

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

添付文書改訂のお知らせ

2021年6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につきまして、厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より一部の承認条件を満たすものと判断し、当該条件に係る記載を添付文書から削除して差し支えないとの事務連絡が発出されたこと及びベクルリー[®]点滴静注液100mgの承認整理に伴い添付文書を自主改訂しましたので、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

<自主改訂>

冒頭—特例承認に係る記載

承認条件解除に伴い、四角枠の記載を削除しました。

8. 重要な基本的注意

「11.1重大な副作用」の項において急性腎障害を削除したことに伴い、注意喚起の内容及び項目番号を変更しました。

11. 副作用

「11.1重大な副作用」の項において急性腎障害を削除しました。

21. 承認条件

厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より承認条件を満たすものと判断し、当該条件に係る記載を添付文書から削除して差し支えないとの事務連絡が発出されたことにより、21.4、21.5及び21.6を削除しました。

<ベクルリー[®]点滴静注液100mg承認整理に伴う改訂>

冒頭記載（承認番号、名称等）、「3.組成・性状」、「7.用法及び用量に関連する注意」及び「14.適用上の注意」等の項において、ベクルリー[®]点滴静注液100mgに関する記載を削除しました。

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.301号 (2021年8月6日 発送) にも掲載される予定です。
- ・承認条件解除に伴う事項の詳細は別途の案内文書をご覧ください。

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																		
冒頭	<p>貯法：点滴静注液：2～8℃で保存 点滴静注用：室温保存 有効期限：点滴静注液：24ヵ月 点滴静注用：36ヵ月</p> <table border="1" data-bbox="387 427 1010 523"> <tr> <td></td> <td>点滴静注液</td> <td>点滴静注用</td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td>30200AMX00454000</td> <td>30200AMX00455000</td> </tr> <tr> <td>販売開始</td> <td colspan="2">2020年5月</td> </tr> </table>		点滴静注液	点滴静注用	承認番号	30200AMX00454000	30200AMX00455000	販売開始	2020年5月		<p>貯法：<u>(削除)</u>室温保存 有効期限：<u>(削除)</u>36ヵ月</p> <table border="1" data-bbox="1046 427 1668 523"> <tr> <td></td> <td><u>(削除)</u></td> <td><u>(削除)</u></td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td></td> <td>30200AMX00455000</td> </tr> <tr> <td>販売開始</td> <td colspan="2">2020年5月</td> </tr> </table>		<u>(削除)</u>	<u>(削除)</u>	承認番号		30200AMX00455000	販売開始	2020年5月		<p>液剤を承認整理しましたので削除しました。</p>
	点滴静注液	点滴静注用																			
承認番号	30200AMX00454000	30200AMX00455000																			
販売開始	2020年5月																				
	<u>(削除)</u>	<u>(削除)</u>																			
承認番号		30200AMX00455000																			
販売開始	2020年5月																				
冒頭、製品名	<p>レムデシビル・水性注射液、注射用凍結乾燥製剤</p> <p>ベクルリー®点滴静注用100mg ベクルリー®点滴静注液100mg</p>	<p>レムデシビル・<u>(削除)</u>注射用凍結乾燥製剤</p> <p>ベクルリー®点滴静注用100mg <u>(削除)</u></p>	<p>液剤を承認整理しましたので削除しました。</p>																		
冒頭、四角囲い	<p>本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られていたため、引き続き情報を収集中である。そのため本剤の使用に当たっては、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。また、本剤投与中のいかなる有害事象も早期に確認するため、本剤投与中は適切な検査等により注意深く患者をモニタリングするとともに、必要な場合には医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき報告すること。</p>	<p><u>(削除)</u></p>	<p>関連する承認条件の解除に伴い削除しました。</p>																		

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由																																																
3. 組成・性状	<p>3.1 組成</p> <table border="1" data-bbox="385 256 1010 564"> <tr> <td>販売名</td> <td>ベクルリー点滴 静注液100mg</td> <td>ベクルリー点滴 静注用100mg</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td colspan="2">レムデシビル</td> </tr> <tr> <td>含量^{注1)} (1バイアル中)</td> <td>100mg/20mL</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>添加物^{注2)}</td> <td>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 6360mg、注射用水、 pH調節剤</td> <td>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</td> </tr> </table> <p>注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、各々6%、5%過量充填されているので、実充填量は点滴静注液(水性注射液)で106mg/21.2mL、点滴静注用(凍結乾燥製剤)で105mgである。 注2) 実充填量を示す。</p> <p>3.2 製剤の性状</p> <table border="1" data-bbox="385 735 1010 951"> <tr> <td>販売名</td> <td>ベクルリー点滴 静注液100mg</td> <td>ベクルリー点滴 静注用100mg</td> </tr> <tr> <td>性状・剤形</td> <td>無色～黄色澄明の液</td> <td>白色～微黄白色～ 黄色の塊</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>3.0～4.0</td> <td>3.0～4.0^{注1)}</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比^{注2)}</td> <td>約1.2～1.3(日局生理食 塩液に対する比)</td> <td>約1.1(日局生理食 塩液に対する比)</td> </tr> </table>	販売名	ベクルリー点滴 静注液100mg	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/20mL	100mg	添加物 ^{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 6360mg、注射用水、 pH調節剤	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 3146mg、pH調節剤	販売名	ベクルリー点滴 静注液100mg	ベクルリー点滴 静注用100mg	性状・剤形	無色～黄色澄明の液	白色～微黄白色～ 黄色の塊	pH	3.0～4.0	3.0～4.0 ^{注1)}	浸透圧比 ^{注2)}	約1.2～1.3(日局生理食 塩液に対する比)	約1.1(日局生理食 塩液に対する比)	<p>3.1 組成</p> <table border="1" data-bbox="1043 256 1668 533"> <tr> <td>販売名</td> <td>(削除)</td> <td>ベクルリー点滴 静注用100mg</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td colspan="2">レムデシビル</td> </tr> <tr> <td>含量^{注1)} (1バイアル中)</td> <td>(削除)</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>添加剤^{注2)}</td> <td></td> <td>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</td> </tr> </table> <p>注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、(削除)5%過量充填されているので、実充填量は(削除)105mgである。 注2) 実充填量を示す。</p> <p>3.2 製剤の性状</p> <table border="1" data-bbox="1043 730 1668 946"> <tr> <td>販売名</td> <td>(削除)</td> <td>ベクルリー点滴 静注用100mg</td> </tr> <tr> <td>性状・剤形</td> <td></td> <td>白色～微黄白色～ 黄色の塊</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td></td> <td>3.0～4.0^{注1)}</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比^{注2)}</td> <td></td> <td>約1.1(日局生理食 塩液に対する比)</td> </tr> </table>	販売名	(削除)	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)	(削除)	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	販売名	(削除)	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)	液剤を承認整理しましたので削除しました。
販売名	ベクルリー点滴 静注液100mg	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/20mL	100mg																																																	
添加物 ^{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 6360mg、注射用水、 pH調節剤	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 3146mg、pH調節剤																																																	
販売名	ベクルリー点滴 静注液100mg	ベクルリー点滴 静注用100mg																																																	
性状・剤形	無色～黄色澄明の液	白色～微黄白色～ 黄色の塊																																																	
pH	3.0～4.0	3.0～4.0 ^{注1)}																																																	
浸透圧比 ^{注2)}	約1.2～1.3(日局生理食 塩液に対する比)	約1.1(日局生理食 塩液に対する比)																																																	
販売名	(削除)	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)	(削除)	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																																																	
販売名	(削除)	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)																																																	

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
7. 用法及び用量に関連する注意	<p>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。[8.3、14.1、14.2 参照]</p> <p>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。</p> <p>7.3 体重3.5kg以上40kg未満の小児には、点滴静注液は推奨されない。</p> <p>7.4 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]</p>	<p>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(削除)参照]</p> <p>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。 (削除)</p> <p>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]</p>	液剤を承認整理しましたので一部記載を削除しました。また、記載を整備し項目番号及び参照先を変更しました。
8. 重要な基本的注意	<p>8.1 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、11.1.1 参照]</p> <p>8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.2 参照]</p> <p>8.3 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、11.1.3 参照]</p>	<p>(削除)</p> <p>8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]</p> <p>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]</p> <p>8.3 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]</p>	「11. 副作用」「11.1 重大な副作用」の項からの急性腎障害の削除に伴い、本剤投与前及び投与中に腎機能検査を実施することを8.3項で引き続き注意喚起することとしました。また、項目番号及び参照先を変更しました。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>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。[8.1、11.1.1、15.2、16.6.2 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。[8.2、11.1.2、16.6.3、17.1 参照]</p>	<p>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、(削除)15.2、16.6.2 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、17.1 参照]</p>	<p>記載を整備し参照先を変更しました。</p> <p>参照先を変更しました。</p>

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由												
	<p>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。[7.4、16.6.1 参照]</p>	<p>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]</p>	<p>参照先を変更しました。</p>												
<p>10. 相互作用 10.2 併用注意 (併用に注意すること)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="383 520 593 580">薬剤名等</th> <th data-bbox="593 520 804 580">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="804 520 1014 580">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="383 580 593 802">ヒドロキシクロロキン硫酸塩 クロロキン (国内未承認)</td> <td data-bbox="593 580 804 802">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。</td> <td data-bbox="804 580 1014 802">In vitroにおいて、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ことが示されている。</td> </tr> </tbody> </table>	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 クロロキン (国内未承認)	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。	In vitroにおいて、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ことが示されている。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1039 520 1249 580">薬剤名等</th> <th data-bbox="1249 520 1460 580">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1460 520 1671 580">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1039 580 1249 802">ヒドロキシクロロキン硫酸塩 クロロキン (国内未承認)</td> <td data-bbox="1249 580 1460 802">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。</td> <td data-bbox="1460 580 1671 802">(削除)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。</td> </tr> </tbody> </table>	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 クロロキン (国内未承認)	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。	(削除)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。	<p>特例承認後の新たな知見として、クロロキンリン酸塩又はヒドロキシクロロキン硫酸塩を2.5μMまで併用した場合でもA549-hACE2細胞株でのSARS-CoV-2に対する本剤のEC₅₀に差は認められなかったことから変更しました。</p>
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 クロロキン (国内未承認)	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。	In vitroにおいて、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ことが示されている。													
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 クロロキン (国内未承認)	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。	(削除)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。													
<p>11. 副作用 11.1 重大な副作用</p>	<p>11.1.1 急性腎障害 [8.1、9.2 参照]</p> <p>11.1.2 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。[8.2、9.3.1 参照]</p> <p>11.1.3 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。[8.3 参照]</p>	<p>(削除)</p> <p>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]</p> <p>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]</p>	<p>特例承認後の本剤の腎に関する包括的な検討結果、GS-US-540-5773試験のパートBの成績及びGS-US-540-5774試験のパートBの成績から、本剤と急性腎障害の因果関係を積極的に支持する情報はなかったため削除しました。</p> <p>項目番号及び参照先を変更しました。</p> <p>項目番号及び参照先を変更しました。</p>												

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p>	<p>〈点滴静注液〉</p> <p>14.1.1 必要なバイアル数を20～25℃に戻す。ただし、20～25℃で12時間を超えて保存しないこと。</p> <p>14.1.2 容器施栓系に欠陥がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥や微粒子がみられた場合は使用しないこと。</p> <p>14.1.3 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250mLとする。</p> <p>14.1.4 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。</p> <p>14.1.5 生理食塩液に添加後、20～25℃で4時間又は2～8℃で24時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。</p> <p>〈点滴静注用〉</p> <p>14.1.6 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。</p> <p>14.1.7 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</p> <p>14.1.8 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</p> <p>14.1.9 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。</p> <p>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。</p> <p>14.1.10 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。</p> <p>14.1.11 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4時間又は2～8℃で24時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。</p>	<p>(削除)</p> <p>14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>液剤を承認整理しましたので削除しました。</p> <p>希釈前に凍結乾燥製剤の再溶解方法を明確にするため、本項に注意喚起を追加しました。</p> <p>本剤の安定性試験において、凍結乾燥製剤は室温(20～25℃)で24時間又は冷蔵(2～8℃)で48時間安定であったことから、保存時間をそれぞれ延長しました。</p>

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由																																																																															
16. 薬物動態	<p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 健康成人における薬物動態</p> <p>外国人健康成人被験者に3mgから225mgの用量範囲でレムデシビルを2時間かけて単回静脈内投与したとき^{注)}、レムデシビルは線形の薬物動態プロファイルを示した。</p> <p>外国人健康被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2～5日目は100mgを1日1回30分間かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった(予備的データ)。</p> <p>注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。</p> <p style="text-align: center;">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</p> <table border="1" data-bbox="383 667 1010 975"> <thead> <tr> <th>用量 (mg)</th> <th>例数</th> <th>測定対象</th> <th>測定日</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>AUC^{a)} (ng・h/mL)</th> <th>t_{1/2}^{b)} (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>200</td> <td>8</td> <td rowspan="2">レムデシビル</td> <td>1日目</td> <td>5440 (20.3)</td> <td>2920 (20.6)</td> <td>0.98</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>7</td> <td>5日目</td> <td>2610 (12.7)</td> <td>1560 (13.9)</td> <td>0.89</td> </tr> <tr> <td>200</td> <td>8</td> <td rowspan="2">ヌクレオシド類似体</td> <td>1日目</td> <td>152 (25.9)</td> <td>2240 (29.1)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>7</td> <td>5日目</td> <td>142 (30.3)</td> <td>2230 (30.0)</td> <td>25.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値(CV%)、—：該当なし a) 1日目：AUC_{0-24h}、5日目：AUC_∞ b) 中央値</p>	用量 (mg)	例数	測定対象	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)	200	8	レムデシビル	1日目	5440 (20.3)	2920 (20.6)	0.98	100	7	5日目	2610 (12.7)	1560 (13.9)	0.89	200	8	ヌクレオシド類似体	1日目	152 (25.9)	2240 (29.1)	—	100	7	5日目	142 (30.3)	2230 (30.0)	25.3	<p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 健康成人における薬物動態</p> <p>外国人健康成人被験者に3mgから225mgの用量範囲でレムデシビルを2時間かけて単回静脈内投与したとき^{注)}、レムデシビルは線形の薬物動態プロファイルを示した。</p> <p>外国人健康被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2～5日目又は10日目に100mgを1日1回30分間かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体(GS-441524)及び中間代謝物(GS-704277)の薬物動態パラメータは以下のとおりであった(削除)。</p> <p>注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。</p> <p style="text-align: center;">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代謝物の薬物動態パラメータ</p> <table border="1" data-bbox="1041 667 1668 1203"> <thead> <tr> <th>用量 (mg)</th> <th>例数</th> <th>測定対象</th> <th>測定日</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>AUC^{a)} (ng・h/mL)</th> <th>t_{1/2}^{b)} (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>200</td> <td><u>28</u></td> <td rowspan="2">レムデシビル</td> <td>1日目</td> <td><u>4378</u> (<u>23.5</u>)</td> <td><u>2863</u> (<u>18.6</u>)</td> <td><u>0.90</u></td> </tr> <tr> <td>100</td> <td><u>26^{c)}</u></td> <td>5日目及び10日目</td> <td><u>2229</u> (<u>19.2</u>)</td> <td><u>1585</u> (<u>16.6</u>)</td> <td><u>0.96</u></td> </tr> <tr> <td>200</td> <td><u>28</u></td> <td rowspan="2">ヌクレオシド類似体^{d)}</td> <td>1日目</td> <td><u>143</u> (<u>21.5</u>)</td> <td><u>2191</u> (<u>19.1</u>)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td><u>26</u></td> <td>5日目及び10日目</td> <td><u>145</u> (<u>19.3</u>)</td> <td><u>2229</u> (<u>18.4</u>)</td> <td><u>27.4</u></td> </tr> <tr> <td><u>200</u></td> <td><u>28</u></td> <td rowspan="2">中間代謝物^{e)}</td> <td>1日目</td> <td><u>370</u> (<u>29.3</u>)</td> <td><u>698</u> (<u>25.9</u>)</td> <td><u>1.27</u></td> </tr> <tr> <td><u>100</u></td> <td><u>26</u></td> <td>5日目及び10日目</td> <td><u>246</u> (<u>33.9</u>)</td> <td><u>462</u> (<u>31.4</u>)</td> <td><u>1.23</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値(CV%)、—：該当なし a) 1日目：AUC_{0-24h}、5日目及び10日目：AUC_∞ b) 中央値 c) AUC及びt_{1/2}は25例 d) GS-441524 e) GS-704277</p>	用量 (mg)	例数	測定対象	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)	200	<u>28</u>	レムデシビル	1日目	<u>4378</u> (<u>23.5</u>)	<u>2863</u> (<u>18.6</u>)	<u>0.90</u>	100	<u>26^{c)}</u>	5日目及び10日目	<u>2229</u> (<u>19.2</u>)	<u>1585</u> (<u>16.6</u>)	<u>0.96</u>	200	<u>28</u>	ヌクレオシド類似体 ^{d)}	1日目	<u>143</u> (<u>21.5</u>)	<u>2191</u> (<u>19.1</u>)	—	100	<u>26</u>	5日目及び10日目	<u>145</u> (<u>19.3</u>)	<u>2229</u> (<u>18.4</u>)	<u>27.4</u>	<u>200</u>	<u>28</u>	中間代謝物 ^{e)}	1日目	<u>370</u> (<u>29.3</u>)	<u>698</u> (<u>25.9</u>)	<u>1.27</u>	<u>100</u>	<u>26</u>	5日目及び10日目	<u>246</u> (<u>33.9</u>)	<u>462</u> (<u>31.4</u>)	<u>1.23</u>	薬物動態試験の最終報告に基づき記載を変更し、中間代謝物(GS-704277)のデータを追加しました。
用量 (mg)	例数	測定対象	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)																																																																												
200	8	レムデシビル	1日目	5440 (20.3)	2920 (20.6)	0.98																																																																												
100	7		5日目	2610 (12.7)	1560 (13.9)	0.89																																																																												
200	8	ヌクレオシド類似体	1日目	152 (25.9)	2240 (29.1)	—																																																																												
100	7		5日目	142 (30.3)	2230 (30.0)	25.3																																																																												
用量 (mg)	例数	測定対象	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)																																																																												
200	<u>28</u>	レムデシビル	1日目	<u>4378</u> (<u>23.5</u>)	<u>2863</u> (<u>18.6</u>)	<u>0.90</u>																																																																												
100	<u>26^{c)}</u>		5日目及び10日目	<u>2229</u> (<u>19.2</u>)	<u>1585</u> (<u>16.6</u>)	<u>0.96</u>																																																																												
200	<u>28</u>	ヌクレオシド類似体 ^{d)}	1日目	<u>143</u> (<u>21.5</u>)	<u>2191</u> (<u>19.1</u>)	—																																																																												
100	<u>26</u>		5日目及び10日目	<u>145</u> (<u>19.3</u>)	<u>2229</u> (<u>18.4</u>)	<u>27.4</u>																																																																												
<u>200</u>	<u>28</u>	中間代謝物 ^{e)}	1日目	<u>370</u> (<u>29.3</u>)	<u>698</u> (<u>25.9</u>)	<u>1.27</u>																																																																												
<u>100</u>	<u>26</u>		5日目及び10日目	<u>246</u> (<u>33.9</u>)	<u>462</u> (<u>31.4</u>)	<u>1.23</u>																																																																												

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
	<p>16.3 分布 <i>In vitro</i>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。</p>	<p>16.3 分布 <i>In vitro</i>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88～93%であった。ヌクレオシド類似体(GS-441524)のヒト血漿蛋白に対する結合率は低かった(2%)。外国人健康成人に¹⁴C標識したレムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき^{注)}、総放射能の血液／血漿比は投与開始15分後で約0.68であり、時間の経過とともに上昇し、投与5時間後では1.0であった。レムデシビル及び代謝物は、血漿又は血液中の細胞成分に対して異なる分布を示す。</p>	<p>新たに得られた<i>In vitro</i>試験結果に基づき、本剤のヒト血漿蛋白に対する結合率を変更しました。また、ヌクレオシド類似体のヒト蛋白に対する結合率に関する記載を追加しました。 さらに、本剤及び代謝物の血漿又は細胞成分中への分布に関する説明を補足するため、健康成人での血液／血漿比のデータを追加しました。</p>
	<p>16.4 代謝 レムデシビルは主に加水分解を介して代謝される。</p>	<p>16.4 代謝 レムデシビルは主にカルボキシルエステラーゼ1 (CES1)により加水分解され、一部カテプシンA (CatA) やCYP3Aにより代謝される。加水分解により生成された中間代謝物(GS-704277)は主にヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質1 (HINT1)により代謝される。中間代謝物はホスホルアミダートの分解とそれに続くリン酸化により活性型三リン酸(GS-443902)となる。一方、脱リン酸化により、効率的に再リン酸化されないヌクレオシド代謝物(GS-441524)が生成される。</p>	<p>本剤の代謝経路を明確にするため、代謝経路に関する記載を追加しました。</p>
	<p>16.5 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^{注)}、投与量の平均総回収率は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。</p>	<p>16.5 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^{注)}、投与量の平均総回収率は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(GS-441524、49%)であり、10%がレムデシビルであった。</p>	<p>より明確な記載へ変更しました。</p>
	<p>16.7.1 <i>In vitro</i>試験成績 <i>In vitro</i>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。</p>	<p>16.7.1 <i>In vitro</i>試験成績 (削除)レムデシビルは(削除)OATP1B1及びP-gpの基質である。またCYP3A、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3及びMATE1に対して阻害作用を示す。中間代謝物(GS-704277)はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。</p>	<p>新たに得られた<i>In vitro</i>試験結果を踏まえて、変更しました。</p>

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
17. 臨床成績	<p>17.1.2 健康成人対象の臨床試験 (1) 単回投与試験(GS-US-399-1812試験) 外国人健康被験者を対象に、本薬を単回静脈内投与した臨床試験において、本薬投与時に以下の有害事象^{注)}が認められた。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 便秘、浮動性めまい、全身性そう痒症、注入部位血管外漏出、医療機器使用部位皮膚炎、斑状出血、失神寸前の状態、医療機器使用部位刺激感、リパーゼ増加、アミラーゼ高値、総コレステロール増加、LDLコレステロール増加 </div> <p>(2) 単回投与試験(GS-US-399-4231試験) 外国人健康被験者を対象に、本薬の¹⁴C標識体を単回静脈内投与した臨床試験において、本薬投与時に有害事象^{注)}として下痢、紅斑、鼻漏、血清カルシウム及びカリウム増加が認められた。</p> <p>(3) 反復投与試験(GS-US-399-1954試験) 外国人健康被験者を対象に、本薬を反復静脈内投与した臨床試験において、本薬投与時に以下の有害事象^{注)}が認められた。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 便秘、消化不良、四肢痛、頭痛、悪心、嘔吐、振戦、食欲減退、接触皮膚炎、そう痒症、斑状出血、注入部位血管外漏出、注入部位出血、注入部位疼痛、PT延長、高血糖、ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇、心電図T波逆転、浮動性めまい </div> <p>注)本薬との因果関係は評価されていない。</p>	(削除)	患者における臨床試験成績が多く得られたことから当該記載を削除しました。
18. 薬効薬理	<p>18.1 作用機序 レムデシビルはアデノシンヌクレオシドのプロドラッグであり、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を生成する。活性代謝物はアデノシン三リン酸(ATP)の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼα、β及びRNAポリメラーゼII、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼγ及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用(IC₅₀値)はいずれも>200μMであった。</p>	<p>18.1 作用機序 レムデシビルはアデノシンヌクレオシド類似体のプロドラッグである。<u>レムデシビルは、細胞内に分布し、加水分解による代謝を経て、最終的にリン酸化されて薬理学的に活性を有するヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物を生成する。</u>活性代謝物はアデノシン三リン酸(ATP)の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼα、β及びRNAポリメラーゼII、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼγ及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用(IC₅₀値)はいずれも>200μMであった。</p>	作用機序に関する新たな知見が得られたことから、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>18.2 <i>In vitro</i>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。</p> <p>18.4 動物モデルにおける治療効果 現時点では、SARS-CoV-2感染の動物モデルで認められたレムデシビルの抗ウイルス活性と患者における本剤の臨床的有効性の関係は不明である。SARS-CoV-2接種12時間後のアカゲザルSARS-CoV-2感染モデルに、投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回を静脈内ボラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系疾患の臨床徴候が改善し、肺病理像及び肺病変所見並びに肺ウイルスRNA量が減少した。</p>	<p>18.2 <i>In vitro</i>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。また、<u>継代培養ヒト肺上皮細胞株Calu-3及びA549-hACE2でSARS-CoV-2の複製を阻害し、EC₅₀は薬剤添加72時間後及び48時間後でそれぞれ280nM及び115nMであった^{8),9)}。</u></p> <p>18.4 動物モデルにおける治療効果 (削除) SARS-CoV-2接種12時間後のアカゲザルSARS-CoV-2感染モデルに、投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回を静脈内ボラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系疾患の臨床徴候が改善し、肺病理像及び肺病変所見並びに肺ウイルスRNA量が減少した。</p>	<p>新たに得られた、SARS-CoV-2複製により関連する細胞株である継代培養ヒト肺上皮細胞株Calu-3及びA549-hACE2でのSARS-CoV-2の複製に関する<i>In vitro</i>試験結果に基づき変更しました。</p> <p>臨床試験成績が得られたことから当該記載を削除しました。</p>
21. 承認条件	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>21.4 本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。</p> <p>21.5 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。</p> <p>21.6 医薬品医療機器等法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して9カ月とする。なお、現在実施中の臨床試験の成績が得られた際には速やかに当該成績を提出することとし、その他の資料についても遅くとも承認取得後9カ月までには</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(削除)</p>	承認条件解除により削除しました。

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
	独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出すること。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要がある場合には、薬機法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。		
22. 包装	<p>〈[ベクルリー点滴静注液100mg]〉 1バイアル(20mL)</p> <p>〈[ベクルリー点滴静注用100mg]〉 1バイアル</p>	<p>(削除)</p> <p>1バイアル</p>	液剤を承認整理しましたので削除しました。
23. 主要文献	<p>1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734TM)</p> <p>2) 社内資料(レムデシビル治験薬概要書)</p> <p>3) 社内資料(CO-US-540-5776試験)</p> <p>4) 社内資料(GS-US-540-5773試験)</p> <p>5) Jason D. Goldman et al. N Engl J Med. 2020 May 27;NEJMoa2015301</p> <p>6) 社内資料(GS-US-540-5774試験)</p> <p>7) Christoph D. Spinner et al. JAMA 2020 Sep 15;324(11):1048-1057</p>	<p>1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734TM)</p> <p>2) 社内資料(レムデシビル治験薬概要書)</p> <p>3) 社内資料(CO-US-540-5776試験)</p> <p>4) 社内資料(GS-US-540-5773試験)</p> <p>5) Goldman <u>JD</u>, et al. N Engl J Med. <u>2020;383 (19) :1827-1837</u></p> <p>6) 社内資料(GS-US-540-5774試験)</p> <p>7) Spinner <u>CD</u>, et al. JAMA <u>2020;324(11):1048-1057</u></p> <p>8) Pruijssers <u>AJ</u>, et al. Cell Rep. <u>2020;32(3):107940</u></p> <p>9) Xie <u>X</u>, et al. Nat Commun. <u>2020;11(1):5214</u></p>	記載を整備し参考文献を追加しました。