

日本人COVID-19重症患者に対する バリシチニブ、レムデシビルおよび デキサメタゾン併用療法の 有効性と安全性の検討

監修：出雲 雄大 先生

日本赤十字社医療センター
呼吸器内科 部長

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)

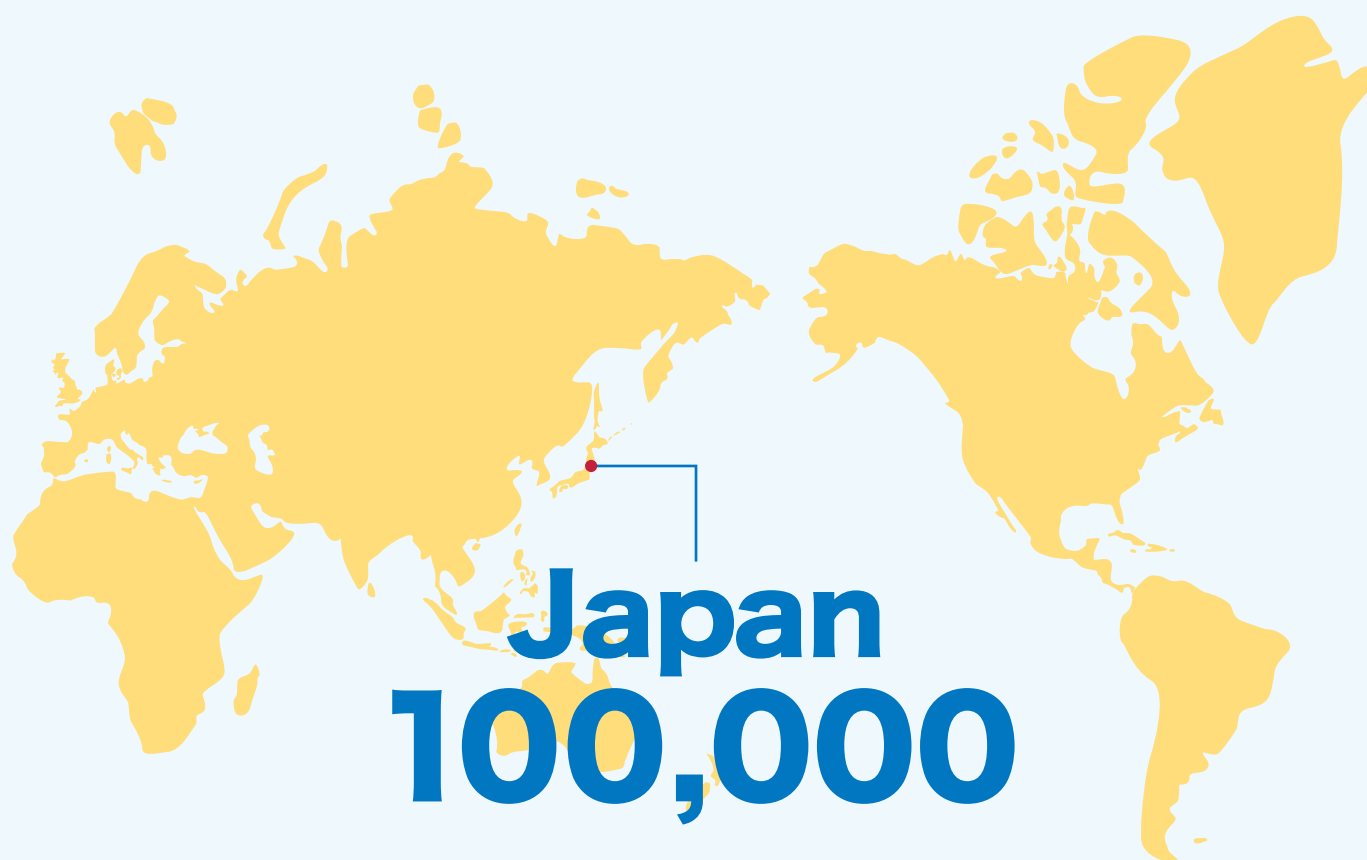
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ベクルリー® (レムデシビル)は
日本で10万人に処方され、
世界では700万人に処方されています。



World
7,000,000

(出荷総本数(米国ならびに米国外において通常製品として出荷した本数ならびにジェネリックとして寄付・出荷している本数を含む)より算出：
米国では1患者あたり5.5本平均 米国外では6.25本平均で算出 2021年6月までに実施した社内集計)

日本人COVID-19重症患者に対するバリシチニブ、 レムデシビルおよびデキサメタゾン併用療法の 有効性と安全性の検討

Izumo T, et al.: Clinical impact of combination therapy with baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in patients with severe COVID-19. *Respir Investig* 2021 Aug 10; S2212-5345(21)00125-8. doi:10.1016/j.resinv.2021.07.004. Online ahead of print. 本論文の著者には、ギリアド・サイエンシズ社より講演料、コンサルタント料を受領している者が含まれる。

試験概要

目的：日本人COVID-19重症患者に対するバリシチニブ、レムデシビルおよびデキサメタゾン併用療法の有効性と安全性を検討する。

対象：日本人COVID-19重症患者44例（日本赤十字社医療センター）

方法：レムデシビルは導入用量として200mgを1日目に静脈内投与した。2日目以降は100mgを、侵襲的機械換気を受けていない患者では2～5日目、侵襲的機械換気を受けている患者では2～10日目に静脈内投与した。デキサメタゾンは1日6mgを最大で10日間経口または静脈内投与した。バリシチニブは1日4mg（eGFRが30～60mL/minの患者では1日2mg）を経口または経鼻管チューブで14日間あるいは退院まで投与した。

評価項目：28日目の死亡、侵襲的機械換気の回避、侵襲的機械換気からの離脱、有害事象など

■ベースラインの臨床的特徴と臨床検査値

臨床的特徴	n (%)または中央値 (IQR)	臨床検査項目	中央値 (IQR)
年齢、歳	61 (55~75)	WBC、/mm ³	6100 (5500~7500)
性別		リンパ球、/mm ³	840 (530~1085)
男性	35 (80)	好酸球、/mm ³	0 (0~10)
女性	9 (20)	AST、U/L	45 (34~61)
BMI、kg/m ²	25.2 (22.3~28.5)	ALT、U/L	35 (24~49)
体温	37.3 (36.7~38.0)	LDH、U/L	327 (283~390)
入院前に症状があった期間、日	8 (6~11)	CK、U/L	95 (53~179)
呼吸サポート		BUN、mg/dL	16 (13~24)
酸素投与のみ	19 (43)	クレアチニン、mg/dL	0.85 (0.63~1.05)
侵襲的機械換気	25 (57)	eGFR、ml/min/1.7m ²	71.3 (54.8~83.1)
併存疾患歴		Zn、μg/dL	55 (46~69)
高血圧	23 (52)	アルブミン、μg/dL	3.0 (2.8~3.5)
糖尿病	12 (27)	CRP、mg/dL	7.4 (4.0~11.9)
心疾患	5 (11)	フェリチン、ng/mL	635 (412~1235)
COPD (慢性閉塞性肺疾患)	2 (5)	プロカルシトニン、ng/mL	0.08 (0.05~0.16)
気管支喘息	3 (7)	D-ダイマー、μg/dL	0.6 (0.5~1.8)
がん	4 (9)	sIL-2R、U/mL	837 (740~1155)
肝疾患	1 (2)	KL-6、U/mL	327 (269~458)

IQR：四分位範囲

ベースラインにおける酸素投与のタイプ

ベースラインにおいて、酸素投与のみは43% (19/44例)、
侵襲的機械換気は57% (25/44例) でした。

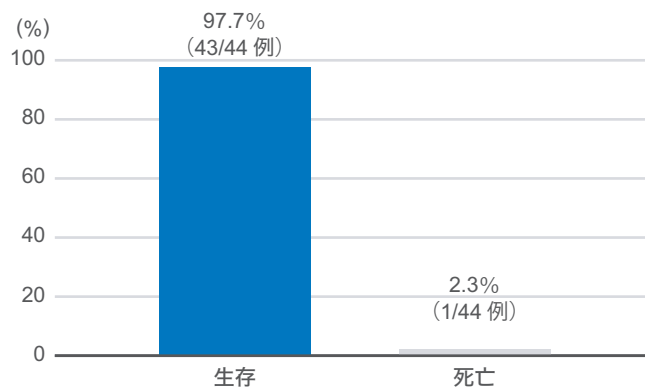
有効性

ベースラインで酸素投与のみであった19例中17例(90%)が侵襲的機械換気を回避し、ベースラインで侵襲的機械換気を受けていた25例中24例(96%)が離脱しました。

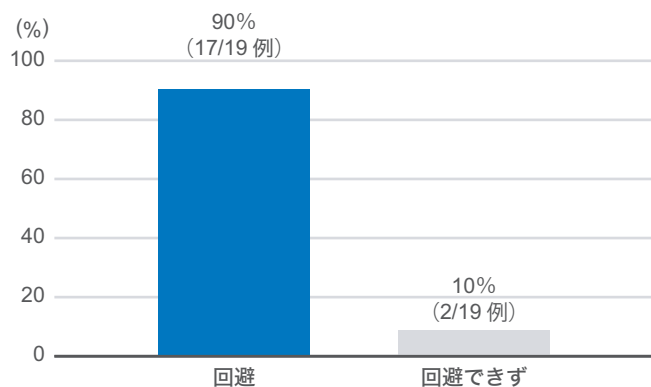
■アウトカム

アウトカム	n (%) または中央値 (IQR)
28日目の死亡	1/44 (2.3)
侵襲的機械換気の回避	17/19 (90)
侵襲的機械換気からの離脱	24/25 (96)
入院期間、日	11 (7~17)
回復までの期間、日	9 (6~15)
ICU入室期間、日	6 (4~9)
侵襲的機械換気期間、日	5 (4~8)
酸素投与期間、日	5 (2~8)

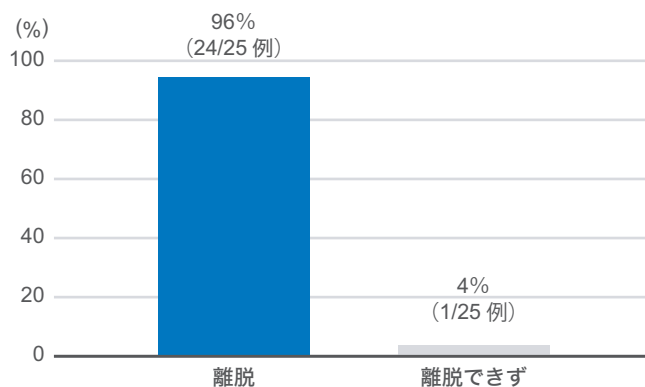
●28日目の死亡



●侵襲的機械換気の回避



●侵襲的機械換気からの離脱



安全性

有害事象は44例中15例（34％）に発現し、肝機能異常と血栓症の各5例などでした（重篤な有害事象や投与中止、死亡に至った有害事象はありませんでした）。

■有害事象（n=44）

イベント	n (%)
全有害事象	15 (34)
肝機能異常	5 (11)
血栓症	5 (11)
腸腰筋血腫	1 (2)
腎機能異常	1 (2)
人工呼吸器関連肺炎	1 (2)
感染性心内膜炎	1 (2)
带状疱疹	1 (2)

まとめ

COVID-19は世界中に広がり、日本においても重要な疾患となっている。そのため、重症COVID-19患者に対する治療オプションの確立が緊急の課題とされている。本研究において、バリシチニブ、レムデシビルおよびデキサメタゾン併用療法は、日本人重症COVID-19患者に対して生存や呼吸管理に対して高いベネフィットを示し、有害事象の発現率も低かった。今回の結果は、本併用療法が有望であることを示しているが、RCTにおいてさらに検討を行う必要がある。

監修のことば

感染力の高い変異株の出現と流行などにより、COVID-19による感染が下火になる傾向はみられず、重症患者の減少傾向もみられません。これまで、レムデシビルは抗ウイルス薬としてCOVID-19治療に実績を重ねてきました。また、バリシチニブはJAKを阻害することにより、サイトカインの働きを抑制して炎症を抑えます。そのため、両剤の併用にデキサメタゾンを加えた3剤併用療法には、ウイルス抑制と炎症抑制の両面からCOVID-19に対する効果が期待できます。

医療リソースの逼迫により、軽症のうちにも効果的な治療が行えず重症化してから医療機関に搬送される患者さんもいらっしゃいます。一度重症化してしまうと死亡率の高い感染症です。今後、本3剤併用療法が普及して、適正使用されることにより、重症COVID-19から救命できる患者さんが一人でも多く増えることを願ってやみません。(2021年9月15日)

- 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
薬価基準収載年月	2021年8月
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ため、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

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	100
25	125	2	25(20+5)	
30	150	2	30(20+10)	
35	175	2	35(20+15)	

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	
30	75	1	15	100
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。

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)

VKY21DS0080PH
2021年10月作成