

## 電子添文改訂のお知らせ

2023年2月

ギリアド・サイエンシズ株式会社

# ベクルリー<sup>®</sup>点滴静注用100mg

VEKLURY<sup>®</sup> for Intravenous Injection

この度ベクルリー<sup>®</sup>点滴静注用100mgにおいて、医薬品添付文書改訂相談等を経て電子添文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、最新電子添文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

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.3の項を削除しました。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

28日齢以上18歳未満のSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験成績を踏まえ、「9.7小児等」の項を改訂し臨床試験を実施していない小児等の対象を限定する記載にしました。

#### 11. 副作用

「11.2 その他の副作用」の項に、「高ビリルビン血症」及び「ヘモグロビン減少」を追加しました。

#### 14. 適用上の注意

注射用水による再溶解後の使用可能時間を延長しました。

#### 16. 薬物動態

- 「16.1.2 患者における薬物動態」の項に、成人患者での薬物動態パラメータを追加しました。
- 「16.6.1 小児患者」の項に、小児患者での薬物動態パラメータを追記しました。

#### 17. 臨床成績

「17.1.3 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験」の項に、28日齢以上18歳未満のSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験（GS-US-540-5823試験）の成績の要約を追加しました。

## 18. 薬効薬理

- 「18.2 *In vitro* 抗ウイルス活性」の項に、SARS-CoV-2変異体の臨床分離株（omicron株（BA.2.12.1、BA.4及びBA.5系統））を用いた非臨床試験の最新の知見を追加しました。
- 「18.3.2 臨床試験」の項に、NIAID ACTT-1試験及びGS-US-540-9012試験における薬剤耐性に関する最新の知見を追加しました。

## 21. 承認条件

承認条件の一部を削除しました。

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

- ・最新電子添文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。添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、同ホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

① GS1バーコード：調剤包装単位

② GS1バーコード：販売包装単位



- ・本お知らせ文書及び最新電子添文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.316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

電子添文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																								
7.用法及び用量に関連する注意	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]	(削除)	母集団薬物動態モデルを用い、GS-US-540-5823試験で体重3.0 kg以上の28日齢以上18歳未満の小児患者を対象としたコホートにおけるレムデシビル、GS-441524及びGS-704277の曝露量を予測した結果に基づき、削除しました。																								
9.特定の背景を有する患者に関する注意	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]	9.7 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。28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていない。[(削除)16.6.1 参照]	GS-US-540-5823試験の28日齢以上かつ体重3.0 kg以上の小児患者を対象としたコホートの中間成績が得られたこと、また、母集団薬物動態モデルを用い、GS-US-540-5823試験で体重3.0 kg以上の28日齢以上18歳未満の小児患者を対象としたコホートにおけるレムデシビル、GS-441524及びGS-704277の曝露量を予測した結果に基づき、改訂しました。																								
11.副作用	<table border="1" data-bbox="383 898 1010 1201"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上 4%未満</th> <th>0.1%以上 1%未満</th> <th>頻度 不明</th> </tr> </thead> <tbody> <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> <td></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> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>改訂箇所のみ掲載</p>		1%以上 4%未満	0.1%以上 1%未満	頻度 不明	肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症		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		<table border="1" data-bbox="1041 898 1668 1238"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上 4%未満</th> <th>0.1%以上 1%未満</th> <th>頻度 不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>高トランスアミナーゼ血症、<u>高ビリルビン血症</u></td> <td></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、<u>ヘモグロビン減少</u></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>改訂箇所のみ掲載</p>		1%以上 4%未満	0.1%以上 1%未満	頻度 不明	肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症、 <u>高ビリルビン血症</u>		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、 <u>ヘモグロビン減少</u>		GS-US-540-5823試験のベクルリー投与群で認められた副作用を勘案し、その他の副作用一覧を改訂しました。
	1%以上 4%未満	0.1%以上 1%未満	頻度 不明																								
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症																									
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																									
	1%以上 4%未満	0.1%以上 1%未満	頻度 不明																								
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症、 <u>高ビリルビン血症</u>																									
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、 <u>ヘモグロビン減少</u>																									

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
14.適用上の注意	<p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1～3(省略)</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。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>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1～3(省略)</p> <p><u>(削除)</u></p> <p>14.1.4 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。</p> <p>14.1.5 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>14.1.6 注射用水で溶解してから、20～25℃で24時間又は2～8℃で48時間以内に使用すること<sup>15)</sup>。</p>	<p>In-Use安定性試験(REP-22251)により、注射用水で溶解後の安定性が確認されたので、再溶解後の使用可能時間を延長し整備しました。</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	(該当箇所なし)	<p><u>16.1.2 患者における薬物動態</u>  <u>健康成人被験者並びに成人及び小児のSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした試験の併合データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した、成人患者(147例)での本剤の静脈内反復投与後のレムデシビル及びその循環血中代謝物[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(外国人のデータ)。</u></p> <p>成人患者でのレムデシビル及びその代謝物の薬物動態パラメータ<sup>a)</sup></p> <table border="1" data-bbox="1041 560 1666 751"> <thead> <tr> <th></th> <th>レムデシビル</th> <th>ヌクレオシド類似体<sup>b)</sup></th> <th>中間代謝物<sup>c)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>C<sub>max</sub></u> <u>(ng/mL)</u></td> <td><u>2700</u> <u>(2440-2990)</u></td> <td><u>143</u> <u>(135-152)</u></td> <td><u>198</u> <u>(180-218)</u></td> </tr> <tr> <td><u>AUC<sub>tau</sub></u> <u>(h*ng/mL)</u></td> <td><u>1710</u> <u>(1480-1980)</u></td> <td><u>2410</u> <u>(2250-2580)</u></td> <td><u>392</u> <u>(348-442)</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>幾何平均値(95%信頼区間)  a) 本剤を30分間かけて最長3日間静脈内投与したときの母集団薬物動態推定値(GS-US-540-9012試験)  b) GS-441524  c) GS-704277  投与初日に本剤200mgを、2及び3日目に本剤100mgを1日1回静脈内投与した。</p>		レムデシビル	ヌクレオシド類似体 <sup>b)</sup>	中間代謝物 <sup>c)</sup>	<u>C<sub>max</sub></u> <u>(ng/mL)</u>	<u>2700</u> <u>(2440-2990)</u>	<u>143</u> <u>(135-152)</u>	<u>198</u> <u>(180-218)</u>	<u>AUC<sub>tau</sub></u> <u>(h*ng/mL)</u>	<u>1710</u> <u>(1480-1980)</u>	<u>2410</u> <u>(2250-2580)</u>	<u>392</u> <u>(348-442)</u>	GS-US-540-9012試験成績に基づき、成人患者におけるレムデシビル、GS-441524及びGS-704277の薬物動態パラメータを追記しました。
	レムデシビル	ヌクレオシド類似体 <sup>b)</sup>	中間代謝物 <sup>c)</sup>												
<u>C<sub>max</sub></u> <u>(ng/mL)</u>	<u>2700</u> <u>(2440-2990)</u>	<u>143</u> <u>(135-152)</u>	<u>198</u> <u>(180-218)</u>												
<u>AUC<sub>tau</sub></u> <u>(h*ng/mL)</u>	<u>1710</u> <u>(1480-1980)</u>	<u>2410</u> <u>(2250-2580)</u>	<u>392</u> <u>(348-442)</u>												

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>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 小児患者</p> <p>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。</p>	<p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 小児患者</p> <p>健康成人被験者並びに成人及び小児のSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした試験の併合データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した、GS-US-540-5823試験における体重3.0kg以上の28日齢以上18歳未満の小児患者(50例)での本剤の静脈内反復投与後のレムデシビル及び代謝物(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(外国人のデータ)。<u>[9.7 参照]</u></p> <p>小児患者における定常状態でのレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ<sup>a)</sup></p> <table border="1" data-bbox="1041 619 1666 1185"> <thead> <tr> <th></th> <th>コホート1 : 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上(12例)</th> <th>コホート2 : 28日齢以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満(12例)</th> <th>コホート3 : 28日齢以上18歳未満かつ体重12kg以上20kg未満(11例)</th> <th>コホート4 : 28日齢以上18歳未満かつ体重3kg以上12kg未満(10例)</th> <th>コホート8 : 12歳未満かつ体重40kg以上(5例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">レムデシビル</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>3910 (3140-4870)</td> <td>5680 (4660-6930)</td> <td>5530 (4240-7210)</td> <td>4900 (3790-6340)</td> <td>3920 (2270-6790)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)</td> <td>2470 (1940-3150)</td> <td>3500 (2570-4780)</td> <td>3910 (2140-7160)</td> <td>2930 (1900-4520)</td> <td>2280 (1200-4300)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">ヌクレオシド類似体<sup>b)</sup></td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>197 (123-316)</td> <td>181 (132-248)</td> <td>158 (116-215)</td> <td>202 (171-238)</td> <td>162 (57.4-458)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)</td> <td>3460 (2010-5960)</td> <td>2870 (2020-4080)</td> <td>2400 (1740-3320)</td> <td>2770 (2230-3450)</td> <td>2640 (772-9030)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">中間代謝物<sup>c)</sup></td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL)</td> <td>307 (212-443)</td> <td>423 (309-578)</td> <td>444 (336-585)</td> <td>390 (305-500)</td> <td>278 (145-532)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)</td> <td>815 (474-1400)</td> <td>754 (547-1040)</td> <td>734 (513-1050)</td> <td>691 (494-966)</td> <td>537 (203-1420)</td> </tr> </tbody> </table> <p>幾何平均値(95%信頼区間)</p> <p>a) 本剤を30分間かけて最長10日間静脈内投与したときの母集団薬物動態推定値(GS-US-540-5823試験)</p> <p>b) GS-441524</p> <p>c) GS-704277</p> <p>コホート1(12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上)及びコホート8(12歳未満かつ体重40kg以上)では、投与初日に本剤200mgを、以降最長10日目まで本剤100mgを1日1回投与した。コホート2から4では、投与初日に本剤5mg/kgを、以降最長10日目まで2.5mg/kgを1日1回投与した。</p>		コホート1 : 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上(12例)	コホート2 : 28日齢以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満(12例)	コホート3 : 28日齢以上18歳未満かつ体重12kg以上20kg未満(11例)	コホート4 : 28日齢以上18歳未満かつ体重3kg以上12kg未満(10例)	コホート8 : 12歳未満かつ体重40kg以上(5例)	レムデシビル						C <sub>max</sub> (ng/mL)	3910 (3140-4870)	5680 (4660-6930)	5530 (4240-7210)	4900 (3790-6340)	3920 (2270-6790)	AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	2470 (1940-3150)	3500 (2570-4780)	3910 (2140-7160)	2930 (1900-4520)	2280 (1200-4300)	ヌクレオシド類似体 <sup>b)</sup>						C <sub>max</sub> (ng/mL)	197 (123-316)	181 (132-248)	158 (116-215)	202 (171-238)	162 (57.4-458)	AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	3460 (2010-5960)	2870 (2020-4080)	2400 (1740-3320)	2770 (2230-3450)	2640 (772-9030)	中間代謝物 <sup>c)</sup>						C <sub>max</sub> (ng/mL)	307 (212-443)	423 (309-578)	444 (336-585)	390 (305-500)	278 (145-532)	AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	815 (474-1400)	754 (547-1040)	734 (513-1050)	691 (494-966)	537 (203-1420)	<p>GS-US-540-5823試験における28日齢以上かつ体重3.0 kg以上の小児患者を対象としたコホートの中間成績に基づき、小児患者におけるレムデシビル、GS-441524及びGS-704277の薬物動態パラメータを追記しました。</p>
	コホート1 : 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上(12例)	コホート2 : 28日齢以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満(12例)	コホート3 : 28日齢以上18歳未満かつ体重12kg以上20kg未満(11例)	コホート4 : 28日齢以上18歳未満かつ体重3kg以上12kg未満(10例)	コホート8 : 12歳未満かつ体重40kg以上(5例)																																																										
レムデシビル																																																															
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3910 (3140-4870)	5680 (4660-6930)	5530 (4240-7210)	4900 (3790-6340)	3920 (2270-6790)																																																										
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	2470 (1940-3150)	3500 (2570-4780)	3910 (2140-7160)	2930 (1900-4520)	2280 (1200-4300)																																																										
ヌクレオシド類似体 <sup>b)</sup>																																																															
C <sub>max</sub> (ng/mL)	197 (123-316)	181 (132-248)	158 (116-215)	202 (171-238)	162 (57.4-458)																																																										
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	3460 (2010-5960)	2870 (2020-4080)	2400 (1740-3320)	2770 (2230-3450)	2640 (772-9030)																																																										
中間代謝物 <sup>c)</sup>																																																															
C <sub>max</sub> (ng/mL)	307 (212-443)	423 (309-578)	444 (336-585)	390 (305-500)	278 (145-532)																																																										
AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	815 (474-1400)	754 (547-1040)	734 (513-1050)	691 (494-966)	537 (203-1420)																																																										

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
(前ページからの続き)		<u>注) 国内では、体重3.5kg以上の小児に対する用法・用量が承認されている。</u>	
17.臨床成績	<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験</p> <p>(3) GS-US-540-5774試験 (NCT04292730)</p> <p>・・・省略・・・</p> <p>注3) 7点順序尺度 [スコア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、酸素吸入及び継続的な治療は要しない (ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)、7：退院]</p>	<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験</p> <p>(3) GS-US-540-5774試験 (NCT04292730)</p> <p>・・・省略・・・</p> <p><u>(削除)</u></p>	<p>GS-US-540-5823試験の中間成績の追加に伴い、注3) を17.1.3の項に移動しました。</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	(該当箇所なし)	<p><u>17.1.3 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験</u>  <u>GS-US-540-5823試験(NCT04431453)</u>  28日齢以上18歳未満のSARS-CoV-2による感染症患者(53例)を対象とした単群非盲検試験(12歳以上かつ体重40kg以上[12例]、12歳未満かつ体重40kg以上[5例]、28日齢以上かつ体重20kg以上40kg未満[12例]、28日齢以上かつ体重12kg以上20kg未満[12例]、28日齢以上かつ体重3kg以上12kg未満[12例])において、体重40kg以上の被験者では投与初日に本剤200mgを、以降最長10日目まで本剤100mgを1日1回静脈内投与し、体重3kg以上40kg未満の被験者では投与初日に本剤5mg/kgを、以降最長10日目まで2.5mg/kgを1日1回静脈内投与した<sup>18)</sup>。  本剤を最長10日間静脈内投与した結果、10日目におけるベースラインからの臨床状態の変化の中央値(第1四分位[Q1]、第3四分位[Q3])は、7段階の順序尺度<sup>注3)</sup>で2.0(1.0, 4.0)ポイントの改善であった。62%の患者が10日目までに回復<sup>注4)</sup>し、回復までの期間の中央値(Q1、Q3)は7(5、16)日であった。また、60%の患者が10日目までに退院した。3名の被験者が本試験期間中に死亡した。</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。  <u>主な選択・除外基準</u></p> <table border="1" data-bbox="672 646 1803 1117"> <tr> <td data-bbox="672 646 705 813" rowspan="2">選 択 基 準</td> <td data-bbox="705 646 1803 813"> 1. 18歳未満で以下の体重基準のいずれかを満たす  <ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳以上18歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上</li> <li>・28日齢以上18歳未満かつスクリーニング時の体重3kg以上40kg未満</li> <li>・12歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上</li> </ul> 2. PCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている  3. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する </td> </tr> <tr> <td data-bbox="705 813 1803 1117"> 1. 治験薬投与前24時間以内にSARS-CoV-2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  2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超  3. 1歳以上の場合は、eGFRが30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満(Schwartz式を用いて算出)  4. 1歳未満の場合は、クレアチニンが以下の閾値以上 <table border="1" data-bbox="750 933 1355 1021"> <thead> <tr> <th>実年齢</th> <th>クレアチニン値(mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28日齢以上2ヵ月齢未満</td> <td>0.6*以上</td> </tr> <tr> <td>2ヵ月齢以上1歳未満</td> <td>0.5*以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニン値が97.5パーセンタイル又は年齢に対する上限以上</p> 5. スクリーニング時の妊娠検査で陽性(妊娠可能な女性のみ)  6. 腎代替療法による治療中(間欠的血液透析、腹膜透析、持続的腎代替療法) </td> </tr> </table> <p>副作用(全グレード)が認められた被験者の割合は15.1%(8/53例)であった。5%以上でみられた主な副作用は、ALT増加5.7%(3/53例)であった。</p> <p><u>注3)7点順序尺度[スコア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、酸素吸入及び継続的な治療は要しない(ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く)、7:退院]</u>  <u>注4)ベースライン時の臨床状態スコア(7点順序尺度)が2～5から6又は7に改善した場合、又はベースライン時のスコアが6から7に改善した場合</u></p>	選 択 基 準	1. 18歳未満で以下の体重基準のいずれかを満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳以上18歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上</li> <li>・28日齢以上18歳未満かつスクリーニング時の体重3kg以上40kg未満</li> <li>・12歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上</li> </ul> 2. PCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 3. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する	1. 治験薬投与前24時間以内にSARS-CoV-2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 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. 1歳以上の場合は、eGFRが30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満(Schwartz式を用いて算出) 4. 1歳未満の場合は、クレアチニンが以下の閾値以上 <table border="1" data-bbox="750 933 1355 1021"> <thead> <tr> <th>実年齢</th> <th>クレアチニン値(mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28日齢以上2ヵ月齢未満</td> <td>0.6*以上</td> </tr> <tr> <td>2ヵ月齢以上1歳未満</td> <td>0.5*以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニン値が97.5パーセンタイル又は年齢に対する上限以上</p> 5. スクリーニング時の妊娠検査で陽性(妊娠可能な女性のみ) 6. 腎代替療法による治療中(間欠的血液透析、腹膜透析、持続的腎代替療法)	実年齢	クレアチニン値(mg/dL)	28日齢以上2ヵ月齢未満	0.6*以上	2ヵ月齢以上1歳未満	0.5*以上	GS-US-540-5823試験の中間成績が得られたことから、当該試験成績の要約を記載しました。
選 択 基 準	1. 18歳未満で以下の体重基準のいずれかを満たす <ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳以上18歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上</li> <li>・28日齢以上18歳未満かつスクリーニング時の体重3kg以上40kg未満</li> <li>・12歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上</li> </ul> 2. PCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 3. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する											
	1. 治験薬投与前24時間以内にSARS-CoV-2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 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. 1歳以上の場合は、eGFRが30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満(Schwartz式を用いて算出) 4. 1歳未満の場合は、クレアチニンが以下の閾値以上 <table border="1" data-bbox="750 933 1355 1021"> <thead> <tr> <th>実年齢</th> <th>クレアチニン値(mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>28日齢以上2ヵ月齢未満</td> <td>0.6*以上</td> </tr> <tr> <td>2ヵ月齢以上1歳未満</td> <td>0.5*以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニン値が97.5パーセンタイル又は年齢に対する上限以上</p> 5. スクリーニング時の妊娠検査で陽性(妊娠可能な女性のみ) 6. 腎代替療法による治療中(間欠的血液透析、腹膜透析、持続的腎代替療法)	実年齢	クレアチニン値(mg/dL)	28日齢以上2ヵ月齢未満	0.6*以上	2ヵ月齢以上1歳未満	0.5*以上					
実年齢	クレアチニン値(mg/dL)											
28日齢以上2ヵ月齢未満	0.6*以上											
2ヵ月齢以上1歳未満	0.5*以上											



該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
18.薬効薬理	<p>18.2 <i>In vitro</i> 抗ウイルス活性            ……省略……            omicron株(B.1.1.529/BA.1、及びBA.2系統))に対するプラークアッセイ及び/又はNタンパク質ELISAアッセイでは、これら臨床分離株のEC<sub>50</sub>は初期のSARS-CoV-2の系統(A系統)と比較して0.2～2.3倍であった(Vero-TMPRSS2及びA549-ACE2-TMPRSS2細胞株)<sup>10</sup>。</p> <p>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。培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下したSARS-CoV-2分離株が確認された。            ……省略……            (該当箇所なし)</p>	<p>18.2 <i>In vitro</i> 抗ウイルス活性            ……省略……            omicron株(B.1.1.529/BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4及びBA.5系統))に対するプラークアッセイ及び/又はNタンパク質ELISAアッセイでは、これら臨床分離株のEC<sub>50</sub>は初期のSARS-CoV-2の系統(A系統)と比較して0.15～2.3倍であった(Vero-TMPRSS2及びA549-ACE2-TMPRSS2細胞株)<sup>10</sup>。</p> <p>18.3 薬剤耐性  <u>18.3.1 <i>In vitro</i> 試験</u>  <u>(削除)</u> 培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下したSARS-CoV-2分離株が確認された。            ……省略……  <u>18.3.2 臨床試験</u>  <u>NIAID ACTT-1試験では、ベースライン及びベースライン後におけるSARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼの塩基配列データが得られた本剤群31例のうち、12例で本剤投与後にアミノ酸置換が認められた。本剤群の12例で認められたアミノ酸置換は24種類であり、このうちV792I及びC799F(各1例)は <i>in vitro</i> 耐性発現試験で既にレムデシビルに対する耐性変異として特定されており、それぞれ2.2～3.2倍及び2.5～3.5倍の感受性低下を示した<sup>11)、16)</sup>。</u>  <u>GS-US-540-9012試験では、ベースライン及びベースライン後におけるSARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼの塩基配列データが得られた本剤群115例のうち、8例で本剤投与後にアミノ酸置換が認められた。本剤群の8例で認められたアミノ酸置換は7種類であり、このうちA376V(1例)は、レプリコンアッセイにおいて12.6倍の感受性低下を示した<sup>17)</sup>。</u></p>	<p>SARS-CoV-2変異体の臨床分離株(omicron株(BA.2.12.1、BA.4及びBA.5系統))を用いた非臨床試験を追加し記載を整備しました。</p> <p>NIAID ACTT-1試験及びGS-US-540-9012試験の薬剤耐性に関するデータに基づき、「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。」を削除し、「18.3.2臨床試験」の項を追記しました。</p>

該当箇所	改訂前	改訂後(下線部改訂)	改訂理由
21.承認条件	<p>21. 承認条件</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>21. 承認条件</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (削除)</p>	<p>一般使用成績調査結果に基づき、承認条件21.2及び21.3を満たすと当局に判断されたことから削除しました。</p>
23.主要文献	<p>1)～9) (省略)</p> <p>10) 社内資料 (PC-540-2026試験、PC-540-2034試験、PC-540-2038試験)</p> <p>・・・省略・・・</p> <p>(該当箇所なし)</p>	<p>1)～9) (省略)</p> <p>10) 社内資料 (PC-540-2026試験、PC-540-2034試験、PC-540-2038試験、<u>PC-540-2039試験</u>)</p> <p>・・・省略・・・</p> <p><u>15) 社内資料 (REP-22251 In-Use安定性試験)</u></p> <p><u>16) 社内資料 (PC-540-2033試験)</u></p> <p><u>17) 社内資料 (PC-540-2040試験)</u></p> <p><u>18) 社内資料 (GS-US-540-5823試験)</u></p>	<p>主要文献として社内資料 (PC-540-2039試験、REP-22251 In-Use安定性試験、PC-540-2033試験、PC-540-2040試験及びGS-US-540-5823試験)を追加しました。</p>

以上