

## 2019 年度 薬物治療塾 D コース後期

開催日時:2020 年 6 月 6 日(土) 21:30~23:10、2020 年 6 月 7 日(日) 10:00~11:00

場所:Web 会議にて開催

対象:薬物名(一般名):レムデシビル

製品名(医薬品名):ベクルリー®点滴静注液 100mg、点滴静注用 100mg

主な検討資料:医薬品添付文書 (2020 年 5 月(第 1 版))、特例承認に係る報告書(令和 2 年 5 月 5 日)、

論文名:Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report

N Engl J Med. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print

検討理由:

- レムデシビルは 2020 年 5 月 7 日に「SARS-CoV-2 による感染症」の治療薬としては国内で初めて承認されたが、本薬の有効性・安全性はどのように評価されたのか、審査資料、臨床試験の論文等をもとに検討するため。
- 本薬はどのような患者へ使用すべきか、投与に際して注意すべき点(用量調節や副作用など)は何か、確認するため。

## PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):レムデシビル

製品名(医薬品名):ベクルリー®点滴静注液 100mg、点滴静注用 100mg

参照資料:①添付文書 (2020 年 5 月(第 1 版))

■レムデシビルは、投与後速やかに加水分解等による代謝を経て、ヌクレオシド類似体の一リン酸体(GS-441524)となった後、細胞内に分布し、代謝されてヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物(GS-443902)を生成するプロドラッグである。PKパラメータの特徴付けは、主に代謝物 GS-441524 および活性代謝物 GS-443902 について行う。

<GS-441524・GS-443902>

【PK パラメータ】

- 健康人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	—	情報なし
Ae(%)	—	情報なし
CLtot(mL/min)	—	情報なし
Vd(L)	—	情報なし
fuP	—	情報なし
B/P	—	情報なし

※GS-441524、GS-443902 いずれもPKパラメータの情報は得られなかった。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	情報なし		不明
Vd	情報なし		不明
EeR	情報なし		不明
ER	情報なし		不明

fuB	情報なし		不明
-----	------	--	----

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	遊離形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLtot	推定不能	CLtotf	推定不能
AUC	推定不能	AUCf	推定不能
Cpssave	推定不能	Cpssavef	推定不能
t1/2	推定不能		

<レムデシビル>

【PKパラメータ】

パラメータ	値	情報源
F	1.0	(IV)
Ae(%)	10	①16.5 排泄 外国人健康成人被験者に 14C 標識レムデシビル 150mg を単回静脈内投与したとき、投与量の平均総回収率 92% を超え、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約 74% 及び約 18% であった。尿中に回収された大部分は、代謝物であるヌクレオシド類似体 (49%) であり、10% がレムデシビルであった。
CLtot(mL/min) (200mg/0.5hr の場合)	368~1141.5	① 16.1.1 健康成人における薬物動態 表: 健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの血漿中のレムデシビル及びヌクレオシド類似体の薬物動態パラメータ 1. Cmax 値より算出 1 日目の t1/2=0.98hr → Kel=0.7/hr D = 200 mg tin=0.5hr Cmax={D/tin/CLtot} * (1-e <sup>-k*tin</sup> ) → CLtot=368ml/min 2. AUC 値より算出 AUC* = 2920 ng・h/mL CLtot = D/AUC∞ = (200 mg)/(2920 ng・h/mL) = 1141.5ml/min ※AUC <sub>0-24</sub> ≒ AUC <sub>0-∞</sub> (t1/2=0.98hr から考慮して) 1, 2 より算出した CLtot の値に乖離が見られた。現時点において原因不明
Vd(L)	—	情報なし
fuP	0.12	① 16.3 分布 In vitro 試験において、レムデシビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は 87.9% であった。
B/P	—	情報なし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	10%	≤30%	腎外消失型
Vd	情報なし		評価できない
EeR	血液中での加水分解等による代謝を受ける為、消失される場所への運搬過程なし。		消失能依存型
ER'	<math>368 * 0.1 / 0.5 / 1200 = 0.06</math> <math>1141.5 * 0.1 / 0.5 / 1200 = 0.19</math>	≤0.3	消失能依存型
fuP	0.12	≤0.2	Binding sensitive

\* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	遊離形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	—	Vdf	—
CLtot	fuB*CLinteR # fuB*(CLinteR+CLintR)	CLtotf	CLinteR # CLinteR+CLintR
AUC	D/ fuB*CLinteR # fuB*(CLinteR+CLintR)	AUCf	D/ CLinteR # CLinteR+CLintR
Cpssave	(D/ τ)/(fuB*CLinteR) # (D/ τ)/{ fuB * (CLinteR+CLintR)}	Cpssavef	(D/ τ) / CLinteR # (D/ τ) / (CLinteR+CLintR)
t1/2	—		

#臓器機能障害時

【蓄積率】

①16.1.1 健康成人における薬物動態

表: 健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの血漿中のレムデシビル及びヌクレオシド類似体の薬物動態

パラメータ 参照

<GS-441524>

投与間隔 τ = 24hr

t1/2=25.3hr τ=n\*T1/2 より n=0.95

蓄積係数=1/[1-(1/2)<sup>n</sup>]=2.0

<レムデシビル>

t1/2=0.98hr τ=n\*T1/2 より n=24.5

蓄積係数=1/[1-(1/2)<sup>n</sup>]=1.0

■用法用量: day1 200mg、day2~100mg q24hr

→負荷投与量を維持量の2倍にすることで、day1 から GS-441524 が定常状態に維持される投与設計になっている。

レムデシビルは蓄積しない。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】 肝機能・腎機能障害時の PK 試験は行われていない。

### ①9.2 腎機能障害患者

添加物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。

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<sup>2</sup> 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)の患者においては、投与は推奨しない。

#### ①9.3.1 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。臨床試験では除外基準に設定されている。

### 【薬力学】

#### ①18.2 In vitro 抗ウイルス活性

レムデシビルは、SARS-CoV-2 の臨床分離株に対して、薬剤添加 48 時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での 50%有効濃度(EC50)は 9.9nM であった。Vero 細胞での EC50 は、薬剤添加 24 時間後及び 48 時間後でそれぞれ 137nM 及び 750nM であった。

## 文献評価シート

薬物名 (一般名) : レムデシビル

製品名 (医薬品名) : ベクルリー®点滴静注液 100mg、点滴静注用 100mg

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 –Preliminary Report

N Engl J Med. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print

参考資料 : ClinicalTrials.gov 情報 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b> 1. 研究目的の記載があるか。  ・検査で COVID-19 と診断された成人の入院患者を対象に推定上の試験薬の臨床的有効性および安全性を評価する ・一連の第 3 相、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験を迅速に実施するためにアダプティブプラットフォームを計画した ・本報告はレムデシビルによる治療をプラセボと比較して評価した Adaptive Covid-19 Treatment Trial の第 1 段階の予備的結果である	■Y □N □NA	p2 Introduction 最後の段落
<b>Introduction の限界点</b> ・予備的結果(速報)であるためか、試験計画の経緯などの記載が少ない。レムデシビル以外にも既に複数の治療薬の試験が一部行われているが特に記載なし。既に報告されている中国でのレムデシビルの試験についても記載なし。 ・本試験は様々な試験薬を対照群と比較する試験であり、レムデシビルのみの臨床試験ではない(参考資料 ClinicalTrials.gov 情報 NCT04280705) プロトコールが試験状況により変更されることが想定される。		

<b>Method</b> 2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。  ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験 (1:1) 米国、デンマーク、英国、ギリシャ、ドイツ、韓国、メキシコ、スペイン、日本、シンガポールで計 73 施設(主に米国、日本は 1 施設) ランダム化は施設、登録時の重症度で層別化	■Y □N □NA	P2 Design
--	-----------	-----------

<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>&lt;組み入れ基準&gt;Protocol ver3 p22~ (抜粋)  SARS-CoV-2 感染が示唆される症状で入院中  18歳以上の男性、妊娠していない女性  PCR 等により SARS-CoV-2 感染が確認されている</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・無作為化前 72 時間未満に採取された検体において PCR 陽性</li> <li>・無作為化前 72 時間以上に採取された検体において PCR 陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつ SARS-CoV-2 による感染によると思われる症状が進行している</li> </ul> <p>少なくとも以下のいずれか 1 つが認められる患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・胸部 X 線で浸潤影 (胸部 X 線、CT スキャン等)</li> <li>・SpO2 が 94% (室内気) 以下</li> <li>・酸素吸入を要する</li> <li>・人工呼吸器管理</li> </ul> <p>&lt;除外基準&gt;Protocol ver3 p23~ (抜粋)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AST 又は ALT が基準範囲上限の 5 倍超</li> <li>2. eGFR &lt; 30 mL/min (血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む)</li> <li>3. 妊婦又は授乳婦</li> <li>4. 72 時間以内に退院又は転院予定</li> </ol>	<p>■Y ■N □NA</p>	<p>本文に適格基準・除外基準記載なし  Protocol に記載あり  Ver によって組み入れ基準異なる  COVID-19 の症状発現時期から試験登録までの期間に特に制限なし</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <p>レムデシビル群: 1 日目は負荷用量として 200 mg、2~10 日目に維持量 100 mg iv 投与、または退院、死亡まで  プラセボ群: プラセボ薬、同上の用法</p> <p><u>matching placebo と一部の施設で matching placebo 供給不足のため等量の生理食塩水で代替 (不透明バッグとチューブカバ一で盲検化を維持したと記載あり)</u></p> <p>その他の治療: 試験実施病院での標準治療に従って支持療法で治療  病院に COVID-19 のための別の治療法について文書による指針、ガイドラインがあれば、患者はその治療を受けることが出来る  文書による指針、ガイドラインがない場合は COVID-19 のための特定の治療を目的に試験的治療や市販薬の適応外使用は day1-29 まで禁止 (試験前の使用は可)</p> <p>評価: 入院中、毎日(day1-29)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・8 カテゴリー順序尺度を用いた臨床状態</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>①入院していない、活動に制限なし</li> <li>②入院していない、活動に制限がある、及び/または在宅酸素が必要</li> <li>③入院かつ、酸素吸入及び継続的な治療は不要 (感染制御の理由で入院を延長している場合)</li> <li>④入院かつ、酸素吸入は不要だが継続的な治療は必要(COVID-19 関連または別の病状)</li> <li>⑤入院かつ酸素吸入が必要</li> <li>⑥入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素装置</li> <li>⑦入院かつ侵襲的人工呼吸器管理又は ECMO</li> <li>⑧死亡</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>・National Early Warning Score (NEW スコア)</li> <li>・有害事象</li> <li>・グレード 2 以上の薬剤関連過敏反応</li> </ul> <p>割付の開示と治療変更: p3 右側 上から 9 行目~  臨床的に必要とする場合、医師は Day29 まで完了していない患者の治療割付の開示を要求できる。プラセボの場合はレムデシビルの治療を受けることが出来る</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>プラセボ薬の供給不足で生理食塩水で代替している。</p> <p>施設、国によって支持療法に違いがあり (手技の質も含め) 結果に影響する。  その他の治療が病院の方針に任されている。倫理的配慮もあるだろうが、レムデシビルの実質的な効果の評価に影響する。</p> <p>②のカテゴリーの重症度について①③と同一の重症度として良いか? 日本では少し重症度が高い分類 (④以上) に該当するのではないか?</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P2 Statistical Analysis 7 行目~</p>

<p>主要評価項目 登録後 28 日間での回復までの期間（8 カテゴリー順序尺度の①②③のいずれかを満たす最初の日まで）</p> <p>副次評価項目：記載なし その他の評価項目：登録後 14 日、28 日間の死亡率、試験期間中に起きたグレード 3 および 4 の有害事象、重篤な有害事象</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験によって主要評価項目が異なる。</li> <li>ベースライン時から 2 カテゴリー改善のような評価項目より治療目標が明確</li> <li>退院日や死亡率/生存率のほうがより客観的ではないか</li> </ul>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>NEW スコア 8 カテゴリー順序尺度を使用した臨床状態</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。 最初の主要評価項目（⇒主要副次評価項目へ変更） <u>Day15 の 8 カテゴリー順序尺度によって定義された臨床状態の違いをプラセボ群と比較</u> 2020.3.22 に試験統計家によって変更の提案あり。2020.4.2 プロトコール変更 変更理由：COVID-19 の症状は想定した以上に長い経過を辿るかもしれないという情報に応じて変更</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P3 左上から 2 段落目～ The primary outcome was initially defined～ <u>主要評価項目の変更ありと記載あり</u></p> <p>評価時期の変更理由は記載あり</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p><math>\alpha</math>、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>回復率の比：1.35、<math>\alpha</math>：0.05(両側)、検出力：85% 回復症例を 400 例確保する（回復症例が目標数達成されるまで組み入れられる）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>本文に記載なし Supplementary Appendix p18、Protocol に記載あり</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。</p> <p>9.2 Sample Size Determination Ver.3 P43 1.31 reported in Cao, Wang, Wen et al. (2020) for a lopinavir/ritonavir trial の記載があり、参照したと考える。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>本文に記載なし</p> <p>COVID-19 での他剤の臨床試験の結果を参考しているが、症例数算出では回復率の比を 1.25~1.4 まで考慮しており、どのような理由で 1.35 に設定したかの記載がない。一方で、他に治療薬のない状況下から判断すると 1.35 は効果があるとしても良いのではないかとこの意見もあり。</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> <p>当初、中間解析を実施する予定であったが、エントリーのペースが速く登録完了後にレビューを実施⇒中間解析未実施</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA</p>	<p>P3 左最後の段落 Although this review was originally planned as an interim analysis,～</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA</p>	<p>double-blind と記載あるが、プラセボ薬は一部の施設で生理食塩水が代替薬として使用しており、試験薬の調製者には盲検化は保たれているのか疑問。データ・安全性モニタリング委員会のブラインド方法が不明</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>Appendix 回復までの期間：ログランク検定 死亡率の推定値：Kaplan-Meier 推定量 主要な副次項目(オッズ比)：比例オッズモデル</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>本文に統計手法の詳細な記載なし</p> <p>Supplementary Appendix p18 に記載あり ・死亡率は多くが追跡中であり、Kaplan-Meier 推定量で記載</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P11、 スポンサーはアメリカ国立ア</p>

<p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p>		<p>レルギー・感染症研究所 (NIAID)、アメリカ国立衛生研究所 (NIH)</p> <p>参加施設の政府から資金提供あり</p> <p>レムデシビルはギリアドサイエンスが提供、金銭的支援はなし</p>
--	--	---

<p><b>Method の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験開始後に主要評価項目、組み入れ基準の変更（プロトコル変更）が行われている。評価において何らかの影響があるのではないか？</li> <li>プラセボ薬の供給が十分でなく生理食塩水で代替えている。投与時に薬剤とルートのマスキングが行われているが、薬剤調製者はプラセボと判明しており、ブラインドが十分か疑問。</li> <li>試験薬以外の COVID-19 に対する支持療法が各国、各施設の基準に委ねられており、併用薬があれば結果に影響する可能性がある。</li> <li>本試験は国際共同試験であり、国による標準治療（併用薬の有無など）の違い、医療体制の違いなどがある中、総合的な結果として見て問題はないのか？</li> </ul>		
--	--	--

<p><b>Results</b></p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P3 Patients 1 行目～ Figure 1.</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p>	<p>■Y □N ■NA</p>	<p>Figure 1. P3 右最後の段落～ 試験は継続中で最終的な追跡はできていない（投与中、追跡中の症例あり）</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。  募集期間：2020.2.21～2020.4.19 2020.4.28 時点で day29 の追跡を終了していない未回復の症例数 レムデシビル群 132 例、プラセボ群 169 例</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P2 Design 1 行目～ P3 右最後の段落～ 追跡期間は継続中</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 2020.4.27 にデータ・安全性モニタリング委員会は結果をレビュー データカットオフは 2020.4.22 回復症例数 482 例を達成（試験で必要とする回復症例数を超えた）</p>	<p>□Y □N ■NA</p>	<p>P3 左最後の段落～ P3 Results 前 下から 2 行目  当試験は継続中の予備的結果である</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。  研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>Table1. ECMO 又は侵襲的人工呼吸器を使用している患者が約 25% 含まれている  半数は白人 比較的若い</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。  ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。  ベースライン後のデータが 1 回以上ある患者集団で解析⇒FAS</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P3 右下から 5 行目 The analysis population ～ Figure 1.  ITT ではないが解析除外は 4 例であり大きな影響はないと考える</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。  主要評価項目</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P7 Primary Outcome P8 Table2</p>

<p>回復までの期間の中央値は本剤投与群で 11 日、プラセボ群で 15 日 (Rate ratio : 1.32、95%信頼区間 : 1.12~1.55、P&lt;0.001)</p> <p>主要副次評価項目 15 日目の順序尺度スコア改善のオッズ比 (本剤 vs プラセボ) 1.50 (95%CI : 1.18-1.91) , p = 0.001 死亡率 : HR 0.70 (0.47-1.04)</p>		
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>有意差検定した項目全てに p 値が記載されていない。有意差のない項目で p 値の記載がない</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P7 Safety Outcomes</p> <p>Supplementary Appendix S3-4</p> <p>Protocol に有害事象の定義あり</p>
<p><b>Result の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>酸素吸入を必要としない入院患者が約 10%含まれている。しかし、カテゴリー化した各重症度の患者層が試験に組み入れられている。</li> <li>サブグループの結果は検出力が十分でないことから参考程度となるが、カテゴリー 6 (非侵襲的換気又は高流量酸素装置)、7 (ECMO 又は侵襲的人工呼吸器) のより重症度の高い患者で効果は小さい傾向が見られた。</li> <li>併用薬がどのような薬剤がどの程度使用されているか不明</li> <li>主要評価項目の定義された回復までの期間はプラセボ群に比べて有意差は示されたが、回復率比 1.32 と事前に設定した 1.35 より小さい結果 (プラセボより 4 日間早く回復) である。</li> <li>統計的有意差は得られており、回復率比 1.32 であれば効果があるとしても良いのではないかとの意見もあり。</li> <li>回復率の定義が生存率や死亡率のような明確な評価指標でないことに注意する必要がある。</li> <li>今回の報告は予備の結果であり、試験はまだ継続中である。各群の死亡率は推定値である。</li> <li>組み入れ被験者の半数が白人、参加施設も米国が最も多く、参加施設の医療環境が不均一である可能性あり。</li> <li>死亡率が高いとされる高齢者層の組み入れが少ない。</li> </ul>		

<p><b>Discussion</b></p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P9 右上から 2 行目～</p> <p>主要評価項目と主要副次評価項目で共に有意差が示されたことを重要視している。事前に設定した Rate Ratio より若干小さいことは記載なし</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>筆者は本試験結果より人工呼吸器を要するほど肺疾患が進行する前に COVID19 と診断された患者に抗ウイルス治療を開始する必要があると述べている。一方で、カテゴリー別の被験者数の不均衡が、結果に影響していると述べている。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>カテゴリー 7 (人工呼吸器や ECMO 使用) の患者へ適用可能か不明</p> <p>本試験結果からの適応は、カテゴリー 4 以上に限定される。</p> <p>本試験結果のみから、筆者が主張する早期投与開始の有用性は言い過ぎではないか。</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>カテゴリー 7 の回復までの期間の中央値が推定できなかったのは追跡期間が短すぎたためと述べている レムデシビルの有効性については全試験集団による統計解析の結果が必要と述べている 主要評価項目の変更について</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P10 左 最後の段落～ 右の 1 段落目～ 右 下から 6 行目～</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導か</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	

<p>れているか。</p> <p>レムデシビルを使用しても死亡率は高いことから、抗ウイルス薬のみの治療では不十分であると述べている</p>		
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・統計的有意差は示されたものの、主要評価項目のプラセボとの差が、臨床的意味があるのか現時点では不明である。</li> <li>・4日の差だが、投与対象数が多い場合の医療経済的効果は期待できる可能性を否定しない。</li> <li>・人工呼吸器や ECMO 使用の患者集団等では効果不十分な傾向が見られたことから、当該患者層への適応にあたっては、試験の結果や安全性について最新情報を文書で説明・同意を得る必要がある。</li> <li>・適応はカテゴリー4以上の患者層に限定される。結果の拡大解釈（軽症者への積極的投与）には注意が必要。</li> <li>・主要評価項目ではないが、死亡率では患者全体、カテゴリー別でもプラセボに比べて明確な改善が示されておらず、今後、新たな情報に注意する必要がある。</li> <li>・高齢者への適応の有用性不明。</li> </ul>		

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

## 審査報告書評価シート

薬物名(一般名):レムデシビル

製品名(医薬品名):ベクルリー®点滴静注液 100mg、点滴静注用 100mg 臨床試験

参考資料:

①特例承認に係る報告書(令和2年5月5日)、②添付文書(2020年5月作成(第1版))、③医薬品リスク管理計画書(令和2年5月の概要および令和2年5月26日作成)

④FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™) <https://www.fda.gov/media/137566/download> 最終確認日 2020/5/31

⑤Remdesivir for the Treatment of Covid-19 —Preliminary Report  
N Engl J Med. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print

### <承認審査の評価>

- ・2020年5月5日時点で、本剤は本邦及び海外において承認されていないが、2020年5月1日、米国において Emergency Use Authorization を得ている。
- ・申請者は、米国FDAによる Emergency Use Authorization が得られたことを受けて、本剤は医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づく第14条第1項の承認に該当するとして、特例承認に係る承認申請を行った。

### ①審査の概要

#### 1. 有効性

申請者 p4~

国際共同第Ⅲ相試験 (ACTT 試験、NCT04280705、速報値<2020年2月~継続中>)

- ・18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者
- ・主な選択・除外基準(p5表1参照)
- ・プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(10カ国69施設)
- ・主要評価項目は、無作為化後28日目までにおける、回復までの時間

臨床評価は、1)死亡、2)入院、侵襲的人工呼吸器又はECMOによる管理、3)入院、非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、4)入院、酸素吸入を要する、5)入院、酸素吸入を要しない—治療の継続は必要(COVID-19関連又はそれ以外)、6)入院、酸素吸入を要しない—治療の継続も不要、7)退院、活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、8)退院、活動に制限なし、の8段階で行われ、「回復」は、6)~8)に該当した場合と定義された。

1,063例が1:1の割合で本剤群又はプラセボ群に割り付けられ、606例の回復例が得られた時点で実施された主要

評価項目等に関する予備的解析の結果は、回復までの時間(中央値)は、本剤群で11日、プラセボ群で15日であった(ハザード比:1.31、95%信頼区間:1.12~1.54、 $p < 0.001$ )。死亡割合は、本剤投与群で8.0%、プラセボ群で11.6%であった( $p = 0.059$ )。

国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-540-5773 試験、NCT04292899、速報値<2020年3月~継続中>)

- ・12歳以上18歳未満かつ体重40 kg以上、及び18歳以上のSARS-CoV-2による重症感染症患者
- ・主な選択・除外基準(p6 表3参照)
- ・無作為化非盲検並行群間比較パート(パートA)及び非盲検パート(パートB)(15カ国又は地域181施設)  
現在、パートA(5日間投与群と10日間投与群に無作為割付)の速報値のみが得られている。
- ・治験薬が1回以上投与された397例(5日間投与群:200例、10日間投与群:197例)が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団
- ・主要評価項目は、7点順序尺度で評価した、無作為化後14日目の臨床状態  
臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群のオッズ比は0.76[95%信頼区間0.51, 1.13]

機構 p11

国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-540-5773 試験、NCT04292899)の速報値についてはプラセボ等の比較対照が設定されておらず解釈に限界があるものの、プラセボ対照試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験(ACTT 試験、NCT04280705)の速報値において、回復までの時間(中央値)が本剤群で11日、プラセボ群で15日(ハザード比:1.31 [95%信頼区間1.12, 1.54,  $p < 0.001$ ])、死亡割合は本剤群で8.0%、プラセボ群で11.6%であった( $p = 0.059$ )との報告があることを踏まえれば、臨床的にも本剤の有効性が示唆されている。

一方で、ACTT試験と同様にプラセボ対照試験として中国で実施された臨床試験(NCT04257656、Lancet 2020 Apr29 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9))において、無作為化後28日目までにおける臨床状態の改善\*までの時間(中央値[第一四分位、第三四分位])は本剤群で21[13.0, 28.0]日、プラセボ群で23[15.0, 28.0]日、ハザード比は1.23[95%信頼区間0.87, 1.75]であったとの報告もある。

\* : 臨床状態(6段階スケールで定義)の2段階以上の改善、又は退院のいずれかが最初に認められる状態

(中略)以上を踏まえると、本剤の有効性について現時点で明確に結論付けることは困難であり、実施中の臨床試験成績も踏まえて、改めて評価する必要がある。したがって、申請者は、今後得られる臨床試験の結果等、有効性に関する新たな情報が得られた場合には、速やかに提出すると共に、本剤の適正使用に必要な情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17. 臨床成績 に記載あり

意見

・①の報告書にはACTT 試験およびGS-US-540-5773 試験ともに選択基準・除外基準は記載されているものの、実際に組み入れられた患者の重症度など患者背景の情報がなく、添付文書には「5.2 臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、現時点では原則として、酸素飽和度94%(室内気)以下、又は酸素吸入を要する、又は体外式膜型人工肺(ECMO)導入、又は侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者を対象に投与を行うこと。」となっている。資料⑤の論文の結果を見ると、上記全ての重症患者において投与して良いかの判断は難しいのではないかとする。

・COVID19の臨床経過が明らかになっておらず、有効性が明らかな薬剤がない状況下のプラセボ比較試験である。速報値ではあるものの、回復までの時間(中央値)4日改善は「臨床的にも本剤の有効性が示唆されている」とする機構の見解は妥当。

- ・死亡割合については最終的な結果は出ておらず、現段階では評価できない。
- ・医薬品として承認されたが、現時点において有効性に関する情報は限定的であり、本薬を使用する前には、各臨床試験の最新情報（特にプラセボ比較対照試験）と最新の安全性情報について文書による説明、同意取得は必須である。

## 2. 安全性

### 申請者

p6(GS-US-540-5773試験の安全性), p8(人道的見地から行われた本剤の投与経験の安全性)に記載あり

### 機構

本剤の安全性に関する情報は極めて限られており、日本人における安全性を含めた本剤の安全性プロファイルについて現時点で結論付けることは困難である

FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS に記載されている使用上の留意点を守られることに加えて、少なくとも以下の点について適切に注意喚起を行う必要がある。(⇒肝障害、腎障害に関して以下に記載)

#### 3.3.1 肝障害及び肝機能障害を有する患者への投与について

- ・健康成人を対象とした海外第 I 相試験においてグレード1及び2のAST、ALT上昇が認められ、いずれも投与中止後に回復した。
- ・国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-540-5773 試験)においてグレード3以上の肝機能検査値異常が認められた(p12の表9参照)。
- ・人道的見地から行われた本剤の投与経験において、肝機能検査値異常が11.7%(19/163 例)に認められた。
- ・初回投与から発現までの時間は1～16日であった。このうち4例は、投与開始5日目に肝機能検査値異常のため、事前の規定に従い本剤投与が中止された。また、重篤な肝機能障害関連の有害事象が7例に認められた。
- ・敗血症性ショック及び多臓器不全を併発した重篤患者において重篤な血中ビリルビン増加が認められた。

臨床試験等の除外基準において、AST又はALTが基準値の5倍超の患者が設定されている。

これらの状況を踏まえると、肝障害及び肝機能障害を有する患者への本剤の投与について注意喚起を行う必要がある。

#### 3.3.2 腎障害及び腎機能障害を有する患者への投与について

- ・健康成人を対象とした臨床試験(本剤225 mg までを単回静脈内投与した臨床試験、本剤150 mgを1日1回最長14日間反復静脈内投与した臨床試験等)では、腎臓に関連した有害事象は認められていない
- ・人道的見地から行われた本剤の投与においては、腎機能に係る除外基準が設定された条件下で、腎機能障害、急性腎障害及び腎不全等の腎障害が報告され、本剤投与中止に至った例も報告されていることから、本剤投与により重篤な腎障害が発現する可能性がある。
- ・添加剤SBECD は腎尿細管に対して毒性を有し、腎機能低下を示す患者への安全性は確立されていない

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

#### 重要な基本的注意

8.2 急性腎障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること

8.3 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毎日肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること

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(添加物の尿細管への蓄積について記載あり)

9.2.1 重度の腎機能障害(成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 未満、正期産新生児(7日~28日)では血清クレアチニン $1\text{ mg}/\text{dL}$ 以上)の患者(投与推奨しない)

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)

#### 意見

- ・機構の見解は妥当と考える。
- ・臨床試験において肝機能障害の患者がどの程度含まれているか不明であり、AST又はALTが基準値の5倍を超えていなくても肝機能障害患者への使用では注意する必要がある。
- ・未知の有害事象発現に注意する必要がある、特例承認であることから迅速な安全性情報の報告が必須である。
- ・Infusion Reactionについて議論されていない。情報が添付文書のみである。

### 3. 耐性について

申請者

機構 p12

- ・in vitro試験において本薬に対するSARS-CoV-2耐性発現試験は実施されておらず、本薬に対して感受性低下を示すSARS-CoV-2 薬剤耐性株の発現に関する臨床情報も現時点では得られていない。
- ・げっ歯類コロナウイルスのマウス肝炎ウイルスを用いた本薬のin vitro耐性発現試験において、RNA依存性RNAポリメラーゼにアミノ酸変異が確認され、本薬に対して感受性の低下を示したことから、SARS-CoV-2 においても、ポリメラーゼ領域に同様の変異が起こり、本薬に対して感受性の変化が起こる可能性がある。

耐性変異の発現の有無は本剤の有効性に関する重要な情報となり得る可能性があることから、本剤に対する耐性に関する情報は、公表文献も含めて製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供することが重要である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

18.3 薬剤耐性 に記載あり

#### 意見

機構の見解は妥当

### 4. 効能・効果、用法・用量について

申請者

機構 p15

- ・効能・効果については特に言及していない。米国FDAのEmergency Use Authorizationの際に作成されたFACT SHEETの内容に準ずるとの記載はあり。
- ・用法・用量については成人のSARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした本剤の臨床試験において当該用法・用量以外は検討されていないことから、当該用法・用量の範囲内で使用すべきであると考えられる。なお、今後得られる情報により、本剤の最適な用法・用量が決定される可能性があることに留意する必要がある。
- ・小児の用法・用量はモデリング&シミュレーションによる小児の血漿中濃度推移の予測結果に基づくものであり、本剤を使用した臨床試験成績が得られていない年齢層も含まれることから、小児への投与を検討する場合には、その時点における最新の情報に基づき、ベネフィット・リスクを比較検討した上で、本剤の投与の要否について判断する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

#### 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、現時点では原則として、酸素飽和度94%(室内気)以下、又は酸素吸入を要する、又は体外式膜型人工肺(ECMO)導入、又は侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者を対象に投与を行うこと

#### 6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意 に記載あり

#### 意見

・臨床試験では重症患者を対象としていることから、効能・効果も重症患者に限定しても良かったのではないかと考える。  
FACT SHEETにも「重症」と記載があり、重症の定義はroom airでSpO2 $\leq$ 94%、又は酸素吸入を要する、又は侵襲的人工呼吸器管理を要する、又はECMO導入とあり、①、②の資料のみから判断すると「原則として」ではなく厳守すべきと考える。

・一方で、資料⑤のACTT試験の論文の結果から考察すると「非侵襲的換気・高流量酸素装置の使用」、「侵襲的人工呼吸器管理・ECMO導入」のより重度患者に使用すべきかの判断が難しいとの意見もあり。

・他に治療薬のない状況下であれば本剤の使用はやむを得ないとの意見もあり。

・当該用法・用量の範囲内で使用すべきとする機構の見解は妥当

小児への投与は用法・用量を含め、投与の必要性について十分検討する必要がある。

↓

しかし、対象患者、用法・用量(投与期間、投与開始時期含む)については現在継続中の試験結果、新たな試験結果をもとに対応すべきと考える。

### 5. 薬物相互作用について

申請者

機構

記載なし

(FACT SHEETに記載あり)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 In vitro試験成績

In vitro試験でレムデシビルはCYP2C8、CYP2D6及びCYP3A4、並びにOATP1B1及びP-gpの基質であり、またCYP3A4、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP4及びNTCPの阻害剤であることが示された。

##### 16.7.2臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

#### 意見

臨床薬物相互作用試験は実施していないことから、併用薬との相互作用の有無に注意が必要

・投与経路が血管内であり、レムデシビルは投与後速やかに加水分解を受ける。未変化体での尿中排泄は、おおよそ10%である。in vitro試験で示された結果の臨床的影響は限定的ではないか。代謝物の相互作用は不明である。

## 6. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者
機構 本邦においてSARS-CoV-2による感染症に対して製造販売承認された医薬品はなく、緊急事態宣言が行われる等、緊迫した状況にある中、以下の点を考慮すると、Emergency Use Authorizationの際に作成されたFACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS に記載されている使用上の留意点が守られること等を前提として、本剤を本邦において特例承認により使用可能な状況とすることには一定の意義があると考ええる。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 本薬はin vitro 試験及び感染動物モデルによる非臨床試験において、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性が示されていること。</li><li>・ SARS-CoV-2による感染症患者を対象にプラセボ対照試験として実施された国際共同第Ⅲ相試験(ACTT試験)の速報値において、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療効果が示唆されていること。</li><li>・ 健康成人及びエボラウイルスによる感染症患者を含めた投与経験により一定の忍容性が示唆されていること。</li><li>・ 米国FDAにおいてEmergency Use Authorization が得られていること。</li></ul>
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
意見 米国FDAにおいてEmergency Use Authorization が得られたことから、特例承認としたようだが、米国においても現在、医薬品として承認していないことに注意する必要があるのではないか。 人道的見地から本薬を使用できる制度を作ることは必要と考えるが(現在の薬機法では不可能)、日本で医薬品として承認した場合、現在、実施されている複数の臨床試験に日本人患者は参加しなくなるのではないか？ 日本人患者集団でのプラセボ群との比較データの収集が難しくなるのではないか？

## ②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

### 1. 重要な特定されたリスク

項目(急性腎障害、肝機能障害、Infusion Reaction )
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 資料③p5 に本薬および添加剤で腎毒性が認められることが記載されており、Compassionate Use、臨床試験でも腎障害患者は除外されていることから上記設定は妥当と考える。 資料③p6 に「国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-540-5773 試験)において、グレード 3 以上の肝機能検査値異常(ALT 上昇 7.3%(28/385 例)、AST 上昇 6.5%(25/384 例)及び総ビリルビン上昇 1.3%(5/383 例))が認められた」と追記情報あり。上記設定は妥当。 資料③p7 に「Compassionate Use において、低血圧、嘔吐、発熱等の点滴静注に関連しうる事象が報告されている」とあり、上記設定は妥当。過敏反応発現時の処置方法についても情報提供が必要。

### 2. 重要な潜在的リスク

項目(該当なし )
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) 妊婦及び授乳婦への投与は潜在的リスクとして挙げられているものの、詳細は不明のため項目に挙げても良

かったのではないか。

### 3. 重要な不足情報

項目(承認用法・用量における安全性 )

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

資料③p9に「小児の用法・用量については、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り、本剤承認時までに投与経験がない」と記載があるが、成人の承認用法・用量設定も用量設定試験などの探索的試験は行われておらず、有効性・安全性ともに承認用法・用量の妥当性について情報収集する必要があると考える。

- ・「承認用法・用量における安全性」のうち、特に小児、高齢者、患者層(重症度)について評価したほうが良い。
- ・薬剤耐性についても挙げて良かったのではないか。
- ・臨床試験(資料⑤)では高齢者の組入れが少なく、高齢者の安全性情報が必要

有効性について

- ・承認用法用量・患者層(重症度)での妥当性
- ・投与開始時期

### ③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

<参照資料> 中央社会保険医療協議会 総会(第457回)議事次第(令和2年5月8日(金)持ち回り開催)  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212500\\_00072.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212500_00072.html) 最終確認日 2020年6月7日

「当該医薬品の製造販売業者であるギリアド・サイエンシズ(株)によれば、供給量は極めて限定的であるが当面、当該医薬品を無償で提供することとしており(※)、この間、薬価収載希望書は提出されない予定である。(※無償提供の間は公的な管理の下で流通させる予定。)」と記載あり、現在は無償提供である。

一方で「なお、今後、当該医薬品の一般的な流通が見込まれ、当該企業から薬価収載の希望があった場合には、速やかに対応することとする。」とあり、薬価収載となった場合、高額となる可能性が考えられる。

公的な管理下から外れた場合には最新の情報(有効性・安全性)をもとに再度評価する必要があるのではないか？

### <評価のまとめ>

本剤は、米国FDAによるEmergency Use Authorizationが得られたことを受けて、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づく第14条第1項の承認に該当するとして、特例承認されたSARS-CoV-2による感染症の適応では世界で初めての医薬品である。緊急事態下であることから、医薬品開発において通常行う承認までの過程を一部省略して承認されていることを認識する必要がある。PKにおいては臓器障害時のヒトでのPK試験が行われていないこと、臨床試験では用量反応試験など探索的試験が行われていないこと、また審査において評価対象である第3相試験2試験についても現在継続中の速報値から評価しており、有効性および安全性については十分検証できていないと考える。

しかし、ACTT試験ではプラセボ対照試験を実施し、プラセボ群に対して一定の効果が示されており、臨床的にも本剤の有効性が示唆されているとする機構の見解は妥当と考える。ただし、死亡率や患者重症度での違い、安全性など不明点も多く、今後の有効性・安全性情報の収集が必要と考える。

現時点では本剤は企業による無償提供であり、公的な管理下にあるが、一般的な流通となった場合、公的な管理下でなくなり、薬剤使用の制限緩和やコストの問題も考える必要が出てくると考えられる。その際には再度評価する必要があると考える。