

貯法：点滴静注液：2～8℃で保存

点滴静注用：室温保存

有効期間：点滴静注液：24ヵ月

点滴静注用：36ヵ月

	点滴静注液	点滴静注用
承認番号	30200AMX00454000	30200AMX00455000
販売開始	2020年5月	

抗ウイルス剤

レムデシビル・水性注射液、注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品^{注1}

ベクルリー® 点滴静注液 100mg

ベクルリー® 点滴静注用 100mg

VEKLURY® for Intravenous Injection

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、現時点で有効性、安全性、品質に係る情報は極めて限られており、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。



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 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。[8.2、9.2、11.1.1 参照]
- 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。[8.3、9.3、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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

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。

3.2 製剤の性状

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）

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

- SARS-CoV-2による感染症に対する本剤の有効性及び安全性に関して得られている情報は極めて限られていることから、最新の情報に留意して慎重に投与の可否を判断すること。[17.1.1 参照]

- 臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、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。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。

通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。

なお、総投与期間は10日までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。[14.1、14.2 参照]
- 本剤の最適な投与期間は確立していないが、目安として、ECMO又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されている患者では総投与期間は10日間までとし、ECMO又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されていない患者では5日目まで、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。
- 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。
- 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

- 本剤の投与経験が極めて限られており、これまでに報告されていない副作用（重篤なものを含む）が生じるおそれがあるため、本剤を投与する場合には、患者の臨床症状、臨床検査値（白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、プロトロンビン時間等）について、適切なモニタリングを行いながら慎重に患者を観察すること。臨床検査値は毎日確認すること。副作用が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を継続すること。
- 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。[1.1、9.2、11.1.1 参照]
- 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。[1.2、9.3、11.1.2 参照]

8.4 Infusion Reaction (低血圧、嘔気、嘔吐、発汗、振戦等)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。[11.1.3 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尿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。[1.1、8.2、11.1.1、15.2、16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害 (成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²未満、正期産新生児 (7日~28日) では血清クレアチニン1mg/dL以上) の患者
投与は推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。[9.7、17.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

投与しないことが望ましい。[17.1 参照]

9.3.2 ALTが基準範囲上限の5倍未満の患者

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。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。[1.2、8.3、11.1.2、16.6.3、17.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合 (主要血中代謝物 (ヌクレオシド類似体) の全身曝露量 (AUC) が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当)、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合 (主要血中代謝物 (ヌクレオシド類似体) の全身曝露量 (AUC) が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当)、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは尿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]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

11. 副作用

本剤は特例承認された薬剤であり、安全性に係る情報は極めて限られており、引き続き情報を収集中である。因果関係は不明だが、17.1項に記載の有害事象が報告されている。

また、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 急性腎障害 [1.1、8.2、9.2 参照]

11.1.2 肝機能障害 [1.2、8.3、9.3 参照]

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。

11.1.3 Infusion Reaction

低血圧、嘔気、嘔吐、発汗、振戦等があらわれることがある。[8.4 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

<点滴静注液>

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。

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。

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。

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。

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。

<点滴静注用>

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。

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。

14.1.8 注射用水に溶解後、20~25℃で4時間又は2~8℃で24時間以内を使用すること。

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。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。

14.1.10 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。

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。

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	100
20	100	1	20	
25	125	2	25 (20+5)	
30	150	2	30 (20+10)	
35	175	2	35 (20+15)	

表2 2日目以降の投与 (体重3.5kg以上40kg未満の小児)

体重 (kg)	体重40kg未満の小児における維持用量 (mg)	バイアル数	希釈後のバイアルから抜き取る量 (mL)	生理食塩液に添加後の全量 (mL)
3.5	8.8	1	1.8	25
4	10	1	2	
5	12.5	1	2.5	
7.5	18.8	1	3.8	50
10	25	1	5	
15	37.5	1	7.5	
20	50	1	10	
25	62.5	1	12.5	100
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

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満(10mg/kg/日以上)で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿細管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における薬物動態

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。

外国人健康成人被験者に、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)。

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。

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

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

平均値 (CV%)、—: 該当なし

a) 1日目: AUC_{0-24h}、5日目: AUC_{tau}

b) 中央値

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。

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。

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。

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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

小児における薬物動態の検討は実施していない。
小児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。体重40kg以上の小児では、成人における国内承認用法・用量で本剤を投与したとき、定常状態におけるレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の曝露量は、成人とおおむね同程度であると予測された。一方で、体重40kg未満の小児では、体重換算された国内承認用法・用量で投与したとき、定常状態におけるレムデシビルの曝露量は成人と同程度と予測されたが、ヌクレオシド類似体の曝露量は成人と比較して、低年齢小児で低値傾向であると予測された。

16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。

16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 使用経験

(1) NIAID ACTT-1試験 (NCT04280705)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者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、2~10日目に本剤100mgを1日1回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。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であった。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、回復までの時間の中央値は、本剤投与群で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)。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。

主な選択・除外基準

選択基準	除外基準
<ol style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院 以下のいずれかに該当しており、PCR等によりSARS-CoV-2感染が確認されている <ul style="list-style-type: none"> 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 無作為化前72時間以前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 少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> 肺炎画像所見(胸部X線、CTスキャン等) SpO₂が94%(室内気)以下 酸素吸入を要する 人工呼吸器管理 	<ol style="list-style-type: none"> AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 推定糸球体ろ過量(eGFR)が30mL/min未満(血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む) 妊婦又は授乳婦 72時間以内に退院又は転院予定

(2) GS-US-540-5773試験 (NCT04292899)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上のSARS-CoV-2による重症感染症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要臨床評価項目は、無作為化後14日目に順序尺度^{注1)}で評価した臨床状態とされた。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]であった。また、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ、50%の患者が退院するまでの時間は10日及び11日、14日目において、臨床状態の2段階以上の改善^{注2)}が認められた患者の割合は65% (129/200例)及び54% (107/197例)、回復^{注3)}が認められた患者の割合は70% (140/200例)及び59% (116/197例)、死亡の割合は8% (16/200例)及び11% (21/197例)であった。

注1) 順序尺度: ①死亡、②入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、③入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、④入院かつ低流量酸素による管理、⑤入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する、⑥入院しており、酸素吸入及び本剤投与以外の継続的な治療は要しない、⑦退院
注2) 順序尺度においてベースライン時から2点以上の改善が認められた場合と定義された。
注3) 酸素吸入を要しない又は退院した場合と定義された。
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。

主な選択・除外基準

選択基準	除外基準
<ol style="list-style-type: none"> 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 入院中 スクリーニング時に、SpO₂が94%以下(室内気)又は酸素吸入を要する 画像上、肺浸潤影が認められる 	<ol style="list-style-type: none"> 多臓器不全 人工呼吸器(V-V ECMOを含む)を5日間以上使用、又はV-A ECMOを使用(使用期間を問わない) ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満(18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出) 妊娠検査陽性 授乳中

有害事象⁽³⁾が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ71%及び74%、重篤な有害事象が認められた被験者の割合は21%及び35%、Grade 3以上の有害事象が認められた被験者の割合は31%及び43%であった。有害事象のため中止に至った例数は、5日間投与群で9例（5%）及び10日間投与群で20例（10%）であった。28日目までの全死亡率は、5日間投与群で10%、10日間投与群で13%であった。

(3) SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした人道的見地から行われた本剤の投与経験

少なくとも本剤が1回以上投与されたSARS-CoV-2による感染症患者163例のデータが取りまとめられた。用法・用量は、投与初日に本剤200mgを、投与2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与することとされた。医師の裁量で標準療法の実施が可能とされた。本剤の初回投与からの追跡観察期間の中央値は15日（範囲：4～44日）であった。本剤の投与前後における酸素療法の状態は表1のとおりであり、47.2%（77/163例）の患者において酸素療法の状態の1段階以上の改善が認められた。死亡は20.2%（33例）に認められた。

表1 本剤の投与を受けた全体集団における臨床的改善（追跡調査期間の中央値：15日）

例数 (%)	ベースラインの酸素療法の状態			
	侵襲的 ^{a)} 104例	非侵襲的 ^{b)} 24例	低流量酸素 31例	室内気 飽和度 <94% 3例
投与後の酸素療法の状態				
死亡	27 (26)	5 (21)	1 (3)	0
侵襲的 ^{a)}	39 (38)	5 (21)	1 (3)	0
非侵襲的 ^{b)}	8 (8)	4 (17)	0	0
低流量酸素	6 (6)	1 (4)	3 (10)	0
室内気	12 (12)	0	2 (7)	0
退院	12 (12)	9 (38)	24 (77)	3 (100)
改善	38 (37)	10 (42)	26 (84)	3 (100)

酸素療法の状態が不明であった1例が解析から除外された。

a) ECMO又は侵襲的人工呼吸器管理

b) 非侵襲的陽圧換気療法又は高流量酸素

本邦において本剤が投与された9例（侵襲的換気8例、低流量酸素療法1例）について、酸素療法の状態の1段階以上の改善が6例で認められた。死亡は1例に認められた。

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。

主な選択・除外基準（2020年3月2日時点）

選択基準	1. 入院中 2. PCRにおいてSARS-CoV-2が陽性 3. 酸素飽和度が94%以下、酸素吸入又はNEWS2スコアが4以上
除外基準	1. 多臓器不全 2. ロピナビル/リトナゼルの併用 3. 継続的に昇圧剤を必要とする 4. ALTが基準範囲上限の5倍超 5. クレアチニン・クリアランスが30mL/min未満、透析中又は持続的静脈静脈血液ろ過 6. 妊婦

NEWS2: National Early Warning Score 2 (updated report of a working party London: RCP, 2017)

本剤の投与を受けた163例のうち、50%（82例）の患者に有害事象⁽³⁾が報告された。2例以上で報告された重篤な有害事象は呼吸不全（10例、6%）、急性呼吸窮迫症候群（3例、1.8%）、呼吸窮迫（2例、1.2%）、コロナウイルス感染（5例、3.1%）、敗血症性ショック（3例、1.8%）、肺炎（2例、1.2%）、敗血症（2例、1.2%）、急性腎障害（6例、3.7%）、腎不全（4例、2.5%）、低血圧（6例、3.7%）、多臓器機能不全症候群（3例、1.8%）であった。その他の有害事象は以下のとおりであった。

貧血、血小板減少症、播種性血管内凝固、正球形貧血、汎血球減少症、血小板増加症、心房細動、徐脈、急性心不全、心停止、心原性ショック、心筋症、上室性期外収縮、収縮機能障害、頻脈、下痢、悪心、異常便、便秘、血便排泄、嘔吐、発熱、悪寒、医療機器関連血栓症、末梢性浮腫、臓器不全、肝炎、アシネトバクター感染、ウイルス性肺炎、アシネトバクター性菌血症、アスペルギルス感染、カンジダ感染、気管内挿管合併症、注入に伴う反応、トランスアミンアゼ上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、エンテロコッカス検査陽性、アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、カンジダ検査陽性、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎クレアチニン・クリアランス減少、体液平衡陰性、肝機能検査値上昇、酸素飽和度異常、喀痰異常、尿沈渣陽性、尿検査異常、白血球数増加、高ナトリウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、代謝性アルカローシス、脳症、頭痛、代謝性脳症、ミオクローヌス、痙攣発作、譫妄、幻覚、不眠症、腎機能障害、血尿、腎損傷、腎尿管壊死、尿閉、低酸素症、気胸、急性呼吸不全、失声症、呼吸困難、咯血、間質性肺炎、胸膜肥厚、胸膜炎、肺塞栓症、肺線維症、呼吸性アシドーシス、発疹、そう痒症、皮膚乾燥、網状皮膚斑、点状出血、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、深部静脈血栓症、出血、静脈炎

本邦において本剤が投与された9例について、有害事象⁽³⁾は5例（腎機能障害、低血圧/心房細動/高ナトリウム血症/腎機能障害/肝酵素上昇/播種性血管内凝固/出血/血中ビリルビン増加/咯血/気胸、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/アミラーゼ増加、高ナトリウム血症/肝酵素上昇/腎機能障害/ミオクローヌス/下痢/深部静脈血栓症/心停止、そう痒症）に認められた。

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⁽³⁾が認められた。

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

(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⁽³⁾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。

(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⁽³⁾が認められた。

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、トランスアミンアゼ上昇、心電図T波逆転、浮動性めまい

17.1.3 エボラウイルス感染症患者対象の臨床試験

(1) 海外第II相試験（PALM試験）

外国人のエボラウイルス感染症患者を対象に、本薬を反復投与した臨床試験において、本薬投与時に有害事象⁽³⁾として、低血圧が認められた。

注）本薬との因果関係は評価されていない。

18. 薬効薬理

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>200 μ Mであった。

18.2 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。

18.3 薬剤耐性

レムデシビル耐性のSARS-CoV-2出現に関する臨床データは得られていない。現在までに、*in vitro*でのSARS-CoV-2のレムデシビル耐性発現は検討されていない。げっ歯類CoVのマウス肝炎ウイルスを用いたレムデシビルの*in vitro*耐性解析では、RNA依存性RNAポリメラーゼで全てのCoVに保存された残基において、2カ所の変異（F476L及びV553L）が確認され、レムデシビルに対して5.6倍の感受性の低下を示した。この変異体は*in vitro*でウイルス複製能が低下した。同様の変異（F480L及びV557L）をSARS-CoVに導入したとき、培養細胞内でレムデシビルに対して6倍の感受性低下を示し、SARS-CoV感染マウスモデルにおいてウイルスの病原性が減弱した。

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回を静脈内ボー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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

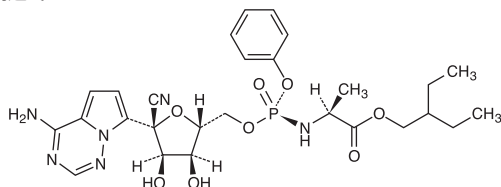
一般の名称：レムデシビル（Remdesivir）

化学名：2-Ethylbutyl N-((S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altreronitril-6-O-yl]phenoxyphosphoryl)-L-alaninate

分子式：C₂₇H₃₅N₆O₈P

分子量：602.58

化学構造式：



性状：白色～微黄白色又は黄色の固体

溶解性：メタノール、テトラヒドロフランに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、酢酸イソプロピルに溶けにくい。

融点：138℃

分配係数：log P=3.2

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。

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。

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。

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認められた場合には、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

〈[ベクルリー点滴静注液100mg]〉

1バイアル（20mL）

〈[ベクルリー点滴静注用100mg]〉

1バイアル

23. 主要文献

- 1) Fact Sheet for Health Care Providers
- 2) 社内資料（レムデシビル治験薬概要書）

24. 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

〒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

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）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

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