

ベクルリー[®]一般使用成績調査 最終報告書

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

ベクルリー一般使用成績調査最終報告書

| | |
|------------------------|----|
| 緒言 | 3 |
| 調査方法 | 4 |
| 調査方法の概要 | 4 |
| 症例抽出方法 | 5 |
| 実施期間 | 5 |
| 投与期間及び観察期間 | 5 |
| 観察項目 | 5 |
| 有効性評価基準 | 6 |
| 重点調査項目 | 6 |
| 統計解析計画 | 6 |
| 調査結果 | 7 |
| 実施施設数及び症例構成 | 7 |
| 患者背景 | 7 |
| 人口統計学的特性及びその他の特性 | 7 |
| 既往歴及び合併症 | 10 |
| SARS-CoV-2感染症に対する併用薬 | 12 |
| 本剤投与状況及びデータ収集の状況 | 13 |
| 安全性に関する概要 | 15 |
| 副作用発現状況 | 15 |
| 重篤な副作用発現状況 | 17 |
| 安全性検討事項別の副作用発現状況 | 18 |
| 患者背景別の副作用及び重篤な副作用の発現状況 | 20 |
| 臨床検査値 | 25 |
| 有効性に関する概要 | 27 |
| 死亡率 | 27 |
| 治療転帰 | 27 |
| 患者背景別の治療転帰 | 32 |
| 酸素療法の実施状況 | 38 |
| 退院までの期間 | 39 |
| 特定の背景を有する患者 | 40 |
| 小児 | 40 |
| 高齢者 | 40 |
| 妊婦 | 40 |
| 腎機能障害患者 | 40 |
| 肝機能障害患者 | 40 |
| まとめ | 41 |
| 安全性のまとめ | 41 |
| 有効性のまとめ | 46 |
| 参考文献 | 50 |
| Drug Information | 51 |



目次

緒言

コロナウイルスはコロナウイルス科に分類されるRNAウイルスであり、ヒトに感染するコロナウイルスとして、日常的に感染する4種類のコロナウイルス(HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1)、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)及び中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)が知られています。

2019年12月、中国の武漢において発生した原因不明の肺炎が世界保健機構(WHO)に報告され、2020年1月12日、WHOは当該肺炎が新型コロナウイルス感染症(coronavirus disease: COVID-19)であると発表しました。続いてICTV(国際ウイルス分類委員会)が、この原因となるウイルスを重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)と命名しました。その後、新型コロナウイルス関連肺炎の発生状況が、世界中で急速に拡大しました。2020年1月30日にWHOは「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言し、2020年3月11日にCOVID-19アウトブレイクをパンデミックに指定しました。各国でワクチン接種を含む感染症対策が制定及び施行されましたがCOVID-19の患者数は増加し続け、2022年5月中旬時点の世界の累積患者数は5億人超、累積死亡者数は620万人超となりました(Johns Hopkins University, Coronavirus Resource Center^{参考1)})。本邦においては、2020年1月に新型コロナウイルスに感染した最初の患者が確認され、2020年2月1日、規制当局はCOVID-19を感染症法に基づく指定感染症及び検疫法に基づく検疫感染症に指定しました。更に、患者数の急速な増加を受け、2020年4月7日に改正新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく緊急事態が宣言されました。その後、本報告のデータロック宣言日である2022年4月13日時点では1日の新規陽性患者数は57,687人、累計陽性患者数は7,165,383人、累積死亡者数は28,817人でした(厚生労働省公表データ^{参考2)})。

レムデシビルは、生体内で加水分解等の代謝を経て生成するアデノシン三リン酸類似体が、RNAウイルスの複製に必要なRNAポリメラーゼを阻害することで抗ウイルス活性を示します。*In vitro*試験においてSARS-CoV-2に対する抗ウイルス活性が示されており、国内外において、新型コロナウイルス感染症に対する複数の臨床試験を実施しました。本邦では、ベクルリー(以下本剤、有効成分:レムデシビル)を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に緊急に使用されることが必要な医薬品とし、SARS-CoV-2による感染症を効能又は効果として2020年5月7日に特例承認を受けました。本剤の臨床試験の成績は限定的であるため、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が承認条件とされ、本剤による治療を受けた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月より実施しました。

今般、全症例の症例報告書が固定したことから、安全性及び有効性に関する最終解析の結果を報告します。

調査方法

■ 調査方法の概要

表1に本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 | <p>日常診療下でベクルリー(有効成分レムデシビル)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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> |
| 安全性検討事項 (設定理由については、 P18表9参照) | <p>1) 重要な特定されたリスク 肝機能障害/過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)</p> <p>2) 重要な潜在的リスク 腎毒性^{備考1)}</p> <p>3) 重要な不足情報 該当なし^{備考2)}</p> |
| 有効性に関する検討事項 | 該当なし ^{備考3)} |
| 調査方法 | 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2022年4月 |
| 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 | 197施設 |
| 収集症例数 | 2131例 |
| 安全性解析対象症例数 | 2128例 |
| 有効性解析対象症例数 | 2127例 |
| 備考 | <p>1) 医薬品リスク管理計画書(RMP)第1版(2020年5月26日)にて、「急性腎障害」を重要な特定されたリスクに設定していたが、2021年6月29日改訂のRMP第4版にて、最新の知見をふまえ重要な潜在的リスクに変更するとともに安全性検討事項の名称を「腎毒性」に変更した。</p> <p>2) RMP第1版にて、「承認用法・用量における安全性」を重要な不足情報に設定していたが、2021年2月に本調査の中間報告書を医薬品医療機器総合機構(PMDA)に提出したこと、並びに添付文書の21.4、21.5及び21.6項に記載した承認条件の解除に至ったことにより、2021年6月29日改訂のRMP第4版にて、当該項目を重要な不足情報から削除した。</p> <p>3) RMP第1版にて、「承認用法・用量における有効性」を有効性に関する検討事項に設定していたが、2021年2月に本調査の中間報告書をPMDAに提出したこと、並びに添付文書の21.4、21.5及び21.6項に記載した承認条件の解除に至ったことにより、2021年6月29日改訂のRMP第4版にて、当該項目を有効性に関する検討事項から削除した。</p> <p>実施計画書の改訂 改訂1(Ver 2.0):2020年9月15日改訂</p> <ul style="list-style-type: none"> ・RMPの更新に基づく変更:「Infusion Reaction」を「過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)」へ変更した。 ・目標登録症例数を2000例と設定し、PMDAと合意した。また、目標症例数の設定根拠を追加した。 ・目標症例数に基づき調査期間及び登録期間を変更した。 ・肝機能障害及び腎機能障害に関する調査項目についての補足説明を追記した。 ・評価項目(ICU入室、鼻閉/鼻汁、悪心/嘔吐、下痢、その他)を追加した。 ・その他記載整備。 |

*:本冊子では「添付文書」と表記します。

緒言

調査方法

調査結果

SARS-CoV-2感染症
に対する併用薬

本剤投与状況及び
データ収集の状況

安全性に関する概要

有効性に関する概要

特定の背景を
有する患者

まとめ

■ 症例抽出方法

登録方式は全例調査方式とし、EDC調査票中の登録票を用いて本調査の対象となる患者の登録を行いました。契約締結後に本剤による治療を開始する患者について登録を行うとともに、契約締結前に本剤による治療を開始した患者についてはレトロスペクティブな登録を行いました。

本調査に参加する各施設の全ての患者を登録するよう可能な限り努め、全ての患者を登録することができない場合は、調査依頼者が指定した書式を用いて理由を報告することとしました。

■ 実施期間

2020年5月より2022年4月

■ 投与期間及び観察期間

SARS-CoV-2感染症患者について、各実施施設において診療記録の情報に基づき、EDC調査票を用いてデータ収集をしました。観察期間は本剤投与開始から投与終了後又は投与中止後4週までとし、添付文書に記載の投与期間(10日間)よりも早期に本剤投与を中止した患者については、可能な限り、安全性情報を投与中止後4週まで収集しました。

■ 観察項目

表2にEDC調査票を用いて収集する本調査の観察項目を示します。

表2 一般使用成績調査の観察項目

| | |
|---------------------|---|
| 患者背景 | 年齢／誕生日、性別、SARS-CoV-2検査結果(例:PCR)の確認及びその日付、入院／外来、妊娠の有無、身体測定値(体重、身長)、特定の背景を有する患者に関する注意事項(添付文書9項)の確認、病歴及び本剤開始時点の罹患状態(糖尿病、心血管疾患、慢性呼吸器疾患、癌[非黒色腫皮膚癌を除く]、慢性肝疾患、腎機能不全・腎機能障害、HIV・エイズ、炎症性腸疾患、関節リウマチ、脳血管疾患、喫煙歴、その他の臨床上重要と考えられる疾患) |
| 投与状況 | 本剤投与開始日、1日投与量、投与終了日(本剤投与中止の場合は、投与中止日)、本剤投与の完了の有無(有/無)、投与中止の場合はその理由、SARS-CoV-2感染症に対する過去の治療歴、前治療薬及び併用薬(薬剤名、投与開始日、投与終了日、使用理由、投与経路) |
| 臨床検査値、バイタルサイン及び胸部画像 | 肝機能検査、腎機能検査、血液学的検査、血清グルコース等その他の臨床検査、血圧、肺浸潤の有無、胸部CT、胸部超音波検査、又は胸部X線検査の結果 |
| 酸素療法 | ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)、侵襲的/非侵襲的換気療法、高/低流量酸素補充療法、室内気、酸素流量又はFiO ₂ 、酸素飽和度検査(SpO ₂ 又はSaO ₂) |
| 治療転帰 | 退院、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)]、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)、入院(低流量酸素補充療法)、入院(非侵襲的換気療法又は高流量酸素補充療法)、入院(ECMO又は侵襲的換気療法)、死亡 |
| SARS-CoV-2感染症の症状 | 発熱、悪寒、頭痛、咽喉痛、咳嗽、息切れ、疲労、筋肉痛、新たな味覚消失・嗅覚消失、鼻閉・鼻汁、悪心・嘔吐、下痢、その他の症状 |
| 有害事象 | 有害事象名、発現日、重篤性、転帰、転帰日、本剤との因果関係、本剤以外の要因、有害事象に対する処置 |
| その他 | 入院日及び退院日、集中治療室(ICU)への入室情報 |

■ 有効性評価基準

Kaplan-Meier法に基づき、患者の死亡率を評価しました。

患者の臨床状態を以下の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、回復はベースライン時の2～5点から6～7点に改善、又は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3～7点への改善と定義し評価しました。

| スコア | 段階 |
|-----|--|
| 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 |

酸素療法の実施状態について、ベースラインからの改善状況を以下の区分を用いて検討しました：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

■ 重点調査項目

本調査では、重点調査項目の設定はされていません。

■ 統計解析計画

副作用とは、本剤投与後に発現した、本調査の症例にとって好ましくないすべての医学的事象(意図されない事象、有害な事象を含む)のうち、投与量にかかわらず、本剤の投与との因果関係があると考えられるものと定義しました。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. 24.1」の器官別大分類(SOC)及び基本語(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、重篤度別及び初回発現時期別の副作用発現割合を算出しました。

患者背景別の副作用発現状況の解析では、患者背景項目の集計項目別に、副作用の発現有無について頻度集計を行い、各背景項目と副作用有無について、 χ^2 検定を実施しました。検定の有意水準は両側5%としました。ただし、期待度数が5未満の場合、Fisherの直接確率法を用いました。臨床検査値、バイタルサイン及び酸素療法の実施状況の解析では、ベースラインから観察期間終了時まで要約統計量を算出しました。

患者の死亡率、臨床的改善率、回復率及び抜管率について、Kaplan-Meier法により算出しました。

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。

患者背景別の臨床的改善及び回復の解析では、患者背景項目の集計項目別に、臨床的改善割合及び回復割合について集計を行い、各背景項目の臨床的改善/回復割合について、 χ^2 検定を実施しました。検定の有意水準は両側5%としました。ただし、期待度数が5未満の場合、Fisherの直接確率法を用いました。

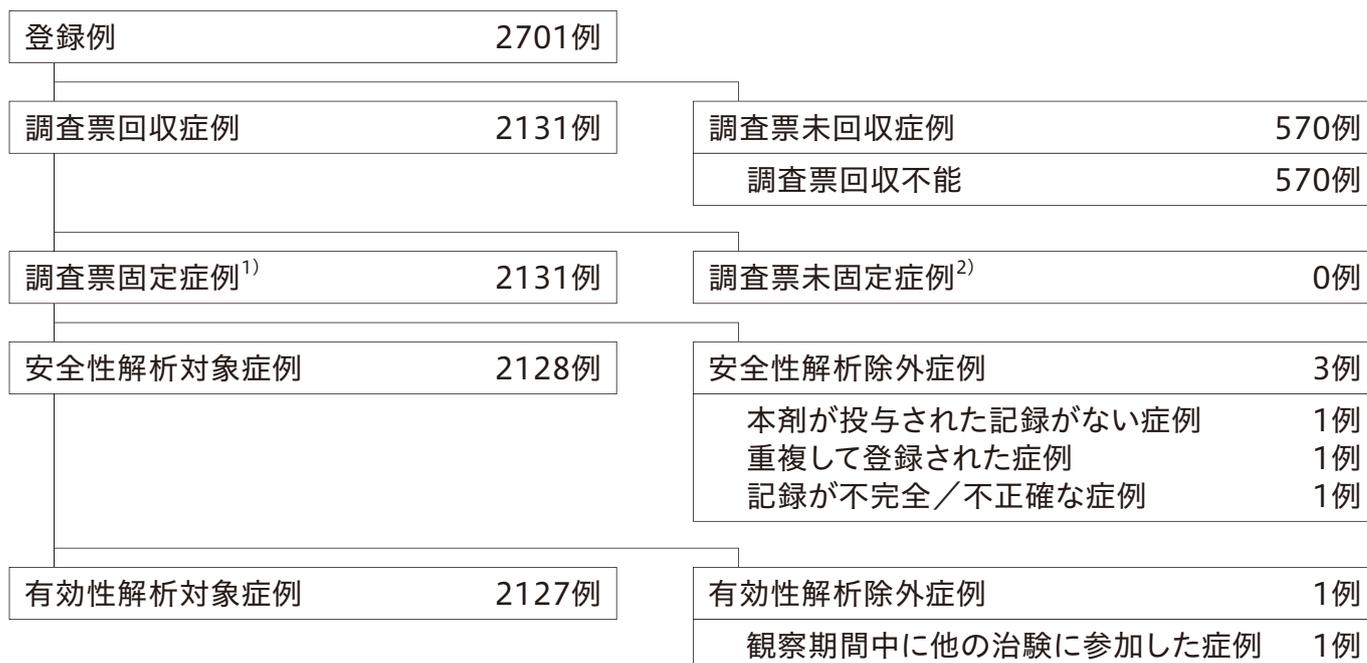
調査結果

■ 実施施設数及び症例構成

以下に本調査の症例構成を示します。EDCへの登録患者数は197施設の2701例でしたが、登録のみの患者（調査票回収対象外の患者）を含みます。全2701例のうち、PMDAとギリアド社が以降の患者は登録のみとすることを合意した時点で既に調査票の一部が入力されていた患者2131例を調査票回収対象としました。

調査票回収対象症例2131例の全ての患者から調査票を回収しました。調査票が固定した患者2131例のうち、本剤が投与された記録がない患者、重複して登録された患者及び記録が不完全／不正確な症例各1例を除く2128例を安全性解析対象症例としました。また、安全性解析対象症例から観察期間中に他の治験に参加した患者1例を除く2127例を有効性解析対象症例としました。

図1 症例構成



1) データクリーニング及びクエリー対応を完了した調査票。

2) データクリーニング又はクエリー対応を完了しなかった調査票。

■ 患者背景

● 人口統計学的特性及びその他の特性

図2に安全性解析対象症例2128例の患者背景を示します。

本剤投与開始時の年齢の平均値±標準偏差は67±14歳（年齢の範囲：22～102歳）であり、小児（15歳未満）はなく、高齢者（65歳以上）は1246例（58.55%）でした。性別は男性が1520例（71.43%）、女性は608例（28.57%）と男性が多くなりました。

多くの患者（2121例、99.67%）でSARS-CoV-2 PCR検査又はその他の抗原検査結果は陽性であり、6例（0.28%）で検査結果は不明・未記載等でした。また、全て（2128例、100.00%）の患者が、本剤投与開始時点で入院患者でした。

安全性解析対象症例のうち腎機能障害を有する患者は337例（15.84%）であり、48例（2.26%）が重度の腎機能障害を有していました。また、肝機能障害を有する患者は222例（10.43%）であり、ALTが基準値上限の5倍以上の肝機能障害を有する患者は12例（0.56%）でした。

緒言

調査方法

調査結果

SARS-CoV-2感染症
に対する併用薬

本剤投与状況及び
データ収集の状況

安全性に関する概要

有効性に関する概要

特定の背景を
有する患者

まとめ

胸部画像検査は2110例(99.15%)で実施されました。胸部画像で異常所見が認められた患者は2015例(94.69%)、肺浸潤が認められた患者は1703例(80.03%)でした。本剤投与開始時の酸素療法の実施状況については、侵襲的酸素療法が324例(15.23%)であり、このうちECMOが28例(1.32%)、侵襲的換気療法(invasive mechanical ventilation、IMV)が296例(13.91%)でした。非侵襲的酸素療法は1799例(84.54%)であり、このうち非侵襲的換気療法が14例(0.66%)、高流量酸素補充療法が91例(4.28%)、低流量酸素補充療法が1441例(67.72%)、室内気が253例(11.89%)でした。

安全性解析対象症例において、本剤投与開始時の酸素流量の中央値は2L/min(1689例:Q1-Q3:1-4L/min)であり、本剤投与開始時のFiO₂の中央値は45%(550例:Q1-Q3:28-60%)でした。酸素飽和度検査にて94%超は837例(39.33%)、94%以下は1281例(60.20%)でした。

図2 患者背景(年齢・性別・BMI・既往歴・合併症・酸素療法の実施状況)

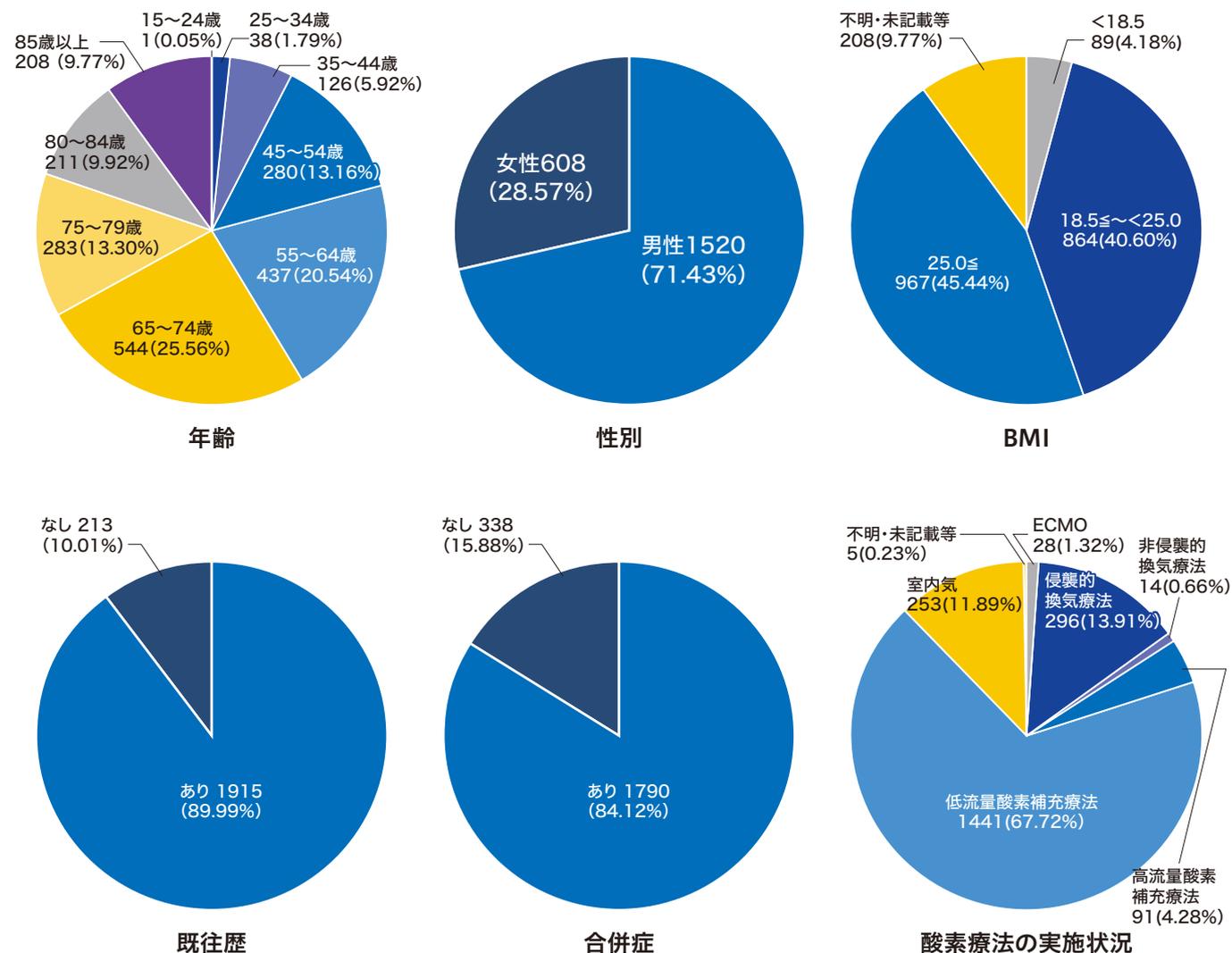


表3 その他の患者背景

| 背景因子 | | 区分 | 安全性解析対象症例 N=2128 例数(%) / 要約統計量 |
|---------------------------------------|-----------|----------------|-----------------------------------|
| 妊娠情報(本剤投与開始前) 女性のみ | | はい | 1 (0.16) |
| | | いいえ | 604 (99.34) |
| | | 不明・未記載等 | 3 (0.49) |
| SARS-CoV-2 PCR検査あるいは抗原検査結果 | | 陽性 | 2121 (99.67) |
| | | 陰性 | 1 (0.05) ¹⁾ |
| | | 未実施 | — |
| | | 不明・未記載等 | 6 (0.28) |
| 本剤投与開始時の入院・外来状況 | | 入院 | 2128 (100.00) |
| | | 外来 | — |
| 腎機能障害の有無 | | あり | 337 (15.84) |
| | | なし | 1786 (83.93) |
| | | 不明・未記載等 | 5 (0.23) |
| | 腎機能障害の内訳 | 重度の腎機能障害 | 48 (2.26) |
| | | 上記以外の腎機能障害 | 289 (13.58) |
| 肝機能障害の有無 | あり | 222 (10.43) | |
| | なし | 1906 (89.57) | |
| ALT | | ALTが基準値上限の5倍未満 | 2014 (94.64) |
| | | ALTが基準値上限の5倍以上 | 12 (0.56) |
| | | 未実施 | 102 (4.79) |
| 胸部画像検査 | 検査結果 | はい | 2110 (99.15) |
| | | いいえ | 17 (0.80) |
| | | 不明・未記載等 | 1 (0.05) |
| | 肺浸潤の有無 | 異常なし | 89 (4.18) |
| | | 異常あり | 2015 (94.69) |
| | | 不明 | 7 (0.33) |
| | | 未記載 | 17 (0.80) |
| | 肺浸潤の有無 | あり | 1703 (80.03) |
| | | なし | 307 (14.43) |
| | | 不明 | 101 (4.75) |
| 未記載 | | 17 (0.80) | |
| 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 | 1028 (48.31) | |
| | なし | 1095 (51.46) | |
| | 不明・未記載等 | 5 (0.23) | |
| 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 | 1587 (74.58) | |
| | なし | 537 (25.23) | |
| | 不明・未記載等 | 4 (0.19) | |
| 酸素流量(L/min) (n=1689) | 平均(標準偏差) | 4 (8) | |
| | 中央値(四分位点) | 2 (1, 4) | |
| | 範囲 | 0-70 | |
| FiO ₂ (%) (n=550) | 平均(標準偏差) | 48 (22) | |
| | 中央値(四分位点) | 45 (28, 60) | |
| | 範囲 | 20-100 | |
| 酸素飽和度検査 (%) (n=2118) | | 94%以下 | 1281 (60.20) |
| | | 94%超 | 837 (39.33) |
| | | 不明・未記載等 | 10(0.47) |
| | 平均(標準偏差) | 93 (5) | |
| | 中央値(四分位点) | 94 (91, 96) | |
| | 範囲 | 26-100 | |

1) 当該患者は他院で2日間本剤の投与を受けた後(前治療薬として記録)、転院した患者であった。本剤を継続投与し、SARS-CoV-2検査結果は陰性であった。

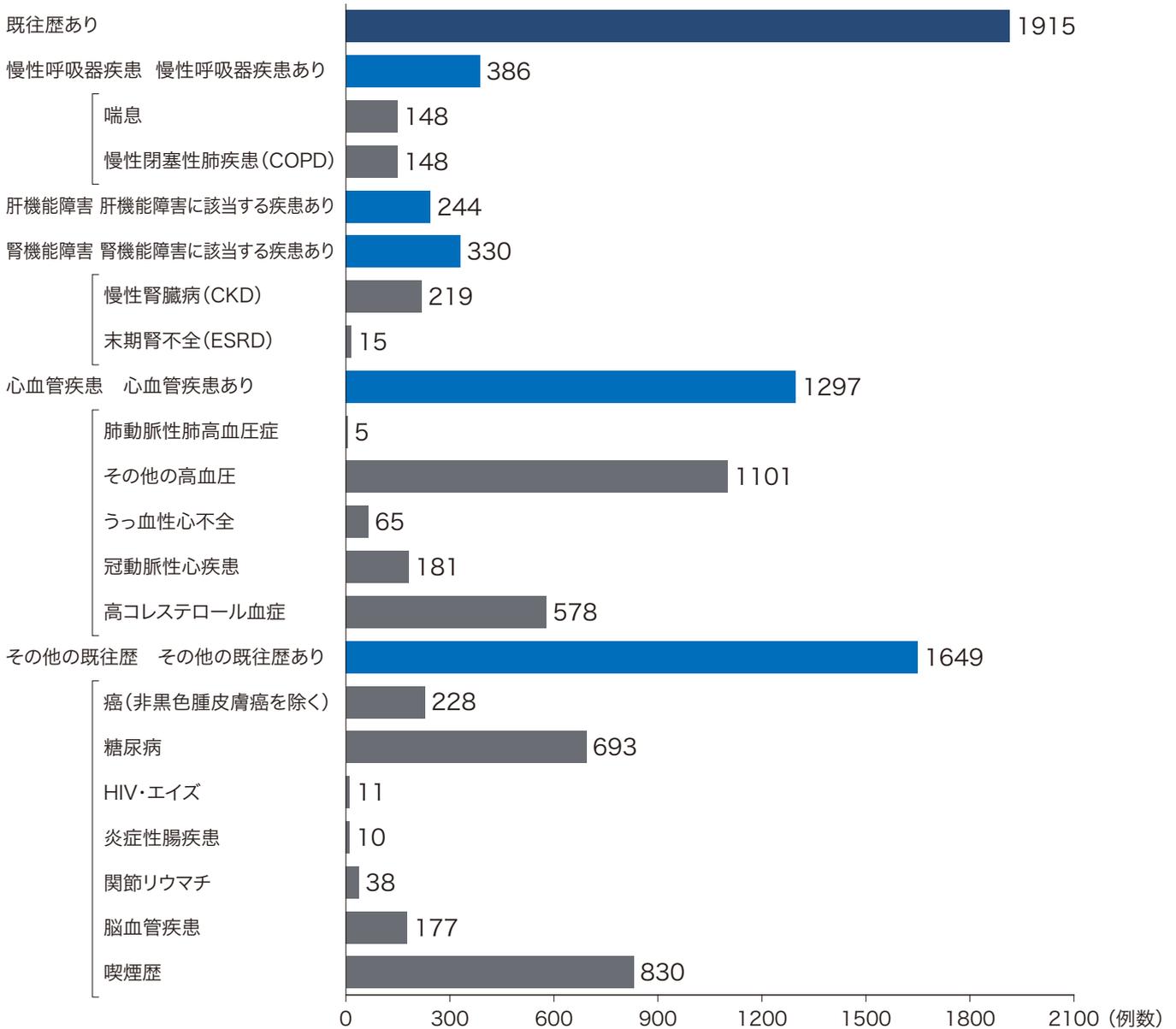
● 既往歴及び合併症

既往歴

安全性解析対象症例について、既往歴（本剤投与開始時点で継続していたか否かにかかわらず、本剤投与開始前に診断された病歴）を図3に示します。

安全性解析対象症例2128例のうち、既往歴を有する患者は1915例（89.99%）、既往歴の無い患者は213例（10.01%）でした（図2参照）。

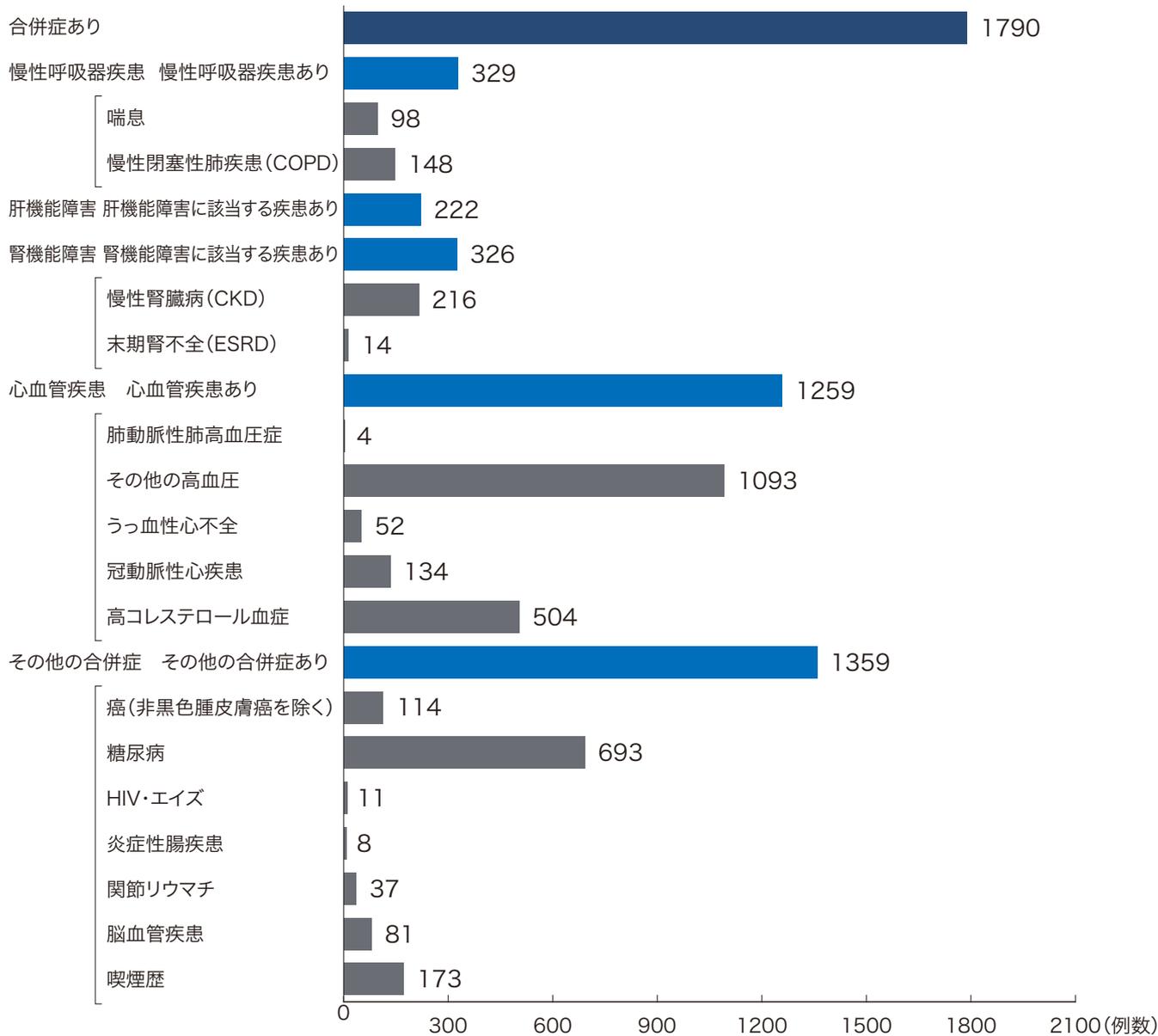
図3 既往歴の主な内訳



合併症

安全性解析対象症例について、合併症(本剤投与開始時点で継続していた病歴)を図4に示します。
安全性解析対象症例2128例のうち、合併症を有する患者は1790例(84.12%)、合併症の無い患者は338例(15.88%)
でした(図2参照)。

図4 合併症の主な内訳



■ SARS-CoV-2感染症に対する併用薬

安全性解析対象症例2128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1587例(74.58%)、使用しなかった患者は537例(25.23%)でした。併用薬を使用した1587例において、主な併用薬はシクレソニド321例(20.23%)、ファビピラビル176例(11.09%)、ナファモスタットメシル酸塩157例(9.89%)でした。その他に区分される併用薬では、デキサメタゾン(一般名としてデキサメタゾン又はデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム)が1156例と多くの患者で使用されていました(複数の薬剤コードで投与された患者は重複集計)。併用薬としてバリシチニブを使用した患者は2例、ソトロビマブ又はカシリビマブ・イムデビマブを使用した患者はいませんでした。

表4 SARS-CoV-2感染症に対する併用薬の使用状況

| | | 安全性解析対象症例 N=2128 例数(%) |
|---|---------------------|---------------------------|
| 併用薬の使用 | あり | 1587(74.58) |
| | なし | 537(25.23) |
| | 不明・未記載等 | 4(0.19) |
| 併用薬の内訳 ¹⁾ (SARS-CoV-2による感染症の適応症を有していないものが含まれます) | シクレソニド | 321(20.23) |
| | ファビピラビル | 176(11.09) |
| | ナファモスタットメシル酸塩 | 157(9.89) |
| | トシリズマブ(遺伝子組換え) | 113(7.12) |
| | カモスタットメシル酸塩 | 32(2.02) |
| | その他 | 1366(86.07) |
| | ヘパリン製剤 | 3(0.19) |
| | デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム | 36(2.27) |
| | デキサメタゾン | 785(49.46) |
| | デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム | 335(21.11) |
| | ヘパリンカルシウム | 147(9.26) |
| | ヘパリンナトリウム | 41(2.58) |
| | ヘパリンナトリウム | 16(1.01) |
| | バリシチニブ | 2(0.13) |

1) 併用薬の使用有りの患者を母数とした。

注: 剤型の違いなどにより薬剤コードが異なる場合は、別々にカウントした。

■ 本剤投与状況及びデータ収集の状況

安全性解析対象症例2128例において、本剤の投与を終了した患者は947例(44.50%)、本剤の投与を中止した患者は1181例(55.50%)でした。投与を中止した患者において、最も多かった中止理由は、SARS-CoV-2感染症の改善又は改善傾向が669例(56.65%)であり、次いで医師判断が189例(16.00%)、追跡不能(他院への転院を含む)が114例(9.65%)、有害事象又は特別な状況が97例(8.21%)でした。死亡による本剤の投与中止は37例(3.13%)であり、このうち本剤投与開始から5日目までの死亡が23例でした。死亡により本剤の投与を中止した37例はいずれもCOVID-19予後不良のリスク因子である高齢者であり、1例は66歳、他の36例は70歳以上でした。

表5 本剤投与終了/中止の状況

| | | 安全性解析対象症例 N=2128 例数(%) |
|--------------------|------------------------|---------------------------|
| 終了 | | 947(44.50) |
| 中止 | | 1181(55.50) |
| 中止理由 ¹⁾ | SARS-CoV-2感染症の改善又は改善傾向 | 669(56.65) |
| | 有害事象又は特別な状況 | 97(8.21) |
| | 死亡 | 37(3.13) |
| | 妊娠 | — |
| | 効果不十分 | 6(0.51) |
| | 医師判断 | 189(16.00) |
| | 患者希望 | 3(0.25) |
| | 追跡不能(他院への転院を含む) | 114(9.65) |
| | 他の治療法に変更 | 14(1.19) |
| | その他 | 52(4.40) |

1) 中止症例数を分母とした。

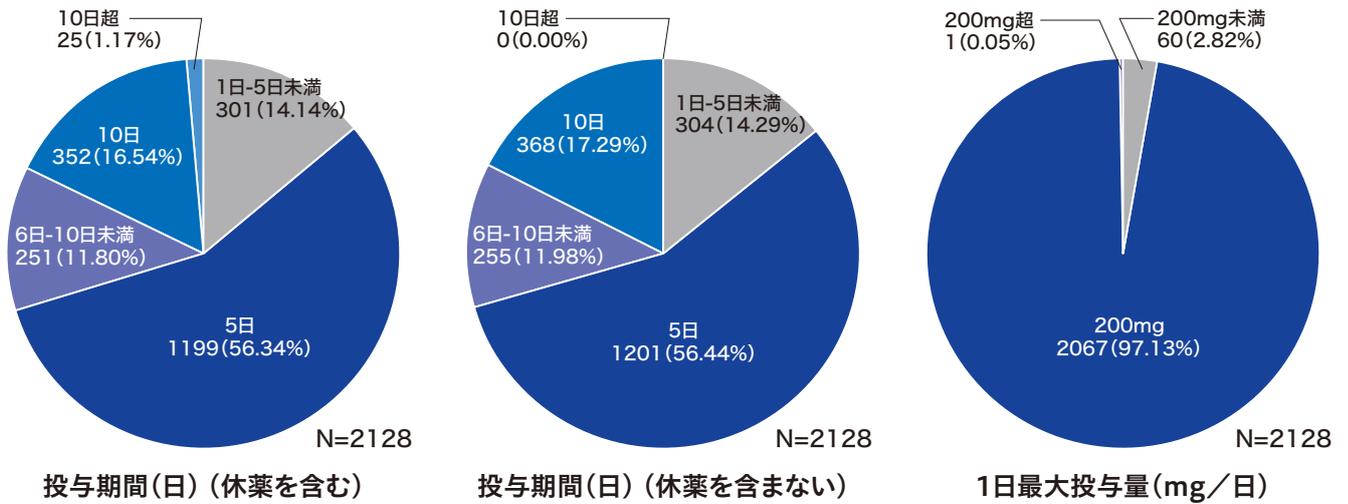
安全性解析対象症例の本剤投与状況を以下に示します。

本剤の投与期間は休薬期間を含む場合、含まない場合でそれぞれ集計しました。安全性解析対象症例2128例において、本剤の投与期間(休薬含む)は5日が1199例(56.34%)と最も多く、次いで10日が352例(16.54%)、1日以上5日未満が301例(14.14%)、6日以上10日未満が251例(11.80%)でした。本剤の投与期間(休薬含む)の中央値は5日(2128例、Q1-Q3:5~7日)でした。本剤の投与期間(休薬含まず)は5日が1201例(56.44%)と最も多く、次いで10日が368例(17.29%)、1日以上5日未満が304例(14.29%)、6日以上10日未満が255例(11.98%)でした。投与期間(休薬含まず)が10日を超えた患者はいませんでした。本剤の投与期間(休薬含まず)の中央値は5日(2128例、Q1-Q3:5~7日)でした。

本剤の初回投与量の中央値は200mgであり、2067例(97.13%)で初回投与量が200mgでした。初回投与量200mg未満が60例(2.82%)でした。本剤の2回目以降の投与量の中央値は100mgであり、2065例(97.04%)で2回目以降の投与量が100mgでした。

以上の結果から、大多数の患者は本剤の添付文書に定められた用法及び用量(投与初日に200mg、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。患者の臨床状況に応じて5~10日間投与)を遵守したと考えられました。

図5 本剤投与状況



安全性解析対象症例2128例において、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1001例（47.04%）、観察期間を完了しなかった患者は1127例（52.96%）でした。調査中止症例において、主な中止理由は追跡不能（他院への転院、回復による退院などが含まれるが、個別の詳細理由は特定されていない）が857例（76.04%）、死亡が182例（16.15%）でした。なお、本調査を完了した患者1001例のうち、17例は観察期間外に死亡しました。また、有害事象により投与中止した4例中1例は敗血症により死亡しました。以上より、死亡例は計200例でした（死亡率の項参照）。

表6 調査完了／中止の状況

| | | 安全性解析対象症例 N=2128 例数 (%) |
|--------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 完了 | | 1001 (47.04) |
| 中止 | | 1127 (52.96) |
| 中止理由 ¹⁾ | 有害事象又は特別な状況 | 4 (0.35) |
| | 追跡不能(他院への転院を含む) ²⁾ | 857 (76.04) |
| | 死亡 | 182 (16.15) |
| | その他 | 84 (7.45) |

1) 調査中止症例数を分母とした。

2) 追跡不能の理由として、他院への転院、回復による退院などが含まれるが、個別の詳細理由は特定されていない。

■ 安全性に関する概要

● 副作用発現状況

安全性解析対象症例2128例のうち、221例(10.39%)に副作用が報告されました。報告された副作用は、肝機能異常59例(2.77%)、肝障害29例(1.36%)、腎機能障害19例(0.89%)、肝酵素上昇17例(0.80%)等でした。副作用が認められた221例のうち、多くの患者で転帰は回復又は軽快であり、副作用264件中回復は173件(65.53%)、軽快は30件(11.36%)でした。また、副作用の初発までの発現時期は、本剤投与開始から1-5日目が177例(8.32%)、6-10日目が37例(1.74%)であり、以降の時期では副作用発現割合は1%未満でした。本剤投与期間中に副作用を発現した患者は173例(8.13%)、フォローアップ期間中に副作用を発現した患者は52例(2.44%)でした。

表7 転帰別の副作用発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 | | | | |
|------------------------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|------------------|
| | 回復 例数(%) | 軽快 例数(%) | 未回復 例数(%) | 死亡 例数(%) | 不明・未記載等 例数(%) |
| 合計 ¹⁾ | 151 (7.10) | 28 (1.32) | 37 (1.74) | 5 (0.23) | 15 (0.70) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (0.14) | — | — | 3 (0.14) | 1 (0.05) |
| COVID-19 ²⁾ | 1 (0.05) | — | — | 2 (0.09) | — |
| COVID-19肺炎 | — | — | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| B型肝炎 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 肺炎 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 急性骨髄性白血病 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (0.14) | — | — | — | 1 (0.05) |
| 貧血 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 凝固亢進 | 1 (0.05) | — | — | — | 1 (0.05) |
| 代謝および栄養障害 | 5 (0.23) | 2 (0.09) | 2 (0.09) | — | 2 (0.09) |
| 高カルシウム血症 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 高カリウム血症 | 4 (0.19) | — | 1 (0.05) | — | 1 (0.05) |
| 高尿酸血症 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 低カリウム血症 | 1 (0.05) | — | — | — | 1 (0.05) |
| 代謝性アシドーシス | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 神経系障害 | 4 (0.19) | — | — | — | — |
| 頭痛 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 悪性症候群 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 痙攣発作 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 心臓障害 | 9 (0.42) | 2 (0.09) | — | — | — |
| 心房細動 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 第二度房室ブロック | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 徐脈 | 6 (0.28) | 1 (0.05) | — | — | — |
| 心不全 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 洞性徐脈 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血管障害 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 循環虚脱 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 高血圧 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 静脈炎 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — | — |
| しゃっくり | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 器質性肺炎 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 気縦隔症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 胃腸障害 | 11 (0.52) | — | 1 (0.05) | — | 1 (0.05) |
| 便秘 | 4 (0.19) | — | — | — | — |
| 下痢 | 1 (0.05) | — | — | — | 1 (0.05) |
| 悪心 | 3 (0.14) | — | 1 (0.05) | — | — |
| 嘔吐 | 4 (0.19) | — | — | — | — |

1) 同一症例で異なるPTが発現し異なる転帰であった場合は、当該症例は複数の列でカウントした(例:回復及び未回復の列)。

2) 当該3例は、本剤投与開始時にSARS-CoV-2検査結果が陽性であり、COVID-19が悪化した。

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 | | | | |
|-----------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|------------------|
| | 回復 例数(%) | 軽快 例数(%) | 未回復 例数(%) | 死亡 例数(%) | 不明・未記載等 例数(%) |
| 肝胆道系障害 | 59 (2.77) | 12 (0.56) | 16 (0.75) | — | 6 (0.28) |
| 薬物性肝障害 | 3 (0.14) | — | — | — | — |
| 肝機能異常 | 39 (1.83) | 7 (0.33) | 8 (0.38) | — | 5 (0.23) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 肝障害 | 16 (0.75) | 5 (0.23) | 7 (0.33) | — | 1 (0.05) |
| 門脈血栓症 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (0.38) | — | — | — | — |
| 薬疹 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 多汗症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 発疹 | 6 (0.28) | — | — | — | — |
| 筋骨格系および結合組織障害 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 横紋筋融解症 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 腎および尿路障害 | 13 (0.61) | 4 (0.19) | 14 (0.66) | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 急性腎障害 | 3 (0.14) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 腎障害 | 3 (0.14) | — | 2 (0.09) | — | — |
| 腎不全 | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 腎機能障害 | 7 (0.33) | 2 (0.09) | 10 (0.47) | — | — |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | — | — | — | 1 (0.05) | — |
| 多臓器機能不全症候群 | — | — | — | 1 (0.05) | — |
| 臨床検査 | 44 (2.07) | 6 (0.28) | 6 (0.28) | — | 3 (0.14) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.05) | — | — | — | 1 (0.05) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (0.28) | 2 (0.09) | 2 (0.09) | — | — |
| アミラーゼ増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (0.33) | — | — | — | — |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血圧上昇 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 血中尿素増加 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| フィブリンDダイマー増加 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — | — |
| 肝酵素上昇 | 12 (0.56) | 2 (0.09) | 2 (0.09) | — | 1 (0.05) |
| 国際標準比増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 肝機能検査値上昇 | 7 (0.33) | — | — | — | — |
| 好中球数減少 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血小板数減少 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 尿蛋白 | — | — | — | — | 1 (0.05) |
| プロトロンビン時間延長 | 3 (0.14) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | 1 (0.05) |
| 白血球数減少 | 1 (0.05) | — | — | — | — |

注：同一症例で同一PTが複数回発現した場合は、最後に発現したPTの転帰で集計した。

注：転帰が回復したが後遺症ありの副作用はなかった。

MedDRA/J version (24.1)

●重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例のうち、26例(1.22%)に35件の重篤な副作用が報告されました。このうち死亡に至った重篤な副作用は5例に認められ、COVID-19が2例、COVID-19肺炎、腎不全及び多臓器機能不全症候群が各1例でした。5例中4例は高齢者(65歳以上)であり、冠動脈疾患、喘息、腎機能障害、高血圧、及び/又は肺塞栓症などの合併症を有していました。多臓器機能不全症候群を発現した残りの非高齢者1例(58歳)は合併症に高コレステロール血症がありました。当該患者は、本剤開始前にECMO下の状況でした。主な重篤な副作用は肝機能異常9例(0.42%)、腎機能障害4例(0.19%)及び腎不全3例(0.14%)でした。重篤な副作用の転帰(死亡を除く)は、回復又は軽快が13例15件、未回復が11例13件、不明・未記載等が2例2件でした。

表8 転帰別の重篤な副作用発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 | | | | |
|------------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|------------------|
| | 回復 例数(%) | 軽快 例数(%) | 未回復 例数(%) | 死亡 例数(%) | 不明・未記載等 例数(%) |
| 合計 ¹⁾ | 9 (0.42) | 5 (0.23) | 11 (0.52) | 5 (0.23) | 2 (0.09) |
| 感染症および寄生虫症 | — | — | — | 3 (0.14) | 1 (0.05) |
| COVID-19 ²⁾ | — | — | — | 2 (0.09) | — |
| COVID-19肺炎 | — | — | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 代謝および栄養障害 | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 高カルシウム血症 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 代謝性アシドーシス | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 神経系障害 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 悪性症候群 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 痙攣発作 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血管障害 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 循環虚脱 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — | — |
| 器質化肺炎 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 気縦隔症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 肝胆道系障害 | 5 (0.23) | 1 (0.05) | 5 (0.23) | — | — |
| 肝機能異常 | 5 (0.23) | 1 (0.05) | 3 (0.14) | — | — |
| 肝障害 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 門脈血栓症 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 筋骨格系および結合組織障害 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 横紋筋融解症 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 腎および尿路障害 | — | 2 (0.09) | 6 (0.28) | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 急性腎障害 | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 腎障害 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 腎不全 | — | 1 (0.05) | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 腎機能障害 | — | — | 4 (0.19) | — | — |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | — | — | — | 1 (0.05) | — |
| 多臓器機能不全症候群 | — | — | — | 1 (0.05) | — |
| 臨床検査 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |

注：同一症例で同一PTが複数回発現した場合は、最後に発現したPTの転帰で集計した。

MedDRA/J version (24.1)

注：転帰が回復したが後遺症ありの副作用はなかった。

1) 同一症例で異なるPTが発現し異なる転帰であった場合は、当該症例は複数の列でカウントした(例：回復及び未回復の列)。

2) 当該2例は、本剤投与開始時にSARS-CoV-2検査結果が陽性であり、COVID-19が悪化した。

●安全性検討事項別の副作用発現状況

本調査では、2021年6月29日時点のRMP第4版に基づき、以下のとおり安全性検討事項を設定しました。

| | | |
|--|---------------------|-------------------|
| [重要な特定されたリスク] ・肝機能障害 ・過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む) | [重要な潜在的リスク] ・腎毒性 | [重要な不足情報] 該当なし |
|--|---------------------|-------------------|

当初、急性腎障害を重要な特定されたリスクに設定していたが、最新の知見を踏まえ、重要な潜在的リスクに変更するとともに安全性検討事項の名称を「腎毒性」に変更しました(RMP第4版、2021年6月29改訂)。安全性検討事項の設定理由を表9に示します。

表9 安全性検討事項

| 安全性検討事項 | 設定理由 |
|--|--|
| 重要な特定されたリスク | |
| 肝機能障害 | <ul style="list-style-type: none"> 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。 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])。 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])。 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。 |
| 過敏症 (Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む) | <ul style="list-style-type: none"> 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。 |
| 重要な潜在的リスク | |
| 腎毒性 | <ul style="list-style-type: none"> レムデシビルは、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。 |
| 重要な不足情報 | |
| 該当なし | |

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

| 安全性解析対象症例数 | 2128 | |
|--|-------------|-------------|
| 安全性検討事項 | 重篤 | 非重篤 |
| | 発現症例数(発現割合) | 発現症例数(発現割合) |
| 重要な特定されたリスク | — | — |
| 肝機能障害 | 10 (0.47%) | 127 (5.97%) |
| 過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む) ¹⁾ | 1 (0.05%) | 18 (0.85%) |
| 重要な潜在的リスク | — | — |
| 腎毒性 | 9 (0.42%) | 24 (1.13%) |

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。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。 MedDRA/J version (24.1)

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事象は137例(6.44%、95%CI: 5.43-7.57%) 142件報告され、肝機能異常59例(2.77%)、肝障害29例(1.36%)、肝酵素上昇17例(0.80%)等でした。このうち重篤な副作用は肝機能異常9例及び肝障害1例でした。肝機能障害に関連する副作用の転帰は回復又は軽快が114件、未回復が20件、不明・未記載等が8件でした。転帰死亡の副作用はありませんでした。

表11 肝機能障害に関連する副作用の発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 例数(%) |
|-----------------------|---------------------------|
| 合計 | 137 (6.44) |
| 肝胆道系障害 | 92 (4.32) |
| 薬物性肝障害 | 3 (0.14) |
| 肝機能異常 | 59 (2.77) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.05) |
| 肝障害 | 29 (1.36) |
| 臨床検査 | 45 (2.11) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 (0.47) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (0.33) |
| 肝酵素上昇 | 17 (0.80) |
| 国際標準比増加 | 1 (0.05) |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.09) |
| 肝機能検査値上昇 | 7 (0.33) |
| プロトロンビン時間延長 | 6 (0.28) |

MedDRA/J version (24.1)

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

安全性解析対象症例2128例について、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19例(0.89%、95%CI: 0.54-1.39%) 20件報告され、徐脈7例(0.33%)、発疹6例(0.28%)等でした。このうち重篤な副作用は循環虚脱1例であり、本剤最終投与の2日後に発現しました。転帰は未回復でした。その他の過敏症(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19件の転帰は回復又は軽快でした。転帰死亡の副作用はありませんでした。

表12 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

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 例数(%) |
|-------------|---------------------------|
| 合計 | 19 (0.89) |
| 心臓障害 | 8 (0.38) |
| 徐脈 | 7 (0.33) |
| 洞性徐脈 | 1 (0.05) |
| 血管障害 | 2 (0.09) |
| 循環虚脱 | 1 (0.05) |
| 高血圧 | 1 (0.05) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (0.38) |
| 薬疹 | 1 (0.05) |
| 多汗症 | 1 (0.05) |
| 発疹 | 6 (0.28) |
| 臨床検査 | 2 (0.09) |
| 血圧上昇 | 2 (0.09) |

MedDRA/J version (24.1)

腎毒性に関連する副作用の発現状況

安全性解析対象症例2128例について、腎毒性に関連する副作用は33例(1.55%、95%CI:1.07-2.17%)33件報告され、腎機能障害19例(0.89%)、急性腎障害5例(0.23%)、腎不全4例(0.19%)等でした。重篤な副作用は腎機能障害4例(0.19%)、腎不全3例(0.14%)、急性腎障害2例(0.09%)でした。このうち死亡に至った副作用は腎不全1例でした。当該患者は合併症として腎機能障害を有する87歳の女性で、本剤投与開始時にIMVの処置を受けていました。この他の腎毒性に関連する副作用32件の転帰は回復又は軽快が18件、未回復が13件、不明・未記載等が1件でした。

表13 腎毒性に関連する副作用の発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 例数(%) |
|------------|---------------------------|
| 合計 | 33 (1.55) |
| 腎および尿路障害 | 28 (1.32) |
| 急性腎障害 | 5 (0.23) |
| 腎不全 | 4 (0.19) |
| 腎機能障害 | 19 (0.89) |
| 臨床検査 | 5 (0.23) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (0.14) |
| 血中尿素増加 | 2 (0.09) |

MedDRA/J version (24.1)

●患者背景別の副作用及び重篤な副作用の発現状況

安全性解析対象症例について、患者背景別の副作用発現状況を表14に、重篤な副作用発現状況を表15に示します。

以下の患者背景について、サブグループ間の副作用発現割合を比較しました:年齢、性別、妊娠、SARS-CoV-2 PCR検査あるいは抗原検査結果、入院・外来状況、腎機能障害、肝機能障害、ALT、BMI、胸部画像検査、既往歴、合併症、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬及び併用薬、酸素療法の実施状況、及び酸素飽和度検査。

サブグループ間で副作用発現割合に統計学的有意差が認められた患者背景は、年齢(p=0.0121)、性別(p=0.0387)、腎機能障害(p=0.0002)、腎機能障害の内訳(p=0.0241)、肝機能障害(p=0.0012)、肺浸潤の有無(p=0.0373)、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬(p=0.0028)、酸素療法の種類(p=0.0367)でした。

サブグループ間で重篤な副作用発現割合に統計学的有意差が認められた患者背景は、年齢(p=0.0207)、腎機能障害(p=0.0146)、腎機能障害の内訳(p=0.0266)、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬(p=0.0114)、侵襲的/非侵襲的酸素療法(p=0.0474)、酸素療法の種類(p=0.0016)でした。

表14 患者背景別の副作用発現状況

| 背景因子 | 区分 | 例数 | 安全性解析対象症例 副作用 例数(%) | p値 |
|--------------------------------|------------|------------|------------------------|------------------------|
| 対象例数 | — | 2128 | 221 (10.39) | — |
| 年齢(歳) | 分類1 | 65歳未満 | 109 (12.36) | p=0.0121 |
| | | 65歳以上 | 112 (8.99) | |
| | 分類2 | 15歳未満 | — | p=0.0121 |
| | | 15歳以上65歳未満 | 109 (12.36) | |
| | 分類3 | 65歳以上 | 112 (8.99) | p=0.0121 |
| | | 18歳未満 | 0 | |
| 性別 | 18歳以上65歳未満 | 882 | 109 (12.36) | p=0.0121 |
| | 65歳以上 | 1246 | 112 (8.99) | |
| 性別 | 男性 | 1520 | 171 (11.25) | p=0.0387 |
| | 女性 | 608 | 50 (8.22) | |
| 妊娠情報(本剤投与開始前) 女性のみ | はい | 1 | 1 (100.00) | p=0.0826 ^{a)} |
| | いいえ | 604 | 49 (8.11) | |
| | 不明・未記載等 | 3 | 0 (0.00) | |
| SARS-CoV-2 PCR検査 あるいは抗原検査結果 | 陽性 | 2121 | 220 (10.37) | p=1.0000 ^{a)} |
| | 陰性 | 1 | 0 (0.00) | |
| | 未実施 | 0 | — | |
| | 不明・未記載等 | 6 | 1 (16.67) | |
| ベクルリー投与開始時の入院・外来状況 | 入院 | 2128 | 221 (10.39) | — |
| | 外来 | 0 | — | |

| 背景因子 | 区分 | 例数 | 安全性解析対象症例 副作用 例数(%) | p値 | |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|----------|
| 腎機能障害の有無 | あり | 337 | 54 (16.02) | p=0.0002 | |
| | なし | 1786 | 167 (9.35) | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | — | | |
| 腎機能障害の内訳 | 重度の腎機能障害 | 48 | 13 (27.08) | p=0.0241 | |
| | 上記以外の腎機能障害 | 289 | 41 (14.19) | | |
| 肝機能障害の有無 | あり | 222 | 37 (16.67) | p=0.0012 | |
| | なし | 1906 | 184 (9.65) | | |
| ALT | ALTが基準値上限の5倍未満 | 2014 | 212 (10.53) | p=0.3670 ^{a)} | |
| | ALTが基準値上限の5倍以上 | 12 | 2 (16.67) | | |
| | 未実施 | 102 | 7 (6.86) | | |
| BMI (kg/m ²) | 18.5未満 | 89 | 6 (6.74) | p=0.4372 | |
| | 18.5以上25.0未満 | 864 | 83 (9.61) | | |
| | 25.0以上 | 967 | 103 (10.65) | | |
| | 不明・未記載等 | 208 | 29 (13.94) | | |
| 胸部画像検査 | はい | 2110 | 217 (10.28) | p=0.0916 ^{a)} | |
| | いいえ | 17 | 4 (23.53) | | |
| | 不明・未記載等 | 1 | — | | |
| 検査結果 | 異常なし | 89 | 12 (13.48) | p=0.3069 | |
| | 異常あり | 2015 | 204 (10.12) | | |
| | 不明 | 7 | 1 (14.29) | | |
| | 未記載 | 17 | 4 (23.53) | | |
| 肺浸潤の有無 | あり | 1703 | 166 (9.75) | p=0.0373 | |
| | なし | 307 | 42 (13.68) | | |
| | 不明 | 101 | 9 (8.91) | | |
| | 未記載 | 17 | 4 (23.53) | | |
| 既往歴 | あり | 1915 | 199 (10.39) | p=0.9772 | |
| | なし | 213 | 22 (10.33) | | |
| 合併症 | あり | 1790 | 187 (10.45) | p=0.8303 | |
| | なし | 338 | 34 (10.06) | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬 | あり | 1028 | 128 (12.45) | p=0.0028 | |
| | なし | 1095 | 93 (8.49) | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | — | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する併用薬 | あり | 1587 | 170 (10.71) | p=0.4255 | |
| | なし | 537 | 51 (9.50) | | |
| | 不明・未記載等 | 4 | — | | |
| 酸素療法の 実施状況 | 侵襲的 (ECMO/IMV) vs 非侵襲的酸素療法 | 侵襲的酸素療法 (ECMO/IMV) | 324 | 41 (12.65) | p=0.1507 |
| | | 非侵襲的酸素療法 | 1799 | 180 (10.01) | |
| | 不明・未記載等 | 不明・未記載等 | 5 | — | p=0.0367 |
| | | ECMO | 28 | 5 (17.86) | |
| | | 侵襲的換気療法 | 296 | 36 (12.16) | |
| | | 非侵襲的換気療法 | 14 | 1 (7.14) | |
| | | 高流量酸素補充療法 | 91 | 15 (16.48) | |
| | | 低流量酸素補充療法 | 1441 | 130 (9.02) | |
| | | 室内気 | 253 | 34 (13.44) | |
| 不明・未記載等 | 5 | — | | | |
| 酸素飽和度検査(%) | 94%以下 | 1281 | 133 (10.38) | p=0.9231 | |
| | 94%超 | 837 | 88 (10.51) | | |
| | 不明・未記載等 | 10 | — | | |

注：p値は χ^2 検定の結果。ただし、期待度数が5未満だった場合、a)を表示し、Fisher直接確率法での結果を表示した。

緒言

調査方法

調査結果

SARS-CoV-2感染症
に対する併用薬

本剤投与状況及び
データ収集の状況

安全性に関する概要

有効性に関する概要

特定の背景を
有する患者

まとめ

表15 患者背景別の重篤な副作用発現状況

| 背景因子 | | 区分 | 例数 | 安全性解析対象症例 重篤な副作用 例数(%) | p値 |
|--------------------------------|-----|----------------|------------|---------------------------|------------------------|
| 対象例数 | | — | 2128 | 26 (1.22) | — |
| 年齢(歳) | 分類1 | 65歳未満 | 882 | 5 (0.57) | p=0.0207 |
| | | 65歳以上 | 1246 | 21 (1.69) | |
| | 分類2 | 15歳未満 | 0 | — | p=0.0207 |
| | | 15歳以上65歳未満 | 882 | 5 (0.57) | |
| | | 65歳以上 | 1246 | 21 (1.69) | |
| | 分類3 | 18歳未満 | 0 | — | p=0.0207 |
| 18歳以上65歳未満 | | 882 | 5 (0.57) | | |
| 65歳以上 | | 1246 | 21 (1.69) | | |
| 性別 | | 男性 | 1520 | 19 (1.25) | p=0.8515 |
| | | 女性 | 608 | 7 (1.15) | |
| 妊娠情報(本剤投与開始前) 女性のみ | | はい | 1 | — | p=1.0000 ^{a)} |
| | | いいえ | 604 | 7 (1.16) | |
| | | 不明・未記載等 | 3 | — | |
| SARS-CoV-2 PCR検査 あるいは抗原検査結果 | | 陽性 | 2121 | 26 (1.23) | p=1.0000 ^{a)} |
| | | 陰性 | 1 | — | |
| | | 未実施 | 0 | — | |
| | | 不明・未記載等 | 6 | — | |
| ベクルリー投与開始時の入院・外来状況 | | 入院 | 2128 | 26 (1.22) | — |
| | | 外来 | 0 | — | |
| 腎機能障害の有無 | | あり | 337 | 9 (2.67) | p=0.0146 ^{a)} |
| | | なし | 1786 | 17 (0.95) | |
| | | 不明・未記載等 | 5 | — | |
| | | 腎機能障害の内訳 | 重度の腎機能障害 | 4 (8.33) | p=0.0266 ^{a)} |
| | | | 上記以外の腎機能障害 | 5 (1.73) | |
| 肝機能障害の有無 | | あり | 222 | 5 (2.25) | p=0.1827 ^{a)} |
| | | なし | 1906 | 21 (1.10) | |
| ALT | | ALTが基準値上限の5倍未満 | 2014 | 25 (1.24) | p=1.0000 ^{a)} |
| | | ALTが基準値上限の5倍以上 | 12 | — | |
| | | 未実施 | 102 | 1 (0.98) | |
| BMI(kg/m ²) | | 18.5未満 | 89 | 1 (1.12) | p=0.4911 |
| | | 18.5以上25.0未満 | 864 | 11 (1.27) | |
| | | 25.0以上 | 967 | 7 (0.72) | |
| | | 不明・未記載等 | 208 | 7 (3.37) | |
| 胸部画像検査 | | はい | 2110 | 26 (1.23) | p=1.0000 ^{a)} |
| | | いいえ | 17 | — | |
| | | 不明・未記載等 | 1 | — | |
| | | 検査結果 | 異常なし | 2 (2.25) | p=0.3018 ^{a)} |
| | | | 異常あり | 24 (1.19) | |
| | | | 不明 | 7 | |
| | | | 未記載 | 17 | |
| | | 肺浸潤の有無 | あり | 19 (1.12) | p=0.2565 ^{a)} |
| | | | なし | 6 (1.95) | |
| | | | 不明 | 1 (0.99) | |
| | | | 未記載 | 17 | |
| 既往歴 | | あり | 1915 | 25 (1.31) | p=0.5079 ^{a)} |
| | | なし | 213 | 1 (0.47) | |
| 合併症 | | あり | 1790 | 25 (1.40) | p=0.1071 ^{a)} |
| | | なし | 338 | 1 (0.30) | |
| | | 不明・未記載等 | 5 | — | |
| SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬 | | あり | 1028 | 19 (1.85) | p=0.0114 |
| | | なし | 1095 | 7 (0.64) | |
| | | 不明・未記載等 | 5 | — | |
| SARS-CoV-2感染症に対する併用薬 | | あり | 1587 | 21 (1.32) | p=0.4750 |
| | | なし | 537 | 5 (0.93) | |
| | | 不明・未記載等 | 4 | — | |

| 背景因子 | | 区分 | 例数 | 安全性解析対象症例 重篤な副作用 例数 (%) | p値 |
|---------------|----------------------------------|--------------------|-----------|----------------------------|------------------------|
| 酸素療法の 実施状況 | 侵襲的 (ECMO/IMV) vs 非侵襲的酸素療法 | 侵襲的酸素療法 (ECMO/IMV) | 324 | 8 (2.47) | p=0.0474 ^{a)} |
| | | 非侵襲的酸素療法 | 1799 | 18 (1.00) | |
| | | 不明・未記載等 | 5 | — | |
| | | ECMO | 28 | 1 (3.57) | p=0.0016 ^{a)} |
| | | 侵襲的換気療法 | 296 | 7 (2.36) | |
| | | 非侵襲的換気療法 | 14 | 1 (7.14) | |
| | | 高流量酸素補充療法 | 91 | 4 (4.40) | |
| | | 低流量酸素補充療法 | 1441 | 10 (0.69) | |
| | | 室内気 | 253 | 3 (1.19) | |
| | 不明・未記載等 | 5 | — | | |
| 酸素飽和度検査 (%) | 94%以下 | 1281 | 18 (1.41) | p=0.3585 | |
| | 94%超 | 837 | 8 (0.96) | | |
| | 不明・未記載等 | 10 | — | | |

注：p値は χ^2 検定の結果。ただし、期待度数が5未満だった場合、a)を表示し、Fisher直接確率法での結果を表示した。

年齢に関連する副作用の発現状況

副作用発現割合は高齢者が8.99% (112/1246例)、非高齢者が12.36% (109/882例) であり、高齢者で低くなりました (p=0.0121)。高齢者、非高齢者別副作用発現状況を表16に示します。主な副作用は、高齢者では肝機能異常28例 (2.25%)、肝障害13例 (1.04%) 及び腎機能障害12例 (0.96%)、非高齢者では肝機能異常31例 (3.51%)、肝障害16例 (1.81%)、肝酵素上昇12例 (1.36%) 並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び腎機能障害各7例 (0.79%) でした。一方、重篤な副作用の発現割合は、高齢者で1.69% (21/1246例)、非高齢者で0.57% (5/882例) であり高齢者で高くなりました (p=0.0207)。複数の患者で認められた重篤な副作用 (COVID-19及びCOVID-19肺炎を除く) は、高齢者では肝機能異常5例 (0.40%)、腎機能障害4例 (0.32%) 及び腎不全3例 (0.24%) であり、非高齢者では肝機能異常4例 (0.45%) でした。非高齢者で副作用発現割合が高かった理由については特定されていませんが、高齢者と非高齢者とで報告された副作用の種類に大きな違いはありませんでした。また、重篤な副作用の発現割合は非高齢者で高くなる傾向は認められませんでした。

表16 高齢者、非高齢者別の副作用発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 | |
|---------------------------------|------------------|-----------------|
| | 65歳未満 例数 (%) | 65歳以上 例数 (%) |
| 対象例数 | 882 | 1246 |
| 合計 | 109 (12.36) | 112 (8.99) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.11) | 6 (0.48) |
| COVID-19 ¹⁾ | 1 (0.11) | 2 (0.16) |
| COVID-19肺炎 | — | 2 (0.16) |
| B型肝炎 | — | 1 (0.08) |
| 肺炎 | — | 1 (0.08) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | — | 1 (0.08) |
| 急性骨髄性白血病 | — | 1 (0.08) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (0.23) | 2 (0.16) |
| 貧血 | 1 (0.11) | — |
| 発熱性好中球減少症 | — | 1 (0.08) |
| 凝固亢進 | 1 (0.11) | 1 (0.08) |
| 代謝および栄養障害 | 6 (0.68) | 5 (0.40) |
| 高カルシウム血症 | — | 1 (0.08) |
| 高カリウム血症 | 4 (0.45) | 2 (0.16) |
| 高尿酸血症 | 1 (0.11) | — |
| 低カリウム血症 | 1 (0.11) | 1 (0.08) |
| 代謝性アシドーシス | — | 1 (0.08) |
| 神経系障害 | — | 4 (0.32) |
| 頭痛 | — | 1 (0.08) |
| 悪性症候群 | — | 1 (0.08) |
| 痙攣発作 | — | 2 (0.16) |
| 心臓障害 | 5 (0.57) | 6 (0.48) |
| 心房細動 | 1 (0.11) | — |
| 第二度房室ブロック | — | 1 (0.08) |

| SOC | 安全性解析対象症例 N=2128 | |
|-----------------------|------------------|----------------|
| | 65歳未満 例数(%) | 65歳以上 例数(%) |
| PT | | |
| 徐脈 | 3 (0.34) | 4 (0.32) |
| 心不全 | 1 (0.11) | — |
| 洞性徐脈 | — | 1 (0.08) |
| 血管障害 | 2 (0.23) | 1 (0.08) |
| 循環虚脱 | — | 1 (0.08) |
| 高血圧 | 1 (0.11) | — |
| 静脈炎 | 1 (0.11) | — |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | — | 1 (0.08) |
| しゃっくり | — | 1 (0.08) |
| 器質化肺炎 | — | 1 (0.08) |
| 気縦隔症 | — | 1 (0.08) |
| 胃腸障害 | 9 (1.02) | 4 (0.32) |
| 便秘 | 2 (0.23) | 2 (0.16) |
| 下痢 | 1 (0.11) | 1 (0.08) |
| 悪心 | 4 (0.45) | — |
| 嘔吐 | 3 (0.34) | 1 (0.08) |
| 肝胆道系障害 | 50 (5.67) | 43 (3.45) |
| 薬物性肝障害 | 2 (0.23) | 1 (0.08) |
| 肝機能異常 | 31 (3.51) | 28 (2.25) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.11) | — |
| 肝障害 | 16 (1.81) | 13 (1.04) |
| 門脈血栓症 | — | 1 (0.08) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (0.57) | 3 (0.24) |
| 薬疹 | 1 (0.11) | — |
| 多汗症 | 1 (0.11) | — |
| 発疹 | 3 (0.34) | 3 (0.24) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.11) | — |
| 横紋筋融解症 | 1 (0.11) | — |
| 腎および尿路障害 | 11 (1.25) | 22 (1.77) |
| 急性腎障害 | 3 (0.34) | 2 (0.16) |
| 腎障害 | 1 (0.11) | 4 (0.32) |
| 腎不全 | — | 4 (0.32) |
| 腎機能障害 | 7 (0.79) | 12 (0.96) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.11) | — |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (0.11) | — |
| 臨床検査 | 29 (3.29) | 30 (2.41) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | — | 2 (0.16) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (0.79) | 3 (0.24) |
| アミラーゼ増加 | 1 (0.11) | — |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.34) | 4 (0.32) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | — | 1 (0.08) |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (0.23) | 1 (0.08) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.11) | — |
| 血圧上昇 | — | 2 (0.16) |
| 血中尿素増加 | — | 2 (0.16) |
| 血中尿酸増加 | — | 1 (0.08) |
| フィブリンDダイマー増加 | 1 (0.11) | 1 (0.08) |
| 肝酵素上昇 | 12 (1.36) | 5 (0.40) |
| 国際標準比増加 | — | 1 (0.08) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.11) | 1 (0.08) |
| 肝機能検査値上昇 | 3 (0.34) | 4 (0.32) |
| 好中球数減少 | — | 1 (0.08) |
| 血小板数減少 | — | 2 (0.16) |
| 尿蛋白 | 1 (0.11) | — |
| プロトロンビン時間延長 | — | 6 (0.48) |
| 白血球数減少 | — | 1 (0.08) |

1) 当該3例は、本剤投与開始時にSARS-CoV-2検査結果が陽性であり、COVID-19が悪化した。

腎機能障害に関連する副作用の発現状況

副作用発現割合は腎機能障害有の患者が16.02% (54/337例)、腎機能障害無の患者が9.35% (167/1786例)であり、腎機能障害有の患者で高くなりました ($p=0.0002$)。主な副作用は、腎機能障害有の患者では肝機能異常12例 (3.56%)、腎機能障害10例 (2.97%) 及び肝障害7例 (2.08%) であり、腎機能障害無の患者では肝機能異常47例 (2.63%)、肝障害22例 (1.23%)、肝酵素上昇14例 (0.78%) 及び腎機能障害9例 (0.50%) でした。腎機能障害有無の患者で報告された副作用の種類に大きな違いはありませんでした。重篤な副作用発現割合も腎機能障害有の患者 (2.67%、9/337例) で腎機能障害無の患者 (0.95%、17/1786例) よりも高くなりました ($p=0.0146$)。

腎機能障害有の患者において、副作用発現割合は重度の腎機能障害を有する患者 (27.08%、13/48例) で軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者 (14.19%、41/289例) よりも高くなりました ($p=0.0241$)。本剤の添付文書で重度の腎機能障害患者への本剤投与は推奨されていません。

肝機能障害に関連する副作用の発現状況

副作用発現割合は肝機能障害有の患者が16.67% (37/222例)、肝機能障害無の患者が9.65% (184/1906例)であり、肝機能障害有の患者で高くなりました ($p=0.0012$)。主な副作用は、肝機能障害有の患者では肝機能異常10例 (4.50%)、肝酵素上昇及び肝障害各6例 (2.70%) であり、肝機能障害無の患者では肝機能異常49例 (2.57%)、肝障害23例 (1.21%) 及び腎機能障害14例 (0.73%) でした。肝機能障害有無の患者で報告された副作用の種類に大きな違いはありませんでした。重篤な副作用発現割合は肝機能障害有の患者 (2.25%、5/222例) と肝機能障害無の患者 (1.10%、21/1906例) で統計学的有意差はありませんでした。

SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬に関連する副作用の発現状況

副作用発現割合はSARS-CoV-2感染症に対する前治療薬有の患者が12.45% (128/1028例)、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬無の患者が8.49% (93/1095例) であり、前治療薬有の患者で高くなりました ($p=0.0028$)。主な副作用は、前治療薬有の患者では肝機能異常36例 (3.50%)、肝障害21例 (2.04%) 及び腎機能障害14例 (1.36%)、前治療薬無の患者では肝機能異常23例 (2.10%)、肝障害8例 (0.73%) 及び肝酵素上昇7例 (0.64%) でした。SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬有で副作用発現割合が高かった理由については特定されていませんが、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬有の患者と無の患者とで報告された副作用の種類に大きな違いはありませんでした。重篤な副作用の発現割合も、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬有の患者 (1.85%、19/1028例) でSARS-CoV-2感染症に対する前治療薬無の患者 (0.64%、7/1095例) よりも高くなりました ($p=0.0114$)。

●臨床検査値

AST

本剤投与開始前のASTの中央値 (Q1、Q3) は、38 U/L (28U/L、56U/L:2116例) であり、5日目では33U/L (24U/L、48U/L:1429例)、10日目では25U/L (19U/L、38U/L:299例)、フォローアップ期間中 (本剤投与終了日+1~18日) は27U/L (20U/L、39U/L:1054例)、観察期間終了時では23U/L (18U/L、35U/L:345例) でした。投与開始前及び観察期間終了時のAST値が得られた343例において、投与開始前と観察期間終了時との差は-12U/L (-29U/L、-2U/L) でした。本剤投与開始前から観察期間終了時までASTの中央値の増加は認められませんでした。

ALT

本剤投与開始前のALTの中央値 (Q1、Q3) は、32U/L (20U/L、54U/L:2116例) であり、5日目では39U/L (25U/L、65U/L:1428例)、10日目では34U/L (23U/L、55U/L:299例)、フォローアップ期間中 (本剤投与終了日+1~18日) は39U/L (24U/L、64U/L:1054例)、観察期間終了時では29U/L (18U/L、46U/L:345例) でした。投与開始前及び観察期間終了時のALT値が得られた343例において、投与開始前と観察期間終了時との差は-1U/L (-15U/L、10U/L) でした。本剤投与開始前から観察期間終了時までALTの中央値の増加は認められませんでした。

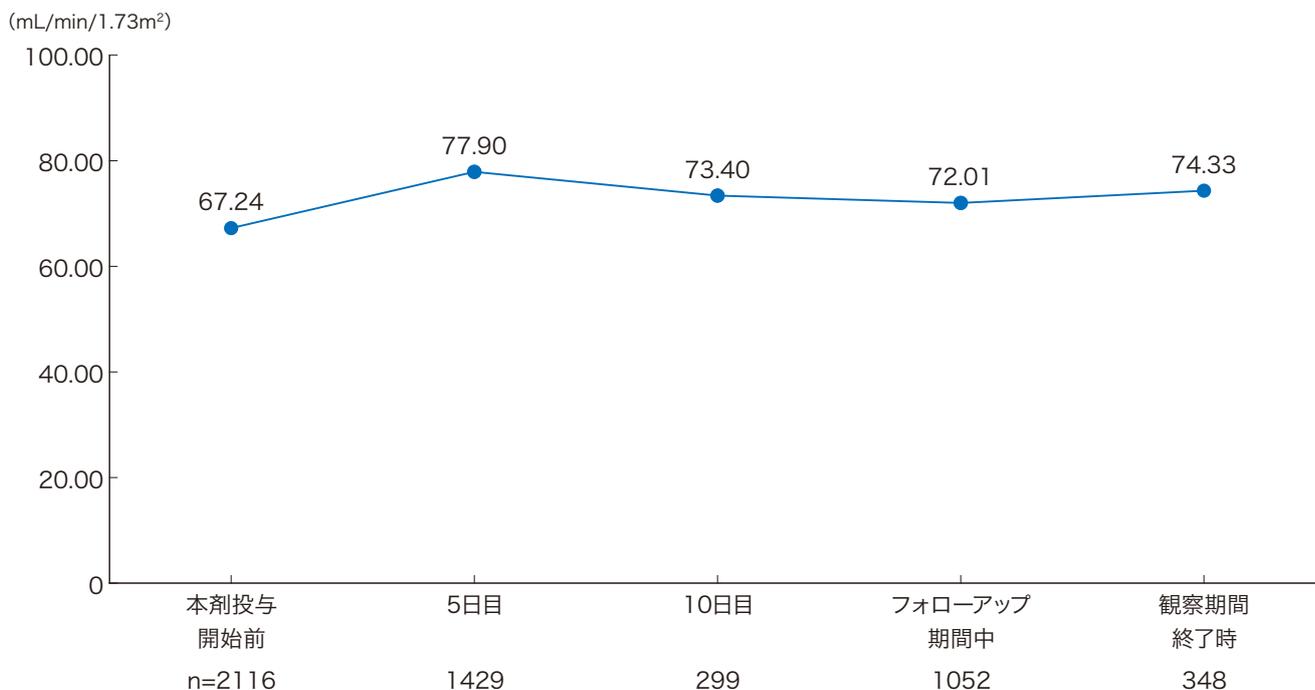
eGFR

安全性解析対象症例について、eGFR(日本腎臓学会の計算法)の要約統計量及び本剤投与開始前からの変化量を図6に示します。

本剤投与開始前のeGFRの中央値(Q1、Q3)は、67.24mL/min/1.73m²(54.53mL/min/1.73m²、81.03mL/min/1.73m²:2116例)であり、5日目では77.90mL/min/1.73m²(63.87mL/min/1.73m²、94.13mL/min/1.73m²:1429例)、10日目では73.40mL/min/1.73m²(55.80mL/min/1.73m²、90.30mL/min/1.73m²:299例)、フォローアップ期間中(本剤投与終了日+1~18日)は72.01mL/min/1.73m²(58.81mL/min/1.73m²、86.93mL/min/1.73m²:1052例)、観察期間終了時では74.33 mL/min/1.73m²(58.47mL/min/1.73m²、91.33mL/min/1.73m²:348例)でした。投与開始前及び観察期間終了時のeGFR値が得られた346例において、投与開始前と観察期間終了時との差は6.09mL/min/1.73m²(-3.35mL/min/1.73m²、19.01mL/min/1.73m²)でした。本剤投与開始前から観察期間終了時までの中央値に大きな変化はありませんでした。

eGFR(CKD-EPI)では、本剤投与開始前のeGFRの中央値(Q1、Q3)は、87.48mL/min/1.73m²(72.07mL/min/1.73m²、98.01mL/min/1.73m²:2116例)であり、観察期間終了時では90.29mL/min/1.73m²(77.11mL/min/1.73m²、101.35mL/min/1.73m²:348例)でした。投与開始前及び観察期間終了時の値が得られた346例において、投与開始前と観察期間終了時との差は3.91mL/min/1.73m²(-2.17mL/min/1.73m²、13.04mL/min/1.73m²)であり、変化量はeGFR(日本腎臓学会)と同程度でした。

図6 eGFRの要約統計量(中央値)



プロトロンビン時間及びprothrombin time-international normalized ratio

安全性解析対象症例について、プロトロンビン時間(PT)及びprothrombin time-international normalized ratio (PT-INR)で、本剤投与開始前から観察期間終了時まで大きな変化はありませんでした。

血液学的検査

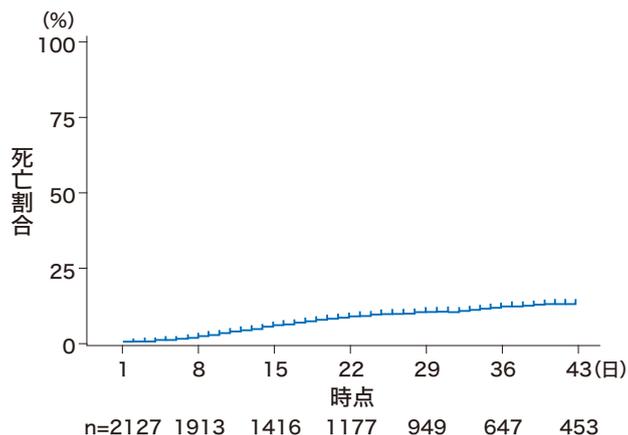
安全性解析対象症例について、白血球(WBC)、好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、血小板、ヘモグロビン、及びヘマトクリットについて血液学的検査を行ったところ、いずれの検査項目でも、本剤投与開始前から観察期間終了時まで大きな変化はありませんでした。

■ 有効性に関する概要

● 死亡率

死亡転帰に関する情報が入手された2127例について、図7に Kaplan-Meierプロットにて死亡率を示します。15日目までに死亡した患者は112例であり、死亡割合は6.17% (95% CI: 5.15-7.39%) でした。29日目までに死亡した患者は169例であり、死亡割合は10.52% (95% CI: 9.09-12.17%) でした。43日目までに死亡した患者は191例であり、死亡割合は13.44% (95% CI: 11.64-15.50%) でした。死亡した患者 (観察期間外を含む) は合計200例であり、死亡率は11.10/100人月 (95% CI: 9.66-12.75/100人月) でした。

図7 死亡率



| 時点 | 死亡例数 | 死亡割合 | 95%信頼区間 |
|--------------------------|------|-------|-------------|
| 1日目 | 3 | 0.14 | 0.05-0.44 |
| 8日目 | 48 | 2.37 | 1.79-3.13 |
| 15日目 | 112 | 6.17 | 5.15-7.39 |
| 22日目 | 153 | 9.19 | 7.87-10.71 |
| 29日目 | 169 | 10.52 | 9.09-12.17 |
| 36日目 | 185 | 12.43 | 10.77-14.32 |
| 43日目 | 191 | 13.44 | 11.64-15.50 |
| 死亡率(100人月) ¹⁾ | | 11.10 | 9.66-12.75 |

本剤投与開始日を1日目とする。

Kaplan-Meierプロットは、調査票の「死亡状況」の死亡日に基づき作成した。

1) 死亡率は、43日目以降も含め報告された全ての死亡例に基づき算出した。

● 治療転帰

有効性解析対象症例2127例について、本剤投与開始後の各時点での治療転帰を図8に示します。本剤投与開始時から14日目、28日目及び最終観察時点で評価しました。

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1440例と最も多く、次いでECMO又はIMV下での入院(2点)324例、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)257例、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)101例でした。

本剤投与開始から14日目の評価

本剤投与開始から14日目では、退院(7点)が745例と最も多く、次いで低流量酸素補充療法下での入院(4点)594例、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)339例、ECMO又はIMV下での入院(2点)261例でした。

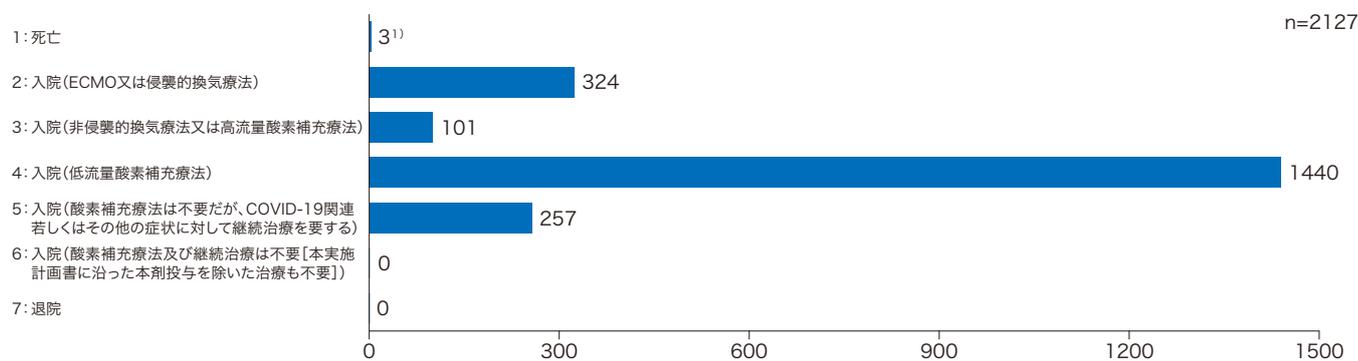
本剤投与開始から28日目の評価

本剤投与開始から28日目では、退院(7点)が1285例と最も多く、次いで低流量酸素補充療法下での入院(4点)280例、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)238例でした。

最終観察時点での評価

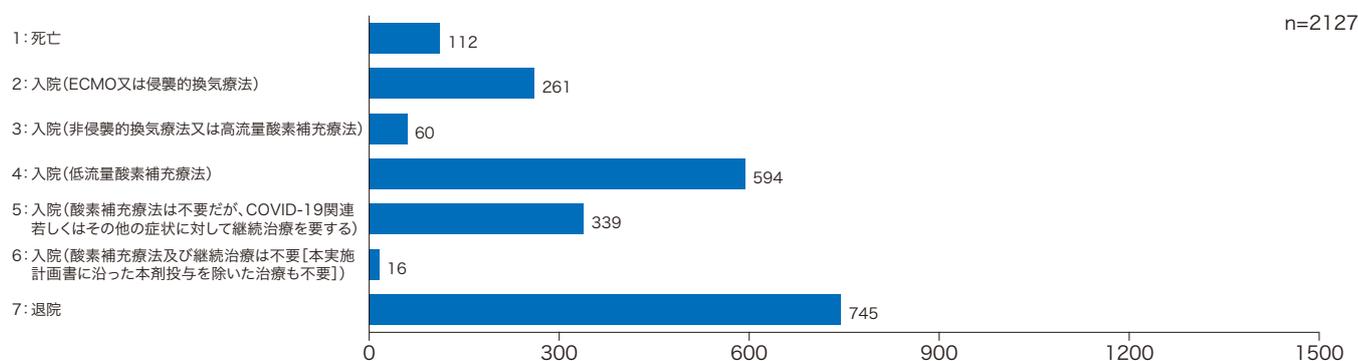
最終観察時点では、退院(7点)が1367例、次いで低流量酸素補充療法下での入院(4点)251例、酸素補充療法は不要だが、COVID-19関連若しくはその他の症状に対して継続治療を要する入院(5点)189例でした。

図8 治療転帰
本剤投与開始前

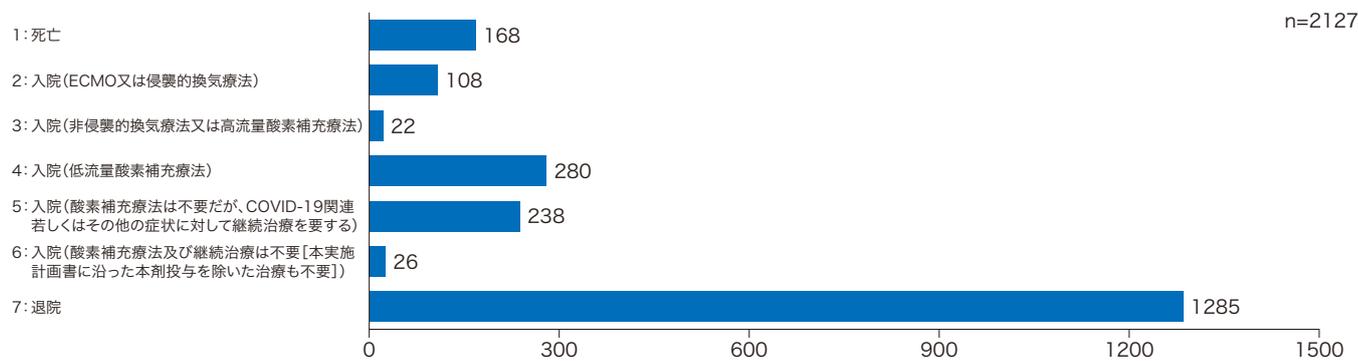


1)本剤投与開始日+1を1日目とした。3例は投与開始日に死亡した。

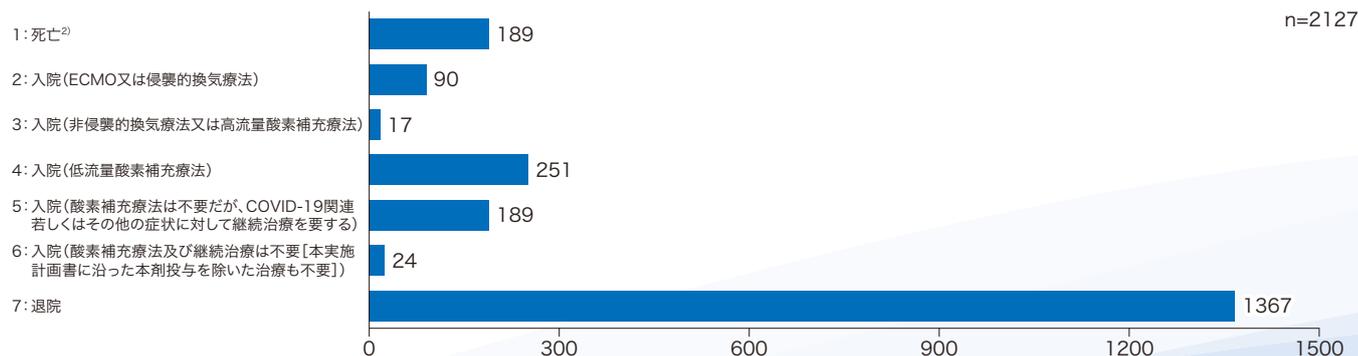
14日目



28日目



最終



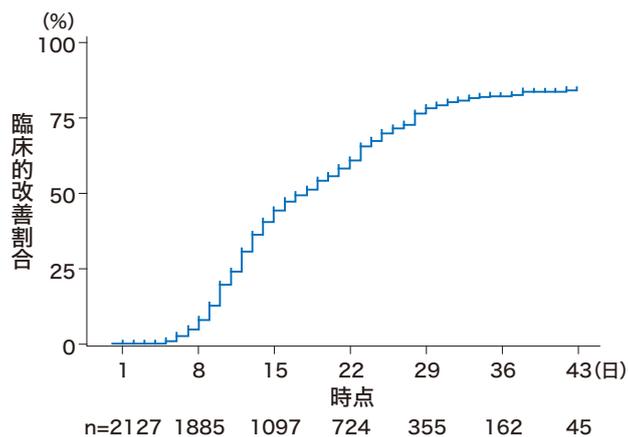
2)観察期間終了時点までに報告された死亡症例数。

臨床的改善率(ベースラインから少なくとも2段階以上改善)

臨床転帰に関する情報が入手された2127例について、図9に Kaplan-Meierプロットにて臨床的改善率を示します。臨床的改善の有効性評価の定義は、7点順序尺度でベースラインから2点以上改善した場合としました。

15日目までに臨床的改善が認められた患者は855例であり、臨床的改善割合は44.29%(95% CI:42.10-46.55%)でした。29日目までに臨床的改善が認められた患者は1443例であり、臨床的改善割合は78.40%(95% CI:76.43-80.31%)でした。43日目までに臨床的改善が認められた患者は1511例であり、臨床的改善割合は84.33%(95% CI:82.33-86.21%)でした。全体では、臨床的改善が認められた患者は1511例であり、臨床的改善率は117.83/100人月(95% CI:112.03-123.92/100人月)でした。

図9 臨床的改善率



| 時点 | 臨床的改善患者数 | 臨床的改善割合 | 95%信頼区間 |
|---------------|----------|---------|---------------|
| 1日目 | 0 | 0 | 0.00-0.00 |
| 8日目 | 160 | 8.02 | 6.91-9.30 |
| 15日目 | 855 | 44.29 | 42.10-46.55 |
| 22日目 | 1152 | 60.95 | 58.73-63.18 |
| 29日目 | 1443 | 78.40 | 76.43-80.31 |
| 36日目 | 1497 | 82.34 | 80.45-84.16 |
| 43日目 | 1511 | 84.33 | 82.33-86.21 |
| 臨床的改善率(100人月) | | 117.83 | 112.03-123.92 |

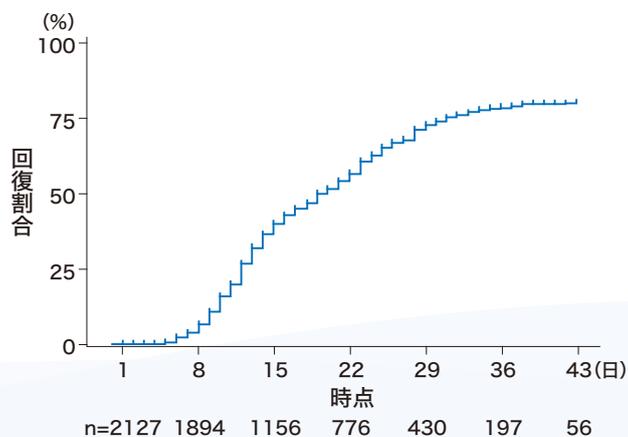
本剤投与開始日を1日目とする。

回復率(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)

臨床転帰に関する情報が入手された2127例について、図10に Kaplan-Meierプロットにて回復率を示します。回復の定義は、7点順序尺度で、本剤投与開始時点の点数2点~5点から6点~7点に改善、又は6点から7点に改善した場合としました。

15日目までに回復した患者は759例であり、回復割合は39.86%(95% CI:37.69-42.10%)でした。29日目までに回復した患者は1310例であり、回復割合は72.69%(95% CI:70.55-74.79%)でした。43日目までに回復した患者は1392例であり、回復割合は79.85%(95% CI:77.66-81.95%)でした。全体では、回復が認められた患者は1392例であり、回復率は103.94/100人月(95% CI:98.62-109.55/100人月)でした。

図10 回復率



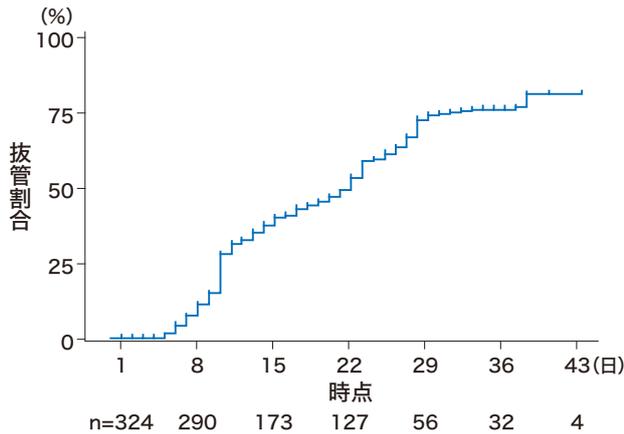
| 時点 | 回復患者数 | 回復割合 | 95%信頼区間 |
|------------|-------|--------|--------------|
| 1日目 | 0 | 0 | 0.00-0.00 |
| 8日目 | 132 | 6.64 | 5.63-7.82 |
| 15日目 | 759 | 39.86 | 37.69-42.10 |
| 22日目 | 1048 | 56.46 | 54.19-58.76 |
| 29日目 | 1310 | 72.69 | 70.55-74.79 |
| 36日目 | 1381 | 78.20 | 76.11-80.22 |
| 43日目 | 1392 | 79.85 | 77.66-81.95 |
| 回復率(100人月) | | 103.94 | 98.62-109.55 |

本剤投与開始日を1日目とする。

抜管率

本剤投与開始時にECMO又はIMV下の患者324例について、図11に Kaplan-Meierプロットにて抜管率を示します。抜管の定義は、7点順序尺度で、本剤投与開始時点の点数2点から3～7点へ改善した場合としました。15日目までに抜管した患者は123例であり、抜管割合は40.45% (95% CI: 35.15-46.22%) でした。29日目までに抜管した患者は206例であり、抜管割合は74.61% (95% CI: 69.05-79.85%) でした。43日目までに抜管した患者は216例であり、抜管割合は81.85% (95% CI: 76.00-87.00%) でした。全体では、抜管した患者は216例であり、抜管率は107.00/100人月 (95% CI: 93.64-122.27/100人月) でした。

図11 抜管率



| 時点 | 抜管患者数 | 抜管割合 | 95%信頼区間 |
|------------|-------|--------|--------------|
| 1日目 | 0 | 0 | 0.00-0.00 |
| 8日目 | 36 | 11.41 | 8.36-15.46 |
| 15日目 | 123 | 40.45 | 35.15-46.22 |
| 22日目 | 157 | 53.57 | 47.87-59.49 |
| 29日目 | 206 | 74.61 | 69.05-79.85 |
| 36日目 | 210 | 76.72 | 71.20-81.86 |
| 43日目 | 216 | 81.85 | 76.00-87.00 |
| 抜管率(100人月) | | 107.00 | 93.64-122.27 |

本剤投与開始日を1日目とする。

ベースライン及び本剤投与開始後の治療転帰

有効性解析対象症例について、ベースライン及び本剤投与開始後の治療転帰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17に示します。

ベースライン及び本剤投与開始後の治療転帰が得られた患者は2125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1440例と最も多く、このうち1038例(72.08%)が最終観察時点で退院しました。また、ベースラインの臨床状況がECMO又はIMV下での入院(2点)の患者324例では、92例(28.40%)が最終観察時点で退院しました。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257例では、206例(80.16%)が最終観察時点で退院しました。全体では、最終観察時点において70.78% (1504/2125例)で臨床的改善が認められました。また、回復した患者は65.46% (1391/2125例) でした。ベースラインの臨床状況がECMO又はIMV下での入院であった324例のうち、抜管した患者は64.81% (210/324例) でした。

表17 本剤投与開始前の臨床状況別の治療転帰

| 時期 | 治療 転帰 | 有効性解析対象症例 | | | | | |
|------|----------|--------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | | 本剤投与開始前の臨床状況 | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 対象症例 | — | 2125 | 3 | 324 | 101 | 1440 | 257 |
| | | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) |
| 14日目 | 1 | 110 (5.18) | 3 (100.00) | 29 (8.95) | 27 (26.73) | 49 (3.40) | 2 (0.78) |
| | 2 | 261 (12.28) | — | 170 (52.47) | 20 (19.80) | 68 (4.72) | 3 (1.17) |
| | 3 | 60 (2.82) | — | 10 (3.09) | 19 (18.81) | 30 (2.08) | 1 (0.39) |
| | 4 | 594 (27.95) | — | 74 (22.84) | 18 (17.82) | 478 (33.19) | 24 (9.34) |
| | 5 | 339 (15.95) | — | 20 (6.17) | 5 (4.95) | 216 (15.00) | 98 (38.13) |
| | 6 | 16 (0.75) | — | — | 1 (0.99) | 12 (0.83) | 3 (1.17) |
| | 7 | 745 (35.06) | — | 21 (6.48) | 11 (10.89) | 587 (40.76) | 126 (49.03) |
| 28日目 | 1 | 166 (7.81) | 3 (100.00) | 52 (16.05) | 32 (31.68) | 76 (5.28) | 3 (1.17) |
| | 2 | 108 (5.08) | — | 67 (20.68) | 9 (8.91) | 30 (2.08) | 2 (0.78) |
| | 3 | 22 (1.04) | — | 8 (2.47) | 5 (4.95) | 9 (0.63) | — |
| | 4 | 280 (13.18) | — | 76 (23.46) | 14 (13.86) | 180 (12.50) | 10 (3.89) |
| | 5 | 238 (11.20) | — | 44 (13.58) | 12 (11.88) | 142 (9.86) | 40 (15.56) |
| | 6 | 26 (1.22) | — | 5 (1.54) | 2 (1.98) | 17 (1.18) | 2 (0.78) |
| | 7 | 1285 (60.47) | — | 72 (22.22) | 27 (26.73) | 986 (68.47) | 200 (77.82) |

| 時期 | 治療 転帰 | 有効性解析対象症例 | | | | | |
|------|----------|--------------|------------|------------|------------|--------------|-------------|
| | | 本剤投与開始前の臨床状況 | | | | | |
| 対象症例 | — | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| | 2125 | 3 | 324 | 101 | 1440 | 257 | |
| | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | |
| 最終 | 1 | 187 (8.80) | 3 (100.00) | 61 (18.83) | 33 (32.67) | 85 (5.90) | 5 (1.95) |
| | 2 | 90 (4.24) | — | 53 (16.36) | 10 (9.90) | 25 (1.74) | 2 (0.78) |
| | 3 | 17 (0.80) | — | 7 (2.16) | 3 (2.97) | 7 (0.49) | — |
| | 4 | 251 (11.81) | — | 71 (21.91) | 13 (12.87) | 157 (10.90) | 10 (3.89) |
| | 5 | 189 (8.89) | — | 36 (11.11) | 9 (8.91) | 113 (7.85) | 31 (12.06) |
| | 6 | 24 (1.13) | — | 4 (1.23) | 2 (1.98) | 15 (1.04) | 3 (1.17) |
| | 7 | 1367 (64.33) | — | 92 (28.40) | 31 (30.69) | 1038 (72.08) | 206 (80.16) |

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

本剤投与開始日+1を1日目とする。

ベースラインが6又は7の患者はいませんでした。

ベースラインの酸素療法の実施状況別の治療転帰

ベースラインの酸素療法の実施状況及び本剤投与開始後の治療転帰が得られた患者について、ベースラインの酸素療法の実施状況別の治療転帰を表18に示します。

ベースラインの酸素療法の実施状況及び本剤投与開始後の治療転帰が得られた患者は2122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1440例と多く、最終観察時点で1038例(72.08%)が退院しました。また、ベースラインの酸素療法がIMVであった296例のうち88例(29.73%)、ベースラインが室内気であった患者253例のうち202例(79.84%)が退院しました。ECMO使用患者28例では、退院した患者は4例(14.29%)でした。

表18 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 | 有効性解析対象症例 | | | | | | |
|------|----------|--------------|-------------|--------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| | | 本剤投与開始前の臨床状況 | | | | | | |
| 対象症例 | — | 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 | |
| | 2122 | 28 | 296 | 14 | 91 | 1440 | 253 | |
| | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | |
| 14日目 | 1 | 110 (5.18) | 1 (3.57) | 28 (9.46) | 2 (14.29) | 28 (30.77) | 49 (3.40) | 2 (0.79) |
| | 2 | 261 (12.30) | 22 (78.57) | 148 (50.00) | 4 (28.57) | 16 (17.58) | 68 (4.72) | 3 (1.19) |
| | 3 | 60 (2.83) | 1 (3.57) | 9 (3.04) | 1 (7.14) | 18 (19.78) | 30 (2.08) | 1 (0.40) |
| | 4 | 594 (27.99) | 4 (14.29) | 70 (23.65) | 1 (7.14) | 17 (18.68) | 478 (33.19) | 24 (9.49) |
| | 5 | 338 (15.93) | — | 20 (6.76) | 3 (21.43) | 2 (2.20) | 216 (15.00) | 97 (38.34) |
| | 6 | 16 (0.75) | — | — | — | 1 (1.10) | 12 (0.83) | 3 (1.19) |
| | 7 | 743 (35.01) | — | 21 (7.09) | 3 (21.43) | 9 (9.89) | 587 (40.76) | 123 (48.62) |
| 28日目 | 1 | 166 (7.82) | 1 (3.57) | 51 (17.23) | 2 (14.29) | 33 (36.26) | 76 (5.28) | 3 (1.19) |
| | 2 | 108 (5.09) | 17 (60.71) | 50 (16.89) | 3 (21.43) | 6 (6.59) | 30 (2.08) | 2 (0.79) |
| | 3 | 22 (1.04) | 2 (7.14) | 6 (2.03) | 1 (7.14) | 4 (4.40) | 9 (0.63) | — |
| | 4 | 280 (13.20) | 2 (7.14) | 74 (25.00) | — | 14 (15.38) | 180 (12.50) | 10 (3.95) |
| | 5 | 238 (11.22) | 4 (14.29) | 40 (13.51) | — | 12 (13.19) | 142 (9.86) | 40 (15.81) |
| | 6 | 26 (1.23) | — | 5 (1.69) | 1 (7.14) | 1 (1.10) | 17 (1.18) | 2 (0.79) |
| | 7 | 1282 (60.41) | 2 (7.14) | 70 (23.65) | 7 (50.00) | 21 (23.08) | 986 (68.47) | 196 (77.47) |
| 最終 | 1 | 187 (8.81) | 2 (7.14) | 59 (19.93) | 3 (21.43) | 33 (36.26) | 85 (5.90) | 5 (1.98) |
| | 2 | 90 (4.24) | 14 (50.00) | 39 (13.18) | 3 (21.43) | 7 (7.69) | 25 (1.74) | 2 (0.79) |
| | 3 | 17 (0.80) | 1 (3.57) | 6 (2.03) | — | 3 (3.30) | 7 (0.49) | — |
| | 4 | 251 (11.83) | 4 (14.29) | 67 (22.64) | — | 13 (14.29) | 157 (10.90) | 10 (3.95) |
| | 5 | 189 (8.91) | 3 (10.71) | 33 (11.15) | — | 9 (9.89) | 113 (7.85) | 31 (12.25) |
| | 6 | 24 (1.13) | — | 4 (1.35) | 1 (7.14) | 1 (1.10) | 15 (1.04) | 3 (1.19) |
| | 7 | 1364 (64.28) | 4 (14.29) | 88 (29.73) | 7 (50.00) | 25 (27.47) | 1038 (72.08) | 202 (79.84) |

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

本剤投与開始日+1を1日目とする。

●患者背景別の治療転帰

有効性解析対象症例について、患者背景別の臨床的改善を表19に、回復を表20に、抜管を表21に示します。

以下の患者背景について、サブグループ間の臨床的改善及び回復割合を比較しました：年齢、性別、妊娠、SARS-CoV-2 PCR検査あるいは抗原検査結果、入院・外来状況、腎機能障害、肝機能障害、ALT、BMI、胸部画像検査、既往歴、合併症、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬及び併用薬、酸素療法の実施状況、及び酸素飽和度検査。

サブグループ間で臨床的改善割合に統計学的有意差が認められた患者背景は、年齢 (p<0.0001)、腎機能障害 (p<0.0001)、BMI (p<0.0001)、肺浸潤 (p=0.0042)、既往歴 (p=0.0001)、合併症 (p<0.0001)、SARS-CoV-2 感染症に対する前治療薬 (p<0.0001)、侵襲的酸素療法 (p=0.0005)、酸素療法の種類 (p<0.0001) 及び酸素飽和度 (p<0.0001) でした。サブグループ間で回復割合に統計学的有意差が認められた患者背景は、年齢 (p<0.0001)、腎機能障害 (p<0.0001)、BMI (p<0.0001)、肺浸潤 (p<0.0001)、既往歴 (p<0.0001)、合併症 (p<0.0001)、SARS-CoV-2 感染症に対する前治療薬 (p<0.0001)、侵襲的酸素療法 (p<0.0001)、酸素療法の種類 (p<0.0001) 及び酸素飽和度 (p<0.0001) でした。

サブグループ間で抜管割合に統計学的有意差が認められた患者背景は、年齢 (p<0.0001) 及び酸素療法の種類 (p=0.0109) でした。

表19 患者背景別の臨床的改善

| 背景因子 | 区分 | 例数 | 有効性解析対象症例 | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|--------------|--------------|------------------------|----------|
| | | | 観察期間終了時(最終) | | p値 | |
| | | | 臨床的改善 (%) | 95%信頼区間 | | |
| 対象例数 | — | 2127 | 1504 (70.71) | 68.72-72.64 | — | |
| 年齢(歳) | 分類1 | 65歳未満 | 882 | 741 (84.01) | 81.43-86.37 | p<0.0001 |
| | | 65歳以上 | 1245 | 763 (61.29) | 58.52-64.00 | |
| | 分類2 | 15歳未満 | 0 | — | — | |
| | | 15歳以上65歳未満 | 882 | 741 (84.01) | 81.43-86.37 | |
| | | 65歳以上 | 1245 | 763 (61.29) | 58.52-64.00 | |
| | 分類3 | 18歳未満 | 0 | — | — | |
| 18歳以上65歳未満 | | 882 | 741 (84.01) | 81.43-86.37 | | |
| 65歳以上 | | 1245 | 763 (61.29) | 58.52-64.00 | | |
| 性別 | 男性 | 1520 | 1087 (71.51) | 69.17-73.77 | p=0.1977 | |
| | 女性 | 607 | 417 (68.70) | 64.84-72.37 | | |
| 妊娠情報(本剤投与開始前) 女性のみ | はい | 1 | 1 (100.00) | 2.50-100.00 | p=1.0000 ^{a)} | |
| | いいえ | 603 | 413 (68.49) | 64.62-72.18 | | |
| | 不明・未記載等 | 3 | 3 (100.00) | 29.24-100.00 | | |
| SARS-CoV-2 PCR検査 あるいは抗原検査結果 | 陽性 | 2120 | 1498 (70.66) | 68.67-72.59 | p=1.0000 ^{a)} | |
| | 陰性 | 1 | 1 (100.00) | 2.50-100.00 | | |
| | 未実施 | 0 | — | — | | |
| | 不明・未記載等 | 6 | 5 (83.33) | 35.88-99.58 | | |
| ベクルリー投与開始時の入院・ 外来状況 | 入院 | 2127 | 1504 (70.71) | 68.72-72.64 | — | |
| | 外来 | 0 | — | — | | |
| 腎機能障害の 有無 | あり | 337 | 191 (56.68) | 51.20-62.04 | p<0.0001 | |
| | なし | 1785 | 1308 (73.28) | 71.16-75.32 | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | 5 (100.00) | 47.82-100.00 | | |
| 腎機能障害の 内訳 | 重度の腎機能障害 | 48 | 26 (54.17) | 39.17-68.63 | p=0.7047 | |
| | 上記以外の腎機能障害 | 289 | 165 (57.09) | 51.17-62.87 | | |
| 肝機能障害の有無 | あり | 222 | 166 (74.77) | 68.53-80.35 | p=0.1597 | |
| | なし | 1905 | 1338 (70.24) | 68.13-72.28 | | |
| ALT | ALTが基準値上限の5倍未満 | 2013 | 1415 (70.29) | 68.24-72.28 | p=0.7579 ^{a)} | |
| | ALTが基準値上限の5倍以上 | 12 | 8 (66.67) | 34.89-90.08 | | |
| | 未実施 | 102 | 81 (79.41) | 70.27-86.78 | | |
| BMI(kg/m ²) | 18.5未満 | 89 | 47 (52.81) | 41.94-63.49 | p<0.0001 | |
| | 18.5以上25.0未満 | 864 | 603 (69.79) | 66.61-72.84 | | |
| | 25.0以上 | 966 | 737 (76.29) | 73.48-78.94 | | |
| | 不明・未記載等 | 208 | 117 (56.25) | 49.22-63.10 | | |

| 背景因子 | 区分 | 有効性解析対象症例 | | | | |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------|--------------|------------------------|-------------|
| | | 例数 | 観察期間終了時(最終) | | p値 | |
| | | | 臨床的改善(%) | 95%信頼区間 | | |
| 胸部画像検査 | はい | 2109 | 1491 (70.70) | 68.70-72.63 | p=1.0000 ^{a)} | |
| | | いいえ | 17 | 12 (70.59) | | 44.04-89.69 |
| | | 不明・未記載等 | 1 | 1 (100.00) | | 2.50-100.00 |
| | 検査結果 | 異常なし | 89 | 67 (75.28) | 65.00-83.81 | p=0.3425 |
| | | 異常あり | 2014 | 1422 (70.61) | 68.56-72.59 | |
| | | 不明 | 7 | 3 (42.86) | 9.90-81.59 | |
| | | 未記載 | 17 | 12 (70.59) | 44.04-89.69 | |
| | 肺浸潤の有無 | あり | 1702 | 1188 (69.80) | 67.56-71.98 | p=0.0042 |
| | | なし | 307 | 239 (77.85) | 72.78-82.37 | |
| | | 不明 | 101 | 65 (64.36) | 54.21-73.64 | |
| | | 未記載 | 17 | 12 (70.59) | 44.04-89.69 | |
| | 既往歴 | あり | 1914 | 1329 (69.44) | 67.32-71.49 | p=0.0001 |
| なし | | 213 | 175 (82.16) | 76.35-87.05 | | |
| 合併症 | あり | 1789 | 1223 (68.36) | 66.15-70.51 | p<0.0001 | |
| | なし | 338 | 281 (83.14) | 78.71-86.97 | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する 前治療薬 | あり | 1027 | 682 (66.41) | 63.43-69.29 | p<0.0001 | |
| | なし | 1095 | 818 (74.70) | 72.02-77.25 | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | 4 (80.00) | 28.36-99.49 | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する 併用薬 | あり | 1586 | 1132 (71.37) | 69.08-73.59 | p=0.2419 | |
| | なし | 537 | 369 (68.72) | 64.61-72.62 | | |
| | 不明・未記載等 | 4 | 3 (75.00) | 19.41-99.37 | | |
| 酸素療法の 実施状況 | 侵襲的 (ECMO/IMV) vs 非侵襲的酸 素療法 | 侵襲的酸素療法 (ECMO/IMV) | 324 | 203 (62.65) | 57.14-67.94 | p=0.0005 |
| | | 非侵襲的酸素療法 | 1798 | 1298 (72.19) | 70.06-74.25 | |
| | | 不明・未記載等 | 5 | 3 (60.00) | 14.66-94.73 | |
| | ECMO | ECMO | 28 | 11 (39.29) | 21.50-59.42 | p<0.0001 |
| | | 侵襲的換気療法 | 296 | 192 (64.86) | 59.13-70.30 | |
| | | 非侵襲的換気療法 | 14 | 8 (57.14) | 28.86-82.34 | |
| | | 高流量酸素補充療法 | 91 | 35 (38.46) | 28.45-49.25 | |
| | | 低流量酸素補充療法 | 1440 | 1053 (73.13) | 70.75-75.40 | |
| | | 室内気 | 253 | 202 (79.84) | 74.36-84.61 | |
| | | 不明・未記載等 | 5 | 3 (60.00) | 14.66-94.73 | |
| 酸素飽和度検査(%) | 94%以下 | 1280 | 836 (65.31) | 62.63-67.92 | p<0.0001 | |
| | 94%超 | 837 | 661 (78.97) | 76.05-81.69 | | |
| | 不明・未記載等 | 10 | 7 (70.00) | 34.75-93.33 | | |

注：p値は χ^2 検定の結果。ただし、期待度数が5未満だった場合、a)を表示し、Fisher直接確率法での結果を表示した。

緒言

調査方法

調査結果

SARS-CoV-2感染症
に対する併用薬

本剤投与状況及び
データ収集の状況

安全性に関する概要

有効性に関する概要

特定の背景を
有する患者

まとめ

表20 患者背景別の回復

| 背景因子 | 区分 | 例数 | 有効性解析対象症例 | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|-------------|--------------|------------------------|----------|
| | | | 観察期間終了時(最終) | | | |
| | | | 回復(%) | 95%信頼区間 | p値 | |
| 対象例数 | — | 2127 | 1391(65.40) | 63.33-67.42 | — | |
| 年齢(歳) | 分類1 | 65歳未満 | 882 | 697(79.02) | 76.19-81.67 | p<0.0001 |
| | | 65歳以上 | 1245 | 694(55.74) | 52.93-58.53 | |
| | 分類2 | 15歳未満 | 0 | — | — | p<0.0001 |
| | | 15歳以上65歳未満 | 882 | 697(79.02) | 76.19-81.67 | |
| | | 65歳以上 | 1245 | 694(55.74) | 52.93-58.53 | |
| | 分類3 | 18歳未満 | — | — | — | p<0.0001 |
| | | 18歳以上65歳未満 | 882 | 697(79.02) | 76.19-81.67 | |
| | | 65歳以上 | 1245 | 694(55.74) | 52.93-58.53 | |
| | 性別 | 男性 | 1520 | 992(65.26) | 62.81-67.66 | p=0.8370 |
| 女性 | | 607 | 399(65.73) | 61.81-69.51 | | |
| 妊娠情報(本剤投与開始前) 女性のみ | はい | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | p=1.0000 ^{a)} | |
| | いいえ | 603 | 395(65.51) | 61.56-69.30 | | |
| | 不明・未記載等 | 3 | 3(100.00) | 29.24-100.00 | | |
| SARS-CoV-2 PCR検査 あるいは抗原検査結果 | 陽性 | 2120 | 1385(65.33) | 63.26-67.36 | p=1.0000 ^{a)} | |
| | 陰性 | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | | |
| | 未実施 | — | — | — | | |
| | 不明・未記載等 | 6 | 5(83.33) | 35.88-99.58 | | |
| ベクトリー投与開始時の入院・ 外来状況 | 入院 | 2127 | 1391(65.40) | 63.33-67.42 | — | |
| | 外来 | — | — | — | | |
| 腎機能障害の有無 | あり | 337 | 161(47.77) | 42.33-53.26 | p<0.0001 | |
| | なし | 1785 | 1225(68.63) | 66.42-70.78 | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | 5(100.00) | 47.82-100.00 | | |
| | 腎機能障害の 内訳 | 重度の腎機能障害 | 48 | 21(43.75) | 29.48-58.82 | p=0.5467 |
| | | 上記以外の腎機能障害 | 289 | 140(48.44) | 42.55-54.37 | |
| 肝機能障害の有無 | あり | 222 | 157(70.72) | 64.26-76.62 | p=0.0781 | |
| | なし | 1905 | 1234(64.78) | 62.58-66.92 | | |
| ALT | ALTが基準値上限の5倍未満 | 2013 | 1311(65.13) | 63.00-67.21 | p=0.7625 ^{a)} | |
| | ALTが基準値上限の5倍以上 | 12 | 7(58.33) | 27.67-84.83 | | |
| | 未実施 | 102 | 73(71.57) | 61.78-80.06 | | |
| BMI(kg/m ²) | 18.5未満 | 89 | 46(51.69) | 40.84-62.41 | p<0.0001 | |
| | 18.5以上25.0未満 | 864 | 552(63.89) | 60.59-67.10 | | |
| | 25.0以上 | 966 | 687(71.12) | 68.15-73.96 | | |
| | 不明・未記載等 | 208 | 106(50.96) | 43.96-57.94 | | |
| 胸部画像検査 | はい | はい | 2109 | 1378(65.34) | 63.26-67.37 | p=0.6505 |
| | | いいえ | 17 | 12(70.59) | 44.04-89.69 | |
| | | 不明・未記載等 | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | |
| | 検査結果 | 異常なし | 89 | 66(74.16) | 63.79-82.86 | p=0.0769 |
| | | 異常あり | 2014 | 1310(65.04) | 62.92-67.13 | |
| | | 不明 | 7 | 3(42.86) | 9.90-81.59 | |
| | | 未記載 | 17 | 12(70.59) | 44.04-89.69 | |
| | 肺浸潤の有無 | あり | 1702 | 1083(63.63) | 61.29-65.92 | p<0.0001 |
| | | なし | 307 | 232(75.57) | 70.37-80.27 | |
| 不明 | | 101 | 64(63.37) | 53.19-72.73 | | |
| 未記載 | | 17 | 12(70.59) | 44.04-89.69 | | |
| 既往歴 | あり | 1914 | 1225(64.00) | 61.81-66.16 | p<0.0001 | |
| | なし | 213 | 166(77.93) | 71.76-83.31 | | |
| 合併症 | あり | 1789 | 1127(63.00) | 60.71-65.24 | p<0.0001 | |
| | なし | 338 | 264(78.11) | 73.31-82.40 | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する 前治療薬 | あり | 1027 | 611(59.49) | 56.42-62.51 | p<0.0001 | |
| | なし | 1095 | 776(70.87) | 68.08-73.55 | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | 4(80.00) | 28.36-99.49 | | |

| 背景因子 | 区分 | 例数 | 有効性解析対象症例 | | | |
|-----------------------|---------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| | | | 観察期間終了時(最終) | | | |
| | | | 回復(%) | 95%信頼区間 | p値 | |
| SARS-CoV-2感染症に対する併用薬 | あり | 1586 | 1053(66.39) | 64.01-68.72 | p=0.1073 | |
| | なし | 537 | 336(62.57) | 58.32-66.68 | | |
| | 不明・未記載等 | 4 | 2(50.00) | 6.76-93.24 | | |
| 酸素療法の実施状況 vs 非侵襲的酸素療法 | 侵襲的(ECMO/IMV) | 侵襲的酸素療法(ECMO/IMV) | 324 | 96(29.63) | 24.71-34.93 | p<0.0001 |
| | | 非侵襲的酸素療法 | 1798 | 1292(71.86) | 69.72-73.93 | |
| | vs 非侵襲的酸素療法 | 不明・未記載等 | 5 | 3(60.00) | 14.66-94.73 | p<0.0001 |
| | | ECMO | 28 | 4(14.29) | 4.03-32.67 | |
| | | 侵襲的換気療法 | 296 | 92(31.08) | 25.85-36.69 | |
| | | 非侵襲的換気療法 | 14 | 8(57.14) | 28.86-82.34 | |
| | | 高流量酸素補充療法 | 91 | 26(28.57) | 19.59-39.00 | |
| | | 低流量酸素補充療法 | 1440 | 1053(73.13) | 70.75-75.40 | |
| | | 室内気 | 253 | 205(81.03) | 75.64-85.67 | |
| | | 不明・未記載等 | 5 | 3(60.00) | 14.66-94.73 | |
| 酸素飽和度検査(%) | 94%以下 | 1280 | 773(60.39) | 57.65-63.08 | p<0.0001 | |
| | 94%超 | 837 | 611(73.00) | 69.85-75.98 | | |
| | 不明・未記載等 | 10 | 7(70.00) | 34.75-93.33 | | |

注:p値は χ^2 検定の結果。ただし、期待度数が5未満だった場合、a)を表示し、Fisher直接確率法での結果を表示した。

表21 患者背景別の抜管

| 背景因子 | 区分 | 例数 | 有効性解析対象症例 | | | |
|----------------------------|----------------|------------|-------------|--------------|------------------------|----------|
| | | | 観察期間終了時(最終) | | | |
| | | | 抜管(%) | 95%信頼区間 | p値 | |
| 対象例数 | — | 324 | 210(64.81) | 59.34-70.01 | — | |
| 年齢(歳) | 分類1 | 65歳未満 | 111 | 91(81.98) | 73.55-88.63 | p<0.0001 |
| | | 65歳以上 | 213 | 119(55.87) | 48.92-62.65 | |
| | 分類2 | 15歳未満 | 0 | — | — | p<0.0001 |
| | | 15歳以上65歳未満 | 111 | 91(81.98) | 73.55-88.63 | |
| | | 65歳以上 | 213 | 119(55.87) | 48.92-62.65 | |
| | 分類3 | 18歳未満 | 0 | — | — | p<0.0001 |
| 18歳以上65歳未満 | | 111 | 91(81.98) | 73.55-88.63 | | |
| 65歳以上 | | 213 | 119(55.87) | 48.92-62.65 | | |
| 性別 | 男性 | 258 | 171(66.28) | 60.15-72.02 | p=0.2752 | |
| | 女性 | 66 | 39(59.09) | 46.29-71.05 | | |
| 妊娠情報(本剤投与開始前)女性のみ | はい | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | p=1.0000 ^{a)} | |
| いいえ | 65 | 38(58.46) | 45.56-70.56 | | | |
| SARS-CoV-2 PCR検査あるいは抗原検査結果 | 陽性 | 323 | 209(64.71) | 59.22-69.92 | — | |
| | 陰性 | 0 | — | — | | |
| | 未実施 | 0 | — | — | | |
| | 不明・未記載等 | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | | |
| ベクルリー投与開始時の入院・外来状況 | 入院 | 324 | 210(64.81) | 59.34-70.01 | — | |
| | 外来 | 0 | 0(-) | — | | |
| 腎機能障害の有無 | あり | 74 | 41(55.41) | 43.39-66.98 | p=0.0537 | |
| | なし | 250 | 169(67.60) | 61.42-73.36 | | |
| | 腎機能障害の内訳 | 重度の腎機能障害 | 12 | 6(50.00) | 21.09-78.91 | p=0.6807 |
| | 上記以外の腎機能障害 | 62 | 35(56.45) | 43.26-69.01 | | |
| 肝機能障害の有無 | あり | 32 | 20(62.50) | 43.69-78.90 | p=0.7727 | |
| | なし | 292 | 190(65.07) | 59.30-70.53 | | |
| ALT | ALTが基準値上限の5倍未満 | 301 | 191(63.46) | 57.74-68.91 | p=0.3006 ^{a)} | |
| | ALTが基準値上限の5倍以上 | 4 | 4(100.00) | 39.76-100.00 | | |
| | 未実施 | 19 | 15(78.95) | 54.43-93.95 | | |

| 背景因子 | 区分 | 例数 | 有効性解析対象症例 | | | |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------|-------------|------------------------|----------|
| | | | 観察期間終了時(最終) | | p値 | |
| | | | 抜管(%) | 95%信頼区間 | | |
| BMI (kg/m ²) | 18.5未満 | 8 | 5(62.50) | 24.49-91.48 | p=0.9775 | |
| | 18.5以上25.0未満 | 136 | 90(66.18) | 57.57-74.06 | | |
| | 25.0以上 | 150 | 99(66.00) | 57.83-73.53 | | |
| | 不明・未記載等 | 30 | 16(53.33) | 34.33-71.66 | | |
| 胸部画像検査 | はい | 323 | 209(64.71) | 59.22-69.92 | p=1.0000 ^{a)} | |
| | いいえ | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | | |
| 検査結果 | 異常なし | 3 | 2(66.67) | 9.43-99.16 | p=1.0000 ^{a)} | |
| | 異常あり | 320 | 207(64.69) | 59.18-69.92 | | |
| 不明 | 不明 | 0 | — | — | p=0.2616 | |
| | 未記載 | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | | |
| 肺浸潤の有無 | あり | 300 | 196(65.33) | 59.65-70.71 | p=0.2616 | |
| | なし | 19 | 10(52.63) | 28.86-75.55 | | |
| | 不明 | 4 | 3(75.00) | 19.41-99.37 | | |
| | 未記載 | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | | |
| 既往歴 | あり | 303 | 193(63.70) | 58.00-69.12 | p=0.1093 | |
| | なし | 21 | 17(80.95) | 58.09-94.55 | | |
| 合併症 | あり | 286 | 180(62.94) | 57.05-68.55 | p=0.0522 | |
| | なし | 38 | 30(78.95) | 62.68-90.45 | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する 前治療薬 | あり | 209 | 133(63.64) | 56.72-70.16 | p=0.4816 | |
| | なし | 114 | 77(67.54) | 58.14-76.01 | | |
| | 不明・未記載等 | 1 | — | 0.00-97.50 | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する 併用薬 | あり | 214 | 141(65.89) | 59.12-72.21 | p=0.5334 | |
| | なし | 109 | 68(62.39) | 52.60-71.48 | | |
| | 不明・未記載等 | 1 | 1(100.00) | 2.50-100.00 | | |
| 酸素療法の実施 状況 | 侵襲的 (ECMO/IMV) vs 非侵襲的酸 素療法 | 侵襲的酸素療法 (ECMO/IMV) | 324 | 210(64.81) | 59.34-70.01 | p=0.0109 |
| | | 非侵襲的酸素療法 | 0 | — | — | |
| | ECMO | 28 | 12(42.86) | 24.46-62.82 | | |
| | 侵襲的換気療法 | 296 | 198(66.89) | 61.21-72.23 | | |
| | 非侵襲的換気療法 | 0 | — | — | | |
| | 高流量酸素補充療法 | 0 | — | — | | |
| | 低流量酸素補充療法 | 0 | — | — | | |
| | 室内気 | 0 | — | — | | |
| 酸素飽和度検査 (%) | 94%以下 | 189 | 116(61.38) | 54.04-68.35 | p=0.1245 | |
| | 94%超 | 132 | 92(69.70) | 61.10-77.39 | | |
| | 不明・未記載等 | 3 | 2(66.67) | 9.43-99.16 | | |

注:p値は χ^2 検定の結果。ただし、期待度数が5未満だった場合、a)を表示し、Fisher直接確率法での結果を表示した。

年齢に関連する臨床的改善状況

観察期間終了時に臨床的改善が認められた患者の割合は、高齢者が61.29%(763/1245例)、非高齢者が84.01%(741/882例)であり、高齢者で低くなりました(p<0.0001)。同様に、観察期間終了時に回復が認められた患者の割合は、高齢者(55.74%、694/1245例)で非高齢者(79.02%、697/882例)よりも低くなりました(p<0.0001)。年齢はCOVID-19の転帰に対する最も重要なリスク因子であることが知られています^{参考3)}。本調査の結果はこれまでの知見と一致するものでした。また、抜管した患者の割合についても、高齢者(55.87%、119/213例)で非高齢者(81.98%、91/111例)よりも低くなりました(p<0.0001)。

腎機能障害に関連する臨床的改善状況

観察期間終了時に臨床的改善が認められた患者の割合は、腎機能障害有の患者が56.68% (191/337例)、腎機能障害無の患者が73.28% (1308/1785例)であり、腎機能障害有の患者で低くなりました ($p < 0.0001$)。同様に、観察期間終了時に回復が認められた患者の割合は、腎機能障害有の患者 (47.77%、161/337例)で腎機能障害無の患者 (68.63%、1225/1785例)よりも低くなりました ($p < 0.0001$)。腎機能障害有の患者において、高齢者の占める割合は74.78% (252/337例)であり、腎機能障害無の患者で高齢者の占める割合 (55.46%、990/1785例)よりも多くなりました。こうした投与開始前のグループ間の患者背景の違いが臨床的改善/回復割合の差の原因である可能性が考えられました。また、慢性腎障害がCOVID-19の転帰に影響するとの報告もあることから^{参考4,5,6)}、腎機能障害が臨床的改善/回復割合に影響した可能性も考えられました。

BMIに関連する臨床的改善状況

観察期間終了時に臨床的改善が認められた患者の割合は、BMIが25kg/m²以上の患者が76.29% (737/966例)、BMIが18.5kg/m²以上25kg/m²未満の患者が69.79% (603/864例)、BMIが18.5kg/m²未満の患者が52.81% (47/89例)であり、BMIが18.5kg/m²未満の患者で低くなりました ($p < 0.0001$)。同様に、観察期間終了時に回復が認められた患者の割合は、BMIが18.5kg/m²未満の患者 (51.69%、46/89例)でBMIが25kg/m²以上の患者 (71.12%、687/966例)及びBMIが18.5kg/m²以上25kg/m²未満の患者 (63.89%、552/864例)よりも低くなりました ($p < 0.0001$)。各グループにおいて高齢者の占める割合は、BMIが25kg/m²以上の患者で39.75% (384/966例)、BMIが18.5kg/m²以上25kg/m²未満の患者で72.69% (628/864例)、BMIが18.5kg/m²未満の患者で86.52% (77/89例)でした。こうした投与開始前のグループ間の患者背景の違いが臨床的改善/回復割合の差の原因である可能性が考えられました。

肺浸潤に関連する臨床的改善状況

観察期間終了時に臨床的改善が認められた患者の割合は、肺浸潤有の患者が69.80% (1188/1702例)、肺浸潤無の患者が77.85% (239/307例)であり、肺浸潤有の患者で低くなりました ($p = 0.0042$)。同様に、観察期間終了時に回復が認められた患者の割合は、肺浸潤有の患者 (63.63%、1083/1702例)で肺浸潤無の患者 (75.57%、232/307例)よりも低くなりました ($p < 0.0001$)。肺浸潤有の患者は肺浸潤無の患者よりも本剤投与開始前の健康状態が悪いと考えられ (肺浸潤有の患者では10.22%が室内気、肺浸潤無の患者では20.20%が室内気)、こうした投与開始前のグループ間の患者背景の違いが臨床的改善/回復割合の差の原因である可能性が考えられました。

合併症及び既往歴に関連する臨床的改善状況

観察期間終了時に臨床的改善が認められた患者の割合は、合併症有の患者が68.36% (1223/1789例)、合併症無の患者が83.14% (281/338例)であり、合併症有の患者で低くなりました ($p < 0.0001$)。同様に、観察期間終了時に回復が認められた患者の割合は、合併症有の患者 (63.00%、1127/1789例)で合併症無の患者 (78.11%、264/338例)よりも低くなりました ($p < 0.0001$)。各グループにおいて高齢者の占める割合は、合併症有の患者で61.82% (1106/1789例)、合併症無の患者で41.12% (139/338例)でした。こうした投与開始前のグループ間の患者背景の違いが臨床的改善/回復割合の差の原因である可能性が考えられました。

既往歴を有する患者についても同様の理由が考えられましたが、既往歴無の患者数は少なくなりました。高齢者の占める割合は、既往歴有の患者で60.61% (1160/1914例)、既往歴無の患者で39.91% (85/213例)でした。

SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬

観察期間終了時に臨床的改善が認められた患者の割合は、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬の使用有の患者が66.41% (682/1027例)、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬の使用無の患者が74.70% (818/1095例)であり、使用有の患者で低くなりました ($p < 0.0001$)。同様に、観察期間終了時に回復が認められた患者の割合は、前治療薬の使用有の患者 (59.49%、611/1027例)で前治療薬の使用無の患者 (70.87%、776/1095例)よりも低くなりました ($p < 0.0001$)。臨床的改善/回復割合の差の原因について特定はされていませんが、各グループでのベースラインの酸素療法の実施状況の違いなどが影響した可能性が考えられました。

侵襲的酸素療法、酸素療法の種類及び酸素飽和度に関連する臨床的改善状況

観察期間終了時に臨床的改善が認められた患者の割合は、侵襲的酸素療法下の患者で62.65% (203/324例)、非侵襲的酸素療法下の患者で72.19% (1298/1798例)であり、侵襲的酸素療法下の患者で低くなりました (p=0.0005)。同様に、観察期間終了時に回復が認められた患者の割合は、侵襲的酸素療法下の患者 (29.63%、96/324例) で非侵襲的酸素療法下の患者 (71.86%、1292/1798例) よりも低くなりました (p<0.0001)。これらの結果から、本剤投与開始前の酸素療法の状況は、臨床転帰に影響すると考えられました。本剤投与開始前に重症であるECMOの患者では、臨床転帰は悪くなりました (臨床的改善39.29%、回復14.29%)。ECMOの患者では、抜管した患者の割合 (42.86%、12/28例) もIMVの患者よりも低くなりました (66.89%、198/296例)。また、本剤投与開始前の酸素飽和度94%以下も、臨床転帰のリスク因子と考えられました。

●酸素療法の実施状況

有効性解析対象症例について、酸素療法の実施状況のシフトテーブルを表22に示します。

ベースライン及び本剤投与開始後の酸素療法の実施状況が得られた患者は1900例でした。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1253例と最も多くなりました。ベースラインで室内気の患者は231例でした。本剤投与開始から14日目に室内気の患者は計854例、本剤投与開始から28日目に室内気の患者は計1093例に増加しました。最終観察時点に室内気の患者は1096例でした。

表22 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 | 有効性解析対象症例 | | | | | 室内気 |
|-----------------------|-----------|------------------|-------------|-----------|------------|-------------|-------------|
| | | 本剤投与開始前の酸素療法実施状況 | | | | | |
| | | 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 | |
| 対象症例 | | 28 | 286 | 14 | 88 | 1253 | 231 |
| | | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) | 例数 (%) |
| 14日目 | ECMO | 13 (46.43) | 13 (4.55) | 1 (7.14) | 2 (2.27) | 2 (0.16) | — |
| | 侵襲的換気療法 | 9 (32.14) | 154 (53.85) | 2 (14.29) | 14 (15.91) | 70 (5.59) | 2 (0.87) |
| | 非侵襲的換気療法 | 1 (3.57) | 5 (1.75) | 2 (14.29) | 2 (2.27) | 7 (0.56) | — |
| | 高流量酸素補充療法 | — | 5 (1.75) | — | 41 (46.59) | 37 (2.95) | 1 (0.43) |
| | 低流量酸素補充療法 | 4 (14.29) | 75 (26.22) | 2 (14.29) | 17 (19.32) | 519 (41.42) | 24 (10.39) |
| | 室内気 | — | 30 (10.49) | 6 (42.86) | 10 (11.36) | 607 (48.44) | 201 (87.01) |
| 28日目 | ECMO | 7 (25.00) | 12 (4.20) | 1 (7.14) | 1 (1.14) | 2 (0.16) | — |
| | 侵襲的換気療法 | 11 (39.29) | 82 (28.67) | 2 (14.29) | 7 (7.95) | 42 (3.35) | 3 (1.30) |
| | 非侵襲的換気療法 | 2 (7.14) | 1 (0.35) | 2 (14.29) | 3 (3.41) | 4 (0.32) | — |
| | 高流量酸素補充療法 | — | 8 (2.80) | — | 29 (32.95) | 25 (2.00) | — |
| | 低流量酸素補充療法 | 2 (7.14) | 82 (28.67) | 1 (7.14) | 16 (18.18) | 262 (20.91) | 12 (5.19) |
| | 室内気 | 6 (21.43) | 87 (30.42) | 4 (28.57) | 26 (29.55) | 782 (62.41) | 188 (81.39) |
| 最終 | ECMO | 6 (21.43) | 11 (3.85) | 1 (7.14) | 1 (1.14) | 2 (0.16) | — |
| | 侵襲的換気療法 | 11 (39.29) | 78 (27.27) | 2 (14.29) | 8 (9.09) | 40 (3.19) | 3 (1.30) |
| | 非侵襲的換気療法 | 1 (3.57) | 2 (0.70) | 2 (14.29) | 3 (3.41) | 4 (0.32) | — |
| | 高流量酸素補充療法 | — | 8 (2.80) | — | 28 (31.82) | 22 (1.76) | 1 (0.43) |
| | 低流量酸素補充療法 | 4 (14.29) | 77 (26.92) | 1 (7.14) | 15 (17.05) | 243 (19.39) | 12 (5.19) |
| | 室内気 | 6 (21.43) | 93 (32.52) | 4 (28.57) | 26 (29.55) | 787 (62.81) | 180 (77.92) |
| 死亡した症例数 ¹⁾ | | 2 (7.41) | 58 (20.28) | 3 (21.43) | 31 (35.23) | 82 (6.54) | 3 (1.30) |

1) 調査票に死亡日が入力され、観察期間中の死亡であった症例
本剤投与開始日+1を1日目とする。

●退院までの期間

有効性解析対象症例について、退院までの期間を表23に、ICUからの退室までの期間を表24に示します。
有効性解析対象症例の入院患者2127例のうち、死亡例を除く退院患者は1836例(86.32%、転院症例[例数不明]を含む)でした。

死亡例を除く退院した患者1836例において、退院までの期間の中央値は、15日(Q1:11日、Q3:21日)でした。また、侵襲的酸素療法 (ECMO/IMV) を使用した患者233例では、退院までの期間の中央値は22日(Q1:14日、Q3:36日)、非侵襲的酸素療法を使用した患者1600例では、退院までの期間の中央値は14日(Q1:11日、Q3:20日)でした。
ICUで治療を受けた患者530例(24.92%)のうち、521例(98.30%)がICUから退室しました。ICU退室までの期間の中央値は11日(Q1:6日、Q3:19日、520例)でした。

表23 退院までの期間

| 項目 | 区分 | 有効性解析対象症例 例数(%) / 要約統計量 |
|--|-----------------|----------------------------|
| 対象例数 | | 2127 |
| 入院 | 退院 | 2034 (95.63) |
| | 死亡 | 198 (9.31) |
| | 死亡以外 (転院を含む) | 1836 (86.32) |
| | 入院継続 | 93 (4.37) |
| 退院するまでの期間 (死亡症例を除く) (n=1836) | 平均(標準偏差) | 22(154) |
| | 中央値(四分位点) | 15(11, 21) |
| | 範囲 | 1-6587 |
| 退院するまでの期間 侵襲的酸素療法 (ECMO/IMV) (死亡症例を除く)(n=233) | 平均(標準偏差) | 27(18) |
| | 中央値(四分位点) | 22(14, 36) |
| | 範囲 | 1-104 |
| 退院するまでの期間 非侵襲的酸素療法 (死亡症例を除く) (n=1600) | 平均(標準偏差) | 21(165) |
| | 中央値(四分位点) | 14(11, 20) |
| | 範囲 | 1-6587 |

表24 ICUからの退室までの期間

| 項目 | 区分 | 有効性解析対象症例 例数(%) / 要約統計量 |
|-------------------------|-----------|----------------------------|
| 対象例数 | | 2127 |
| ICU入室 | いいえ | 1597 (75.08) |
| | はい | 530 (24.92) |
| | 退室 | 521 (98.30) |
| | 入室継続 | 9 (1.70) |
| ICU退室するまでの期間 (n=520) | 平均(標準偏差) | 15(15) |
| | 中央値(四分位点) | 11(6, 19) |
| | 範囲 | 1-130 |

■特定の背景を有する患者

安全性解析対象症例において、小児(15歳未満)の患者はいませんでした。高齢者(65歳以上)は1246例でした。腎機能障害を有する患者は337例、肝機能障害を有する患者は222例でした。妊産婦の報告は1例でした。それぞれの集団について安全性及び有効性の要約を以下に記載します。

●小児

安全性解析対象症例に小児患者はいませんでした。

●高齢者

高齢者／非高齢者の副作用発現状況をP20「患者背景別の副作用及び重篤な副作用の発現状況」に、高齢者／非高齢者の臨床的改善及び回復をP32「患者背景別の治療転帰」に記載しました。

●妊婦

安全性解析対象症例の妊婦は1例でしたが、本剤投与開始前に帝王切開が実施されました。そのため、本剤投与開始時点では当該患者は妊婦ではありませんでした。

●腎機能障害患者

腎機能障害有無別の副作用発現状況をP20「患者背景別の副作用及び重篤な副作用の発現状況」に、腎機能障害有無別の臨床的改善及び回復をP32「患者背景別の治療転帰」に記載しました。

●肝機能障害患者

肝機能障害有無別の副作用発現状況をP20「患者背景別の副作用及び重篤な副作用の発現状況」に記載しました。有効性解析対象症例において、観察期間終了時に臨床的改善が認められた患者の割合は、肝機能障害有の患者が74.77%(166/222例)、肝機能障害無の患者が70.24%(1338/1905例)であり、臨床的改善の割合に統計学的有意差はありませんでした($p=0.1597$)。

まとめ

■安全性のまとめ

1. 副作用

安全性解析対象症例2128例のうち、221例(10.39%)に副作用が報告されました。MedDRA PT別で報告された副作用は、肝機能異常59例(2.77%)、肝障害29例(1.36%)、腎機能障害19例(0.89%)、肝酵素上昇17例(0.80%)等でした(表7参照)。本剤5日間又は10日間投与にて海外で実施された第3相試験において、重症のSARS-CoV-2患者を対象とした試験(試験ID:GS-US-540-5773)

では、副作用の発現割合は本剤5日間投与群で17%(33/200例)、本剤10日間投与群で20%(40/197例)であり、中等症のSARS-CoV-2患者を対象とした試験(試験ID:GS-US-540-5774)では、副作用の発現割合は本剤5日間投与群で19%(36/191例)、本剤10日間投与群で13%(25/193例)でした。本調査での副作用発現割合は、これらの第3相試験と同程度又は低くなりました。

表7 転帰別の副作用発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 | | | | |
|------------------------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|------------------|
| | 回復 例数(%) | 軽快 例数(%) | 未回復 例数(%) | 死亡 例数(%) | 不明・未記載等 例数(%) |
| 合計 ¹⁾ | 151 (7.10) | 28 (1.32) | 37 (1.74) | 5 (0.23) | 15 (0.70) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (0.14) | — | — | 3 (0.14) | 1 (0.05) |
| COVID-19 ²⁾ | 1 (0.05) | — | — | 2 (0.09) | — |
| COVID-19肺炎 | — | — | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| B型肝炎 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 肺炎 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 急性骨髄性白血病 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (0.14) | — | — | — | 1 (0.05) |
| 貧血 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 凝固亢進 | 1 (0.05) | — | — | — | 1 (0.05) |
| 代謝および栄養障害 | 5 (0.23) | 2 (0.09) | 2 (0.09) | — | 2 (0.09) |
| 高カルシウム血症 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 高カリウム血症 | 4 (0.19) | — | 1 (0.05) | — | 1 (0.05) |
| 高尿酸血症 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 低カリウム血症 | 1 (0.05) | — | — | — | 1 (0.05) |
| 代謝性アシドーシス | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 神経系障害 | 4 (0.19) | — | — | — | — |
| 頭痛 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 悪性症候群 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 痙攣発作 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 心臓障害 | 9 (0.42) | 2 (0.09) | — | — | — |
| 心房細動 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 第二度房室ブロック | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 徐脈 | 6 (0.28) | 1 (0.05) | — | — | — |
| 心不全 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 洞性徐脈 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血管障害 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 循環虚脱 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 高血圧 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 静脈炎 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — | — |
| しゃっくり | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 器質性肺炎 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 気縦隔症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |

緒言

調査方法

調査結果

SARS-CoV-2感染症
に対する併用薬

本剤投与状況及び
データ収集の状況

安全性に関する概要

有効性に関する概要

特定の背景を
有する患者

まとめ

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 | | | | |
|-----------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|------------------|
| | 回復 例数(%) | 軽快 例数(%) | 未回復 例数(%) | 死亡 例数(%) | 不明・未記載等 例数(%) |
| 胃腸障害 | 11 (0.52) | — | 1 (0.05) | — | 1 (0.05) |
| 便秘 | 4 (0.19) | — | — | — | — |
| 下痢 | 1 (0.05) | — | — | — | 1 (0.05) |
| 悪心 | 3 (0.14) | — | 1 (0.05) | — | — |
| 嘔吐 | 4 (0.19) | — | — | — | — |
| 肝胆道系障害 | 59 (2.77) | 12 (0.56) | 16 (0.75) | — | 6 (0.28) |
| 薬物性肝障害 | 3 (0.14) | — | — | — | — |
| 肝機能異常 | 39 (1.83) | 7 (0.33) | 8 (0.38) | — | 5 (0.23) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 肝障害 | 16 (0.75) | 5 (0.23) | 7 (0.33) | — | 1 (0.05) |
| 門脈血栓症 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (0.38) | — | — | — | — |
| 薬疹 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 多汗症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 発疹 | 6 (0.28) | — | — | — | — |
| 筋骨格系および結合組織障害 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 横紋筋融解症 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 腎および尿路障害 | 13 (0.61) | 4 (0.19) | 14 (0.66) | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 急性腎障害 | 3 (0.14) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 腎障害 | 3 (0.14) | — | 2 (0.09) | — | — |
| 腎不全 | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 腎機能障害 | 7 (0.33) | 2 (0.09) | 10 (0.47) | — | — |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | — | — | — | 1 (0.05) | — |
| 多臓器機能不全症候群 | — | — | — | 1 (0.05) | — |
| 臨床検査 | 44 (2.07) | 6 (0.28) | 6 (0.28) | — | 3 (0.14) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.05) | — | — | — | 1 (0.05) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (0.28) | 2 (0.09) | 2 (0.09) | — | — |
| アミラーゼ増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (0.33) | — | — | — | — |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血圧上昇 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 血中尿素増加 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| フィブリンDダイマー増加 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — | — |
| 肝酵素上昇 | 12 (0.56) | 2 (0.09) | 2 (0.09) | — | 1 (0.05) |
| 国際標準比増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 肝機能検査値上昇 | 7 (0.33) | — | — | — | — |
| 好中球数減少 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血小板数減少 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 尿蛋白 | — | — | — | — | 1 (0.05) |
| プロトロンビン時間延長 | 3 (0.14) | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | 1 (0.05) |
| 白血球数減少 | 1 (0.05) | — | — | — | — |

注：同一症例で同一PTが複数回発現した場合は、最後に発現したPTの転帰で集計した。

MedDRA/J version (24.1)

注：転帰が回復したが後遺症ありの副作用はなかった。

1) 同一症例で異なるPTが発現し異なる転帰であった場合は、当該症例は複数の列でカウントした(例：回復及び未回復の列)。

2) 当該3例は、本剤投与開始時にSARS-CoV-2検査結果が陽性であり、COVID-19が悪化した。

2. 重篤な副作用

安全性解析対象症例のうち、26例(1.22%)に35件の重篤な副作用が報告されました。このうち死亡に至った重篤な副作用は5例に認められ、COVID-19が2例、COVID-19肺炎、腎不全及び多臓器機能不全症候群が各1例でした。5例中4例は高齢者(65歳以上)であり、冠動脈疾患、喘息、腎機能障害、高血圧、及び/又は肺塞栓症などの合併症を有していました。多

臓器機能不全症候群を発現した残り1例の非高齢者(58歳)は合併症に高コレステロール血症がありました。当該患者は本剤投与開始前にECMO下の状態でした。MedDRA PT別の主な重篤な副作用は肝機能異常9例(0.42%)、腎機能障害4例(0.19%)及び腎不全3例(0.14%)でした。重篤な副作用の転帰(死亡を除く)は、回復又は軽快が13例15件、未回復が11例13件、不明・未記載等が2例2件でした(表8参照)。

表8 転帰別の重篤な副作用発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 N=2128 | | | | |
|------------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|------------------|
| | 回復 例数(%) | 軽快 例数(%) | 未回復 例数(%) | 死亡 例数(%) | 不明・未記載等 例数(%) |
| 合計 ¹⁾ | 9 (0.42) | 5 (0.23) | 11 (0.52) | 5 (0.23) | 2 (0.09) |
| 感染症および寄生虫症 | — | — | — | 3 (0.14) | 1 (0.05) |
| COVID-19 ²⁾ | — | — | — | 2 (0.09) | — |
| COVID-19肺炎 | — | — | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 代謝および栄養障害 | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 高カルシウム血症 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 代謝性アシドーシス | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 神経系障害 | 2 (0.09) | — | — | — | — |
| 悪性症候群 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 痙攣発作 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血管障害 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 循環虚脱 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — | — |
| 器質化肺炎 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 気縦隔症 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 肝胆道系障害 | 5 (0.23) | 1 (0.05) | 5 (0.23) | — | — |
| 肝機能異常 | 5 (0.23) | 1 (0.05) | 3 (0.14) | — | — |
| 肝障害 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 門脈血栓症 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 筋骨格系および結合組織障害 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 横紋筋融解症 | — | 1 (0.05) | — | — | — |
| 腎および尿路障害 | — | 2 (0.09) | 6 (0.28) | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 急性腎障害 | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) | — | — |
| 腎障害 | — | — | 1 (0.05) | — | — |
| 腎不全 | — | 1 (0.05) | — | 1 (0.05) | 1 (0.05) |
| 腎機能障害 | — | — | 4 (0.19) | — | — |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | — | — | — | 1 (0.05) | — |
| 多臓器機能不全症候群 | — | — | — | 1 (0.05) | — |
| 臨床検査 | 1 (0.05) | — | — | — | — |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.05) | — | — | — | — |

注：同一症例で同一PTが複数回発現した場合は、最後に発現したPTの転帰で集計した。

注：転帰が回復したが後遺症ありの副作用はなかった。

1) 同一症例で異なるPTが発現し異なる転帰であった場合は、当該症例は複数の列でカウントした(例：回復及び未回復の列)。

2) 当該3例は、本剤投与開始時にSARS-CoV-2検査結果が陽性であり、COVID-19が悪化した。

MedDRA/J version (24.1)

3. 重要な特定されたリスク

本調査では、RMP第4版に基づき重要な特定されたリスクとして肝機能障害、及び過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)を設定しました。肝機能障害に関連する事象は137例(6.44%、95%CI:5.43-7.57%)142件報告され、肝機能異常59例(2.77%)、肝障害29例(1.36%)、肝酵素上昇17例(0.80%)等でした。このうち重篤な副作用は肝機能異常9例及び肝障害1例でした。肝機能障害に関連する副作用の転帰は回復又は軽快が114件、未回復が20件、不明・未記載等が8件でした。転帰死亡の副作用はありませんでした(表11参照)。なお、安全性解析対象症例のAST、ALT、ALP、及び総ビリルビ

表11 肝機能障害に関連する副作用の発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 | |
|-----------------------|-----------|--------|
| | N=2128 | 例数(%) |
| 合計 | 137 | (6.44) |
| 肝胆道系障害 | 92 | (4.32) |
| 薬物性肝障害 | 3 | (0.14) |
| 肝機能異常 | 59 | (2.77) |
| 高ビリルビン血症 | 1 | (0.05) |
| 肝障害 | 29 | (1.36) |
| 臨床検査 | 45 | (2.11) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | (0.47) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 7 | (0.33) |
| 肝酵素上昇 | 17 | (0.80) |
| 国際標準比増加 | 1 | (0.05) |
| 肝機能検査異常 | 2 | (0.09) |
| 肝機能検査値上昇 | 7 | (0.33) |
| プロトロンビン時間延長 | 6 | (0.28) |

MedDRA/J version (24.1)

4. 重要な潜在的リスク

本調査では、RMP第4版に基づき重要な潜在的リスクとして腎毒性を設定しました。腎毒性に関連する副作用は33例(1.55%、95%CI:1.07-2.17%)33件報告され、腎機能障害19例(0.89%)、急性腎障害5例(0.23%)、腎不全4例(0.19%)等でした。重篤な副作用は腎機能障害4例(0.19%)、腎不全3例(0.14%)、急性腎障害2例(0.09%)でした。このうち死亡に至った副作用は腎不全1例でした。その他の腎毒性に関連する副作用32件の転帰は回復又は軽快が18件、未回復が13件、不明・未記載等が1件でした(表13参照)。なお、安全性解析対象症例のeGFR及

ンの検査値について、特記すべき変化はありませんでした。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19例(0.89%、95%CI:0.54-1.39%)20件報告され、徐脈7例(0.33%)、発疹6例(0.28%)等でした。このうち重篤な副作用は循環虚脱1例であり、転帰は未回復でした。その他の過敏症(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19件の転帰は回復又は軽快でした。転帰死亡の副作用はありませんでした(表12参照)。肝機能障害及び過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)は本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に記載されており、十分な観察を行うように注意喚起しています。

表12 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

| SOC PT | 安全性解析対象症例 | |
|-------------|-----------|--------|
| | N=2128 | 例数(%) |
| 合計 | 19 | (0.89) |
| 心臓障害 | 8 | (0.38) |
| 徐脈 | 7 | (0.33) |
| 洞性徐脈 | 1 | (0.05) |
| 血管障害 | 2 | (0.09) |
| 循環虚脱 | 1 | (0.05) |
| 高血圧 | 1 | (0.05) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 | (0.38) |
| 薬疹 | 1 | (0.05) |
| 多汗症 | 1 | (0.05) |
| 発疹 | 6 | (0.28) |
| 臨床検査 | 2 | (0.09) |
| 血圧上昇 | 2 | (0.09) |

MedDRA/J version (24.1)

び血清クレアチニンの検査値について、特記すべき変化はありませんでした。

表13 腎毒性に関連する副作用の発現状況

| SOC PT | 安全性解析対象症例 | |
|------------|-----------|--------|
| | N=2128 | 例数(%) |
| 合計 | 33 | (1.55) |
| 腎および尿路障害 | 28 | (1.32) |
| 急性腎障害 | 5 | (0.23) |
| 腎不全 | 4 | (0.19) |
| 腎機能障害 | 19 | (0.89) |
| 臨床検査 | 5 | (0.23) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 | (0.14) |
| 血中尿素増加 | 2 | (0.09) |

MedDRA/J version (24.1)

5. 患者背景における副作用発現割合

サブグループ間で副作用発現割合に統計学的有意差が認められた患者背景は、年齢(p=0.0121)、性別(p=0.0387)、腎機能障害(p=0.0002)、腎機能障

害の内訳(p=0.0241)、肝機能障害(p=0.0012)、肺浸潤の有無(p=0.0373)、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬(p=0.0028)、酸素療法の種類(p=0.0367)でした(表14参照)。

表14 患者背景別の副作用発現状況(抜粋)

| 背景因子 | 区分 | 例数 | 安全性解析対象症例 副作用 例数(%) | p値 | |
|-----------------------|-----------|------------|------------------------|-------------|------------|
| 対象例数 | — | 2128 | 221 (10.39) | — | |
| 年齢(歳) | 分類1 | 65歳未満 | 882 | 109 (12.36) | p=0.0121 |
| | | 65歳以上 | 1246 | 112 (8.99) | |
| | 分類2 | 15歳未満 | 0 | — | p=0.0121 |
| | | 15歳以上65歳未満 | 882 | 109 (12.36) | |
| | | 65歳以上 | 1246 | 112 (8.99) | |
| | 分類3 | 18歳未満 | 0 | — | p=0.0121 |
| 18歳以上65歳未満 | | 882 | 109 (12.36) | | |
| 65歳以上 | | 1246 | 112 (8.99) | | |
| 性別 | 男性 | 1520 | 171 (11.25) | p=0.0387 | |
| | 女性 | 608 | 50 (8.22) | | |
| 腎機能障害の有無 | あり | 337 | 54 (16.02) | p=0.0002 | |
| | なし | 1786 | 167 (9.35) | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | — | | |
| | 腎機能障害の内訳 | 重度の腎機能障害 | 48 | | 13 (27.08) |
| 上記以外の腎機能障害 | 289 | 41 (14.19) | | | |
| 肝機能障害の有無 | あり | 222 | 37 (16.67) | p=0.0012 | |
| | なし | 1906 | 184 (9.65) | | |
| 肺浸潤の有無 | あり | 1703 | 166 (9.75) | p=0.0373 | |
| | なし | 307 | 42 (13.68) | | |
| | 不明 | 101 | 9 (8.91) | | |
| | 未記載 | 17 | 4 (23.53) | | |
| SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬 | あり | 1028 | 128 (12.45) | p=0.0028 | |
| | なし | 1095 | 93 (8.49) | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | — | | |
| 酸素療法の 実施状況 | ECMO | 28 | 5 (17.86) | p=0.0367 | |
| | 侵襲的換気療法 | 296 | 36 (12.16) | | |
| | 非侵襲的換気療法 | 14 | 1 (7.14) | | |
| | 高流量酸素補充療法 | 91 | 15 (16.48) | | |
| | 低流量酸素補充療法 | 1441 | 130 (9.02) | | |
| | 室内気 | 253 | 34 (13.44) | | |
| | 不明・未記載等 | 5 | — | | |

注:p値は χ^2 検定の結果。ただし、期待度数が5未満だった場合、a)を表示し、Fisher直接確率法での結果を表示した。

副作用発現割合は、腎機能障害有の患者で腎機能障害無の患者より、肝機能障害有の患者で肝機能障害無の患者よりそれぞれ高くなりました。しかし、報告された副作用の種類(PT別)は、サブグループ間で特記すべき違いはありませんでした。腎機能障害有及び肝機能障害有について、本剤の添付文書では、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項にて記載し注意喚起しています。非高齢者の副作用発現割合は高齢者の副作用発現割合より高くなりました。原因については特定されていませんが、報告された副作用の種類は、サブグループ間で特記すべき違いはありませんでした。また、重篤な副作用の発現割合については、非高齢者で高齢者よりも高い傾向は認められませんでした。本剤投与開始前の酸素療法の状況は、副作用発現割合に関連すると考えられました。本剤投与開始前に侵襲的酸素療法下にあった患者は非侵襲的酸素療法下の患者よりも健康状態が悪いと考えられ、ECMO又は侵襲的換気療法の患者で副作用発現割合が高くなったと考えられました。性別及びSARS-CoV-2感染症に対する前治療薬について、サブグルー

プ間で副作用発現割合に差が認められた原因について特定はされませんでした。報告された副作用の種類について、サブグループ間で特記すべき違いはありませんでした。肺浸潤については、肺浸潤無の患者で、肺浸潤有の患者よりも副作用発現割合が高く、医学的に特段の問題はないと考えられました。

安全性解析対象症例の肝機能検査、腎機能検査、血液学的検査、その他の検査(血清グルコース等)の臨床検査値において、本剤投与開始前から観察期間終了時まで特記すべき変化はありませんでした。

特定の患者背景を有する患者の検討において、小児(15歳以下)はなく、高齢者(65歳以上)は1246例でした。また、腎機能障害患者は337例、肝機能障害患者は222例でした。上記のとおり、副作用発現割合は腎機能障害患者及び肝機能障害患者で高く、重篤な副作用の発現割合は、高齢者で、非高齢者よりも高くなりました。

以上の結果より、本剤の安全性について新たに検出された問題は認められず、現時点で特段の対策を講じる必要はないと判断しました。

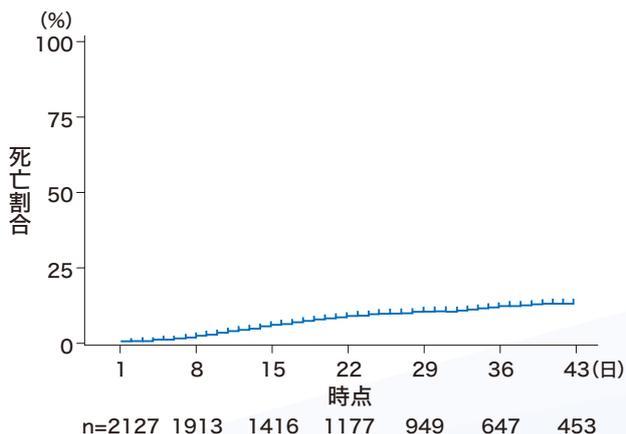
■有効性のまとめ

1. 死亡率

有効性解析対象症例について、死亡した患者数及び Kaplan-Meier 法による死亡の評価では、15日目までが112例で死亡割合は6.17%(95% CI:5.15-7.39%)、29日目までが169例で死亡割合は10.52%(95% CI:9.09-12.17%)、43日目までが191例で死亡割合は13.44%(95% CI:11.64-15.50%)でした。死亡した患者は合計200例(観察期間外を

含む)であり、死亡率は11.10/100人月(95% CI:9.66-12.75/100人月)でした(図7参照)。海外の COVID-19患者を対象とした RDV 静脈内投与のプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験(ACTT-1試験)の最終報告書^{参考7)}において、RDV投与患者の Kaplan-Meier 法による死亡率は、15日目までで6.7%、29日目までで11.4%であり、本調査の結果と同程度でした。

図7 死亡率



本剤投与開始日を1日目とする。

Kaplan-Meierプロットは、調査票の「死亡状況」の死亡日に基づき作成した。

1) 死亡率は、43日目以降も含め報告された全ての死亡例に基づき算出した。

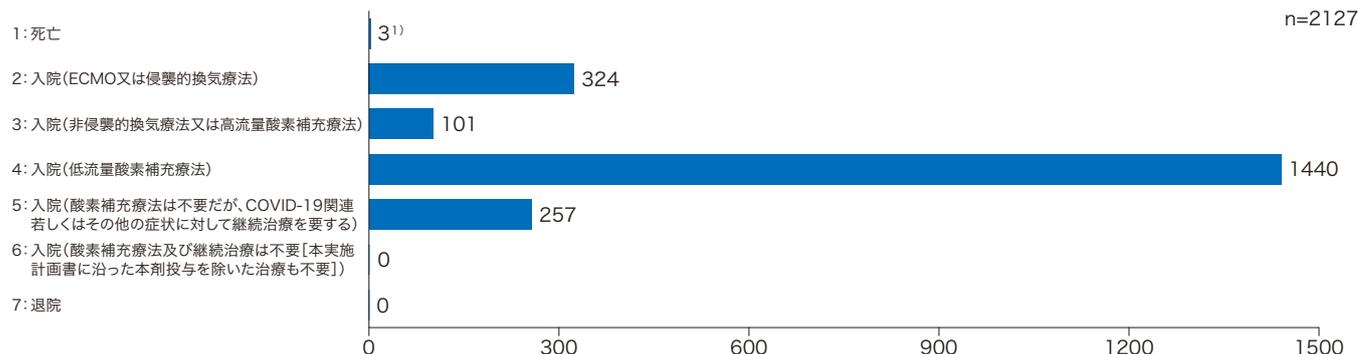
2. ベースラインの臨床状態

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1440例と最も多く、次いでECMO又はIMV下での入院(2点)324例、

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)257例、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)101例でした(図8参照)。

図8 治療転帰(抜粋)

本剤投与開始前



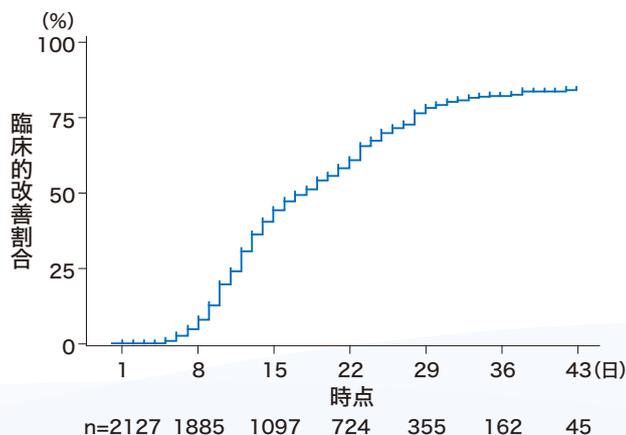
1)本剤投与開始日+1を1日目とした。3例は投与開始日に死亡した。

3. 臨床的改善率

臨床的改善が認められた患者数及び Kaplan-Meier 法による臨床的改善の評価では、15日目までが855例で臨床的改善割合は44.29% (95% CI: 42.10-46.55%)、29日目までが1443例で臨床的改善割合は78.40% (95% CI: 76.43-80.31%)、43日

目までが1511例で臨床的改善割合は84.33% (95% CI: 82.33-86.21%) でした。全体では、臨床的改善が認められた患者は1511例であり、臨床的改善率は117.83/100人月 (95% CI: 112.03-123.92/100人月) でした(図9参照)。

図9 臨床的改善率



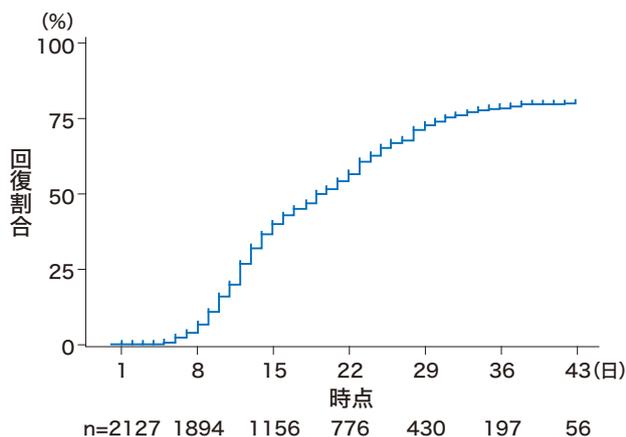
| 時点 | 臨床的改善患者数 | 臨床的改善割合 | 95%信頼区間 |
|---------------|----------|---------|---------------|
| 1日目 | 0 | 0 | 0.00-0.00 |
| 8日目 | 160 | 8.02 | 6.91-9.30 |
| 15日目 | 855 | 44.29 | 42.10-46.55 |
| 22日目 | 1152 | 60.95 | 58.73-63.18 |
| 29日目 | 1443 | 78.40 | 76.43-80.31 |
| 36日目 | 1497 | 82.34 | 80.45-84.16 |
| 43日目 | 1511 | 84.33 | 82.33-86.21 |
| 臨床的改善率(100人月) | | 117.83 | 112.03-123.92 |

本剤投与開始日を1日目とする。

回復した患者数及び Kaplan-Meier 法による回復の評価では、15日目までが759例で回復割合は39.86% (95% CI: 37.69-42.10%)、29日目までが1310例で回復割合は72.69% (95% CI: 70.55-74.79%)、

43日目までが1392例で回復割合は79.85% (95% CI: 77.66-81.95%) でした。全体では、回復した患者は1392例であり、回復率は103.94/100人月 (95% CI: 98.62-109.55/100人月) でした (図10参照)。

図10 回復率



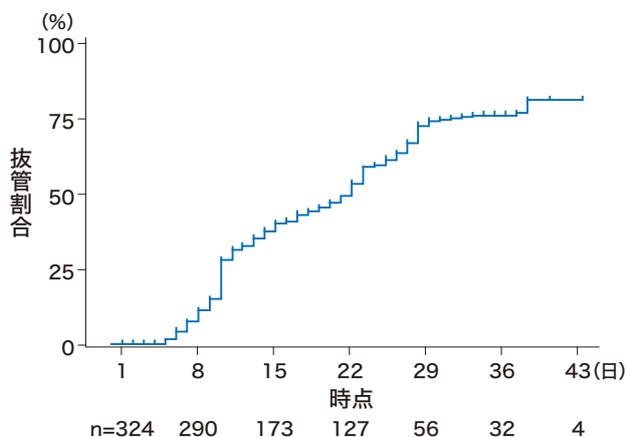
| 時点 | 回復患者数 | 回復割合 | 95%信頼区間 |
|------------|-------|--------|--------------|
| 1日目 | 0 | 0 | 0.00-0.00 |
| 8日目 | 132 | 6.64 | 5.63-7.82 |
| 15日目 | 759 | 39.86 | 37.69-42.10 |
| 22日目 | 1048 | 56.46 | 54.19-58.76 |
| 29日目 | 1310 | 72.69 | 70.55-74.79 |
| 36日目 | 1381 | 78.20 | 76.11-80.22 |
| 43日目 | 1392 | 79.85 | 77.66-81.95 |
| 回復率(100人月) | | 103.94 | 98.62-109.55 |

本剤投与開始日を1日目とする。

また、抜管した患者数及び Kaplan-Meier 法による抜管の評価では、15日目までが123例で抜管割合は40.45% (95% CI: 35.15-46.22%)、29日目までが206例で抜管割合は74.61% (95% CI: 69.05-79.85%)、43日目までが216例で抜管割合は81.85% (95% CI: 76.00-87.00%) でした。全体では、抜管した患者は216例であり、抜管率は107.00/100人月

(95% CI: 93.64-122.27/100人月) でした (図11参照)。海外のCOVID-19患者を対象としたRDV 静脈内投与のプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験 (ACTT-1試験) の最終報告書^{参考7)}において、Kaplan-Meier 法による回復割合は29日目で約75%とされており、本調査の結果と同様でした。

図11 抜管率



| 時点 | 抜管患者数 | 抜管割合 | 95%信頼区間 |
|------------|-------|--------|--------------|
| 1日目 | 0 | 0 | 0.00-0.00 |
| 8日目 | 36 | 11.41 | 8.36-15.46 |
| 15日目 | 123 | 40.45 | 35.15-46.22 |
| 22日目 | 157 | 53.57 | 47.87-59.49 |
| 29日目 | 206 | 74.61 | 69.05-79.85 |
| 36日目 | 210 | 76.72 | 71.20-81.86 |
| 43日目 | 216 | 81.85 | 76.00-87.00 |
| 抜管率(100人月) | | 107.00 | 93.64-122.27 |

本剤投与開始日を1日目とする。

4. 患者背景における臨床的改善

サブグループ間の臨床的改善割合の比較において、サブグループ間で臨床的改善割合に統計学的有意差が認められた患者背景は、年齢(p<0.0001)、腎機能障害(p<0.0001)、BMI(p<0.0001)、肺浸潤(p=0.0042)、既往歴(p=0.0001)、合併症(p<0.0001)、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬(p<0.0001)、侵襲的酸素療法(p=0.0005)、酸素療法の種類(p<0.0001)及び酸素飽和度(p<0.0001)でした(表19参照)。これらの背景因子のうち、年齢はCOVID-19の転帰に対する最も重要なリスク因子であることが知られています^{参考3)}。また、腎機能障害についても、COVID-19の転帰に影響する可能性が示唆されています^{参考4,5,6)}。さらに、侵襲的酸素療法、ECMOによる処置、酸素飽和度94%以下のベースラインでの臨床状況も、治療転帰不良のリスク因子と考えられました。BMI、肺浸潤、既往歴、合併症、SARS-CoV-2感染症に対する前治療薬について

は、サブグループ間での高齢者の占める割合や重症患者の占める割合の差が原因である可能性が考えられました。回復の割合についても、統計学的解析の結果は臨床的改善と同様でした(表20参照)。

有効性解析対象症例の入院患者2127例のうち、死亡例を除く退院患者は1836例(86.32%、転院症例[例数不明]を含む)でした。死亡例を除く退院した患者1836例において、退院までの期間の中央値は、15日(Q1:11日、Q3:21日)でした(表23参照)。また、侵襲的酸素療法(ECMO/IMV)を使用した患者233例では、退院までの期間の中央値は22日(Q1:14日、Q3:36日)、非侵襲的酸素療法を使用した患者1600例では、退院までの期間の中央値は14日(Q1:11日、Q3:20日)でした。ICUで治療を受けた患者530例(24.92%)のうち、521例(98.30%)がICUから退室しました。ICU退室までの期間の中央値は11日(Q1:6日、Q3:19日、520例)でした(表24参照)。

表23 退院までの期間

| 項目 | 区分 | 有効性解析対象症例 例数(%) / 要約統計量 |
|--|-----------------|----------------------------|
| 対象例数 | | 2127 |
| 入院 | 退院 | 2034 (95.63) |
| | 死亡 | 198 (9.31) |
| | 死亡以外 (転院を含む) | 1836 (86.32) |
| | 入院継続 | 93 (4.37) |
| 退院するまでの期間 (死亡症例を除く) (n=1836) | 平均(標準偏差) | 22(154) |
| | 中央値(四分位点) | 15(11, 21) |
| | 範囲 | 1-6587 |
| 退院するまでの期間 侵襲的酸素療法(ECMO/IMV) (死亡症例を除く)(n=233) | 平均(標準偏差) | 27(18) |
| | 中央値(四分位点) | 22(14, 36) |
| | 範囲 | 1-104 |
| 退院するまでの期間 非侵襲的酸素療法(死亡症例を除く) (n=1600) | 平均(標準偏差) | 21(165) |
| | 中央値(四分位点) | 14(11, 20) |
| | 範囲 | 1-6587 |

表24 ICUからの退室までの期間

| 項目 | 区分 | 有効性解析対象症例 例数(%) / 要約統計量 |
|-------------------------|-----------|----------------------------|
| 対象例数 | | 2127 |
| ICU入室 | いいえ | 1597 (75.08) |
| | はい | 530 (24.92) |
| | 退室 | 521 (98.30) |
| | 入室継続 | 9 (1.70) |
| ICU退室するまでの期間 (n=520) | 平均(標準偏差) | 15(15) |
| | 中央値(四分位点) | 11(6, 19) |
| | 範囲 | 1-130 |

有効性解析対象症例において、高齢者(65歳以上)は1245例でした。また、腎機能障害患者は337例、肝機能障害患者は222例でした。上記のとおり、臨床的改善が認められた患者の割合は高齢者及び腎機能障害患者において低くなりました。肝機能障害有無の患者で、臨床的改善が認められた患者の割合に統計学的有意差はありませんでした。

以上の結果より、本剤の有効性に関する結果はこれまでの知見(ACCT-1試験等)と一致していました。本剤について新たに検出された問題は認められず、現時点で特段の対策を講じる必要はないと判断しました。

参考文献

- 1) COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). Johns Hopkins University, Coronavirus Resource Center
- 2) 新型コロナウイルス感染症に関する報道発表資料(発生状況、国内の患者発生、空港・海港検疫事例、海外の状況、変異株、その他) (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00086.html, <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000929075.pdf>), 厚生労働省
- 3) Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>). Center for disease control and prevention, updated 2022 June. 15.
- 4) Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the U.S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis* 2021;72(9):e206–14.
- 5) Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Daily Kirley P, et al.; COVID-NET Surveillance Team. Risk factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1419.
- 6) Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open* 2020; 3(12):e2029058.
- 7) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.

- 詳細は製品電子添文をご参照ください。
- 「禁忌を含む注意事項等情報」等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、以下の患者を対象に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1、17.1.2 参照]

- 酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。
- SARS-CoV-2による肺炎を有する患者。

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 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、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、投与前及び投与開始後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、投与前及び投与開始後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、17.1.2 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、17.1.1、17.1.2 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

レムデシビルは有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1の基質である。また、中間代謝物(GS-704277)はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。[16.7.1 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) | | |
| * シクロスポリン[16.7.2 参照] | レムデシビル及び中間代謝物(GS-704277)の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 | シクロスポリンの強力なOATP1B1/3阻害作用による。 |

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 4%未満 | 0.1%以上1%未満 | 頻度 不明 |
|----|--------------|--|----------|
| ** | | 貧血 | |
| ** | | | 徐脈 |
| ** | 悪心 | 嘔吐、便秘、下痢 | |
| * | | 注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒 | |
| * | | 高トランスアミナーゼ血症 | |
| * | ALT増加、AST増加 | 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、トランスアミナーゼ上昇 | |
| * | | 高トリグリセリド血症 | |
| * | | 関節痛 | |
| * | | 頭痛、浮動性めまい | |
| * | | 不眠症 | |
| * | | 発疹、そう痒症、斑状皮疹 | |
| * | | 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の時間を含めて、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) | 250 |

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 | 100 |
| 25 | 62.5 | 1 | 12.5 | |
| 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。

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、臨床曝露量未満（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/日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

**2022年8月改訂（第7版）
**2022年3月改訂（第6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)

VKY22DS0169PH
2022年11月作成