

注意－特例承認医薬品

2023年10月改訂（第7版）

日本標準商品分類番号

87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	注意－特例承認医薬品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 ニルマトレルビル150 mg 1錠中 リトナビル100 mg
一般名	和名：ニルマトレルビル（JAN）、リトナビル（JAN） 洋名：Nirmatrelvir（JAN）、Ritonavir（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	パキロビッドパック： 製造販売承認年月日：2022年2月10日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2022年2月14日 パキロビッドパック600：製造販売承認年月日：2022年11月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2023年3月15日（販売名変更による） 販売開始年月日：2022年2月14日 パキロビッドパック300：製造販売承認年月日：2022年11月14日 薬価基準収載年月日：2023年3月15日 販売開始年月日：2023年3月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2023年10月改訂（第8版：パキロビッドパック）、2023年10月改訂（第4版：パキロビッドパック600、パキロビッドパック300）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	6
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	12
5. 混入する可能性のある夾雑物	12
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 血中濃度の推移	25
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 吸収	28
5. 分布	28

6. 代謝	29
7. 排泄	29
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	30
11. その他	31
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
7. 相互作用	36
8. 副作用	45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 過量投与	49
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	50
IX. 非臨床試験に関する項目	51
1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	52
X. 管理的事項に関する項目	58
1. 規制区分	58
2. 有効期間	58
3. 包装状態での貯法	58
4. 取扱い上の注意	58
5. 患者向け資材	58
6. 同一成分・同効薬	58
7. 国際誕生年月日	58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	59
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	59
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
11. 再審査期間	59
12. 投薬期間制限に関する情報	59
13. 各種コード	59
14. 保険給付上の注意	60
XI. 文献	61
1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62
XII. 参考資料	63
1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	66
XIII. 備考	70
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	70
2. その他の関連資料	70

略語表

略語	略語内容
3CL	3C-like : 3C 様
ACE2	angiotensin-converting enzyme 2 : アンジオテンシン変換酵素 2
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC ₂₄	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours : 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BID	twice daily : 1 日 2 回 (投与)
CHMP	Committee for Medical Product for Human Use 欧州医薬品委員会
CPE	cytopathic effect : 細胞変性効果
CL/F	apparent clearance : 経口クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
C ₁₂	plasma concentration at 12 hours post dose : 投与 12 時間後の血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019 : 新型コロナウイルス感染症
CV	coefficient of variation 変動係数
CYP	cytochrome P450 : シトクロム P450
EC ₉₀	concentration corresponding to 90% of the maximum effect : 最大効果の 90% の効果を示す濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate : 推定糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
EUA	Emergency Use Authorization : 緊急使用許可
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
K _i	inhibition constant : 阻害定数
Mpro	main protease : メインプロテアーゼ (3CL プロテアーゼ又は nsp5 と呼ばれる)
PK	pharmacokinetic(s) : 薬物動態
QSP	quantitative systems pharmacology : 定量的システム薬理学
RdRp	RNA dependent RNA polymerase : RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ
RNA	ribonucleic acid : リボ核酸
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
t _{1/2}	terminal phase half-life : 終末相における半減期
TK	toxicokinetics : トキシコキネティクス
T _{max}	the time to reach C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
V _z /F	apparent volume of distribution : 見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）に起因する感染症である。SARS-CoV-2 曝露から発症までの期間は1～14日間にわたり、平均して5～6日である¹⁾。発症前から感染性があり、発症から間もない時期の感染性が高いこと及び無症候性の場合もあることが市中感染の原因とされており、ウイルスの伝染を制御することを困難にしている。発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難、味覚障害、嗅覚障害等の症状が多く、多くの患者に認められ、多くは軽症のまま治癒する一方、肺炎症状が悪化し、人工呼吸器を必要とする急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全により、致命的な経過をたどる場合もある²⁾。ワクチン接種を完了した人においても SARS-CoV-2 の変異株が免疫系を回避する可能性があることから³⁾、ウイルス伝播を減少させ、臨床的回復までの期間を短縮し、重症化、入院及び死亡を予防できる安全かつ有効な治療が求められていた。コロナウイルスは4つの構造タンパク質をコードするプラス鎖一本鎖のRNAをウイルスゲノムとして有するエンベロープウイルスである⁴⁾。パキロビット（以下、本剤）の有効成分はニルマトレルビルとリトナビルであり、ニルマトレルビルは、米国ファイザー社により創薬された SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ（以下、Mpro：3CLプロテアーゼ又は nsp5とも呼ばれる）阻害剤である。Mpro はウイルス複製に不可欠なウイルスゲノムにコードされた酵素であり⁵⁾、ウイルスの pp1a 及び pp1ab ポリタンパク質を複数の接合部位で消化し、RdRp、ヘリカーゼ及び Mpro 自体などのウイルス複製及び転写に重要な一連のタンパク質を生成する^{6,7)}。リトナビルは Mpro に対しては活性を有していないが⁸⁾、ニルマトレルビルの CYP3A を介した代謝を阻害することにより、血漿中ニルマトレルビル濃度を上昇させる。

本剤は SARS-CoV-2 の直接ウイルス検査結果が陽性で COVID-19 の重症化（入院又は死亡など）のリスクが高い成人患者における軽度から中等度の COVID-19 に対する治療を目的としており、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態（以下、PK）の評価を目的とした日本人を含む国際第 I 相試験（C4671001 試験）と、重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（C4671005（EPIC-HR）試験）を実施した結果、本剤の有効性及び安全性が認められた。

重症化リスク因子を有する成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児における軽度から中等度の COVID-19 による感染症に対して、米国では2021年12月に緊急主要許可（EUA：Emergency Use Authorization）を取得した。欧州においては、欧州医薬品委員会（CHMP）より酸素補給を必要とせず、重症化リスクの高い COVID-19 の成人患者に対する本剤の使用について承認勧告が出され、2022年1月に欧州医薬品庁（EMA）より条件付き販売承認を取得した。本邦でも、米国 FDA による EUA が得られていること及び国際共同第 II/III 相試験（C4671005（EPIC-HR）試験）成績等に基づき、特例承認に係る承認申請を行い、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に対し「SARS-CoV-2 による感染症」を効能又は効果として、2022年2月10日に特例承認を取得した。2022年11月14日に中等度の腎機能障害患者に対してパキロビットパック300の承認を取得し、従来の販売名であるパキロビットパックを、パキロビットパック600と名称変更した。

重症化リスク因子を有する成人における軽度から中等度の COVID-19 による感染症に対して、米国では2023年5月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) SARS-CoV-2 による感染症時に投与する薬剤の 1 日服用分を、1 シートにまとめた組み合わせた 1 日 2 回、5 日間投与の経口剤である。

(「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」、「V-3. 用法及び用量」の項参照)

(2) ニルマトレルビルは SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (Mpro : 3CL プロテアーゼ又は nsp5 とも呼ばれる) を阻害し、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルス複製を抑制する。

リトナビルはニルマトレルビルの CYP3A による代謝を阻害し、血漿中濃度を増加させる。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 米国の NIH ガイドラインにおいて、非入院の成人患者に対して A II a^{*}で推奨されている。また、厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」では軽症～中等症 I^{**}の患者を対象とした治療として記載されている。

※ A : 強く推奨、II a : エビデンスの質 中程度

※※ 重症化リスクの高い患者に適応

(「X III-2. その他の関連資料」の項参照)

(4) 重症化リスク因子を有する 18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 II / III 相試験 (C4671005 (EPIC-HR) 試験) において、主要評価項目である第 28 日までの COVID-19 に関連した入院又は死亡 (全死因) イベントが認められた被験者の割合 (mITT 集団) を評価した結果、ニルマトレルビル/リトナビル群 (0.745% (5/671 例)) でプラセボ群 (6.801% (44/647 例)) に対して割合が有意に低下した。(長期追跡後の解析)

(「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照)

(5) 重大な副作用として、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、アナフィラキシー (いずれも頻度不明) が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

注意 : 重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は確立していない。臨床試験において、症状発現から 6 日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

中等度の腎機能障害患者 (eGFR [推算糸球体ろ過量] 30mL/min 以上 60mL/min 未満) には、ニルマトレルビルとして 1 回 150mg 及びリトナビルとして 1 回 100mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与すること。重度の腎機能障害患者 (eGFR 30mL/min 未満) への投与は推奨しない。

3. 製品の製剤学的特性

リトナビルは、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を示さないが、ニルマトレルビルの主要代謝酵素である CYP3A の阻害作用を有するため、ニルマトレルビルの血漿中濃度を維持する目的で併用される。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (令和5年3月14日 保医発0314第4号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

承認条件の削除：

本剤の特例承認時に以下の承認条件も付されたが、特例承認後に当局に提出した資料が評価された結果、以下の承認条件3は満たされたものと判断された。また、本剤の製造販売承認時において、品質、有効性及び安全性に関する情報が非常に限られていたことから付されていた承認条件2についても、承認条件3に基づく資料が提出され確認されたことから満たされたものと判断された。厚生労働省から当該条件に係る記載を添付文書から削除して差し支えない旨の事務連絡を受けたため、2023年8月に削除した。

【承認条件】(解除済み)

承認条件2：

本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。

承認条件3：

医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して7ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

パキロビッドパック
 パキロビッドパック 600
 パキロビッドパック 300
 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（提出年月日：令和5年8月2日）

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 ・肝機能障害 ・アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・高血糖、糖尿病 ・出血傾向 	なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動		通常 of リスク最小化活動
追加 of 医薬品安全性監視活動		追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査 		なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

パキロビッドパック
パキロビッドパック 600
パキロビッドパック 300

(2) 洋名

PaxlovidPACK
PaxlovidPACK 600
PaxlovidPACK 300

(3) 名称の由来

海外に準じた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ニルマトレルビル (JAN)
リトナビル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

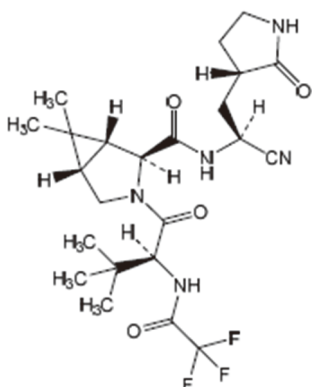
Nirmatrelvir (JAN)
Ritonavir (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

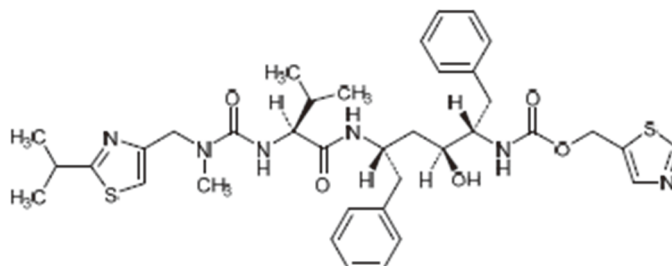
-vir : 抗ウイルス薬
-navir : HIV プロテアーゼ阻害薬

3. 構造式又は示性式

ニルマトレルビル



リトナビル



4. 分子式及び分子量

ニルマトレルビル

分子式：C₂₃H₃₂F₃N₅O₄

分子量：499.53

リトナビル

分子式：C₃₇H₄₈N₆O₅S₂

分子量：720.94

5. 化学名（命名法）又は本質

ニルマトレルビル

(1*R*, 2*S*, 5*S*)-*N*-(1-*Cyano*-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl)-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide (IUPAC)

リトナビル

5-Thiazolylmethyl[(α *S*)- α -(1*S*, 3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-*isopropyl*-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ニルマトレルビル

慣用名、別名、略名：特になし

記号番号（治験番号）：PF-07321332

リトナビル

略号：RTV

記号番号（治験番号）：ABT-538

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ニルマトレルビル：白色～僅かに着色した粉末である。

リトナビル：白色～淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

(2) 溶解性

ニルマトレルビル：アセトニトリル、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、水に溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

リトナビル：

各種溶媒中リトナビルの溶解性

溶媒	溶解性 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	<0.001	ほとんど溶けない
アセトニトリル	18.9	やや溶けにくい
アセトニトリル/水 (1:1)	66.4	やや溶けやすい
ジメチルホルムアミド	593	溶けやすい
メタノール	573	溶けやすい
エタノール	165	溶けやすい
イソプロパノール	41.7	やや溶けやすい
ジクロロメタン	602	溶けやすい
テトラヒドロフラン	456	溶けやすい
酢酸エチル	1.5	溶けにくい
クロロホルム	675	溶けやすい
トルエン	2.2	溶けにくい
ヘプタン	0.1	ほとんど溶けない

異なる pH におけるリトナビルの溶解性（室温）

溶解後の pH	溶解度 (w/v%)
pH 3.0 0.05 mol/L KH ₂ PO ₄	<0.001
pH 6.0 0.05 mol/L K ₂ HPO ₄	<0.001
pH 9.1 0.05 mol/L K ₂ HPO ₄	<0.001

(3) 吸湿性

ニルマトレルビル：非吸湿性である。（試験条件：25℃、90%RH）

リトナビル：1 ヶ月間、25℃、75%RH の加湿条件では吸湿しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点

ニルマトレルビル：約 192℃

リトナビル：123℃付近

(5) 酸塩基解離定数

ニルマトレルビル：該当しない

リトナビル：pK1=pK2=2.8±0.2（吸光法：268～278 nm）

(6) 分配係数

ニルマトレルビル：0.845（予測値）

リトナビル：1-オクタノール-リン酸緩衝液（0.05 mol/L、pH 7.4）における分配係数： 4.7×10^4

(7) その他の主な示性値

ニルマトレルビル：

pH：該当資料なし

旋光度：該当資料なし

紫外吸収スペクトル：

メタノール溶液中での紫外吸収スペクトルは、波長 201 nm に極大吸収を示す。

等電点：該当資料なし

リトナビル：

pH：該当資料なし（水にほとんど溶けないため）（弱塩基性）

旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ ：+8.8°（2.5%（w/v）メタノール溶液中）

紫外吸収スペクトル：

アセトニトリル／水（1：1）中での紫外吸収スペクトルは、波長 197.5 nm と 240 nm に極大吸収を示し、210 nm 付近に肩が出現する。

等電点：該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性（ニルマトレルビル）

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	ポリエチレン袋／ ドラム	12 ヶ月（継続中）	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験（光）	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200 Wh/m ² 以上	シャーレ	—	規格内

測定項目：性状、純度試験、水分、含量

※：安定性試験（長期保存試験、加速試験）継続中

各種条件下における安定性（リトナビル）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	40 °C	褐色バイアル テフロン被覆したゴム栓 アルミシール	52 週	規格内
	50 °C		26 週	規格内
	60 °C		13 週	規格内
	80 °C		13 週	4 週以降わずかに分解
	105 °C		6 週	6 週で含量 10% 以下
	室温／自然光下	ふた付きシャーレ上に 散布	6 週	6 週で規格値以下
	室温／蛍光灯下（10760 lux）		1 週	1 週で規格値以下
	25 °C/75%RH	開放バイアル	31 週	規格内
	25 °C/60%RH	二重ポリエチレン袋に入 れファイバードラム又は ふた付きプラスチック瓶	3 ヶ月	規格内
	5 °C		12 ヶ月	規格内
長期保存試験	30 °C		12 ヶ月	規格内
加速試験	40 °C	ふた付きプラスチック瓶	6 ヶ月	規格内
	60 °C		1 ヶ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

ニルマトレルビル：

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法 標準物質と同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法：液体クロマトグラフィー

リトナビル：

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー









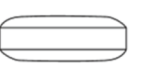
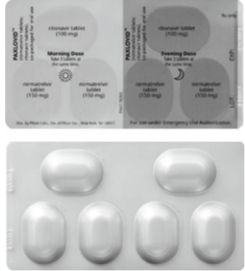


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別


フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

有効成分	外形			色調等
	上面	下面	側面	
ニルマトレルビル				淡赤色のフィルムコート錠
	長径 17.5 mm	短径 8.5 mm	厚さ 5.7 mm	
リトナビル (パキロビッドパック)				白色～微黄白色のフィルムコート錠
	長径 約 17 mm	短径 約 9 mm	厚さ 約 6 mm	
リトナビル (パキロビッドパック 600、 パキロビッドパック 300)				白色～微黄白色のフィルムコート錠
	長径 約 17 mm	短径 約 9 mm	厚さ 約 6 mm	
パキロビッドパック	パキロビッドパック 600		パキロビッドパック 300	
				

(3) 識別コード

ニルマトレルビル：PFE 3CL

リトナビル錠（パキロビッドパック）：

リトナビル錠（パキロビッドパック 600、パキロビッドパック 300）：NK

(4) 製剤の物性

ニルマトレルビル：該当資料なし
リトナビル：該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本製品は以下の2製剤を組み合わせたものである。

パキロビッドパック 1シート（1日分）中	ニルマトレルビル錠4錠 リトナビル錠2錠
パキロビッドパック600 1シート（1日分）中	ニルマトレルビル錠4錠 リトナビル錠2錠
パキロビッドパック300 1シート（1日分）中	ニルマトレルビル錠2錠 リトナビル錠2錠

製剤各々の組成は次のとおりである。

有効成分	1錠中 ニルマトレルビル 150 mg	1錠中 リトナビル 100 mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアрилナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、三酸化鉄	コポリビドン、モノラウリン酸ソルビタン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアрилナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、マクロゴール 4000、ポリソルベート 80

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物、類縁物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	包装形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	PTP 包装	25°C/60%RH	18 ヶ月 (継続中)	規格内
		30°C/75%RH	18 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験		40°C/75%RH	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光)	無包装/ PTP 包装	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上	—	規格内

測定項目：性状、分解生成物、溶出性、含量

※：安定性試験（長期保存試験、加速試験）継続中

各種条件下における安定性（リトナビル）

保存条件	包装形態 ^a	保存期間	結果
25 °C/60%RH	60 mL HDPE ボトル	24 ヶ月	規格内
	100 mL HDPE ボトル	24 ヶ月	規格内
30 °C/75%RH	60 mL HDPE ボトル	24 ヶ月	規格内
	100 mL HDPE ボトル	24 ヶ月	規格内

^a 本剤の包装は PTP 包装である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

ニルマトレルビル：日局一般試験法 溶出試験法（パドル法）

リトナビル：日局「溶出試験法第2法（パドル法）」により試験を行うとき、規格に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈パキロビッドパック〉

30錠 [ニルマトレルビル錠：4錠及びリトナビル錠：2錠 (PTP) ×5]

〈パキロビッドパック 600〉

30錠 [ニルマトレルビル錠：4錠及びリトナビル錠：2錠 (PTP) ×5]

〈パキロビッドパック 300〉

20錠 [ニルマトレルビル錠：2錠及びリトナビル錠：2錠 (PTP) ×5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：アルミニウム複合フィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 SARS-CoV-2 による感染症

<解説>

重症化リスク因子を有する 18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（C4671005（EPIC-HR）試験）において、被験者 1,361 例を対象とした中間解析の結果、プラセボに対する本剤の有効性が実証されたことから、効能又は効果を「SARS-CoV-2 による感染症」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1 参照]
- 5.2 重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は確立していない。

<解説>

5.1-5.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005（EPIC-HR）試験）では、酸素飽和度が 92%以上で COVID-19 の治療のための入院が不要な、重症化リスク因子を有する被験者を対象としたこと等を踏まえ設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ニルマトレルビルとして 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

<解説>

非臨床試験において、*in vitro* の EC₉₀ に近い濃度で用量依存的な有効性が認められ、*in vitro* の EC₉₀ の約 4 倍の濃度ではより高い有効性が認められた。また、健康被験者を対象としたニルマトレルビルの安全性、忍容性及び PK を評価した第Ⅰ相試験（C4671001 試験）において、ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg 1 日 2 回（BID）の投与により、90%超の被験者では投与 12 時間後の血漿中濃度（C₁₂）が EC₉₀（292 ng/mL）を上回る濃度に到達し、第 1 日及び定常状態時の C₁₂（中央値）はそれぞれ EC₉₀ の約 3~4 倍及び約 5~6 倍になることが示された。

以上の結果から、重症化リスク因子を有する 18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に

本剤の経口投与の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（C4671005（EPIC-HR）試験）における本剤の用法及び用量を「ニルマトレルビルとして1回300 mg及びリトナビルとして1回100 mgを同時に1日2回、5日間経口投与」と設定して試験を実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本用法及び用量を設定した。ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg BIDの経口5日間投与という投与期間の妥当性を確認するため、経時的なウイルス動態を明らかにする定量的システム薬理学（QSP）モデルを用いたシミュレーション及び薬剤の治療効果による感度分析を行った結果、5日間の投与期間は症候性のCOVID-19の確定診断を受けた被験者の治療に十分であると示され、5日より長い投与期間におけるウイルス量減少効果は意味のある増強を示さないことが予測された。また、青少年における本剤の安全性及び忍容性のデータは得られていないが、母集団PKモデルを用いたシミュレーション結果から、12歳以上かつ体重40 kg以上の青少年を対象にニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mgを1日2回投与したとき、成人に対して同用量を投与したときと同程度の曝露量を得られることが示唆された。この結果を踏まえ、以下の理由により、12歳以上かつ体重40 kg以上の青少年に対する本剤の有効性は期待でき、青少年に特有の安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

有効性：COVID-19の疾患経過及び治療に対する反応は成人と青少年で類似しており、青少年で本剤の有効性を得るためには、成人と同様に投与間隔全体で血漿中濃度をEC₉₀以上に維持することで抗ウイルス薬の薬力学的活性を得られると考えられる。

安全性：成人と青少年の間において、本剤の薬理学的標的であるSARS-CoV-2 Mpro（メインプロテアーゼ）に違いがなく、成人で観察された安全性及び忍容性プロファイルにより青少年の安全性を推測することができる。また、副次的薬理試験で、*in vitro*での広範な受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素アッセイに対して、本剤は機能的又は酵素的活性の顕著な阻害（50%超）を示さなかった。PKブースターとしてのリトナビルの使用は小児集団において十分に確立されており、安全かつ忍容性が良好である。

以上より、青少年（12歳以上かつ体重40 kg以上の小児）については成人と同様に上記の用法及び用量を設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から 6 日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.1 参照]

7.2 中等度の腎機能障害患者（eGFR [推算糸球体ろ過量] 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）には、ニルマトレルビルとして 1 回 150 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与すること。重度の腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min 未満）への投与は推奨しない。[9.2.2、9.2.3、14.1.1、16.6.1 参照]

下線部：パキロビッドパック 600、パキロビッドパック 300 のみ

<解説>

- 7.1 国際共同第 II/III 相臨床試験（C4671005（EPIC-HR）試験）は無作為割り付け前 5 日間以内に採取された検体で SARS-CoV-2 感染が確認され、症状発現から 5 日以内の患者を対象としていたことを踏まえ、本項を設定した。
- 7.2 ニルマトレルビル 100 mg をリトナビル併用下で単回経口投与したときの軽度、中等度及び重度の腎機能障害による影響を検討する第 I 相臨床試験（C4671011 試験）において、中等度の腎機能障害を有する被験者の曝露量（AUC_{inf}）が健康被験者と比較して 87% 増加したため、本項を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	試験の目的	対象/投与例数	用法・用量
第Ⅰ相 C4671001 ^a [海外]	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	安全性、忍容性、PK	健康成人 70 例 (日本人 4 例)	Part1: ニルマトレルビル 150、500、1500 mg、ニルマトレルビル/リトナビル 250/100 (食後及び空腹時)、750/100 mg 単回経口投与 ^b Part2: ニルマトレルビル/リトナビル 75/100、250/100、500/100 mg、12 時間ごとに 10 日間経口投与 Part3: ニルマトレルビル 250 mg (錠剤、懸濁剤、食後及び空腹時) 単回経口投与 Part4: ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg 単回経口投与 ^c Part5: ニルマトレルビル/リトナビル 2250/100 mg 単回経口投与 ^d
第Ⅱ/Ⅲ相 C4671005 ^a [国際共同]	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、介入試験	有効性、安全性	成人 COVID-19 患者 2113 例 (日本人 6 例)	ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg、12 時間ごとに 5 日間経口投与
第Ⅰ相 C4671010 [海外]	非無作為化、非盲検試験	安全性、忍容性、PK	健康成人、肝障害患者 16 例	ニルマトレルビル/リトナビル 100/100 mg 単回経口投与 ^e
第Ⅰ相 C4671011 [海外]	非無作為化、非盲検試験	安全性、忍容性、PK	健康成人、腎障害患者 34 例	ニルマトレルビル/リトナビル 100/100 mg 単回経口投与 ^e
第Ⅰ相 C4671012 [海外]	非盲検、3 期、クロスオーバー試験	本剤のダビガトランへの影響	健康成人 24 例	ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg、12 時間ごとに 2 日間経口投与、ダビガトラン 75 mg 単回経口投与
第Ⅰ相 C4671013 [海外]	非盲検、3 期、クロスオーバー試験	本剤のミダゾラムへの影響	健康成人 12 例	ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg、12 時間ごとに 5 日間経口投与、ミダゾラム 2 mg 単回経口投与
第Ⅰ相 C4671014 [海外]	非盲検、2 期、クロスオーバー試験	カルバマゼピンの本剤への影響	健康成人 12 例	ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg 単回経口投与、カルバマゼピン 300 mg、12 時間ごとに 8 日間経口投与 ^e
第Ⅰ相 C4671015 [海外]	非盲検、2 期、クロスオーバー試験	イトラコナゾールの本剤への影響	健康成人 12 例	ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg、12 時間ごとに 3 日間経口投与、イトラコナゾール 200 mg、24 時間ごとに 8 日間経口投与

a: 評価資料 (その他参考資料)

b: リトナビルはニルマトレルビル投与前 12 時間、投与時、投与後 12 時間に投与

c: リトナビルはニルマトレルビル投与前 12 時間、投与時、投与後 12 時間及び 24 時間に投与

d: ニルマトレルビル 2250 mg は 3 回に分けて 750 mg を 0 時間、2 時間及び 4 時間に投与。リトナビルはニルマトレルビル投与前 12 時間、投与時、投与後 12 時間に投与

e: カルバマゼピンは投与開始 8 日目から 15 日目まで 1 日 2 回 300mg まで増量 (1 日目～3 日目は 100mg を 1 日 2 回投与、4 日目～7 日目は 200mg を 1 日 2 回投与)

(2) 臨床薬理試験

海外第 I 相試験 (C4671001 試験)⁹⁾

18～60 歳の健康成人を対象に、ニルマトレルビルの安全性、忍容性を評価した結果、ニルマトレルビルの安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であることが示された。また、心電図データを用いた C-QTc 解析の結果、ニルマトレルビルの投与による臨床的に意味のある QTc 延長は認められなかった。観察されたニルマトレルビル濃度範囲全体で、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 推定値の 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第 II/III 相試験 (C4671005 (EPIC-HR) 試験)^{10, 11)}

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、ニルマトレルビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を併用で 1 日 2 回 5 日間投与した時の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は無作為化 28 日までの SARS-CoV-2 に関連のある入院又は理由を問わない死亡のイベントが認められた被験者の割合とした。主要な解析である中間解析 (2021 年 10 月 26 日データカットオフ) では 1361 例 (日本人 1 例) が無作為化され、主要評価項目 (mITT 集団) の結果は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群 0.8% (3/389 例) 並びにプラセボ群 7.0% (27/385 例) であり、割合の群間差は -6.317% [95% 信頼区間: -9.041、-3.593] であった。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院 3/389 例 (0.8%)、死亡 0/389 例 (0%) であり、プラセボ群で入院 27/385 例 (7.0%)、死亡 7/385 例 (1.8%) であった。なお、無作為化されたすべての被験者 2113 例 (日本人 6 例) における長期追跡後の解析での主要評価項目 (mITT 集団) の結果は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群 0.745% (5/671 例) 並びにプラセボ群 6.801% (44/647 例) であり、割合の群間差は -6.137% [95% 信頼区間: -8.208、-4.066] であった。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院 5/671 例 (0.745%)、死亡 0/671 例 (0%) であり、プラセボ群で入院 44/647 例 (6.801%)、死亡 9/647 例 (1.391%) であった。

主要評価項目 (第 28 日までのイベント発現割合) の結果 (中間解析)

		ニルマトレルビル/ リトナビル併用群	プラセボ群
mITT 集団 ^{注1)}	イベント発現割合	0.8% (3/389 例)	7.0% (27/385 例)
	プラセボ群との差 (95%信頼 区間) ^{a, b}	-6.317% (-9.041%、-3.593%)	
	p 値 ^{a, b, c}	p<0.0001	
mITT1 集団 ^{注2)}	イベント発現割合	1.0% (6/607 例)	6.7% (41/612 例)
	プラセボ群との差 (95%信頼 区間) ^{a, b}	-5.765% (-7.917%、-3.613%)	
	イベント発現割合	1.1% (7/661 例)	6.4% (43/669 例)
mITT2 集団 ^{注3)}	プラセボ群との差 (95%信頼 区間) ^{a, b}	-5.425% (-7.460%、-3.390%)	

主要評価項目（第 28 日までのイベント発現割合）の結果
 （無作為化されたすべての被験者での長期追跡後の解析結果）

		ニルマトレルビル/ リトナビル併用群	プラセボ群
mITT 集団 ^{注1)}	イベント発現割合	0.745% (5/671 例)	6.801% (44/647 例)
	プラセボ群との差 (95%信頼 区間) ^{a, b} p 値 ^{a, b, d}	-6.137% (-8.208%、-4.066%) p<0.0001	
mITT1 集団 ^{注2)}	イベント発現割合	0.921% (9/977 例)	6.471% (64/989 例)
	プラセボ群との差 (95%信頼 区間) ^{a, b}	-5.638% (-7.308%、-3.967%)	
mITT2 集団 ^{注3)}	イベント発現割合	0.963% (10/1038 例)	6.268% (66/1053 例)
	プラセボ群との差 (95%信頼 区間) ^{a, b}	-5.389% (-6.991%、-3.786%)	

- a. 無作為化 34 日目の Visit において、無作為化 28 日目の評価を完了した場合は最終 Visit 時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとした。
- b. 群間差は Kaplan-Meier 法により推定したイベント発現割合より算出し、分散は Greenwood の公式に基づき算出した。信頼区間は正規近似法により算出した。
- c. Wald 検定。有意水準両側 0.2%、試験全体の有意水準は両側 5%とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法として O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた。
- d. Wald 検定

注 1) 無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後から無作為化 28 日目までに少なくとも 1 回の Visit があり*、ベースライン時点で SARS-CoV-2 による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現から 3 日以内に治験薬が投与された被験者

注 2) 無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後から無作為化 28 日目までに少なくとも 1 回の Visit があり*、ベースライン時点で SARS-CoV-2 による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない被験者

注 3) 無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後から無作為化 28 日目までに少なくとも 1 回の Visit がある*被験者

* 中間解析時点のみ、各解析対象集団の定義に「ベースライン後から無作為化 28 日目までに少なくとも 1 回の Visit がある」を含めた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は以下の通りであった。

主な選択・除外基準

選択基準	
	1. SARS-CoV-2 陽性（無作為化前 5 日以内に採取された検体を用いた PCR 検査等により確認）
	2. SARS-CoV-2 による感染症の症状 ^{a)} 発現が無作為化前 5 日以内であり、かつ無作為化時点において SARS-CoV-2 による感染症の症状 ^{a)} が 1 つ以上認められる
	3. 次の SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を少なくとも 1 つ有する

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 60 歳以上 ・ BMI 25 kg/m² 超 ・ 喫煙者（過去 30 日以内の喫煙があり、かつ生涯に 100 本以上の喫煙がある） ・ 免疫抑制疾患^{b)} 又は免疫抑制剤の継続投与^{c)} ・ 慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ） ・ 高血圧の診断を受けている ・ 心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する） ・ 1 型又は 2 型糖尿病 ・ 慢性腎臓病 ・ 鎌状赤血球症 ・ 神経発達障害（脳性麻痺、ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等） ・ 限局性皮膚がんを除く活動性のがん ・ 医療技術への依存（SARS-CoV-2 による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等）
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. SARS-CoV-2 による感染症の治療のための入院歴がある 2. 入院が必要な状態又は無作為化後 48 時間以内に入院が必要になることが想定される 3. 現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査により SARS-CoV-2 感染が確認されたことがある 4. 活動性の肝疾患（慢性又は活動性の B 型又は C 型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-Pugh クラス B 又は C、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く）の既往歴を有する 5. 透析中又は中等度から重度の腎機能障害（スクリーニング前 6 カ月以内の血清クレアチニン値に基づく CKD-EPI 式で算出された eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満）を有する 6. ウイルス量が 400 copies/mL 超の HIV 感染症患者又は HIV 感染症の治療のために併用禁止薬を使用している HIV 感染症患者 7. SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種歴を有する又は無作為化 34 日目より前に接種を受けることが予想されている 8. 無作為化前 24 時間以内の酸素飽和度が 92% 未満（安静時、室内気）^{d)}

a) 咳、息切れ又は呼吸困難、発熱（38 °C 超）又は熱っぽさ等、悪寒又は震え、疲労、筋肉又は体の痛み、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、咽頭痛、鼻詰まり又は鼻水

b) 骨髄移植、臓器移植、原発性免疫不全症、CD4 陽性細胞数が 200/μL 未満かつウイルス量が 400 copies/mL 未満の HIV 感染症患者等

c) 試験組入れ前 30 日以内に 14 日以上連続でプレドニゾン 20 mg/日以上に相当するコルチコステロイドの投与、試験組入れ前 90 日以内に生物製剤（インフリキシマブ、ウステキヌマブ等）若しくは免疫調節薬（メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン等）の投与、又はがん化学療法を受けた場合

d) 肺に基礎疾患を有し、長期的に酸素投与を受けている場合は、日常的に受けている在宅酸素療法下における値

無作為化されたすべての被験者での長期追跡後の解析時点の副作用発現頻度は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で6.5% (67/1038 例) であり、主な副作用は、味覚不全 (3.5%、36/1038 例) 及び下痢 (1.1%、11/1038 例) であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

SARS-CoV-2 感染症患者に対する一般使用成績調査を実施予定である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ニルマトレルビルは SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ (Mpro : 3CL プロテアーゼ又は nsp5 と呼ばれる) を阻害し ($IC_{50} = 19.2 \text{ nmol/L}$)、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルス複製を抑制する。

リトナビルは検討した最高濃度 ($3 \text{ }\mu\text{mol/L}$) まで SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス活性を示さなかった。リトナビルはニルマトレルビルの CYP3A による代謝を阻害し、ニルマトレルビルの血漿中濃度を増加させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹²⁾

1) ニルマトレルビルの選択性

種々のヒト、哺乳類及びウイルスのプロテアーゼ (主にシステインプロテアーゼ及びセリンプロテアーゼ酵素) 並びに非近縁ウイルスである HIV-1 のプロテアーゼと比較して、SARS の Mpro に対するニルマトレルビルの選択性を検討した。その結果、ニルマトレルビルの SARS-CoV-2 Mpro に対する選択性 ($IC_{50} = 19.2 \text{ nmol/L}$) は、ヒト細胞プロテアーゼ及び HIV プロテアーゼと比較すると 521 倍超であることが示された。

2) ニルマトレルビルの抗ウイルス活性

分化正常ヒト気管支上皮 (dNHBE) 細胞を用いて SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) に対するニルマトレルビルの抗ウイルス活性を細胞変性効果 (CPE) アッセイで評価したところ、ニルマトレルビルは 61.8 nmol/L の IC_{50} で CPE を阻害した。

ACE2 を高発現させた VeroE6 細胞を用いた CPE アッセイでニルマトレルビルの SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) に対する抗ウイルス活性を評価した。また、非感染 VeroE6 細胞を用いてニルマトレルビルの細胞毒性を評価した。ニルマトレルビルは P-gp 阻害薬の非存在下で SARS-CoV-2 による CPE を阻害し、 EC_{50} 値は $4.48 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 、 EC_{90} 値は $9.46 \text{ }\mu\text{mol/L}$ であった。 $2.0 \text{ }\mu\text{mol/L}$ の P-gp 阻害薬存在下でもニルマトレルビルは SARS-CoV-2 による CPE を阻害し、 EC_{50} 値は $0.0745 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 、 EC_{90} 値は $0.155 \text{ }\mu\text{mol/L}$ であった。細胞毒性は、 $100 \text{ }\mu\text{mol/L}$ の濃度まで、 $2.0 \text{ }\mu\text{mol/L}$ の P-gp 阻害薬存在下又は非存在下のいずれでも認められなかった。SARS-CoV-2 に対する治療指数は、 $2.0 \text{ }\mu\text{mol/L}$ の P-gp 阻害薬存在下で 1250 超であった。

3) SARS-CoV-2 の主要変異株に対する作用

P-gp をノックアウトした Vero E6 細胞を用いた検討において、ニルマトレルビルは SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) 並びに変異株である alpha 株 (B. 1. 1. 7 系統)、beta 株 (B. 1. 351 系統、K90R 変異)、beta 株 (B. 1. 351 系統、K90R+P252L 変異)、gamma 株 (P. 1 系統)、delta 株 (B. 1. 617. 2 系統)、lambda 株 (C. 37 系統)、mu 株 (B. 1. 621 系統) 及び omicron 株 (B. 1. 1. 529/BA. 1 系統) に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、 EC_{50} はそれぞれ 38.0 、 41.0 、 141 、 127.2 、 24.9 、 15.9 、 21.2 、 25.7 及び 16.2 nmol/L であった。また、Vero E6-TMPRSS2 細胞を用いた検討では、ニルマトレルビルは P-gp 阻害薬の存在下で SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) 並びに変異株である omicron 株 (B. 1. 1. 529/BA. 2、BA. 2. 12. 1、BA. 4、BA. 4. 6、BA. 5、BF. 7 (P252L+F294L 変異)、BF. 7 (T243I 変異)、BQ. 1、BQ. 1. 11 及び XBB. 1. 5 系統) に対して同程度の抗ウイルス活

性を示し、EC₅₀はそれぞれ 98.8、65、40、39、146、44、108、76.4、104、89.8 及び 113nmol/L であった。

4) 変異 SARS-CoV-2 Mpro 酵素に対するニルマトレルビルの作用

SARS-CoV-2 Mpro の自然発生多型がニルマトレルビルの活性に及ぼす影響について、組換え Mpro 酵素を用いた FRET アッセイによって検討した。ニルマトレルビルとの主要な接触部位の点変異及び流行ウイルスで最も高頻度に認められる変異について検討した。自然には多型が認められていない Mpro 酵素のアミノ酸部位についても検討した。なお、Mpro におけるこれらの置換の臨床的意義は不明である。

9 種類の個々の変異 Mpro 遺伝子を組み込んだ SARS-CoV-2 についてニルマトレルビルの活性を検討し、EC₅₀ 値を野生型と比較したところ、G15S : 0.7 倍、E55L : 1.8 倍、L89F : 1.3 倍、K90R : 1.5 倍、P132H : 0.5 倍、S144A : 2.5 倍、E166A : 3.3 倍、Q189K : 0.2 倍、H164N : 1.9 倍であった。EC₅₀ 値が野生型の 10 倍以内であれば臨床における血中濃度を下回ることから、これらの変異ウイルスはニルマトレルビルに対して感受性を示すものと推測された。したがって、これらの変異の臨床的意義は低いものと考えられた。

5) SARS-CoV-2 ウイルスを用いた *in vitro* 耐性ウイルス選択試験

P-gp をノックアウトした VeroE6 細胞をニルマトレルビル濃度を漸増させて継代培養したところ、6 種の変異ウイルスが同定された。qPCR 法によって EC₅₀ 値の上昇の程度を指標にニルマトレルビルに対する感受性を検討した結果、点変 T304I で 3.4 倍、二重変異 T21I+T304I、L50F+T304I、T135I+T304I 及び T304I+A173V でそれぞれ 7.9 倍、5.9 倍、3.8 倍及び 20 倍、また三重変異 T21I+T304I+S144A で 28 倍の EC₅₀ 値上昇が認められた。二重変異 T304I+A173V 及び三重変異 T21I+T304I+S144A の EC₅₀ 値 (それぞれ 20 倍及び 28 倍上昇) は臨床でのニルマトレルビル血中濃度を上回った。これら 6 種の変異ウイルスはレムデシビルに対しては感受性を保持していた。

A549-ACE2 細胞を用いた検討において、ニルマトレルビル濃度を EC₅₀ 値の 25、40 及び 50 倍と漸増させたところ、高頻度に認められる Mpro 変異として A173V 及び A173V+F140L の 2 つの変異が選択された。A173V+F140L 変異を有するウイルスの適合性は顕著に低下しており、ウイルス力価は約 2log₁₀ 低下し、プラークのサイズも野生型より小さかった。このように A549-ACE2 細胞では変異ウイルスの増幅の低下が認められたことから、ニルマトレルビル抗ウイルス活性は VeroE6 TMPRSS2 細胞を用いて qPCR 法によって、P-gp 阻害薬 (2.0 µmol/L) の存在下で測定した。A173V 変異のニルマトレルビル感受性は野生型と同程度であったものの、A173V+F140L 二重変異の感受性は野生型と比べて 10 倍低下していたが、このときの EC₅₀ 値は臨床での血中濃度より低値であったことから、ニルマトレルビルに対して感受性を有するものと推測されたため、これらの変異の臨床的意義は低いと考えられた。A173V 及び A173V+F140L の変異はいずれも、レムデシビルに対する感受性は保持していた。なお、これらの培養細胞由来のウイルスは長期間にわたって継代培養された結果選択されたものであり、その臨床における適合性や自然発生的な耐性との関連は不明である。

6) マウス適合 SARS-CoV-2 モデルにおける *in vivo* 作用

マウスに適合させた SARS-CoV-2-MA10 ウイルスに対するニルマトレルビルの *in vivo* 抗ウイルス効果を BALB/c 及び 129 系マウスを用いて評価した。ニルマトレルビルの BID 経口投与により、これらのマウスの MA-SARS-CoV-2 感染による体重減少は改善し、肺のウイルス力価が有意に低下した。また BALB/c マウスにおいては、疾患の指標(体重減少及び肺の病理組織学的所見)の改善が認められた。ニルマトレルビルが BALB/c マウス適合 SARS-CoV-2 モデルにおいて抗ウイルス効果を示したときの C_{min} はほぼ EC_{90} を維持していた。これらの結果は、臨床試験において認められたニルマトレルビルの有効性と符合した。また、BALB/c マウスにおけるニルマトレルビル単独及びリトナビルとの併用による効果についても検討した。リトナビル単独では抗ウイルス活性を示さなかったが、ニルマトレルビルとの併用により、ニルマトレルビル又はリトナビル単独と比較して肺保護作用の改善が認められた。これはリトナビルの CYP3A 阻害によりニルマトレルビルの曝露量が増加したことによると考えられる。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

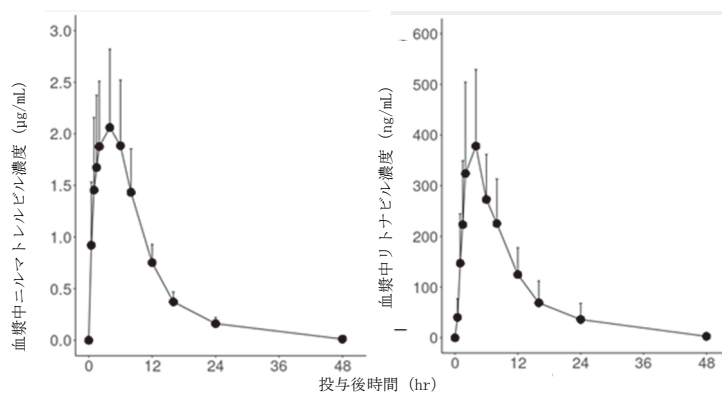
1) 単回投与試験（外国人データ）¹³⁾

健康成人にニルマトレルビル 300 mg をリトナビル 100 mg 併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビルの薬物動態パラメータを以下に示す。

薬物動態パラメータ

ニルマトレルビル				リトナビル			
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng \cdot hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
2.21 (33)	23.01 (23)	3.00 (1.02- 6.00)	6.05 \pm 1.79	359.3 (46)	3599 (47)	3.98 (1.48- 4.20)	6.15 \pm 2.24

n=12、 T_{max} ：中央値（範囲）、 $t_{1/2}$ ：算術平均値 \pm SD、その他のパラメータ：幾何平均値（CV%）



血漿中濃度推移（n=12、算術平均値 \pm 標準偏差）

2) 反復投与試験（日本人及び外国人データ）¹⁴⁾

ニルマトレルビル 75、250 又は 500 mg をリトナビル併用下（1回 100 mg を 1日 2回）で 1日 2回 反復経口投与したところニルマトレルビルの血漿中濃度は 2日目までに定常状態に到達し、単回投与時に比べ AUC_{tau} 及び C_{max} は約 2倍に増加した。

注) 本剤の承認された用法及び用量はニルマトレルビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 1日 2回 投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

高脂肪食摂食後にニルマトレルビル 300 mg (150mg 錠剤 2 錠) をリトナビル 100 mg 併用下 (ニルマトレルビルの投与前 12 時間、投与時及び投与後 12 時間に投与) で単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してニルマトレルビルの C_{max} の平均値は約 60%、 AUC_{inf} の平均値は約 20% 増加した¹⁵⁾ (外国人データ)。国際共同第 II/III 相試験では本剤を食事の有無にかかわらず投与した。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

2) 併用薬の影響

ニルマトレルビル：P-gp の基質である。また、CYP3A4 を可逆的及び時間依存的に阻害し、P-gp を阻害する¹⁶⁾。

リトナビル：CYP3A と特に強い親和性を示し¹⁷⁾、CYP3A で酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害する。グルクロン酸抱合を促進し、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 を誘導することがわかっている。併用薬剤の血中濃度を低下させ、薬効が減弱する場合には併用薬剤の用量調節が必要となる可能性がある¹⁸⁾。

ニルマトレルビルをリトナビル併用下でイトラコナゾール (CYP3A4 阻害薬) 又はカルバマゼピン (CYP3A4 誘導薬) と併用投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの C_{max} 及び AUC に対する影響を評価した結果を以下に示す^{13、19)} (外国人データ)。

カルバマゼピン又はイトラコナゾールがニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	投与量		n	薬物動態パラメータの比 ^a (%) (併用投与/単剤投与) (90%信頼区間)			
	併用薬	ニルマトレルビル/ リトナビル		ニルマトレルビル		リトナビル	
				C_{max}	AUC ^b	C_{max}	AUC ^b
カルバマゼピン ^c	300 mg 1 日 2 回 (16 回投与)	300 mg/100 mg 単回投与	9	56.82 (47.04、 68.62)	44.50 (33.77、 58.65)	25.59 (18.76、 34.91)	16.57 (13.32、 20.60)
イトラコナゾール	200 mg 1 日 1 回 (8 回投与)	300 mg/100 mg 1 日 2 回 (5 回投与)	11	118.57 (112.50、 124.97)	138.82 (129.25、 149.11)	NC	NC

a. 影響がない場合は 100 (%)

b. カルバマゼピン：AUC=AUC_{inf}、イトラコナゾール：AUC=AUC_{tau}

c. カルバマゼピンは投与開始 8 日目から 15 日目まで 1 日 2 回 300 mg まで増量 (1 日目～3 日目は 100 mg を 1 日 2 回投与、4 日目～7 日目は 200 mg を 1 日 2 回投与)

NC：算出していない

注) 本剤の承認された用法及び用量はニルマトレルビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 1 日 2 回投与である。

ニルマトレルビルをリトナビル併用下でミダゾラム（CYP3A4 基質）又はダビガトラン（P-gp の基質）と併用投与したときのミダゾラム又はダビガトランの C_{max} 及び AUC_{inf} に対する影響を評価した結果を以下に示す^{20, 21)}（外国人データ）。

ニルマトレルビル及びリトナビルがミダゾラム又はダビガトランの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	投与量		N	薬物動態パラメータの比 ^a (%) (併用投与/単剤投与) (90%信頼区間)	
	併用薬	ニルマトレルビル/ リトナビル		C_{max}	AUC^b
ミダゾラム	2 mg (単回投与)	300 mg/100 mg 1日2回 (9回投与)	10	368.33 (318.91, 425.41)	1430.02 (1204.54, 1697.71)
ダビガトラン	75 mg (単回投与)	300 mg/100 mg 1日2回 (3回投与)	24	233.06 (172.14, 315.54)	194.47 (155.29, 243.55)

a. 影響がない場合は100 (%)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹³⁾

健康成人12例にニルマトレルビル300 mgをリトナビル100 mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの経口クリアランス (CL/F) はそれぞれ13.06 L/hr及び27.78 /hrであった (外国人データ)。

(5) 分布容積¹³⁾

健康成人12例にニルマトレルビル300 mgをリトナビル100 mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの V_z/F の平均値は、それぞれ109.4 L及び234.0 Lであった (外国人データ)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

一次吸収を含む 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

母集団 PK モデルには、CL/F 及び V/F に対して、それぞれ 0.75 及び 1 に固定した指数を用いた体重（ベースライン）のアロメトリックモデルを組み入れた。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性¹⁸⁾

ニルマトレルビルのヒト乳汁への移行性については不明であるが、リトナビルはヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率²²⁾

ニルマトレルビル：ヒト血漿中蛋白結合率は約 69%

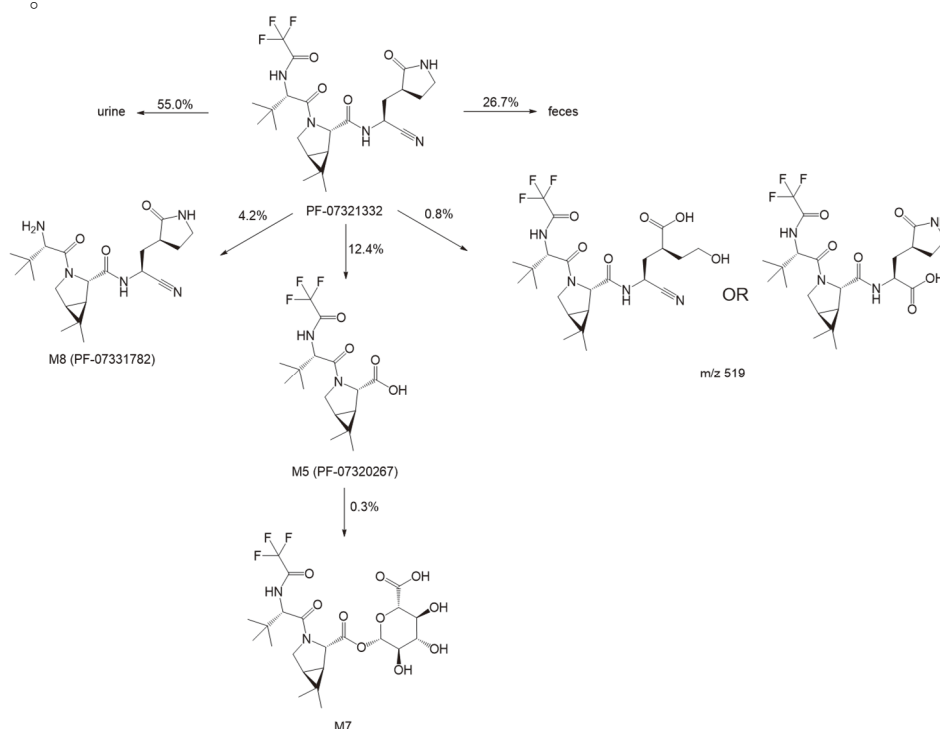
リトナビル：ヒト血漿中蛋白結合率は約 98～99%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ニルマトレルビルをリトナビルと併用投与したとき、ニルマトレルビルの代謝が阻害される。健康成人にニルマトレルビル 300 mg をリトナビル（1回 100 mg を 1日 2回）併用下で単回経口投与したとき、血漿中に認められた薬剤関連物質はニルマトレルビルの未変化体のみであった。なお、尿及び糞中には酸化代謝物がわずかに認められた²³⁾（外国人データ）。排泄物中には、加水分解により生じる代謝物 M5 が投与量の 12.1%、他のすべてのフッ素含有代謝物が微量（投与量の 1%未満）認められた。M8 は投与量の 4.2% が認められた²³⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、リトナビルは 58.7%～60.4% が代謝され、主に 3 種類の酸化代謝物を生成することが示された。健康被験者に ¹⁴C 標識リトナビルのカプセル剤を単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に 4 種類の酸化代謝物が確認された¹⁸⁾。



ニルマトレルビルの推定生体内代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

In vitro 試験から、リトナビル非併用下ではニルマトレルビルは主に CYP3A4 で代謝されることが示唆された¹⁶⁾。

in vitro 試験で、リトナビルの代謝には主に CYP3A 及び CYP2D6 が関与することが示された¹⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

リトナビルを併用したときのニルマトレルビルの主な消失経路は腎排泄であり、ニルマトレルビル 300 mg（経口懸濁液）をリトナビル 100 mg（1回 100 mg を 1日 2回）併用下で単回経口投与したとき、糞及び尿中からそれぞれ投与量の約 35.3%及び 49.6%の薬物関連物質が確認された。排泄物中の主要な薬物関連物質はニルマトレルビル未変化体であり、加水分解に起因する少量の代謝物が認められた²⁴⁾（外国人データ）。

健康被験者に¹⁴C 標識リトナビルのカプセル剤 600 mg を単回経口投与した場合、投与後 148 時間までに、投与した放射能の 86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄された。また、未変化体約 33.8%が糞中へ、約 3.5%が尿中へ排泄された¹⁷⁾（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法及び用量はニルマトレルビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 1日 2回投与である。

8. トランスポーターに関する情報²⁵⁾

In vitro 試験から、ニルマトレルビルはヒト MDR1 (Pgp) の基質であり、BCRP、MATE1、MATE2K、NTCP、OAT1、OAT2、OAT3、OCT1、OCT2、PEPT1、OATPs 1B1、1B3、2B1、4C1 の基質とならなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）²⁶⁾

軽度（eGFR 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、中等度（eGFR 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）及び重度（eGFR 30 mL/min 未満）の腎機能障害患者にニルマトレルビル 100 mg をリトナビル 100 mg 併用下（ニルマトレルビルの投与前 12 時間、投与時、投与後 12 時間及び 24 時間に投与）で単回経口投与したとき^{注)}、正常な腎機能を有する被験者と比較して、ニルマトレルビルの C_{max} 及び AUC_{inf} の調整済み幾何平均値は、軽度の腎機能障害患者では 30%及び 24%、中等度の腎機能障害患者では 38%及び 87%、重度の腎機能障害患者では 48%及び 204%高かった。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意 7.3」「VIII-6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

腎機能障害がニルマトレルビルの薬物動態に及ぼす影響

	正常な腎機能 (n=10)	軽度腎機能障害 (n=8)	中等度腎機能障 害 (n=8)	重度腎機能障害 (n=8)
C_{max} (µg/mL)	1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
AUC_{inf} (µg·hr/mL)	14.46 (20)	17.91 (30)	27.11 (27)	44.04 (33)
T_{max} (hr)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-3.0)	2.50 (1.0-6.0)	3.0 (1.0-6.1)
$t_{1/2}$ (hr)	7.73±1.82	6.60±1.53	9.95±3.42	13.37±3.32

T_{max} : 中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$: 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ : 幾何平均値 (CV%)

注) 本剤の承認された用法及び用量はニルマトレルビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 1日 2回投与である。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）²⁷⁾

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）にニルマトレルビル 100 mg をリトナビル 100 mg 併用下（ニルマトレルビルの投与前 12 時間、投与時、投与後 12 時間及び 24 時間に投与）で単回経口投与したとき^{注)}、ニルマトレルビルの曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同様であった。（「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

肝機能障害がニルマトレルビルの薬物動態に及ぼす影響

	正常な肝機能 (n=8)	中等度肝機能障害 (n=8)
C _{max} (µg/mL)	1.89 (20)	1.92 (48)
AUC _{inf} (µg・hr/mL)	15.24 (36)	15.06 (43)
T _{max} (hr)	2.0 (0.6-2.1)	1.5 (1.0-2.0)
t _{1/2} (hr)	7.21±2.10	5.45±1.57

T_{max} : 中央値 (範囲)、t_{1/2} : 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ : 幾何平均値 (CV%)

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

注) 本剤の承認された用法及び用量はニルマトレルビル 300 mg 及びリトナビル 100 mg を 1 日 2 回投与である。

(3) 小児患者

該当資料なし

<参考>

成人の母集団薬物動態モデル及び小児の体重分布を用いて、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者に対して推奨用法・用量で本剤を投与したときの定常状態時の血漿中ニルマトレルビルの曝露量を推定したところ、成人で認められた血漿中ニルマトレルビルの曝露量と概ね同程度になると推定された²⁸⁾。「VIII-6. (7) 小児等」の項参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を投与中の患者：エレトリプタン臭化水素酸塩、アゼルニジピン、オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン、エプレレノン、アミオダロン塩酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、リバーロキサバン、チカグレロル、アナモレリン塩酸塩、リファブチン、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、ピモジド、スポレキサント、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、フィネレノン、イバブラジン塩酸塩、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期）、ジアゼパム、クロラゼプ酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、ボリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [10.1 参照]

2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2 参照]

<解説>

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者への本剤の投与は避けること。本剤の投与により過敏症症状を発現する可能性がある。（「IV-2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

2.2 本剤はCYP3A阻害薬であることから、併用により主にCYP3Aにより代謝される薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。また、本剤は強いCYP3A誘導薬と併用することで、血中ニルマトレルビル濃度が著しく低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。これらを考慮し、注意喚起を設定した。

2.3 本剤がCYP3Aを阻害することによりコルヒチンの濃度が上昇し、腎又は肝機能障害患者に重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服薬中のすべての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること。 [10.、16.7.1 参照]

<解説>

本剤は併用禁忌及び併用注意の薬剤が複数存在するため注意喚起として本項を設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HIV 感染患者

- (1) 本剤はリトナビルを含むため、未治療又はコントロール不良の HIV 感染患者に投与した場合、HIV プロテアーゼ阻害剤に対する耐性が生じる可能性がある。
- (2) リトナビル又はコビスタットを含む抗 HIV 療法と本剤を併用する場合、リトナビルの用量調節は不要である。

<解説>

9.1.1

- (1) リトナビルは HIV-1 プロテアーゼ阻害剤であるため、未治療又はコントロール不良の HIV 感染患者に使用した際に HIV プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を獲得するおそれがあることから設定した。
- (2) 強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (C4671015 試験) において、同じ強い CYP3A4 阻害薬であるリトナビル又はコビスタットと併用した場合にニルマトレルビル/リトナビルの用量調節を必要とするような AUC の増加は認められなかったことから、本項を設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

ニルマトレルビルを減量して投与すること。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、14.1.1、14.2.1、16.6.1 参照]

9.2.3 重度の腎機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

投与は推奨しない。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するが、臨床推奨用量は検討されていない。[7.2、16.6.1 参照]

下線部：パキロビットパックのみ

<解説>

- 9.2.1 本剤が CYP3A を阻害することによりコルヒチンの濃度が上昇し、腎機能障害患者に重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがあるため設定した。
- 9.2.2- 9.2.3 腎機能障害試験（C4671011 試験）から得られた PK の結果に基づき、中等度又は重度の腎機能障害のある患者の用量を設定した。PK の結果は以下表に示す。

腎機能障害試験（C4671011 試験）から得られた腎機能障害の程度別の本剤の PK 及び推奨用量

腎機能障害の程度	ニルマトレルビル ^{a)}	ニルマトレルビル/リトナビルの推奨用量
軽度	↑ AUC 24%、↑ C _{max} 30%	300/100 mg BID
中等度	↑ AUC 87%、↑ C _{max} 38%	150/100 mg BID
重度	↑ AUC 204%、↑ C _{max} 48%	適切な投与量は確定していない。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（C4671005（EPIC-HR）試験）において、重度の腎機能障害を有する被験者（eGFR：30 mL/min 未満）5 例のうち 2 例のみ（ニルマトレルビル/リトナビル 300/100 mg BID で用量調整はしていない）であったことから、重度の腎機能障害患者の安全性を評価するためのデータは限られている。そのため、本剤の投与は推奨しておらず、臨床推奨用量は検討されていない旨を記載した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

リトナビルは主に肝臓で代謝されるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。また、トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある。

<解説>

9.3.1 本剤がCYP3Aを阻害することによりコルヒチンの濃度が上昇し、肝機能障害患者に重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがあるため設定した。

9.3.2 リトナビルは主に肝臓で代謝されるため、高い血中濃度が持続するおそれがあり、トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがあるため、注意喚起として設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠ウサギにニルマトレルビルを投与した実験において、臨床曝露量（AUC）の10倍に相当する用量で胎児体重の減少が認められている。また、妊娠ラットにリトナビルを投与した実験において、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されている¹⁸⁾。

<解説>

妊婦を対象としたニルマトレルビル/リトナビルの臨床試験は実施されておらず、妊婦に対する安全性は確立されていない。

妊娠ウサギの着床から硬口蓋の閉鎖までの期間（妊娠7日～妊娠19日）にニルマトレルビル100、300又は1000 mg/kg/日投与による妊娠ウサギ及び胚・胎児の発達への影響並びにTKを評価した試験を実施した結果、ニルマトレルビル投与に関連した母動物の死亡は認められず、胎児体重の低下（対照群の0.91倍）が1000 mg/kg/日〔ヒトにニルマトレルビル/リトナビル（300/100 mg BID）投与時の予想される C_{max} 及び AUC_{24} に対して24倍及び10倍の曝露量〕で認められた。ニルマトレルビル投与に関連した母動物の剖検所見、卵巣及び子宮パラメータ、胎児生存率並びに胎児の外表、内臓及び骨格への影響は認められなかった。（「IX-2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

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。ニルマトレルビルのヒト乳汁への移行性については不明であるが、リトナビルはヒト乳汁中へ移行することが報告されている¹⁸⁾。

<解説>

授乳婦を対象としたニルマトレルビル/リトナビルの臨床試験は実施されておらず、授乳婦に対する安全性は確立されていない。

ニルマトレルビルにおいて、ヒト又は動物における乳汁中の移行及び授乳中の幼児に対する影響又は乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない。リトナビルにおいては、ヒトの母乳中に移行することが報告されている。これらの情報を踏まえ、本項を設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.6.3 参照]

<解説>

小児等に対する臨床試験結果は得られておらず、小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は CYP3A を強く阻害する。また、ニルマトレルビル及びリトナビルは CYP3A の基質である。他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること。 [8.、16.7.1、16.7.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
10.1 併用禁忌（併用しないこと） エレクトリプタン臭化水素酸塩 （レルパックス） アゼルニジピン （カルブロック） オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン （レザルタス配合錠） エプレレノン （セララ） アミオダロン塩酸塩 （アンカロン） ベプリジル塩酸塩水和物 （ベプリコール） フレカイニド酢酸塩 （タンボコール） プロパフェノン塩酸塩 （プロノン） キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサバン （イグザレルト） チカグレロル （ブリリント） アナモレリン塩酸塩 （エドルミズ） リファブチン （ミコブティン） ブロナンセリン （ロナセン） ルラシドン塩酸塩 （ラツータ） ピモジド スボレキサント （ベルソムラ）	不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。	本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

<p>エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (パルタン) フィネレノン (ケレンディア) イバブラジン塩酸塩 (コララン) シルденаフィルクエン酸塩 (レバチオ) タダラフィル (アドシルカ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.2 参照]</p>		
<p>ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期) (ベネクレクスタ) [2.2 参照]</p>	<p>ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期に本剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。</p>	<p>本剤が CYP3A におけるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。</p>
<p>ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) クロラゼプ酸二カリウム (メンドン) エスタゾラム (ユーロジン) フルラゼパム塩酸塩 (ダルメート) トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム、ミダフレッサ) [2.2、16.7.2 参照]</p>	<p>過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しないこと。</p>	<p>本剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静薬及び抗不安薬の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。</p>
<p>ボリコナゾール (ブイフェンド) [2.2 参照]</p>	<p>ボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。</p>	<p>本剤のチトクローム P450 の誘導作用によるものと考えられている。</p>

<p>アパルタミド (アーリーダ) [2.2 参照]</p>	<p>アパルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。本剤から CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、アパルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意すること。</p>	<p>本剤が CYP3A によるこれらの薬剤の代謝を競合的に阻害するため。 また、これらの薬剤が CYP3A を誘導するため。</p>
<p>カルバマゼピン (テグレトール) [2.2、16.7.2 参照]</p>	<p>カルバマゼピンの血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。</p>	
<p>フェニトイン (ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) フェノバルビタール (フェノバル) メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール (トランコロン P 配合錠) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [2.2 参照]</p>	<p>抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの濃度が低下するおそれがある。</p>

<解説>

本剤は CYP3A 基質等と相互作用を起こす可能性があり、これらの薬剤と併用することで重篤又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるもしくは併用薬の効果又はニルマトレルビルの効果が減弱するおそれがあるため設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル フェンタニルクエン酸塩 オキシコドン塩酸塩水和物 リドカイン リドカイン塩酸塩 ダサチニブ水和物 ゲフィチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬： ビンプラスチン硫酸塩 ビンクリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 エベロリムス シロリムス ²⁹⁾ ケトコナゾール* イトラコナゾール ミコナゾール イサブコナゾニウム硫酸塩 クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンプマル酸塩 ブロモクリプチンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬： アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニトレンジピン ニルバジピン ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シロスタゾール コルヒチン トファシチニブクエン酸塩 ウパダシチニブ水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。	本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

<p>サルメテロールキシナホ酸塩 シルденаフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タダラフィル (シアリス、ザルティア) アルプラゾラム デキサメタゾン キニーネ [2.3、9.2.1、9.3.1、16.7.2 参照]</p>		
<p>フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド トリアムシノロンアセトニド</p>	<p>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤との併用において、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。</p>	<p>本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。</p>
<p>モメタゾンフランカルボン酸エステル シクレソニド</p>	<p>モメタゾンフランカルボン酸エステルの血中濃度又はシクレソニドの活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇し、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。</p>	
<p>イブルチニブ エンコラフェニブ セリチニブ</p>	<p>これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。本剤から CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、これら薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>	
<p>ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の維持投与期、急性骨髄性白血病)</p>	<p>ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の維持投与期又は急性骨髄性白血病に対してベネトクラクス投与中に本剤を併用した場合、ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるため、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>	

シクロスポリン タクロリムス水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現した症例も報告されていることから、やむを得ない場合を除きこれら薬剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、これら薬剤の減量を考慮し、本剤投与中及び投与終了後に、併用薬の血中濃度及び併用薬による副作用の十分なモニタリングを行うこと。	本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回な INR のモニタリングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられる。
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。
フルコナゾール ホスフルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤が CYP3A における本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
タバコ	喫煙により本剤の AUC が減少するおそれがある。	機序不明
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ減少するとの報告がある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンが CYP3A を誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。	本剤の CYP1A1 及び CYP3A 阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。

ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤の P-gp 阻害作用によるものと考えられている。
ロペラミド塩酸塩	ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アフアチニブマレイン酸塩	アフアチニブの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤はアフアチニブと同時にアフアチニブ投与後に投与すること。	
ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩 [16.7.2 参照]	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ダビガトランの減量を考慮すること。	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	
		本剤の BCRP 阻害作用が関与している可能性がある。
グレカプレビル水和物・ピブレン タスビル	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の P-gp 又は BCRP 阻害作用によるものと考えられる。
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるため、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	本剤が CYP3A におけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エトラビリン	エトラビリンの血中濃度が低下したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
その他の HIV プロテアーゼ阻害薬: アタザナビル硫酸塩 ダルナビル エタノール付加物 等	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤が CYP3A によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	
クロピドグレル硫酸塩 ³⁰⁾ クロピドグレル硫酸塩・アスピリン	クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の CYP3A 阻害作用等による可能性が考えられる。

アピキサバン	アピキサバンの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合はアピキサバンの投与量に応じて減量を考慮すること。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。	本剤の CYP3A4 及び P-gp 阻害作用により、薬剤の代謝及び排出を阻害するためと考えられている。
※経口剤は国内未販売		

<解説>

本剤は CYP3A 基質や強い CYP3A 誘導剤等と相互作用を起こす可能性があり、これらの薬剤と併用することで副作用の発現や効果の減弱のおそれがあるため設定した。

シクロスポリン、タクロリムス水和物^{31) ~33)} :

本剤とシクロスポリン及びタクロリムス水和物等との併用に関する公表文献及びファイザー社安全性情報データベースの症例報告を調査した結果に基づき、本剤の CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) *における本剤とシクロスポリン及びタクロリムス水和物との併用に関する注意喚起が改訂されたことから、2023 年 10 月にシクロスポリン及びタクロリムス水和物に関する「臨床症状・措置方法」の記載をした。

CCDS : 各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書である。安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている。なお、世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）

<解説>

- 11.1.1 リトナビルを投与した患者で肝トランスアミナーゼ上昇、肝炎及び黄疸が認められたとの報告があることから、本項を設定した。なお、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005（EPIC-HR）試験）において、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が認められている。
- 11.1.2 リトナビルを投与した患者で中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候が発現したとの報告があることから、本項を設定した。
- 11.1.3 本剤とアナフィラキシーとの因果関係が否定できない国内及び海外症例が集積したことから、本項を設定した。

【症例概要】

・アナフィラキシー

患者		1日投与量 投与期間	副作用				転帰
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
男 60歳代	COVID-19 治療	ニルマト レルビル 300 mg/リ トナビル 100 mg 4日間 ↓ 中止	アナフィラキシーショック 高血圧 投与開始日 本剤の投与を開始した。 投与2日目 解熱、食事が摂れなくなった。 投与4日目 蕁麻疹が発現した。 投与5日目(中止日) 蕁麻疹らしき皮疹を腰部に認めたが、その他の部分 は消失した。ふらつき及び倦怠感を認め、グリチル リチン・グリシン・システイン配合剤、d-クロルフ ェニラミンマレイン酸塩、リンゲル液、アドレナリ ンを投与したのち、他院へ搬送した。 中止9日後 蕁麻疹が少し残っていた。 中止10日後 退院した。				軽快
臨床検査値							
		開始日	2日目	4日目	中止日	中止9日後	中止10日後
脈拍(/min)					81		
体温(℃)					36.5		
血圧(mmHg)					117/59		
RBC (x10 ⁴ /μl)					4.67		
CRP (mg/dl)					4.31		
WBC (x10 ⁴ /μl)					7.7		
PLT (%)					15.6		
AST (IU/L)					18		
ALT (IU/L)					18		
総ビリルビン (mg/dl)					0.5		
γ-GPT (IU/L)					32		
ALP (IU/L)					56		
アルブミン(g/dl)					3.2		
クレアチニン (mg/dl)					1.51		
eGFR (mL/min)					37		
併用被疑薬：アムロジピンベシル酸塩 併用薬：メトプロロール酒石酸塩、リシノプリル水和物、ドキサゾシンメシル酸塩							

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹、そう痒症、紅斑、咽喉絞扼感、血管性浮腫
神経系障害	味覚不全	浮動性めまい、頭痛	
血管障害			高血圧
胃腸障害	下痢・軟便	悪心、嘔吐、消化不良、胃食道逆流性疾患	腹痛
肝胆道系障害		ALT 上昇、AST 上昇	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態			倦怠感

<解説>

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005（EPIC-HR）試験）で認められた副作用に基づき、本項を設定した。

また、過敏症関連事象の報告症例の集積状況に基づき、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）*に過敏症が副作用として追記されたことから、2022年6月に「過敏症」の分類を新設した。また、CCDSに腹痛、倦怠感が副作用として追記されたことから、2022年9月に「腹痛」「倦怠感」を追記した。更に、臨床試験において頭痛の副作用が認められており、CCDSに頭痛が記載されていることから、2023年8月に「頭痛」を追記した。

◆項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005（EPIC-HR）試験：データカットオフ 2021年12月11日）で認められた副作用
一覧表

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)	
副作用全体 (N=1109)	86 (7.8)	
神経系障害	55 (5.0)	
	味覚不全	53 (4.8)
	浮動性めまい	2 (0.2)
	頭痛	1 (0.1)
	嗅覚錯誤	1 (0.1)
胃腸障害	31 (2.8)	
	下痢・軟便	15 (1.4)
	悪心	8 (0.7)
	嘔吐	6 (0.5)
	消化不良	5 (0.5)
	胃食道逆流性疾患	2 (0.2)
	口内炎	1 (0.1)
	口内乾燥	1 (0.1)
	大腸炎	1 (0.1)
	腹痛	1 (0.1)
肝胆道系障害	5 (0.5)	
	ALT 上昇	5 (0.5)
	AST 上昇	4 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害	4 (0.4)	
	発疹	2 (0.2)
	脱毛症	1 (0.1)
	皮膚剥脱	1 (0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 (0.3)	
	しゃっくり	1 (0.1)
	胸部不快感	1 (0.1)
	呼吸困難	1 (0.1)
	口腔咽頭痛	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.2)	
	筋肉痛	2 (0.2)
内分泌障害	2 (0.2)	
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.1)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.1)
血液及びリンパ系障害	1 (0.1)	
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.1)
耳及び迷路障害	1 (0.1)	
	回転性めまい	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.1)	
	動悸	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)	
	不安	1 (0.1)
代謝及び栄養障害	1 (0.1)	
	食欲減退	1 (0.1)

MedDRA v24.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

(パキロビッドパック)

14.1.1 シート 1 枚には通常用法・用量の 1 日分（朝及び夕方 の 2 回分）のニルマトレルビル錠（計 4 錠）及びリトナビル錠（計 2 錠）が含まれる。中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量が処方された場合、朝及び夕方の服用分それぞれから、ニルマトレルビル錠 2 錠のうち 1 錠を取り除き、取り除いた箇所に専用のシールを貼り付けて交付すること。 [9.2.2 参照]

(パキロビッドパック 600、パキロビッドパック 300)

14.1.1 中等度の腎機能障害患者に対してはパキロビッドパック 300 を交付すること。 [7.2、9.2.2 参照]

14.2 薬剤交付時の注意

(パキロビッドパック)

14.2.1 シート 1 枚には 1 日分（朝及び夕方の 2 回分）が含まれるため、1 回に服用すべき錠剤を患者に指導すること。また、中等度の腎機能障害患者に対する用法・用量が処方された患者にはシートから不要な錠剤が除かれていることを説明すること。 [9.2.2 参照]

(パキロビッドパック 600、パキロビッドパック 300)

14.2.1 シート 1 枚には 1 日分（朝及び夕方の 2 回分）が含まれるため、1 回に服用すべき錠剤を患者に指導すること。

(パキロビッドパック) 及び (パキロビッドパック 600、パキロビッドパック 300)

14.2.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

14.1.1 中等度の腎機能障害患者において確実に交付されるよう、本項を設定した。

14.2.1 本剤は 2 種類の錠剤を組み合わせるため、適切に処方されるよう注意喚起するよう、本項を設定した。

14.2.2 本剤の包装形態は PTP 包装であるため、「新記載要領に基づく医療用薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号）QA44 に基づき、本項を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ニルマトレルビル³⁴⁾

ニルマトレルビルを Wistar Han ラットに単回経口投与した際の神経機能及び肺機能に対する作用を評価した。

神経機能の評価では、各 6 例の雄ラットからなる 3 群にそれぞれ 0 [溶媒: 2% (v/v) ポリソルベート 80 及び 0.5% (w/v) メチルセルロース 4000 cps を含む純水]、60 又は 1000 mg/kg のニルマトレルビルを経口投与した。ニルマトレルビルは約 15% の MTBE を含有するため、6 例の雄ラットからなる群を別途設け、ニルマトレルビルの高用量群と同量の MTBE (150 mg/kg) を添加した溶媒を投与して MTBE の影響を評価した。投与 1 時間後に FOB 評価を実施し、その直後に 60 分間の定量的自発運動量測定を実施した。

肺機能の評価では、6 例の雄ラットからなる 4 群にそれぞれ 0 (溶媒対照)、0 (MTBE 対照)、60 又は 1000 mg/kg のニルマトレルビルを経口投与して、投与後 6 時間にわたり全身プレストモグラフィを用いて一回換気量、呼吸数及び分時換気量を測定した。

FOB パラメータに 1000 mg/kg までのニルマトレルビルの影響は認められなかった。自発運動量の評価では、溶媒対照群と比較して、ニルマトレルビルの 1000 mg/kg 群で評価期間の最初の 5 分間に垂直運動の平均回数の減少が、評価期間の最後の 30 分間に水平運動及び垂直運動の平均回数の増加が認められた。

肺機能の評価では、ニルマトレルビルの 1000 mg/kg 群で、投与後 40 分から 160 分の間に溶媒対照群と比較して呼吸数及び分時換気量が増加した。

MTBE 対照群 (150 mg/kg MTBE) においては、FOB、自発運動量又は呼吸パラメータに MTBE による影響は認められなかった。

ラットを用いた 14 日間投与毒性試験の試験 1 日における雄の総濃度 C_{max} に基づくと、1000 mg/kg 及び 60 mg/kg (NOEL) を投与したときの曝露量は、ヒトに治療用量を投与したときのニルマトレルビルの総濃度 C_{max} のそれぞれ 23 倍及び 3.5 倍であった

心血管系への影響を評価するため、一連の *in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* 試験を実施した。hERG 阻害試験では、ニルマトレルビルを 300 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で投与したとき、溶媒対照群 ($0.5 \pm 1.2\%$) と比較してわずかではあるが統計的に有意 ($p < 0.05$) な hERG 阻害 ($12.6 \pm 0.7\%$) が認められたが、30 $\mu\text{mol/L}$ を適用したときの hERG 阻害 ($4.3 \pm 3.7\%$) は統計的に有意ではなかった。hERG カリウム電流に対するニルマトレルビルの阻害作用の IC_{50} 値は算出しなかったが、300 $\mu\text{mol/L}$ (ヒトに治療用量を投与したときのニルマトレルビルの非結合同型 C_{max} の 153 倍) を上回ると推定された。モルモットから摘出したランゲンドルフ灌流心モデルでは、ニルマトレルビルは、検討したいずれの濃度 [最高 100 $\mu\text{mol/L}$ (ヒトに治療用量を投与したときの非結合同型 C_{max} の 51 倍)] においても心機能 (+dP/dT、左室圧及び冠動脈灌流圧) 又は心伝導 (PR、QRS 及び QT 間隔) に統計的に有意な変化を及ぼさなかった。ラットから摘出した大動脈組織の標本についてティッシュバスを用いた評価では、ニルマトレルビルにより、対照と比較して統計的に有意かつ濃度依存的な血管収縮

抑制が認められた。IC₅₀ 値は 50.3 μmol/L であり、この濃度は、ヒトにニルマトレルビル/リトナビルの治療用量 (300/100 mg 1 日 2 回) を投与したときのニルマトレルビルの非結合型 C_{max} の 26 倍であった。

心血管系安全性薬理試験として、独立した GLP 適用試験も実施した。この試験では、テレメトリーを装着した雄の無麻酔サルにニルマトレルビルを 0、40 (20 BID) 又は 150 (75 BID) mg/kg/日の用量でクロスオーバーデザインにより投与し、初回投与後約 24 時間にわたって各動物から心血管データを得た。ニルマトレルビルを 40 (20 BID) mg/kg/日の用量で経口投与したとき、測定したいずれのパラメータにも変化は認められなかった。ニルマトレルビルを 150 (75 BID) mg/kg/日の用量で投与したときには、心拍数の-14 bpm までの減少が初回投与後 0.75~16.00 時間に認められ、収縮期、拡張期及び平均血圧の上昇 (最大で+5 mmHg) が初回投与後 0.75~5.5 時間 (拡張期血圧のみ) 及び初回投与後 7.25~9.00 時間に認められた。初回投与後 0.75~16.00 時間に RR 間隔の延長 (最大で+52 msec) が認められ、同時点で心拍数減少がみられたことと一致していた。初回投与後 0.75~9.00 時間に PR 間隔 (+3 msec) 及び QT 間隔 (最大で+13 msec) の延長が認められ、これは、心拍数の減少に伴う二次的な変化と考えられた。QTc 間隔には、初回投与後 7.25~16.00 時間に短縮 (-7 msec まで短縮) が認められた。ニルマトレルビルを 150 (75 BID) mg/kg/日の用量で投与したとき、初回投与後 0.75~9.00 時間に LV+dP/dtmax も低下 (-364 mmHg/sec まで低下) した。測定値はすべて、初回投与後 24 時間以内に溶媒対照を投与したときのレベルに回復した。この試験で得られた PK データ (150 mg/kg 投与時) 及びサルを用いた 15 日間投与毒性試験の試験 1 日における雄のデータ (40 mg/kg 投与時) に基づくと、150 mg/kg 及び 40 mg/kg (NOEL) を投与したときの曝露量は、ヒトにニルマトレルビル/リトナビルの治療用量 (300/100 mg BID) を投与したときのニルマトレルビルの総濃度 C_{max} のそれぞれ 4.7 倍及び 0.54 倍であった。

リトナビル³⁵⁾

リトナビルの一般薬理作用を検討した結果、中枢神経系、循環器系、平滑筋に対する特記すべき作用は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

ニルマトレルビル

(参考情報)³⁶⁾

安全性上の懸念が示唆されている標的 (G タンパク質共役型受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素など) を含む広範な標的に対するニルマトレルビルの *in vitro* オフターゲット薬理作用を 100 μmol/L の濃度で評価した。この結果、いずれの標的に対しても 50% を超える活性は認められなかった。この評価に用いたニルマトレルビルの濃度は、ヒトにニルマトレルビル/リトナビルの治療用量 (300/100 mg 1 日 2 回) を投与したときの非結合型 C_{max} (0.98 μg/mL = 1.96 μmol/L) の 51 倍であった。

Nav1.5 ナトリウムチャネル (ピーク電流) 及び Cav1.2 カルシウムチャネルの電流に対するニルマトレルビルの阻害の IC₅₀ 値はいずれも検討した最高濃度である 300 μmol/L を上回り、この濃度はヒトに治療用量を投与したときの非結合型 C_{max} の 153 倍であった。

11 種類の PDE サブタイプ (1~11) に対するニルマトレルビルの阻害活性も評価した。IC₅₀ 値は検討したすべての PDE サブタイプにおいて 200 μmol/L (検討した最高濃度) を上回り、この濃度はヒトに治療用量を投与したときの非結合型 C_{max} の 102 倍であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ニルマトレルビル

該当資料なし

リトナビル³⁵⁾

マウスの経口投与における概略の致死量は雌雄とも 2500 mg/kg 以上であり、静脈内投与における概略の致死量は雄で 65 mg/kg、雌で 80 mg/kg であった。ラットの経口投与による概略の致死量は雌雄とも 2500 mg/kg 以上であり、静脈内投与では雌雄とも 35 mg/kg であった。経口投与で 320 mg/kg 以上（マウス）、静脈内投与では 20 mg/kg（ラット）以上で中枢神経系への作用と思われる自発運動低下、異常歩行、振戦、呼吸数の減少、間代性痙攣が投与後 24～72 時間以内にみられた。下表は単回投与による急性毒性試験の結果である。

マウス及びラット単回投与毒性試験成績

動物種 (系統、 週令)	投与経 路	投与量 (mg/kg)	性	成績	
				概略の致死量	特記所見
マウス (Cr1 : CD-1系、 4-5週令)	経口	200、320、500、 800、1260、 2000、2500	雄 雌	>2500 >2500	自発運動の低下、異常歩行、呼吸数の減少、斜視、腹臥、振戦
	静脈内	5、20、35、50、 65、80	雄 雌	65 80	自発運動の低下、異常歩行、呼吸数の減少、眼球突出、間代性痙攣
ラット (Cr1 : CD 系、 6週令)	経口	250、500、1000、 1500、2000、2500	雄 雌	>2500 >2500	自発運動の低下、異常歩行、呼吸数の減少、眼球突出、流涙、斜視、振戦、腹部の尿汚染
	静脈内	5、20、35、50、65、 80	雄 雌	65 80	自発運動の低下、異常歩行、呼吸数の減少、眼球突出、腹臥、痂皮

(2) 反復投与毒性試験

ニルマトレルビル³⁷⁾

雌雄の Wistar Han ラットにニルマトレルビルを 0（溶媒対照）、60、200 又は 1000 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 1 ヶ月間投与して毒性及び TK を評価した。また、2 週間の休薬期間を設けて回復性を評価した結果、ニルマトレルビル投与に関連する切迫屠殺又は死亡はみられず、体重及び摂餌量測定並びに眼科学的検査では変化はみられなかった。ニルマトレルビル投与に関連する一般状態の変化として、投与期間中である試験 25 日～28 日に散発的な流涎（60 mg/kg/日以上）及び軟便（200 mg/kg/日の 1 例及び 1000 mg/kg/日）がみられたが、臨床病理検査及び病理組織学的検査でこれらの所見に関連する変化はみられなかった。血液学的検査で 200 mg/kg/日以上雌雄で用量依存性な血小板数の増加（対照群の 1.12～1.28 倍）が、血液凝固検査で 200 mg/kg/日の雄及び 1000 mg/kg/日の雌で用量依存性な PT 延長（1.06～1.15 倍）がみられた。これらの変化は一般状態の変化及び病理組織学的所見を伴わず、休薬期間終了時には回復性を示した。すべての臨床病理検査における変化は、その程度が小さく、一過性であり、一般状態の変化及び病理組織学的所見を伴わなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。肝臓、甲状腺及び下垂体（雄）でみられた病理組織学的所見は、休薬期間終了後、雌のすべての用量及び雄の 60 mg/kg/日及び 200 mg/kg/日で回復した。雄の 1000 mg/kg/日では、肝臓重量の増加（1.11～1.20 倍）と関連する肝臓、甲状腺及び下垂体の病理組織学的所見が回復傾向を示した。雌雄でみられた肝臓での剖検所見は、休薬期間終了後に回復した。NOAEL は最高用量である 1000 mg/kg/日であり、この NOAEL における

C_{max} 及び AUC_{24} は、ヒトにニルマトレルビル/リトナビル (300/100 mg BID) を投与した際のニルマトレルビルの C_{max} 及び AUC_{24} のそれぞれ 14 倍及び 10 倍であった。

雌雄のカニクイザルにニルマトレルビルを 0 (溶媒対照)、40 (20 mg/kg 1 日 2 回)、100 (50 mg/kg 1 日 2 回) 又は 600 (300 mg/kg 1 日 2 回) mg/kg/日の用量で 1 日 2 回 28 日間経口投与して毒性を評価した。また、2 週間の休薬期間を設けて回復性を評価した結果、試験期間中、すべての動物は生存した。体重、摂餌量、心電図パラメータ (心拍数並びに RR、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔)、心電図波形、眼科学的検査所見、器官重量、剖検所見及び病理組織学的検査所見においてニルマトレルビル投与に関連した影響はみられず、毒性変化はみられなかった。投与に関連する一般状態の変化は、600 mg/kg/日で投与後又は一晩経過後にみられた散発的な嘔吐のみであった。ニルマトレルビル投与に関連する臨床病理検査の所見は、600 mg/kg/日の雌雄でみられた ALT (投与前値と比較して 1.63~3.53 倍)、AST (2.68~7.41 倍) 及びフィブリノゲン (1.20~1.91 倍) の上昇のみであった。フィブリノゲンの上昇は対照群でもみられたが、その程度はニルマトレルビル投与群でわずかに大きかった。これらの変化は、その程度が小さく、関連する一般状態の変化及び病理組織学的所見がみられなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。AST 及び ALT が上昇した雄について、投与期間終了時に剖検したため ALT 及び AST についての回復性を評価できなかったが、休薬期間終了時に臨床病理検査値の変化はみられなかった。無毒性量は最高用量の 600 mg/kg/日 (検討した最高用量) であり、この無毒性量における C_{max} 及び AUC_{24} は、ヒトにニルマトレルビル/リトナビル (300/100 mg 1 日 2 回) を投与した際のニルマトレルビルの C_{max} 及び AUC_{24} のそれぞれ 28 倍及び 18 倍であった。

リトナビル³⁵⁾

ラットにリトナビルを 1、3、6 ヶ月間経口投与した。いずれの試験においても高投与量群では一般状態の悪化、体重増加の抑制、摂餌量減少がみられた。1 ヶ月以上の投与において剖検並びに病理組織学的検査で、肝臓、眼、甲状腺に異常がみられ、3、6 ヶ月投与では肝機能検査値異常を伴った。肝臓と眼の異常は 3 ヶ月間投与後の 3 ヶ月の回復期間においても回復しなかった。また、3、6 ヶ月の高投与量群では、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球数への影響も示唆された。無毒性量は 1 ヶ月間投与で 15 mg/kg/日、3、6 ヶ月間投与で 25 mg/kg/日未満と推定された。イヌにリトナビルを 1、3、6 ヶ月、1 年間経口投与した。高投与量群では一般状態の悪化、体重増加抑制、肝臓の異常等、ラットで得られた所見とほぼ同様な所見が得られたが、回復試験によりこれらの異常は回復した。また、イヌでは眼の異常は認められなかった。無毒性量は 1、3 ヶ月間投与で 50 mg/kg/日、6 ヶ月間投与で 10 mg/kg/日、1 年間投与で 5 mg/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

ニルマトレルビル³⁸⁾

ニルマトレルビルについて、細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常誘発試験 (ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いる小核試験) 及びラットを用いた *in vivo* 小核試験からなる一連の遺伝毒性試験を実施した。*In vitro* 試験はすべて、適用されるガイドラインの上限濃度又は細胞毒性もしくは不溶性により制限された濃度を最高濃度とし、外因性代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施した結果、ニルマトレルビルは、*in vitro* 又は *in vivo* のいずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

リトナビル³⁵⁾

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いたマウス小核試験及びマウスリンフォーマ試験のいずれにおいてもリトナビルに変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

ニルマトレルビル
該当資料なし

リトナビル³⁵⁾

マウス、ラットを用いた試験を実施されている。ラットの3ヵ月間経口投与試験において、中高用量群の病理組織学的検査で網膜色素上皮細胞肥大、網膜変性、眼球内炎症性細胞の浸潤が観察された。イヌの3ヵ月、6ヵ月間投与試験では眼の異常は認められなかった。ラットの3ヵ月及び6ヵ月間経口投与試験において病理組織学的に多核性肝細胞、単細胞壊死が認められた。イヌの3ヵ月と6ヵ月間投与試験では、高用量群で肝重量増加と水腫性変性等が観察された。ラットの3ヵ月間投与試験では高用量群で電子顕微鏡観察により封入体が観察されている。ラットの6ヵ月間投与では各用量群で尿細管の肥大と変性が報告されている。イヌでは腎臓への影響は観察されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ニルマトレルビル³⁹⁾

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄 Wistar Han ラットにニルマトレルビルを 1000 mg/kg/日までの用量で経口投与し、雌雄の受胎能に対する影響を評価した結果、ニルマトレルビル投与に関連した一般毒性（雄）、性周期、交尾日数、生殖パラメータ（交配率及び受胎率）への影響並びに帝王切開時の所見はみられなかった。ニルマトレルビル投与に関連する変化として交配前の 1000 mg/kg/日（雌）において体重増加がみられたが、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。本試験では、ニルマトレルビル投与に関連した毒性がみられなかったことから、雌雄の一般毒性及び受胎能に関する無毒性量は最高用量の 1000 mg/kg/日であり、この無毒性量における C_{max} 及び AUC_{24} は、ヒトにニルマトレルビル/リトナビル（300/100 mg 1日2回）を投与した際の C_{max} 及び AUC_{24} のそれぞれ 16 倍及び 5.3 倍であった。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠した雌の Wistar Han ラットにニルマトレルビルを 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～妊娠 17 日に経口投与した。本試験では、妊娠ラットの着床から硬口蓋の閉鎖までの期間にニルマトレルビルを曝露し、ニルマトレルビル投与による妊娠ラット及び胚・胎児の発達への影響を評価した結果、ニルマトレルビル投与に関連した母動物への毒性はみられず、また、卵巣及び子宮パラメータ、胎児体重並びに胎児の外表、内臓及び骨格への影響もみられなかった。以上の結果から、母動物の一般毒性及び生殖毒性並びに胚・胎児発生毒性に対する無毒性量は最高用量である 1000 mg/kg/日であり、この無毒性量における C_{max} 及び AUC_{24} は、ヒトにニルマトレルビル/リトナビル（300/100 mg 1日2回）を投与した際のニルマトレルビルの C_{max} 及び AUC_{24} のそれぞれ 21 倍及び 9.8 倍であった。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠した雌の New Zealand White ウサギにニルマトレルビルを 100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日～妊娠 19 日に経口投与した。本試験では、妊娠ウサギの着床から硬口蓋の閉鎖までの期間にニルマトレルビルを曝露し、ニルマトレルビル投与による妊娠ウサギ及び胚・胎児の発達への影響を評価した結果、ニルマトレルビル投与に関連した母動物の体重増加量の減少及び摂餌量低下が 1000 mg/kg 日で見られたが、対照群との差は小さく体重への影響がみられなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。ニルマトレルビル投与に関連する毒性変化として、対照群と比較して胎児体重の低下（対照群の 0.91 倍）が 1000 mg/kg/日で見られた。ニルマトレルビル投与に関連した母動物の剖検所見、卵巣及び子宮パラメータ、胎児生存率並びに胎児の外表、内臓及び骨格への影響はみられなかった。母動物の一般毒性及び生殖毒性に関する

NOAEL は 1000 mg/kg/日と考えられた。胚・胎児発生に関する NOAEL は胎児体重の低下がみられたことから 300 mg/kg/日（ヒトで予想される C_{max} 及び AUC_{24} の 10 倍及び 2.8 倍の曝露量）であったが、ニルマトレルビル投与に関連した重度の発生毒性（胎児異常及び胚・胎児死亡など）は最高用量の 1000 mg/kg/日 [ヒトにニルマトレルビル/リトナビル (300/100 mg BID) 投与時の予想される C_{max} 及び AUC_{24} に対して 24 倍及び 10 倍の曝露量] までみられなかった。非結合型濃度を指標とした場合、1000 mg/kg/日では、ヒトにニルマトレルビル/リトナビル (300/100 mg BID) を投与した際のニルマトレルビルの C_{max} 及び AUC_{24} に対してそれぞれ 32 倍及び 13 倍の曝露量となる。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠 Wistar Han ラットにニルマトレルビルを 0、100、300 又は 1000 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～授乳 20 日まで、1 日 1 回経口投与した。

F_0 世代の生存、一般状態、体重、摂餌量、妊娠期間、分娩及び剖検にニルマトレルビル投与に関連した影響は認められなかった。1000 mg/kg/日で妊娠中及び授乳中の F_0 に毒性学的意義の乏しい体重増加量への影響として、投与開始直後（妊娠 6～7 日）には体重増加量が減少したが、妊娠 19～20 日及び妊娠中の投与期間全体（妊娠 6～20 日）の評価では体重増加量の増加が認められた。しかし、体重への影響はなく、妊娠 7 日で対照群の 1.00 倍、妊娠 20 日で 1.07 倍であった。授乳期間中にはわずかな体重増加量の増加が 1000 mg/kg/日で授乳初期に認められたが（授乳 1～7 日で対照群の 1.12～1.18 倍）、授乳終了までに正常に復した。これらの変化も体重には影響を及ぼさず、授乳 1 日で対照群の 1.06 倍、授乳 21 日では 1.07 倍であった。

F_1 世代では、1000 mg/kg/日で離乳前期間中の体重及び体重増加量に、ニルマトレルビル投与に関連するが毒性学的意義の乏しい変化が認められた。出生後 10～17 日の間に体重増加量の減少が雌雄で認められ、出生後 17 日における雌雄の体重は対照群の 0.92 倍となった。同用量での出生後 17～21 日における体重増加量は概して対照群と同程度であったが、体重は出生後 21 日でも依存として低かった（対照群と比較し、雄で 0.93 倍、雌で 0.94 倍）。この変化は一過性で出生後 10 日までの体重は対照群と同程度であったこと、また離乳前から回復の兆候がみられ離乳後までは持続しなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。 F_1 世代の他の評価項目にニルマトレルビル投与に関連した影響は認められなかった。

以上のように毒性学的意義のある所見が認められなかったことから、ニルマトレルビルを Wistar Han ラットの F_0 雌に経口投与したときの F_0 母動物及び F_1 出生児の生殖発生に関する NOAEL はいずれも 1000 mg/kg/日であると考えられ、この NOAEL における C_{max} 及び AUC_{24} は、ヒトにニルマトレルビル/リトナビル (300/100 mg BID) を投与した際のニルマトレルビルの C_{max} 及び AUC_{24} のそれぞれ 21 倍及び 9.8 倍であった。

リトナビル³⁵⁾

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

親動物に、一般状態の悪化、体重増加の抑制、摂餌量減少などの一般毒性試験で得られた症状が発現する用量を投与しても、胎児への影響は認められなかった。無毒性量は親動物では 20 mg/kg/日、胎児には本試験における最高投与量の雄 125 mg/kg/日、雌 75 mg/kg/日と考えた。

2) 器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）

ラットを用いた器官形成期投与試験で、母動物に毒性症状が発現する用量を投与すると、胎児体重の減少や着床後死亡数の増加が認められ、化骨化遅延、停留睾丸などの出現率が増加したことから、無毒性量は母動物、胎児とも 15 mg/kg/日と考えた。ウサギを用いた試験でも母動物に毒性症状が発現する用量で胎児体重が減少し、同腹児全例死亡動物が多かったことから、無毒性量は母動物、胎児とも 50 mg/kg/日と考えた。

3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）

周産期及び授乳期投与試験で、母動物に体重増加抑制や摂餌量減少が見られる用量でも出生児に対する影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 15 mg/kg/日、出生児で 60 mg/kg/日と考えた。

(6) 局所刺激性試験

ニルマトレルビル及びリトナビル
該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ニルマトレルビル

光毒性試験

紫外可視吸光度を評価したところ、モル吸光係数は閾値である $1000 \text{ Lmol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を上回らなかったことから、ニルマトレルビルは光毒性のリスクを有しないことが示された。

リトナビル

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：パキロビッドパック、パキロビッドパック 600、パキロビッドパック 300
特例承認医薬品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ニルマトレルビル
リトナビル 劇薬

2. 有効期間

2 年
〔IV-6. 製剤の各種条件下における安定性〕の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：2 剤を組み合わせた製剤はなし
同 効 薬：ベクルリー点滴静注用 100 mg、ロナプリーブ注射液セット 300、ロナプリーブ注射液セ
ット 1332、ゼビュディ点滴静注液 500 mg、ラゲブリオカプセル 200 mg、エバシエルド筋
注セット、ゾコーバ錠 125mg
注) 「SARS-CoV-2 による感染症」の効能又は効果を有する薬剤

7. 国際誕生年月日

2021 年 12 月 31 日 (英国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 パキロビッドパック	2022年2月10日	30400AMX00026	薬価基準未収載	2022年2月14日
販売名変更 パキロビッドパック600	2022年11月14日	30400AMX00444	2023年3月15日	2022年2月14日
パキロビッドパック300	2022年11月14日	30400AMX00443	2023年3月15日	2023年3月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年

12. 投薬期間制限に関する情報

〈パキロビッドパック〉

薬価基準未収載

〈パキロビッドパック 600、パキロビッドパック 300〉

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
パキロビッドパック	薬価基準未収載	62501B5X1020	187859201	薬価基準未収載
パキロビッドパック 600	6250120X2023	6250120X2023	129378401	622937801
パキロビッドパック 300	6250120X1027	6250120X1027	129377701	622937701

14. 保険給付上の注意

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について（令和5年3月14日 保医発 0314 第4号）

- (1) 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- (2) これまで本製剤は、製造販売業者から厚生労働省が提供を受け、各医療機関・薬局に配分していたところであり、厚生労働省より配分された本製剤の費用は請求できないものであること。なお、本製剤の製造販売業者から医療機関等への供給開始の時期及びその取扱い等については、今後、別途通知する予定である。

【関連資料】

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について（令和5年3月14日 保医発 0314 第4号）

https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20230314_01.pdf

新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（パキロビットパック）の薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（その2）（周知）（令和5年3月15日付厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部医薬・生活衛生局総務課事務連絡）

<https://ajhc.or.jp/siryo/20230315covid.pdf>

注）薬価収載はパキロビットパック 600、パキロビットパック 300のみ

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) World Health Organization (最終更新日:2023年3月28日) URL: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
- 2) Wu Z, McGoogan JM.: JAMA. 2020; 323(13): 1239-1242. (PMID: 32091533)
- 3) Harvey, W. T. et al.: Nat Rev Microbiol 19 (7) : 409-424, 2021 (PMID: 34075212)
- 4) V'kovski, P. et al.: Nat Rev Microbiol 19 (3) : 155-170, 2021 (PMID: 33116300)
- 5) Kim JC, Spence RA, Currier PF, et al.: Virology. 1995; 208(1): 1-8. (PMID: 11831690)
- 6) Boras B, Jones RM, Anson BJ, et al.: bioRxiv: the preprint server for biology. 2021; 10.1101/2020.09.12.293498.
- 7) Hegyi A, Ziebuhr J.: J Gen Virol. 2002; 83:595-9. (PMID: 11842254)
- 8) Cooper, C. L. et al.: Clin Infect Dis 36 (12) : 1585-1592, 2003 (PMID: 12802760)
- 9) Section 6.3.2 Study 1001, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 10) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験] (2022年2月10日承認 CTD2.7.3-4、2.7.6)
- 11) Hammond J, et al.: N Engl J Med. 2022; 386 (15) : 1397-1408
- 12) Section 6.1.1.1、6.1.2、EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 13) カルバマゼピンの薬物相互作用試験 (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.3.1)
- 14) First-in-human 試験 PART-2: 反復漸増投与 (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.2.2)
- 15) 食事の影響試験 (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.1)
- 16) 薬物相互作用 (*in vitro* 試験) (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.5)
- 17) Kumar, G. N., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 277: 423-431
- 18) ノービア錠 100mg 電子添文 (2023年8月改訂) アヅヴィ合同会社
- 19) イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.3.2)
- 20) ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (2022年2月10日承認)
- 21) ダビガトランとの薬物相互作用試験 (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.4.1)
- 22) 分布 (*in vitro* 試験) (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.2)
- 23) 代謝 (*in vitro* 試験) (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.3)
- 24) First-in-human 試験 PART-4: 代謝及び排泄 (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.2.4)
- 25) Section 6.1.1.4、EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 26) 腎機能障害試験 (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.5.2)
- 27) 肝機能障害試験 (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.5.1)
- 28) 曝露量のシミュレーション (2022年2月10日承認 CTD2.7.2.4.3.2)
- 29) Zha J, et al.: Pharmacol Res Perspect. 2022; 10(6): e01024
- 30) Itkonen, MK., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2019; 105(1): 219-228
- 31) Salerno DM, et al. Am J Transplant. 2022;22(8):2083-2088 (PMID: 35278260)
- 32) Wang AX, et al. Am J Transplant. 2022;22(8):2117-2119 (PMID: 35158412)
- 33) Devresse A, et al. Kidney Int Rep. 2022;7(11):2356-2363 (PMID: 36060621)
- 34) Section 6.1.1.3、EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 35) ノービア錠 100mg インタビューフォーム (2023年5月改訂) アヅヴィ合同会社
- 36) Section 6.1.1.2、EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 37) Section 6.1.2.3、6.1.2.4、EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 38) Section 6.1.1.5、EUA Application. Pfizer Inc. November 2021

39) Section 6.1.2.5、 6.1.2.6、 EUA Application. Pfizer Inc. November 2021

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

重症化リスク因子を有する成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における軽度から中等度の COVID-19 による感染症に対して、米国では 2021 年 12 月に Emergency Use Authorization (EUA) を取得した。欧州においては、欧州医薬品委員会 (CHMP) より酸素補給を必要とせず、重症化リスクの高い COVID-19 の成人患者に対する本剤の使用について承認勧告が出され、2022 年 1 月に欧州医薬品庁 (EMA) より条件付き販売承認を取得した。

重症化リスク因子を有する成人における軽度から中等度の COVID-19 による感染症に対して、米国では 2023 年 5 月に承認を取得した。

2023 年 9 月現在、米国、欧州、カナダ及び豪州等で使用可能となっている。

外国における発売状況 (2023 年 3 月時点)

国名	米国	EU
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Ltd
販売名	PAXLOVID™	PAXLOVID™
承認年月日	2021 年 12 月 22 日	2022 年 1 月 27 日
剤形及び含量	<p>PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nirmatrelvir is supplied as oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Each tablet contains 150 mg of nirmatrelvir. Ritonavir is supplied as white or white to off-white film-coated tablets uniquely identified by the color, shape, and debossing. Each tablet contains 100 mg of ritonavir. 	<ul style="list-style-type: none"> Nirmatrelvir: Film-coated tablet. Pink, oval, with a dimension of approximately 17.6 mm in length and 8.6 mm in width debossed with 'PFE' on one side and '3CL' on the other side. Ritonavir :Film-coated tablet. White to off white, capsule shaped tablets, with a dimension of approximately 17.1 mm in length and 9.1 mm in width, debossed with 'H' on one side and 'R9' on other side.
効能又は効果	<p>EUA</p> <p>The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the emergency use of PAXLOVID for the treatment of adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) and who are at high risk¹ for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.</p> <p>¹ Determining whether a patient is at high risk</p>	<p>Paxlovid is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk for progressing to severe COVID-19</p>

	<p>for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, is based on the provider’s assessment of the individual patient being considered for treatment of COVID-19 and that patient’s medical history. For information on medical conditions and factors associated with increased risk for progression to severe COVID-19, see the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html.</p> <p>FDA Approval</p> <p>PAXLOVID is indicated for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.</p> <p><u>Limitations of Use</u></p> <p>PAXLOVID is not approved for use as pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.</p>	
<p>用法 及び 用量</p>	<p>PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets. There are two different dose packs available:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAXLOVID (nirmatrelvir; ritonavir) co-packaged for oral use 300 mg;100 mg • PAXLOVID (nirmatrelvir; ritonavir) co-packaged for oral use 150 mg;100 mg for patients with moderate renal impairment <p>Nirmatrelvir must be co-administered with ritonavir. Failure to correctly co-administer nirmatrelvir with ritonavir may result in plasma levels of nirmatrelvir that are insufficient to achieve the desired therapeutic effect.</p> <p><i>Prescriptions should specify the numeric dose of each active ingredient within PAXLOVID.</i> Completion of the full 5-day treatment course and continued isolation in accordance with public health recommendations are important to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2.</p> <p>The 5-day treatment course of PAXLOVID</p>	<p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dosage is 300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet) all taken together orally every 12 hours for 5 days. Paxlovid should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset. Completion of the full 5-day treatment course is recommended even if the patient requires hospitalisation due to severe or critical COVID-19 after starting treatment with Paxlovid.</p> <p>If the patient misses a dose of Paxlovid within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take it as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not double the dose to make up for a missed dose.</p>

	<p>should be initiated as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset even if baseline COVID-19 symptoms are mild. Should a patient require hospitalization due to severe or critical COVID-19 after starting treatment with PAXLOVID, the patient should complete the full 5-day treatment course per the healthcare provider's discretion.</p> <p>If the patient misses a dose of PAXLOVID within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take it as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and instead take the next dose at the regularly scheduled time. The patient should not double the dose to make up for a missed dose.</p> <p>PAXLOVID (both nirmatrelvir and ritonavir tablets) can be taken with or without food. The tablets should be swallowed whole and not chewed, broken, or crushed.</p>	<p><u>Method of administration</u></p> <p>For oral use.</p> <p>Nirmatrelvir must be coadministered with ritonavir. Failure to correctly coadminister nirmatrelvir with ritonavir will result in plasma levels of this active substance that will be insufficient to achieve the desired therapeutic effect.</p>
--	--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

【用法及び用量】

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、ニルマトレルビルとして1回300 mg及びリトナビルとして1回100 mgを同時に1日2回、5日間経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠ウサギにニルマトレルビルを投与した実験において、臨床曝露量（AUC）の10倍に相当する用量で胎児体重の減少が認められている。また、妊娠ラットにリトナビルを投与した実験において、胎盤を通過して胎児へ移行することが報告されている¹⁴⁾。

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。ニルマトレルビルのヒト乳汁への移行性については不明であるが、リトナビルはヒト乳汁中へ移行することが報告されている¹⁴⁾。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年5月)	<p>EUA</p> <p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data on the use of nirmatrelvir during pregnancy are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Published observational studies on ritonavir use in pregnant women have not identified an increase in the risk of major birth defects. Published studies with ritonavir are insufficient to identify a drug-associated risk of miscarriage. There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy</p> <p>In an embryo-fetal development study with nirmatrelvir, reduced fetal body weights following oral administration of nirmatrelvir to pregnant rabbits were observed at systemic exposures (AUC) approximately 11 times higher than clinical exposure at the authorized human dose of PAXLOVID. No other adverse developmental outcomes were observed in animal reproduction studies with nirmatrelvir at systemic exposures (AUC) greater than or equal to 3 times higher than clinical exposure at the authorized human dose of PAXLOVID</p> <p>In embryo-fetal developmental studies with ritonavir, no evidence of adverse developmental outcomes was observed following oral administration of ritonavir to pregnant rats and rabbits at systemic exposures (AUC) 5 (rat) or 8 (rabbits) times higher than clinical exposure at the authorized human dose of PAXLOVID</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the authorized population is unknown. All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p>

	<p>There are no available data on the presence of nirmatrelvir in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. A transient decrease in body weight was observed in the nursing offspring of rats administered nirmatrelvir (<i>see Data</i>). Limited published data reports that ritonavir is present in human milk. There is no information on the effects of ritonavir on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PAXLOVID and any potential adverse effects on the breastfed infant from PAXLOVID or from the underlying maternal condition. Breastfeeding individuals with COVID-19 should follow practices according to clinical guidelines to avoid exposing the infant to COVID-19.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>Use of ritonavir may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives. Advise patients using combined hormonal contraceptives to use an effective alternative contraceptive method or an additional barrier method of contraception</p> <p>FDA Approval</p> <p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data on the use of nirmatrelvir during pregnancy are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Published observational studies on ritonavir use in pregnant women have not identified an increase in the risk of major birth defects. Published studies with ritonavir are insufficient to identify a drug associated risk of miscarriage. There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy..</p> <p>In an embryo-fetal development study with nirmatrelvir, reduced fetal body weights following oral administration of nirmatrelvir to pregnant rabbits were observed at systemic exposures (AUC) approximately 11 times higher than clinical exposure at the approved human dose of PAXLOVID. No other adverse developmental outcomes were observed in animal reproduction studies with nirmatrelvir at systemic exposures (AUC) greater than or equal to 3 times higher than clinical exposure at the approved human dose of PAXLOVID.</p> <p>In embryo-fetal developmental studies with ritonavir, no evidence of adverse developmental outcomes was observed following oral administration of ritonavir to pregnant rats and rabbits at systemic exposures (AUC)5 (rat) or 8 (rabbits) times higher than clinical exposure at the approved human dose of PAXLOVID.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically</p>
--	--

	<p>recognized pregnancies is 2 % to 4 % and 15 % to 20 %, respectively.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data on the presence of nirmatrelvir in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. A transient decrease in body weight was observed in the nursing offspring of rats administered nirmatrelvir. Limited published data reports that ritonavir is present in human milk. There is no information on the effects of ritonavir on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PAXLOVID and any potential adverse effects on the breastfed infant from PAXLOVID or from the underlying maternal condition. Breastfeeding individuals with COVID-19 should follow practices according to clinical guidelines to avoid exposing the infant to COVID-19.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>Use of ritonavir may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives. Advise patients using combined hormonal contraceptives to use an effective alternative contraceptive method or an additional barrier method of contraception</p>
<p>オーストラリアの 分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>B3 (2023年8月)</p> <p><参考：分類の概要></p> <p>オーストラリアの分類：</p> <p>B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUの添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.6.3 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年5月)	EUA Pediatric Use PAXLOVID is not authorized for use in pediatric patients younger than 12 years of age or weighing less than 40 kg. The safety and effectiveness of PAXLOVID have not been established in pediatric patients. The authorized adult dosing regimen is expected to result in comparable serum exposures of nirmatrelvir and ritonavir in patients 12 years of age and older and weighing at least 40 kg as observed in adults, and adults with similar body weight were included in the trial EPIC-HR. FDA Approval Pediatric Use The optimal dose of PAXLOVID has not been established in pediatric patients.
EUの添付文書 (2023年6月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Paxlovid in patients below 18 years of age have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

下記方法でデータを参照のこと。

- 1) 医療用製品情報サイト「ファイザーメディカルインフォメーション」にアクセス
<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>
- 2) 「私は日本国内に在住の医療関係者です」をクリック
- 3) 「製品情報・Q&A を探す」の検索ボックスに、「パキロビッドパック」「パキロビッドパック 600/300」「チューブ」等を入力し検索
- 4) 表示された Q&A をクリック

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>より検索

ファイザー新型コロナウイルス『治療薬』医療従事者専用サイト：

<https://www.covid19oralrx-hcp.jp/>より検索

■National Institutes of Health (NIH) ガイドライン

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

■新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版

<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

