

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

添付文書改訂のお知らせ

2021 年1月

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ベクルリー®点滴静注液100mg ベクルリー®点滴静注用100mg

VEKLURY® for Intravenous Injection

この度、ベクルリー点滴静注液100mg及びベクルリー点滴静注用100mgにおいて、医薬品添付文書改訂相談を経て添付文書の記載を自主改訂しましたので、ご案内申し上げます。今後のご使用に際しましては、最新の添付文書並びに本書を適正使用情報としてご参照くださいますようお願い申し上げます。

1. 主な改訂の概要

全般事項として、本剤の承認時において有効性及び安全性の情報が限定的であった旨の注意喚起を削除しました。

以下、項番号は改訂後の添付文書の記載に基づきます。

警告

急性腎障害及び肝機能障害の記載（検査実施の頻度含め）を削除しました。

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の投与対象を、「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」から、「SARS-CoV-2による肺炎を有する患者」へ変更しました。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 本剤の投与期間を、ECMO又は人工呼吸器管理の導入状況によらず、「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」に変更しました。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 腎機能検査の実施頻度を毎日から定期的へ変更しました。
- 8.2 肝機能検査の実施頻度を毎日から定期的へ変更しました。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

ALTが基準範囲上限の5倍未満の患者の項を削除し、9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の

患者の項に、肝機能障害が悪化するおそれ及び肝機能障害患者での臨床試験実施はない旨を追加しました。

11. 副作用

11.2 その他の副作用を掲載しました。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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）における、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比（INR）に関する知見を記載しました。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験として、

- (1) NIAID ACTT-1試験（NCT04280705）
- (2) GS-US-540-5773試験（NCT04292899）
- (3) GS-US-540-5774試験（NCT04292730）

の各臨床試験の有効性及び安全性の結果を追加しました。

全ての改訂内容及び改訂理由については別添にて一覧としておりますのでご参照ください。

2. その他

- ・最新添付文書は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）にてご覧いただけます。
- ・本お知らせ文書及び最新添付文書は弊社製品ホームページ（<https://www.g-station-plus.com/>）にてご覧いただけます。
- ・本改訂内容は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No.296号（2021年2月17日発送）にも掲載される予定です。

以上

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

別添

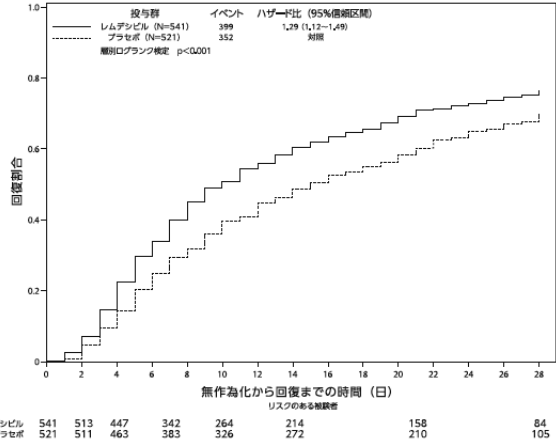
添付文書改訂の箇所と改訂理由

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由
冒頭	本剤は、本邦で特例承認されたものであり、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、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。(以下省略)	本剤は、本邦で特例承認されたものであり、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、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。(以下省略)	現状に即した記載へ修正しました。
1. 警告	1. 警告 1.1 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] 1.2 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]	(削除)	NIAID ACTT-1試験及びGS-US-540-5774試験の結果から、本剤投与群の腎臓及び肝臓の有害事象及び臨床検査値異常の発現割合はプラセボ群及び標準療法群と概ね同程度であることが示されたため、警告欄を削除しました。
5. 効能又は効果に関連する注意	5.1 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] 5.2 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]	(削除) 臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、(削除) <u>SARS-CoV-2による肺炎を有する患者</u>を対象に投与を行うこと。[17.1.1 参照]	SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験の結果が得られたことから、削除しました。 NIAID ACTT-1試験及びGS-US-540-5774試験の結果から、本剤は、最長10日間の投与による臨床転帰の有意な改善、統計学的及び臨床的に有意な回復までの期間の短縮、臨床状態の改善、及び死亡率の改善傾向と関連することが示唆されたことから、対象をSARS-CoV-2による肺炎を有する患者に拡大しました。
7. 用法及び用量に関連する注意	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]	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]	参照先の記載変更に伴い、項番号を変更しました。

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由
	7.2 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。	7.2 (削除) 目安として、(削除)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。	SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき、当該記載を削除及び修正しました。
8. 重要な基本的注意	8.1 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はのみ投与を継続すること。 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] 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] 8.4 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.3 参照]	8.1(削除) 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。[(削除)9.2、11.1.1 参照] 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。[(削除)9.3.1、11.1.2 参照] 8.3 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.3 参照]	SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験の結果が得られたことから、現時点で8.1項の記載は適切ではないと考えられるため、当該記載を削除しました。 SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験の結果から、腎臓及び肝臓の安全性プロファイル及び臨床検査値は、本剤投与群、プラセボ群又は標準療法群間で概ね類似していることが示唆されました。したがって、腎機能及び肝機能の毎日のモニタリングは必ずしも必要ではないと考えられたため、8.2及び8.3項の腎臓及び肝臓のモニタリングの頻度を「投与前及び投与中は定期的に」に変更しました。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	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細管への蓄積により、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腎尿細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]	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細管への蓄積により、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腎尿細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。[(削除) 8.1、11.1.1、15.2、16.6.2 参照]	参照先の記載変更に伴い、項番号を変更しました。

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由												
	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]	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。 <u>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]</u>	9.3.2項の削除に伴い、9.3.1項に「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。」を追記しました。 参照番号を追記しました。												
	9.3.2 ALTが基準範囲上限の5倍未満の患者 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]	(削除)	NIAID ACTT-1試験及びGS-US-540-5774試験の結果から、本剤投与群の肝臓の有害事象及び臨床検査値異常の発現割合はプラセボ群及び標準療法群と概ね同程度であることが示されたため、削除しました。												
11. 副作用	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。 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。	(削除) 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。	SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験の結果が得られたことから、削除しました。												
	11.1 重大な副作用 11.1.1 急性腎障害[1.1、8.2、9.2 参照] 11.1.2 肝機能障害[1.2、8.3、9.3 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。 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。[8.4 参照]	11.1 重大な副作用 11.1.1 急性腎障害 [(削除)8.1、9.2 参照] 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。[(削除)8.2、9.3.1 参照] 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。[8.3 参照]	参照先の記載変更に伴い、項番号を変更しました。												
	(該当なし)	11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>1%以上3%未満</td><td>0.2%以上1%未満</td></tr><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></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	SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験の結果に基づき、2例以上で発現した副作用に対する注意喚起を記載しました。
	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													

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由																								
		<table><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></table>	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	
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																									
15. その他の注意	(該当なし)	15.1 臨床使用に基づく情報 <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>	NIAID ACTT-1試験でのプロトロンビン時間延長又は国際標準化比(INR)増加の発現状況及び出血イベントの発現状況を記載しました。																								
16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者	16.6.2 腎機能障害 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。	16.6.2 腎機能障害 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]	参照番号を記載しました。																								
	16.6.3 肝機能障害 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。	16.6.3 肝機能障害 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]	参照番号を記載しました。																								
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験	17.1.1 使用経験 (1) NIAID ACTT-1試験(NCT04280705) 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200mgを、2～10日目に本剤100mg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。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。1,063例が1：1の割合で本剤群	17.1.1 SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験 (1) NIAID ACTT-1試験(NCT04280705) 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者(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)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200mgを、2～10日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した ³⁾ 。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。治験薬投与に加え	NIAID ACTT-1試験の結果に基づき、改訂しました。																								

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由
	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($p=0.059$)。 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 ・・・省略・・・	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日目までにおける回復(8点順序尺度^{注1)}のスコア1～3に該当)までの時間であった。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)。  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。 主な選択・除外基準 ・・・省略・・・ 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ロンビン時間延長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、	

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由
		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] 注2) 本試験では、Grade3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Grade2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。	
	(2) GS-US-540-5773試験(NCT04292899) 12歳以上18歳未満かつ体重40kg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。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。	(2) GS-US-540-5773試験(NCT04292899) 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の重症のSARS-CoV-2による(削除)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回静脈内投与した^{4),5)}。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。(削除) (削除)	GS-US-540-5773試験の結果に基づき、改訂しました。

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由																											
	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 ・・・省略・・・ 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。	<u>表1 無作為化後13日目における臨床状態(7点順序尺度)</u> <table><tr><th><u>スコア</u></th><th><u>5日間投与群 (200例)</u></th><th><u>10日間投与群 (197例)</u></th></tr><tr><td><u>1</u></td><td><u>16 (8.0)</u></td><td><u>21 (10.7)</u></td></tr><tr><td><u>2</u></td><td><u>17 (8.5)</u></td><td><u>33 (16.8)</u></td></tr><tr><td><u>3</u></td><td><u>8 (4.0)</u></td><td><u>10 (5.1)</u></td></tr><tr><td><u>4</u></td><td><u>19 (9.5)</u></td><td><u>15 (7.6)</u></td></tr><tr><td><u>5</u></td><td><u>12 (6.0)</u></td><td><u>12 (6.1)</u></td></tr><tr><td><u>6</u></td><td><u>8 (4.0)</u></td><td><u>3 (1.5)</u></td></tr><tr><td><u>7</u></td><td><u>120 (60.0)</u></td><td><u>103 (52.3)</u></td></tr><tr><td>比例オッズ比 [95%信頼区間]^{注a)}</td><td colspan="2">0.75 [0.51, 1.12]</td></tr></table> <u>例数(%)</u> 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。 主な選択・除外基準 ・・・省略・・・ 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。	<u>スコア</u>	<u>5日間投与群 (200例)</u>	<u>10日間投与群 (197例)</u>	<u>1</u>	<u>16 (8.0)</u>	<u>21 (10.7)</u>	<u>2</u>	<u>17 (8.5)</u>	<u>33 (16.8)</u>	<u>3</u>	<u>8 (4.0)</u>	<u>10 (5.1)</u>	<u>4</u>	<u>19 (9.5)</u>	<u>15 (7.6)</u>	<u>5</u>	<u>12 (6.0)</u>	<u>12 (6.1)</u>	<u>6</u>	<u>8 (4.0)</u>	<u>3 (1.5)</u>	<u>7</u>	<u>120 (60.0)</u>	<u>103 (52.3)</u>	比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{注a)}	0.75 [0.51, 1.12]		
<u>スコア</u>	<u>5日間投与群 (200例)</u>	<u>10日間投与群 (197例)</u>																												
<u>1</u>	<u>16 (8.0)</u>	<u>21 (10.7)</u>																												
<u>2</u>	<u>17 (8.5)</u>	<u>33 (16.8)</u>																												
<u>3</u>	<u>8 (4.0)</u>	<u>10 (5.1)</u>																												
<u>4</u>	<u>19 (9.5)</u>	<u>15 (7.6)</u>																												
<u>5</u>	<u>12 (6.0)</u>	<u>12 (6.1)</u>																												
<u>6</u>	<u>8 (4.0)</u>	<u>3 (1.5)</u>																												
<u>7</u>	<u>120 (60.0)</u>	<u>103 (52.3)</u>																												
比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{注a)}	0.75 [0.51, 1.12]																													
(該当なし)		<u>(3) GS-US-540-5774試験(NCT04292730)</u> <u>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(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</u>	GS-US-540-5774試験の結果に基づき、追記しました。																											

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由																																							
		～10日目に100mg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日目における臨床状態(7点順序尺度) <table> <tr> <th>スコア</th><th>5日間投与群 (191例)</th><th>10日間投与群 (193例)</th><th>SOC群 (200例)</th></tr> <tr> <td>1</td><td>0</td><td>2(1.0)</td><td>4(2.0)</td></tr> <tr> <td>2</td><td>0</td><td>1(0.5)</td><td>4(2.0)</td></tr> <tr> <td>3</td><td>5(2.6)</td><td>0</td><td>7(3.5)</td></tr> <tr> <td>4</td><td>7(3.7)</td><td>12(6.2)</td><td>11(5.5)</td></tr> <tr> <td>5</td><td>38(19.9)</td><td>44(22.8)</td><td>46(23.0)</td></tr> <tr> <td>6</td><td>7(3.7)</td><td>9(4.7)</td><td>8(4.0)</td></tr> <tr> <td>7</td><td>134(70.2)</td><td>125(64.8)</td><td>120(60.0)</td></tr> <tr> <td>SOC群に対する比例オッズ比 〔95%信頼区間〕^{a)}</td><td>1.65 〔1.092, 2.483〕</td><td>1.31 〔0.880, 1.952〕</td><td rowspan="2">—</td></tr> <tr> <td>p値^{b)}</td><td>0.0174</td><td>0.1826</td></tr> </table> 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。	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	
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																																								

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由				
		主な選択・除外基準 <table><tr><td>選択基準</td><td>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. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO₂が94%超(室内気) 4. 画像上、肺浸潤影が認められる</td></tr><tr><td>除外基準</td><td>1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 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) 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中</td></tr></table> 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日間投与群で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]	選択基準	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. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%超(室内気) 4. 画像上、肺浸潤影が認められる	除外基準	1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 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) 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中	
選択基準	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. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%超(室内気) 4. 画像上、肺浸潤影が認められる						
除外基準	1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 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) 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中						
	(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 ・・・省略・・・	(削除)	SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験で得られた大規模かつ十分に管理されたデータを添付文書に反映するため、人道的見地から行われた本剤の投与経験の記載を削除しました。				
	17.1.3 エボラウイルス感染症患者対象の臨床試験 (1) 海外第Ⅱ相試験(PALM試験) 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。	(削除)	SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験で得られた大規模かつ十分に管理されたデータを添付文書に反映するため、他疾患に関する臨床試験結果に関する記載を削除しました。				

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由
23. 主要文献	1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™) 2) 社内資料(レムデシビル治験薬概要書)	1)FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™) 2) 社内資料(レムデシビル治験薬概要書) 3) 社内資料(NIAID ACTT-1試験) 4) 社内資料(GS-US-540-5773試験) 5) Jason D. Goldman et al. N Engl J Med. 2020 May 27;NEJMoa2015301 6) 社内資料(GS-US-540-5774試験) 7) Christoph D. Spinner et al. JAMA 2020 Sep 15;324 (11):1048-1057	参考文献を追加しました。