

ベクルリー®点滴静注液 100 mg、同点滴静注用 100 mg に関するお知らせ

【特例承認について】

ベクルリー®点滴静注液 100 mg、同点滴静注用 100 mg（以下、本剤）は、米国FDAによる緊急時使用許可（Emergency Use Authorization）に基づき、本邦において特例承認（※）されたもので、承認時において有効性、安全性、品質について得られている情報が極めて限られていたため、引き続き情報を収集中であることにご留意ください。

※特例承認制度

＜適応の条件（以下の条件をすべて満たすこと）＞

- ・ 国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品である。
- ・ 当該医薬品の使用以外に適当な方法がない。
- ・ 外国（医薬品の品質、有効性及び安全性確保の点で、日本と同等の水準にある国）で販売、授与、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列することが認められている医薬品

＜通常の承認と異なる内容＞

- ・ GCP、GMP、信頼性適合性調査等に関する規定にかかわらず承認可能
- ・ 一部の承認申請資料（品質、非臨床試験成績等）の提出猶予

＜特例承認に必要な手続き等＞

- ・ 臨床試験等の試験成績の提出
- ・ 厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて承認を与えること

【同意取得について】

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、本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨及び本剤の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してください。

【副作用の早期確認のために】

本剤投与中のいかなる有害事象も早期に確認するため、本剤投与中は適切な検査等により注意深く患者をモニタリングするとともに、必要な場合には医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき報告してください。

使用前には、最新の添付文書及び本文書を必ず熟読いただきますようお願いいたします。

【効能又は効果】

SARS-CoV-2 による感染症

【効能又は効果に関連する注意】

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対象に投与を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人及び体重 40 kg 以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に 200 mg を、投与 2 日目以降は 100 mg を 1 日 1 回点滴静注する。

通常、体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児には、レムデシビルとして、投与初日に 5 mg/kg を、投与 2 日目以降は 2.5 mg/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。

【用法及び用量に関連する注意】

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児には、点滴静注液は推奨されない。
- ・ 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意すること。小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

【有効性について】

SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の結果を以下に示します。

<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。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）。

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、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]

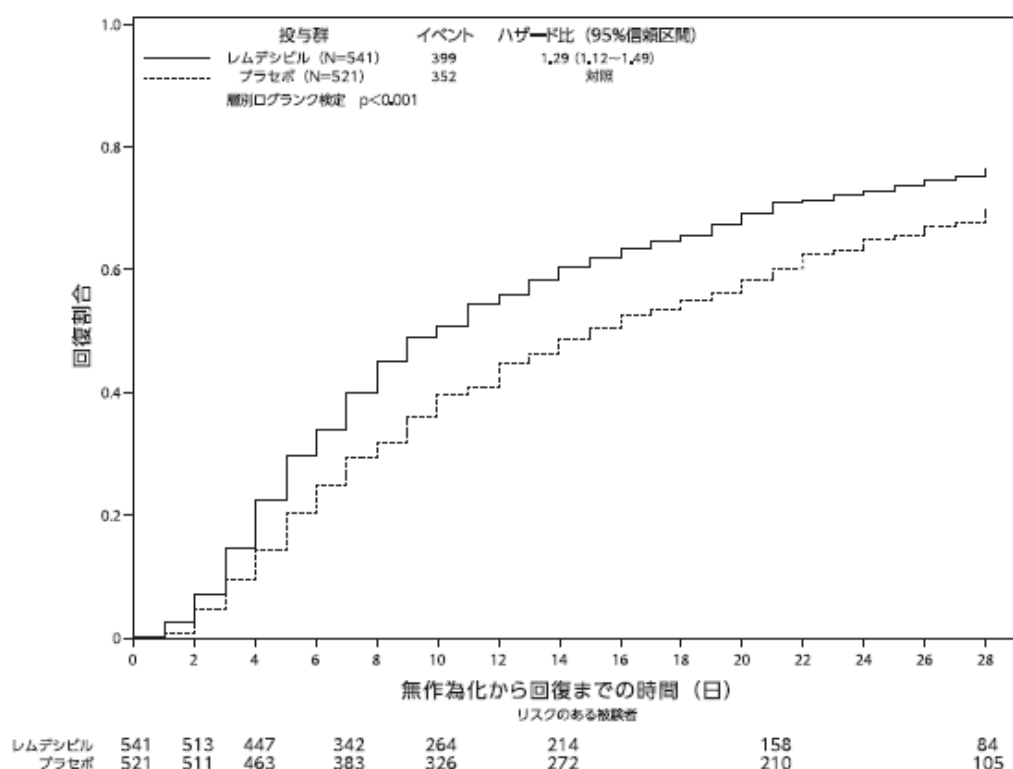


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

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

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2 による感染症が示唆される症状で入院中 以下のいずれかに該当しており、PCR 等により SARS-CoV-2 感染が確認されている <ul style="list-style-type: none"> 無作為化前 72 時間未満に採取された検体において PCR 陽性 無作為化前 72 時間以前に採取された検体において PCR 陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつ SARS-CoV-2 による感染によると思われる症状が進行している 少なくとも以下のいずれか 1 つが認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> 肺炎画像所見 (胸部 X 線、CT スキャン等) SpO₂ が 94% (室内気) 以下 酸素吸入を要する 人工呼吸器管理
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> AST 又は ALT が基準範囲上限の 5 倍超 推定糸球体ろ過量 (eGFR) が 30mL/min 未満 (血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む) 妊婦又は授乳婦 72 時間以内に退院又は転院予定

<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。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が併用された。主要評価項目は、無作為化後 13 日目に 7 点順序尺度^{注 2)} 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。

表 1 無作為化後 13 日目における臨床状態 (7 点順序尺度)

スコア	5 日間投与群 (200 例)	10 日間投与群 (197 例)
1	16 (8.0)	21 (10.7)
2	17 (8.5)	33 (16.8)
3	8 (4.0)	10 (5.1)
4	19 (9.5)	15 (7.6)
5	12 (6.0)	12 (6.1)
6	8 (4.0)	3 (1.5)
7	120 (60.0)	103 (52.3)
比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.75 [0.51, 1.12]	

例数 (%)

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

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 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 3. スクリーニング時に、SpO₂ が 94% 以下 (室内気) 又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器 (V-V ECMO を含む) を 5 日間以上使用、又は V-A ECMO を使用 (使用期間を問わない) 3. ALT 又は AST が基準範囲上限の 5 倍超 4. 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) 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中

<GS-US-540-5774 試験 (NCT04292730) >

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、2~10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。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が併用された。主要評価項目は、無作為化後10日目に7点順序尺度^{注2)}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。

注2) 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]

表2 無作為化後10日目における臨床状態(7点順序尺度)

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	

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。

主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 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
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 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

【副作用について】

次のような副作用が現れる可能性があります。

重大な副作用

- ・ 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）

その他の副作用

	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
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

<NIAID ACTT-1 試験 (NCT04280705) >

副作用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。

※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。

<GS-US-540-5773 試験 (NCT04292899) >

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日間投与群で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。

<GS-US-540-5774 試験 (NCT04292730) >

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。

なお、最新の副作用情報については弊社医療関係者向け医薬品情報サイト (<https://www.g-station-plus.com/>) にて公表していますので、ご参照ください。

【使用に際して】

投与前及び投与中は定期的に腎機能検査及び肝機能検査を行ってください。

【特に投与時に注意していただきたい患者】

特に以下の患者様への投与に際してはご留意願います。

注意が必要な患者	特に留意すべき点
腎機能障害患者	<p>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。</p> <p>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。</p> <p><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。</p>
肝機能障害患者	<p><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。</p>
妊婦	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p>
授乳婦	<p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p>
小児等	<p>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。</p> <p>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は腎尿管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある 2 歳未満の小児に対する影響は不明である。</p> <p>本剤は、点滴静注用及び点滴静注液があり、体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児には、点滴静注液は推奨されない。</p>
高齢者	<p>患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>

【併用薬について】

以下の薬剤についてご留意願います。

併用注意 (併用に注意すること)	<p>薬剤名等：</p> <p>ヒドロキシクロロキン硫酸塩 (国内において SARS-CoV-2 による感染症に対して未承認)</p> <p>クロロキン (国内未承認)</p> <p>臨床症状・措置方法：</p> <p>レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。</p>
---------------------	--

以上