

— 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11月

ギリアド・サイエンシズ株式会社

この度、ベクルリー®点滴静注用 100mg につきまして、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. 改訂の概要

<自主改訂>

18.薬効薬理

「18.2 *In vitro* 抗ウイルス活性」の項において変異株に対するウイルス活性の情報を追加しました。

「18.3 薬剤耐性」の項において耐性変異の情報を追加しました。

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情報提供ホームページ (<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。

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	改訂後	改訂前	改訂理由
18.薬効薬理	<p>18.2 <i>In vitro</i> 抗ウイルス活性</p> <p>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、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)}。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)、delta 株 (B.1.617.2 系統)、gamma 株 (P.1 系統) 及び epsilon 株 (B.1.429 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 EC₅₀ は初期の SARS-CoV-2 の系統 (A 系統) と比較して 0.4~1.5 倍であった¹⁰⁾。</p>	<p>18.2 <i>In vitro</i> 抗ウイルス活性</p> <p>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、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)}。</p>	<p>新たに得られた <i>in vitro</i> 試験結果に基づき、alpha 株、beta 株、delta 株、gamma 株及び epsilon 株に対する EC₅₀ データを追加しました。</p>
18.薬効薬理	<p>18.3 薬剤耐性</p> <p>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。GS-441524 (レムデシビルの代謝物であるヌクレオシド類似体) を用いた耐性発現試験において、レムデシビルに対する耐性変異として Nsp12 のアミノ酸置換 V166A、N198S、S759A、V792I、C799F 及び C799R が同定された。各置換を導入した組換え SARS-CoV-2 では、レムデシビルに対して 1.7~3.5 倍の感受性低下を示した¹¹⁾。Nsp12 のアミノ酸置換 P323L を有する SARS-CoV-2 分離株を用いたレムデシビルによる耐性発現試験では、Nsp12 のアミノ酸置換 V166L が同定された。P323L 単独又は P323L+V166L 重複置換を導入した組換え SARS-CoV-2 では、レムデシビルに対してそれぞれ 1.3 倍及び 1.5 倍の感受性変化を示した¹²⁾。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 <i>in vitro</i> 耐性解析では、RNA 依存性</p>	<p>18.3 薬剤耐性</p> <p>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、<i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> 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。</p>	<p>新たに得られた耐性発現試験結果に基づき、本剤に対する感受性の変化に関するデータを追加しました。</p>

該当箇所	改訂後	改訂前	改訂理由
	<p>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 倍の感受性低下を示した。この変異体は <i>in vitro</i> 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。また、Nsp12 に F480L 及び V557L の各変異を導入した組換え SARS-CoV-2 では、レムデシビルに対して 2 倍の感受性低下を示した¹¹⁾。</p>		
23.主要文献	<ol style="list-style-type: none"> 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734TM) 2) 社内資料 (レムデシビル治験薬概要書) 3) 社内資料 (NIAID ACTT-1 試験) 4) 社内資料 (GS-US-540-5773 試験) 5) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020 ; 383 (19) : 1827-1837 6) 社内資料 (GS-US-540-5774 試験) 7) Spinner CD, et al. JAMA 2020 ; 324 (11) : 1048-1057 8) Pruijssers AJ, et al. Cell Rep. 2020 ; 32 (3) : 107940 9) Xie X, et al. Nat Commun. 2020 ; 11 (1) : 5214 10) 社内資料 (PC-540-2026 試験) 11) 社内資料 (PC-540-2028 試験) 12) 社内資料 (PC-540-2029 試験) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734TM) 2) 社内資料 (レムデシビル治験薬概要書) 3) 社内資料 (NIAID ACTT-1 試験) 4) 社内資料 (GS-US-540-5773 試験) 5) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020 ; 383 (19) : 1827-1837 6) 社内資料 (GS-US-540-5774 試験) 7) Spinner CD, et al. JAMA 2020 ; 324 (11) : 1048-1057 8) Pruijssers AJ, et al. Cell Rep. 2020 ; 32 (3) : 107940 9) Xie X, et al. Nat Commun. 2020 ; 11 (1) : 5214 	上記に関する主要文献を追加しました。