

添付文書改訂のお知らせ

2022年3月

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ベクルリー®点滴静注用100mg

VEKLURY® for Intravenous Injection

この度ベクルリー®点滴静注用100mgにおいて、医薬品添付文書改訂相談を経て添付文書の記載を自主改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。今後のご使用に際しましては、最新の添付文書並びに本書を適正使用情報としてご参照くださいますようお願い申し上げます。

1. 主な改訂の概要

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の投与対象「臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと」に、「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」を追加しました。また、本剤の投与対象について最新のガイドラインを参考にする旨を追加しました。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 に「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」を追加しました。

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能検査の実施時期を『投与前及び投与中』から『投与前及び投与開始後』へ変更しました。

8.3 腎機能検査の実施時期を『投与前及び投与中』から『投与前及び投与開始後』へ変更しました。

11. 副作用

11.2 その他の副作用一覧を更新しました。

17. 臨床成績

17.1.2 に重症化リスク因子を一つ以上有するSARS-CoV-2による感染症患者対象の海外第Ⅲ相試験 [GS-US-540-9012試験 (NCT04292730)] の試験成績を追加しました。

全ての改訂内容及び改訂理由については別添にて一覧としておりますのでご参照ください。

2. その他

- ・最新添付文書は医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) にてご覧いただけます。
- ・本お知らせ文書及び最新添付文書は弊社製品ホームページ (<https://www.g-station-plus.com/>) にてご覧いただけます。
- ・本改訂内容は医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update) No.308号にも掲載される予定です。

以上

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一丁目9番2号

グラントウキョウサウスタワー

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル 0120-506-295

FAX 03-5958-2959

受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

別添 添付文書の改訂箇所と改訂理由

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由
5. 効能又は効果に関連する注意	臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。 [17.1.1 参照]	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。	GS-US-540-9012 試験成績に基づき、本剤の投与対象として、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を追加しました。
7. 用法及び用量に関連する注意	7.2 目安として、5 日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には 10 日目まで投与する。	7.2 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。	GS-US-540-9012 試験成績に基づき、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の患者に対する本剤の 3 日間投与を追加しました。
8. 重要な基本的注意	8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 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。 8.3 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるため、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	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。 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。 8.3 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるため、投与前及び投与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。	GS-US-540-9012 試験成績に基づき、当該検査実施時期をより明確にするため変更しました。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	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/1.73m ² 未満、正期産新生児（7 日～28 日）では血清クレアチニン 1mg/dL 以上）の患者 投与は推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。 [9.7、17.1.1 参照]	9.2.1 重度の腎機能障害（成人、乳児、幼児及び小児は eGFR が 30mL/min/1.73m ² 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]	参照先の項番号を追加しました。

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由																																																																											
	<p>9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1参照]</p>	<p>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、<u>17.1.1</u>、<u>17.1.2</u>参照]</p>	参照先の項番号を追加しました。																																																																											
11. 副作用	<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="462 1214 1252 1870"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上3%未満</th> <th>0.2%以上1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心</td> <td>嘔吐、便秘、下痢</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td>注入部位疼痛、疲労、発熱</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>高トランスアミナーゼ血症</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td> <td></td> <td>注入に伴う反応</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td></td> <td>高トリグリセリド血症</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td></td> <td>不眠症</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹、そう痒症</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>静脈炎</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上3%未満	0.2%以上1%未満	血液およびリンパ系障害		貧血	胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢	一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱	肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症	傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応	臨床検査	ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加	代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症	神経系障害		頭痛、浮動性めまい	精神障害		不眠症	皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	血管障害		静脈炎	<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="462 560 1316 1214"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上4%未満</th> <th>0.1%以上1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td>貧血</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心</td> <td>嘔吐、便秘、下痢</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td>注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>高トランスアミナーゼ血症</td> </tr> <tr> <td>(削除)</td> <td></td> <td>(削除)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>ALT 増加、AST 増加</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td></td> <td>高トリグリセリド血症</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系および結合組織障害</td> <td></td> <td>関節痛</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td></td> <td>不眠症</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹、そう痒症、斑状皮疹</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td>静脈炎</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上4%未満	0.1%以上1%未満	血液およびリンパ系障害		貧血	胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢	一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒	肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症	(削除)		(削除)	臨床検査	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	代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症	筋骨格系および結合組織障害		関節痛	神経系障害		頭痛、浮動性めまい	精神障害		不眠症	皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症、斑状皮疹	血管障害		静脈炎	GS-US-540-9012試験の本剤投与群で認められた副作用を合算し更新しました。
	1%以上3%未満	0.2%以上1%未満																																																																												
血液およびリンパ系障害		貧血																																																																												
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢																																																																												
一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱																																																																												
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症																																																																												
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応																																																																												
臨床検査	ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加																																																																												
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症																																																																												
神経系障害		頭痛、浮動性めまい																																																																												
精神障害		不眠症																																																																												
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症																																																																												
血管障害		静脈炎																																																																												
	1%以上4%未満	0.1%以上1%未満																																																																												
血液およびリンパ系障害		貧血																																																																												
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢																																																																												
一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒																																																																												
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症																																																																												
(削除)		(削除)																																																																												
臨床検査	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																																																																												
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症																																																																												
筋骨格系および結合組織障害		関節痛																																																																												
神経系障害		頭痛、浮動性めまい																																																																												
精神障害		不眠症																																																																												
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症、斑状皮疹																																																																												
血管障害		静脈炎																																																																												

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由
15. その他の注意	<p>15.2 非臨床試験に基づき情報 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・クレアチニン増加等の腎機能障害、腎尿管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満(10mg/kg/日以上)で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。</p>	<p>15.2 非臨床試験に基づき情報 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、腎尿管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満(10mg/kg/日以上)で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿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。</p>	記載整備のため変更しました。
17. 臨床成績	<p>17.1.1 SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第三相試験 (以下、省略)</p>	<p>17.1.1 国際共同第三相試験 (以下、省略) 17.1.2 海外第三相試験 GS-US-540-9012 試験 (NCT04292730)</p> <p>12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上又は18歳以上の重症化リスク因子を一つ以上有するSARS-CoV-2による感染症患者(562例)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2及び3日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した¹³⁾。治療投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までのSARS-CoV-2による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡(イベント)が認められた被験者の割合とされた。その結果、イベントの発現割合は、本剤投与群で0.7% (2/279例)、プラセボ群で5.3% (15/283例)であり、本剤投与群における無作為化後28日目までのSARS-CoV-2による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して87%低下した(ハザード比:0.134, 95%信頼区間:0.031~0.586, p=0.0076)。いずれの投与群でも無作為化後28日目までに死亡は認められなかった。</p>	GS-US-540-9012 試験成績を含め、本試験の要約を記載しました。

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由																					
		<p>表3 無作為化後28日目におけるイベント発現割合</p> <table border="1" data-bbox="284 577 651 1205"> <tr> <td></td> <td>本剤投与群 (279例)</td> <td>プラセボ群 (283例)</td> </tr> <tr> <td>イベント発現</td> <td>2 (0.7)</td> <td>15 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>入院</td> <td>2 (0.7)</td> <td>15 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>死因を問わない死亡</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群に対するイベント発現低下率</td> <td></td> <td>87%</td> </tr> <tr> <td>ハザード比^{a)}^{b)} [95%信頼区間]^{b)}</td> <td></td> <td>0.134 [0.031, 0.586]</td> </tr> <tr> <td>p値^{b)}</td> <td></td> <td>0.0076</td> </tr> </table> <p>例数 (%)</p> <p>a) 療養施設への入居状況、年齢、地域により調整 b) 療養施設への入居状況、年齢、地域を共変量としたCox回帰モデル</p> <p>なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;"><u>主な選択・除外基準</u></p> <p>1. 18歳以上又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で、次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、中等症から重症の喘息、嚢胞性線維症、肺線維症） ・高血圧（全身性又は肺性） ・心血管系又は脳血管系疾患（冠動脈疾患、先天性心疾患、心不全、心筋症、脳卒中歴、心房細動、高脂血症） ・糖尿病（1型、2型、妊娠中） ・肥満（BMI30kg/m²以上） ・免疫不全状態（臓器移植、血液移植、又は骨髄移植の既往歴あり）、免疫不全（HIVによりCD4細胞数が低値又はHIVに対して未治療）、コルチコステロイドの長期使用又は他の免疫抑制薬の使用 ・軽度又は中等度の慢性腎臓病 ・慢性肝疾患 ・進行がん ・鎌状赤血球症 <p>又は、60歳以上で重症化リスク因子の有無を問わない</p> <p>2. スクリーニング前4日以内に実施した分子診断（核酸検査〔例：PCR〕又は抗原検査）においてSARS-CoV-2感染が確認されている</p> <p style="text-align: center;"><u>選択基準</u></p>		本剤投与群 (279例)	プラセボ群 (283例)	イベント発現	2 (0.7)	15 (5.3)	入院	2 (0.7)	15 (5.3)	死因を問わない死亡	0	0	プラセボ群に対するイベント発現低下率		87%	ハザード比 ^{a)} ^{b)} [95%信頼区間] ^{b)}		0.134 [0.031, 0.586]	p値 ^{b)}		0.0076	
	本剤投与群 (279例)	プラセボ群 (283例)																						
イベント発現	2 (0.7)	15 (5.3)																						
入院	2 (0.7)	15 (5.3)																						
死因を問わない死亡	0	0																						
プラセボ群に対するイベント発現低下率		87%																						
ハザード比 ^{a)} ^{b)} [95%信頼区間] ^{b)}		0.134 [0.031, 0.586]																						
p値 ^{b)}		0.0076																						

該当箇所	改訂前	改訂後 (下線部改訂)	改訂理由
		<p>3. ランダム化前7日以内にCOVID-19による症状(発熱、咳、疲労、息切れ、咽喉痛、頭痛、筋肉痛・関節痛など)が少なくとも一つ確認されている</p> <p>4. 酸素吸入を要しない</p> <p>5. 入院(24時間以上の急性期治療)を要しない</p> <p>1. COVID-19による入院(24時間以上の急性期治療)歴</p> <p>2. SARS-CoV2に直接作用する抗ウイルス活性を有する又はその可能性がある他の薬剤を投与、若しくはSARS-CoV2(又はCOVID-19)ワクチンを接種</p> <p>3. スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内のALT又はASTが基準範囲上限の5倍超</p> <p>4. 18歳以上の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内のクレアチニン・クリアランスが30 mL/min未満(Cockcroft-Gault式を用いて算出)、18歳未満の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内に推定糸球体ろ過量(eGFR)が30 mL/min/1.73m²未満(Schwartz式を用いて算出)</p> <p>5. 授乳中</p> <p>除外基準</p>	
23. 主要文献	1) ~ 12) 変更なし	<p>副作用が認められた被験者の割合は、本剤投与群で12.2% (34/279例) であり、主な副作用は悪心6.5% (18/279例) 及び悪寒2.2% (6/279例) であった。</p> <p>1) ~ 12) 変更なし</p> <p>13) Gottlieb RL, et al. N Engl J Med. Published online December 22, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2116846</p>	GS-US-540-9012試験の公表文献を追加しました。

以上