

ベクルリー[®]点滴静注用 100 mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ベクルリー®点滴静注用 100 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ベクルリー®点滴静注用 100 mg	有効成分	レムデシビル
製造販売業者	ギリアド・サイエンシズ株式会社	薬効分類	87625
提出年月		令和 3 年 6 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
肝機能障害	6	腎毒性	9	該当なし	10
過敏症 (Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)	8				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		11頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		12
追加の医薬品安全性監視活動		
SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査 (GS-JP-540-9009)		12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		14

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		15
追加のリスク最小化活動		
該当なし		15

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年6月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内 1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

氏名：ギリアド・サイエンシズ株式会社

代表取締役社長 ルーク・ハーマンズ

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2020年5月7日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	30200AMX00455000
国際誕生日	2020年5月7日		
販売名	ベクルリー点滴静注用 100 mg		
有効成分	レムデシビル		
含量及び剤型	1バイアル中にレムデシビル 100 mg を含有する用時溶解注射剤		
用法及び用量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>なお、総投与期間は 10 日までとする。</p>		
効能又は効果	SARS-CoV-2 による感染症		

承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。 3. 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	<p>本剤は、2020年5月に医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目である。</p>

変更の履歴

前回提出日：

2021年3月4日

変更内容の概要：

1. 別紙様式を含む本医薬品リスク管理計画書全体において「ベクルリー点滴静注液 100 mg」を削除した。
2. 別紙様式の「承認条件」欄の4、5、6を削除した。また、「1.1 安全性検討事項」の重要な不足情報から「承認用法・用量における安全性」を、「1.2 有効性に関する検討事項」から「承認用法・用量における有効性」を削除した。
3. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクから「急性腎障害」を削除し、重要な潜在的リスクとして「腎毒性」を設定した。また、「2 医薬品安全性監視計画の概要」一般使用成績調査の重要な特定されたリスク「急性腎障害」を削除し、重要な潜在的リスク「腎毒性」を追加した。
4. 「1.1 安全性検討事項」、「2 医薬品安全性監視計画の概要」及び「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」から中等度患者対象国際共同第III相試験（GS-US-540-5774）及び重度患者対象国際共同第III相試験（GS-US-540-5773）の記載を削除した。
5. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」から「市販直後調査に準じた監視活動（市販直後調査終了後一定期間）」を削除した。
6. 「4 リスク最小化計画の概要」から「市販直後調査に準じた活動による情報提供（市販直後調査終了後一定期間）」、「医療従事者向け資材（同意説明文書を含む）の作成、配布」、「患者向け資材の作成、配布」及び「副作用発現状況の定期的な公表」を削除した。これらの削除に伴い、「1.1 安全性検討事項」のリスク最小化活動の内容から上記項目を削除した。
7. 上記の変更に伴い「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」において、該当する項目の実施状況等を変更した。
8. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスク「肝機能障害」の添付文書を参照する部分について、記載を追加した。
9. 「1.1 安全性検討事項」、「4 リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画一覧」から患者向医薬品ガイド及び関連する記載を削除した。

変更理由：

1. ベクルリー点滴静注液 100 mg の承認整理を行ったため。
2. 本剤の添付文書の「21.承認条件」の項 21.4、21.5 及び 21.6 の解除に至ったため。
3. 本剤の添付文書において、「急性腎障害」が「11.1 重大な副作用」の項から削除されたため。ただし、本剤の腎尿細管への影響を踏まえ、「腎毒性」として重要な潜在的リスクと設定することが妥当と判断したため。
4. GS-US-540-5774 及び GS-US-540-5773 の試験総括報告書について、当局での内容確認が完了したため。
5. 本剤の添付文書の「21.承認条件」の項 21.4 の解除に至ったため。
6. 本剤の添付文書の「21.承認条件」の項 21.4 及び 21.5 の解除に至ったため。
7. 本剤の添付文書の「21.承認条件」の項 21.4、21.5 及び 21.6 の解除に至ったため。
8. 記載整備。
9. 本剤の添付文書の「21.承認条件」の項 21.4、21.5 及び 21.6 の解除に伴い、患者向医薬品ガイドの作成が望まれる医薬品に該当しなくなったため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>健康成人を対象とした第 I 相試験では、軽微かつ一過性のトランスアミナーゼの増加がみられたが、これは肝に関連する有害事象とは関連していなかった。</p> <p>NIAID ACTT-1 試験では、肝関連の有害事象と臨床検査値異常が本剤とプラセボで同様の発現頻度で報告されている（肝関連の有害事象 本剤群：13.3% (71/532 例)、プラセボ群：15.5% (80/516 例)、Grade3 又は 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 本剤群：3.1% (16/516 例)、プラセボ群：6.2% (31/503 例)、Grade3 又は 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 本剤群：5.8% (29/503 例)、プラセボ群 8.1% (40/492 例)）。</p> <p>GS-US-540-5774 試験では、肝関連の有害事象及び Grade3 又は 4 の臨床検査値異常の発現頻度は、本剤及び標準治療のみの治療群で同様であった（肝関連の有害事象 本剤 5 日間投与群：7.9% (15/191 例)、本剤 10 日間投与群：10.4% (20/193 例)、標準治療群：5.5% (11/200 例)、Grade3 又は 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 本剤 5 日間投与群：2.2% (4/179 例)、本剤 10 日間投与群：3.4% (6/177 例)、標準治療群：7.7% (14/182 例)、Grade3 又は 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 本剤 5 日間投与群：2.3% (4/177 例)、本剤 10 日間投与群：1.1% (2/175 例)、標準治療群：6.0% (11/182 例)）。</p> <p>しかしながら、上記の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象として、肝機能障害に関する事象が認められた。</p> <p>以上より、肝機能障害を重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動 SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査 (GS-JP-540-9009) <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、肝機能障害に関する情報を収集するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、<u>「9.3 肝機能障害患者」</u>、「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害のリスクがあることを、医療関係者へ確実に情報提供する必要があるため。</p>
--	--

過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

重要な特定されたリスクとした理由：

SARS-CoV-2 感染症患者を対象とした臨床試験及び拡大臨床プログラム等において、本剤投与後の点滴静注に伴う反応を含む過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）の症例が報告されており、徴候と症状として喉のかゆみから重大な低血圧まで様々な事象が報告されている。事象転帰が報告されている症例においては、いずれも消失又は軽快であった。

以上より、過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）を重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動

SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査（GS-JP-540-9009）

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）に関する情報を収集するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）のリスクがあることを、医療関係者へ確実に情報提供する必要があるため。

重要な潜在的リスク

腎毒性

重要な潜在的なリスクとした理由：

本薬は、ラット及びアカゲザルへの反復投与では臨床曝露量未満で腎尿細管に変性・壊死が認められた。しかし、カニクイザルへの反復投与では腎毒性は認められていない。

NIAID ACTT-1 試験では、腎関連の有害事象の発現頻度は本剤群とプラセボ群で同程度であった（本剤群：17.7%（94/532 例）、プラセボ群：22.9%（118/516 例））。GS-US-540-5774 試験では、腎関連の有害事象の発現頻度は本剤群と標準治療群で同程度であった（本剤 5 日間投与群：1.6%（3/191 例）、本剤 10 日間投与群：2.1%（4/193 例）標準治療群：2.0%（4/200 例））。また、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の尿管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。

以上より、腎毒性を重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動

SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査（GS-JP-540-9009）

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査を通じ、腎毒性に関する情報を収集するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9.2 腎機障害患者」、「9.7 小児等」及び「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

現時点において、本剤投与による腎毒性の発現リスクについては明確ではないものの、腎毒性の潜在的リスクとしての重要性を考慮し、医療関係者へ確実に情報提供する必要があるため。

重要な不足情報
<u>該当なし</u>

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
SARS-CoV-2による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査（GS-JP-540-9009）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク</p> <ul style="list-style-type: none">● 肝機能障害● 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む） <p><u>重要な潜在的リスク</u></p> <ul style="list-style-type: none">● <u>腎毒性</u> <p>【目的】</p> <p>本邦におけるベクルリー（以下、本剤）の使用実態下での安全性と有効性に関する情報を、収集及び評価することを目的とする。日常診療下で本剤による治療を受けるSARS-CoV-2感染症患者を対象とし、本調査は以下を目的とする。</p> <p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none">・副作用の発現状況を把握する。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none">・推定される死亡率を評価及び検討する。・ベースライン（入院開始時点と定義）と経過観察期間中の患者の健康状態の遷移を評価する。 <p>【実施計画】</p> <p>調査実施予定期間：調査開始から14ヵ月（2020年5月から2021年6月） 患者登録予定期間：調査開始から12ヵ月（2020年5月から2021年4月） 目標登録症例数：2000例 登録方法：全例調査方式で登録する レトロスペクティブな登録を可とする 観察期間：本剤投与開始から投与終了後又は投与中止後4週まで</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤発売当初の患者数を基に1年間の予想患者数を2000例と見積もり、その全例を調査する。なお、本調査の登録終了にあたっては、医薬品医療機器総合機構と調査結</p>

果を協議し合意を得ることとする。本調査の第1回目の結果は2021年2月に安全性定期報告として医薬品医療機器総合機構に提出し評価を受けるものとする。医薬品医療機器総合機構の評価結果を受領するまでは、目標症例数の到達有無にかかわらず登録は継続するものとする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 第1回安全性定期報告時（中間報告として）
- ・ 安全性定期報告時
- ・ 全症例のデータ固定時
- ・ 再審査申請時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

本調査の結果に基づき新たな安全性に係わる懸念が確認された場合には、本剤の医薬品リスク管理計画書の改訂の必要性を検討し、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化策を講じる。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視計画				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視計画				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	提供開始後 6 ヶ月	終了	作成済み (2021年1月提出)
市販直後調査に準じた監視活動 (市販直後調査終了後一定期間)	該当せず	市販直後調査終了後の適切な時期	<u>終了</u>	<u>承認条件解除検討時の資料をもって終了</u> <u>(2021年5月部会開催)</u>
SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたベクルリーの一般使用成績調査 (GS-JP-540-9009)	目標症例数として 2000 例	<ul style="list-style-type: none"> ・第 1 回安全性定期報告時（中間報告として） ・安全性定期報告時 ・全症例のデータ固定時 ・再審査申請時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書は全症例のデータ固定後の安全性定期報告時に含める ・再審査申請時
中等度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5774)	1600 例	試験総括報告書作成時	終了	作成済み (2020年11月提出)
重度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773)	6000 例	試験総括報告書作成時	終了	作成済み (2020年11月提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
中等度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5774)	1600 例	・試験総括報告書作成時	終了	作成済み (2020 年 11 月提出)
重度患者対象国際共同第 III 相試験 (GS-US-540-5773)	6000 例	・試験総括報告書作成時	終了	作成済み (2020 年 11 月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化計画		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化計画		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	提供開始後 6 ヶ月	終了
市販直後調査に準じた活動による情報提供（市販直後調査終了後一定期間）	市販直後調査終了後の適切な時期	終了
医療従事者向け資材（同意説明文書を含む）の作成、配布	安全性定期報告時 再審査申請時	終了
患者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時 再審査申請時	終了
副作用発現状況の定期的な公表	安全性定期報告時	終了