

審議結果報告書

令和 2 年 5 月 7 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ① ベクルリー点滴静注液 100 mg

② ベクルリー点滴静注用 100 mg

[一 般 名] レムデシビル

[申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社

[申請年月日] 令和 2 年 5 月 4 日

[審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 2 年 5 月 7 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、現時点において得られている情報は限定的であり、SARS-CoV-2 による感染症に対する本品目の有効性及び安全性を明確に結論付けることは困難であるものの、非臨床での検討において SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が報告されていること、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象にプラセボ対照試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験の速報値において、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療効果が示唆されていること、臨床試験等における安全性は許容可能と考えられたこと等を踏まえれば、健康危機管理上の観点から本品目を緊急に使用する一定の意義はあると判断され、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当するとされた。

記

[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。

特例承認に係る報告書

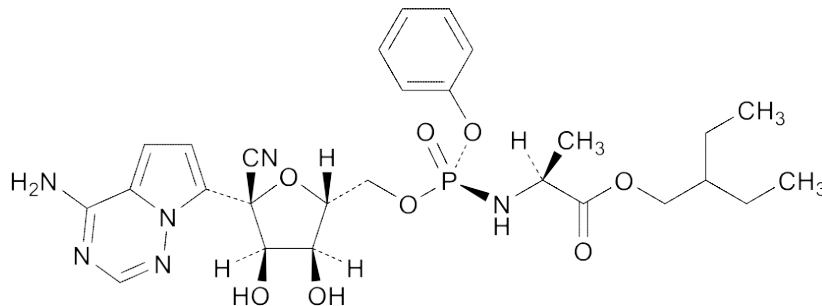
令和2年5月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品について、医薬品医療機器総合機構で作成した資料の概要は以下のとおりである。

記

- [販売名] ①ベクルリー点滴静注液 100 mg
②ベクルリー点滴静注用 100 mg
- [一般名] レムデシビル
- [申請者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
- [申請年月日] 令和2年5月4日
- [剤形・含量] ①1バイアル（20 mL）中にレムデシビル 100 mg を含有する注射剤
②1バイアル中にレムデシビル 105 mg¹⁾ を含有する用時溶解注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式： $C_{27}H_{35}N_6O_8P$

分子量： 602.58

化学名：

（日本名） *N*-{(*S*)-[2-*C*-(4-アミノピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2,5-アンヒドロ-*D*-アルトロ
ノニトリル-6-*O*-イル]フェノキシホスホリル}-*L*-アラニン 2-エチルブチル

（英名） 2-Ethylbutyl *N*-{(*S*)-[2-*C*-(4-aminopyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-*D*-
altronitril-6-*O*-yl]phenoxyphosphoryl}-*L*-alaninate

¹⁾ 表示量の5%が過量充てん量として含まれる

[特記事項]

本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われ、医薬品医療機器等法施行規則第41条により、申請にあたり添付すべき資料として、臨床試験等の試験成績に関する資料のみが提出された。したがって、品質、非臨床試験成績等に関する資料は提出されていない。本報告書は、提出された資料について取りまとめたものであって、審査の結果をまとめた審査報告書とは異なる。

本報告書は、医薬品審査管理課長通知（令和2年4月23日付け薬生薬審発0423第9号）に基づき作成されたものである。

[担当部]

新薬審査第四部

特例承認に係る報告

令和2年5月5日

I. 申請品目

[販売名]	①ベクルリ一点滴静注液 100 mg ②ベクルリ一点滴静注用 100 mg
[一般名]	レムデシビル
[申請者]	ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日]	令和2年5月4日
[剤形・含量]	①1バイアル（20 mL）中にレムデシビル 100 mg を含有する注射剤 ②1バイアル中にレムデシビル 105 mg ²⁾ を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	SARS-CoV-2 による感染症
[申請時の用法・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 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。総投与期間は 10 日までとする。
[特記事項]	本品目は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当する品目として取り扱われ、医薬品医療機器等法施行規則第 41 条により添付すべき資料の提出を相当の期間猶予することができる見込みのものであるとして、本申請に際しては、臨床試験等の試験成績に関する限られた資料のみが提出された。また、品質、非臨床試験成績等に関する資料は提出されていない。

II. 提出された資料の概略

米国 Gilead Sciences, Inc は、本剤に関し、米国における Emergency Use Authorization に係る申請を行い、当該申請は、米国で 2020 年 5 月 1 日付けで認められている。これを受けて申請者は本邦において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による同法第 14 条第 1 項の特例承認を取得するための申請を行った。本申請に際して、米国 FDA に対する Emergency Use Authorization に係る申請時提出資料、米国 FDA の Emergency Use Authorization を受けた際に作成された FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS³⁾、人道的見地から行われた本剤の投与に関する中間報告書、治験薬概要書、添付文書案が提出された。

²⁾ 表示量の 5%が過量充てん量として含まれる

³⁾ 米国添付文書に相当する内容が含まれる文書

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況	3
2. 主な臨床試験等の試験成績	4
3. 提出された資料を踏まえた現時点のまとめ	10

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況

コロナウイルスはコロナウイルス科に分類される RNA ウイルスであり、ヒトに感染するコロナウイルスとして、ヒトに日常的に感染する 4 種類のコロナウイルス、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) 及び中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) が知られている。本申請の対象とされるコロナウイルスについては、2019 年 12 月 31 日、武漢において発生した原因不明の肺炎が WHO に報告され、2020 年 1 月 12 日、WHO は当該肺炎が新型コロナウイルスによるものであると発表した⁴⁾。その後、2020 年 1 月 30 日、WHO は武漢における新型コロナウイルス関連肺炎の発生状況が、国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency of International Concern)⁵⁾ に該当すると発表し⁶⁾、2020 年 2 月 11 日、新型コロナウイルスを severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)、SARS-CoV-2 による疾患を coronavirus disease (COVID-19) と命名した⁷⁾。

本邦においては、2020 年 1 月 15 日に新型コロナウイルスに感染した 1 例目の患者が確認され、2020 年 2 月 1 日、新型コロナウイルス感染症⁸⁾ が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) に基づく指定感染症⁹⁾ 及び検疫法に基づく検疫感染症¹⁰⁾ に指定された。また、2020 年 4 月 7 日に改正新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく緊急事態宣言が行われた¹¹⁾。

なお、2020 年 5 月 5 日現在、世界において、新型コロナウイルス感染者は 3,489,053 例、うち死亡例は 241,559 例と報告されている¹²⁾。また、2020 年 5 月 4 日現在、本邦における感染者数は、15,069 例 [患者 9,007 例、無症状病原体保有者 961 例、陽性確定例 (症状有無確認中) 5,101 例]、これに加え、チャーター便による海外からの帰国者において、患者 11 例、無症状病原体保有者 4 例、空港検疫において患者 35 例、無症状病原体保有者 112 例が確認されており、合計すると感染者数 15,231 例、うち死亡者 521 例と報告されている¹³⁾。

新型コロナウイルス感染症について、以下のような報告があるが、当該感染症の実態については未だ不明な点が多い。

中国において、感染者の年齢分布は、10 歳未満が 1%、10～19 歳が 1%、20～29 歳が 8%、30～79 歳が 87%、80 歳以上が 3%であったと報告されている。また、81%は軽症 (肺炎に至っていない又は軽症の肺炎)、14%は重症 (呼吸困難、呼吸回数 30 回/分以上、血中酸素飽和度 93%以下、動脈血酸素分圧/吸入気酸素濃度比 (P/F 比) 300 未満、又は 24～48 時間以内の 50%超の肺浸潤影)、5%は最重症 (呼吸不全、敗血症性ショック又は多臓器不全) であり、2.3%が死亡し、80 歳以上では 14.8%、70～79 歳では 8.0%、最重症例では 49.0%が死亡したと報告されている (JAMA 2020; 323: 1239-42)。

⁴⁾ WHO : <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

⁵⁾ WHO が定める国際保健規則 (IHR) において次のとおり規定する異常事態をいう。

① 疾病の国際的拡大により他国に公衆衛生リスクの保健上の危険をもたらすと認められる事態

② 潜在的に国際的対策の調整が必要な事態

⁶⁾ WHO : [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

⁷⁾ WHO : [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

⁸⁾ 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス (令和 2 年 1 月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。) であるものに限る。

⁹⁾ 既に知られている感染性の疾病 (一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。) であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの (感染症法第 6 条)

¹⁰⁾ 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの (検疫法第 2 条第 3 号)

¹¹⁾ 緊急事態措置を実施すべき期間は 2020 年 4 月 7 日から 5 月 6 日まで、区域は埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、大阪府、兵庫県及び福岡県とされた。なお、2020 年 4 月 16 日に区域が全国に拡大され、2020 年 5 月 4 日に期間が 2020 年 5 月 31 日までに延長された。

¹²⁾ WHO : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

¹³⁾ 厚生労働省 : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11171.html (最終確認日 : 2020 年 5 月 5 日)

本邦の感染症発生動向調査及び積極的疫学調査で報告された新型コロナウイルス感染症確定症例（PCR 検査陽性）516 例の内訳は以下のとおりであった [2020 年 3 月 23 日現在、国立感染症研究所、<https://www.niid.go.jp/niid/ja/covid-19/9533-covid19-14-200323.html>（最終確認日：2020 年 5 月 5 日）]。

<性別> 男性 285 例、女性 231 例
<年齢（中央値 [範囲]）> 60 [1, 97] 歳 年齢区別の分布：10 歳未満 6 例（1.2%）、10 代 3 例（0.6%）、20 代 46 例（8.9%）、30 代 52 例（10.1%）、40 代 59 例（11.4%）、50 代 87 例（16.9%）、60 代 98 例（19.0%）、70 代 124 例（24.0%）、80 代 39 例（7.6%）、90 歳以上 2 例（0.4%）
<主な症状 ^{a)} > 発熱 375/475 例（79%）、咳 353/465 例（76%）、肺炎 245/387 例（63%）、全身倦怠感 182/389 例（47%）、咽頭痛 115/393 例（29%）、鼻汁・鼻閉 79/321 例（25%）、頭痛 71/301 例（24%）、下痢 65/336 例（19%）、関節・筋肉痛 42/310 例（14%）、嘔気・嘔吐 20/318 例（6%）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）10/277 例（4%）、結膜充血 6/283 例（2%）
<医療的介入 ^{a)} > ICU 入室 35/323 例（11%）、侵襲的換気（気管内挿管等）49/347 例（14%）
<その他の介入> 体外式膜型人工肺（ECMO）使用 18 例（40 代 2 例、60 代 5 例、70 代 9 例、80 代 2 例）
^{a)} 情報無し・不明であった場合、分母から除いて集計

本薬は、生体内で加水分解等の代謝を経て生成するアデノシン三リン酸類似体が、RNA ウイルスの複製に必要な RNA ポリメラーゼを阻害することで抗ウイルス活性を示す。本薬は *in vitro* 試験において SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が示されており（3.2 参照）、国内外において、新型コロナウイルス感染症に対する複数の臨床試験が実施中である。

2020 年 5 月 5 日時点で、本剤は本邦及び海外において承認されていないが、2020 年 5 月 1 日、米国において Emergency Use Authorization を得ている。

今般、申請者は、米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られたことを受けて、本剤は医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして、特例承認に係る承認申請を行った。本報告書は、医薬品審査管理課長通知（令和 2 年 4 月 23 日付け薬生薬審発 0423 第 9 号）に基づき提出された資料に基づき迅速に取りまとめを行ったものである。

2. 主な臨床試験等の試験成績

本申請に際し、主な臨床試験等の試験成績として、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験 2 試験の速報値¹⁴⁾ 及び人道的見地から行われた本剤の投与経験に関する情報が提出された。

2.1 国際共同第Ⅲ相試験¹⁵⁾（ACTT 試験、NCT04280705、速報値<2020 年 2 月～継続中>）

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）] を対象に、本剤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二重盲検並行群間比較試験が、米国、デンマーク、ドイツ、ギリシャ、日本、韓国、メキシコ、スペイン、英国、シンガポールの 10 カ国 69 施設で実施されている。本試験の主な選択・除外基準は表 1 のとおりである。

¹⁴⁾ 提出された FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS に記載されている [<https://www.fda.gov/media/137566/download>（最終確認日：2020 年 5 月 5 日）]

¹⁵⁾ ClinicalTrials.gov (NCT04280705) [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>（最終確認日：2020 年 5 月 5 日）]、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS [<https://www.fda.gov/media/137566/download>（最終確認日：2020 年 5 月 5 日）]、NIH プレスリリース (<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>)

表 1 主な選択・除外基準

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

用法・用量は、投与初日に本剤 200 mg 又はプラセボを、2～10 日目に本剤 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。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。

有効性について、主要評価項目は、無作為化後 28 日目までにおける、回復¹⁶⁾までの時間とされた。1,063 例が 1：1 の割合で本剤群又はプラセボ群に割り付けられ、606 例の回復例が得られた時点で実施された主要評価項目等に関する予備的解析の結果は表 2 のとおりであった。

表 2 主要評価項目等に関する予備的解析の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
回復までの時間（中央値）	11 日	15 日	1.31 [1.12, 1.54]	p < 0.001
死亡割合	8.0%	11.6%	—	p = 0.059

—：該当なし

提出された資料には安全性に関する情報は記載されていない。

2.2 国際共同第Ⅲ相試験¹⁷⁾（GS-US-540-5773 試験、NCT04292899、速報値<2020 年 3 月～継続中>）

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 [目標例数約 2,400 例（パート A：400 例（各群 200 例）、パート B：2,000 例）] を対象に、本剤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 A¹⁸⁾）及び非盲検パート（パート B）からなる臨床試験が、米国、中国、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、英国の 15 カ国又は地域 181 施設で実施されている。現在、パート A の速報値のみが得られている。パート A¹⁹⁾ の主な選択・除外基準は表 3 のとおりである。

¹⁶⁾ 臨床評価は、1) 死亡、2) 入院、侵襲的人工呼吸器又は ECMO による管理、3) 入院、非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、4) 入院、酸素吸入を要する、5) 入院、酸素吸入を要しない—治療の継続は必要（COVID-19 関連又はそれ以外）、6) 入院、酸素吸入を要しない—治療の継続も不要、7) 退院、活動が制限及び／又は在宅酸素吸入が必要、8) 退院、活動に制限なし、の 8 段階で行われ、「回復」は、6) ～8) に該当した場合と定義された。

¹⁷⁾ ClinicalTrial.gov (NCT04292899) [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899 (最終確認日：2020 年 5 月 5 日)]、Gilead Sciences, Inc. プレスリリース [https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19 (最終確認日：2020 年 5 月 5 日)]、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS [https://www.fda.gov/media/137566/download (最終確認日：2020 年 5 月 5 日)]

¹⁸⁾ パート A は、米国、ドイツ、香港、イタリア、韓国、オランダ、シンガポール、スペイン、台湾の 8 カ国又は地域 115 施設で実施され、日本人は含まれていないと申請者は説明している。

¹⁹⁾ パート B では人工呼吸器使用中の患者も組み入れられた。

表3 主な選択・除外基準

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

被験者は、本剤を最長5日間投与する群（5日間投与群）又は最長10日間投与する群（10日間投与群）に無作為に割り付けられた。

用法・用量は、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mg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200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与することとされた。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。

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）が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、7点順序尺度（表4）で評価した、無作為化後14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、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。

表4 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-CoV2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

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、臨床状態の改善²⁰⁾が認められた患者の割合は65% (129/200例) 及び54% (107/197例)、回復²¹⁾が認められた患者の割合は70% (140/200例) 及び59% (116/197例)、死亡の割合は8% (16/200例) 及び11% (21/197例)であった。

安全性²²⁾について、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ、有害事象は71% (141/200例) 及び74% (145/197例)、本剤との因果関係があると判断された重篤な有害事象は2% (3/200例) 及び2% (4/197例)、本剤との因果関係があると判断されたグレード3以上の有害事象は4% (8/200例) 及び5% (10/197例)に認められた。有害事象により投与中止に至った症例は、5日間投与群で5% (9/200例)、10日間投与群で10% (20/197例)に認められた²³⁾。

²⁰⁾ 7点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。

²¹⁾ 酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義された。

²²⁾ 肝酵素上昇以外の具体的な事象名に関する資料は提出されていない。肝酵素上昇については、3.3.1参照。

²³⁾ その他、投与開始28日目までの死亡は、5日間投与群で10% (19/200例)、10日間投与群で13% (25/197例)であったと申請者は説明している。

2.3 人道的見地から行われた本剤の投与経験（Compassionate Use）（2020年1月25日～継続中、データカットオフ2020年■月■日）

2020年1月25日から2020年■月■日までに少なくとも本剤が1回以上投与されたSARS-CoV-2による感染症患者163例のデータが取りまとめられた。本剤が投与された国別の患者数²⁴⁾は、イタリア84例、米国46例、日本9例、フランス5例、スイス4例、オーストリア、英国各3例、ドイツ、アイルランド、スペイン各2例、カナダ、ギリシャ、オランダ各1例であった。

用法・用量は、投与初日に本剤200mgを、投与2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与することとされた。医師の裁量で標準療法の実施が可能とされた。

163例のうち、116例が10日間の投与を完了し、残る患者における本剤の投与期間は32例が5～9日間、15例が4日間以下であった。フォローアップ期間は4日間以下が2例、5～9日間は21例、10～15日が64例、16日以上が76例であった。

患者の選択・除外基準は表5のとおり、本剤の限られた供給量に対する投与希望例の増加に伴い、より厳しい基準へと変更された。また、中止基準は、ALTが基準値上限の5倍以上又は、Cockcroft-Gault式により推定したクレアチニンクリアランスが30mL/min未満とされた。

表5 患者の選択・除外基準

変更日	選択基準	除外基準
2020年■月■日時点	<ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%未満又はNEWS2スコアが4超 	<ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全
2020年■月■日時点	<ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%未満又はNEWS2スコアが4超 	<ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 侵襲的人工呼吸器管理 ロピナビル/リトナビルの併用 AST又はALTが基準値上限の5倍超 妊婦
2020年■月■日時点	<ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%未満又はNEWS2スコアが4超 	<ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 ロピナビル/リトナビルの併用 AST又はALTが基準値上限の5倍超 クレアチニンクリアランスが30mL/min未満 妊婦
2020年■月■日時点	<ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%未満又、NEWS2スコアが4超又は酸素吸入 侵襲的人工呼吸器管理 	<ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 ロピナビル/リトナビルの併用 ALTが基準値上限の5倍超 クレアチニンクリアランスが30mL/min未満 妊婦
2020年3月2日時点	<ul style="list-style-type: none"> 入院中 PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 酸素飽和度が94%以下、酸素吸入又はNEWS2スコアが4以上 	<ul style="list-style-type: none"> 多臓器不全 ロピナビル/リトナビルの併用 継続的に昇圧剤を必要とする ALTが基準値上限の5倍超 クレアチニンクリアランスが30mL/min未満、透析中又は持続的静脈静脈血液ろ過 妊婦

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

有効性について、本剤の投与前後における酸素療法の状態²⁵⁾は表6のとおりであり、47.2% (77/163例)の患者において酸素療法の状態の1段階以上の改善が認められた。死亡は、20.2% (33例)に認められた。

²⁴⁾ 人種の情報は収集されていない。

²⁵⁾ 「死亡」、「侵襲性（侵襲的機械的換気又はECMO）」、「非侵襲性（高流量酸素又は非侵襲的陽圧換気法）」、「低流量酸素」、「室内気」及び「退院」のカテゴリ

表 6 本剤の投与前後における酸素療法の状態

		本剤投与前の酸素療法の状態 ^{c)}			
		侵襲的 ^{a)} (104例)	非侵襲的 ^{b)} (24例)	低流量酸素 (31例)	室内気 (3例)
本剤投与後の 酸素療法の状態	死亡	27 (26)	5 (21)	1 (3)	0
	侵襲的 ^{a)}	39 (38)	5 (21)	1 (3)	0
	非侵襲的 ^{b)}	8 (8)	4 (17)	0	0
	低流量酸素	6 (6)	1 (4)	3 (10)	0
	室内気	12 (12)	0	2 (7)	0
	退院	12 (12)	9 (38)	24 (77)	3 (100)
	改善	38 (37)	10 (42)	26 (84)	3 (100)

例数 (%)

a) ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理

b) 非侵襲的陽圧換気療法又は高流量酸素

c) 投与前後における酸素療法の状態が不明であった1例は、退院した。

本邦において本剤が投与された9例²⁶⁾ (侵襲的換気8例、低流量酸素療法1例) について、酸素療法の状態の1段階以上の改善が6例で認められた。死亡は1例²⁷⁾ に認められた。

安全性について、有害事象は50.3% (82/163例)、重篤²⁸⁾ な有害事象は23.3% (38/163例) に認められ、主な事象名は表7及び表8のとおりであった。投与中止に至った有害事象は、13例 [腎不全3例、ALT上昇2例、急性腎障害2例、多臓器機能不全症候群2例、肝炎²⁹⁾、肝機能検査値上昇、腎尿細管壊死、収縮機能障害、呼吸窮迫、斑状丘疹状皮疹、発疹、AST増加、腎クレアチニン・クリアランス異常及び低血圧各1例 (重複あり)] に認められ、肝炎²⁹⁾、肝機能検査値上昇、急性腎障害、発疹及び低血圧各1例は本剤との因果関係はありとされた。

²⁶⁾ 例、例、例、例であったと申請者は説明している。

²⁷⁾ 7歳、男性 (人種は不明)、ベースライン SpO₂86%、本剤投与開始日に ECMO 導入。合併症は不明。有害事象：死亡、播種性血管内凝固、心房細動、気胸、低血圧、出血、喀血、腎機能障害、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、高ナトリウム血症。

²⁸⁾ Prescriber's Agreement に記載された基準で収集された。

²⁹⁾ 同一被験者で2件の発現が認められた。

表 7 2%以上で認められた有害事象

事象名	ベースラインにおける酸素療法の状況		全体 (163 例)
	侵襲的換気を使用 (104 例)	非侵襲的な酸素療法 (58 例)	
全体	58 (55.8)	24 (41.4)	82 (50.3)
貧血	1 (1.0)	2 (3.4)	3 (1.8)
下痢	1 (1.0)	6 (10.3)	7 (4.3)
悪心	0	2 (3.4)	2 (1.2)
多臓器機能不全症候群	5 (4.8)	0	5 (3.1)
発熱	2 (1.9)	2 (3.4)	4 (2.5)
コロナウイルス感染	6 (5.8)	1 (1.7)	7 (4.3)
敗血症性ショック	3 (2.9)	1 (1.7)	4 (2.5)
肺炎	3 (2.9)	0	3 (1.8)
トランスアミナーゼ上昇	5 (4.8)	3 (5.2)	8 (4.9)
ALT 増加	3 (2.9)	2 (3.4)	5 (3.1)
AST 増加	3 (2.9)	2 (3.4)	5 (3.1)
肝酵素上昇	3 (2.9)	2 (3.4)	5 (3.1)
高ナトリウム血症	3 (2.9)	0	3 (1.8)
急性腎障害	7 (6.7)	1 (1.7)	8 (4.9)
腎不全	4 (3.8)	1 (1.7)	5 (3.1)
腎機能障害	5 (4.8)	0	5 (3.1)
呼吸不全	10 (9.6)	1 (1.7)	11 (6.7)
急性呼吸窮迫症候群	4 (3.8)	1 (1.7)	5 (3.1)
呼吸窮迫	0	2 (3.4)	2 (1.2)
発疹	3 (2.9)	2 (3.4)	5 (3.1)
低血圧	7 (6.7)	1 (1.7)	8 (4.9)
深部静脈血栓症	3 (2.9)	0	3 (1.8)

例数 (%)

本剤の投与前後における酸素療法の状態が不明であった 1 例がベースラインにおける酸素療法別の部分集団解析からは除外されたが、全体集団の解析には含まれた。

表 8 2 例以上で認められた重篤な有害事象

事象名	ベースラインにおける酸素療法の状況		全体 (163 例)
	侵襲的換気を使用 (104 例)	非侵襲的な酸素療法 (58 例)	
呼吸不全	9 (8.7)	1 (1.7)	10 (6.1)
急性呼吸窮迫症候群	2 (1.9)	1 (1.7)	3 (1.8)
呼吸窮迫	0	2 (3.4)	2 (1.2)
コロナウイルス感染症	5 (4.8)	0	5 (3.1)
敗血症性ショック	2 (1.9)	1 (1.7)	3 (1.8)
肺炎	2 (1.9)	0	2 (1.2)
敗血症	1 (1.0)	1 (1.7)	2 (1.2)
急性腎障害	6 (5.8)	0	6 (3.7)
腎不全	3 (2.9)	1 (1.7)	4 (2.5)
低血圧	6 (5.8)	0	6 (3.7)
多臓器機能不全症候群	3 (2.9)	0	3 (1.8)

例数 (%)

本剤の投与前後における酸素療法の状態が不明であった 1 例がベースラインにおける酸素療法別の部分集団解析からは除外されたが、全体集団の解析には含まれた。

本邦において本剤が投与された 9 例²⁶⁾ について、有害事象は 5 例（腎機能障害、低血圧²⁹⁾ /心房細動³⁰⁾ /腎機能障害²⁹⁾ /高ナトリウム血症/肝酵素上昇/播種性血管内凝固/出血/血中ビリルビン増加/咯血/気胸、ALT 増加/AST 増加/アミラーゼ増加、高ナトリウム血症/肝酵素上昇/腎機能障害/ミオクローヌス/下痢/深部静脈血栓症/心停止、そう痒症) に認められた。また、重篤な有害事象は 2 例³¹⁾ (低血圧²⁹⁾ /播種性血管内凝固/出血/気胸、心停止) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

³⁰⁾ 同一被験者で 5 件の発現が認められた。

³¹⁾ ベースラインにおける酸素療法は、ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理であった。

なお、人道的見地から行われた本剤の投与経験のうち、2020年3月7日までに本剤が投与された53例のデータが文献（N Engl J Med 2020 Apr 10, doi:10.1056/NEJMoa2007016）に取りまとめられている。

3. 提出された資料を踏まえた現時点のまとめ

提出された資料から、現時点において得られている情報は限定的であり、本剤の品質、有効性及び安全性について明確に結論付けることは困難である。現在、臨床試験が実施中であることから、当該臨床試験成績を含め、本申請において提出が猶予された資料が提出され次第、改めて本剤の品質、有効性及び安全性について検討する必要がある。

しかしながら、本邦において SARS-CoV-2 による感染症に対して製造販売承認された医薬品はなく、緊急事態宣言が行われる等、緊迫した状況にある中、以下の点を考慮すると、Emergency Use Authorization の際に作成された FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS に記載されている使用上の留意点が守られること等を前提として、本剤を本邦において特例承認により使用可能な状況とすることには一定の意義があると考えられる。

- ・ 本薬は *in vitro* 試験及び感染動物モデルによる非臨床試験において、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が示されていること（3.2 参照）。
- ・ SARS-CoV-2 による感染症患者を対象にプラセボ対照試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験（ACTT 試験）の速報値（2.1 参照）において、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療効果が示唆されていること。
- ・ 健康成人（3.1 参照）及びエボラウイルスによる感染症患者（3.1 参照）を含めた投与経験により一定の忍容性が示唆されていること。
- ・ 米国 FDA において Emergency Use Authorization が得られていること。

なお、本剤の臨床における投与経験は非常に限られていること、今後、本剤の有効性及び安全性に係る知見が増えることが想定されることから、本剤の投与を検討する場合には、その時点で得られている最新の情報も踏まえて、本剤投与によるベネフィット・リスクバランスを慎重に判断する必要がある。したがって、申請者はこれらの情報について、医療従事者が容易に把握可能となるよう、必要な措置を講ずる必要がある。

3.1 米国 FDA の Emergency Use Authorization について

米国 FDA は、国際共同第Ⅲ相試験 [ACTT 試験（NCT04280705、2.1 参照）及び GS-US-540-5773 試験（NCT04292899、2.2 参照）] の速報値を評価し、SARS-CoV-2 による感染症により入院中の重症患者における本剤の既知及び潜在的な有効性に対し本剤の既知及び潜在的なリスクは許容できると判断している³²⁾ [<https://www.fda.gov/media/137564/download>（最終確認日：2020年5月5日）]。また、Emergency Use Authorization を受けた品目に対して作成される FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS [<https://www.fda.gov/media/137566/download>（最終確認日：2020年5月5日）] において、Emergency Use Authorization を支持するその他のものとして以下の情報が記載されている。

³²⁾ The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of the unapproved product remdesivir for treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and children hospitalized with severe disease. Severe disease is defined as patients with an oxygen saturation (SpO₂) ≤ 94% on room air or requiring supplemental oxygen or requiring mechanical ventilation or requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

- 1) 人道的見地から行われた本剤の投与経験 (Compassionate Use) (2.3 参照)
- 2) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (GS-US-399-1812 試験、GS-US-399-1954 試験、GS-US-399-4231 試験及び GS-US-399-5505 試験)
 - ・ 138 例に本薬が投与され、1 日 1 回反復投与時に一時的な AST 及び ALT の上昇が認められた。
- 3) エボラウイルスによる感染症患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (PALM 試験、N Engl J Med 2019; 381: 2293-303、NCT03719586)
 - ・ 無作為化非盲検並行群間比較試験
 - ・ 175 例が本剤群に無作為に割り付けられた。
 - ・ 本剤群の 9 例において、試験実施施設の責任医師等により原疾患に起因しないと判断された重篤な有害事象が認められた。このうち、初回用量 (200 mg 又は 5 mg/kg) 投与中に発現し、致死的な心停止に至った低血圧は本剤との因果関係がありと判断された。独立安全性管理委員会は、当該死亡例について、原疾患である劇症型のエボラウイルスによる感染症に起因するものか本剤によるものか簡単に判断することはできないと言及している。

3.2 有効性について

本薬は、*in vitro* 試験において、ヒト初代培養気道上皮細胞で SARS-CoV-2 臨床分離株に対して抗ウイルス活性が示されている (EC₅₀: 9.9 nmol/L)。また、SARS-CoV-2 感染アカゲザルにおいて、呼吸器系疾患の臨床徴候の改善、肺中のウイルス RNA 量減少等が示されており、非臨床的には SARS-CoV-2 に対する効果が示されている。

また、国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773 試験、NCT04292899) の速報値 (2.2 参照) についてはプラセボ等の比較対照が設定されておらず解釈に限界があるものの、プラセボ対照試験として実施された国際共同第 III 相試験 (ACTT 試験、NCT04280705) の速報値 (2.1 参照) において、回復までの時間 (中央値) が本剤群で 11 日、プラセボ群で 15 日 (ハザード比: 1.31 [95%信頼区間 1.12, 1.54, p<0.001])、死亡割合は本剤群で 8.0%、プラセボ群で 11.6%であった (p=0.059) との報告があることを踏まえれば、臨床的にも本剤の有効性が示唆されている。一方で、ACTT 試験と同様にプラセボ対照試験として中国で実施された臨床試験 (NCT04257656、Lancet 2020 Apr 29 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9))³³⁾ において、無作為化後 28 日目までにおける臨床状態の改善³⁴⁾ までの時間 (中央値 [第一四分位、第三四分位]) は本剤群で 21 [13.0, 28.0] 日、プラセボ群で 23 [15.0, 28.0] 日、ハザード比は 1.23 [95%信頼区間 0.87, 1.75] であったとの報告もある。なお、本試験は治験環境の変化により、目標被験者数の組み入れを達成できず、試験を中止したものであり、著者らは本試験結果から本剤の有用性を適切に評価できなかった可能性があるとして述べている (Lancet 2020 April 29 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31023-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31023-0))。以上を踏まえると、本剤の有効性について現時点で明確に結論付けることは困難であり、

³³⁾ 臨床試験の概要は以下のとおり。

- ・ プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。237 例が本剤群及びプラセボ群に 2 : 1 の割合で割り付けられた。
- ・ 主な選択基準: 18 歳以上、PCR で SARS-CoV-2 陽性、肺炎 (胸部画像、酸素飽和度 94% (室内気) 以下又は P/F 比 300 mgHg 以下)、症状発現から 12 日以内。
- ・ 主な除外基準: 妊婦、授乳婦、肝硬変、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満、腎代替療法、血液透析、腹膜透析、72 時間以内に転院予定
- ・ 用法・用量: 投与初日は本剤 200 mg 又はプラセボを、2~10 日目は本剤 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回静脈内投与。
- ・ その他: ロピナビル/リトナビル等の投与は許容された。

³⁴⁾ 臨床状態 [次の 6 段階のスケールで定義: ①退院又は退院の基準に相当、②入院しているが酸素療法は不要、③入院しており酸素療法を要する (ただし非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を必要としない)、④入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理を要する、⑤入院かつ ECMO 又は侵襲的人工呼吸器による管理を要する、⑥死亡] の 2 段階以上の改善、又は退院のいずれかが最初に認められる状態と定義された。

実施中の臨床試験成績も踏まえて、改めて評価する必要がある。したがって、申請者は、今後得られる臨床試験の結果等、有効性に関する新たな情報が得られた場合には、速やかに提出すると共に、本剤の適正使用に必要な情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。

なお、*in vitro* 試験において本薬に対する SARS-CoV-2 耐性発現試験は実施されておらず、本薬に対して感受性低下を示す SARS-CoV-2 薬剤耐性株の発現に関する臨床情報も現時点では得られていない。一方で、げっ歯類コロナウイルスのマウス肝炎ウイルスを用いた本薬の *in vitro* 耐性発現試験において、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼにアミノ酸変異が確認され、本薬に対して感受性の低下を示したことから、SARS-CoV-2 においても、ポリメラーゼ領域に同様の変異が起り、本薬に対して感受性の変化が起こる可能性がある。耐性変異の発現の有無は本剤の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、本剤に対する耐性に関する情報は、公表文献も含めて製造販売後も引き続き収集し、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。

3.3 安全性について

本剤の安全性に関する情報は極めて限られており、日本人における安全性を含めた本剤の安全性プロファイルについて現時点で結論付けることは困難である。Emergency Use Authorization の際に作成された FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS に記載されている使用上の留意点が守られることに加えて、少なくとも以下の点について適切に注意喚起を行う必要がある。また、申請者は、製造販売後において、引き続き、本剤の安全性について情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には迅速かつ適切に医療現場に情報提供する必要がある。

3.3.1 肝障害及び肝機能障害を有する患者への投与について

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (GS-US-399-1954 試験³⁵⁾ 及び GS-US-399-5505 試験³⁶⁾) においてグレード 1 及び 2 の AST、ALT 上昇が認められ³⁷⁾、いずれも投与中止後に回復した。また、国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773 試験) において認められたグレード 3 以上の肝機能検査値異常は表 9 のとおりであった。グレード 3 以上の肝機能障害関連事象は認められなかった。

表 9 国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773 試験) におけるグレード 3 以上の肝機能検査値異常

		5 日間投与群	10 日間投与群	全体
ALT	グレード 3	8/194 (4)	11/191 (6)	19/385 (5)
	グレード 4	4/194 (2)	5/191 (3)	9/385 (2)
AST	グレード 3	11/194 (6)	7/190 (4)	18/384 (5)
	グレード 4	3/194 (2)	4/190 (2)	7/384 (2)
総ビリルビン	グレード 3	1/193 (1)	3/190 (2)	4/383 (1)
	グレード 4	0	1/190 (1)	1/383 (<1)

例数 (%)

エボラウイルスによる感染症患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (PALM 試験、NCT03719586) において本剤群に割り付けられた 175 例について、重篤な肝機能検査値異常及び肝機能に関連する事象は報告されていない。

³⁵⁾ 本剤 150 mg を 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間投与

³⁶⁾ 投与初日は本剤 200 mg を、2~5 日目は 100 mg を 1 日 1 回投与、又は投与初日は本剤 200 mg を、2~10 日目は 100 mg を 1 日 1 回投与

³⁷⁾ 合併症として肝機能障害を有しない 1 例では、ベースライン値の 10 倍まで上昇した。

人道的見地から行われた本剤の投与経験（Compassionate Use、2.3 参照）において、肝機能検査値異常が 11.7%（19/163 例）に認められた。初回投与から発現までの時間は 1～16 日であった。このうち 4 例は、投与開始 5 日目に肝機能検査値異常のため、事前の規定に従い本剤投与が中止された。また、重篤な肝機能障害関連の有害事象が 7 例に認められた。敗血症性ショック及び多臓器不全を併発した重篤患者において重篤な血中ビリルビン増加が認められた。その他の患者においては、高ビリルビン血症や肝機能障害の症状を示唆する有害事象は報告されなかった。

また、臨床試験等の除外基準において、AST 又は ALT が基準値の 5 倍超の患者が設定されている。

以上より、本剤投与により肝障害が発現する可能性がある。これらの状況を踏まえると、肝障害及び肝機能障害を有する患者への本剤の投与について注意喚起を行う必要がある。

3.3.2 腎障害及び腎機能障害を有する患者への投与について

本薬は、ラット及びアカゲザルへの反復投与では臨床曝露量未満で腎尿細管に変性・壊死が認められたものの、カニクイザルへの反復投与では当該所見は認められず、更に健康成人を対象とした臨床試験（本剤 225 mg までを単回静脈内投与した臨床試験、本剤 150 mg を 1 日 1 回最長 14 日間反復静脈内投与した臨床試験等）では、腎臓に関連した有害事象は認められていない。臨床におけるヒトの安全性上の知見に乏しいこともあり、ラットで認められた腎毒性のヒトへの外挿性は不明であるが、人道的見地から行われた本剤の投与においては、腎機能に係る除外基準が設定された条件下で、腎機能障害、急性腎障害及び腎不全等の腎障害が報告され、本剤投与中止に至った例も報告されていることから、本剤投与により重篤な腎障害が発現する可能性がある。また、添加剤 SBECD は腎尿細管に対して毒性を有し、腎機能低下を示す患者への安全性は確立されていない。以上より、腎障害及び腎機能障害を有する患者への本剤の投与について注意喚起を行う必要がある。

3.3.3 小児への投与について

非臨床試験において小児に特有の懸念されるような所見は認められていない。しかしながら、小児では腎機能が未発達であり、非臨床試験において腎毒性が認められていること（3.3.2 参照）、添加剤 SBECD について 2 歳未満の小児での腎臓に対する安全性は確立されていないこと、及び小児を対象とした臨床試験は実施されていないことから、小児への本剤の投与に際しては、本剤投与によるベネフィット・リスクを比較検討した上で、投与の要否を検討することが適切である。また、小児への本剤投与については、腎機能を含む全身状態に注意しながら慎重に行う必要がある。

3.3.4 妊婦及び授乳婦への投与について

非臨床試験において胎児の発生及び出生児の身体発達に関連した毒性は認められない。しかしながら、人道的見地から行われた本剤の投与においては妊娠中の女性は除外基準と設定されていた³⁸⁾ こと、妊娠中の女性を対象として安全性を検討した臨床試験は実施されていないことから、妊娠している可能性のある女性又は妊婦へは、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検討すべきと考える。なお、ラットを用いた受胎能・初期胚発生試験において、黄体数・生存胚数への影響が認められており、添付文書にて注意喚起が必要と考える。

³⁸⁾ 人道的見地から行われる本剤の投与対象が変更され、2020 年 月 日時点において、投与対象は妊婦及び小児となったと申請者は説明している。人道的見地から行われる本剤の投与において、本剤が 18 歳未満の小児 76 例及び妊婦 96 例に投与された (FACT SHEET)。

非臨床試験において、本薬は母乳を介して出生児体内へ移行するものの、児に安全性上問題となる所見は認められていない。しかしながら、臨床において授乳婦及び児に関する情報は得られていないことから、潜在的リスクを考慮し、授乳婦へ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検討することが適切と考える。

3.3.5 その他

3.3.5.1 その他の有害事象について

本剤投与時に以下のような有害事象が認められたとの報告があるため、当該情報を提供する必要がある。

浮動性めまい、全身性そう痒症、注入部位血管外漏出、医療機器使用部位皮膚炎、斑状出血、失神寸前の状態、医療機器使用部位刺激感、リパーゼ増加（グレード3）、アミラーゼ高値（グレード1）、総コレステロール増加（グレード2以下）、LDLコレステロール増加（グレード2以下）、便秘、消化不良、四肢痛、頭痛、悪心、嘔吐、振戦、食欲減退、ALT増加（グレード2以下）、AST増加（グレード2以下）、下痢、接触皮膚炎、そう痒症、注入部位出血、注入部位疼痛、心電図T波逆転（グレード1）、PT延長（グレード1）、高血糖、紅斑、鼻漏、血清カルシウム（グレード1）、カリウム増加（グレード1）、低血圧³⁹⁾。

3.3.5.2 モニタリングについて

本剤については、現時点で得られている安全性情報が限定的であることから、有害事象の早期発見のために臨床症状や臨床検査値（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）を投与中は毎日モニタリングすべきである。

3.4 製造販売後の対応について

本剤の品質、有効性及び安全性に関する情報が非常に限られており、また、特に日本人における有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、以下の点について適切に対応する必要がある。

- ・ 本剤の有効性及び安全性に関する情報を速やかに入手及び評価できる体制を整えた上で、本剤の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。特に、医薬品医療機器等法第228条の20第1項第1号に掲げる期間内に報告が必要な事項については、同項の規定にかかわらず、速やかに提出すること。
- ・ 本剤の有効性及び安全性に関する情報は極めて限られていることから、現在進行中の治験又は臨床試験の成績が得られ次第、当該成績をとりまとめて速やかに報告し、公表すること。
- ・ 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。
- ・ 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ずること。

³⁹⁾ エボラウイルス感染患者に対して本剤を投与し致死的な心停止に至った低血圧が認められている。

- ・ 市販直後調査期間終了後も本邦における安全性の一定の評価が終了するまでの間は、市販直後調査に準じた監視活動及びリスク最小化活動を行うこと。
- ・ 本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者及び患者又は代諾者に説明され、理解されるために必要な措置を講じること。
- ・ 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。
- ・ 医師主導臨床試験（ACTT 試験、NCT04280705）についても、情報を収集し、適切に評価等の対応を行うこと。

3.5 効能・効果、用法・用量について

本剤を特例承認する場合には、以下の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量は、米国 FDA の Emergency Use Authorization の際に作成された FACT SHEET の内容に準じ、以下のように設定することが妥当と考えられる。用法・用量については成人の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした本剤の臨床試験において当該用法・用量以外は検討されていないことから、当該用法・用量の範囲内で使用すべきであると考えられる。なお、今後得られる情報により、本剤の最適な用法・用量が決定される可能性があることに留意する必要がある。また、小児の用法・用量はモデリング&シミュレーションによる小児の血漿中濃度推移の予測結果に基づくものであり、本剤を使用した臨床試験成績が得られていない年齢層も含まれることから、小児への投与を検討する場合には、その時点における最新の情報に基づき、ベネフィット・リスクを比較検討した上で、本剤の投与の要否について判断する必要がある。

[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。

[承認条件等]

1) 本剤は、承認に当たり、薬機法第 14 条の 3 第 2 項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第 28 条各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。

(1) 第 1 号関係

本剤の有効性及び安全性に関する情報は極めて限られていることから、現在進行中の治験又は臨床試験の成績が得られ次第、当該成績をとりまとめて速やかに報告すること。

(2) 第 2 号関係

本剤の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。

(3) 第 3 号関係

本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者及び患者又は代諾者に説明され、理解されるために必要な措置を講じること。

(4) 第 4 号関係

本剤の販売又は授与の相手方及びこれらの相手方ごとの販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。

2) 本剤は、承認に当たり薬機法第 79 条第 1 項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。

(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。

3) 本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認であるため、同法第 75 条の 3 の規定により、同法第 14 条の 3 第 1 項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

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
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MERS	Middle east respiratory syndrome	中東呼吸器症候群
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関
医薬品医療機器等法	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号）
医薬品医療機器等法施行規則	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）
医薬品医療機器等法施行令	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年政令第 11 号）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
武漢	－（該当なし）	中国湖北省武漢市
本剤	－（該当なし）	ベクルリー点滴静注液 100 mg、ベクルリー点滴静注用 100 mg
本薬	－（該当なし）	レムデシビル