

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）
効能・効果	SARS-CoV-2 による感染症	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">「効能又は効果に関連する注意」の項に、本剤の投与対象として「酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。」を追加する。「用法及び用量に関連する注意」の項について、酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者における本剤の投与期間を追加する。「重要な基本的注意」の項について、腎機能及び肝機能の検査時期について、「投与前及び投与中は定期的に」から「投与前及び投与開始後は定期的に」に変更する。「副作用」の項について、「その他の副作用」を変更する。「臨床成績」の項に、海外第Ⅲ相試験（GS-US-540-9012 試験）の成績を追加する。	
改訂の理由及び調査の結果	重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-540-9012 試験）の試験成績から、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>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<u>対象に投与を行うこと。</u> [17.1.1 参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、<u>以下の患者を対象に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。</u> [17.1.1、17.1.2 参照]</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。</u> • SARS-CoV-2による肺炎を有する患者。
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 (略)</p> <p>7.2 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。</p> <p>7.3 (略)</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 (略)</p> <p>7.2 <u>SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、</u>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。</p> <p>7.3 (略)</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 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。</p> <p>8.2 (略)</p> <p>8.3 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より腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与</p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与開始後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。</p> <p>8.2 (略)</p> <p>8.3 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より腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与</p>

<p>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。</p>	<p>開始後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。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 (略)</p> <p>9.2.1 重度の腎機能障害（成人、乳児、幼児及び小児は eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満、正期産新生児（7 日～28 日）では血清クレアチニン 1 mg/dL 以上）の患者</p> <p>投与は推奨しない。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考慮すること。[9.7、17.1.1 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 ALT が基準範囲上限の 5 倍以上の患者</p> <p>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。 [8.1、11.1.1、16.6.3、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 (略)</p> <p>9.2.1 重度の腎機能障害（成人、乳児、幼児及び小児は eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満、正期産新生児（7 日～28 日）では血清クレアチニン 1 mg/dL 以上）の患者</p> <p>投与は推奨しない。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考慮すること。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 ALT が基準範囲上限の 5 倍以上の患者</p> <p>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。 [8.1、11.1.1、16.6.3、17.1.1、17.1.2 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 3%未満	0.2%以上 1%未満		1%以上 4%未満	0.1%以上 1%未満
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
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	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
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応	(削除)		(削除)
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	臨床検査	ALT 増加、AST 増加 (削除)	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
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
(新設)		(新設)			
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	筋骨格系および結合組織障害		関節痛
精神障害		不眠症	神経系障害		頭痛、浮動性めまい
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	精神障害		不眠症
血管障害		静脈炎	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
15. その他の注意			15. その他の注意		
15.2 非臨床試験に基づく情報			15.2 非臨床試験に基づく情報		
アカゲザルを用いた 7 日間静脈内投与試験の 20 mg/kg/日群で腎毒性			アカゲザルを用いた 7 日間静脈内投与試験の 20 mg/kg/日群で腎毒性		

<p>に伴う死亡、5 mg/kg/日以上で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた 14 又は 28 日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満 (10 mg/kg/日以上) で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた 28 日間静脈内投与試験で、最高用量 10 mg/kg 群で腎毒性は認められていない。</p>	<p>に伴う死亡、5 mg/kg/日以上で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた 14 又は 28 日間静脈内投与試験において、臨床曝露量未満 (10 mg/kg/日以上) で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた 28 日間静脈内投与試験で、最高用量 10 mg/kg/日群で腎毒性は認められていない。</p>
<p>17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 <u>SARS-CoV-2 による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験</u> (略) (新設)</p>	<p>17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (略) <u>17.1.2 海外第Ⅲ相試験</u> <u>GS-US-540-9012 試験 (NCT04292730)</u> <u>12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上又は 18 歳以上の重症化リスク因子を一つ以上有する SARS-CoV-2 による感染症患者 (562 例) 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 及び 3 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¹³⁾。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。主要評価項目は、無作為化後 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡 (イベント) が認められた被験者の割合とされた。その結果、イベントの発現割合は、本剤投与群で 0.7% (2/279 例)、プラセボ群で 5.3% (15/283 例) であり、本剤投与群における無作為化後 28 日目ま</u></p>

での SARS-CoV-2 による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して 87%低下した（ハザード比：0.134、95%信頼区間：0.031～0.586、p=0.0076）。いずれの投与群でも無作為化後 28 日目までに死亡は認められなかった。

表 3 無作為化後 28 日目におけるイベント発現割合

	本剤投与群 (279 例)	プラセボ群 (283 例)
イベント発現	2 (0.7)	15 (5.3)
入院	2 (0.7)	15 (5.3)
死因を問わない死亡	0	0
プラセボ群に対するイベント発現低下率	87%	
ハザード比 ^{a),b)} [95%信頼区間] ^{b)}	0.134 [0.031, 0.586]	
p 値 ^{b)}	0.0076	

例数 (%)

a) 療養施設への入居状況、年齢、地域により調整

b) 療養施設への入居状況、年齢、地域を共変量とした Cox 回帰モデル

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。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 18 歳以上又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上で、次の SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する
	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、中等症から重症の喘息、嚢胞性線維症、肺線維症） ・高血圧（全身性又は肺性） ・心血管系又は脳血管系疾患（冠動脈疾患、先天性心疾患、心不全、心筋症、脳卒中歴、心房細動、高脂血症） ・糖尿病（1 型、2 型、妊娠中） ・肥満（BMI 30 kg/m² 以上）

	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫不全状態（臓器移植、血液移植、又は骨髄移植の既往歴あり）、免疫不全（HIVにより CD4 細胞数が低値又は HIV に対して未治療）、コルチコステロイドの長期使用又は他の免疫抑制薬の使用 ・軽度又は中等度の慢性腎臓病 ・慢性肝疾患 ・進行がん ・鎌状赤血球症 <p>又は、60 歳以上で重症化リスク因子の有無を問わない</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. スクリーニング前 4 日以内に実施した分子診断（核酸検査〔例：PCR〕又は抗原検査）において SARS-CoV-2 感染が確認されている 3. ランダム化前 7 日以内に COVID-19 による症状（発熱、咳、疲労、息切れ、咽喉痛、頭痛、筋肉痛・関節痛など）が少なくとも一つ確認されている 4. 酸素吸入を要しない 5. 入院（24 時間以上の急性期治療）を要しない <p><u>除外基準</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. COVID-19 による入院（24 時間以上の急性期治療）歴 2. 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、若しくは SARS-CoV-2（又は COVID-19）ワクチンを接種 3. スクリーニング時又はスクリーニング前 90 日以内の ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍超 4. 18 歳以上の場合、スクリーニング時又はスクリーニング前 90 日以内のクレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 未満（Cockcroft-Gault 式を用いて算出）、18 歳未満の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前 90 日以内に推定糸球体ろ過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m² 未満（Schwartz 式を用いて算出） 5. 授乳中 <p>副作用が認められた被験者の割合は、本剤投与群で 12.2%（34/279 例）であり、主な副作用は悪心 6.5%（18/279 例）及び悪寒 2.2%（6/279 例）であった。</p>
23. 主要文献	23. 主要文献

1) ~12) 変更なし	1) ~12) 変更なし 13) <u>Gottlieb RL, et al. N Engl J Med. Published online December 22, 2021.</u> <u>doi:10.1056/NEJMoa2116846</u>
--------------	--