

レムデシビル（ベクルリー®点滴静注用 100mg）

COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：

成人患者に対するランダム化比較試験の予備的解析で有効性が検出されたことを受けて、特例承認により「SARS-CoV-2 による感染症」に対する治療適応が年齢制限なく承認された。治療の選択肢として優先度は高い。重大な副作用として肝機能障害、過敏症がある。現時点で有効性と安全性のデータは十分でないので、リスク/ベネフィットを検討の上、使用の可否を判断する。

本来の適応症：

SARS-CoV-2 による感染症

入手方法：

2021年10月18日から一般流通が開始された。通常の薬剤と同じように購入・使用することができ、特別な手続きは不要である。

投与時の注意点：

- 1) 投与対象は、2022年3月に本剤の添付文書の改訂が行われ、「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を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者」および「(酸素投与の有無にかかわらず)SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者」へと変更された。
- 2) 2020年5月7日に特例承認された薬剤であり、安全性に関する情報は成人でも限られている。添付文書には、重大な副作用として肝機能障害、過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）が記載されている¹⁾。
- 3) 重度の腎機能障害（成人、乳児、幼児および小児はeGFRが30mL/min/1.73mm²未満、正期産新生児（7日～28日）では血清クレアチニン1mg/dL以上）の患者への投与は推奨しない。また、ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者には投与しないことが望ましい¹⁾。
- 4) 有効性と安全性に関する情報を十分に説明し、同意を得て投与する。
- 5) 有害事象に関する適切なモニタリングを行い、必要な場合は医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき報告する。
- 6) 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、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は10日目まで投与する。
- 7) 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注する。（点滴静注用 100mg 凍結乾燥製剤1バイアルは19mLの注射用水で溶解する。）
- 8) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（GS-US-540-5823試験）における、体重3.0kg以上かつ28日齢以上18歳未満の小児におけるコホート試験の成績から、28日齢以上の小児に対する用法・用量に関連する注意は、2023年2月に添付文書から削除された¹⁾。
- 9) 2022年1月21日の中央社会保険医療協議会において、保険医の指示の下で看護師による在

宅・療養施設等の患者へレムデシビルの投与が可能となった。

小児への適応と用法・用量：

【体重 40kg 以上の小児】投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。

(成人と同一の用法・用量)

【体重3.5kg以上40kg未満の小児】投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/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。

作用機序：

レムベシビルはアデノシンヌクレオシドのプロドラッグである。生体内で加水分解などを経て生成される活性代謝物であるアデノシン三リン酸 (ATP) の類似体が、RNAウイルスの複製に必要な RNA 依存性 RNAポリメラーゼを阻害することで抗ウイルス作用を発揮する¹⁾²⁾。

in vitro 研究または動物実験の成績：

1) レムデシビルはSARS-CoV のRNA ポリメラーゼを阻害し³⁾、in vitro (ヒト肺上皮細胞株、ヒト初代培養気道上皮細胞)で、SARS-CoVとMERS-CoVの増殖を抑制した³⁾⁴⁾。また、SARS-CoVのマウス感染モデルにおいて、予防投与や早期投与によりウイルス量の減少および臨床症状と肺機能の改善がみられた⁴⁾。これらの成績に基づき、SARS-CoV やMERS-CoV による感染症、さらには将来出現する新たな新興コロナウイルス感染症の治療薬候補としてあげられていた³⁾⁴⁾。

2) SARS-CoV-2の活性を阻害するin vitro研究の成績も得られた⁵⁾。in vitroでの抗ウイルス活性については、SARS-CoV-2の臨床分離株に対して、薬剤添加 48 時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での50%有効濃度 (EC₅₀) は9.9nMであった。Vero細胞での EC₅₀ は、薬剤添加24時間後及び48時間後でそれぞれ137nM及び750nMであった¹⁾。

3) SARS-CoV-2感染の動物モデルで認められた抗ウイルス活性と、患者における臨床的有効性の関係は現時点では不明であるが、以下の成績がある¹⁾。SARS-CoV-2感染 12時間後のアカゲザルに、投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回静脈内ボラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系の臨床徴候および肺病理所見が改善し、肺ウイルスRNA量が減少していた。

COVID-19 に対する臨床研究のまとめ：

1) 中国で行われたランダム化比較試験では、主要評価項目である28日目までの臨床的改善は認めなかったが、発症から10日以内の患者ではレムデシビル群の方が臨床的改善は早い傾向にあった⁶⁾。肺炎で入院した患者1,062名が登録された米国NIHの臨床試験 (ACTT-1) では、プラセボ群は臨床的改善に15日要したのに対し、レムデシビル群では10日に短縮された⁷⁾。ただし、サブグループ解析にて臨床的改善までの期間の短縮は、薬剤投与時に挿管もしくはECMO使用中の患者では認められなかった。

2) WHOとその協力機関が実施した30か国405医療施設の入院患者を対象とした非盲検の比較試験 (Solidarity trial) ではレムデシビルに致死率の有効性は示されなかった⁸⁾。

3) 中等症肺炎患者を対象にレムデシビル10日間投与群、5日間投与群、標準治療群の3群に分けて比較した試験 (NCT04292730) では、11日目の評価で5日間投与群は標準治療群と比較して臨床症状の改善に効果があることが示された。一方、10日間投与と標準治療群との間に有意差は認めなかった⁹⁾。肺炎 (SpO₂<94%) の入院患者を対象にレムデシビル5日間投与群と10日間投与群で比較した試験 (NCT04292899) では、14日目の評価で臨床的改善に有意差を認めなかった¹⁰⁾。

4) これらの成績から、レムデシビルはすでに人工呼吸器が必要となった重症例に対しては効果が期待できず、酸素投与が必要な症例に可及的速やかに投与することで臨床症状の改善に効果がある可能性が示唆されている。また、5日間投与で10日間投与に匹敵する治療効果が得られた。

5) 発症7日以内で、重症化リスク因子のある12歳以上の非入院患者を対象とした二重盲検ランダム化比較試験 (PINETREE) において、レムデシビルを3日間投与した治療群 (279例) ではプラセボ群 (283例) と比較してCOVID-19に関連した入院または死亡の割合を87%減少させた (p=0.008) ¹¹⁾。18歳未満の参加者は治療群3例、プラセボ群5例と少数である。

6) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GS-US-540-5823試験) では、体重3.0kg以上かつ28日齢以上18歳未満の53人にレムデシビルが投与された。有効性については、ベースライン時の臨床状態スコアが5以下で、10日目および最終評価日に臨床的改善 (順序尺度で2ポイント以上増加) した患者の割合が75.0%と84.6%であった。入院期間については、10日目と30日までの退院が60.4%と83.0%であった。重篤な有害事象については11例 (21%) に認めたが、いずれもレムデシビルと関連ありと判断されたものはなかった¹²⁾。

7) 国内小児の入院患者20例に対してレムデシビルを使用し、肝逸脱酵素の上昇を4例で認めたものの、重篤な副作用はなかったと報告されている¹³⁾。

主な臨床研究の紹介：

1) 著者：Wang Y, et al.⁶⁾ 国・地域：中国・湖北省

雑誌名：Lancet 2020; 395: 1569-1578.

研究デザイン：二重盲検ランダム化比較試験 (多施設)

研究対象：18歳以上、中央値 65歳 (IQR 56~71歳)。PCR陽性、かつ肺炎像あり、かつSpO₂ 94%以下または PaO₂/FiO₂ 300mmHg 以下、かつ発症後12日以内の条件を満たす。

治療介入：レムデシビル初日 200mg、2日目以降 100mg を計10日間投与、対照群には同用量のプラセボ投与。ロピナビル/リトナビル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド薬の使用は容認。

治療開始時期：発症からの中央値 10日 (IQR 9~12日)

主要評価項目：ランダム化後 28日目までの臨床的改善に要した日数。

結果：レムデシビル治療群 158人と対照群 79人 (対照群 1名は後に逸脱) で、臨床的改善が見られるまでの日数を比較した。中央値はレムデシビル群で 21日 (IQR 13.0~28.0日)、プラセボ群で 23日 (IQR 15.0~28.0日) であった。ハザード比は 1.23 [95%CI 0.87~1.75] で、統計学的有意差はなかった。しかし、発症後10日以内の患者では、レムデシビル群の方が対照群

より臨床的改善が早い傾向にあった（ハザード比 1.52 [95%CI 0.95~2.43]）。有害事象はレムデシビル群の 66%、対照群の 64%で報告された。有害事象により薬剤を中止した患者は、レムデシビル群で 12%、対照群で 5%であった。

コメント：目標とした被験者数を登録できず、症例数が予定よりも少なかったため、解析結果を得るにはパワー不足であった可能性が残ると著者らは述べている。また、早期の治療開始により臨床的改善が得られるのかについて多数例で解析することも今後の選択肢である。

2) 著者：Beigel JH, et al.⁷⁾

国・地域：国際共同臨床試験（米国、デンマーク、UK、ギリシャ、ドイツ、韓国、メキシコ、スペイン、日本、シンガポールの計73施設）

雑誌名：N Engl J Med 2020; 383: 497-511

研究デザイン：二重盲検ランダム化比較試験（多施設）

研究対象：18 歳以上（平均年齢 58.9歳±15.0、男性比率 64.3%）。PCR 陽性、かつ肺炎像あり / SpO₂ 94%以下 / 酸素投与 / 人工呼吸管理のいずれかあるいは複数項目を満たす。

治療介入：レムデシビル初日 200mg、2日目以降 100mg を計 10日間投与、対照群にはプラセボ投与。その他の治療薬の使用も許容する。

治療開始時期：発症からの中央値 9日（IQR 6~12日）

主要評価項目：臨床的改善（退院あるいは感染予防目的のみの入院継続）に要した日数。

結果：回復までの時間はレムデシビル群10日、プラセボ群15日、回復率比1.29（95% CI 1.12-1.49 ; p<0.001）とレムデシビル群で5日短縮された。15日目における臨床的改善はレムデシビル群の方が良好であった（オッズ比 1.5、95% CI 1.2-1.9）。29日目までの致死率はレムデシビル群で11.4%、プラセボ群で 15.2%であった（ハザード比 0.73、95%CI 0.52-1.03）。重篤な有害事象はレムデシビル群で24.6%、プラセボ群で31.6%に認めた。

コメント：肺炎を合併するCOVID-19 成人入院患者において、レムデシビルはプラセボと比較して臨床的改善までの時間を短縮した。酸素投与を要する病状で治療を開始した群において、レムデシビル治療の有効性が最も顕著であり、人工呼吸管理が必要な程度まで肺障害が進行する以前に抗ウイルス薬による治療を開始することが望ましい可能性があるが、より多数例で検証する必要がある。

3) 著者名：Pan H, et al.⁸⁾

国・地域：WHO による世界 30 か国 405 施設

雑誌名：N Engl J Med 2021; 384: 497-511.

研究デザイン：無作為化非盲検比較試験

研究対象：成人のCOVID-19 入院患者 11,330 例

治療介入：レムデシビル2,750例、ヒドロキシクロロキン954例、ロピナビル（インターフェロンなし）1,411例、インターフェロン 2,063例（ロピナビルと併用 651例を含む）、標準治療 4,088例に無作為に割り付けた。

主要評価項目：病院内致死率

結果：1,253例の死亡が報告された（死亡の中央値 8日目、IQR 4-14日目）。28日間の致死率は 11.8%（無作為化の時点ですでに人工換気を受けている場合は 39.0%、そうでない場合は

9.5%)であった。レムデシビル投与の2,743例中301例、標準治療の2,708例中303例が死亡した(率比0.95、95%CI 0.81-1.11; p=0.50)。ヒドロキシクロロキン投与の947例中104例、標準治療の906例中84例が死亡(率比1.19、95%CI 0.89-1.59; p=0.23)、ロピナビル投与の1,399例中148例、標準治療の1,372例中146例が死亡(率比1.00、95%CI 0.79-1.25; p=0.97)、インターフェロン投与の2,050例中243例、標準治療の2,050例中216例が死亡した(率比1.16、95%CI 0.96-1.39; p=0.11)。いずれの薬剤も標準治療と比較して致死率を低下させたり、人工呼吸器管理の開始や入院期間を減らしたりする効果は認められなかった。

コメント：全体として、および年齢や無作為化の時点で人工呼吸器管理を受けているかのサブグループ解析においても、レムデシビルの致死率に対する有効性は示されなかった。

4) 著者名：Spinner CD, et al.⁹⁾

国・地域：国際多施設共同試験(米国、ヨーロッパ、アジアの105施設)

雑誌名：JAMA 2020; 324: 1048-1057.

研究デザイン：無作為化非盲検並行群間試験

研究対象：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596例

治療介入：レムデシビル10日間投与群、5日間投与群、標準治療群の3群に1:1:1の比率で割り付けた。レムデシビルは初日200mg、2日目以降100mgを1日1回投与。

主要評価項目：無作為化後10日目(day11)に7点順序尺度で評価した臨床状態

結果：レムデシビル5日間投与は標準療法と比較して有意に臨床的改善をもたらすことが示された(オッズ比:1.65, 95%CI 1.09-2.48; p=0.02)。レムデシビル10日間投与と標準療法との間に有意差は示されなかった(p=0.18)。レムデシビル投与群では標準療法群よりも嘔気、低カリウム血症、頭痛の頻度が高かった。

コメント：本成績に基づき、原則として5日間の治療期間が推奨されることになった。

5) 著者名：Goldman JD, et al.¹⁰⁾

国・地域：国際多施設共同研究(米国、イタリア、スペイン、ドイツ、香港、シンガポール、韓国、台湾の55施設)

雑誌名：N Engl J Med 2020; 383: 1827-1837.

研究デザイン：無作為化非盲検並行群間比較

研究対象：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397例

治療介入：標準療法に加え、レムデシビル10日間投与群と5日間投与群に割り付けた。レムデシビルは初日200mg、2日目以降100mgを1日1回投与。

主要評価項目：無作為化後13日目(day14)に7点順序尺度で評価した臨床状態

結果：5日間投与群の64%、10日投与群の54%に臨床状態の改善を認めたが、両群の間に有意差は示されなかった(p=0.14)。最も一般的な有害事象は嘔気(9%)、呼吸不全の増悪(8%)、ALTの上昇(7%)、便秘(7%)であった。

6) 著者名：Gottlieb RL¹¹⁾

国・地域：多施設共同研究（米国、スペイン、デンマーク、UK）

雑誌名：N Engl J Med 2022； 386： 305-315

研究デザイン：二重盲検ランダム化比較試験

研究対象：発症から7日以内で、重症化リスク因子のある12歳以上のCOVID-19非入院患者562例

治療介入：レムデシビル3日間治療群279例、プラセボ投与群283例に無作為割付。レムデシビルは初日 200mg、2日目と3日目100mgを1日1回投与。

主要評価項目：28日目までのCOVID-19に関連した入院または原因を問わない死亡の割合

結果：レムデシビル治療群ではプラセボ群と比較して入院または死亡の割合を87%減少させた（ハザード比0.13、95%信頼区間0.03-0.59、 $p=0.008$ ）。安全性の評価において、レムデシビル治療群では嘔気（10.8%）と頭痛（5.7%）が主な有害事象であった。

7) 著者名：Mulangu S, et al.¹²⁾

国・地域：コンゴ民主共和国

雑誌名：N Engl J Med 2019； 381： 2293-2303

研究デザイン：エボラウイルス病に対する二重盲検ランダム化比較試験（10施設）

研究対象：年齢制限なし：エボラウイルス PCR 陽性

治療介入：トリプルモノクローナル抗体 ZMapp 群：レムデシビル群：単モノクローナル抗体 Mab114 群：トリプルモノクローナル抗体 REGN-EB3 群の4群に1:1:1:1で割り付け。主要評価項目は28日後の死亡。681人が登録された時点で、有効性がより高い Mab114 群と REGN-EB3 群のみへの登録に変更された。

治療開始時期：発症後 5.5±3.5日

結果：レムデシビル治療群は175人で、患者年齢は 29.6±17.2歳。5歳以下16人（9.1%）、6歳以上18歳未満 25人（14.3%）、18歳以上134人（76.6%）という年齢構成で、生後7日以下の新生児が2人（1.1%）含まれていた。4治療群の中で29例の重篤な有害事象が治療薬との関連が否定できないと判定された。安全評価委員会は、3人の患者に発症した4つの有害事象（いずれも転帰は死亡）は治療薬との関連が否定できないと判定した。1人はZMapp群で消化器症状の増悪、1人はZMapp群で薬剤投与にともなう低血圧と低酸素血症、1人はレムデシビル群で低血圧であった。

文献：

1) ギリアド・サイエンズ株式会社. ベクルリー®点滴静注用 100mg 添付文書. 2023年2月改訂（第8版）.

2) Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016; 531:381-385, 2016.
<https://doi.org/10.1038/nature17180>.

3) Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* (2018) 9:e00221-18.
<https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.

4) Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits

- both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci. Transl. Med.* 9, eaal3653 (2017).
- 5) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* (2020)0:1-3. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- 6) Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020; 395: 1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- 7) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 497-511.
- 8) Pan H, Peto H, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384: 497-511.
- 9) Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate Covid-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 1048-1057.
- 10) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 1827-1837.
- 11) Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386: 305-315.
- 12) SARS-CoV-2による小児感染症患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験* [GS-US-540-5823 (NCT04431453)、中間解析] ベクルリー インタビューフォーム (第6版) : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04431453>
- 13) Manabe S, Mizuno S, Jinda T, Kasai M. Safety of Remdesivir in 20 Children with COVID-19—Case Series—. *Biol Pharm Bull.* 2022 Dec 1;45(12):1853-1856. doi: 10.1248/bpb.b22-00470. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36216548.