

レムデシビルの「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	レムデシビル	ベクルリー点滴静注用 100 mg （ギリアド・サイエンシズ株式会社）
効能・効果	SARS-CoV-2 による感染症	
改訂の概要	「特定の背景を有する患者に関する注意」の「腎機能障害患者」の項について、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旨の記載を削除する。 また、重度の腎機能障害患者への投与を推奨せず、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旨の記載を削除する。 「薬物動態」の項に、腎機能障害患者におけるレムデシビル等の薬物動態を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	COVID-19 で入院した重度の腎機能障害患者（eGFR（mL/min/1.73 m ² ）：30 未満）を対象とした海外第Ⅲ相試験（GS-US-540-5912 試験）及び腎機能の程度別被験者（eGFR（mL/min/1.73 m ² ）：15 未満、15 以上 30 未満、30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上）を対象とした海外第Ⅰ相試験（GS-US-540-9015 試験）の試験成績等から、改訂することは可能と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
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。<u>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。</u>[8.3、15.2、16.6.2 参照] <u>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</u> <u>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。</u>[9.7、17.1.1、17.1.2 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。[8.3、15.2、16.6.2 参照] （削除）
16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.2 腎機能障害 <u>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。</u>[9.2 参照]	16. 薬物動態 16.6 特定の背景を有する患者 16.6.2 腎機能障害 <u>腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者（軽度、中等度、重度の腎機能障害及び末期腎不全）における単回投与時のレムデシビル及</u>

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）。

腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者（軽度、中等度、重度の腎機能障害及び末期腎不全）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^{a)}（90%信頼区間）

	eGFR ^{b)} 区分 (mL/min/1.73 m ²)					
	60 以上 90 未満 (10 例)	30 以上 60 未満 (10 例)	15 以上 30 未満 (10 例)	15 未満		
				血液透析 前 (6 例)	血液透析 後 (6 例)	血液透析 なし (3 例)
レムデシビル						
C _{max}	0.96 (0.71-1.31)	1.20 (1.01-1.42)	0.97 (0.83-1.13)	0.89 (0.67-1.18)	1.13 (0.79-1.60)	0.94 (0.65-1.35)
AUC _{inf}	1.00 (0.75-1.32)	1.22 (0.98-1.52)	0.94 (0.83-1.07)	0.80 ^{c)} (0.59-1.08)	1.08 ^{c)} (0.72-1.63)	0.89 (0.55-1.43)
ヌクレオシド類似体 ^{d)}						
C _{max}	1.07 (0.90-1.26)	1.44 (1.12-1.85)	1.68 (1.28-2.20)	2.26 (1.72-2.99)	3.07 (2.21-4.26)	3.00 (2.63-3.42)
AUC _{inf}	1.19 (0.97-1.47)	2.02 (1.57-2.62)	3.26 (2.39-4.46)	4.97 ^{c)} (3.65-6.77)	6.22 ^{c)} (4.44-8.71)	7.87 (6.49-9.53)
中間代謝物 ^{e)}						
C _{max}	2.25 (1.20-4.20)	1.83 (1.34-2.49)	1.27 (0.96-1.68)	1.43 (1.00-2.05)	1.23 (0.84-1.80)	1.76 (1.18-2.61)
AUC _{inf}	1.39 (1.13-1.71)	2.01 (1.48-2.73)	1.78 (1.27-2.49)	2.18 ^{c)} (1.61-2.95)	2.06 ^{c)} (1.42-2.97)	2.81 (1.79-4.43)

a) 腎機能正常被験者に対する腎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) eGFR は Modification of Diet in Renal Disease 式を用いて算出した。

c) AUC_{0-72h}

d) GS-441524

e) GS-704277

腎機能障害被験者を対象とした第 I 相試験（GS-US-540-9015 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。腎機能障害被験者と性別、BMI（±20%）及び年齢（±10 歳）でマッチングした腎機能正常被験者（eGFR≥90 mL/min/1.73m²）

	を組み入れ、腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に同量のレムデシビル（最大 100 mg）を単回投与した。 母集団薬物動態モデルにより推定した、本剤を国内承認用法・用量で投与した場合の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曝露量（$C_{\max}$ 及び AUC_{tau}）は、クレアチニン・クリアランスの低下に伴い上昇した。末期腎不全患者（クレアチニン・クリアランスが 15 mL/min 以下）では、腎機能正常被験者と比較して AUC_{tau} が投与初日、5 日目及び 10 日目でそれぞれ 8 倍、18 倍及び 20 倍高かった（外国人のデータ）²³⁾。[9.2 参照]
23. 主要文献 1) ～22) (略) (新設)	23. 主要文献 1) ～22) (略) 23) 社内資料（GS-US-540-5912 試験、GS-US-540-9015 試験、CTRA-2022-1068、QP-2023-1074）