韋如意®注射用溶液劑100毫克/20毫升

VEKLURY® Solution for Injection 100mg / 20ml

衛部藥輸字第027898號

韋如意®凍晶乾燥注射劑100毫克/瓶

VEKLURY® Lyophilized Powder for Injection 100mg / Vial

衛部藥輸字第027899號

本品限由醫師使用

	注射用溶液劑	凍晶乾燥注射劑
儲存	儲存於2-8℃	儲存於30℃以下
架儲期	24個月	36個月

1. 警語

1.1 由於可能會發生急性腎功能損害，因此，在投予remdesivir之前與之後都應每天進行腎功能檢查，嚴密監視病人的狀況【*參見8.2、9.2、11.1.1*】

1.2 由於可能會發生肝功能損害，因此，在投予remdesivir之前與之後都應每天進行肝功能檢查，嚴密監視病人的狀況【*參見8.3、9.3、11.1.2*】

1.3 對體重介於3.5公斤至＜40公斤之間的兒童，僅能使用韋如意凍晶乾燥注射劑100毫克/瓶。

2. 禁忌（本藥禁用於下列病人）

2.1 曾對VEKLURY之任何組成產生過敏反應的病人。

3. 組成與產品性狀說明

3.1 組成

商品名	韋如意注射用溶液劑 100毫克/20毫升	韋如意凍晶乾燥注射劑 100毫克/瓶
活性成分	Remdesivir	
含量規格（每小瓶）註1)	100毫克/20毫升	100毫克
賦形劑 註2)	sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium 6360毫克、注射用水、用以調整pH值的成分	sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium 3146毫克、用以調整pH值的成分

註1) 考慮到抽取所需體積時的藥量損失，溶液（106毫克/21.2毫升）與凍晶配方（105毫克）的含量皆為超量提供

註2) 含量皆為超量提供

3.2 產品性狀說明

商品名	韋如意注射用溶液劑 100毫克/20毫升	韋如意凍晶乾燥注射劑 100毫克/瓶
顏色與劑型	澄清、無色至黃色的溶液	白色至灰白色至黃色的固體
pH	3.0-4.0	3.0-4.0註1)
滲透壓比值 註2)	約1.2至1.3（相對於JP生理食鹽水的比值）	約1.1（相對於JP生理食鹽水的比值）

註1) 以注射用水（19毫升）溶解而得的溶液

註2) 含有100毫克或200毫克remdesivir的溶液，以生理食鹽水（250毫升）溶解而得

4. 適應症

重度新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）感染症

說明：重度之定義為在未使用吸氧治療下之血氧飽和度≤94%、須使用吸氧治療、須使用機械呼吸器、或已裝上葉克膜（ECMO）之病人。

5. 適應症相關注意事項

5.1 由於目前使用VEKLURY治療SARS-CoV-2感染之療效與安全性方面的資訊極為有限，因此，應審慎評估使用的適當性，並將最新的資訊納入考慮【*參見17.1.1*】。

5.2 鑒於本藥大部份都是在臨床試驗中使用，VEKLURY原則上應使用於未使用吸氧治療下（room air）血氧飽和度≤94%、須吸氧治療、已裝上葉克膜（ECMO）、或已裝上侵入性機械呼吸器的SARS-CoV-2感染重度病人【*參見17.1.1*】。

6. 用法用量

（1）對成人與體重≥40公斤的兒童，建議劑量為第1天IV注射一劑remdesivir 200毫克，然後從第2天起，每天一次IV注射remdesivir 100毫克。

（2）對體重介於3.5公斤至＜40公斤之間的兒童，建議依體重調整劑量，第1天IV注射一劑remdesivir 5毫克/公斤，然後從第2天起，每天一次IV注射remdesivir 2.5毫克/公斤。

（3）治療開始時已裝上葉克膜或機械呼吸器之病人，總治療時間最長為10天。

（4）治療開始時未裝上葉克膜或機械呼吸器之病人為5天，病情未獲改善時可延長，總治療時間最長為10天。

7. 用法用量相關注意事項

7.1 將本品加入生理食鹽水中，然後以30至120分鐘的時間靜脈輸注進入體內。【*參見8.4、14.1與14.2*】

7.2 VEKLURY的理想持續治療時間尚未確立。建議已裝上葉克膜或侵入性呼吸器之病人的總治療時間為最長10天，未裝上葉克膜或侵入性呼吸器的病人為最長5天，若未獲改善則可延長為最長10天。

7.3 對體重介於3.5公斤至＜40公斤之間的兒童，不建議使用VEKLURY溶液。

7.4 目前並不確知兒童病人中的藥物動力學表現。應注意的是，目前所核准的兒童用法用量乃是依據以生理學為基礎之藥物動力學模型進行模擬的結果而決定，相關用法用量尚未於兒童病人中進行過驗證。【*參見9.7與16.6.1*】

8. 重要注意事項

8.1 由於VEKLURY的臨床經驗極為有限，且可能會發生尚未通報過的不良反應（包括嚴重不良事件），因此，在使用VEKLURY治療期間，應透過適當的臨床與實驗室檢驗（白血球計數，白血球分類計數、血紅素、血容比、血小板計數、肌酸酐、血糖、總膽紅素、AST、ALT、ALP、凝血酶原時間等）嚴密監視病人的狀況。應每天追蹤實驗室檢驗數值。如果發現不良反應，則只有在預期治療效益超越可能之治療相關風險的情況下才可繼續治療。

8.2 由於可能會發生急性腎功能損害，因此，在投予remdesivir之前與之後都應進行腎功能方面的檢查，嚴密監視病人的狀況。【*參見1.1、9.2及11.1.1*】

8.3 由於可能會發生肝功能損害，因此，在投予remdesivir之前與之後都應進行肝功能等方面的檢查，嚴密監視病人的狀況。【*參見1.2、9.3及11.1.2*】

8.4 由於可能會發生之過敏症包括輸注反應及過敏性反應，因此應嚴密監視病人的狀況，如果發現任何異常現象，應立即停止投予本藥，並採取適當的措施，可考慮減緩輸注速率，可能避免此類事件發生。【*參見7.1、11.1.3*】

9. 特殊族群的相關注意事項

9.2 腎功能不全的病人

由於賦形劑sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium會蓄積於腎小管，因此，腎功能不全的問題可能會更加惡化。在非臨床研究中，曾觀察到remdesivir所造成的腎小管影響。目前尚未針對腎功能不全的病人進行過任何臨床研究。【*參見1.1、8.2、11.1.1、15.2及16.6.2*】

9.2.1 重度腎功能不全的病人（指成人、嬰兒、兒童及較大兒童之eGFR ＜ 30毫升/分鐘/1.73米²；新生兒【7天至28天大】之血清肌酸酐≥1 mg/dL）

不建議使用。只有在潛在效益超越潛在風險的情況下才可考慮投予remdesivir。【*參見9.7、17.1.1*】

9.3 肝功能不全的病人

9.3.1 ALT ≥ 5倍正常範圍上限的病人

最好不要使用。【*參見17.1*】

9.3.2 ALT ＜ 5倍正常範圍上限的病人

只有在潛在效益超越潛在風險的情況下才可投予remdesivir。肝功能不全的問題可能會更加惡化。目前尚未針對肝功能不全的病人進行過任何臨床研究。【*參見1.2、8.3、11.1.2、16.6.3及17.1*】

9.5 孕婦

只有在潛在效益超越潛在風險的情況下，才可對孕婦或可能懷孕的婦女投予remdesivir。在以懷孕之大鼠和兔子所進行的胚胎-胎兒發育影響研究中，IV投予劑量高達20毫克/公斤的remdesivir【其主要循環代謝物（核苷類似物）的全身暴露量（AUC）相當於核准劑量所達到之暴露量的4倍）】並未對胚胎-胎兒的發育造成任何影響。在一項以母大鼠所進行的生育力與早期胚胎發育影響研究中，於靜脈投予remdesivir 10毫克/公斤【其主要循環代謝物（核苷類似物）的全身暴露量（AUC）相當於核准劑量所達到之暴露量的1.3倍】之後，曾觀察到黃體、胚胎著床及存活胚胎減少的現象。

9.6 餵哺母乳的婦女

應權衡治療的效益與餵哺母乳的效益，然後決定繼續或停止哺乳。在動物研究（大鼠）中，曾在投予remdesivir之母鼠所哺乳的仔鼠體內檢出remdesivir及其代謝物，這可能是remdesivir出現於母乳中所致。

9.7 兒童之使用

只有在預期治療效益超越可能之風險的情況下才可使用remdesivir。目前尚未進行過任何針對兒童的臨床研究。賦形劑sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium對腎小管具有毒性，目前並不確知其對＜2歲之兒童（腎臟仍在發育中）的影響。【*參見9.2*】目前並不確知兒童病人中的藥物動力學表現。目前所核准的兒童病人用法用量乃是依據以生理學為基礎的藥物動力學模型試驗與模擬的結果，相關用法用量尚未於兒童病人中進行過驗證。【*參見7.4與16.6.1*】

9.8 老年人之使用

應謹慎投予remdesivir，並監視病人的狀況。一般而言，老年病人可能會有生理機能減退的問題，且較常患有共病症或有過往病史。

10. 交互作用

目前尚未進行過remdesivir的藥物-藥物交互作用研究。【*參見16.7.1與16.7.2*】

10.2 藥物併用的注意事項（本藥品與下列成分併用時應謹慎）

藥品	徵狀、症狀及治療	機制及風險因子
Hydroxychloroquine Sulfate Chloroquine	可能降低remdesivir的抗病毒活性	在體外，chloroquine會拮抗remdesivir活性代謝物的生成及抗病毒活性。

11. 不良反應

目前VEKLURY安全性方面的資訊極為有限，仍在持續致力於收集這類資訊。曾有發生第17.1節中所列之不良事件的報告，但並不確知這些不良事件是否被認定與remdesivir相關。

此外，也可能會發生下列不良反應。應嚴密監視病人的狀況，如果發現任何異常現象，應採取適當的措施，如停止投予本藥。

11.1 具臨床意義的不良反應

11.1.1 急性腎功能損害【*參見1.1、8.2及9.2*】

11.1.2 肝功能損害【*參見1.2、8.3及9.3*】

如果除了ALT升高之外，同時發現其他肝功能損害的徵兆或症狀或實驗室檢驗異常（結合膽紅素、ALP或INR異常），應停止治療。

11.1.3 過敏症（包括輸注反應及過敏性反應）

可能會發生低血壓、高血壓、心跳過速、心跳過緩、缺氧、發燒、呼吸困難、喘息、血管性水腫、皮疹、噁心、嘔吐、發汗及發抖。【*參見8.4*】

14. 使用相關注意事項

14.1 調製相關注意事項

<Remdesivir靜脈注射劑>

14.1.1 將所需要的小瓶數量置於20至25℃的環境。在20至25℃的溫度下切勿超過12小時。

14.1.2 目視確認小瓶的密封系統是否無任何缺損，以及溶液中是否無任何微粒異物。如果發現任何缺損或微粒異物，切勿使用。

14.1.3 對成人與體重≥40公斤的兒童，第1天的投藥（remdesivir 200毫克）應使用2支小瓶，並應將每支小瓶中的20毫升溶液（共40毫升）加入生理食鹽水中，使總體積達到250毫升。至於第2天起的投藥（remdesivir 100毫克），則應將1支小瓶中的20毫升溶液加入生理食鹽水中，使總體積達到250毫升。

14.1.4 輕輕翻轉輸注袋20次，使混合均勻，但切勿振搖。

14.1.5 以生理食鹽水稀釋之後，任何溶液只要在20至25℃的溫度下存放＞4小時，或在2至8℃的溫度下存放＞24小時，即不可使用，並應予以丟棄。

<Remdesivir靜脈凍晶注射劑>

14.1.6 將19毫升注射用水加入小瓶中，立即再度振搖30秒。靜置2至3分鐘之後，應確認小瓶中的溶液是否澄清（濃度：5毫克/毫升）。如果小瓶中的內容物未完全溶解，應重複振搖小瓶，使內容物澄清。

14.1.7 目視確認小瓶的密封系統是否無任何缺損，以及溶液中是否無任何微粒異物。如果發現任何缺損或微粒異物，切勿使用。

14.1.8 以注射用水調製之後，稀釋的remdesivir溶液在20至25℃的溫度下應於4小時內進行製備，在2至8℃的溫度下應於24小時內進行製備。

14.1.9 對成人與體重≥40公斤的兒童，第1天的投藥（remdesivir 200毫克）應使用2支小瓶，並應將每支小瓶中的20毫升溶液（共40毫升）加入生理食鹽水中，使總體積達到100毫升或250毫升。至於第2天起的投藥（remdesivir 100毫克），則應將1支小瓶中的20毫升溶液加入生理食鹽水中，使總體積達到100毫升或250毫升。對體重介於3.5公斤至＜40公斤之間的兒童，應依據表1和表2的指示調整劑量。

14.1.10 輕輕翻轉輸注袋20次，使混合均勻，但切勿振搖。

14.1.11 以生理食鹽水稀釋之後，任何溶液只要在20至25℃的溫度下存放＞4小時（包含以注射用水調製之後的時間），或在2至8℃的溫度下存放＞24小時（包含以注射用水調製之後的時間），即不可使用，並應予以丟棄。

表1. 第1天的建議劑量（體重介於3.5公斤至＜40公斤之間的兒童）

體重（公斤）	第1天的劑量（毫克）	小瓶數量	自小瓶中抽取的體積（毫升）	加入0.9%鹽水後的總體積（毫升）
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[a]	2	25（20+5）	
30	150[a]	2	30（20+10）	
35	175[a]	2	35（20+15）	250

表2. 第2天起的建議劑量（體重介於3.5公斤至＜40公斤之間的兒童）

體重（公斤）	體重＜40公斤者的維持劑量（毫克）	小瓶數量	自小瓶中抽取的體積（毫升）	加入0.9%鹽水後的總體積（毫升）
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 稀釋相關注意事項

14.2.1 製備好的稀釋溶液不可與其他藥物合併投予。目前並不確知本藥與靜脈注射液及生理食鹽水以外之其他藥物的相容性。

14.2.2 由於VEKLURY不含防腐劑，因此，製備後的任何未使用的調製溶液及製備後的任何殘留調製溶液都應予以丟棄。

15. 其他注意事項

15.2 非臨床研究相關資訊

在以恆河猴所進行的7天靜脈投藥研究中，20毫克/公斤/日劑量組中曾發生腎毒性相關死亡，在≥5毫克/公斤/日劑量組中曾觀察到血中尿素氮與肌酸酐升高及腎小管組織損害的現象。在以大鼠進行的14或28天靜脈投藥研究中，在暴露量低於臨床暴露量的劑量下（≥10毫克/公斤/日），曾觀察到血中腎功能標記異常、尿素氮與肌酸酐升高、尿中電解質與蛋白質異常、以及腎小管組織損害的現象。在以食蟹猴所進行的28天靜脈投藥研究中，在最高劑量下（10毫克/公斤）並未觀察到任何腎毒性反應。

16. 藥物動力學

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人受試者中的藥物動力學

對非日本族群健康成人受試者以2小時IV輸注的方式單劑量投予remdesivir之後，在3至225毫克的劑量範圍內註)，remdesivir的PK參數大致會呈現線性關係。

對非日本族群健康成人受試者以30分鐘IV輸注的方式於第1天投予remdesivir 200毫克，然後於第2至5天每天一次投予100毫克之後，remdesivir及其代謝物（核苷類似物）的藥物動力學參數如下表所示（初步資料）。

註）目前核准的用法用量為第1天IV輸注remdesivir 200毫克，然後從第2天起每天一次100毫克。

對健康成人受試者多劑量IV投藥之後，remdesivir與核苷類似物的血中PK參數

劑量（毫克）	N	分析物	檢測日	C_{max}（ng/mL）	AUC[a)]（ng•h/mL）	t1/2[b)]（小時）
200	8	remdesivir	第1天	5440（20.3）	2920（20.6）	0.98
100	7		第5天	2610（12.7）	1560（13.9）	0.89
200	8	核苷類似物	第1天	152（25.9）	2240（29.1）	–
100	7		第5天	142（30.3）	2230（30.0）	25.3

平均值（CV%），–：不適用

a) 第1天：$AUC_{0\text{-}24\,h}$；第5天；AUC_{tau}

b) 中位數

16.3 分佈

Remdesivir的體外人類血漿蛋白結合率為87.9%。

16.4 代謝

Remdesivir的代謝可能主要是透過水解酶之作用的媒介。

16.5 排泄

靜脈投予單劑量150毫克以^{14}C標記的remdesivir之後註)，平均總回收劑量超過92%，其中分別約有74%與18%是在尿液和糞便中回收而得。在尿液中回收的remdesivir劑量大部份為核苷類似物（49%），並有10%是以remdesivir的形式回收。

註）目前核准的用法用量為第1天IV輸注remdesivir 200毫克，然後從第2天起每天一次投予100毫克。

16.6 特殊族群

16.6.1 兒童病人

目前尚未針對兒童病人評估過remdesivir的藥物動力學。

目前所核准的兒童病人用法用量乃是依據以生理學為基礎之藥物動力學模型試驗與模擬的結果，相關用法用量尚未於兒童病人中進行過驗證。在體重≥40公斤的兒童中，remdesivir及其核苷類似物的穩定狀態暴露量預期和接受核准劑量之remdesivir的成人中的觀察結果大致相當。在體重＜40公斤的兒童中，在核准的依體重調整的劑量下，remdesivir的穩定狀態暴露量預期和成人中的觀察結果大致相當，而核苷類似物在較年幼兒童中的暴露量則預期會低於成人中的觀察結果。

16.6.2 腎功能不全

目前尚未針對腎功能不全的病人評估過remdesivir的藥物動力學。

16.6.3 肝功能不全

目前尚未針對肝功能不全的病人評估過remdesivir的藥物動力學。

16.7 藥物－藥物交互作用

16.7.1 體外研究

體外試驗顯示，remdesivir是CYP2C8、CYP2D6及CYP3A4的作用受質，也是OATP1B1和P-gp的作用受質。體外試驗顯示，remdesivir是CYP3A4、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MRP4及NTCP的抑制劑。

16.7.2 臨床藥物－藥物交互作用

目前尚未於人體進行過remdesivir的藥物－藥物交互作用研究。

17. 臨床研究

17.1 療效與安全性研究

17.1.1 使用經驗

（1）NIAID ACTT-1研究（NCT04280705）

曾針對≥18歲的SARS-CoV-2感染病人進行一項安慰劑對照性、隨機、雙盲、平行分組臨床試驗。他們都接受第1天每天一次remdesivir 200毫克IV，然後第2至10天每天一次remdesivir 100毫克IV的治療。如果受試者出院，則停止試驗藥物治療。主要的臨床評估指標為隨機分派至29天內復原的時間。這項試驗共收錄1063位住院病人，這些病人依1:1的方式接受remdesivir或安慰劑的治療。在達到606例復原後所進行的一項初步主要評估指標分析中，remdesivir組的復原時間中位數為11天，安慰劑組則為15天（風險比：1.31；95% CI：1.12至1.54，p＜0.001）。Remdesivir組的死亡率為8.0%，安慰劑組則為11.6%（p＝0.059）。

這項研究的主要納入與排除標準如下表所示。

主要的納入與排除標準

納入標準	1. 住院時有SARS-CoV-2感染的症狀 2. 根據PCR等試驗的結果確定發生SARS-CoV-2感染，並且符合下列條件 • 隨機分組前＜72小時採集的樣本呈PCR陽性 • 隨機分組前≥72小時採集的樣本呈PCR陽性，確定無法取得重複樣本，且病情惡化顯示SARS-CoV-2感染持續發展當中 3. 病人有下列至少一種狀況： • 造影結果顯示發生肺炎（胸部X光、CT掃描等） • 室內空氣下的SpO2 ≤ 94% • 須吸氧治療 • 須使用機械呼吸器
排除標準	1. AST或ALT濃度＞5倍正常範圍上限 2. 估計腎絲球體過濾率（eGFR）＜30毫升/分鐘（包括接受血液透析或血液過濾術治療的病人） 3. 懷孕或餵哺母乳 4. 預期會在72小時內出院或轉移至其他未參與研究的醫院

（2）研究GS-US-540-5773（NCT04292899）

在這項針對12至＜18歲且體重至少40公斤及18歲以上之重度SARS-CoV-2感染病人所進行的隨機、開放、平行分組研究中，5天治療組中的remdesivir係於第1天靜脈投予200毫克，然後於第2至5天投予100毫克，10天治療組中的remdesivir則是於第1天靜脈投予200毫克，然後於第2至10天投予100毫克。如果受試者出院，則停止使用remdesivir治療。兩個治療組都同時接受標準照護療法的治療。主要的臨床評估指標為隨機分組後第14天依據序位量表[註1)]進行評估的臨床狀態。在達到臨床狀態改善的效果方面，10天治療組和5天治療組相比較的勝算比為0.76【95% CI：0.51至1.13】。

病人達到臨床改善效果[註2)]所需時間的中位數，在5天治療組中為10天，10天治療組為11天。

病情恢復至序位量表[註1)]（6）或（7）所需時間的中位數，在5天治療組為10天，10天治療組為11天。

在第14天時5天與10天治療組中，病情達到臨床改善[註2)]的病人比率，分別為65%（129/200位病人）與54%（107/197位病人）；達到臨床復原[註3)]的病人比率兩組分別為70%（140/200位病人）與59%（116/197位病人），死亡率則分別為8%（16/200位病人）與11%（21/197位病人）。

[註1)] 序位量表：（1）死亡，（2）住院，並使用葉克膜或侵入性機械呼吸器，（3）住院，並使用非侵入性呼吸器或接受高流量氧氣治療，（4）住院，並須接受低流量氧氣治療，（5）住院，須接受持續性醫療照護（SARS-CoV-2感染相關治療或其他治療），但不須補充氧氣，（6）住院，但不須補充氧氣－不再需要持續性醫療照護（remdesivir以外的其他治療），（7）出院

[註2)] 定義為在序位量表上較基礎期改善2級以上。

[註3)] 定義為不須補充氧氣或出院。

這項研究的主要納入與排除標準如下表所示。

主要的納入與排除標準

納入標準	1. 根據隨機分組前≤4天的PCR試驗結果確定發生SARS-CoV-2感染 2. 目前住院中 3. 篩選時的室內空氣下SpO2 ≤ 94%或須補充氧氣 4. 放射檢查的證據顯示發生肺浸潤
排除標準	1. 有證據顯示發生多重器官衰竭 2. 使用機械呼吸器（包括V-V葉克膜）≥5天，或使用V-A葉克膜（不論時間長短） 3. AST或ALT濃度＞5倍正常範圍上限 4. 肌酸酐廓清率＜50毫升/分鐘，≥18歲的受試者採用Cockcroft-Gault公式，＜18歲的受試者採用Schwartz公式 5. 驗孕結果呈陽性 6. 餵哺母乳的婦女

在5天與10天治療組中，分別有71%和74%的受試者通報發生不良事件[註]，分別有21%和35%的受試者通報發生嚴重不良事件，且分別有31%和43%的受試者通報發生≥第3級的不良事件。有9位（5%）5天組受試者和20位（10%）10天組受試者因發生不良事件而停止治療。第28天時，5天與10天治療組中的所有導因死亡率分別為10%與13%。

（3）SARS-CoV-2感染病人的恩慈治療

做為SARS-CoV-2感染病人的恩慈治療藥物，163位接受至少1劑remdesivir治療之SARS-CoV-2感染病人的資料摘述如下。Remdesivir的給藥方式為於第1天每天一次靜脈投予200毫克，然後於第2至10天每天一次投予100毫克。可由醫師自行決定是否施以標準照護治療。從第一劑remdesivir算起的中位追蹤時間為15天（範圍：4-44天）。

投予remdesivir之前與之後的氧氣支持狀態如表1所示。整體而言，有47.2%（77/163位病人）的氧氣支持狀態改善≥1級。死亡率為20.2%（33位病人）。

表1：整體Remdesivir治療族群的臨床改善效果，中位追蹤時間為15天

n（%）		基礎期氧氣支持狀態			
		侵入性[a)] n=104	非侵入性[b)] n=24	低流量氧氣 n=31	室內空氣下的 O_2 saturation ＜ 94% n=3
治療之後的氧氣支持狀態	死亡	27（26）	5（21）	1（3）	0
	侵入性[a)]	39（38）	5（21）	1（3）	0
	非侵入性[b)]	8（8）	4（17）	0	0
	低流量氧氣	6（6）	1（4）	3（10）	0
	室內空氣	12（12）	0	2（7）	0
	出院	12（12）	9（38）	24（77）	3（100）
	改善	38（37）	10（42）	26（84）	3（100）

有一位氧氣支持狀態不明的病人被排除於分析之外。

[a)] 葉克膜或侵入性機械呼吸器

[b)] 非侵入性正壓呼吸器或高流量氧氣

這項研究的主要納入與排除標準如下表所示。

主要的納入與排除標準（截至2020年3月2日）

納入標準	1. 目前住院中 2. 根據PCR試驗的結果確定發生SARS-CoV-2感染 3. O_2飽和度≤94%、接受氧氣補充治療或NEW2評分≥4
排除標準	1. 有證據顯示發生多重器官衰竭 2. 同時使用lopinavir/ritonavir 3. 持續接受升壓劑支持治療 4. ALT濃度＞5倍正常範圍上限 5. Cr廓清率＜30毫升/每分鐘或接受透析或連續性靜脈-靜脈血液過濾術治療 6. 懷孕

NEWS2（National Early Warning Score）：國家早期預警評分2（倫敦工作小組的最新報告：RCP，2017）

在這163位使用remdesivir治療的病人中，有50%（N=82）通報發生不良事件[註]。有≥2位病人通報的嚴重不良事件為呼吸衰竭（N=10，6%）、急性呼吸窘迫症候群（N=3，1.8%）、呼吸窘迫（N=2，1.2%）、冠狀病毒感染（N=5，3.1%）、敗血性休克（N=3，1.8%）、肺炎（N=2，1.2%）、敗血症（N=2，1.2%）、急性腎損傷（N=6，3.7%）、腎衰竭（N=4，2.5%）、以及多重器官功能障礙症候群（N=3，1.8%）。其他不良事件如下。

貧血、血小板減少症、瀰漫性血管內凝血、正球性貧血、全血球減少症、血小板增多症、心房纖維顫動、心搏徐緩、急性心臟衰竭、心跳停止、心因性休克、心肌病變、上心室期外收縮、心臟收縮功能障礙、心搏過速、腹瀉、噁心、糞便異常、便秘、便血、嘔吐、發燒、發冷、器材相關血栓、周邊水腫、器官衰竭、肝炎、不動桿菌感染、病毒性肺炎、不動桿菌菌血症、麴菌感染、念珠菌感染、氣管插管併發症、輸注相關反應、轉胺酶升高、丙胺酸轉胺酶升高、天冬胺酸轉胺酶升高、肝臟酵素升高、腸球菌檢驗陽性、澱粉酶升高、血中膽紅素升高、血中肌酸磷酸激酶升高、血中肌酸酐升高、血糖升高、念珠菌檢驗陽性、肌酸肝腎臟廓清率異常、肌酸肝腎臟廓清率降低，體液負平衡、肝功能檢驗值升高、血氧飽和度異常、痰液異常、出現尿液沉渣、尿分析異常、白血球計數升高、高血鈉、體液過多、高血鉀、代謝性鹼中毒、腦病變、頭痛、代謝性腦病變、肌陣攣、癲癇發作、譫妄、幻覺、失眠、腎功能損害、血尿、腎損傷、腎小管壞死、尿滯留、缺氧、氣胸、急性呼吸衰竭、失聲、呼吸困難、咳血、間質性肺病、胸膜增厚、胸膜炎、肺栓塞、肺纖維化、呼吸性酸中毒、皮疹、搔癢、皮膚乾燥、網狀青斑、瘀點、斑疹、斑丘疹、蕁麻疹

17.1.2 健康成人的臨床研究

（1）單次投藥研究（研究GS-US-399-1812）

在一項針對非日本人健康受試者所進行的單次IV投藥研究中，在投予remdesivir期間曾有發生下列不良事件[註]的報告。

便秘、暈眩、全身搔癢、輸注部位外滲、醫療器材部位皮膚炎、瘀斑、暈厥前兆、醫療器材部位刺激感、脂肪酶升高、澱粉酶偏高、總膽固醇升高、低密度脂蛋白（LDL）膽固醇升高

（2）單次投藥研究（研究GS-US-399-4231）

在一項針對非日本人健康受試者所進行的單次IV投藥研究中，曾有發生下列不良事件[註]的報告：腹瀉、紅斑、流鼻涕、血鈣和血鉀升高。

（3）多次投藥研究（研究GS-US-399-1954）

在一項針對非日本人健康受試者所進行的多次IV投藥研究中，在投予remdesivir期間曾有發生下列不良事件[註]的報告。

便秘、消化不良、四肢疼痛、頭痛、噁心、嘔吐、發抖、食慾降低、接觸性皮膚炎、搔癢、瘀斑、輸注部位外滲、輸注部位出血、輸注部位疼痛、凝血酶原時間（PT）延長、高血糖、丙胺酸轉胺酶（ALT）升高、天冬胺酸轉胺酶（AST）升高、轉胺酶升高、心電圖T波倒置、暈眩

17.1.3 伊波拉病毒感染病人的臨床研究

（1）海外第II期研究（PALM研究）

在一項針對感染伊波拉病毒並接受多次投藥治療之非日本人病人所進行的臨床研究中，在使用remdesivir治療期間曾有發生低血壓不良事件[註]的報告。

[註] 目前並不確知這些AE是否被認定與remdesivir相關。

18. 藥理學

18.1 作用機制

Remdesivir是一種腺苷核苷酸前驅藥，會透過水解等作用代謝成單磷酸鹽形式的核苷類似物，然後分佈至細胞內，並代謝成具藥理活性的三磷酸鹽形式核苷類似物。此藥理活性代謝物會產生腺苷三磷酸（ATP）類似物的作用，並和天然ATP受質競爭，然後透過SARS-CoV-2 RNA依賴性RNA聚合酶的作用併入新生RNA鏈，從而導致病毒RNA複製期間的鏈終止作用延遲。此藥理活性代謝物對人類的DNA聚合酶α與β、RNA聚合酶Ⅱ、粒線體DNA聚合酶γ及粒線體RNA聚合酶的抑制作用（IC_{50}值）都＞200μM。

18.2 體外抗病毒活性

在初級人類呼吸道上皮（HAE）細胞中，remdesivir可對SARS-CoV-2的臨床分離病毒株產生細胞培養抗病毒活性，治療48小時後的50%有效濃度（EC_{50}）為9.9 nM。在Vero細胞中，治療24小時後，remdesivir對SARS-CoV-2的EC_{50}值為137 nM，治療48小時後則為750 nM。

18.3 抗藥性

目前並無任何SARS-CoV-2產生remdesivir抗藥性方面的臨床資料。目前尚未進行過SARS-CoV-2在細胞培養中產生remdesivir抗藥性的評估。

在利用齧齒動物CoV鼠肝炎病毒所進行的體外remdesivir抗藥性分析中，曾在各種CoVs殘留物的病毒RNA依賴性RNA聚合酶中發現2種會使病毒對remdesivir之敏感性降低5.6倍的胺基酸餘基取代位置（F476L與V553L）。在體外試驗中，這些突變病毒呈現出病毒適應性降低的現象，在細胞培養試驗及小鼠模型的減毒SARS-CoV致病機轉試驗中，將對應的取代反應（F480L與V557L）導入SARS-CoV會使病毒對remdesivir的敏感性降低6倍。

18.4 動物模型中的治療效果

目前並不確知在SARS-CoV-2感染的動物模型中所觀察到的remdesivir抗病毒活性可如何轉化成患有症狀性疾病之病人的臨床療效。

Remdesivir在感染SARS-CoV-2的恆河猴中可產生抗病毒活性。和投予安慰劑的動物相比較，於感染SARS-CoV-2後12小時開始以靜脈注射的方式投予remdesivir 10/5毫克/公斤（第1劑10毫克/公斤，之後每天一次5毫克/公斤）可減少呼吸道疾病的臨床徵兆、肺部病變與整體肺部病灶、以及肺臟的病毒RNA含量。

19. 物理化學特性

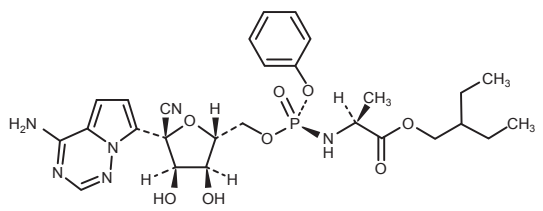
學名：Remdesivir（JAN）

化學名：2-Ethylbutyl *N*-{（*S*）-[2-*C*-（4-aminopyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl）-2,5-anhydro-D-altrononitril-6-*O*-yl]phenoxyphosphoryl}-L-alaninate

分子式：$C_{27}H_{35}N_6O_8P$

分子量：602.58

結構式：



性狀說明：白色至灰白色至黃色的固體

溶解度：本品易溶於甲醇與tetrahydrofuran，可溶於乙醇，且微溶於乙酸異丙酯。

熔點：138℃

分配係數：log P=3.2

21. 包裝

韋如意注射用溶液劑100毫克/20毫升：1支小瓶裝（20毫升）

韋如意凍晶乾燥注射劑100毫克/瓶：1支小瓶裝

韋如意®注射用溶液劑100毫克/20毫升

成品製造及包裝廠：

1. Gilead Sciences, Inc.（1800 Wheeler Avenue La Verne, CA 91750 USA）
2. Jubilant HollisterStier, LLC（3525 N. Regal Street Spokane, WA 99207 USA）
3. Patheon Manufacturing Services LLC（5900 Martin Luther King Jr Highway Greenville, NC 27834 USA）
4. Hikma Farmaceutica（Portugal）S.A.（Estrada Rio Da Mo, 8/8A/8B Terrugem SNT, 2705-906 Portugal）
5. Hospira, Inc.（1776 North Centennial Drive McPherson, KS 67460 USA）
6. Patheon Italia S.p.A.（Viale Gian Battista Stucchi 110 Monza, 20900 Italy）

成品包裝廠：

1. AndersonBrecon Inc.（4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109 USA）
2. Gilead Sciences Ireland UC（IDA Business and Technology Park Carrigtohill, Co. Cork Ireland）
3. Millmount Healthcare Ltd.（Block-7, City North Business Campus Stamullen, Co Meath Ireland）

韋如意®凍晶乾燥注射劑100毫克/瓶

成品製造及包裝廠：

1. Jubilant HollisterStier, LLC（3525 N. Regal Street Spokane, WA 99207 USA）
2. Patheon Manufacturing Services LLC（5900 Martin Luther King Jr Highway Greenville, NC 27834 USA）
3. Hikma Farmaceutica（Portugal）S.A.（Estrada Rio Da Mo, 8/8A/8B Terrugem SNT, 2705-906 Portugal）
4. Hospira, Inc.（1776 North Centennial Drive McPherson, KS 67460 USA）
5. Patheon Italia S.p.A.（Viale Gian Battista Stucchi 110 Monza, 20900 Italy）
6. Valdepharm（Parc D Incarville, Parc de la Fringale Val de Reuil, 21700 France）
7. Xellia Pharmaceuticals USA LLC（200 Northfield Rd Bedford, OH 44146 USA）

成品包裝廠：

1. Gilead Sciences, Inc.（1800 Wheeler Avenue La Verne, CA 91750 USA）
2. AndersonBrecon Inc.（4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109 USA）
3. Gilead Sciences Ireland UC（IDA Business and Technology Park Carrigtohill, Co. Cork Ireland）
4. Millmount Healthcare Ltd.（Block-7, City North Business Campus Stamullen, Co Meath Ireland）

藥商：香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司
地址：台北市信義區松仁路32號10樓之1、36號10樓之1

TW-OCT20-JP-AUG20