

抗ウイルス剤

ベクルリー[®] 点滴静注液 100 mgベクルリー[®] 点滴静注用 100 mg

(レムデシビル・水性注射液、注射用凍結乾燥製剤)

「市販直後調査」

副作用発現状況 中間報告

収集期間：2020年5月11日～7月5日

謹啓

益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、弊社の新医薬品である「ベクルリー[®] 点滴静注液 100 mg」及び「ベクルリー[®] 点滴静注用 100 mg」は、2020年5月11日に国内提供を開始してから、規制要件のとおり6ヵ月間（2020年5月11日～2020年11月10日）の「市販直後調査」を実施しております。

この度、本剤の国内提供開始からの副作用の収集状況を取りまとめましたのでご報告いたします。

引き続き、本剤を慎重にご使用いただくと共に、下記のように定義されております重篤な副作用をご経験された場合には、医薬情報担当者等、弊社へ速やかに情報提供くださいますようお願いいたします。

「重篤な副作用」の定義

副作用のうち以下のいずれか1つ以上に該当するもの

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

日常のご診療にご多忙のところ誠に恐縮でございますが、何卒ご協力賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

【市販直後調査期間】

2020年5月11日～2020年11月10日（国内提供開始後6ヵ月間）

【調査期間中の副作用に関する情報】

1. 副作用報告一覧表

本調査期間中（2020年5月11日～2020年7月5日）に11例18件の副作用報告を入手しました。下表に副作用報告一覧を示します。

| 器官別大分類 | 副作用名 (基本語) | 自発 重篤 | 自発 合計 | 調査 重篤 | 調査 合計 | 他 重篤 | 他 合計 | 重篤 | 合計 |
|------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|----|----|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 死亡 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 - 合計 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 肝機能異常 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | 肝障害 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 肝胆道系障害 - 合計 | | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 免疫系障害 | アナフィラキシーショック | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 免疫系障害 - 合計 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | COVID-19肺炎 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 感染症および寄生虫症 - 合計 | | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 臨床検査 | 肝機能検査異常 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 臨床検査 - 合計 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 高カリウム血症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 低アルブミン血症 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 代謝および栄養障害 - 合計 | | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 腎および尿路障害 | 多尿 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 腎障害 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 腎機能障害 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| 腎および尿路障害 - 合計 | | 5 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 7 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 急性呼吸窮迫症候群 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 - 合計 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 総報告件数 | | 14 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 18 |
| 総報告症例数 | | 10 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 11 |

合計は重篤及び非重篤を含みます。

調査は一般使用成績調査からの報告。

副作用一覧の見方について：

- この副作用一覧に記載の副作用件数は、7月5日時点までに企業が受領した報告を累積件数としてまとめました。対象期間は、最新の副作用発現状況（速報）と異なります。
- 企業が必要と判断した場合は、医師等から報告された事象以外にも副作用として取り扱うことがあります。
- 今後の調査の結果によって、副作用の件数、副作用名、重篤性は変わる可能性があります。

（副作用件数について）

- 本剤での治療期間に発生した医学的に有害な事象のうち、本剤投与との因果関係が不明もしくは判別不能な事象も副作用として計数しています。よって、詳細な情報が得られたことによつて本剤との因果関係がなしとなった事象は、表から除外され各件数が変わることがあります。

- 表中の数字は副作用毎の件数を表示しています。1 症例（1 患者）で複数件の副作用を発現する場合がありますので、件数と症例数は一致しません。
- 症例数は副作用が報告された症例（患者）の数であり、本剤が投与されている患者数とは異なります。また、副作用の件数の総和も、本剤が投与されている患者数とは異なります。

（副作用名について）

- 表中の副作用名は、報告された副作用名を ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J/Version 23.0）の基本語に読み替えて記載しています。

（安全性の評価について）

- 医薬品が投与された患者数や医薬品の特性、効能・効果、使用される状況等により、医薬品毎に報告される副作用件数は異なります。副作用の報告件数・報告症例数をもって、単純に医薬品の安全性を評価または比較することはできません。

2. 重篤副作用症例一覧

| No. | 重篤な副作用名 (基本語) | 年齢 | 性別 | 投与開始時の 酸素療法の有無 | 医薬品の 処置 | 事象の転帰 |
|-----|-----------------------|------|----|---------------------|-------------|-----------|
| 1 | 肝障害 腎障害 | 74 歳 | 男 | 人工呼吸器 ECMO (V-V) | 投与中止 | 軽快 軽快 |
| 2 | 急性呼吸窮迫症候群 低アルブミン血症 | 81 歳 | 男 | 人工呼吸器 | 投与中止 | 死亡 未回復 |
| 3 | COVID-19 肺炎 | 72 歳 | 男 | 調査中 | 非該当 | 死亡 |
| 4 | COVID-19 肺炎 | 81 歳 | 女 | 低流量酸素療法 | 非該当 | 死亡 |
| 5 | アナフィラキシーショック 多尿 | 74 歳 | 男 | 低流量酸素療法 | 投与量変更 せず | 回復 未回復 |
| 6 | 肝機能異常 肝機能異常 | 69 歳 | 男 | 人工呼吸器 | 投与中止 | 回復 回復 |
| 7 | 腎機能障害 | 70 代 | 女 | 調査中 | 投与中止 | 不明 |
| 8 | 腎機能障害 | 70 代 | 女 | 調査中 | 投与中止 | 不明 |
| 9 | 腎機能障害 | 60 代 | 男 | 調査中 | 投与中止 | 不明 |
| 10 | 死亡 | 50 代 | 男 | 調査中 | 非該当 | 死亡 |

3. 死亡症例の詳細

| No. | 副作用名 (重篤性) | 症例の詳細 |
|-----|---|---|
| 2 | 急性呼吸窮迫症候群 (重・死) 低アルブミン血症 (重) 腎機能障害 (非) | 病歴：高血圧、慢性腎臓病（ネフローゼ症候群）、十二指腸潰瘍 併用薬：ファビピラビル、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ナ ファモスタットメシル酸塩、シクレソニド、人血清アルブミン 投与期間：6日間 経過及び処置： 投与12日前 SARS-CoV-2 検査陽性 投与10日前 COVID-19 肺炎と診断 投与5日前 人工呼吸器管理開始 投与5日目 低アルブミン血症を発現、血清アルブミン投与 投与6日目（投与中止日） 腎機能（eGFR）が徐々に悪化傾向であり、本剤投与中 止。急性呼吸窮迫症候群を発現、人工呼吸器酸素濃度 80%まで上げて対応 投与中止5日後 酸素濃度 95%まで上げて対応 投与中止8日後 死亡（死因：急性呼吸窮迫症候群） |
| 3 | COVID-19 肺炎 (重・死) | (現在、詳細調査中) |
| 4 | COVID-19 肺炎 (重・死) | 病歴：パーキンソン病、統合失調症 併用薬：アミノ酸・糖・電解質・ビタミン輸液、塩化マンガン・硫酸亜鉛水和物配 合剤、ファモチジン、フロセミド、ドパミン塩酸塩、塩化ナトリウム、L-アスパ ラギン酸カリウム、トシリズマブ 投与期間：2日間 経過及び処置： 投与7日前 COVID-19 肺炎と診断 投与6日前 低流量酸素療法を開始（2L/分、95%FiO2） 投与3日目早朝 死亡（死因：COVID-19 肺炎） |
| 10 | 死亡 (重・死) | (現在、詳細調査中) |

(重篤性)は以下の通り：

(重・死) 重篤・転帰死亡

(重) 重篤

(非) 非重篤

参考：死亡症例における臨床検査値の詳細

(入手した全ての臨床検査値のうち、投与開始日、発現日を考慮して、一部の検査項目・検査日を記載した)

No.2

| 検査項目名 | 単位 | 基準値 下限 | 基準値 上限 | 投与 10日前 | 投与 3日前 | 投与 2日目 | 投与 4日目 | 投与 6日目 | 投与 中止 3日後 | 投与 中止 6日後 |
|-------------|----------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------------|
| ALT(GPT) | U/L | 10 | 42 | 94 | 39 | 36 | 33 | 26 | 35 | 40 |
| AST(GOT) | U/L | 13 | 30 | 92 | 29 | 23 | 22 | 21 | 26 | 28 |
| 好塩基球 | % | | 1 | 0.2 | | 0.1 | 0 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| アルブミン | g/dl | 4.1 | 5.1 | 3.5 | 2.02 | 1.76 | | 1.67 | | |
| アルカリホスファターゼ | U/L | 38 | 113 | 91 | 63 | 99 | 124 | 93 | 89 | 129 |
| 総ビリルビン | mg/dL | 0.4 | 1.5 | 0.51 | 0.22 | 0.42 | 0.46 | 0.46 | 0.54 | 0.96 |
| 血清クレアチニン | mg/dL | 0.65 | 1.07 | 1.39 | 1.18 | 1.15 | 1.19 | 1.5 | 1.82 | 2.65 |
| LDH | U/L | 124 | 222 | 345 | 376 | | | | | |
| BUN | mg/dL | 8 | 20 | 33.4 | 30.8 | 26.1 | 37.2 | 49.5 | 77.4 | 95 |
| CRP | mg/dL | 0 | 0.14 | 3.871 | 16.42 | 31.083 | 17.239 | 15.596 | 14.371 | 23.501 |
| 好酸球 | % | 2 | 5 | 0.2 | | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 |
| γ-GTP | U/L | 13 | 64 | 19 | 19 | 118 | | | | |
| e-GFR | | 60 | | 38.3 | 45.9 | 47.2 | 45.4 | 35.3 | 26.9 | 18.9 |
| 尿中ブドウ糖 | | | | - | | | | | | |
| ヘマトクリット | % | 40.7 | 50.1 | 38.3 | 29.7 | 30.8 | 31.5 | 30.2 | 29.6 | 30.2 |
| ヘモグロビン | g/dl | 13.7 | 16.8 | 12.5 | 10.1 | 10.3 | 10.6 | 10.3 | 10 | 10 |
| 潜血 (尿定性) | | | | 1+ | | | | | | |
| LDLコレステロール | mg/dL | 65 | 163 | 116 | | | | | | |
| リンパ球 | % | 25 | 45 | 24.1 | 3.5 | 3.4 | 2.6 | 1.1 | 1.4 | 1.7 |
| 単球 | % | 3 | 6 | 6.3 | 2.4 | 1.9 | 1.7 | 1.1 | 1.1 | 0.5 |
| 好中球 | % | 40 | 67 | 69.2 | 94.1 | 94.4 | 95.7 | 97.6 | 97.4 | 96.7 |
| 血小板数 | 10 ⁴ /mm ³ | 158 | 348 | 121 | 194 | 199 | 134 | 104 | 80 | 48 |
| 尿蛋白 | | | | 1+ | | | | | | |
| 赤血球数 | 10 ⁴ /mm ³ | 4.35 | 5.55 | 4.09 | 3.27 | 3.38 | 3.54 | 3.37 | 3.29 | 3.33 |
| 白血球数 | 10 ³ /mL | 3.3 | 8.6 | 4.48 | 9.52 | 10.03 | 8.95 | 18.96 | 14.54 | 16.84 |

No.4

| 検査項目名 | 単位 | 基準値 下限 | 基準値 上限 | 投与 2日前 | 投与 1日目 |
|-----------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| ALT(GPT) | U/L | 7 | 23 | 17 | 20 |
| アミラーゼ | U/L | 44 | 132 | 99 | 100 |
| AST(GOT) | U/L | 13 | 30 | 28 | 38 |
| 好塩基球 | % | | 2.5 | 0 | 0 |
| 好塩基球 (実数) | 10 ³ /μL | | 0.2 | 0.0 | 0.0 |
| アルカリホスファターゼ | U/L | 106 | 322 | 628 | 603 |
| 総ビリルビン | mg/dL | 0.4 | 1.5 | 0.8 | 0.8 |
| Cl | mEq/L | 101 | 108 | 101 | 105 |
| コリンエステラーゼ | U/L | 201 | 421 | 205 | 212 |
| CK/クレアチンホスホキナーゼ | U/L | 41 | 153 | 80 | 90 |
| クレアチニン | mg/dL | 0.46 | 0.79 | 0.56 | 0.33 |
| 血清糖 | mg/dL | 73 | 109 | 133 | |
| 乳酸脱水素酵素 | U/L | 124 | 222 | 313 | 368 |
| カリウム | mEq/L | 3.6 | 4.8 | 4.1 | 4.3 |
| ナトリウム | mEq/L | 138 | 145 | 133 | 138 |
| BUN | mg/dL | 8 | 20 | 29 | 17 |
| CRP | mg/dL | | 0.14 | 2.6 | 4.68 |
| 好酸球 | % | | 8.5 | 0.7 | 1.6 |
| 好酸球 (実数) | 10 ³ /μL | | 0.7 | 0 | 0.1 |
| 赤芽球数 | 10 ³ /μL | | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| eGFR | | | | 77 | 137 |
| ヘマトクリット | % | 35.1 | 44.4 | 31.6 | 33.3 |
| ヘモグロビン | g/dl | 11.6 | 14.8 | 10.4 | 11 |

| 検査項目名 | 単位 | 基準値 下限 | 基準値 上限 | 投与 2日前 | 投与 1日目 |
|--------------------|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 溶血 | | | | (-) | (-) |
| 乳状血清 | | | | (-) | (-) |
| リンパ球 | % | 16.5 | 49.5 | 15.1 | 19.1 |
| リンパ球 (実数) | 10 ³ /μL | 0.5 | 4.3 | 0.9 | 0.6 |
| MCH/平均赤血球ヘモグロビン | pg | 27.5 | 33.2 | 34.6 | 34.8 |
| MCHC/平均赤血球ヘモグロビン濃度 | g/dl | 31.7 | 35.3 | 32.9 | 33 |
| MCV/平均赤血球容積 | fl | 83.6 | 98.2 | 105 | 105.4 |
| 単球 | % | 2 | 10 | 5.3 | 8.2 |
| 単球 (実数) | 10 ³ /μL | 0.1 | 0.9 | 0.3 | 0.3 |
| 好中球 | % | 38 | 74 | 78.9 | 71.1 |
| 好中球 (実数) | 10 ³ /μL | 1.3 | 6.4 | 4.5 | 2.3 |
| 血小板数 | 10 ³ /μL | 158 | 348 | 105 | 105 |
| 総蛋白 | g/dl | 6.6 | 8.1 | 4.9 | 5.3 |
| 赤血球数 | 10 ⁶ /μL | 3.86 | 4.92 | 3.01 | 3.16 |
| RDW-CV | % | 12.2 | 14.8 | 14.8 | 14.3 |
| フェリチン | ng/mL | 12 | 60 | | 151.2 |
| 白血球数 | 10 ³ /μL | 3.3 | 8.6 | 5.6 | 3.2 |

4. 今後の対応

調査期間中に入手した情報を検討し、本剤投与による特筆すべき傾向は認められておりません。今後も引き続き、詳細情報の収集に努め、入手した安全性情報を慎重に評価・検討します。

以上