

— 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。 —

## 電子添文改訂のお知らせ

2024年5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、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、最新の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

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.3 肝機能障害患者、9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者の項を削除しました。
- 9.6 授乳婦の項に公表情報を追加しました。

#### 16. 薬物動態

- 16.6.3 肝機能障害の項に臨床試験データを追加しました。
- 16.6.4 妊婦の項に臨床試験データを追加しました。

#### 18. 薬効薬理

18.2 *In vitro*抗ウイルス活性の項にオミクロン変異株への感受性に関する非臨床試験データを追加しました。

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.327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	改訂後(下線部改訂)	改訂前	改訂理由
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。[11.1.1 参照]	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。[9.3.1、11.1.1 参照]	9.3.1項の相互参照を削除しました。
9.特定の背景を有する患者に関する注意	(削除)	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。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、17.1.1、17.1.2 参照]	GS-US-540-9014試験のデータにより、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者に対するCOVID-19の治療における現行の投与レジメンの使用が支持されました。また、GS-US-540-5773試験、GS-US-540-5774試験、GS-US-540-9012試験、GS-US-540-5912試験、CO-US-540-5776試験及びGS-JP-540-9009試験における慢性肝疾患の既往を有する被験者を対象とした評価の結果、当該集団で安全性上の懸念は認められませんでした。 以上より、本注意喚起を削除しました。
9.特定の背景を有する患者に関する注意	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。 <u>レムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体 (GS-441524) がヒト乳汁中に移行することが報告されている<sup>20)、21)</sup>。</u>	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。	ヒト乳汁中への移行性について公表文献の情報を追記し、動物実験の結果を削除しました。
11.副作用	11.1 重大な副作用 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 参照]	11.1 重大な副作用 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]	9.3.1項の相互参照を削除しました。
16.薬物動態	16.6.3 肝機能障害 <u>肝機能正常被験者に対する中等度又は重度 (Child-Pugh分類B又はC) 肝機能障害被験者における単回投与時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比は以下のとおりであった(外国人のデータ)<sup>22)</sup>。</u>	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。[9.3.1 参照]	GS-US-540-9014試験で新たに得られた肝機能障害を有する被験者での薬物動態データを追記しました。また、9.3.1項の相互参照を削除しました。

該当箇所	改訂後(下線部改訂)	改訂前	改訂理由																														
(前ページからの続き)	<p>肝機能正常被験者に対する中等度又は重度 (Child-Pugh分類B又はC) 肝機能障害被験者における単回投与時のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ比<sup>a)</sup> (90%信頼区間)</p> <table border="1" data-bbox="385 327 1008 622"> <thead> <tr> <th></th> <th>中等度肝機能障害 (10例)</th> <th>重度肝機能障害 (6例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">レムデシビル</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1.10 (0.75-1.60)</td> <td>1.03 (0.70-1.51)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>1.21 (0.87-1.67)</td> <td>1.56 (1.20-2.03)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ヌクレオシド類似体<sup>b)</sup></td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1.09 (0.86-1.38)</td> <td>1.48 (1.17-1.86)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>0.90 (0.69-1.17)</td> <td>1.31 (0.93-1.84)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">中間代謝物<sup>c)</sup></td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub></td> <td>1.29 (0.54-3.08)</td> <td>1.07 (0.70-1.63)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>1.38 (0.92-2.07)</td> <td>2.41 (1.70-3.42)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の薬物動態パラメータを比較、幾何平均値の比  b) GS-441524  c) GS-704277</p> <p>肝機能障害被験者を対象とした第 I 相試験 (GS-US-540-9014試験) のノンコンパートメント解析を用いて曝露量を推定した。肝機能障害被験者と性別、BMI (±20%) 及び年齢 (±10歳) でマッチングした肝機能正常被験者を組み入れ、肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者にレムデシビル100mgを単回投与した。</p>		中等度肝機能障害 (10例)	重度肝機能障害 (6例)	レムデシビル			C <sub>max</sub>	1.10 (0.75-1.60)	1.03 (0.70-1.51)	AUC <sub>inf</sub>	1.21 (0.87-1.67)	1.56 (1.20-2.03)	ヌクレオシド類似体 <sup>b)</sup>			C <sub>max</sub>	1.09 (0.86-1.38)	1.48 (1.17-1.86)	AUC <sub>inf</sub>	0.90 (0.69-1.17)	1.31 (0.93-1.84)	中間代謝物 <sup>c)</sup>			C <sub>max</sub>	1.29 (0.54-3.08)	1.07 (0.70-1.63)	AUC <sub>inf</sub>	1.38 (0.92-2.07)	2.41 (1.70-3.42)		
	中等度肝機能障害 (10例)	重度肝機能障害 (6例)																															
レムデシビル																																	
C <sub>max</sub>	1.10 (0.75-1.60)	1.03 (0.70-1.51)																															
AUC <sub>inf</sub>	1.21 (0.87-1.67)	1.56 (1.20-2.03)																															
ヌクレオシド類似体 <sup>b)</sup>																																	
C <sub>max</sub>	1.09 (0.86-1.38)	1.48 (1.17-1.86)																															
AUC <sub>inf</sub>	0.90 (0.69-1.17)	1.31 (0.93-1.84)																															
中間代謝物 <sup>c)</sup>																																	
C <sub>max</sub>	1.29 (0.54-3.08)	1.07 (0.70-1.63)																															
AUC <sub>inf</sub>	1.38 (0.92-2.07)	2.41 (1.70-3.42)																															
16.薬物動態	<p>16.6.4 妊婦</p> <p>妊娠していない女性 (22例) に対する妊婦 (21例) で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比は以下のとおりであった (外国人のデータ)<sup>19)</sup>。</p> <p>妊娠していない女性に対する妊婦でのレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ比<sup>a)</sup> (90%信頼区間)</p> <table border="1" data-bbox="385 1157 1008 1260"> <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>C<sub>max</sub></td> <td>1.1 (0.7-1.7)</td> <td>0.9 (0.8-1.1)</td> <td>1.0 (0.9-1.2)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>inf</sub></td> <td>1.0 (0.7-1.4)</td> <td>0.9 (0.7-1.1)</td> <td>1.0 (0.9-1.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 妊娠していない女性に対する妊婦の薬物動態パラメータを比較、幾何平均値の比  b) GS-441524  c) GS-704277</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>	C <sub>max</sub>	1.1 (0.7-1.7)	0.9 (0.8-1.1)	1.0 (0.9-1.2)	AUC <sub>inf</sub>	1.0 (0.7-1.4)	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.9-1.2)	(該当なし)	CO-US-540-5961試験で新たに得られた妊婦での薬物動態デ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>																														
C <sub>max</sub>	1.1 (0.7-1.7)	0.9 (0.8-1.1)	1.0 (0.9-1.2)																														
AUC <sub>inf</sub>	1.0 (0.7-1.4)	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.9-1.2)																														

該当箇所	改訂後(下線部改訂)	改訂前	改訂理由
(前ページからの続き)	妊婦及び妊娠していない女性を対象とした第IV相試験 (CO-US-540-5961試験) のノンコンパートメント解析を用いて曝露量を推定した。妊婦及び妊娠可能だが妊娠していない女性に対して、投与初日にレムデシビル200mgを、投与2日目以降はレムデシビル100mgを1日1回5日間 (最大10日間) 投与した。		
18.薬効薬理	18.2 <i>In vitro</i> 抗ウイルス活性 (省略) なお、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するNsp12のアミノ酸置換P323Lを含むSARS-CoV-2変異体の臨床分離株 (alpha株 (B.1.1.7系統)、beta株 (B.1.351系統)、gamma株 (P.1系統)、delta株 (B.1.617.2系統)、epsilon株 (B.1.429系統)、kappa株 (B.1.617.1系統)、lambda株 (C.37系統)、iota株 (B.1.526系統)、zeta株 (P.2系統) 及びomicron株 (B.1.1.529/BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.4、BA.4.6、BA.5、BF.5、BF.7、BQ.1、BQ.1.1、CH.1.1、XBB及びXBB.1.5系統)) に対する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 (A549-ACE2-TMPRSS2細胞株) <sup>10</sup> 。	18.2 <i>In vitro</i> 抗ウイルス活性 (省略) なお、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するNsp12のアミノ酸置換P323Lを含むSARS-CoV-2変異体の臨床分離株 (alpha株 (B.1.1.7系統)、beta株 (B.1.351系統)、gamma株 (P.1系統)、delta株 (B.1.617.2系統)、epsilon株 (B.1.429系統)、kappa株 (B.1.617.1系統)、lambda株 (C.37系統)、iota株 (B.1.526系統)、zeta株 (P.2系統) 及び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> 。	新たに得られたSARS-CoV-2変異体omicron株 (BA.2.75、BA.4.6、BF.5、BF.7、BQ.1、BQ.1.1、CH.1.1、XBB、及びXBB.1.5系統) の臨床分離株に対する抗ウイルス活性に関する非臨床試験データを反映し、また一部記載整備しました。
23.主要文献	23. 主要文献 1)~9) 省略 10) 社内資料 (PC-540-2026試験、PC-540-2034試験、PC-540-2038試験、PC-540-2039試験、PC-540-2044試験、PC-540-2046試験) 11)~18) 省略 19) 社内資料 (IMPAACT 2032[CO-US-540-5961試験]) 20) Bertrand K et al. Concentrations of remdesivir and its metabolite GS-441524 in human milk from lactating individuals diagnosed with COVID-19, Abstract, APHA Annual Meeting & Expo 2022 21) Wada YS, et al. J Hum Lact. 2022;38(2):248-251. 22) 社内資料 (GS-US-540-9014試験)	23. 主要文献 1)~9) 省略 10) 社内資料 (PC-540-2026試験、PC-540-2034試験、PC-540-2038試験、PC-540-2039試験) 11)~18) 省略	上記の改訂にかかる主要文献を追加しました。

以上