

ベクルリー[®]一般使用成績調査 中間報告書

抗ウイルス剤

処方箋医薬品^{注)}

ベクルリー[®] 点滴静注用
100mg

VEKLURY[®] for Intravenous Injection [薬価基準未収載]

(レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

注意-特例承認医薬品

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

この中間報告は最新の情報により作成したことから(作成日:2021年2月22日)、データクリーニング中の調査票及び未入力情報のある調査票も解析に使用しました。このため、今後の追加情報及びデータクリーニングにより解析結果が変わる可能性があります。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

調査概要

承認条件に基づき、ベクルリー®(以下、本剤)によるSARS-CoV-2感染症患者を対象とした一般使用成績調査(全例調査)を2020年5月より実施しています。この報告書では2020年11月6日までに収集した調査票に基づいた安全性及び有効性に関する中間解析の結果について報告します。

この中間報告は最新の情報により作成したことから、データクリーニング中の調査票及び未入力情報のある調査票も解析に使用しました。このため、今後の追加情報及びデータクリーニングにより解析結果が変わる可能性があります。

■ 調査方法概要

表1に一般使用成績調査の調査方法概要を示します。

表1 一般使用成績調査の調査方法概要

| | |
|--------------------|--|
| 目的 | 日常診療下で本剤による治療を受けたSARS-CoV-2感染症患者を対象として、本邦における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。 主要目的： ・使用実態下における副作用の発現状況を把握する。 副次目的： ・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。 |
| 安全性検討事項 | 1) 重要な特定されたリスク 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) 2) 重要な潜在的リスク 該当なし 3) 重要な不足情報 承認用法・用量における安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | 承認用法・用量における有効性 |
| 調査方法 ¹⁾ | 全例調査方式、レトロスペクティブな登録を可とする。 |
| 対象患者 | 添付文書の効能又は効果、用法及び用量に従い本剤を使用したSARS-CoV-2感染症患者 |
| 実施期間 | 2020年5月から2021年6月(調査開始から14ヵ月) 予定 |
| 目標症例数 | 2000例 |
| 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 |
| 実施施設数 | 111施設 ²⁾ |
| 収集症例数 | 730例 ²⁾ |
| 安全性解析対象症例数 | 626例 ³⁾ |
| 有効性解析対象症例数 | 626例 ³⁾ |

1) 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(PMDA)と調査結果を協議し合意を得ることとした。本中間報告にて評価を受け、PMDA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こととした。

2) 2020年11月6日時点。

3) 本報告に用いた解析対象集団の定義を3頁の「統計解析計画」に記載した。

一般使用成績調査では、観察項目として、患者背景、投与状況、臨床検査値及び胸部画像、酸素療法、治療転帰、SARS-CoV-2感染症の症状、有害事象等を設定しました。なお、臨床検査値及びSARS-CoV-2感染症の症状に関しては、DLP(データロックポイント)時点で十分な情報を収集できなかったため、中間報告では解析を行っていません。

■ 有効性評価基準

有効性の評価は、観察期間中に死亡した患者数に基づき、死亡割合を評価しました。

患者の臨床状態を表2に示すように7点順序尺度に基づき分類し、臨床的改善、回復、抜管の評価を行いました。臨床的改善はベースラインから2点以上の改善が認められた場合を臨床的改善と定義し評価しました。また、回復状況はベースライン時の2～5点から6点又は7点への改善、もしくはベースライン時の6点から7点への改善と定義し評価しました。抜管はベースライン時の2点から3点以上への改善と定義し評価しました。

表2 患者の臨床状態に関する7点順序尺度

| | |
|---|--|
| 1 | 死亡 |
| 2 | 入院(ECMO又は侵襲的換気療法) |
| 3 | 入院(非侵襲的換気療法又は高流量酸素補充療法) |
| 4 | 入院(低流量酸素補充療法) |
| 5 | 入院(酸素補充療法は不要だが、COVID-19関連若しくはその他の症状に対して継続治療を要する) |
| 6 | 入院[酸素補充療法及び継続治療は不要(実施計画書に沿った本剤投与を除いた治療も不要)] |
| 7 | 退院 |

■ 統計解析計画

中間報告では、調査票回収症例のうち、下記の条件を満たす患者を安全性及び有効性の解析対象としました。

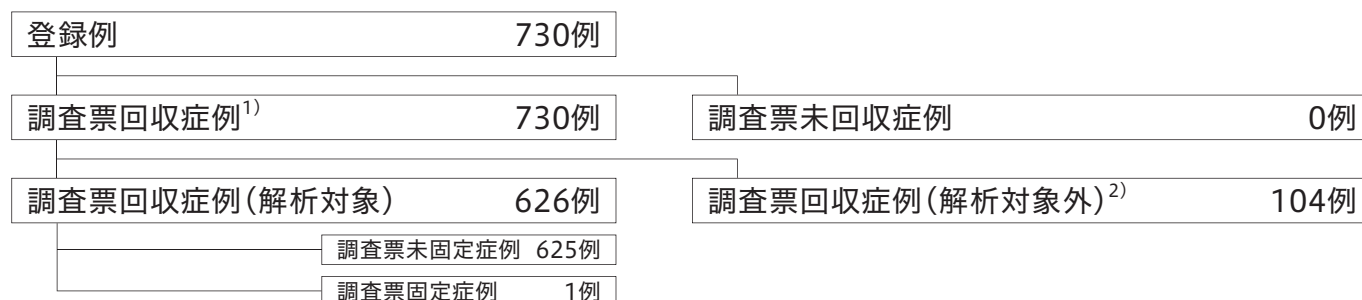
- ・ 登録票の電子署名が完了している
- ・ 調査票に有害事象の有無(はい又はいいえ)が記録されている
- ・ 調査票に観察期間満了状況(はい又はいいえ)が記録されている

副作用の集計には「ICH国際医薬用語集日本語版(以下、MedDRA/J) ver. 23.1」の器官別大分類(SOC)及び基本語(以下、PT)を使用し、副作用発現例数、発現割合(副作用発現症例数/安全性解析対象症例数)を算出しました。また、転帰別及び患者背景別の副作用発現割合を算出しました。

7点順序尺度を用いた臨床症状の評価では、本剤投与開始後14日、28日及び最終観察時点の治療転帰、並びに臨床的改善、回復及び抜管の割合を算出しました。また、本剤投与開始前の臨床症状及び酸素療法の実施状況別の治療転帰のシフトテーブルを作成しました。更に、酸素療法の実施状況についてシフトテーブルを作成し、退院までの期間の要約統計量を求めました。死亡割合については、観察期間中の死亡により本調査を中止した患者数に基づき、調査票回収症例を母数として算出しました。

調査結果: 症例構成

2020年11月6日時点の登録例730例全例より調査票を回収し、条件を満たした調査票回収症例626例を安全性及び有効性の解析に用いました。調査票が固定した症例は1例でした(今後の追加情報及びデータクリーニングにより解析結果が変わる可能性があります)。



1) データ入力完了していない調査票を含む。

2) 登録票の電子署名が完了していない症例、有害事象の有無が記録されていない症例、又は観察期間満了状況が記録されていない症例。

図1 一般使用成績調査の症例構成

調査結果: 患者背景

調査票回収症例(解析対象)626例の患者背景を以下に示します。

■ 患者背景(年齢・性別・BMI・既往歴・合併症・酸素療法の実施状況)

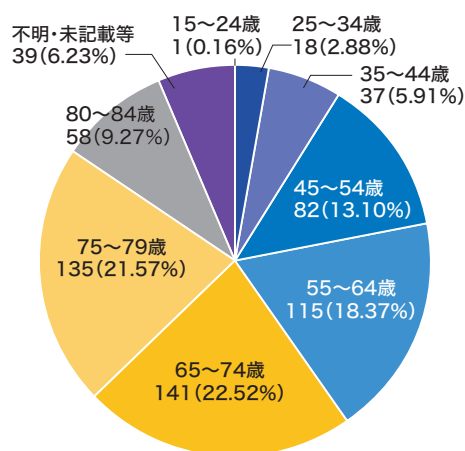


図2 年齢

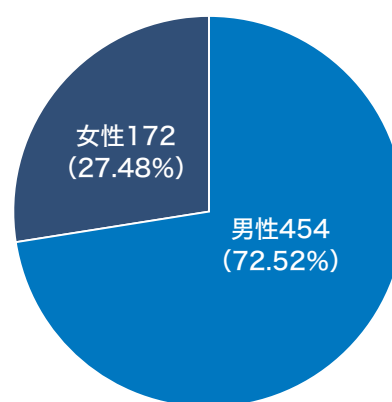


図3 性別

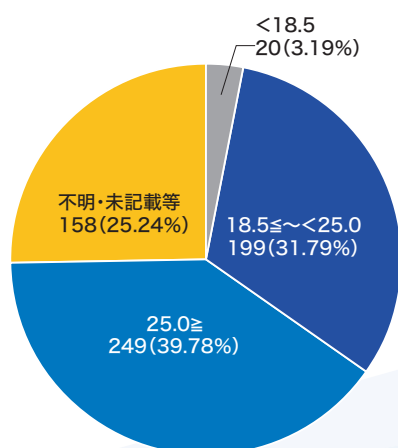


図4 BMI

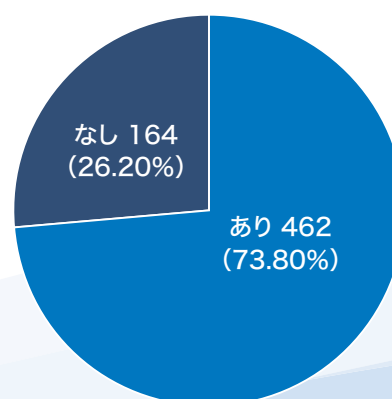


図5 既往歴

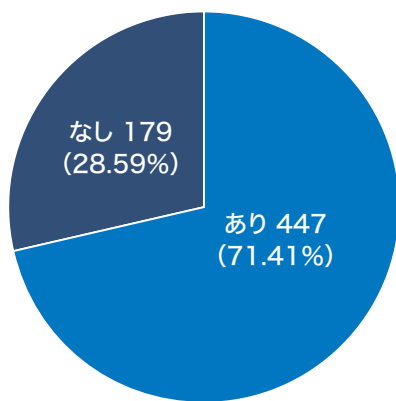


図6 合併症

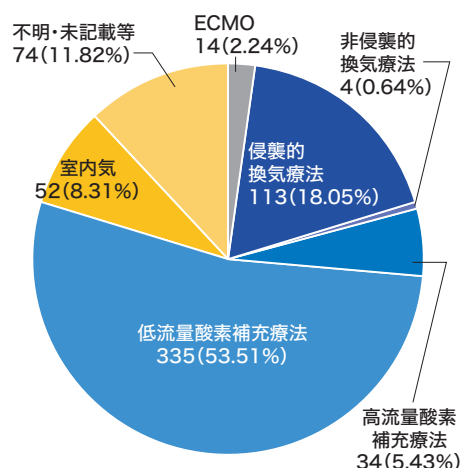


図7 酸素療法の実施状況

■ その他の患者背景

表3 その他の患者背景

| 背景因子 | 区分 | 調査票回収症例 N=626 例数 (%) / 要約統計量 |
|--------------------------------|----------------|------------------------------------|
| SARS-CoV-2 PCR検査あるいは 抗原検査結果 | 陽性 | 569 (90.89) |
| | 陰性 | 1 (0.16) ¹⁾ |
| | 未実施 | 0 (0.00) |
| | 不明・未記載等 | 56 (8.95) |
| 本剤投与開始時の 入院・外来状況 | 入院 | 532 (84.98) |
| | 外来 | 2 (0.32) ²⁾ |
| | 不明・未記載等 | 92 (14.70) |
| 腎機能障害の有無 | あり | 101 (16.13) |
| | なし | 480 (76.68) |
| | 不明・未記載等 | 45 (7.19) |
| 腎機能障害の内訳 | 重度の腎機能障害 | 7 (1.12) |
| | 上記以外の腎機能障害 | 94 (15.02) |
| 肝機能障害の有無 | ALTが基準値上限の5倍未満 | 574 (91.69) |
| | ALTが基準値上限の5倍以上 | 7 (1.12) |
| | 未実施 | 1 (0.16) |
| | 不明・未記載等 | 44 (7.03) |

1) SARS-CoV-2検査結果が陰性とされた1例については再調査により確認を行う予定である。

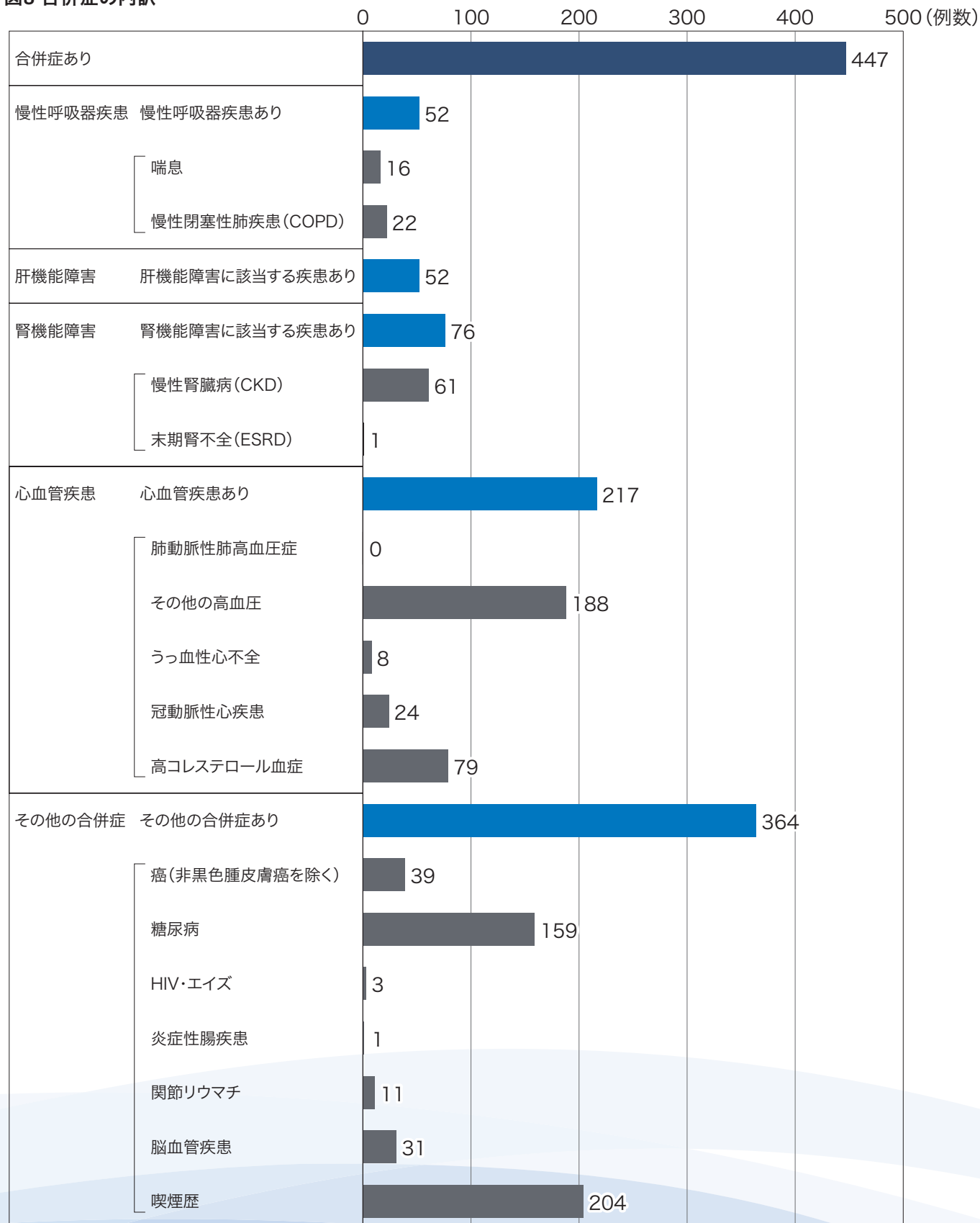
2) 外来とされた2例は本剤投与開始日に入院した。

| 背景因子 | 区分 | 調査票回収症例 N=626 例数(%) / 要約統計量 | |
|---------------------------------------|-----------|-----------------------------------|-------------|
| 胸部画像検査 | はい | 569 (90.89) | |
| | | いいえ | 5 (0.80) |
| | | 不明・未記載等 | 52 (8.31) |
| | 検査結果 | 異常なし | 19 (3.04) |
| | | 異常あり | 548 (87.54) |
| | | 不明 | 0 (0.00) |
| | | 未記載 | 59 (9.42) |
| | | 肺浸潤の有無 | あり |
| | なし | | 47 (7.51) |
| | 不明 | | 11 (1.76) |
| 未記載 | 60 (9.58) | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する過去の 治療歴及び併用薬：前治療薬 | あり | 243 (38.82) | |
| | なし | 383 (61.18) | |
| SARS-CoV-2感染症に対する過去の 治療歴及び併用薬：併用薬 | あり | 393 (62.78) | |
| | なし | 233 (37.22) | |
| 酸素流量 (L/min) (n=417) | 平均(標準偏差) | 4(7) | |
| | 中央値(四分位点) | 2(1, 4) | |
| | 範囲 | 0-60 | |
| FiO ₂ (%) (n=201) | 平均(標準偏差) | 45(21) | |
| | 中央値(四分位点) | 40(29, 50) | |
| | 範囲 | 0-100 | |
| 酸素飽和度検査 (%) (n=550) | 94%以下 | 331 (52.88) | |
| | 94%超 | 219 (34.98) | |
| | 不明・未記載等 | 76 (12.14) | |
| | 平均(標準偏差) | 92(7) | |
| | 中央値(四分位点) | 94(91, 96) | |
| | 範囲 | 9-100 | |

■ 合併症の内訳

調査票回収症例(解析対象)626例のうち、合併症ありは447例(71.41%)、合併症なし(未記載を含む)は179例(28.59%)でした。

図8 合併症の内訳



調査結果: 併用薬

調査票回収症例(解析対象)626例のうち、SARS-CoV-2感染症に対する併用薬を使用した患者は393例(62.78%)、使用しなかった症例は233例(37.22%、未記載を含む)でした。併用薬を使用した393例において、主な併用薬はナファモスタットメシル酸塩65例(16.54%)、シクレソニド57例(14.50%)、ファビピラビル45例(11.45%)でした。その他に区分される併用薬では、デキサメタゾンが280例(71.25%)と多くの患者で使用されていました。

表4 SARS-CoV-2感染症に対する併用薬の使用状況

| | | 調査票回収症例 | N=626 | 例数(%) |
|----------------------|-----------------------|-------------|-------|-------|
| 併用薬の使用 | あり | 393 (62.78) | | |
| | なし | 233 (37.22) | | |
| 併用薬の内訳 ¹⁾ | ナファモスタットメシル酸塩(フサン等) | 65 (16.54) | | |
| | シクレソニド(オルベスコ) | 57 (14.50) | | |
| | ファビピラビル(アビガン) | 45 (11.45) | | |
| | トシリズマブ(遺伝子組換え)(アクテムラ) | 30 (7.63) | | |
| | カモスタットメシル酸塩(フオイパン等) | 16 (4.07) | | |
| | ロピナビル・リトナビル(カレトラ) | 0 (0.00) | | |
| | ヒドロキシクロロキン硫酸塩(プラケニル) | 0 (0.00) | | |
| | インターフェロン | 0 (0.00) | | |
| | その他 | 327 (83.21) | | |

1) 併用薬の使用有の患者を母数とした。

調査結果: 投与状況及びデータ収集状況

■ 本剤投与終了/中止の状況

調査票回収症例(解析対象)の本剤投与終了/中止の状況を表5に示します。

死亡による本剤の投与中止は9例であり、いずれも本剤投与開始から7日目までに死亡していました。また、このうち本剤投与開始から5日目までの死亡は5例でした。死亡例9例は、いずれもCOVID-19の予後不良リスク因子である高齢者(75歳以上)でした。

表5 本剤投与終了/中止の状況

| | | 調査票回収症例 | N=626 | 例数(%) |
|--------------------|------------------------|-------------|-------|-------|
| 終了 | | 271 (43.29) | | |
| 中止 | | 314 (50.16) | | |
| 未記載 | | 41 (6.55) | | |
| 中止理由 ¹⁾ | SARS-CoV-2感染症の改善又は改善傾向 | 171 (27.32) | | |
| | 有害事象又は特別な状況 | 37 (5.91) | | |
| | 死亡 | 9 (1.44) | | |
| | 妊娠 | 0 (0.00) | | |
| | 効果不十分 | 4 (0.64) | | |
| | 医師判断 | 49 (7.83) | | |
| | 患者希望 | 2 (0.32) | | |
| | 追跡不能(他院への転院を含む) | 26 (4.15) | | |
| | 他の治療法に変更 | 0 (0.00) | | |
| | その他 | 15 (2.40) | | |

1) 投与中止理由未記載が1例あった。

■ 本剤投与状況

調査票回収症例(解析対象)¹⁾の本剤投与状況を以下に示します。

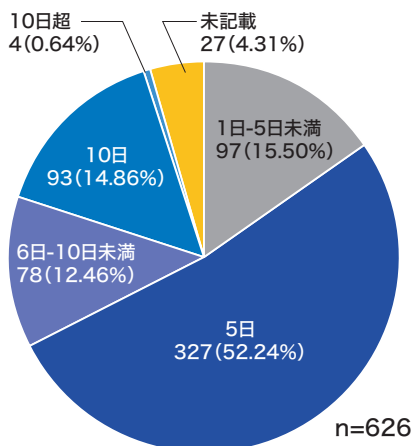


図9 投与期間(休薬を含む)

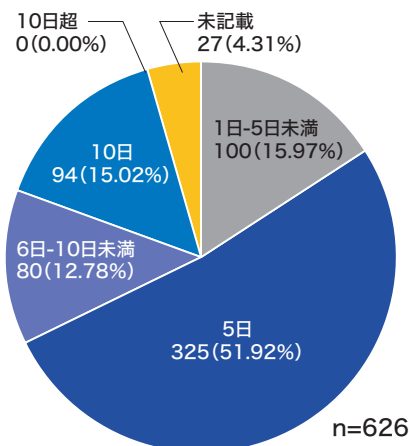


図10 投与期間(休薬を含まない)

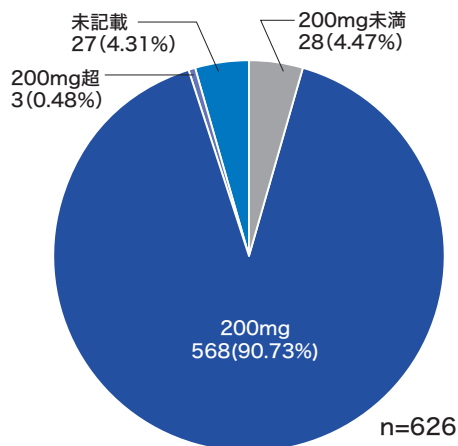


図11 1日最大投与量

1) 27例は欠測

■ 調査完了/中止の状況

調査票回収症例(解析対象)において、本調査の試験実施計画書に規定された観察期間(本剤投与開始から投与終了後又は投与中止後4週まで)を完了した患者は258例(41.21%)、観察期間を完了しなかった患者は368例(58.79%)でした。

表6 調査完了/中止の状況

| | | 調査票回収症例 N=626 例数(%) |
|--------------------|-----------------|---------------------------|
| 完了 | | 258 (41.21) |
| 中止 | | 368 (58.79) |
| 中止理由 ¹⁾ | 有害事象又は特別な状況 | 4 (0.64) |
| | 追跡不能(他院への転院を含む) | 247 (39.46) |
| | 死亡 | 54 (8.63) |
| | 妊娠 | 0 (0.00) |
| | その他 | 60 (9.58) |

1) 中止理由未記載が3例あった。

調査結果: 安全性

■ 副作用発現状況

調査票回収症例(解析対象)626例のうち、66例(10.54%)に副作用が報告されました(表7)。報告された副作用は、肝機能異常20例(3.19%)、肝障害9例(1.44%)、腎機能障害8例(1.28%)、肝酵素上昇7例(1.12%)等でした。転帰が死亡の副作用はなく、約2/3の患者において副作用の転帰は回復又は軽快でした(66例中47例)。

表7 副作用発現状況

| | |
|---------------|--------|
| 調査票回収症例(解析対象) | 626 |
| 副作用等の発現症例数 | 66 |
| 副作用等の発現割合 | 10.54% |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数(発現割合) |
|---------------|---------------------|
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.16%) |
| 低カリウム血症 | 1 (0.16%) |
| 神経系障害 | 1 (0.16%) |
| 頭痛 | 1 (0.16%) |
| 心臓障害 | 2 (0.32%) |
| 第二度房室ブロック | 1 (0.16%) |
| 徐脈 | 1 (0.16%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.16%) |
| しゃっくり | 1 (0.16%) |
| 器質化肺炎 | 1 (0.16%) |
| 気縦隔症 | 1 (0.16%) |
| 胃腸障害 | 1 (0.16%) |
| 悪心 | 1 (0.16%) |
| 嘔吐 | 1 (0.16%) |
| 肝胆道系障害 | 30 (4.79%) |
| 肝機能異常 | 20 (3.19%) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.16%) |
| 肝障害 | 9 (1.44%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (0.48%) |
| 多汗症 | 1 (0.16%) |
| 発疹 | 1 (0.16%) |
| 皮下気腫 | 1 (0.16%) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数(発現割合) |
|-----------------------|---------------------|
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (0.48%) |
| 多汗症 | 1 (0.16%) |
| 発疹 | 1 (0.16%) |
| 皮下気腫 | 1 (0.16%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.16%) |
| 横紋筋融解症 | 1 (0.16%) |
| 腎および尿路障害 | 14 (2.24%) |
| 急性腎障害 | 3 (0.48%) |
| 腎障害 | 3 (0.48%) |
| 腎不全 | 1 (0.16%) |
| 腎機能障害 | 8 (1.28%) |
| 臨床検査 | 20 (3.19%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.16%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (0.96%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (0.80%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.16%) |
| 肝酵素上昇 | 7 (1.12%) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.16%) |
| 肝機能検査値上昇 | 2 (0.32%) |
| 血小板数減少 | 1 (0.16%) |

注:同一症例で同一PTを複数発現している場合は1例にまとめた。

MedDRA/J version (23.1)

表8 転帰別の副作用発現状況

| SOC PT | 調査票回収症例 N=626 | | | | | | | 合計 |
|-----------------------|---------------|----------|-----------|----------------|----------|-------------|------------|----|
| | 例数(%) | | | | | | | |
| | 回復 | 軽快 | 未回復 | 回復したが 後遺症あり | 死亡 | 不明・ 未記載等 | | |
| 合計 | 39 (6.23) | 8 (1.28) | 12 (1.92) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 7 (1.12) | 66 (10.54) | |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 低カリウム血症 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 神経系障害 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 頭痛 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 心臓障害 | 2 (0.32) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.32) | |
| 第二度房室ブロック | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 徐脈 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| しゃっくり | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 器質化肺炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 気縦隔症 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 胃腸障害 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 悪心 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 嘔吐 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 肝胆道系障害 | 17 (2.72) | 4 (0.64) | 3 (0.48) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 6 (0.96) | 30 (4.79) | |
| 肝機能異常 | 11 (1.76) | 2 (0.32) | 2 (0.32) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 5 (0.80) | 20 (3.19) | |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 肝障害 | 5 (0.80) | 2 (0.32) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 9 (1.44) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (0.48) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.48) | |
| 多汗症 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 発疹 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 皮下気腫 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 横紋筋融解症 | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 腎および尿路障害 | 5 (0.80) | 2 (0.32) | 6 (0.96) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 14 (2.24) | |
| 急性腎障害 | 2 (0.32) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.48) | |
| 腎障害 | 1 (0.16) | 1 (0.16) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.48) | |
| 腎不全 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 1 (0.16) | |
| 腎機能障害 | 2 (0.32) | 1 (0.16) | 4 (0.64) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 8 (1.28) | |
| 臨床検査 | 12 (1.92) | 3 (0.48) | 4 (0.64) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 20 (3.19) | |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.48) | 2 (0.32) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 6 (0.96) | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (0.64) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 5 (0.80) | |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 肝酵素上昇 | 3 (0.48) | 0 (0.00) | 3 (0.48) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 7 (1.12) | |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |
| 肝機能検査値上昇 | 2 (0.32) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.32) | |
| 血小板数減少 | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | |

注: 同一症例で同一PTを複数発現している場合は1例にまとめた。

MedDRA/J version (23.1)

調査票回収症例(解析対象)のうち、8例(1.28%)に11件の重篤な副作用が報告されました。最も多かった重篤な副作用は腎機能障害3例(0.48%)であり、他に器質化肺炎、気縦隔症、肝機能異常、皮下気腫、急性腎障害、腎障害、腎不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各1例で報告されました。重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快が5件、未回復が4件、不明・未記載が2件でした。

表9 転帰別の重篤な副作用発現状況

| SOC PT | 調査票回収症例 N=626 | | | | | | |
|--------------------|---------------|----------|----------|----------------|----------|-------------|----------|
| | 例数(%) | | | | | | |
| | 回復 | 軽快 | 未回復 | 回復したが 後遺症あり | 死亡 | 不明・ 未記載等 | 合計 |
| 合計 | 3 (0.48) | 1 (0.16) | 3 (0.48) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 8 (1.28) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 器質化肺炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 気縦隔症 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 肝機能異常 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 皮下気腫 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 3 (0.48) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 5 (0.80) |
| 急性腎障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 腎障害 | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| 腎不全 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 1 (0.16) |
| 腎機能障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.32) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) | 3 (0.48) |
| 臨床検査 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.16) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.16) |

注:同一症例で同一PTを複数発現している場合は1例にまとめた。

MedDRA/J version (23.1)

■ 安全性検討事項別の副作用発現状況

調査票回収症例(解析対象)について、安全性検討事項に該当する副作用の発現状況を表10に示します。

表10 安全性検討事項別の副作用発現状況

| 安全性検討事項 | 調査票回収症例(解析対象) 626 | |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|
| | 重篤 発現症例数(発現割合) | 非重篤 発現症例数(発現割合) |
| 重要な特定されたリスク | — | — |
| 急性腎障害 | 4 (0.64%) | 7 (1.12%) |
| 肝機能障害 | 2 (0.32%) | 45 (7.19%) |
| 過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む) | 0 (0.00%) | 3 (0.48%) |

注:1つのリスク内に同一症例で複数のPTが発現していた場合、1例としてカウントした。

MedDRA/J version (23.1)

また、1つのリスク内に同一症例で重篤・非重篤が混在している場合は双方でカウントした。

急性腎障害に関連する副作用の発現状況

急性腎障害に関連する副作用は11例(1.76%)12件報告され、腎機能障害8例、急性腎障害3例、腎不全1例でした(重複有)。このうち重篤な副作用は4例(0.64%)5件であり、腎機能障害3例、急性腎障害及び腎不全各1例でした。急性腎障害に関連する副作用の転帰は回復又は軽快が5件、未回復が5件、不明・未記載等が2件でした。

表11 急性腎障害に関連する副作用の発現状況

| 調査票回収症例 N=626 | |
|---------------|-----------|
| SOC PT | 例数(%) |
| 合計 | 11 (1.76) |
| 腎および尿路障害 | 11 (1.76) |
| 急性腎障害 | 3 (0.48) |
| 腎不全 | 1 (0.16) |
| 腎機能障害 | 8 (1.28) |

注:同一症例で同一PTを複数発現している場合は1例にまとめた。

MedDRA/J version (23.1)

肝機能障害に関連する副作用の発現状況

肝機能障害に関連する副作用は47例(7.51%)51件報告され、肝機能異常20例、肝障害9例、肝酵素上昇7例等でした。重篤な副作用は2例(0.32%)2件であり、肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各1例でした。転帰は回復又は軽快が36件、未回復が8件、不明・未記載等が7件でした。

表12 肝機能障害に関連する副作用の発現状況

| 調査票回収症例 N=626 | |
|-----------------------|-----------|
| SOC PT | 例数(%) |
| 合計 | 47 (7.51) |
| 肝胆道系障害 | 30 (4.79) |
| 肝機能異常 | 20 (3.19) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.16) |
| 肝障害 | 9 (1.44) |
| 臨床検査 | 18 (2.88) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (0.96) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (0.80) |
| 肝酵素上昇 | 7 (1.12) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.16) |
| 肝機能検査値上昇 | 2 (0.32) |

注:同一症例で同一PTを複数発現している場合は1例にまとめた。

MedDRA/J version (23.1)

過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)に関連する副作用の発現状況

過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)に関連する可能性がある副作用は3例(0.48%)3件報告され、徐脈、多汗症、発疹各1例でした。いずれの副作用も非重篤であり、転帰は回復でした。

表13 過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)に関連する副作用の発現状況

| 調査票回収症例 N=626 | |
|---------------|----------|
| SOC PT | 例数(%) |
| 合計 | 3 (0.48) |
| 心臓障害 | 1 (0.16) |
| 徐脈 | 1 (0.16) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.32) |
| 多汗症 | 1 (0.16) |
| 発疹 | 1 (0.16) |

注:同一症例で同一PTを複数発現している場合は1例にまとめた。

MedDRA/J version (23.1)

調査結果:有効性

■ 死亡割合

調査票回収症例(解析対象)626例において、観察期間中(本剤投与開始から投与終了後4週まで)に死亡した患者は54例(8.63%)でした。このうち23例は本剤投与開始前に侵襲的換気療法を受けていました。また、高流量酸素補充療法は10例、低流量酸素補充療法は12例、室内気は1例でした(8例で本剤投与開始前の酸素療法の実施状況は未記載)。

■ 臨床的改善

治療転帰及び臨床的改善は、本剤投与開始時から14日目、28日目及び最終観察時点(投与開始から最長38日)で評価し、各割合(%)の計算には不明・未記載等の症例を母数に含めました。解析には現時点で未固定のデータを含めており、今後のデータクリーニングにより結果が変わる可能性があります。このため、現時点のデータに基づき本剤の有効性を判断することはできません。今後回収される調査票及びデータクリーニングにより解析結果を更新します。

【ベースラインの評価】

7点順序尺度に基づくベースラインの臨床状態では、「低流量酸素補充療法下での入院」(4点)が344例(54.95%)と最も多く、次いで「ECMO又は侵襲的換気療法下での入院」(2点)が136例(21.73%)、「酸素補充療法は不要だが、COVID-19関連若しくはその他の症状に対して継続治療を要する入院」(5点)が50例(7.99%)、「非侵襲的換気療法又は高流量酸素補充療法下での入院」(3点)が43例(6.87%)でした。

【本剤投与開始から14日目の評価】

本剤投与開始から14日目に、「低流量酸素補充療法下での入院」(4点)は207例(33.07%)、「ECMO又は侵襲的換気療法下での入院」(2点)は109例(17.41%)とベースラインからの減少がみられました。「酸素補充療法は不要だが、COVID-19関連若しくはその他の症状に対して継続治療を要する入院」(5点)は123例(19.65%)に増加しました。「退院」(7点)は51例(8.15%)でした。

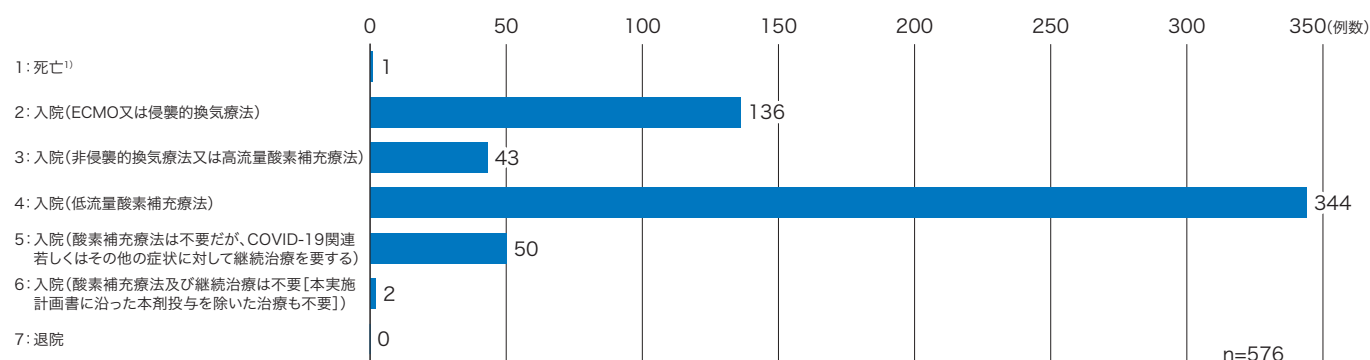
【本剤投与開始から28日目の評価】

本剤投与開始から28日目では、「退院」(7点)が106例(16.93%)と最も多い結果でした。

【最終観察時点での評価】

最終観察時点では、「退院」(7点)が115例(18.37%)、次いで「低流量酸素補充療法下での入院」(4点)が70例(11.18%)、「ECMO又は侵襲的換気療法下での入院」(2点)が55例(8.79%)でした。「治療転帰死亡」(1点)の患者は23例(3.67%)でした。

図12 治療転帰(本剤投与開始前)



1) ベースラインの臨床状況が死亡の1例は誤入力と考えられる。今後情報を更新する。

図13 治療転帰(14日目)

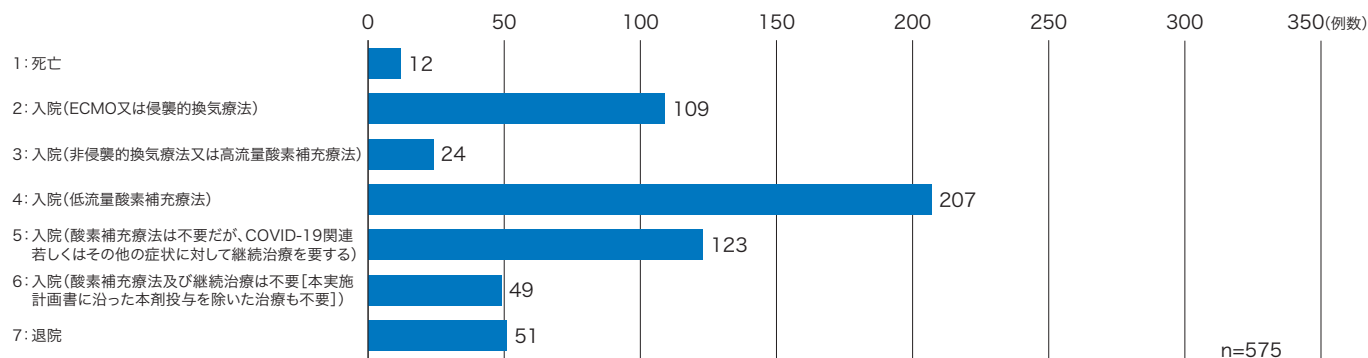


図14 治療転帰(28日目)

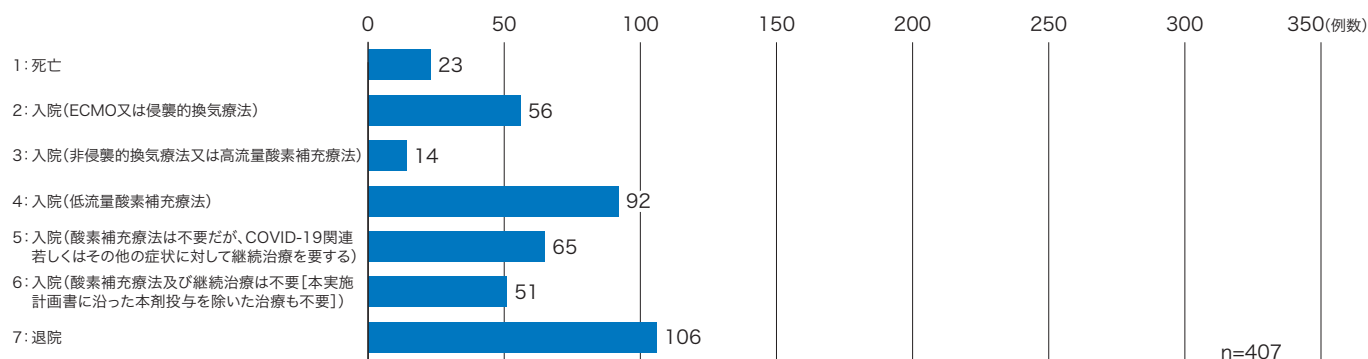


図15 治療転帰(最終)

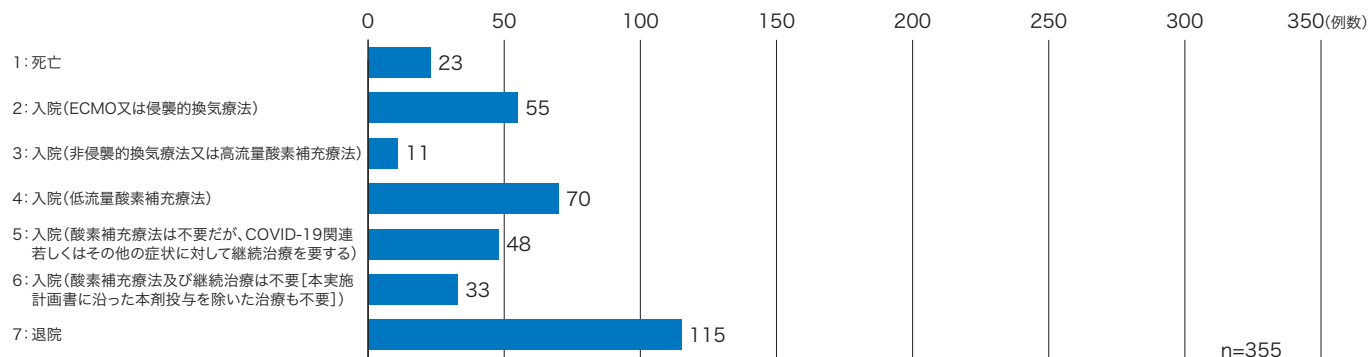
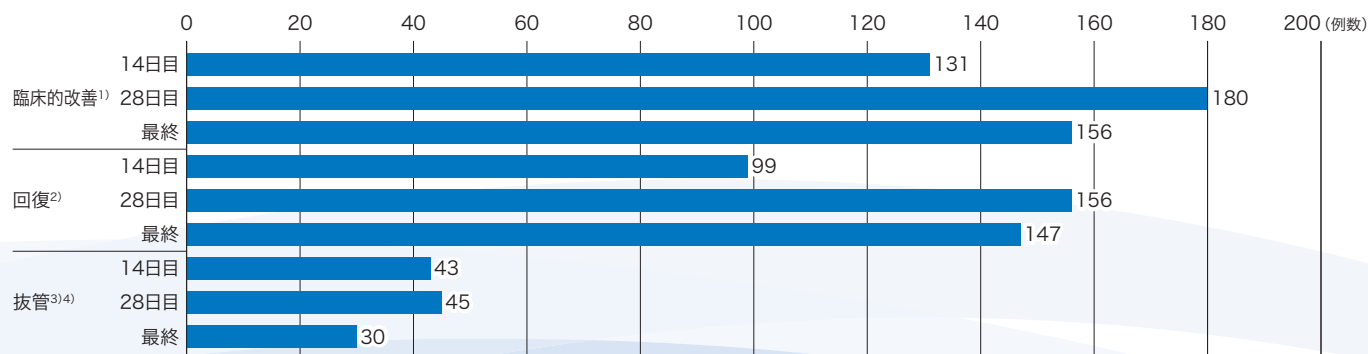


図16 臨床的改善



- 1) ベースラインから少なくとも2段階以上改善。
- 2) ベースラインが2～5の場合、6又は7に改善、もしくはベースライン6から7に改善。
- 3) ベースラインの2点から3点以上への改善。
- 4) ベースライン2点かつ、投与後の評価が1時点以上存在する症例数(135例)を分母とした。

【ベースラインの臨床状況別の治療転帰】

ベースライン及び最終観察時点の結果が得られた患者のベースラインの臨床状況別の治療転帰を表14に示します。ベースライン及び最終観察時点の結果が得られた患者は350例でした。ベースラインの臨床状況は「低流量酸素補充療法下での入院」(4点)が204例と最も多く、最終観察時点での臨床的改善(ベースラインから2点以上の改善)は96例(47.06%)でした。また、ベースラインの臨床状況が「酸素補充療法は不要だが、COVID-19関連若しくはその他の症状に対して継続治療を要する入院」(5点)の患者35例では、最終観察時点での臨床的改善は23例(65.71%)、ベースラインの臨床状況が「ECMO又は侵襲的換気療法下での入院」(2点)の患者82例では、最終観察時点での臨床的改善は29例(35.37%)でした。全体では156/350例(44.57%)で臨床的改善が認められ、回復した患者は147/350例(42.00%)という結果でした。また、ベースラインの臨床状況が「ECMO又は侵襲的換気療法下での入院」(2点)であった82例のうち、抜管した患者は30例(36.59%)でした。

表14 本剤投与開始前の臨床状況別の治療転帰

| 時期 | 治療 転帰 | 例数 | 本剤投与開始前の臨床状況 | | | | |
|------|----------|-------------|--------------|-----------|------------|------------|------------|
| | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 対象症例 | - | 350 | 82 | 28 | 204 | 35 | 1 |
| 最終 | 1 | 23 (6.57) | 10 (12.20) | 7 (25.00) | 6 (2.94) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| | 2 | 55 (15.71) | 42 (51.22) | 5 (17.86) | 7 (3.43) | 1 (2.86) | 0 (0.00) |
| | 3 | 9 (2.57) | 1 (1.22) | 6 (21.43) | 2 (0.98) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| | 4 | 69 (19.71) | 9 (10.98) | 2 (7.14) | 56 (27.45) | 2 (5.71) | 0 (0.00) |
| | 5 | 47 (13.43) | 5 (6.10) | 1 (3.57) | 37 (18.14) | 4 (11.43) | 0 (0.00) |
| | 6 | 33 (9.43) | 6 (7.32) | 3 (10.71) | 19 (9.31) | 5 (14.29) | 0 (0.00) |
| | 7 | 114 (32.57) | 9 (10.98) | 4 (14.29) | 77 (37.75) | 23 (65.71) | 1 (100.00) |

- 1: 死亡
 2: 入院(ECMO又は侵襲的換気療法)
 3: 入院(非侵襲的換気療法又は高流量酸素補充療法)
 4: 入院(低流量酸素補充療法)
 5: 入院(酸素補充療法は不要だが、COVID-19関連若しくはその他の症状に対して継続治療を要する)
 6: 入院(酸素補充療法及び継続治療は不要[本実施計画書に沿った本剤投与を除いた治療も不要])
 7: 退院

【ベースラインの酸素療法の実施状況別の治療転帰】

調査票回収症例(解析対象)について、ベースラインの酸素療法の実施状況別の治療転帰を表15に示します。ベースラインの酸素療法の実施状況及び最終観察時点の治療転帰が得られた患者は320例でした。ベースラインの酸素療法は、低流量酸素補充療法が192例と最も多く、最終観察時点で79例(41.15%)が退院しました。また、ベースラインの酸素療法が侵襲的換気療法であった63例のうち9例(14.29%)、ベースラインが室内気であった患者36例のうち24例(66.67%)が退院しました。ECMO使用患者9例では、現時点では退院に至った患者はいませんでした。

表15 本剤投与開始前の酸素療法の実施状況別の治療転帰

| 時期 | 治療 転帰 | 例数 | 本剤投与開始前の酸素療法の実施状況 | | | | |
|------|----------|-------------|-------------------|-------------|---------------|---------------|------------|
| | | | ECMO | 侵襲的 換気療法 | 高流量酸素 補充療法 | 低流量酸素補充 療法 | 室内気 |
| 対象症例 | - | 320 | 9 | 63 | 20 | 192 | 36 |
| 最終 | 1 | 23 (7.19) | 0 (0.00) | 10 (15.87) | 6 (30.00) | 7 (3.65) | 0 (0.00) |
| | 2 | 43 (13.44) | 8 (88.89) | 24 (38.10) | 4 (20.00) | 6 (3.13) | 1 (2.78) |
| | 3 | 6 (1.88) | 0 (0.00) | 2 (3.17) | 3 (15.00) | 1 (0.52) | 0 (0.00) |
| | 4 | 54 (16.88) | 0 (0.00) | 8 (12.70) | 0 (0.00) | 43 (22.40) | 3 (8.33) |
| | 5 | 48 (15.00) | 0 (0.00) | 5 (7.94) | 1 (5.00) | 38 (19.79) | 4 (11.11) |
| | 6 | 31 (9.69) | 1 (11.11) | 5 (7.94) | 3 (15.00) | 18 (9.38) | 4 (11.11) |
| | 7 | 115 (35.94) | 0 (0.00) | 9 (14.29) | 3 (15.00) | 79 (41.15) | 24 (66.67) |

- 注) 本剤投与開始前の酸素療法の実施状況が非侵襲的換気療法の患者はいなかった。
 1: 死亡
 2: 入院(ECMO又は侵襲的換気療法)
 3: 入院(非侵襲的換気療法又は高流量酸素補充療法)
 4: 入院(低流量酸素補充療法)
 5: 入院(酸素補充療法は不要だが、COVID-19関連若しくはその他の症状に対して継続治療を要する)
 6: 入院(酸素補充療法及び継続治療は不要[本実施計画書に沿った本剤投与を除いた治療も不要])
 7: 退院

■ 酸素療法の実施状況

調査票回収症例(解析対象)について、酸素療法の実施状況のシフトテーブルを表16に示します。

ベースラインの酸素療法の実施状況は、低流量酸素補充療法が334例と最も多く、ベースラインで室内気の患者は51例でした。本剤投与開始から14日目に、室内気の患者は計217例に増加しました。本剤投与開始から28日目以降の結果は十分に得られていません。

表16 酸素療法の実施状況のシフトテーブル

| 時期 | 酸素療法の実施状況 | 本剤投与開始前の酸素療法の実施状況 | | | | | |
|------|-----------|-------------------|------------|-----------|------------|-------------|------------|
| | | ECMO | 侵襲的換気療法 | 非侵襲的換気療法 | 高流量酸素補充療法 | 低流量酸素補充療法 | 室内気 |
| | 対象例数 | 14 | 113 | 4 | 34 | 334 | 51 |
| 14日目 | ECMO | 8 (57.14) | 6 (5.31) | 0 (0.00) | 1 (2.94) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| | 侵襲的換気療法 | 4 (28.57) | 66 (58.41) | 1 (25.00) | 3 (8.82) | 14 (4.19) | 1 (1.96) |
| | 非侵襲的換気療法 | 0 (0.00) | 1 (0.88) | 1 (25.00) | 0 (0.00) | 2 (0.60) | 0 (0.00) |
| | 高流量酸素補充療法 | 0 (0.00) | 1 (0.88) | 0 (0.00) | 13 (38.24) | 5 (1.50) | 1 (1.96) |
| | 低流量酸素補充療法 | 2 (14.29) | 24 (21.24) | 0 (0.00) | 9 (26.47) | 163 (48.80) | 7 (13.73) |
| | 室内気 | 0 (0.00) | 15 (13.27) | 2 (50.00) | 8 (23.53) | 150 (44.91) | 42 (82.35) |
| 28日目 | ECMO | 3 (21.43) | 4 (3.54) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| | 侵襲的換気療法 | 6 (42.86) | 30 (26.55) | 0 (0.00) | 3 (8.82) | 7 (2.10) | 1 (1.96) |
| | 非侵襲的換気療法 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.30) | 0 (0.00) |
| | 高流量酸素補充療法 | 0 (0.00) | 4 (3.54) | 0 (0.00) | 10 (29.41) | 1 (0.30) | 1 (1.96) |
| | 低流量酸素補充療法 | 0 (0.00) | 21 (18.58) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 73 (21.86) | 4 (7.84) |
| | 室内気 | 2 (14.29) | 20 (17.70) | 1 (25.00) | 10 (29.41) | 133 (39.82) | 30 (58.82) |
| 最終 | ECMO | 3 (21.43) | 4 (3.54) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.30) | 0 (0.00) |
| | 侵襲的換気療法 | 5 (35.71) | 29 (25.66) | 0 (0.00) | 4 (11.76) | 7 (2.10) | 1 (1.96) |
| | 非侵襲的換気療法 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.30) | 0 (0.00) |
| | 高流量酸素補充療法 | 0 (0.00) | 2 (1.77) | 0 (0.00) | 9 (26.47) | 1 (0.30) | 1 (1.96) |
| | 低流量酸素補充療法 | 0 (0.00) | 10 (8.85) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 64 (19.16) | 2 (3.92) |
| | 室内気 | 2 (14.29) | 19 (16.81) | 1 (25.00) | 7 (20.59) | 115 (34.43) | 32 (62.75) |

■ 退院までの期間

調査票回収症例(解析対象)について、退院までの期間を表17に示します。

調査票回収症例(解析対象)626例のうち、退院した患者は552例(88.18%、死亡例52例及び転院症例[例数不明]を含む)でした。

退院した患者552例における退院までの期間の中央値は、15日(四分位点:10日, 20日)でした。また、侵襲的酸素療法(ECMO/IMV)を使用した患者107例では、退院までの期間の中央値は18日(四分位点:14日, 29日)、非侵襲的酸素療法を使用した患者406例では、退院までの期間の中央値は14日(四分位点:10日, 19日)でした。

表17 退院までの期間

| 項目 | 区分 | 例数/要約統計量 |
|---|-----------|--------------|
| 対象症例 | | 626 |
| 入院 | 退院 | 552 (88.18%) |
| | 入院継続 | 34 (5.43%) |
| | 不明・未記載等 | 40 (6.39%) |
| 退院するまでの期間 (n=552) | 平均(標準偏差) | 17(12) |
| | 中央値(四分位点) | 15(10, 20) |
| | 範囲 | 2-81 |
| 退院するまでの期間 侵襲的酸素療法(ECMO/IMV) (n=107) | 平均(標準偏差) | 24(16) |
| | 中央値(四分位点) | 18(14, 29) |
| | 範囲 | 2-81 |
| 退院するまでの期間 非侵襲的酸素療法 (n=406) | 平均(標準偏差) | 16(10) |
| | 中央値(四分位点) | 14(10, 19) |
| | 範囲 | 2-67 |

- 詳細は製品添付文書をご参照ください。
- 添付文書の改訂に十分ご留意ください。

注意—特例承認医薬品

抗ウイルス剤

処方箋医薬品^{注)}

ベクルリー[®] 点滴静注用 100mg

VEKLURY[®] for Intravenous Injection [薬価基準未収載]

(レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 87625 |
| 承認番号 | 30200AMX00455000 |
| 承認年月 | 2020年5月 |
| 薬価基準 | 未収載 |
| 販売開始年月 | 2020年5月 |
| 国際誕生年月 | 2020年5月 |
| 貯法 | 室温保存 |
| 有効期間 | 36ヵ月 |

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

* 3.1 組成

| | |
|----------------------------|--|
| 販売名 | ベクルリー点滴静注用100mg |
| 有効成分 | レムデシビル |
| 含量 ^{注1)} (1バイアル中) | 100mg |
| 添加剤 ^{注2)} | 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3146mg、pH調節剤 |

注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量は105mgである。

注2) 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

| | |
|---------------------|------------------------|
| 販売名 | ベクルリー点滴静注用100mg |
| 性状・剤形 | 白色～微黄白色～黄色の塊 |
| pH | 3.0～4.0 ^{注1)} |
| 浸透圧比 ^{注2)} | 約1.1(日局生理食塩液に対する比) |

注1) 本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液

注2) 100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液(250mL)に溶かした液

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

* 5. 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。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、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。

通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

* 7.1 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。[8.2、14.1 参照]

* 7.2 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。

7.3 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。[9.7、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

* 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]

* 8.2 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.2 参照]

* 8.3 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により腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

* 9.2 腎機能障害患者

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。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。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。[8.3、15.2、16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害(成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²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

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。[9.7、17.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

* 9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

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。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1 参照]

9.5 妊婦

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。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当)、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合(主要血中代謝物(ヌクレオシド類似体)の全身曝露量(AUC)が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当)、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

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。動物実験(ラット)において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。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細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。[9.2 参照] 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。[7.3、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

* 10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------|----------------------------|--|
| ヒドロキシクロロキン硫酸塩 | 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。 | レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害する可能性がある。 |
| クロロキン(国内未承認) | | |

* 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 肝機能障害

ALT上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常(抱合型ビリルビン、ALP又はINRの異常)が認められた場合には、投与を中止すること。[8.1、9.3.1 参照]

*** 11.1.2 過敏症 (Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)**

低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。[8.2 参照]

*** 11.2 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 |

表2 2日目以降の投与(体重3.5kg以上40kg未満の小児)

| 体重(kg) | 体重40kg未満の小児における維持用量(mg) | バイアル数 | 希釈後のバイアルから抜き取る量(mL) | 生理食塩液に添加後の全量(mL) |
|--------|-------------------------|-------|---------------------|------------------|
| 3.5 | 8.8 | 1 | 1.8 | 25 |
| 4 | 10 | 1 | 2 | |
| 5 | 12.5 | 1 | 2.5 | |
| 7.5 | 18.8 | 1 | 3.8 | 50 |
| 10 | 25 | 1 | 5 | |
| 15 | 37.5 | 1 | 7.5 | |
| 20 | 50 | 1 | 10 | |
| 25 | 62.5 | 1 | 12.5 | 100 |
| 30 | 75 | 1 | 15 | |
| 35 | 87.5 | 1 | 17.5 | |

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液以外との適合性は不明である。

14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈液及び使用後の残液は廃棄すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- ** **14.1.1** 再溶解には、注射用水のみを用いること。
- 14.1.2** バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間攪拌し、2~3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する(濃度5mg/mL)。内容物が溶解しきれない場合は、攪拌及び静置を繰り返す。
- 14.1.3** 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は使用しないこと。
- 14.1.4** 注射用水に溶解後、20~25℃で4時間又は2~8℃で24時間以内に使用すること。
- 14.1.5** 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与(レムデシビルとして200mg)の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ(合計40mL)を、2日目以降(レムデシビルとして100mg)の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。
- 14.1.6** 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。
- ** **14.1.7** 生理食塩液に添加後、注射用水で溶解してから時間を含めて、20~25℃で24時間又は2~8℃で48時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

表1 初日の投与(体重3.5kg以上40kg未満の小児)

| 体重(kg) | 初日の投与量(mg) | バイアル数 | 希釈後のバイアルから抜き取る量(mL) | 生理食塩液に添加後の全量(mL) |
|--------|------------|-------|---------------------|------------------|
| 3.5 | 17.5 | 1 | 3.5 | 25 |
| 4 | 20 | 1 | 4 | |
| 5 | 25 | 1 | 5 | |
| 7.5 | 37.5 | 1 | 7.5 | 50 |
| 10 | 50 | 1 | 10 | |
| 15 | 75 | 1 | 15 | |
| 20 | 100 | 1 | 20 | |
| 25 | 125 | 2 | 25(20+5) | 100 |
| 30 | 150 | 2 | 30(20+10) | |
| 35 | 175 | 2 | 35(20+15) | |

15. その他の注意

*** 15.1 臨床使用に基づく情報**

SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験(NIAID ACTT-1)では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比(INR)増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満(10mg/kg/日以上)で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。

21. 承認条件

- 21.1** 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2** 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。
- 21.3** 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。

22. 包装

1バイアル

**2021年6月改訂(第4版)
**2021年1月改訂(第3版)

製造販売元:

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 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

<https://www.gilead.co.jp/>

文献請求先及び問い合わせ先:

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター

フリーダイヤル: **0120-506-295** 9:00-17:30(土日祝日及び会社休日を除く)

VKY21DS0040PH
2021年6月作成