

## レムデシビルについて

静岡県立静岡がんセンターRMQC 室 望月 敬浩  
東邦大学医療センター大森病院薬剤部 花井 雄貴  
東京都立多摩総合医療センター薬剤科 村上 修太郎

2021年4月時点で、わが国でSARS-CoV-2による感染症に適応を有している薬剤は、レムデシビル・デキサメタゾン・バリシチニブとなっている。今回はレムデシビルの概略についてまとめた。

### 【入手方法】

レムデシビルは供給量が限られていることから、国が購入したものを必要な施設に配分する体制（国からの無償提供）となっている。レムデシビルの入手については、厚生労働省の以下のウェブサイトが参考になる。[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage\\_00021.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage_00021.html)

2021年4月14日に、ゴールデンウィークに向けたレムデシビルの配分に関する最新情報や入手方法に関するQ&Aが公開されている。

- ・配分に関する最新情報 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000769285.pdf>
- ・Q&A改訂版 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000769286.pdf>

以下に入手までの流れを簡単に整理するが、詳細は上記のサイトを確認していただきたい。

#### ①メーカー・卸売販売業者との調整（初回納品前）

・ギリアド・サイエンシズ株式会社のウェブサイト (<https://www.g-station-plus.com/veklury/contact>) に入力し、必要な情報概要を受けておくとともに、卸売販売業者と配送に関する打合せをしておく。

#### ②使用申請書 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000628102.pdf> の別添1) の提出：Q&A Q9 参照

患者の同意を得たうえで、厚生労働省健康局結核感染症課 E-mail または FAX で送付する。投与開始の前後は問わないが、必ず提出する。

#### ③「新型コロナウイルス感染症医療機関等情報支援システム」(G-MIS) への入力：Q&A Q1 参照

土曜を除く13時までに、「レムデシビル投与対象者数、かつ現在投与していない者」など必要な情報をG-MISへ入力する。院内の在庫管理を行い、「投与予定のなくなったレムデシビルのバイアル数」を入力することで、納品数量が調整される。

#### ④納品：Q&A Q2 参照

基本的には翌日～2日後に納品される。G-MISに登録した「レムデシビル代表医師」、「D I 管理薬剤師」あてへメーカーまたは卸業者から連絡が来るため、週末問わず、連絡を受けられるようにしておく。

#### ⑤追加発注：Q&A Q12 参照

通常は1患者あたり6バイアル(5日分)が納品される。ただし、年末年始など長期連休前は、例外的に11バイアル(10日分)が納品される。2021年のゴールデンウィークについては、4/19(月)～5/8(土)の配送では、11バイアル納品される。このような例外的な期間を除き、6バイアル(5日分)の納品となることから、6日目以降の投与が必要な場合は、指定の連絡先へ土曜を除く15時までにE-mailで連絡する。なお、指定のフォーマットがあるため、Q12を参照していただきたい。

## 【有効性】

レムデシビルの有効性に関する大規模臨床試験のサマリーを表 1 にまとめた。結果として報告されている各研究で臨床成績は異なり、有効性が示されているものと、そうでないものがある。これまでの知見から、レムデシビルはすでに人工呼吸器や ECMO が必要となった重症例では効果が期待できない可能性があるが、補助酸素を必要とする中等度の入院患者においては、臨床的回復までに要する時間を短縮できると考えられる。また、投与期間に関しては、補助酸素を必要とする COVID-19 肺炎患者において 5 日間投与と 10 日間投与で臨床効果に有意差は認めず、標準治療と 10 日間投与の比較においてもその効果に差が見られなかったことから、原則として 5 日間の投与が推奨される。ただし、個別の患者背景に応じた治療判断を行うことも考慮すべきである。

なお、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤であるレムデシビルは、細胞内に取り込まれると抗ウイルス活性を示すヌクレオシド三リン酸体（活性体）となり、SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) 活性を阻害することでウイルス増殖を抑制する薬剤である。一般に、抗インフルエンザ薬をインフルエンザに投与する場合には治療効果を得るために発症早期より投与されなければならない。そのため、レムデシビルのようなウイルス増殖抑制作用を有する抗ウイルス薬は、COVID-19 の症状出現後より早期に投与がなされなければその治療効果は得られないと考えられる。また、COVID-19 に対する治療薬開発が精力的に行われている中で、他の治療薬と併用した場合のレムデシビルの効果については、さらなるエビデンス集積が望まれる。

Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1) <sup>1</sup>	
研究デザイン	Multinational, placebo-controlled, double-blind RCT
症例数	N=1,062
対象患者	<u>主な組み入れ基準</u> 入院を要する 18 歳以上の SARS-CoV-2 感染症で、少なくとも下記条件を 1 つ満たす <ul style="list-style-type: none"><li>・ X 線画像による肺浸潤影</li><li>・ SpO<sub>2</sub> が 94% 以下 (room air)</li><li>・ 補助酸素が必要</li><li>・ 機械的換気が必要</li><li>・ ECMO が必要</li></ul> <u>主な除外基準</u> ALT/AST が基準値上限の 5 倍以上, eGFR <30 mL/min, 妊娠中または授乳中
介入内容	RDV (n=541) : 初日に 200mg を静脈内投与し、その後、1 日 100mg を最大 9 日間投与 プラセボ (n=521) : プラセボ薬を 10 日間投与
主要評価項目	無作為化後 28 日目までにおける臨床的改善までの時間

結果	<p><u>患者背景</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症状出現から無作為化までの期間は中央値 9 日 (IQR 6-12 日)</li> </ul> <p><u>全体の結果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RDV はプラセボと比較して臨床的改善までの時間を有意に短縮 (10 日 vs 15 日, RRR: 1.29 [95%CI:1.12-1.49], P&lt;0.001)</li> <li>・ 15 日目の臨床的改善度は RDV 群で有意に高い (OR: 1.5 [95%CI:1.2-1.9], P&lt;0.001)</li> <li>・ 29 日目までの死亡率は, RDV 群とプラセボ群で統計的な有意差はなし (HR: 0.73 [95%CI:0.52-1.03], P=0.07)</li> <li>・ RDV の有益性は, 症状発現後 10 日間までに無作為化された患者で最大となる</li> </ul> <p><u>重症度別のサブグループ解析結果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 補助酸素投与が必要な患者: RDV による臨床的回復までの時間短縮効果は最大となり (RRR: 1.45 [95%CI:1.18-1.79]), このサブグループでは RDV が生存率を向上させると考えられる (29 日目までの死亡率の HR: 0.30 [95% CI, 0.14-0.64])</li> <li>・ 軽症または中等症患者, 高流量酸素, 非侵襲的人工呼吸, 機械的人工呼吸, ECMO を使用している患者では, 臨床的改善までの時間および死亡率に両群間で有意差はなし (ただし, サブグループ解析の検出力が低かった可能性あり)</li> </ul> <p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な有害事象の発現率は両群間で同様であった (25% vs. 32%)</li> <li>・ トランスアミナーゼの上昇は, RDV 群で 6%, プラセボ群で 10.7%</li> </ul>
まとめ	<p>重度の COVID-19 患者において, RDV は臨床的改善までの時間を短縮し, その効果は入院して補助酸素を使用している患者で最も明らかであった.</p>
Remdesivir Versus Placebo for Severe COVID-19 in China (NCT04257656) <sup>2</sup>	
研究デザイン	Multicenter, placebo-controlled, double-blind RCT
症例数	N=237
対象患者	<p><u>主な組み入れ基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 入院を要する 18 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者</li> <li>・ 症状出現から試験登録までの期間が 12 日未満</li> <li>・ SpO<sub>2</sub> が 94%以下 (room air) または PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> が 300mmHg 以下</li> <li>・ X 線画像による肺炎</li> </ul> <p><u>主な除外基準</u></p> <p>ALT/AST が基準値上限の 5 倍以上, eGFR &lt;30 mL/min, 妊娠中または授乳中</p>
介入内容	<p>RDV (n=158): 初日に 200mg を静脈内投与し, その後, 1 日 100mg を最大 9 日間投与</p> <p>プラセボ (n=78): プラセボ薬を 10 日間投与</p>
主要評価項目	治療開始から 28 日目までにおける臨床的改善までの時間

結果	<p><u>患者背景</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症状出現から無作為化までの期間（中央値）：RDV 群 9 日， プラセボ群 10 日</li> <li>・ コルチコステロイド投与：RDV 群 65%， プラセボ群 68%。</li> <li>・ LPV/RTV 投与：RDV 群 28%， プラセボ群 29%</li> <li>・ IFN alfa-2b 投与：RDV 群 29%， プラセボ群 38%</li> </ul> <p><u>全体の結果</u></p> <p>（目標登録数である 453 名に達する前に試験中止となっている点に注意）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RDV とプラセボの間で、臨床的改善までの時間に有意差はなし（21 日 vs 23 日， HR: 1.23 [95%CI:0.87-1.75]）</li> <li>・ 症状発現後 10 日以内の患者におけるサブグループ解析では、RDV の方が臨床的改善までの期間が早い傾向がみられたが統計学的な有意差はなし（18 日 vs 23 日， HR: 1.52 [95%CI:0.95-2.43]）</li> <li>・ 28 日目までの死亡率は両群間で同等である（RDV 14% vs プラセボ 13%）</li> <li>・ SARS-CoV-2 ウイルス量の経時的減少率は両群間で同様である</li> </ul> <p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象の発現率は、RDV 群で 66%， プラセボ群で 64%</li> <li>・ 有害事象による投与中止率は、RDV 群で 12%， プラセボ群で 5%</li> </ul>
まとめ	RDV とプラセボの間で、臨床的改善までの期間、28 日死亡率、SARS-CoV-2 減少率に有意差は認めなかった。ただし、症例数が少ないため検出力不足であり、併用薬（コルチコステロイド、LPV/RTV、IFN）の使用が RDV の有効性を不明瞭にした可能性は否定できない。

World Health Organization Solidarity Trial <sup>3</sup>	
研究デザイン	International, open-label, adaptive RCT
症例数	N=11,330
対象患者	<p><u>主な組み入れ基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 入院を要する 18 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者</li> <li>・ 他治療薬を未服用の患者</li> <li>・ 72 時間以内に転院する予定がない</li> </ul>
介入内容	RDV (n=2,743)：初日に 200mg を静脈内投与し、その後、1 日 100mg を最大 9 日間投与 標準治療 (n=2,708)：各施設での標準治療を 10 日間継続
主要評価項目	入院死亡率
結果	<p><u>患者背景</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全患者の 67%は補助酸素を投与、9%は人工呼吸器管理</li> <li>・ 全患者の 48%はコルチコステロイド投与</li> </ul> <p><u>全体の結果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 入院死亡率は RDV 群で 11.0%，標準治療群で 11.2%であり、有意な群間差はなし（RR: 0.95 [95% CI:0.81-1.11]）</li> <li>・ 試験開始時に非機械的換気（RR: 0.86 [99% CI:0.67-1.11]）および機械的換気（RR: 1.20 [99% CI, 0.80-1.80]）を施行していた患者におけるサブグループ解析でも、それぞれ有意な群間差はなし</li> <li>・ 新規に機械的換気が必要となった患者割合は、RDV 群で 10.8%，標準治療群で 10.5%であり、有意な群間差はなし</li> </ul>
まとめ	RDV は標準治療と比較して、入院患者の院内死亡率を低下させなかった。ただし非盲検試験のため、臨床的改善までの時間を評価することは困難と思われる。

Remdesivir Versus Standard of Care in Hospitalized Patients with Moderate COVID-19 <sup>4</sup>	
研究デザイン	Open-label randomized trial
症例数	N=596
対象患者	<p><u>主な組み入れ基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>入院を要する SARS-CoV-2 感染症患者</li> <li>中等度の肺炎 (X 線画像で肺浸潤が認められ, SpO2 が 94%以上 (room air))</li> </ul> <p><u>主な除外基準</u></p> <p>ALT/AST が基準値上限の 5 倍以上, eGFR &lt;50 mL/min</p>
介入内容	<p>RDV (n=193): 初日に 200mg を静脈内投与し, その後, 1 日 100mg を 9 日間投与</p> <p>RDV (n=191): 初日に 200mg を静脈内投与し, その後, 1 日 100mg を 4 日間投与</p> <p>標準治療 (n=200): 各施設での標準治療を 10 日間継続</p>
主要評価項目	治療開始から 11 日目における臨床的改善度 (7-points scale で評価)
結果	<p><u>患者背景</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>コルチコステロイド投与: RDV5 日群 17%, RDV10 日群 15%, SOC 群 19%</li> <li>HCQ/CQ 投与: RDV5 日群 8%, RDV10 日群 11%, SOC 群 45%</li> <li>LPV/RTV 投与: RDV5 日群 5%, RDV10 日群 6%, SOC 群 22%</li> </ul> <p><u>全体の結果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RDV5 日群は, SOC 群と比べて臨床的改善度が有意に上昇 (OR; 1.65 [95%CI:1.09-2.48]) し, RDV10 日群と SOC 群の間に有意差はなし (P=0.18)</li> <li>28 日目までの退院率は, RDV5 日群(89%) / 10 日群(90%)であり, SOC 群(83%)よりも高い</li> <li>死亡率はすべての群で低く, 1-2%であった</li> </ul> <p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>悪心の発現率は, RDV 群で 10%, SOC 群で 3%</li> <li>低カリウム血症の発現率は, RDV 群で 6%, SOC 群で 2%</li> <li>頭痛の発現率は, RDV 群で 5%, SOC 群で 3%</li> </ul>
まとめ	中等度の COVID-19 の入院患者に 5 日間の RDV を投与した場合, SOC よりも良好な臨床的改善が得られた. しかし, その差は小さく臨床的重要性は低いかもしれない. また, 非盲検試験であり併用薬使用や退院決定に影響を与えた可能性があり, 患者背景にて SOC 群では HCQ/CQ または LPV/RTV の併用率が高いことに注意が必要である.
Different Durations of Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients <sup>5</sup>	
研究デザイン	Manufacturer-sponsored, multinational, randomized, open-label trial
症例数	N=402
対象患者	<p><u>主な組み入れ基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>入院を要する 12 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者</li> <li>SpO2 が 94%以下 (room air) または補助酸素が必要</li> <li>X 線画像による肺炎像</li> </ul> <p><u>主な除外基準</u></p> <p>機械的換気または ECMO 使用, 多臓器不全, ALT/AST が基準値上限の 5 倍以上, eGFR &lt;50 mL/min</p>

介入内容	RDV (n=200) : 初日に 200mg を静脈内投与し、その後、1 日 100mg を 9 日間投与 RDV (n=197) : 初日に 200mg を静脈内投与し、その後、1 日 100mg を 4 日間投与
主要評価項目	治療開始から 14 日目における臨床的改善度 (7-points scale で評価)
結果	<p><u>患者背景</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベースラインにおいて、RDV10 日群は 5 日群より臨床状態が有意に悪い</li> <li>・ 機械的換気または ECMO 使用 : RDV5 日群 2%, RDV10 日群 5%</li> <li>・ 非機械的換気または高流量酸素投与 : RDV5 日群 24%, RDV10 日群 30%</li> </ul> <p><u>全体の結果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベースラインの臨床状態の調整後、RDV5 日目群と 10 日目群の間で、14 日目までの臨床改善度に有意差はなし (P=0.14)</li> <li>・ 少なくとも 2 points の臨床的改善が得られるまでの期間は、両群間で同様である (5 日目群 10 日 vs. 10 日目群 11 日)</li> <li>・ 14 日目以前に退院した患者の入院期間は、両群間で同様である (5 日目群 7 日 vs. 10 日目群 8 日)</li> </ul> <p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重大な有害事象の発現率は、RDV5 日目群 21%, 10 日間群で 35%</li> <li>・ 有害事象による投与中止率は、RDV5 日目群で 4%, 10 日目群で 10%</li> </ul>
まとめ	機械的換気や ECMO を施行していない入院患者において、RDV を 5 日間または 10 日間投与した場合に同様の臨床効果が得られた。ただし、プラセボ対照群は設定されていないため、未治療との比較検討は行えていない。

RDV : レムデシビル, RRR : relative risk reduction, HR : hazard risk, LPV/RTV : ロビナビル/リトナビル, IFN : インターフェロン, HCQ : ヒドロキシクロロキン, CQ : クロロキン

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. N Engl J Med. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440>.
2. 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(10236):1569-1578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32423584>.
3. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. N Engl J Med. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>.
4. 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(11):1048-1057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32821939>.
5. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>.

## 【有害事象】

レムデシビルの重大な副作用として添付文書や RMP では、急性腎障害、肝機能障害、過敏症 (Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む) が挙げられている<sup>1),2)</sup>。臨床試験で DAIDS と呼ばれる grading scale で評価されていることが多く<sup>3)</sup>、Grade3 以上を重症として扱って薬剤の中止を考慮している。また、一般的には5日間使用よりも10日間使用の方が副作用の頻度や薬剤中止に至る例は多い傾向にある<sup>4)</sup>。急性腎障害(AKI)は DAIDS の Grade3 以上では、施設上限値の 1.8 倍以上またはベースラインの 1.5 倍以上の増加としているが<sup>5)</sup>、AKI は過去の研究において、血清 Cr 値が 0.5mg/dL 以上または 1.5 倍以上の増加と定義されていることが多い。さらに、KDIGO 分類では血清 Cr 値：0.3mg/dL 以上または 1.5 倍以上の増加、あるいは、尿量：< 0.5 mL/kg/hr の状態が 6 時間以上持続することとして<sup>6)</sup>、予後改善のためにもより早期の腎障害の認知が重要視されており、経時的推移から AKI の指標を満たす、もしくは、今後 AKI の指標を満たす可能性が高い場合には中止も考慮すべきかと考える。

肝障害は DAIDS の Grade3 以上では、ALT や AST は施設上限値の 5 倍以上としており<sup>5)</sup>、米国の添付文書では AST への言及はないが ALT が施設上限値の 10 倍以上となった場合に中止を考慮との記載がある<sup>7)</sup>。ただし、Johns Hopkins では、ALT が施設上限値の 5 倍以上、あるいは、ALT の上昇と共に有症状を伴っている場合や ALP・INR・総ビリルビンの上昇を伴っている場合は中止を考慮することとしている<sup>8)</sup>。

急性アレルギー反応は DAIDS の Grade3 以上では、全身に広がった蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等の気管支痙攣症状等としている<sup>5)</sup>。ただし、アナフィラキシー症状はバリエーションに富んでその診断は容易ではなく、診断基準を基に判断することが求められる<sup>9)</sup>。重要なことは、皮膚症状や血圧低下を伴わないアナフィラキシーのパターンが存在することを十分認識しておくことである。そして、直ちに院内の初期対応の手順に基づいて対応することが求められる。また、infusion reaction (サイトカイン放出症候群)は DAIDS の Grade3 以上では、発現症状に対する治療・点滴中止への速やかな反応がない場合、一度改善しても症状が再発する場合等としており<sup>5)</sup>、120 分を最大として点滴投与速度を落とす対応や、対症療法としてのアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンの投与が必要となる事もある。

その他の副作用報告で多いものは、便秘・嘔気等の消化器症状、好中球増多・貧血・血小板減少等の血球異常、低アルブミン血症、低カリウム血症等が各々10%前後の頻度とされている<sup>4),10)</sup>。さらに、最近では市販後調査の結果、「徐脈」の報告頻度がヒドロキシクロロキン、ロピナビル/リトナビル、トシリズマブ、ステロイドなど他剤の治療と比べて多く (reporting odds ratio=ROR: 1.65)、時に致死的となり得るとの報告があり<sup>11)</sup>、今後の副作用情報の動向にも注視していく必要がある。

また、相互作用による影響にも注意を払うべきと考える。in vitro でのデータになるが、クロロキンやヒドロキシクロロキンとの併用によってレムデシビルの細胞内での活性化や抗ウイルス効果へ拮抗することでの効果減弱も示唆されており、レムデシビル使用中は併用を避けることも推奨されている<sup>4)</sup>。また、代謝での関与割合はカルボキシエステラーゼ 1 によるものが 80%と大部分を占めるが CYP3A によるものも 10%あり<sup>7)</sup>、リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等の強力な CYP 誘導作用を有する薬剤との相互作用による効果減弱にも注意を要する場面があると考えられる。さらに、アミオダロンのような P 糖タンパク質阻害薬との併用による急性肝障害の報告も挙げられており<sup>12)</sup>、相互作用による影響も今後の報告を注視していく必要がある。

1) ベクルリー添付文書

2) <https://www.g-station-plus.com/product/covid19/veklury/safety#04>

- 3) N Engl J Med. 2020 Nov 5; 383(19):1813-1826.
- 4) Antimicrob Agents Chemother. 2020 Dec 16;65(1):e01814-20.
- 5) <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> (DAIDS)
- 6) Kidney International 2015; 87: 62-73 (KDIGO)
- 7) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/214787s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214787s005lbl.pdf)  
(米国 factsheet)
- 8) Johns Hopkins Abx guide
- 9) アナフィラキシーガイドライン第1版. 東京：日本アレルギー学会, 2014: 1-28
- 10) Lancet. 2020 May 16; 395(10236):1569-1578.
- 11) Clin Microbiol Infect. 2021 Feb 27; S1198-743X (21)00094-X.
- 12) Clin Infect Dis. 2021 Apr 8;72(7):1256-1258.