレオシド類似体の曝露量は成人と比較して、低年齢小児で低値傾向であると予測された。

であった（外国人のデータ）。[9.7 参照]

小児患者における定常状態でのレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ^{a)}

	コホート 1：12 歳以上 18 歳未満かつ 体重 40 kg 以上 (12 例)	コホート 2：28 日齢 以上 18 歳 未満かつ体 重 20 kg 以 上 40 kg 未 満 (12 例)	コホート 3：28 日齢 以上 18 歳 未満かつ体 重 12 kg 以 上 20 kg 未 満 (11 例)	コホート 4：28 日齢 以上 18 歳 未満かつ体 重 3 kg 以上 12 kg 未満 (10 例)	コホート 8：12 歳未 満かつ体重 40 kg 以上 (5 例)
レムデシビル					
C_{max} (ng/mL)	3910 (3140- 4870)	5680 (4660- 6930)	5530 (4240- 7210)	4900 (3790- 6340)	3920 (2270- 6790)
AUC_{tau} (h·ng/mL)	2470 (1940- 3150)	3500 (2570- 4780)	3910 (2140- 7160)	2930 (1900- 4520)	2280 (1200- 4300)
ヌクレオシド類似体^{b)}					
C_{max} (ng/mL)	197 (123- 316)	181 (132- 248)	158 (116- 215)	202 (171- 238)	162 (57.4- 458)
AUC_{tau} (h·ng/mL)	3460 (2010- 5960)	2870 (2020- 4080)	2400 (1740- 3320)	2770 (2230- 3450)	2640 (772- 9030)
中間代謝物^{c)}					
C_{max} (ng/mL)	307 (212- 443)	423 (309- 578)	444 (336- 585)	390 (305- 500)	278 (145- 532)
AUC_{tau} (h·ng/mL)	815 (474- 1400)	754 (547- 1040)	734 (513- 1050)	691 (494- 966)	537 (203- 1420)

幾何平均値 (95%信頼区間)

a) 本剤を 30 分間かけて最長 10 日間静脈内投与したときの母集団薬物動態推定値 (GS-US-540-5823 試験)

b) GS-441524

c) GS-704277

コホート 1 (12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上) 及びコホート 8 (12 歳未満かつ体重 40 kg 以上) では、投与初日に本剤 200 mg を、以降最長 10 日目まで本剤 100 mg を 1 日 1 回投与した。コホート 2 から 4 では、投与初日に本剤 5 mg/kg を、以降最長 10 日目まで 2.5 mg/kg を 1 日 1 回投与した。

注) 国内では、体重 3.5 kg 以上の小児に対する用法・用量が承認され

	ている。
<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 国際共同第Ⅲ相試験</p> <p>(3) GS-US-540-5774 試験 (NCT04292730)</p> <p>(略)</p> <p>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> <p>17.1.2 (略)</p> <p>(新設)</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 国際共同第Ⅲ相試験</p> <p>(3) GS-US-540-5774 試験 (NCT04292730)</p> <p>(略)</p> <p>(削除)</p> <p>17.1.2 (略)</p> <p>17.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験</p> <p><u>GS-US-540-5823 試験 (NCT04431453)</u></p> <p><u>28 日齢以上 18 歳未満の SARS-CoV-2 による感染症患者 (53 例) を対象とした単群非盲検試験 (12 歳以上かつ体重 40 kg 以上 [12 例]、12 歳未満かつ体重 40 kg 以上 [5 例]、28 日齢以上かつ体重 20 kg 以上 40 kg 未満 [12 例]、28 日齢以上かつ体重 12 kg 以上 20 kg 未満 [12 例]、28 日齢以上かつ体重 3 kg 以上 12 kg 未満 [12 例]) において、</u></p> <p><u>体重 40 kg 以上の被験者では投与初日に本剤 200 mg を、以降最長 10 日目まで本剤 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与し、体重 3 kg 以上 40 kg 未満の被験者では投与初日に本剤 5 mg/kg を、以降最長 10 日目まで 2.5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与した¹⁵⁾。</u></p>

本剤を最長 10 日間静脈内投与した結果、10 日目におけるベースラインからの臨床状態の変化の中央値（第 1 四分位 [Q1]、第 3 四分位 [Q3]）は、7 段階の順序尺度^{注3)}で 2.0 (1.0, 4.0) ポイントの改善であった。62%の患者が 10 日目までに回復^{注4)}し、回復までの期間の中央値（Q1、Q3）は 7 (5、16) 日であった。また、60%の患者が 10 日目までに退院した。3 名の被験者が本試験期間中に死亡した。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

<p>選択基準</p>	<p>1. 18 歳未満で以下の体重基準のいずれかを満たす ・ 12 歳以上 18 歳未満かつスクリーニング時の体重 40 kg 以上 ・ 28 日齢以上 18 歳未満かつスクリーニング時の体重 3 kg 以上 40 kg 未満 ・ 12 歳未満かつスクリーニング時の体重 40 kg 以上 2. PCR 検査において SARS-CoV-2 感染が確認されている 3. 入院中であり、COVID-19 に対する治療を要する</p>						
<p>除外基準</p>	<p>1. 治験薬投与前 24 時間以内に SARS-CoV-2 に直接作用する抗ウイルス活性を有する又はその可能性がある他の薬剤を投与 2. ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍超 3. 1 歳以上の場合は、eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満 (Schwartz 式を用いて算出) 4. 1 歳未満の場合は、クレアチニンが以下の閾値以上</p> <table border="1" data-bbox="1317 994 2018 1098"> <thead> <tr> <th>実年齢</th> <th>クレアチニン値 (mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28 日齢以上 2 カ月齢未満</td> <td>0.6*以上</td> </tr> <tr> <td>2 カ月齢以上 1 歳未満</td> <td>0.5*以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニン値が 97.5 パーセンタイル又は年齢に対する上限以上 5. スクリーニング時の妊娠検査で陽性 (妊娠可能な女性のみ) 6. 腎代替療法による治療中 (間欠的血液透析、腹膜透析、持続的腎代替療法)</p>	実年齢	クレアチニン値 (mg/dL)	28 日齢以上 2 カ月齢未満	0.6*以上	2 カ月齢以上 1 歳未満	0.5*以上
実年齢	クレアチニン値 (mg/dL)						
28 日齢以上 2 カ月齢未満	0.6*以上						
2 カ月齢以上 1 歳未満	0.5*以上						

副作用 (全グレード) が認められた被験者の割合は 15.1% (8/53 例) であった。5%以上でみられた主な副作用は、ALT 増加 5.7% (3/53 例)

	<p>であった。</p> <p>注3) <u>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]</u></p> <p>注4) <u>ベースライン時の臨床状態スコア (7点順序尺度) が 2~5 から 6 又は 7 に改善した場合、又はベースライン時のスコアが 6 から 7 に改善した場合</u></p>
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.3 薬剤耐性</p> <p><u>レムデシビル耐性の SARS-CoV-2 出現に関する臨床データは得られていない。培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下した SARS-CoV-2 分離株が確認された。(略)</u></p>	<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.3 薬剤耐性</p> <p>培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下した SARS-CoV-2 分離株が確認された。(略)</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~14) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~14) (略)</p> <p>15) <u>社内資料 (GS-US-540-5823 試験)</u></p>