

パキロビッドパック に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1. 起原又は発見の経緯

ニルマトレルビル (以下、PF-07321332) は、ファイザー社が創製した SARS-CoV-2 の主要プロテアーゼである 3CL プロテアーゼを標的とした経口投与が可能な抗ウイルス剤である。

PF-07321332 は、SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼ (SARS-CoV-2 の複製サイクルに不可欠なウイルスゲノムにコードされた酵素) を強力かつ選択的に阻害する経口治療薬である。申請者は、治療標的を検討する研究を 2003 年に SARS-CoV-1 について行い、その後 2020 年に SARS-CoV-2 について行った^{1,2}。これらの研究では意図的にコロナウイルスの 3C 様/メインプロテアーゼ (3CL^{pro}/M^{pro}) に対象を絞った。3CL プロテアーゼ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³、ウイルスの pp1a および pp1ab ポリタンパク質を複数の接合部位で消化し、RdRp、ヘリカーゼおよび 3CL プロテアーゼ自体などのウイルス複製および転写に重要な一連のタンパク質を生成する^{4,5}。コロナウイルスの 3CL プロテアーゼに近縁のヒト類似体は知られていない⁶ことから、抗ウイルス薬の標的として有望視されている⁷。

PF-07321332 は、生化学的酵素アッセイで SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼに対して有効であることを確認した (Ki = 0.00311 μmol/L) 経口投与可能なペプチド模倣阻害薬であり、SARS-CoV-2 のみならず、その他のコロナウイルス (SARS-CoV-1, HCoV-229E, MERS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 および HCoV-NL63) に対して広範な抗コロナウイルス活性スペクトルを示した。PF-07321332 は、コロナウイルスの 3CL プロテアーゼに対して選択性を示し、一連のヒトプロテアーゼおよび HIV プロテアーゼに対してはほとんどまたは全く活性を示さなかった。

投与期間中に *in vitro* 抗ウイルス活性の EC₉₀ 値を上回る PF-07321332 の曝露量に到達および維持させるために、PF-07321332 を PK ブースターとして作用するリトナビルと併用投与する。リトナビルは、CYP3A を介した PF-07321332 の代謝を阻害することにより血漿中 PF-07321332 濃度を上昇させる。リトナビルは SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼに対して活性を示さず、SARSCoV-2 ウイルスに対して抗ウイルス活性を全く示さないと考えられる。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を [Table 1](#) に示す。

Table 1. 開発の経緯図

品質試験

試験項目	実施国	試験内容	
品質に関する試験	外国	原薬	
		製剤	

()内の数字：月を表す

非臨床試験

試験項目	実施国	試験内容	2019	2020	2021	2022
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験				
	外国	副次的薬理試験				
	外国	安全性薬理試験				
薬物動態試験	外国	分析法				
	外国	吸収				
	外国	分布				
	外国	代謝				
	外国	排泄				
	外国	薬物動態学的薬物相互作用				
毒性試験	外国	反復投与毒性試験				

ニルマトレルビル/リトナビル (COVID-19 経口治療剤)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

	外国	遺伝毒性試験	
	外国	生殖発生毒性試験	

()内の数字：月を表す

臨床試験

試験項目	実施国	試験内容	2019	2020	2021	2022	
臨床薬理試験	外国	第1相試験	C4671001: 健康被験者を対象とする臨床薬理試験			(2-9)	
		C4671011: 腎機能障害を有する成人治験参加者および正常な腎機能を有する健康治験参加者を対象とする臨床薬理試験			(6-10)		
		C4671010: 中等度の肝機能障害を有する成人治験参加者および正常な肝機能を有する健康治験参加者を対象とする臨床薬理試験			(8-12)		
		C4671014: カルバマゼピンが本剤の PK に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験			(7-10)		
		C4671015: イトラコナゾールが本剤の PK に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験			(7-9)		
		C4671012: 本剤がダビガトランの PK に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験			(9-12)		
		C4671013: 本剤がミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価する臨床薬理試験			(9-12)		
		C4671019: 本剤の相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する臨床薬理試験			(11)	(1)	
有効性及び安全性試験報告書	国内外	第2/3相試験	C4671005: 有効性および安全性をプラセボと比較検討する二重盲検比較試験			(7)	(4)
		C4671002: 有効性および安全性をプラセボと比較検討する			(8)	(4)	

			る二重盲検比較試験				
			C4671006: 有効性および安全性をプラセボと比較検討する二重盲検比較試験			(9)	継続中

()内の数字：月を表す

以上

- ¹ Boras B, Jones RM, Anson BJ, et al. Discovery of a Novel Inhibitor of Coronavirus 3CL Protease for the Potential Treatment of COVID-19. bioRxiv : the preprint server for biology. 2021;10.1101/2020.09.12.293498.
- ² Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An Oral SARS-CoV-2 M^{Pro} Inhibitor Clinical Candidate for the Treatment of COVID-19. 2021;10.1126/science.abl4784.
- ³ Kim JC, Spence RA, Currier PF, et al. Coronavirus protein processing and RNA synthesis is inhibited by the cysteine proteinase inhibitor E64d. Virology. 1995;208(1):1-8.
- ⁴ Boras B, Jones RM, Anson BJ, et al. Discovery of a Novel Inhibitor of Coronavirus 3CL Protease for the Potential Treatment of COVID-19. bioRxiv : the preprint server for biology. 2021;10.1101/2020.09.12.293498.
- ⁵ Hegyi A, Ziebuhr J. Conservation of substrate specificities among coronavirus main proteases. J Gen Virol. 2002;83:595-9.
- ⁶ Anand K, Ziebuhr J, Wadhvani P, et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. Science (New York, NY). 2003;300(5626):1763-7.
- ⁷ Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, et al. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. J Med Chem. 2016;59(14):6595-628.

米国では 2021 年 12 月 22 日に緊急使用許可 (Emergency Use Authorization : EUA) を取得した。

欧州では 2022 年 1 月 28 日に条件付き販売承認 (Conditional Marketing Authorisation : CMA) を取得した。

本資料に以下の文書を添付する。

- 米国 Fact Sheet (原文)
- 米国 Fact Sheet (和訳)
- 欧州 Scientific Advice による Conditions of Use (原文)
- 欧州 Scientific Advice による Conditions of Use (和訳)

FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVID™

HIGHLIGHTS OF EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA)

These highlights of the EUA do not include all the information needed to use PAXLOVID™ under the EUA. See the FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS for PAXLOVID.

PAXLOVID (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets), co-packaged for oral use

Original EUA Authorized Date: 12/2021

-----EUA FOR PAXLOVID-----

The U.S. Food and Drug Administration has issued an EUA for the emergency use of the unapproved PAXLOVID which includes nirmatrelvir, a SARS-CoV-2 main protease (Mpro; also referred to as 3CLpro or nsp5 protease) inhibitor, and ritonavir, an HIV-1 protease inhibitor and CYP3A inhibitor, for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- PAXLOVID is not authorized for initiation of treatment in patients requiring hospitalization due to severe or critical COVID-19.
- PAXLOVID is not authorized for pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.
- PAXLOVID is not authorized for use longer than 5 consecutive days.

PAXLOVID may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which PAXLOVID belongs (i.e., anti-infectives).

PAXLOVID is not approved for any use, including for use as treatment of COVID-19. (1)

PAXLOVID is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of PAXLOVID under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

See Full Fact Sheet for Healthcare Providers for the justification for emergency use of drugs during the COVID-19 pandemic, information on available alternatives, and additional information on COVID-19.

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets. (2.1)

Nirmatrelvir must be co-administered with ritonavir. (2.1)

- Initiate PAXLOVID treatment as soon as possible after diagnosis of COVID-19 and within 5 days of symptom onset. (2.1)
- Administer orally with or without food. (2.1)
- Dosage: 300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet), with all three tablets taken together twice daily for 5 days. (2.1)

- **Dose reduction for moderate renal impairment (eGFR ≥30 to <60 mL/min):** 150 mg nirmatrelvir (one 150 mg tablet) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet), with both tablets taken together twice daily for 5 days. (2.2)
- PAXLOVID is not recommended in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min). (2.2, 8.6)
- PAXLOVID is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). (2.3, 8.7)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

- Tablets: nirmatrelvir 150 mg (3)
- Tablets: ritonavir 100 mg (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

- History of clinically significant hypersensitivity reactions to the active ingredients (nirmatrelvir or ritonavir) or any other components. (4)
- Co-administration with drugs highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated concentrations are associated with serious and/or life-threatening reactions. (4, 7.3)
- Co-administration with potent CYP3A inducers where significantly reduced nirmatrelvir or ritonavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- The concomitant use of PAXLOVID and certain other drugs may result in potentially significant drug interactions. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug interactions. (5.1, 7)
- Hepatotoxicity: Hepatic transaminase elevations, clinical hepatitis, and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir. (5.2)
- HIV-1 Drug Resistance: PAXLOVID use may lead to a risk of HIV-1 developing resistance to HIV protease inhibitors in individuals with uncontrolled or undiagnosed HIV-1 infection. (5.3)

-----ADVERSE REACTIONS-----

Adverse events (incidence ≥1% and ≥5 subject difference) were dysgeusia, diarrhea, hypertension, and myalgia. (6.1)

You or your designee must report all SERIOUS ADVERSE EVENTS or MEDICATION ERRORS potentially related to PAXLOVID (1) by submitting FDA Form 3500 online, (2) by downloading this form and then submitting by mail or fax, or (3) contacting the FDA at 1-800-FDA-1088 to request this form. Please also provide a copy of this form to Pfizer Inc. at fax number: 1-866-635-8337. (6.4)

-----DRUG INTERACTIONS-----

Co-administration of PAXLOVID can alter the plasma concentrations of other drugs and other drugs may alter the plasma concentrations of PAXLOVID. Consider the potential for drug interactions prior to and during PAXLOVID therapy and review concomitant medications during PAXLOVID therapy. (2.4, 4, 5.1, 7, 12.3)

See FACT SHEET FOR PATIENTS, PARENTS, AND CAREGIVERS.

TABLE OF CONTENTS*

1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION	
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION	
2.1 Dosage for Emergency Use of PAXLOVID	
2.2 Important Dosing Information in Patients with Renal Impairment	
2.3 Use in Patients with Hepatic Impairment	
2.4 Important Drug Interactions with PAXLOVID	
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	
4 CONTRAINDICATIONS	
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS	
5.1 Risk of Serious Adverse Reactions Due to Drug Interactions	
5.2 Hepatotoxicity	
5.3 Risk of HIV-1 Resistance Development	
6 ADVERSE REACTIONS	
6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies	
6.4 Required Reporting for Serious Adverse Events and Medication Errors	
7 DRUG INTERACTIONS	
7.1 Potential for PAXLOVID to Affect Other Drugs	
7.2 Potential for Other Drugs to Affect PAXLOVID	
7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions	
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS	
8.1 Pregnancy	
8.2 Lactation	
8.3 Females and Males of Reproductive Potential	
8.4 Pediatric Use	
8.5 Geriatric Use	
8.6 Renal Impairment	
8.7 Hepatic Impairment	
10 OVERDOSAGE	
11 DESCRIPTION	
12 CLINICAL PHARMACOLOGY	
12.1 Mechanism of Action	
12.3 Pharmacokinetics	
12.4 Microbiology	
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY	
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility	
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology	
14 CLINICAL STUDIES	
14.1 Efficacy in Subjects at High Risk of Progressing to Severe COVID-19 Illness	
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING	
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION	
18 MANUFACTURER INFORMATION	

* Sections or subsections omitted from the EUA are not listed.

FULL FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS

1 EMERGENCY USE AUTHORIZATION

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the emergency use of the unapproved product PAXLOVID for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral testing, and who are at high risk¹ for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.

LIMITATIONS OF AUTHORIZED USE

- PAXLOVID is not authorized for initiation of treatment in patients requiring hospitalization due to severe or critical COVID-19 [see *Dosage and Administration (2.1)*].²
- PAXLOVID is not authorized for use as pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.
- PAXLOVID is not authorized for use for longer than 5 consecutive days.

PAXLOVID may only be prescribed for an individual patient by physicians, advanced practice registered nurses, and physician assistants that are licensed or authorized under state law to prescribe drugs in the therapeutic class to which PAXLOVID belongs (i.e., anti-infectives).

PAXLOVID is not approved for any use, including for use for the treatment of COVID-19.

PAXLOVID is authorized only for the duration of the declaration that circumstances exist justifying the authorization of the emergency use of PAXLOVID under section 564(b)(1) of the Act, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), unless the authorization is terminated or revoked sooner.

Justification for Emergency Use of Drugs During the COVID-19 Pandemic

There is currently an outbreak of COVID-19 caused by SARS-CoV-2, a novel coronavirus. The Secretary of Health and Human Services (HHS) has declared that:

- A public health emergency related to COVID-19 has existed since January 27, 2020.
- Circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic (March 27, 2020 declaration).

An EUA is a U.S. Food and Drug Administration authorization for the emergency use of an unapproved product or unapproved use of an approved product (i.e., drug, biological product, or device) in the United States under certain circumstances including, but not limited to, when the Secretary of HHS declares that there is a public health emergency that affects the national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves biological agent(s) or a disease or condition that may be attributable to such agent(s). Criteria for issuing an EUA include:

¹ 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/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

² Patients requiring hospitalization due to severe or critical COVID-19 after starting treatment with PAXLOVID may complete the full 5-day treatment course per the healthcare provider's discretion.

- The biological agent(s) can cause a serious or life-threatening disease or condition;
- Based on the totality of the available scientific evidence (including data from adequate and well-controlled clinical trials, if available), it is reasonable to believe that
 - the product may be effective in diagnosing, treating, or preventing the serious or life-threatening disease or condition; and
 - the known and potential benefits of the product—when used to diagnose, prevent, or treat such disease or condition—outweigh the known and potential risks of the product, taking into consideration the material threat posed by the biological agent(s);
- There is no adequate, approved, and available alternative to the product for diagnosing, preventing, or treating the serious or life-threatening disease or condition.

Information Regarding Available Alternatives for the EUA Authorized Use

There are no approved alternatives to PAXLOVID for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.

Other therapeutics are currently authorized for the same use as PAXLOVID. For additional information on all products authorized for treatment or prevention of COVID-19, please see <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

For information on clinical studies that are testing the use of PAXLOVID in COVID-19, please see www.clinicaltrials.gov.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Emergency Use of PAXLOVID

PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets.

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.

The dosage for PAXLOVID is 300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet) with all three tablets taken together orally twice daily for 5 days. *Prescriptions should specify the numeric dose of each active ingredient within PAXLOVID.* 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.

The 5-day treatment course of PAXLOVID should be initiated as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset. 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.

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.

PAXLOVID (both nirmatrelvir and ritonavir tablets) can be taken with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The tablets should be swallowed whole and not chewed, broken, or crushed.

2.2 Important Dosing Information in Patients with Renal Impairment

No dosage adjustment is needed in patients with mild renal impairment (eGFR ≥ 60 to < 90 mL/min). In patients with moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 to < 60 mL/min), the dosage of PAXLOVID is 150 mg nirmatrelvir and 100 mg ritonavir twice daily for 5 days. *Prescriptions should specify the numeric dose of each active ingredient within PAXLOVID.* Providers should counsel patients about renal dosing instructions [see *Patient Counseling Information* (17)].

PAXLOVID is not recommended in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min) until more data are available; the appropriate dosage for patients with severe renal impairment has not been determined [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.3 Use in Patients with Hepatic Impairment

No dosage adjustment is needed in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of nirmatrelvir or ritonavir in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C); therefore, PAXLOVID is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

2.4 Important Drug Interactions with PAXLOVID

No dosage adjustment is required when co-administered with other products containing ritonavir or cobicistat.

Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV or HCV regimens should continue their treatment as indicated.

Refer to other sections of the Fact Sheet for important drug interactions with PAXLOVID. Consider the potential for drug interactions prior to and during PAXLOVID therapy and review concomitant medications during PAXLOVID therapy [see *Contraindications* (4), *Warnings and Precautions* (5.1), and *Drug Interactions* (7)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets.

- 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 film-coated ovaloid tablets debossed with the "a" logo and the code NK. Each tablet contains 100 mg of ritonavir.

4 CONTRAINDICATIONS

PAXLOVID is contraindicated in patients with a history of clinically significant hypersensitivity reactions [e.g., toxic epidermal necrolysis (TEN) or Stevens-Johnson syndrome] to its active ingredients (nirmatrelvir or ritonavir) or any other components of the product.

PAXLOVID is contraindicated with drugs that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated concentrations are associated with serious and/or life-threatening reactions [see *Drug Interactions (7.3)*]:

- Alpha₁-adrenoreceptor antagonist: alfuzosin
- Analgesics: pethidine, piroxicam, propoxyphene
- Antianginal: ranolazine
- Antiarrhythmic: amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine
- Anti-gout: colchicine
- Antipsychotics: lurasidone, pimozide, clozapine
- Ergot derivatives: dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine
- HMG-CoA reductase inhibitors: lovastatin, simvastatin
- PDE5 inhibitor: sildenafil (Revatio[®]) when used for pulmonary arterial hypertension (PAH)
- Sedative/hypnotics: triazolam, oral midazolam

PAXLOVID is contraindicated with drugs that are potent CYP3A inducers where significantly reduced nirmatrelvir or ritonavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance. PAXLOVID cannot be started immediately after discontinuation of any of the following medications due to the delayed offset of the recently discontinued CYP3A inducer [see *Drug Interactions (7.3)*]:

- Anticancer drugs: apalutamide
- Anticonvulsant: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- Antimycobacterials: rifampin
- Herbal products: St. John's Wort (*hypericum perforatum*)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

There are limited clinical data available for PAXLOVID. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with PAXLOVID use.

5.1 Risk of Serious Adverse Reactions Due to Drug Interactions

Initiation of PAXLOVID, a CYP3A inhibitor, in patients receiving medications metabolized by CYP3A or initiation of medications metabolized by CYP3A in patients already receiving PAXLOVID, may increase plasma concentrations of medications metabolized by CYP3A.

Initiation of medications that inhibit or induce CYP3A may increase or decrease concentrations of PAXLOVID, respectively.

These interactions may lead to:

- Clinically significant adverse reactions, potentially leading to severe, life-threatening, or fatal events from greater exposures of concomitant medications.

- Clinically significant adverse reactions from greater exposures of PAXLOVID.
- Loss of therapeutic effect of PAXLOVID and possible development of viral resistance.

See Table 1 for clinically significant drug interactions, including contraindicated drugs. Consider the potential for drug interactions prior to and during PAXLOVID therapy; review concomitant medications during PAXLOVID therapy and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant medications [see *Contraindications (4) and Drug Interactions (7)*].

5.2 Hepatotoxicity

Hepatic transaminase elevations, clinical hepatitis, and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir. Therefore, caution should be exercised when administering PAXLOVID to patients with pre-existing liver diseases, liver enzyme abnormalities, or hepatitis.

5.3 Risk of HIV-1 Resistance Development

Because nirmatrelvir is co-administered with ritonavir, there may be a risk of HIV-1 developing resistance to HIV protease inhibitors in individuals with uncontrolled or undiagnosed HIV-1 infection [see *Dosage and Administration (2.4), Contraindications (4), and Drug Interactions (7)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions from Clinical Studies

The following adverse reactions have been observed in the clinical studies of PAXLOVID that supported the EUA. The adverse reaction rates observed in these clinical studies cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice. Additional adverse events associated with PAXLOVID may become apparent with more widespread use.

The safety of PAXLOVID is based on data from Study C4671005 (EPIC-HR), a Phase 2/3 randomized, placebo-controlled trial in non-hospitalized adult subjects with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection [see *Clinical Studies (14.1)*]. A total of 2,224 symptomatic adult subjects 18 years of age and older who are at high risk of developing severe COVID-19 illness received at least one dose of either PAXLOVID (n=1,109) or placebo (n=1,115). Adverse events were those reported while subjects were on study medication and through Day 34 after initiating study treatment. PAXLOVID [300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir] or matching placebo were to be taken twice daily for 5 days.

Adverse events (all grades regardless of causality) in the PAXLOVID group ($\geq 1\%$) that occurred at a greater frequency (≥ 5 subject difference) than in the placebo group were dysgeusia (6% and $<1\%$, respectively), diarrhea (3% and 2%), hypertension (1% and $<1\%$), and myalgia (1% and $<1\%$).

The proportions of subjects who discontinued treatment due to an adverse event were 2% in the PAXLOVID group and 4% in the placebo group.

6.4 Required Reporting for Serious Adverse Events and Medication Errors

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee are/is responsible for mandatory reporting of all serious adverse events* and medication errors potentially related to PAXLOVID within 7 calendar days from the onset of the event, using FDA Form 3500 (for information on how to access

this form, see below). The FDA recommends that such reports, using FDA Form 3500, include the following:

- Patient demographics and baseline characteristics (e.g., patient identifier, age or date of birth, gender, weight, ethnicity, and race).
- A statement " PAXLOVID use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA)" under the "**Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error**" heading.
- Information about the serious adverse event or medication error (e.g., signs and symptoms, test/laboratory data, complications, timing of drug initiation in relation to the occurrence of the event, duration of the event, treatments required to mitigate the event, evidence of event improvement/disappearance after stopping or reducing the dosage, evidence of event reappearance after reintroduction, clinical outcomes).
- Patient's pre-existing medical conditions and use of concomitant products.
- Information about the product (e.g., dosage, route of administration, NDC #).

Submit adverse event and medication error reports, using Form 3500, to FDA MedWatch using one of the following methods:

- Complete and submit the report online: <https://www.fda.gov/medwatch/report.htm>
- Complete and submit a postage-paid FDA Form 3500 (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) and return by:
 - Mail to MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, or
 - Fax to 1-800-FDA-0178, or
- Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form

In addition, please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:

Website	Fax number	Telephone number
www.pfizersafetyreporting.com	1-866-635-8337	1-800-438-1985

The prescribing healthcare provider and/or the provider's designee is/are to provide mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors associated with PAXLOVID.

*Serious adverse events are defined as:

- Death or a life-threatening adverse event;
- A medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly;
- Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- A persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions; or
- A congenital anomaly/birth defect.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for PAXLOVID to Affect Other Drugs

PAXLOVID (nirmatrelvir co-packaged with ritonavir) is an inhibitor of CYP3A and may increase plasma concentrations of drugs that are primarily metabolized by CYP3A. Co-administration of PAXLOVID with drugs highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events is contraindicated [see *Contraindications (4) and Table 1*]. Co-administration with other CYP3A substrates may require a dose adjustment or additional monitoring as shown in Table 1.

7.2 Potential for Other Drugs to Affect PAXLOVID

Nirmatrelvir and ritonavir are CYP3A substrates; therefore, drugs that induce CYP3A may decrease nirmatrelvir and ritonavir plasma concentrations and reduce PAXLOVID therapeutic effect.

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Table 1 provides listing of clinically significant drug interactions, including contraindicated drugs. Drugs listed in Table 1 are a guide and not considered a comprehensive list of all possible drugs that may interact with PAXLOVID. The healthcare provider should consult appropriate references for comprehensive information [see *Contraindications (4)*].

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	alfuzosin	↑ alfuzosin	Co-administration contraindicated due to potential hypotension [see <i>Contraindications (4)</i>].
Analgesics	pethidine, piroxicam, propoxyphene	↑ pethidine ↑ piroxicam ↑ propoxyphene	Co-administration contraindicated due to potential for serious respiratory depression or hematologic abnormalities [see <i>Contraindications (4)</i>].
Antianginal	ranolazine	↑ ranolazine	Co-administration contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions [see <i>Contraindications (4)</i>].
Antiarrhythmics	amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine	↑ antiarrhythmic	Co-administration contraindicated due to potential for cardiac arrhythmias [see <i>Contraindications (4)</i>].
Antiarrhythmics	bepidil, lidocaine (systemic)	↑ antiarrhythmic	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring is recommended for antiarrhythmics if available.
Anticancer drugs	apalutamide	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance [see <i>Contraindications (4)</i>].

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Anticancer drugs	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastine, vincristine	↑ anticancer drug	Avoid co-administration of encorafenib or ivosidenib due to potential risk of serious adverse events such as QT interval prolongation. Avoid use of neratinib, venetoclax or ibrutinib. Co-administration of vincristine and vinblastine may lead to significant hematologic or gastrointestinal side effects. For further information, refer to individual product label for anticancer drug.
Anticoagulants	warfarin	↑↓ warfarin	Closely monitor INR if co-administration with warfarin is necessary.
	rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Increased bleeding risk with rivaroxaban. Avoid concomitant use.
Anticonvulsants	carbamazepine ^a , phenobarbital, phenytoin	↓ nirmatrelvir/ritonavir ↑ carbamazepine ↓ phenobarbital ↓ phenytoin	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance [see <i>Contraindications (4)</i>].
Antidepressants	bupropion	↓ bupropion and active metabolite hydroxy-bupropion	Monitor for an adequate clinical response to bupropion.
	trazodone	↑ trazodone	Adverse reactions of nausea, dizziness, hypotension, and syncope have been observed following co-administration of trazodone and ritonavir. A lower dose of trazodone should be considered. Refer to trazodone product label for further information.
Antifungals	voriconazole,	↓ voriconazole	Avoid concomitant use of voriconazole.
	ketoconazole, isavuconazonium sulfate itraconazole ^a	↑ ketoconazole ↑ isavuconazonium sulfate ↑ itraconazole	Refer to ketoconazole, isavuconazonium sulfate, and itraconazole product labels for further information.
		↑ nirmatrelvir/ritonavir	

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Anti-gout	colchicine	↑ colchicine	Co-administration contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions in patients with renal and/or hepatic impairment [see <i>Contraindications (4)</i>].
Anti-HIV protease inhibitors	amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir	↑ protease Inhibitor	For further information, refer to the respective protease inhibitors' prescribing information. Patients on ritonavir- or cobicistat-containing HIV regimens should continue their treatment as indicated. Monitor for increased PAXLOVID or protease inhibitor adverse events with concomitant use of these protease inhibitors [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>].
Anti-HIV	didanosine, delavirdine, efavirenz, maraviroc, nevirapine, raltegravir, zidovudine bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir	↑ didanosine ↑ efavirenz ↑ maraviroc ↓ raltegravir ↓ zidovudine ↑ bictegravir ↔ emtricitabine ↑ tenofovir	For further information, refer to the respective anti-HIV drugs prescribing information.
Anti-infective	clarithromycin, erythromycin	↑ clarithromycin ↑ erythromycin	Refer to the respective prescribing information for anti-infective dose adjustment.
Antimycobacterial	rifampin	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance. Alternate antimycobacterial drugs such as rifabutin should be considered [see <i>Contraindications (4)</i>].
Antimycobacterial	bedaquiline rifabutin	↑ bedaquiline ↑ rifabutin	Refer to the bedaquiline product label for further information. Refer to rifabutin product label for further information on rifabutin dose reduction.
Antipsychotics	lurasidone, pimozide, clozapine	↑ lurasidone ↑ pimozide ↑ clozapine	Co-administration contraindicated due to serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias [see <i>Contraindications (4)</i>].

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Antipsychotics	quetiapine	↑ quetiapine	If co-administration is necessary, reduce quetiapine dose and monitor for quetiapine-associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for recommendations.
Calcium channel blockers	amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine	↑ calcium channel blocker	Caution is warranted and clinical monitoring of patients is recommended. A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with PAXLOVID. If co-administered, refer to individual product label for calcium channel blocker for further information.
Cardiac glycosides	digoxin	↑ digoxin	Caution should be exercised when co-administering PAXLOVID with digoxin, with appropriate monitoring of serum digoxin levels. Refer to the digoxin product label for further information.
Endothelin receptor Antagonists	bosentan	↑ bosentan	Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of PAXLOVID. Refer to the bosentan product label for further information.
Ergot derivatives	dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine	↑ dihydroergotamine ↑ ergotamine ↑ methylergonovine	Co-administration contraindicated due to potential for acute ergot toxicity characterized by vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues including the central nervous system [see <i>Contraindications (4)</i>].

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Hepatitis C direct acting antivirals	elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	↑ antiviral	Increased grazoprevir concentrations can result in ALT elevations. It is not recommended to co-administer ritonavir with glecaprevir/pibrentasvir. Refer to the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir label for further information. Refer to the sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir product label for further information. Patients on ritonavir-containing HCV regimens should continue their treatment as indicated. Monitor for increased PAXLOVID or HCV drug adverse events with concomitant use [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>].
Herbal products	St. John's Wort (<i>hypericum perforatum</i>)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance [see <i>Contraindications (4)</i>].
HMG-CoA reductase inhibitors	lovastatin, simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	Co-administration contraindicated due to potential for myopathy including rhabdomyolysis [see <i>Contraindications (4)</i>]. Discontinue use of lovastatin and simvastatin at least 12 hours prior to initiation of PAXLOVID.
HMG-CoA reductase inhibitors	atorvastatin, rosuvastatin	↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin	Consider temporary discontinuation of atorvastatin and rosuvastatin during treatment with PAXLOVID.
Hormonal contraceptive	ethinyl estradiol	↓ ethinyl estradiol	An additional, non-hormonal method of contraception should be considered.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Immunosuppressants	cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	↑ cyclosporine ↑ tacrolimus ↑ sirolimus	Therapeutic concentration monitoring is recommended for immunosuppressants. Avoid use of PAXLOVID when close monitoring of immunosuppressant serum concentrations is not feasible. Avoid concomitant use of sirolimus and PAXLOVID. If co-administered, refer to individual product label for immunosuppressant for further information.
Long-acting beta-adrenoceptor agonist	salmeterol	↑ salmeterol	Co-administration is not recommended. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations, and sinus tachycardia.
Narcotic analgesics	fentanyl methadone	↑ fentanyl ↓ methadone	Careful monitoring of therapeutic and adverse effects (including potentially fatal respiratory depression) is recommended when fentanyl is concomitantly administered with PAXLOVID. Monitor methadone-maintained patients closely for evidence of withdrawal effects and adjust the methadone dose accordingly.
PDE5 inhibitor	sildenafil (Revatio®) when used for pulmonary arterial hypertension	↑ sildenafil	Co-administration contraindicated due to the potential for sildenafil associated adverse events, including visual abnormalities hypotension, prolonged erection, and syncope [see <i>Contraindications (4)</i>].
Sedative/hypnotics	triazolam, oral midazolam	↑ triazolam ↑ midazolam	Co-administration contraindicated due to potential for extreme sedation and respiratory depression [see <i>Contraindications (4)</i>].

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Sedative/hypnotics	midazolam (administered parenterally)	↑ midazolam	Co-administration of midazolam (parenteral) should be done in a setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dosage reduction for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered. Refer to the midazolam product label for further information.
Systemic corticosteroids	betamethasone, budesonide, ciclesonide, dexamethasone, fluticasone, methylprednisolone, mometasone, prednisone, triamcinolone	↑ corticosteroid	Increased risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Alternative corticosteroids including beclomethasone and prednisolone should be considered.

a. See Pharmacokinetics, Drug Interaction Studies Conducted with Nirmatrelvir and Ritonavir (12.3).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available human data on the use of nirmatrelvir during pregnancy 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 (*see Data*). There are maternal and fetal risks associated with untreated COVID-19 in pregnancy (*see Clinical Considerations*).

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 10 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 (*see Data*).

In animal reproduction studies with ritonavir, no evidence of adverse developmental outcomes was observed following oral administration of ritonavir to pregnant rats and rabbits at doses (based on body surface area conversions) or systemic exposures (AUC) greater than or equal to 3 times higher than clinical doses or exposure at the authorized human dose of PAXLOVID (*see Data*).

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 recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated Maternal and/or Embryo-fetal Risk

COVID-19 in pregnancy is associated with adverse maternal and fetal outcomes, including preeclampsia, eclampsia, preterm birth, premature rupture of membranes, venous thromboembolic disease, and fetal death.

Data

Human Data

Ritonavir

Based on prospective reports to the antiretroviral pregnancy registry of live births following exposure to ritonavir-containing regimens (including over 3,400 live births exposed in the first-trimester and over 3,500 live births exposed in the second and third trimesters), there was no difference in the rate of overall birth defects for ritonavir compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The prevalence of birth defects in live births was 2.3% (95% confidence interval [CI]: 1.9%-2.9%) following first-trimester exposure to ritonavir-containing regimens and 2.9% (95% CI: 2.4%-3.6%) following second and third trimester exposure to ritonavir-containing regimens. While placental transfer of ritonavir and fetal ritonavir concentrations are generally low, detectable levels have been observed in cord blood samples and neonate hair.

Animal Data

Nirmatrelvir

Embryo-fetal developmental (EFD) toxicity studies were conducted in pregnant rats and rabbits administered oral nirmatrelvir doses of up to 1,000 mg/kg/day during organogenesis [on Gestation Days (GD) 6 through 17 in rats and 6 through 19 in rabbits]. No biologically significant developmental effects were observed in the rat EFD study. At the highest dose of 1,000 mg/kg/day, the systemic nirmatrelvir exposure (AUC₂₄) in rats was approximately 8 times higher than clinical exposures at the authorized human dose of PAXLOVID. In the rabbit EFD study, lower fetal body weights (9% decrease) were observed at 1,000 mg/kg/day in the absence of significant maternal toxicity findings. At 1,000 mg/kg/day, the systemic exposure (AUC₂₄) in rabbits was approximately 10 times higher than clinical exposures at the authorized human dose of PAXLOVID. No other significant developmental toxicities (malformations and embryo-fetal lethality) were observed at up to the highest dose tested, 1,000 mg/kg/day. No developmental effects were observed in rabbits at 300 mg/kg/day resulting in systemic exposure (AUC₂₄) approximately 3 times higher than clinical exposures at the authorized human dose of PAXLOVID. A pre- and postnatal developmental (PPND) study in pregnant rats administered oral nirmatrelvir doses of up to 1,000 mg/kg/day from GD 6 through Lactation Day (LD) 20 is ongoing and only interim data through postnatal day (PND) 56 are currently available. Although no difference in body weight was noted at birth when comparing offspring born to nirmatrelvir treated versus control animals, a decrease (8% in males and females) in the body weight of offspring was observed at PND 17. No significant differences in offspring body weight were observed from PND 28 to PND 56. The maternal systemic exposure (AUC₂₄) at 1,000 mg/kg/day was approximately 8 times higher than clinical exposures at the authorized human dose of PAXLOVID. No body weight changes in the offspring were noted at 300 mg/kg/day, resulting in systemic exposure

(AUC₂₄) approximately 5 times higher than clinical exposures at the authorized human dose of PAXLOVID.

Ritonavir

Ritonavir was administered orally to pregnant rats (at 0, 15, 35, and 75 mg/kg/day) and rabbits (at 0, 25, 50, and 110 mg/kg/day) during organogenesis (on GD 6 through 17 and 6 through 19, respectively). No evidence of teratogenicity due to ritonavir was observed in rats and rabbits at systemic exposures (AUC) approximately 4 times higher than exposure at the authorized human dose of PAXLOVID. Increased incidences of early resorptions, ossification delays, and developmental variations, as well as decreased fetal body weights were observed in rats in the presence of maternal toxicity, at systemic exposures approximately 4 times higher than exposure at the authorized human dose of PAXLOVID. A slight increase in the incidence of cryptorchidism was also noted in rats (at a maternally toxic dose) at an exposure approximately 5 times the exposure at the authorized human dose of PAXLOVID. In rabbits, resorptions, decreased litter size, and decreased fetal weights were observed at maternally toxic doses approximately 11 times higher than the authorized human dose of PAXLOVID, based on a body surface area conversion factor. In a pre- and postnatal development study in rats, administration of 0, 15, 35, and 60 mg/kg/day ritonavir from GD 6 through postnatal day 20 resulted in no developmental toxicity, at ritonavir doses 3 times higher than the authorized human dose of PAXLOVID, based on a body surface area conversion factor.

8.2 Lactation

Risk Summary

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 (*see Data*). 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.

Data

In the pre- and postnatal developmental study, body weight decreases (up to 8%) were observed in the offspring of pregnant rats administered nirmatrelvir at maternal systemic exposure (AUC₂₄) approximately 8 times higher than clinical exposures at the authorized human dose of PAXLOVID. No body weight changes in the offspring were noted at maternal systemic exposure (AUC₂₄) approximately 5 times higher than clinical exposures at the authorized human dose of PAXLOVID.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

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 [*see Drug Interactions (7.3)*].

8.4 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 [see *Adverse Reactions (6.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*, and *Clinical Studies (14)*].

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of PAXLOVID include subjects 65 years of age and older and their data contributes to the overall assessment of safety and efficacy [see *Adverse Reactions (6.1)* and *Clinical Studies (14.1)*]. Of the total number of subjects in EPIC-HR randomized to receive PAXLOVID (N=1,120), 13% were 65 years of age and older and 3% were 75 years of age and older.

8.6 Renal Impairment

Systemic exposure of nirmatrelvir increases in renally impaired patients with increase in the severity of renal impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

No dosage adjustment is needed in patients with mild renal impairment. In patients with moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 to < 60 mL/min), reduce the dose of PAXLOVID to 150 mg nirmatrelvir and 100 mg ritonavir twice daily for 5 days. *Prescriptions should specify the numeric dose of each active ingredient within PAXLOVID.* Providers should counsel patients about renal dosing instructions [see *Patient Counseling Information (17)*].

PAXLOVID is not recommended in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min based on CKD-EPI formula) until more data are available; the appropriate dosage for patients with severe renal impairment has not been determined.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of PAXLOVID is needed for patients with either mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of nirmatrelvir or ritonavir in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore, PAXLOVID is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [see *Warnings and Precautions (5.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

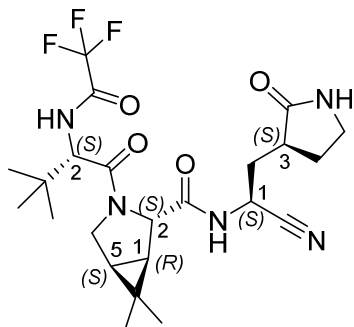
Treatment of overdose with PAXLOVID should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with PAXLOVID.

11 DESCRIPTION

PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets. Nirmatrelvir is a SARS-CoV-2 main protease (Mpro) inhibitor, and ritonavir is an HIV-1 protease inhibitor and CYP3A inhibitor.

Nirmatrelvir

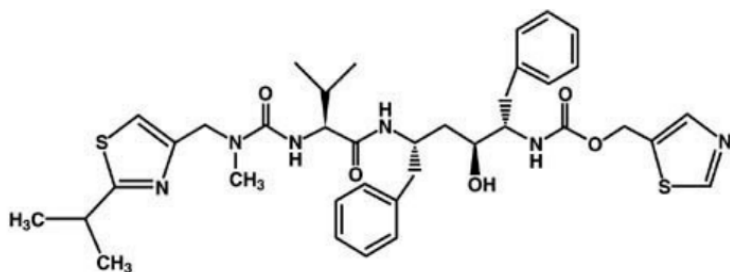
The chemical name of active ingredient of nirmatrelvir is (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-((1*S*)-1-Cyano-2-((3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide. It has a molecular formula of C₂₃H₃₂F₃N₅O₄ and a molecular weight of 499.54. Nirmatrelvir has the following structural formula:



Nirmatrelvir is available as immediate-release, film-coated tablets. Each tablet contains 150 mg nirmatrelvir with the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, and sodium stearyl fumarate. The following are the ingredients in the film coating: hydroxy propyl methylcellulose, iron oxide red, polyethylene glycol, and titanium dioxide.

Ritonavir

Ritonavir is chemically designated as 10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1- [2-(1 methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12- tetraazatridecan-13-oic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5*S*-(5*R*^{*},8*R*^{*},10*R*^{*},11*R*^{*})]. Its molecular formula is C₃₇H₄₈N₆O₅S₂, and its molecular weight is 720.95. Ritonavir has the following structural formula:



Ritonavir is available as film-coated tablets. Each tablet contains 100 mg ritonavir with the following inactive ingredients: anhydrous dibasic calcium phosphate, colloidal silicon dioxide, copovidone, sodium stearyl fumarate, and sorbitan monolaurate. The following are the ingredients in the film coating: colloidal silicon dioxide, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 3350, polysorbate 80, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Nirmatrelvir is a peptidomimetic inhibitor of the SARS-CoV-2 main protease (Mpro), also referred to as 3C-like protease (3CLpro) or nsp5 protease. Inhibition of SARS-CoV-2 Mpro renders it incapable of processing polyprotein precursors, preventing viral replication. Nirmatrelvir inhibited the activity of recombinant SARS-CoV-2 Mpro in a biochemical assay with a K_i value of 3.1 nM and an IC_{50} value of 19.2 nM. Nirmatrelvir was found to bind directly to the SARS-CoV-2 Mpro active site by X-ray crystallography.

Ritonavir is an HIV-1 protease inhibitor but is not active against SARS-CoV-2 Mpro. Ritonavir inhibits the CYP3A-mediated metabolism of nirmatrelvir, resulting in increased plasma concentrations of nirmatrelvir.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir have been studied in healthy subjects.

Ritonavir is administered with nirmatrelvir as a pharmacokinetic enhancer resulting in higher systemic concentrations and longer half-life of nirmatrelvir, thereby supporting a twice daily administration regimen.

Upon oral administration of nirmatrelvir/ritonavir, the increase in systemic exposure appears to be less than dose proportional up to 750 mg as a single dose and up to 500 mg twice daily as multiple doses. Twice daily dosing over 10 days achieved steady-state on Day 2 with approximately 2-fold accumulation. The pharmacokinetic properties of nirmatrelvir/ritonavir are displayed in Table 2.

Table 2: Pharmacokinetic Properties of Nirmatrelvir and Ritonavir in Healthy Subjects

	Nirmatrelvir (When Given With Ritonavir)	Ritonavir
Absorption		
T_{max} (h), median	3.00 ^a	3.98 ^a
Distribution		
% bound to human plasma proteins	69%	98-99%
Blood-to-plasma ratio	0.60	0.14 ^c
V_z/F (L), mean	104.7 ^b	112.4 ^b
Elimination		
Major route of elimination	Renal elimination ^d	Hepatic metabolism
Half-life ($t_{1/2}$) (hr), mean	6.05 ^a	6.15 ^a
Oral clearance (CL/F), mean	8.99 ^b	13.92 ^b
Metabolism		
Metabolic pathways	Minimal ^d	Major CYP3A4, Minor CYP2D6
Excretion		
% drug-related material in feces	49.6% ^e	86.4% ^f
% drug-related material in urine	35.3% ^e	11.3% ^f

Table 2: Pharmacokinetic Properties of Nirmatrelvir and Ritonavir in Healthy Subjects

- Represents data after a single dose of 300 mg nirmatrelvir (2 x 150 mg tablet formulation) administered together with 100 mg ritonavir tablet in healthy subjects.
- 300 mg nirmatrelvir (oral suspension formulation) and 100 mg ritonavir (tablet formulation) administered together twice a day for 3 days.
- Red blood cell to plasma ratio.
- Nirmatrelvir is a CYP3A4 substrate but when dosed with ritonavir metabolic clearance is minimal.
- Determined by ¹⁹F-NMR analysis following 300 mg oral suspension enhanced with 100 mg ritonavir at -12 hours, 0 hours, 12 hours, and 24 hours.
- Determined by ¹⁴C analysis following 600 mg ¹⁴C-ritonavir oral solution.

Single dose pharmacokinetic data of PAXLOVID in healthy subjects is depicted below (Table 3).

Table 3: Single Dose Pharmacokinetics of Nirmatrelvir Following Dosing with 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir in Healthy Subjects

PK Parameter (units)	Nirmatrelvir (N=12)
C _{max} (µg/mL)	2.21 (33)
AUC _{inf} (µg*hr/mL)	23.01 (23)
T _{max} (hr)	3.00 (1.02-6.00)
T _{1/2} (hr)	6.05 ± 1.79

Represents data from 2 x 150 mg tablets of nirmatrelvir. Values are presented as geometric mean (geometric % CV) except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± SD for T_{1/2}.

Effect of Food on Oral Absorption of Nirmatrelvir

Dosing with a high fat meal modestly increased the exposure of nirmatrelvir (approximately 15% increase in mean C_{max} and 1.6% increase in mean AUC_{last}) relative to fasting conditions following administration of a suspension formulation of nirmatrelvir co-administered with ritonavir tablets.

Specific Populations

The pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir based on age and gender have not been evaluated.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir in patients less than 18 years of age have not been evaluated.

Using a population PK model, the dosing regimen is expected to result in comparable steady-state plasma exposure of nirmatrelvir in patients 12 years of age and older and weighing at least 40 kg to those observed in adults after adjusting for body weight.

Racial or Ethnic Groups

Systemic exposure in Japanese subjects was numerically lower but not clinically meaningfully different than those in Western subjects.

Patients with Renal Impairment

An open-label study compared nirmatrelvir/ritonavir pharmacokinetics in healthy adult subjects and subjects with mild (eGFR ≥60 to <90 mL/min), moderate (eGFR ≥30 to <60 mL/min), and severe (eGFR <30 mL/min) renal impairment following administration of a single oral dose of nirmatrelvir 100 mg enhanced with ritonavir 100 mg administered at -12, 0, 12, and 24 hours. Compared to healthy controls with no renal impairment, the C_{max} and AUC of nirmatrelvir in patients with mild renal impairment was 30% and 24% higher, in patients with moderate renal impairment was 38% and 87%

higher, and in patients with severe renal impairment was 48% and 204% higher, respectively (Table 4).

Table 4: Impact of Renal Impairment on Nirmatrelvir/Ritonavir Pharmacokinetics

	Normal Renal Function (n=8)	Mild Renal Impairment (n=8)	Moderate Renal Impairment (n=8)	Severe Renal Impairment (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

Values are presented as geometric mean (geometric % CV) except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± SD for t_{1/2}.

Patients with Hepatic Impairment

A single oral dose of 100 mg nirmatrelvir enhanced with 100 mg ritonavir at -12 hours, 0 hours, 12 hours and 24 hours in subjects with moderate hepatic impairment resulted in similar exposures compared to subjects with normal hepatic function (Table 5).

Table 5: Impact of Hepatic Impairment on Nirmatrelvir/Ritonavir Pharmacokinetics

	Normal Hepatic Function (n=8)	Moderate Hepatic Impairment (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

Values are presented as geometric mean (geometric % CV) except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± SD for t_{1/2}.

Nirmatrelvir/ritonavir has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Drug Interaction Studies Conducted with Nirmatrelvir

In vitro data indicates that nirmatrelvir is a substrate for human MDR1 (P-gp) and 3A4, but not a substrate for human BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATPs 1B1, 1B3, 2B1, or 4C1.

Nirmatrelvir does not reversibly inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 *in vitro* at clinically relevant concentrations. Nirmatrelvir has the potential to reversibly and time-dependently inhibit CYP3A4 and inhibit MDR1 (P-gp).

Nirmatrelvir does not induce any CYPs at clinically relevant concentrations.

Drug Interaction Studies Conducted with Ritonavir

In vitro studies indicate that ritonavir is mainly a substrate of CYP3A. Ritonavir also appears to be a substrate of CYP2D6 which contributes to the formation of isopropylthiazole oxidation metabolite M-2.

Ritonavir is an inhibitor of CYP3A and to a lesser extent CYP2D6. Ritonavir appears to induce CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2B6 as well as other enzymes, including glucuronosyl transferase.

The effects of co-administration of PAXLOVID with itraconazole (CYP3A inhibitor) and carbamazepine (CYP3A inducer) on the nirmatrelvir AUC and C_{max} are summarized in Table 6 (effect of other drugs on nirmatrelvir).

Table 6: Drug Interactions: Pharmacokinetic Parameters for Nirmatrelvir in the Presence of the Co-administered Drugs

Co-administered Drug	Dose (Schedule)		N	Ratio (in combination with Co-administered drug/alone) of Nirmatrelvir Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect=100	
	Co-administered Drug	Nirmatrelvir/Ritonavir		C _{max}	AUC ^a
Carbamazepine ^b	300 mg twice daily (16 doses)	300 mg/100 mg twice daily (5 doses)	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
Itraconazole	200 mg once daily (8 doses)	300 mg/100 mg twice daily (5 doses)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

Abbreviations: AUC=area under the plasma concentration-time curve; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentrations.

a. For carbamazepine, AUC=AUC_{inf}, for itraconazole, AUC=AUC_{tau}.

b. Carbamazepine titrated up to 300 mg twice daily on Day 8 through Day 15 (e.g., 100 mg twice daily on Day 1 through Day 3 and 200 mg twice daily on Day 4 through Day 7).

12.4 Microbiology

Antiviral Activity

Nirmatrelvir exhibited antiviral activity against SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) infection of differentiated normal human bronchial epithelial (dNHBE) cells with EC₅₀ and EC₉₀ values of 62 nM and 181 nM, respectively, after 3 days of drug exposure.

Nirmatrelvir had similar cell culture antiviral activity (EC₅₀ values ≤3-fold relative to USA-WA1/2020) against SARS-CoV-2 isolates belonging to the Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), and Lambda (C.37) variants. The Beta (B.1.351) variant was the least susceptible tested variant with approximately 3-fold reduced susceptibility relative to the USA-WA1/2020 isolate.

No data are available regarding the activity of nirmatrelvir against the SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant in cell culture. However, in a biochemical assay, the Mpro P132H substitution found in the Omicron variant did not reduce nirmatrelvir activity (K_i fold change <1) compared to the USA-WA1/2020 enzyme.

Antiviral Activity Against SARS-CoV-2 in Animal Models

Nirmatrelvir showed antiviral activity in BALB/c and 129 mice infected with mouse-adapted SARS-CoV-2. Oral administration of nirmatrelvir at 300 mg/kg or 1,000 mg/kg twice daily initiated 4 hours post-inoculation or 1,000 mg/kg twice daily initiated 12 hours post-inoculation resulted in reduction of lung viral titers and ameliorated indicators of disease (weight loss and lung pathology) compared to placebo-treated animals.

Antiviral Resistance

Phenotypic assessments were conducted to characterize the impact of naturally occurring SARS-CoV-2 Mpro polymorphisms on the activity of nirmatrelvir in a biochemical assay using recombinant Mpro enzyme. The clinical significance of these polymorphisms is unknown, and it is also unknown if results from the biochemical assay are predictive of antiviral activity in cell culture. The following Mpro amino acid substitutions were associated with reduced nirmatrelvir activity (≥ 3 -fold higher K_i values): G15S (4.4-fold), T135I (3.5-fold), S144A (91.9-fold), H164N (6.4-fold), H172Y (233-fold), Q189K (65.4-fold), and D248E (3.7-fold). G15S is present in the Lambda variant, which did not have reduced susceptibility to nirmatrelvir (relative to USA-WA1/2020) in cell culture.

In addition, three SARS-CoV-2 Mpro amino acid positions where polymorphisms have not been naturally observed were evaluated by substituting alanine at these positions and assessing their impact on activity in biochemical assays. These Mpro amino acid substitutions were associated with reduced nirmatrelvir activity (i.e., higher K_i values): Y54A (23.6-fold), F140A (39.0-fold), and E166A (33.4-fold). The clinical significance of substitutions at these Mpro positions is unknown.

Cell culture resistance selection studies with nirmatrelvir using mouse hepatitis virus (MHV, a betacoronavirus used as a surrogate) resulted in the emergence of Mpro amino acid substitutions P15A, T50K, P55L, T129M, and/or S144A. The clinical relevance of these changes is not known. The presence of the substitutions P55L and S144A was associated with reduced nirmatrelvir susceptibility (~ 4 - to 5-fold higher EC_{50} values). These positions correspond to E55 and S144 in SARS-CoV-2 Mpro, respectively. E55L alone did not affect nirmatrelvir activity against SARS-CoV-2 Mpro in a biochemical assay, while S144A reduced nirmatrelvir activity by 91.9-fold (based on K_i value).

Limited SARS-CoV-2 sequencing data are available to characterize nirmatrelvir resistance in clinical trials. The SARS-CoV-2 Mpro substitutions A260V (n=3) or A260T (n=1) emerged in 4% (4/97) of nirmatrelvir/ritonavir treated subjects in clinical trial EPIC-HR with available sequence analysis data. A260T and A260V substitutions are infrequent natural polymorphisms in publicly available SARS-CoV-2 sequences (as of Dec 5, 2021). In a biochemical assay, the A260V Mpro substitution did not reduce nirmatrelvir activity (K_i fold-change < 1).

Cross-resistance is not expected between nirmatrelvir and anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies or remdesivir based on their different mechanisms of action.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Nirmatrelvir

Carcinogenicity studies have not been conducted with nirmatrelvir.

Nirmatrelvir was negative for mutagenic or clastogenic activity in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including the Ames bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* and *E. coli*, the *in vitro* micronucleus assay using human lymphoblastoid TK6 cells, and the *in vivo* rat micronucleus assays.

In a fertility and early embryonic development study, nirmatrelvir was administered orally to male and female rats at doses of 60, 200, or 1,000 mg/kg/day once daily beginning 14 days prior to mating, throughout the mating phase, and continued through GD 6 for females and for a total of 32 doses for

males. There were no effects on fertility, reproductive performance, or early embryonic development at doses up to 1,000 mg/kg/day, resulting in systemic exposure (AUC₂₄) approximately 4 times higher than exposure at the authorized human dose of PAXLOVID.

Ritonavir

Carcinogenicity studies in mice and rats have been conducted on ritonavir. In male mice, at levels of 50, 100, or 200 mg/kg/day, there was a dose dependent increase in the incidence of both adenomas and combined adenomas and carcinomas in the liver. Based on AUC measurements, the exposure at the high dose was approximately 2 times higher (in males) than the exposure in humans at the authorized human dose of PAXLOVID. There were no carcinogenic effects seen in females at the dosages tested. The exposure at the high dose was approximately 4 times higher (in females) than the exposure in humans at the authorized human dose of PAXLOVID. In rats dosed at levels of 7, 15, or 30 mg/kg/day, there were no carcinogenic effects. In this study, the exposure at the high dose was approximately 36% that of the exposure in humans at the authorized human dose of PAXLOVID.

Ritonavir was found to be negative for mutagenic or clastogenic activity in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including the Ames bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* and *E. coli*, the mouse lymphoma assay, the mouse micronucleus test and chromosomal aberration assays in human lymphocytes.

Ritonavir produced no effects on fertility in rats at drug exposures approximately 2 (male) and 4 (female) times higher than the exposure in humans at the authorized human dose of PAXLOVID.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Studies with nirmatrelvir included repeat dose toxicity studies in rats (14 days) and monkeys (15 days). Repeated daily oral dosing in rats at up to 1,000 mg/kg/day resulted in non-adverse hematological, liver, and thyroid effects. All of the hematology and coagulation findings (i.e., increases in PT and APTT) had no clinical or microscopic correlates and all findings completely recovered at the end of the 2-week recovery period. The liver (i.e., minimal to mild periportal hepatocyte hypertrophy and vacuolation) and thyroid gland (i.e., thyroid follicular cell hypertrophy) findings were consistent with secondary adaptive effects related to microsomal enzyme-induced increase in thyroid hormone clearance in the liver, a mechanism that rats are known to be particularly sensitive to relative to humans. All of the findings observed in the liver and thyroid were low severity and occurred in the absence of correlating alterations in clinical pathology parameters, and all of these findings fully recovered. No adverse effects were observed at doses up to 1,000 mg/kg/day, resulting in systemic exposure approximately 4 times higher than exposures at the authorized human dose of PAXLOVID. Nirmatrelvir-related findings following repeat oral dosing in monkeys for 15 days were limited to emesis and increase in fibrinogen. Increased fibrinogen may be attributed to an inflammatory state but lacked a microscopic correlate. At the high dose of 600 mg/kg/day, the systemic exposure in monkeys was about 18 times higher than exposures at the authorized human dose of PAXLOVID.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Efficacy in Subjects at High Risk of Progressing to Severe COVID-19 Illness

The data supporting this EUA are based on the analysis of EPIC-HR (NCT04960202), a Phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled study in non-hospitalized symptomatic adult subjects with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Eligible subjects were 18 years of

age and older with at least 1 of the following risk factors for progression to severe disease: diabetes, overweight (BMI >25), chronic lung disease (including asthma), chronic kidney disease, current smoker, immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment, cardiovascular disease, hypertension, sickle cell disease, neurodevelopmental disorders, active cancer, medically-related technological dependence, or were 60 years of age and older regardless of comorbidities. Subjects with COVID-19 symptom onset of ≤5 days were included in the study. Subjects were randomized (1:1) to receive PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) or placebo orally every 12 hours for 5 days. The study excluded individuals with a history of prior COVID-19 infection or vaccination. The primary efficacy endpoint was the proportion of subjects with COVID-19 related hospitalization or death from any cause through Day 28. The analysis was conducted in the modified intent-to-treat (mITT) analysis set (all treated subjects with onset of symptoms ≤3 days who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment), the mITT1 analysis set (all treated subjects with onset of symptoms ≤5 days who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment), and the mITT2 analysis set (all treated subjects with onset of symptoms ≤5 days).

A total of 2,246 subjects were randomized to receive either PAXLOVID or placebo. At baseline, mean age was 46 years; 51% were male; 72% were White, 5% were Black, and 14% were Asian; 45% were Hispanic or Latino; 66% of subjects had onset of symptoms ≤3 days from initiation of study treatment; 47% of subjects were serological negative at baseline; the mean (SD) baseline viral load was 4.63 log₁₀ copies/mL (2.87); 26% of subjects had a baseline viral load of >10⁷ (units); 6% of subjects either received or were expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody treatment at the time of randomization and were excluded from the mITT and mITT1 analyses.

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between the PAXLOVID and placebo groups.

Table 7 provides results of the primary endpoint in mITT1 analysis population. For the primary endpoint, the relative risk reduction in the mITT1 analysis population for PAXLOVID compared to placebo was 88% (95% CI: 75%, 94%).

Table 7: Efficacy Results in Non-Hospitalized Adults with COVID-19 Dosed within 5 Days of Symptom Onset who Did Not Receive COVID-19 Monoclonal Antibody Treatment at Baseline (mITT1 Analysis Set)

	PAXLOVID (N=1,039)	Placebo (N=1,046)
COVID-19 related hospitalization or death from any cause through Day 28		
n (%)	8 (0.8%)	66 (6.3%)
Reduction relative to placebo ^a [95% CI], %	-5.62 (-7.21, -4.03)	
All-cause mortality through Day 28, %	0	12 (1.1%)

Abbreviations: CI=confidence interval.

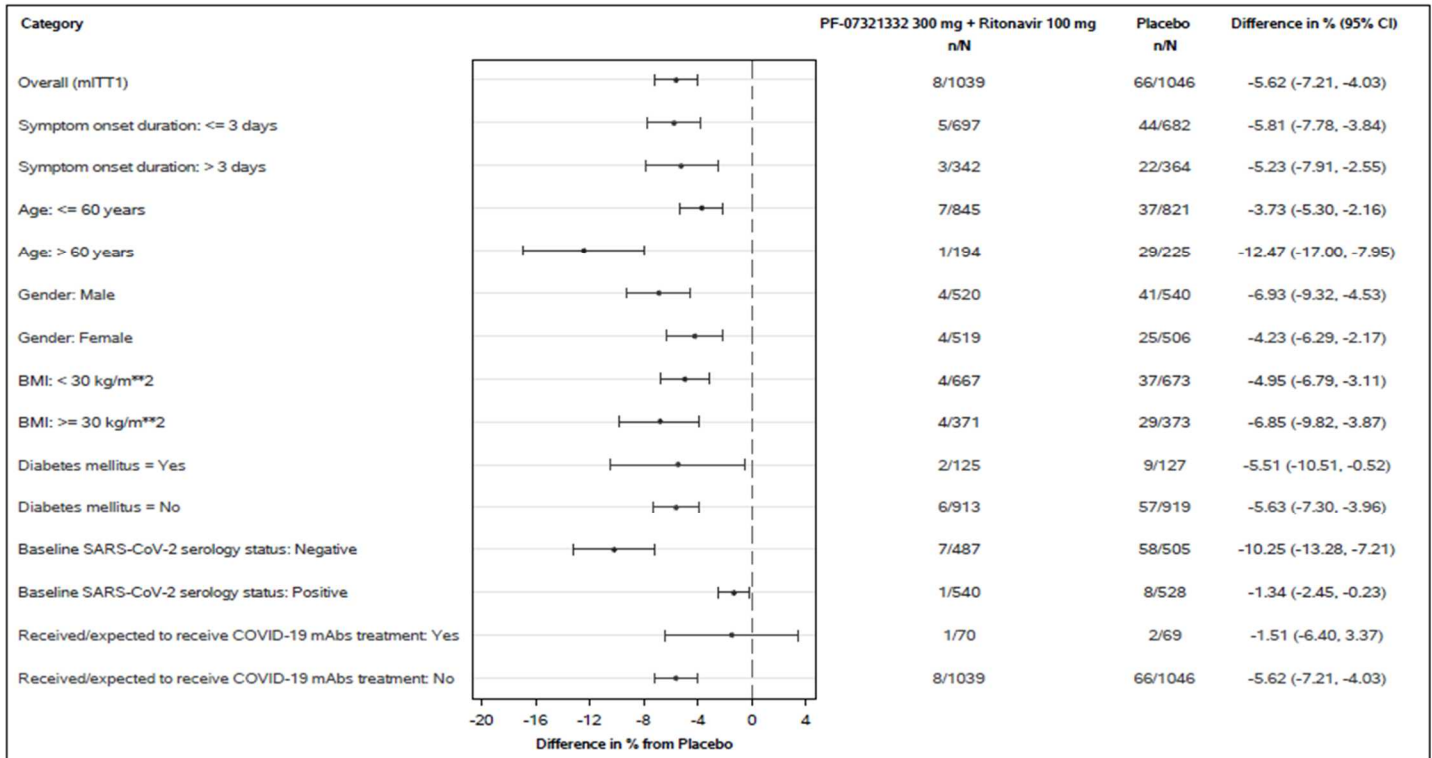
The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 780 subjects in mITT population. The estimated risk reduction was -6.3% with a 95% CI of (-9.0%, -3.6%) and 2-sided p-value <0.0001.

a. The estimated cumulative proportion of participants hospitalized or death by Day 28 was calculated for each treatment group using the Kaplan-Meier method, where subjects without hospitalization and death status through Day 28 were censored at the time of study discontinuation.

Consistent results were observed in the mITT and mITT2 analysis populations. A total of 1,379 subjects were included in the mITT analysis population. The event rates were 5/697 (0.72%) in the PAXLOVID group, and 44/682 (6.45%) in the placebo group. The primary SARS-CoV-2 variant across both treatment arms was Delta (98%), including clades 21J, 21A, and 21I.

Similar trends have been observed across subgroups of subjects (see Figure 1). These subgroup analyses are considered exploratory.

Figure 1: Adults with COVID-19 Dosed within 5 Days of Symptom Onset with COVID-19-Related Hospitalization or Death from Any Cause Through Day 28 (Protocol C4671005)



N=number of participants in the category of the analysis set.

All categories are based on mITT1 population except for COVID-19 mAb treatment which is based on mITT2 population.

Seropositivity was defined if results were positive in either Elecsys anti-SARS-CoV-2 S or Elecsys anti-SARS-CoV-2 (N) assay.

The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval based on Normal approximation of the data are presented.

Relative to placebo, PAXLOVID treatment was associated with an approximately 0.9 log₁₀ copies/mL greater decline in viral RNA levels in nasopharyngeal samples through Day 5, with similar results observed in the mITT, mITT1, and mITT2 analysis populations.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets.

- Nirmatrelvir tablets, 150 mg are oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with “PFE” on one side and “3CL” on the other side.
- Ritonavir tablets, 100 mg are white film-coated ovaloid tablets debossed with the “a” logo and the code NK.

Nirmatrelvir tablets and ritonavir tablets are supplied in separate blister cavities within the same child-resistant blister card.

Each carton contains 30 tablets divided in 5 daily-dose blister cards (NDC number: 0069-1085-30).

Each daily blister card (NDC number: 0069-1085-06) contains 4 nirmatrelvir tablets (150 mg each) and 2 ritonavir tablets (100 mg each) and indicates which tablets need to be taken in the morning and evening.

Storage and Handling

Store at USP controlled room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

As a healthcare practitioner, you must communicate to the patient and/or caregiver information consistent with the “FACT SHEET FOR PATIENTS, PARENTS, AND CAREGIVERS” and provide them with a copy of this Fact Sheet prior to administration of PAXLOVID.

Use in Patients with Renal Impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild renal impairment.

To ensure appropriate dosing in patients with moderate renal impairment, instruct such patients that they will be taking one 150 mg nirmatrelvir tablet with one 100 mg ritonavir tablet together twice daily for 5 days. Instruct patients that the pharmacist will alter their daily blister cards to ensure they receive the correct dose.

Pharmacist should refer to the provided instructions entitled “IMPORTANT PAXLOVID™ EUA DISPENSING INFORMATION FOR PATIENTS WITH MODERATE RENAL IMPAIRMENT” for dispensing of PAXLOVID to patients with moderate renal impairment [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Appropriate dosage for patients with severe renal impairment has not been determined [see *Dosage and Administration (2.2)*, *Use in Specific Populations (8.6)*, and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Drug Interactions

Inform patients that PAXLOVID may interact with some drugs and is contraindicated for use with some drugs; therefore, patients should be advised to report to their healthcare provider the use of any prescription, non-prescription medication, or herbal products [see *Dosage and Administration (2.4)*, *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Drug Interactions (7)*].


Administration Instructions

Inform patients to take PAXLOVID with or without food as instructed. Advise patients to swallow all tablets for PAXLOVID whole and not to chew, break, or crush the tablets. Alert the patient of the importance of completing the full 5-day treatment course and to continuing isolation in accordance with public health recommendations to maximize viral clearance and minimize transmission of SARS-CoV-2. 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 [see *Dosage and Administration (2.1)*].

18 MANUFACTURER INFORMATION

For general questions, visit the website or call the telephone number provided below.

Website	Telephone number
<p data-bbox="240 411 618 443">www.COVID19oralRx.com</p> 	<p data-bbox="992 499 1219 531">1-877-219-7225</p> <p data-bbox="971 548 1240 579">(1-877-C19-PACK)</p>

For Medical Information about PAXLOVID, please visit www.pfizermedinfo.com or call 1-800-438-1985.



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10017

LAB-1492-1.0

Revised: 22 Dec 2021

米国緊急使用許可 FACT SHEET (PAXLOVID) の一部和訳

1. 緊急使用許可 (抜粋)

米国食品医薬品局 (FDA) は未承認製品である本剤の緊急使用を許可した。本剤は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) の直接検出検査の結果が陽性で、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の重症化 (入院または死亡を含む) リスク因子¹を有する成人および小児患者 (12 歳以上かつ体重 40 kg 以上) における軽度から中等度の COVID-19 の治療を目的としている。

使用許可の制限

- 重度または重大な COVID-19 により入院を要する患者の治療に本剤を用いることは許可されていない [用法・用量 (2.1) 参照]²。
- COVID-19 を予防するための曝露前または曝露後の予防薬としての本剤の使用は許可されていない。
- 連続 5 日間を超える本剤の使用は許可されていない。

本剤は、本剤が属する治療分類 (すなわち抗感染症薬) の薬剤処方を州法により認可または承認された医師、上級実践登録看護師、医師助手が個々の患者にのみ処方することができる。

本剤は COVID-19 の治療での使用を含むいかなる使用も承認されていない。

本剤は、連邦食品医薬品化粧品法第 564 条(b)(1)項、合衆国法典第 21 編第 360bbb-3(b)(1)条に基づき、本剤の緊急使用の許可を正当化する状況が存在するという宣言がなされている間のみ使用が許可される。ただし、許可が早期に終了された場合または取り消された場合を除く。

2. 用法・用量

2.1. 本剤緊急使用時の用量

本剤は、nirmatrelvir 錠とリトナビル錠が同梱された製剤である。

Nirmatrelvir はリトナビルと併用すること。Nirmatrelvir はリトナビルと正しく併用しなければ、血漿中 nirmatrelvir 濃度が低下し、期待される治療効果が得られなくなる可能性がある。

¹ COVID-19 の重症化リスク因子に関する病態および要因の情報は、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> を参照。医療従事者は、個々の患者のベネフィット・リスクを考慮する必要がある。

² 本剤の投与開始後に重度または重大な COVID-19 により入院が必要となった場合、医療従事者の判断で 5 日間の投与を完了することができる。

本剤の用量は、nirmatrelvir 300 mg (150 mg 錠 2 錠) およびリトナビル 100 mg (100 mg 錠 1 錠) 全 3 錠の 1 日 2 回 5 日間の併用経口投与である。処方箋には本剤に含まれる有効成分の用量を明示すること。ウイルスを最大限に除去し、SARS-CoV-2 の伝搬を最小限にするには、5 日間の投与を漏れなく完了し、公衆衛生上の推奨事項に従って隔離を継続することが重要である。

COVID-19 と診断され次第、可能な限り速やかに、症状の発現から 5 日以内に本剤の 5 日間の投与を開始すること。本剤の投与開始後に重度または重大な COVID-19 により入院が必要となった場合、医療従事者の判断で 5 日間の投与を完了すること。

本剤の服薬漏れがあった場合、通常の服薬時間からの経過時間が 8 時間以内の場合は可能な限り速やかに服薬した後、通常の投与スケジュールに戻る。通常の服薬時間から 8 時間超が経過している場合はその分を服薬せず、次回分を通常の予定時間に服薬すること。その際に未服薬分と合わせて 2 回分を服薬しないこと。

本剤 (nirmatrelvir 錠およびリトナビル錠の両方) は食事の有無にかかわらず服用可能である [臨床薬理 (12.3) 参照]。錠剤は噛んだり、割ったり、砕いたりせず、そのまま飲み込むこと。

2.2. 腎機能障害を有する患者での投与に関する重要情報

軽度の腎機能障害 (eGFR 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) を有する患者における用量調整は不要である。中等度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) を有する患者では、本剤を nirmatrelvir 150 mg およびリトナビル 100 mg 1 日 2 回 5 日間投与とすること。処方箋には本剤に含まれる有効成分の用量を明示すること。医療従事者は腎機能障害による用量調整について患者に説明する必要がある [患者への説明に関する情報 (17) 参照]。

重度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min 未満) を有する患者での本剤の使用は、追加情報が得られるまでは推奨されない。重度の腎機能障害を有する患者における適正用量は確定していない [特別な集団での投与 (8.6) および臨床薬理 (12.3) 参照]。

2.3. 肝機能障害を有する患者での使用

軽度 (Child-Pugh 分類 A) または中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者における用量調整は不要である。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者での nirmatrelvir またはリトナビルの使用に関する薬物動態または安全性のデータは得られていない。したがって、重度の肝機能障害を有する患者での本剤の使用は推奨されない [特別な集団での投与 (8.7) 参照]。

2.4. 本剤との重要な薬物相互作用

リトナビルまたはコビシタットを含む他の薬剤と併用する場合の用量調整は不要である。

リトナビルまたはコビシタットを含む HIV または HCV の治療を受けている場合、必要に応じて治療を継続すること。

本剤との重要な薬物相互作用については、本 FACT SHEET の他の項目を参照のこと。本剤の投与前および投与中は、薬物相互作用の可能性を考慮すること。また、本剤の投与中は、併用薬を確認すること [禁忌 (4) , 警告および使用上の注意 (5.1) および薬物相互作用 (7) 参照]。

3. 剤形および含量

本剤は、nirmatrelvir 錠とリトナビル錠が同梱された製剤である。

- Nirmatrelvir は、ピンク色で楕円形の即放性フィルムコーティング錠として供給され、片面に「PFE」、反対面に「3CL」と刻印されている。1錠に 150 mg の nirmatrelvir を含有する。
- リトナビルは、白色で楕円形様のフィルムコーティング錠として供給され、「a」のロゴと「NK」のコードが刻印されている。1錠に 100 mg のリトナビルを含有する。

4. 禁忌

本剤は、有効成分 (nirmatrelvir もしくはリトナビル) または本剤のその他のいずれかの成分に対して臨床的に意味のある過敏症反応 (中毒性表皮壊死融解症, スティーヴンス・ジョンソン症候群など) の既往歴がある患者には禁忌である。

本剤は、クリアランスが CYP3A に大きく依存する薬剤と併用すると、濃度が上昇し、重篤な/生命を脅かす反応が生じるため、併用は禁忌である [薬物相互作用 (7.3) 参照]。

- α 1 アドレナリン受容体拮抗薬 : アルフゾシン
- 鎮痛薬 : ペチジン, ピロキシカム, propoxyphene
- 抗狭心症薬 : ranolazine
- 抗不整脈薬 : アミオダロン, dronedarone, フレカイニド, プロパフェノン, キニジン
- 抗痛風薬 : コルヒチン
- 抗精神病薬 : ルラシドン, ピモジド, クロザピン
- 麦角誘導体 : ジヒドロエルゴタミン, エルゴタミン, メチルエルゴノビン
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬 : ロバスタチン, シンバスタチン
- PDE5 阻害薬 : 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対するシルデナフィル (レバチオ®)
- 鎮静薬・催眠薬 : トリアゾラム, ミダゾラム (経口投与)

本剤は、強い CYP3A 誘導薬である薬剤との併用は禁忌である。強い CYP3A 誘導薬と併用すると、nirmatrelvir またはリトナビルの血漿中濃度が著しく低下し、ウイルス学的効果の消失や耐性発現に至る可能性がある。強い CYP3A 誘導薬の投与中止から間もない場合、相殺作用が遅発

性に現れるため、以下の薬剤のいずれかを中止した直後に本剤の投与を開始することはできない [薬物相互作用 (7.3) 参照]。

- 抗がん薬：アパルタミド
- 抗痙攣薬：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン
- 抗マイコバクテリア薬：リファンピシン
- 生薬製剤：セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）

5. 警告および使用上の注意

本剤に関する臨床データは限られている。本剤の使用では過去に報告されていない未知の重篤な有害事象が発現する可能性がある。

5.1. 薬物相互作用による重篤な副作用のリスク

CYP3A で代謝される薬剤を投与中の患者に本剤（CYP3A 阻害薬）の投与を開始した場合、または本剤を既に投与中の患者に CYP3A で代謝される薬剤の投与を開始した場合、CYP3A で代謝される薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

CYP3A 阻害薬または誘導薬の投与を開始した場合、本剤の濃度が上昇（阻害薬）または低下（誘導薬）する可能性がある。

CYP3A 阻害薬または誘導薬との相互作用により、以下に至る可能性がある。

- 併用薬の曝露量の増加により、臨床的に意味のある副作用が発現し、重度／生命を脅かす／死亡に至る可能性がある。
- 本剤の曝露量の増加による臨床的に意味のある副作用
- 本剤の治療効果の消失およびウイルス耐性の発現

禁忌薬を含む臨床的に意味のある薬物相互作用については Table 1 を参照のこと。本剤の投与前および投与中は、薬物相互作用の可能性を考慮すること。本剤の投与中は、併用薬を確認し、併用薬に関連する副作用がないかモニタリングすること [禁忌 (4) および薬物相互作用 (7) 参照]。

5.2. 肝毒性

リトナビルを投与中の患者に、肝トランスアミナーゼ上昇、症候性肝炎および黄疸が認められている。したがって、肝疾患、肝酵素異常または肝炎の既往歴を有する患者に本剤を投与する場合は注意すること。

5.3. HIV-1 の耐性獲得のリスク

Nirmatrelvir をリトナビルと併用するため、HIV-1 感染がコントロールまたは診断されていない患者において、HIV-1 が HIV プロテアーゼ阻害薬に対する耐性を獲得するリスクがある [用法・用量 (2.4) , 禁忌 (4) および薬物相互作用 (7) 参照]。

6. 副作用

6.1. 臨床試験で認められた副作用

緊急使用許可の裏付けとなった本剤の臨床試験では、以下の副作用が認められている。これらの臨床試験で認められた副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできない。また、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。本剤がより多くの患者に使用されることにより、本剤に関連する他の副作用が発現する可能性がある。

本剤の安全性は、臨床検査で SARS-CoV-2 感染の診断が確定した成人外来患者を対象とした無作為化、プラセボ対照、第 2/3 相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験] のデータに基づいている [臨床試験 (14.1) 参照]。COVID-19 の重症化リスク因子を有する症候性の 18 歳以上の成人の治験参加者 2224 例に、本剤 (1109 例) またはプラセボ (1115 例) を 1 回以上投与した。有害事象は治験薬の投与期間中および投与開始後 34 日目までに報告された。本剤 [nirmatrelvir 300 mg (150 mg 錠 2 錠) およびリトナビル 100 mg] または対応するプラセボは 1 日 2 回、5 日間投与した。

本剤群 (1%以上) の方がプラセボ群と比べて発現頻度が高かった (5 例以上の差) 有害事象 (因果関係を問わない全 Grade) は、味覚不全 (それぞれ 6%, 1%未満), 下痢 (3%, 2%), 高血圧 (1%, 1%未満) および筋肉痛 (1%, 1%未満) であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤群で 2%, プラセボ群で 4%であった。

6.4. 重篤な有害事象および投薬過誤の報告に関する要件

本剤を処方する医療従事者/指名された者は、本剤と関連する可能性があるすべての重篤な有害事象*および投薬過誤を、FDA Form 3500 (このフォームへのアクセス方法に関する情報は以下を参照) を用いて、当該事象の発現から 7 暦日以内に報告する義務を負う。このような報告には、FDA Form 3500 を用いて以下を含めることを FDA は推奨している。

- 患者の人口統計学的特性および投与前の特性 (患者識別番号, 年齢または生年月日, 性別, 体重, 民族, 人種など)
- 「Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error (事象, 問題, 製品の使用・投薬過誤の説明)」という見出しの下に, 「PAXLOVID use for COVID-19 under Emergency Use Authorization (EUA) (緊急使用許可に基づく COVID-19 に対する PAXLOVID の使用)」と記載する。
- 重篤な有害事象または投薬過誤に関する情報 (徴候および症状, 検査/臨床検査データ, 合併症, 投与開始に関連する事象の発現時期, 事象の持続期間, 事象の軽減に必要な治

1.6 外国における使用状況等に関する資料

療, 投与中止または減量後の事象の改善/消失の結果, 投与再開後の事象再発の結果, 臨床転帰など)

- 患者の既往歴および併用薬の使用状況
- 本剤に関する情報 (用量, 投与経路, NDC 番号など)

有害事象および投薬過誤に関する報告は, Form 3500 を用いて, 以下のいずれかの方法で FDA MedWatch に提出すること。

- フォームに記入し, オンラインで提出する (<https://www.fda.gov/medwatch/report.htm>) 。
- 郵便料金支払い済みの FDA Form 3500 (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) に記入して以下の宛先に提出し, 返送を受け取る。
 - MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787 に郵送する, または
 - 1-800-FDA-0178 にファックスする, または
- 1-800-FDA-1088 に電話してフォームの送付を依頼する。

さらに, すべての FDA MedWatch フォームのコピーを以下に提出すること。

ウェブサイト	ファックス番号	電話番号
www.pfizersafetyreporting.com	1-866-635-8337	1-800-438-1985

本剤を処方する医療従事者/指名された者は, 本剤に関連する有害事象および投薬過誤に関する FDA からの情報提供の要請に対応する義務を負う。

*重篤な有害事象の定義は以下の通りである。

- 死亡に至るまたは生命を脅かす有害事象
- 死亡, 生命を脅かす事象, 入院, 障害または先天異常を予防するための内科的または外科的介入
- 入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的・顕著な機能不全に陥るものまたは通常的生活機能を著しく損なうもの, あるいは
- 先天異常・先天性欠損を来すもの

7. 薬物相互作用

7.1. 本剤が他の薬剤に影響を及ぼす可能性

本剤 (nirmatrelvir とリトナビルを同梱) は CYP3A 阻害薬であり, CYP3A により主に代謝される薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。本剤と, クリアランスが CYP3A に大きく依存する薬剤を併用すると, 血漿中濃度が上昇し, 重篤な/生命を脅かす反応が生じるため, 併用は禁忌である [禁忌 (4) および Table 1 参照]。他の CYP3A 基質と併用する場合は, Table 1 に示したとおり, 用量調整またはモニタリングの強化が必要となる場合がある。

7.2. 他の薬剤が本剤に影響を及ぼす可能性

Nirmatrelvir とリトナビルは CYP3A 基質である。したがって, CYP3A 誘導薬は nirmatrelvir とリトナビルの血漿中濃度を低下させ, 本剤の治療効果を低下させる可能性がある。

7.3. 既知の薬物相互作用および潜在的に意味のあるその他の薬物相互作用

Table 1 に禁忌薬を含む臨床的に意味のある薬物相互作用の一覧を示す。Table 1 に示した薬剤は参考であり, 本剤との相互作用が生じる可能性のあるすべての薬剤を網羅したリストではない。医療従事者は, 包括的な情報について適切な参考資料を参照すること [禁忌 (4) 参照]。

Table 1 : 既知の薬物相互作用および潜在的に意味のあるその他の薬物相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	濃度への影響	臨床的解説
α1アドレナリン受容体拮抗薬	アルフゾシン	↑アルフゾシン	低血圧の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。
鎮痛薬	ペチジン, ピロキシカム, propoxyphene	↑ペチジン ↑ピロキシカム ↑propoxyphene	重篤な呼吸抑制または血液学的異常の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。
抗狭心症薬	ranolazine	↑ranolazine	重篤な/生命を脅かす反応の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。
抗不整脈薬	アミオダロン, dronedarone, フレカイニド, プロパフェノン, キニジン	↑抗不整脈薬	不整脈の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。
抗不整脈薬	ベプリジル, リドカイン (全身投与)	↑抗不整脈薬	注意を要する。また, 可能な場合, 不整脈に対する治療濃度のモニタリングが推奨される。
抗がん薬	アパルタミド	↓nirmatrelvir/リトナビル	ウイルス学的効果の消失や耐性発現の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。

Table 1 : 既知の薬物相互作用および潜在的に意味のあるその他の薬物相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	濃度への影響	臨床的解説
抗がん薬	アベマシクリブ, セリチニブ, ダサチニブ, エンコラフェニブ, イブルチニブ, ivosidenib, neratinib, ニロチニブ, ベネトクラクス, ビンブラスチン, ピンクリスチン	↑抗がん薬	QT間隔延長などの重篤な有害事象の潜在的なリスクがあるため、エンコラフェニブまたはイブルチニブの併用は避ける。 neratinib, ベネトクラクスまたはイブルチニブは使用しない。 ビンブラスチンおよびピンクリスチンを併用すると、意味のある血液学的または胃腸関連の副作用が発現する可能性がある。 詳細は、各抗がん薬の添付文書を参照のこと。
抗凝固薬	ワルファリン リバーロキサバン	↑↓ワルファリン ↑リバーロキサバン	ワルファリンの併用が必要な場合、INRを注意深くモニタリングする。 リバーロキサバンを併用すると、出血リスクが高まる。併用を避ける。
抗痙攣薬	カルバマゼピン ^a , フェノバルビタール, フェニトイン	↓nirmatrelvir/リトナビル ↑カルバマゼピン ↓フェノバルビタール ↓フェニトイン	ウイルス学的効果の消失や耐性発現の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。
抗うつ薬	ブプロピオン トラゾドン	↓ブプロピオンとその活性代謝物 hydroxy-bupropion ↑トラゾドン	ブプロピオンに対する十分な臨床反応が得られているかモニタリングする。 1. トラゾドンとリトナビルの併用投与後に悪心、浮動性めまい、低血圧および失神の副作用が認められている。低用量でのトラゾドンの投与を検討する。詳細は、トラゾドンの添付文書を参照のこと。

Table 1 : 既知の薬物相互作用および潜在的に意味のあるその他の薬物相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	濃度への影響	臨床的解説
抗真菌薬	ボリコナゾール ケトコナゾール, イサブコナゾニウム 硫酸塩, イトラコナゾール ^a	↓ボリコナゾール ↑ケトコナゾール ↑イサブコナゾニウム 硫酸塩 ↑イトラコナゾール ↓nirmatrelvir/リトナ ビル	ボリコナゾールの併用は避ける。 詳細は、ケトコナゾール、イサ ブコナゾニウム硫酸塩およびイ トラコナゾールの添付文書を参 照のこと。
抗痛風薬	コルヒチン	↑コルヒチン	腎機能／肝機能障害を有する患 者では、重篤な／生命を脅かす 反応が発現する可能性があるた め、併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。
HIVプロテア ーゼ阻害薬	アンブレナビル, アタザナビル, ダルナビル, ホスアンブレナビ ル, インジナビル, ネルフィナビル, サキナビル, tipranavir	↑プロテアーゼ阻害 薬	詳細は、各プロテアーゼ阻害薬 の添付文書を参照のこと。 リトナビルまたはコビシスタッ トを含むHIVの治療を受けている 場合、必要に応じて治療を継続 すること。これらのプロテアー ゼ阻害薬と併用する場合、本剤 またはプロテアーゼ阻害薬の有 害事象が増加していないかモニ タリングする [用法・用量 (2.4) 参照]。
抗HIV薬	ジダノシン, デラビルジン, エファビレンツ, マラビロク, ネビラピン, ラルテグラビル, ジドブジン, ビクテグラビル/ エムトリシタビン/ テノホビル	↑ジダノシン ↑エファビレンツ ↑マラビロク ↓ラルテグラビル ↓ジドブジン ↑ビクテグラビル ↔エムトリシタビン ↑テノホビル	詳細は、各抗HIV薬の添付文書を 参照のこと。
抗菌薬	クラリスロマイシ ン, エリスロマイシン	↑クラリスロマイシ ン ↑エリスロマイシン	抗菌薬の用量調整は、各薬剤の 添付文書を参照のこと。
抗マイコバク テリア薬	リファンピシン	↓nirmatrelvir/リトナ ビル	ウイルス学的効果の消失や耐性 発現の可能性により併用禁忌と する。リファブチンなどの代替 薬を検討する [禁忌 (4) 参 照]。

Table 1 : 既知の薬物相互作用および潜在的に意味のあるその他の薬物相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	濃度への影響	臨床的解説
抗マイコバクテリア薬	ベダキリン リファブチン	↑ベダキリン ↑リファブチン	詳細は、ベダキリンの添付文書を参照のこと。 リファブチンの減量に関する詳細は、リファブチンの添付文書を参照のこと。
抗精神病薬	ルラシドン, ピモジド, クロザピン	↑ルラシドン ↑ピモジド ↑クロザピン	不整脈などの重篤な/生命を脅かす反応により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。
抗精神病薬	クエチアピン	↑クエチアピン	併用が必要な場合、クエチアピンを減量し、クエチアピンに関連する副作用がないかモニタリングする。推奨事項については、クエチアピンの添付文書を参照のこと。
カルシウムチャンネル遮断薬	アムロジピン, ジルチアゼム, フェロジピン, ニカルジピン, ニフェジピン	↑カルシウムチャンネル遮断薬	注意を要する。また、患者の臨床モニタリングが推奨される。本剤と併用する場合、これらの薬剤の減量が必要となる場合がある。 併用する場合、詳細は各カルシウムチャンネル遮断薬の添付文書を参照のこと。
強心配糖体	ジゴキシン	↑ジゴキシン	本剤とジゴキシンを併用する場合、注意を要する。血清中ジゴキシン濃度を適切にモニタリングする。 詳細は、ジゴキシンの添付文書を参照のこと。
エンドセリン受容体拮抗薬	ボセンタン	↑ボセンタン	本剤の投与を開始する前に、少なくとも36時間ボセンタンの使用を中止する。 詳細は、ボセンタンの添付文書を参照のこと。
麦角誘導体	ジヒドロエルゴタミン, エルゴタミン, メチルエルゴノビン	↑ジヒドロエルゴタミン ↑エルゴタミン ↑メチルエルゴノビン	血管痙攣や、四肢およびその他の組織（中枢神経系を含む）の虚血を特徴とする麦角の急性毒性が発現する可能性があるため、併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。

Table 1 : 既知の薬物相互作用および潜在的に意味のあるその他の薬物相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	濃度への影響	臨床的解説
C型肝炎直接作用型抗ウイルス薬	エルバスビル／グラゾプレビル， グレカプレビル／ピブレンタスビル オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル／dasabuvir ソホスブビル／ベルパタスビル／ voxilaprevir	↑抗ウイルス薬	グラゾプレビル濃度の上昇により，ALTが上昇する可能性がある。 リトナビルとグレカプレビル／ピブレンタスビルの併用は推奨されない。 詳細は、オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル／dasabuvirの添付文書を参照のこと。 詳細は、ソホスブビル／ベルパタスビル／voxilaprevirの添付文書を参照のこと。 リトナビルを含むHCVの治療を受けている場合，必要に応じて治療を継続すること。併用する場合，本剤またはHCV治療薬に関連する有害事象が増加していないかモニタリングする [用法・用量 (2.4) 参照]。
生薬製剤	セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ)	↓nirmatrelvir／リトナビル	ウイルス学的効果の消失や耐性発現の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。
HMG-CoA還元酵素阻害薬	lovastatin, シンバスタチン	↑lovastatin, ↑シンバスタチン	横紋筋融解症などのミオパチーの可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。 本剤の投与を開始する前に，少なくとも12時間ロバスタチンおよびシンバスタチンの使用を中止する。
HMG-CoA還元酵素阻害薬	アトルバスタチン， ロスバスタチン	↑アトルバスタチン ↑ロスバスタチン	本剤の投与中はアトルバスタチンおよびロスバスタチンの休薬を検討する。
ホルモン避妊薬	エチニルエストラジオール	↓エチニルエストラジオール	ホルモン薬以外の避妊法を追加して使用することを検討する。

Table 1 : 既知の薬物相互作用および潜在的に意味のあるその他の薬物相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	濃度への影響	臨床的解説
免疫抑制薬	シクロスポリン タクロリムス, シロリムス	↑シクロスポリン ↑タクロリムス, ↑シロリムス	免疫抑制薬の治療濃度のモニタリングが推奨される。 免疫抑制薬の血清中濃度を注意深くモニタリングできない場合、本剤の使用を避ける。 シロリムスと本剤の併用は避ける。 併用する場合、詳細は各免疫抑制薬の添付文書を参照のこと。
長時間作用型β アドレナリン 受容体作動薬	サルメテロール	↑サルメテロール	併用は推奨されない。併用により、QT延長、動悸、洞性頻脈などのサルメテロールによる心血管系の有害事象のリスクが高まる可能性がある。
麻薬性鎮痛薬	フェンタニル メサドン	↑フェンタニル ↓メサドン	本剤をフェンタニルと併用する場合、治療効果および副作用（死亡に至る可能性のある呼吸抑制を含む）を注意深くモニタリングすることが推奨される。 メサドン維持療法を受けている場合、離脱症状がないか注意深く患者をモニタリングし、メサドンの用量を適宜調整する。
PDE5阻害薬	肺動脈性肺高血圧症 に対するシルデナフ イル（レバチオ®）	↑シルデナフィル	視覚異常、低血圧、勃起延長、失神などのシルデナフィルに関連する有害事象の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。

Table 1 : 既知の薬物相互作用および潜在的に意味のあるその他の薬物相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	濃度への影響	臨床的解説
鎮静薬・催眠薬	トリアゾラム, ミダゾラム (経口投与) ミダゾラム (非経口投与)	↑トリアゾラム ↑ミダゾラム ↑ミダゾラム	過度の鎮静および呼吸抑制の可能性により併用禁忌とする [禁忌 (4) 参照]。 ミダゾラム (非経口投与) を併用する場合、注意深い臨床モニタリングに加え、呼吸抑制/鎮静の延長がみられた場合に適切な医療管理を行えるようにすること。特に、ミダゾラムを複数回投与する場合、ミダゾラムの減量を検討する。 詳細は、ミダゾラムの添付文書を参照のこと。
コルチコステロイド (全身投与)	ベタメタゾン, ブデソニド, シクレソニド, デキサメタゾン, フルチカゾン, メチルプレドニゾロン, モメタゾン, prednisone, トリアムシノロン	↑コルチコステロイド	クッシング症候群や副腎抑制のリスクが高まる。ベクロメタゾンやプレドニゾロンなどの代替薬を検討する。

a. 薬物動態 (12.3) の「nirmatrelvirおよびリトナビルを用いて実施した薬物相互作用試験」を参照のこと。

8. 特別な集団での投与

8.1. 妊娠

リスクの要約

妊娠中の nirmatrelvir の使用に関しては、重大な先天異常、流産または母体・胎児の有害転帰に関する薬剤に関連するリスクを評価するためのヒトでのデータは得られてない。妊婦でのリトナビルの使用に関しては、公表されている観察試験において、重大な先天異常のリスク上昇は認められていない。薬剤に関連する流産のリスクを明らかにするには、公表されているリトナビルの試験が不足している (データ参照)。妊娠中に COVID-19 の治療を行わないことによって、母体および胎児にリスクが生じる (臨床における考慮事項参照)。

Nirmatrelvir の胚・胎児発生毒性試験では、本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 10 倍に相当する全身曝露量 (AUC) で nirmatrelvir を妊娠ウサギに経口投与したところ、胎児体重の減少が認められた。動物を用いた nirmatrelvir の生殖試験では、本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の

3倍以上に相当する全身曝露量 (AUC) で投与したとき、発生に対するその他の有害作用は認められなかった (データ参照)。

動物を用いたリトナビルの生殖試験では、本剤の臨床用量または承認用量投与時の臨床曝露量の3倍以上の用量 (体表面積から換算) または全身曝露量 (AUC) でリトナビルを妊娠ラットおよびウサギに経口投与したところ、発生に対する有害作用は認められなかった (データ参照)。

本剤の対象集団での重大な先天異常および流産の背景リスクの推定値は不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産またはその他の有害転帰のリスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常および流産の背景リスクの推定値は、それぞれ2%~4%および15%~20%である。

臨床における考慮事項

対象疾患に関連する母体/胚・胎児のリスク

妊娠中の COVID-19 への罹患は、子癇前症、子癇、早産、前期破水、静脈血栓塞栓症、胎児死亡などの母体および胎児の有害転帰との関連が指摘されている。

データ

ヒトでのデータ

リトナビル

リトナビルを含むレジメンに曝露した生児 (妊娠第1期に曝露した3400例超の生児および妊娠第2期と第3期に曝露した3500例超の生児を含む) が登録された、妊娠時の抗レトロウイルス薬投与に関するレジストリへのプロスペクティブ報告に基づき検討した結果、リトナビルでの先天異常の全体的な発生率と、メトロポリタンアトランタ先天異常プログラム (MACDP) の米国の参照集団における先天異常の背景発生率 (2.7%) に差はなかった。生児における先天異常の有病率は、妊娠第1期にリトナビルを含むレジメンに曝露した場合は2.3% (95% CI: 1.9%, 2.9%)、妊娠第2期と第3期にリトナビルを含むレジメンに曝露した場合は2.9% (95% CI: 2.4%, 3.6%) であった。リトナビルの胎盤移行性および胎児におけるリトナビル濃度は全般的に低い、臍帯血検体および新生児の毛髪において検出可能なレベルで認められている。

動物でのデータ

Nirmatrelvir

妊娠ラットおよびウサギを用いて胚・胎児発生毒性試験を実施し、器官形成期 (ラットでは妊娠6~17日、ウサギでは妊娠6~19日) に nirmatrelvir を 1000 mg/kg/日までの用量で経口投与した。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、生物学的に意味のある発生に対する影響は認められなかった。ラットでの最高用量であった nirmatrelvir 1000 mg/kg/日投与時の全身曝露量 (AUC₂₄) は、本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約8倍に相当した。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、1000 mg/kg/日で胎児の低体重 (9%の減少) が認められ、母動物には意味

のある毒性所見は認められなかった。ウサギにおける 1000 mg/kg/日投与時の全身曝露量 (AUC₂₄) は、本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 10 倍に相当した。検討した最高用量の 1000 mg/kg/日まで、意味のあるその他の発生に対する有害作用 (奇形および胚・胎児致死) は認められなかった。ウサギでは、300 mg/kg/日 [本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 3 倍の全身曝露量 (AUC₂₄)] で発生に対する影響は認められなかった。出生前および出生後の発生に関する試験 (妊娠ラットに妊娠 6 日から授乳 20 日まで nirmatrelvir を 1000 mg/kg/日までの用量で経口投与) が進行中であり、現時点で生後 56 日までの中間データのみが得られている。Nirmatrelvir を投与したラットと対照ラットの出生児を比較した結果、出生時点では体重に差はなかったが、生後 17 日に体重減少 (雄および雌において 8%) が認められた。生後 28 日から 56 日では、出生児の体重に意味のある差はなかった。母動物への 1000 mg/kg/日投与時の全身曝露量 (AUC₂₄) は、本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 8 倍に相当した。300 mg/kg/日 [本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 5 倍の全身曝露量 (AUC₂₄)] では、出生児の体重に変化はなかった。

リトナビル

器官形成期 (それぞれ妊娠 6~17 日および 6~19 日) の妊娠ラット (0, 15, 35 および 75 mg/kg/日) およびウサギ (0, 25, 50 および 110 mg/kg/日) にリトナビルを経口投与した。ラットおよびウサギでは、本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 4 倍に相当する全身曝露量 (AUC) でリトナビルによる催奇形性を示す所見は認められなかった。ラットにおいて、本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 4 倍に相当する全身曝露量で早期吸収、骨化遅延および発生変異の発生率上昇ならびに胎児の体重減少とともに母体毒性が認められた。また、ラットにおいて、本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 5 倍に相当する曝露量 (母体の毒性用量) で停留精巣の発生率のわずかな上昇が認められた。ウサギでは、本剤の承認用量投与時の約 11 倍に相当する母体毒性用量 (体表面積からの換算率に基づく) で再吸収、同腹児数の減少および胎児の体重減少が認められた。ラットを用いた出生前および出生後の発生に関する試験では、リトナビル 0, 15, 35 および 60 mg/kg/日 [本剤の承認用量投与時の 3 倍に相当する用量 (体表面積からの換算率に基づく)] を妊娠 6 日から生後 20 日まで投与した結果、発生毒性は認められなかった。

8.2. 授乳婦

リスクの要約

ヒトまたは動物の乳汁中への nirmatrelvir の移行、授乳児への影響または乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。リトナビルを投与したラットの授乳児に一時的な体重減少が認められた (データ参照)。一部の公表データでは、リトナビルのヒトの乳汁中への移行が報告されている。リトナビルの授乳児や乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。発育や健康における授乳の有益性を、母親による本剤の臨床的必要性および本剤または母親の対象疾患から生じる可能性のある授乳児への有害作用と合わせて考慮する必要がある。COVID-19 患者が授乳する場合、乳児への曝露を避けるため、臨床ガイドラインに従って実施する必要がある。

データ

出生前および出生後の発生に関する試験において、妊娠ラットに本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 8 倍に相当する母体の全身曝露量 (AUC₂₄) で nirmatrelvir を投与した結果、出生児に体重減少 (最大 8%) が認められた。本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 5 倍に相当する母体の全身曝露量 (AUC₂₄) では、出生児の体重に変化はなかった。

8.3. 生殖能を有する男性および女性

避妊法

リトナビルの使用により、ホルモン避妊薬 (配合剤) の有効性が低下する可能性がある。ホルモン避妊薬 (配合剤) を投与中の患者には、別の効果的な避妊法を使用するか、バリア法を追加するよう指導すること [薬物相互作用 (7.3) 参照]。

8.4. 小児への投与

本剤は、12 歳未満または体重が 40 kg 未満の小児患者への使用は許可されていない。小児患者では、本剤の安全性および実社会での有効性は確立していない。12 歳以上の体重が 40 kg 以上の患者に成人の承認用量で投与すると、血清中の nirmatrelvir とリトナビルの曝露量は成人患者に投与したときと同程度になると予測され、EPIC-HR 試験では体重が同程度の患者が組み入れられた [副作用 (6.1), 臨床薬理 (12.3) および臨床試験 (14) 参照]。

8.5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験には 65 歳以上の患者が参加しており、それらの患者のデータも含めて、安全性および有効性の全般的評価を実施した [副作用 (6.1) および臨床試験 (14.1) 参照]。EPIC-HR 試験で本剤群に無作為に割り付けられたすべての治験参加者 (1120 例) のうち、13% が 65 歳以上、3% が 75 歳以上であった。

8.6. 腎機能障害

腎機能障害を有する患者では、腎機能の低下に伴い nirmatrelvir の全身曝露量が増加する [臨床薬理 (12.3) 参照]。

軽度の腎機能障害を有する患者における用量調整は不要である。中等度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) を有する患者では、本剤を nirmatrelvir 150 mg およびリトナビル 100 mg 1 日 2 回 5 日間投与に減量すること。処方箋には本剤に含まれる有効成分の用量を明示すること。医療従事者は腎機能障害による用量調整について患者に説明する必要がある [患者への説明に関する情報 (17) 参照]。

重度の腎機能障害 (CKD-EPI 式に基づく eGFR 30 mL/min 未満) を有する患者への本剤の投与は、さらなるデータが得られるまでは推奨されない。重度の腎機能障害を有する患者における適正用量は確定していない。

8.7. 肝機能障害

軽度 (Child-Pugh 分類 A) または中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者における本剤の用量調整は不要である。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者への nirmatrelvir またはリトナビルの使用に関する薬物動態または安全性データは得られていないため、重度の肝機能障害を有する患者への本剤の使用は推奨されない [特別な集団での投与 (5.2) および臨床薬理 (12.3) 参照]。

10. 過量投与

本剤の過量投与に対する治療は、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察など、一般的な対症療法を行う必要がある。本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PAXLOVID 150 mg and 100 mg film-coated tablets
PF-07321332 and ritonavir

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pink PF-07321332 film-coated tablet contains 150 mg of PF-07321332.
Each white ritonavir film-coated tablet contains 100 mg of ritonavir.

Excipients with known effect

Each PF-07321332 150 mg film-coated tablet contains 176 mg of lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

PF-07321332

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.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

PAXLOVID is indicated for the treatment of mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in adult and adolescent patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) and who are at high risk for progression to severe COVID-19 (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

PAXLOVID is PF-07321332 tablets co-packaged with ritonavir tablets.

PF-07321332 must be coadministered with ritonavir. Failure to correctly coadminister PF-07321332 with ritonavir will result in plasma levels of PF-07321332 that will be insufficient to achieve the desired therapeutic effect.

Posology

The recommended dosage in adult and adolescent patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) is 300 mg PF-07321332 (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 given 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.

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.

Patient selection

The following medical conditions or other factors place adult and adolescent patients (12 years of age or older and weighing at least 40 kg) at high risk for progression to severe COVID-19:

- Older age (e.g., 60 years of age and older)
- Obesity or being overweight (e.g., body mass index [BMI] > 25 kg/m²)
- Current smoker
- Chronic kidney disease
- Diabetes
- Immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment
- Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension
- Chronic lung disease (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate-to-severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis and pulmonary hypertension)
- Sickle cell disease
- Neurodevelopmental disorders (e.g., cerebral palsy, Down's syndrome) or other conditions that confer medical complexity (e.g., genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies)
- Active cancer
- Medical-related technological dependence not related to COVID-19 (e.g., tracheostomy, gastrostomy or positive pressure ventilation)

Other medical conditions or factors (e.g., race or ethnicity) may also place individual patients at high risk for progression to severe COVID-19 and the approved use of PAXLOVID is not limited to the medical conditions or factors listed above. For additional information on medical conditions and factors associated with increased risk for progression to severe COVID-19, see the European Centre for Disease Prevention and Control website: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/risk-factors-risk-groups>. Healthcare providers should consider the benefit-risk for an individual patient.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of PAXLOVID have not been studied in patients younger than 18 years of age.

Adolescents dosing is based on pharmacokinetic modelling and simulation which show that the plasma exposures of PF-07321332 and ritonavir in adolescent patients 12 years or older who weigh at least 40 kg is comparable to adults at the dose of PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg (see sections 5.1 and 5.2).

The safety and efficacy of PAXLOVID in paediatric patients younger than 12 years of age have not yet been established.

Renal impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild renal impairment (eGFR \geq 60 to $<$ 90 mL/min). In patients with moderate renal impairment (eGFR \geq 30 to $<$ 60 mL/min), the dose of PAXLOVID should be reduced to PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg twice daily for 5 days. PAXLOVID is not recommended in patients with severe renal impairment (eGFR $<$ 30 mL/min) until more data are available; the appropriate dosage for patients with severe renal impairment has not been determined (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of PAXLOVID is needed for patients with either mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. PAXLOVID is not recommended in patients with severe hepatic impairment.

Concomitant therapy with ritonavir- or cobicistat-containing regimen

No dose adjustment is needed; the dose of PAXLOVID is 300 mg/100 mg twice daily for 5 days. Patients diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) or hepatitis C virus (HCV) infection who are receiving ritonavir- or cobicistat-containing regimen should continue their treatment as indicated.

Method of administration

For oral use.

PAXLOVID can be taken with or without food. The tablets should be swallowed whole and not chewed, broken or crushed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

PAXLOVID is contraindicated with medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated concentrations are associated with serious and/or life-threatening reactions. PAXLOVID is also contraindicated with medicinal products that are potent CYP3A inducers where significantly reduced PF-07321332/ritonavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance. PAXLOVID cannot be started immediately after discontinuation of any of the following medications due to the delayed offset of the recently discontinued CYP3A inducer (see section 4.5).

Table 1: Medicinal products that are contraindicated for concomitant use with PAXLOVID

Medicinal product class	Medicinal products within class	Rationale
Concomitant medicinal product levels increased or decreased		
α 1-Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin	Increased plasma concentrations of alfuzosin which may lead to severe hypotension (see section 4.5).
Analgesics	Pethidine, piroxicam, propoxyphene	Increased plasma concentrations of norpethidine, piroxicam and propoxyphene. Thereby, increasing the risk of serious respiratory depression or haematologic abnormalities, or other serious adverse effects from these agents.
Antianginal	Ranolazine	Increased plasma concentrations of ranolazine which may increase the potential for serious and/or

Table 1: Medicinal products that are contraindicated for concomitant use with PAXLOVID

Medicinal product class	Medicinal products within class	Rationale
		life-threatening reactions (see section 4.5).
Anticancer	Neratinib Venetoclax	Increased plasma concentrations of neratinib which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions including hepatotoxicity (see section 4.5). Increased plasma concentrations of venetoclax. Increased risk of tumour lysis syndrome at the dose initiation and during the dose-titration phase (see section 4.5).
Antiarrhythmics	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecanide, propafenone, quinidine	Increased plasma concentrations of amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecanide, propafenone, quinidine. Thereby, increasing the risk of arrhythmias or other serious adverse reactions from these agents.
Antibiotic	Fusidic acid	Increased plasma concentrations of fusidic acid and ritonavir.
Anti-gout	Colchicine	Potential for serious and/or life-threatening reactions in patients with renal and/or hepatic impairment (see section 4.5).
Antihistamines	Astemizole, terfenadine	Increased plasma concentrations of astemizole and terfenadine. Thereby, increasing the risk of serious arrhythmias from these agents.
Antipsychotics/Neuroleptics	Lurasidone Clozapine, pimoziide Quetiapine	Increased plasma concentrations of lurasidone which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions (see section 4.5). Increased plasma concentrations of clozapine and pimoziide. Thereby, increasing the risk of serious haematologic abnormalities, or other serious adverse effects from these agents. Increased plasma concentrations of quetiapine which may lead to coma. The concomitant administration with quetiapine is contraindicated (see section 4.5).
Ergot derivatives	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Increased plasma concentrations of ergot derivatives leading to acute ergot toxicity, including vasospasm and ischaemia.
Lipid-modifying agents	Lovastatin, simvastatin	Increased plasma concentrations of lovastatin and simvastatin; thereby,

Table 1: Medicinal products that are contraindicated for concomitant use with PAXLOVID

Medicinal product class	Medicinal products within class	Rationale
HMG Co-A reductase inhibitors Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) inhibitor	Lomitapide	increasing the risk of myopathy including rhabdomyolysis (see section 4.5). Increased plasma concentrations of lomitapide (see section 4.5).
PDE5 inhibitors	Avanafil Sildenafil Vardenafil	Increased plasma concentrations of avanafil (see section 4.5). Contraindicated when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) only. Increased plasma concentrations of sildenafil. Thereby, increasing the potential for sildenafil associated adverse events (which include hypotension and syncope). See section 5.4 for coadministration of sildenafil in patients with erectile dysfunction. Increased plasma concentrations of vardenafil (see section 4.5).
Sedatives/hypnotics	Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam and triazolam	Increased plasma concentrations of clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam and triazolam. Thereby, increasing the risk of extreme sedation and respiratory depression from these agents. (For caution on parenterally administered midazolam, see section 4.5).
PF-07321332/ritonavir level decreased		
Herbal preparation	St. John's wort	Herbal preparations containing St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of PF-07321332 and ritonavir (see section 4.5).
Anticonvulsant Antiinfective	Carbamazepine ^a , rifampin	Decreased plasma concentration and reduced clinical effects of PF-07321332 and ritonavir.

a. See section 5.2, Interaction studies conducted with PF-07321332/ritonavir.

4.4 Special warnings and precautions for use

Risk of serious adverse reactions due to interactions with other medicinal products

Initiation of PAXLOVID, a CYP3A inhibitor, in patients receiving medicinal products metabolised by CYP3A or initiation of medicinal products metabolised by CYP3A in patients already receiving PAXLOVID, may increase plasma concentrations of medicinal products metabolised by CYP3A.

Initiation of medicinal products that inhibit or induce CYP3A may increase or decrease concentrations of PAXLOVID, respectively.

These interactions may lead to:

- Clinically significant adverse reactions, potentially leading to severe, life-threatening or fatal events from greater exposures of concomitant medicinal products.
- Clinically significant adverse reactions from greater exposures of PAXLOVID.
- Loss of therapeutic effect of PAXLOVID and possible development of viral resistance.

See Table 1 for medicinal products that are contraindicated for concomitant use with PF-07321332/ritonavir (see section 4.3) and Table 2 for potentially significant interactions with other medicinal products (see section 4.5). Potential for interactions should be considered with other medicinal products prior to and during PAXLOVID therapy; concomitant medicinal products should be reviewed during PAXLOVID therapy and the patient should be monitored for the adverse reactions associated with the concomitant medicinal products.

Hepatotoxicity

Hepatic transaminase elevations, clinical hepatitis and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir. Therefore, caution should be exercised when administering PAXLOVID to patients with pre-existing liver diseases, liver enzyme abnormalities or hepatitis.

Risk of HIV-1 resistance development

Because PF-07321332 is coadministered with ritonavir, there may be a risk of HIV-1 developing resistance to HIV protease inhibitors in individuals with uncontrolled or undiagnosed HIV-1 infection.

Excipients

PF-07321332 tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

PF-07321332 and ritonavir tablets each contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) is an inhibitor of CYP3A and may increase plasma concentrations of medicinal products that are primarily metabolised by CYP3A. Medicinal products that are extensively metabolised by CYP3A and have high first pass metabolism appear to be the most susceptible to large increases in exposure when coadministered with PF-07321332/ritonavir. Thus, coadministration of PF-07321332/ritonavir with medicinal products highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events is contraindicated (see Table 1, section 4.3).

PF-07321332 does not reversibly inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, or CYP1A2 *in vitro* at clinically relevant concentrations. *In vitro* study results showed PF-07321332 may be inducer of CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9. The clinical relevance is unknown. Based on *in vitro* data, PF-07321332 has a low potential to inhibit BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 and OCT2. There is a potential for PF-07321332 to inhibit MDR1, MATE1, OCT1 and OATP1B1 at clinically relevant concentrations.

Ritonavir has a high affinity for several cytochrome P450 (CYP) isoforms and may inhibit oxidation with the following ranked order: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir also has a high affinity for P-glycoprotein (P-gp) and may inhibit this transporter. Ritonavir may induce glucuronidation and oxidation by CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 thereby increasing the biotransformation of some medicinal products metabolised by these pathways and may result in decreased systemic exposure to such medicinal products, which could decrease or shorten their therapeutic effect.

Coadministration of other CYP3A4 substrates that may lead to potentially significant interaction should be considered only if the benefits outweigh the risks (see Table 2).

PF-07321332 and ritonavir are CYP3A substrates; therefore, medicinal products that induce CYP3A may decrease PF-07321332 and ritonavir plasma concentrations and reduce PAXLOVID therapeutic effect.

Medicinal products listed in Table 1 (section 4.3) and Table 2 are a guide and not considered a comprehensive list of all possible medicinal products that may interact with PF-07321332/ritonavir. The healthcare provider should consult appropriate references for comprehensive information.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
α1-adrenoreceptor antagonist	↑Alfuzosin	Increased plasma concentrations of alfuzosin may lead to severe hypotension and is therefore contraindicated (see section 4.3).
Amphetamine derivatives	↑Amphetamine	Ritonavir dosed as an antiretroviral agent is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of amphetamine and its derivatives. Careful monitoring of adverse effects is recommended when these medicines are coadministered with PAXLOVID.
Analgesics	↑Buprenorphine (57%, 77%), ↑Norbuprenorphine (33%, 108%) ↑Pethidine, ↑Piroxicam, ↑Propoxyphene ↑Fentanyl ↓Methadone (36%, 38%)	<p>The increases of plasma levels of buprenorphine and its active metabolite did not lead to clinically significant pharmacodynamic changes in a population of opioid tolerant patients. Adjustment to the dose of buprenorphine may therefore not be necessary when the two are dosed together.</p> <p>Increased plasma concentrations of norpethidine, piroxicam and propoxyphene may result in serious respiratory depression or haematologic abnormalities (see section 4.3).</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of fentanyl. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects (including respiratory depression) is recommended when fentanyl is concomitantly administered with ritonavir.</p> <p>Increased methadone dose may be necessary when coadministered with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer due to induction of glucuronidation. Dose adjustment should be considered based on the patient's clinical response to methadone therapy.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	↓Morphine	Morphine levels may be decreased due to induction of glucuronidation by coadministered ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer.
Antianginal	↑Ranolazine	Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of ranolazine are expected to increase. The concomitant administration with ranolazine is contraindicated (see section 4.3).
Antiarrhythmics	↑Amiodarone, ↑Dronedarone, ↑Flecainide, ↑Propafenone, ↑Quinidine ↑Digoxin	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone and quinidine and is therefore contraindicated (see section 4.3). This interaction may be due to modification of P-gp mediated digoxin efflux by ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer.
Antiasthmatic	↓Theophylline (43%, 32%)	An increased dose of theophylline may be required when coadministered with ritonavir, due to induction of CYP1A2.
Anticancer agents	↑Afatinib ↑Abemaciclib ↑Apalutamide	Serum concentrations may be increased due to Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and acute P-gp inhibition by ritonavir. The extent of increase in AUC and C _{max} depends on the timing of ritonavir administration. Caution should be exercised in administering afatinib with PAXLOVID (refer to the afatinib SmPC). Monitor for ADRs related to afatinib. Serum concentrations may be increased due to CYP3A4 inhibition by ritonavir. Coadministration of abemaciclib and PAXLOVID should be avoided. If this coadministration is judged unavoidable, refer to the abemaciclib SmPC for dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to abemaciclib. Apalutamide is a moderate to strong CYP3A4 inducer and this may lead to a decreased exposure of PF-07321332/ritonavir and potential loss of virologic response. In addition, serum concentrations of apalutamide may be increased when coadministered with ritonavir resulting in the potential for serious adverse events including seizure.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristine, ↑Vinblastine</p> <p>↑Encorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p>	<p>Concomitant use of PAXLOVID with apalutamide is not recommended.</p> <p>Serum concentrations of ceritinib may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by ritonavir. Caution should be exercised in administering ceritinib with PAXLOVID. Refer to the ceritinib SmPC for dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to ceritinib.</p> <p>Serum concentrations may be increased when coadministered with ritonavir resulting in the potential for increased incidence of adverse events.</p> <p>Serum concentrations of encorafenib may be increased when coadministered with ritonavir which may increase the risk of toxicity, including the risk of serious adverse events such as QT interval prolongation. Coadministration of encorafenib and ritonavir should be avoided. If the benefit is considered to outweigh the risk and ritonavir must be used, patients should be carefully monitored for safety.</p> <p>Coadministration of fostamatinib with ritonavir may increase fostamatinib metabolite R406 exposure resulting in dose-related adverse events such as hepatotoxicity, neutropenia, hypertension or diarrhoea. Refer to the fostamatinib SmPC for dose reduction recommendations if such events occur.</p> <p>Serum concentrations of ibrutinib may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir, resulting in increased risk for toxicity including risk of tumour lysis syndrome. Coadministration of ibrutinib and ritonavir should be avoided. If the benefit is considered to outweigh the risk and ritonavir must be used, reduce the ibrutinib dose to 140 mg and monitor patient closely for toxicity.</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A4 inhibition by ritonavir. Concomitant use of neratinib with PAXLOVID is contraindicated due to</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	↑Venetoclax	<p>serious and/or life-threatening potential reactions including hepatotoxicity (see section 5.2).</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir, resulting in increased risk of tumour lysis syndrome at the dose initiation and during the ramp-up phase (see section 5.2 and refer to the venetoclax SmPC). For patients who have completed the ramp-up phase and are on a steady daily dose of venetoclax, reduce the venetoclax dose by at least 75% when used with strong CYP3A inhibitors (refer to the venetoclax SmPC for dosing instructions).</p>
Anticoagulants	<p>↑Rivaroxaban (153%, 53%)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)</p>	<p>Inhibition of CYP3A and P-gp lead to increased plasma levels and pharmacodynamic effects of rivaroxaban which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of ritonavir is not recommended in patients receiving rivaroxaban.</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir. The coadministration of vorapaxar with PAXLOVID is not recommended (refer to the vorapaxar SmPC).</p> <p>Induction of CYP1A2 and CYP2C9 lead to decreased levels of R-warfarin while little pharmacokinetic effect is noted on S-warfarin when coadministered with ritonavir. Decreased R-warfarin levels may lead to reduced anticoagulation, therefore it is recommended that anticoagulation parameters are monitored when warfarin is coadministered with ritonavir.</p>
Anticonvulsants	<p>Carbamazepine</p> <p>↓Divalproex, Lamotrigine, Phenytoin</p>	<p>Carbamazepine is strong CYP3A4 inducer, and this may lead to a decreased exposure of PF-07321332 and ritonavir and potential loss of virologic response. Concomitant use of carbamazepine with PAXLOVID is contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer induces oxidation by CYP2C9 and glucuronidation and as a result is expected to decrease the plasma concentrations of anticonvulsants. Careful monitoring of serum levels or therapeutic</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
		effects is recommended when these medicines are coadministered with ritonavir. Phenytoin may decrease serum levels of ritonavir.
Antidepressants	<p>↑Amitriptyline, Fluoxetine, Imipramine, Nortriptyline, Paroxetine, Sertraline</p> <p>↑Desipramine (145%, 22%)</p>	<p>Ritonavir dosed as an antiretroviral agent is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine or sertraline. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with antiretroviral doses of ritonavir (see section 4.4).</p> <p>The AUC and C_{max} of the 2-hydroxy metabolite were decreased 15% and 67%, respectively. Dosage reduction of desipramine is recommended when coadministered with ritonavir.</p>
Anti-gout	↑Colchicine	<p>Concentrations of colchicine are expected to increase when coadministered with ritonavir. Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and ritonavir (CYP3A4 and P-gp inhibition). Concomitant use of colchicine with PAXLOVID is contraindicated (see section 4.3).</p>
Antihistamines	<p>↑Fexofenadine</p> <p>↑Loratadine</p>	<p>Ritonavir may modify P-gp mediated fexofenadine efflux when dosed as a pharmacokinetic enhancer resulting in increased concentrations of fexofenadine.</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of loratadine. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when loratadine is coadministered with ritonavir.</p>
Anti-infectives	<p>↑Fusidic acid</p> <p>↑Rifabutin (4-fold, 2.5-fold), ↑25-<i>O</i>-desacetyl rifabutin metabolite (38-fold, 16-fold)</p>	<p>Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of both fusidic acid and ritonavir and is therefore contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Due to the large increase in rifabutin AUC, reduction of the rifabutin dose to 150 mg 3 times per week may be indicated when coadministered with ritonavir as a pharmacokinetic enhancer.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>Rifampicin</p> <p>↓Voriconazole (39%, 24%)</p> <p>↑Ketoconazole (3.4-fold, 55%)</p> <p>↑Itraconazole^a, ↑Erythromycin</p> <p>↓Atovaquone</p> <p>↑Bedaquiline</p> <p>Delamanid</p>	<p>Rifampicin is strong CYP3A4 inducer, and this may lead to a decreased exposure of PF-07321332/ritonavir and potential loss of virologic response. Concomitant use of rifampicin with PAXLOVID is contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Coadministration of voriconazole and ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer should be avoided, unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.</p> <p>Ritonavir inhibits CYP3A-mediated metabolism of ketoconazole. Due to an increased incidence of gastrointestinal and hepatic adverse reactions, a dose reduction of ketoconazole should be considered when coadministered with ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of itraconazole and erythromycin. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when erythromycin or itraconazole is coadministered with ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer induces glucuronidation and as a result is expected to decrease the plasma concentrations of atovaquone. Careful monitoring of serum levels or therapeutic effects is recommended when atovaquone is coadministered with ritonavir.</p> <p>No interaction study is available with ritonavir only. Due to the risk of bedaquiline related adverse events, coadministration should be avoided. If the benefit outweighs the risk, coadministration of bedaquiline with ritonavir must be done with caution. More frequent electrocardiogram monitoring and monitoring of transaminases is recommended (see bedaquiline Summary of Product Characteristics)</p> <p>No interaction study is available with ritonavir only. In a healthy volunteer drug</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>↑Clarithromycin (77%, 31%), ↓14-OH clarithromycin metabolite (100%, 99%)</p> <p>Sulfamethoxazole/trimethoprim</p>	<p>interaction study of delamanid 100 mg twice daily and lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily for 14 days, the exposure of the delamanid metabolite DM-6705 was 30% increased. Due to the risk of QTc prolongation associated with DM-6705, if coadministration of delamanid with ritonavir is considered necessary, very frequent ECG monitoring throughout the full delamanid treatment period is recommended (see section 4.4 and refer to the delamanid Summary of Product Characteristics).</p> <p>Due to the large therapeutic window of clarithromycin no dose reduction should be necessary in patients with normal renal function. Clarithromycin doses greater than 1 g per day should not be coadministered with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer. For patients with renal impairment, a clarithromycin dose reduction should be considered: for patients with creatinine clearance of 30 to 60 ml/min the dose should be reduced by 50%, for patients with creatinine clearance less than 30 ml/min the dose should be reduced by 75%.</p> <p>Dose alteration of sulfamethoxazole/trimethoprim during concomitant ritonavir therapy should not be necessary.</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
Anti-HIV protease inhibitors	<p>↑Amprenavir (64%, 5-fold)</p> <p>↑Atazanavir (86%, 11-fold)</p> <p>↑Darunavir (14-fold)</p> <p>↑Fosamprenavir (2.4-fold, 11-fold measured as amprenavir)</p>	<p>Ritonavir increases the serum levels of amprenavir as a result of CYP3A4 inhibition. For further information, physicians should refer to the Summary of Product Characteristics for amprenavir.</p> <p>Ritonavir increases the serum levels of atazanavir as a result of CYP3A4 inhibition. For further information, physicians should refer to the Summary of Product Characteristics for atazanavir.</p> <p>Ritonavir increases the serum levels of darunavir as a result of CYP3A inhibition. Darunavir must be given with ritonavir to ensure its therapeutic effect. For further information, refer to the Summary of Product Characteristics for darunavir.</p> <p>Ritonavir increases the serum levels of amprenavir (from fosamprenavir) as a result of CYP3A4 inhibition. Fosamprenavir must be given with ritonavir to ensure its therapeutic effect. For further information, physicians should refer to the Summary of Product Characteristics for fosamprenavir.</p>
Anti-HIV	<p>↑Efavirenz (21%)</p> <p>↑Maraviroc (161%, 28%)</p> <p>↓Raltegravir (16%, 1%)</p> <p>↓Zidovudine (25%, ND)</p>	<p>A higher frequency of adverse reactions (e.g., dizziness, nausea, paraesthesia) and laboratory abnormalities (elevated liver enzymes) have been observed when efavirenz is coadministered with ritonavir.</p> <p>Ritonavir increases the serum levels of maraviroc as a result of CYP3A inhibition. Maraviroc may be given with ritonavir to increase the maraviroc exposure. For further information, refer to the Summary of Product Characteristics for maraviroc.</p> <p>Coadministration of ritonavir and raltegravir results in a minor reduction in raltegravir levels</p> <p>Ritonavir may induce the glucuronidation of zidovudine, resulting in slightly decreased levels of zidovudine. Dose alterations should not be necessary.</p>
Antipsychotics	<p>↑Clozapine, ↑Pimozide</p>	<p>Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of clozapine or pimozide and is therefore contraindicated (see section 4.3).</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	↑Haloperidol, ↑Risperidone, ↑Thioridazine ↑Lurasidone ↑Quetiapine	<p>Ritonavir is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of haloperidol, risperidone and thioridazine. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with antiretroviral doses of ritonavir.</p> <p>Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of lurasidone are expected to increase. The concomitant administration with lurasidone is contraindicated (see section 4.3).</p> <p>Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of quetiapine are expected to increase. Concomitant administration of PAXLOVID and quetiapine is contraindicated as it may increase quetiapine-related toxicity (see section 4.3).</p>
β ₂ -agonist (long acting)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibits CYP3A4 and as a result a pronounced increase in the plasma concentrations of salmeterol is expected. Therefore, concomitant use is not recommended.
Calcium channel antagonist	↑Amlodipine, ↑Diltiazem, ↑Nifedipine	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of calcium channel antagonists. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with ritonavir.
Endothelin antagonists	↑Bosentan ↑Riociguat	<p>Coadministration of bosentan and ritonavir may increase steady-state bosentan maximum concentrations (C_{max}) and area under the curve (AUC).</p> <p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by ritonavir. The coadministration of riociguat with PAXLOVID is not recommended (refer to riociguat SmPC).</p>
Ergot derivatives	↑Dihydroergotamine, ↑Ergonovine, ↑Ergotamine, ↑Methylergonovine	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of ergot derivatives and is therefore contraindicated (see section 4.3)

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
HCV direct acting antiviral	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Serum concentrations may be increased due to P-gp, BCRP and OATP1B inhibition by ritonavir. Concomitant administration of glecaprevir/pibrentasvir and PAXLOVID is not recommended due to an increased risk of ALT elevations associated with increased glecaprevir exposure.
HMG Co-A reductase inhibitors	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	HMG-CoA reductase inhibitors which are highly dependent on CYP3A metabolism, such as lovastatin and simvastatin, are expected to have markedly increased plasma concentrations when coadministered with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer. Since increased concentrations of lovastatin and simvastatin may predispose patients to myopathies, including rhabdomyolysis, the combination of these medicinal products with ritonavir is contraindicated (see section 5.2). Atorvastatin is less dependent on CYP3A for metabolism. While rosuvastatin elimination is not dependent on CYP3A, an elevation of rosuvastatin exposure has been reported with ritonavir coadministration. The mechanism of this interaction is not clear, but may be the result of transporter inhibition. When used with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent, the lowest possible doses of atorvastatin or rosuvastatin should be administered. The metabolism of pravastatin and fluvastatin is not dependent on CYP3A, and interactions are not expected with ritonavir. If treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor is indicated, pravastatin or fluvastatin is recommended.
Hormonal contraceptive	↓Ethinyl Estradiol (40%, 32%)	Due to reductions in ethinyl estradiol concentrations, barrier or other non-hormonal methods of contraception should be considered with concomitant ritonavir use when dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer. Ritonavir is likely to change the uterine bleeding profile and reduce the effectiveness of estradiol-containing contraceptives.
Immunosuppressants	↑Cyclosporine, ↑Tacrolimus, ↑Everolimus	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A4 and as a result is

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
		expected to increase the plasma concentrations of cyclosporine, tacrolimus or everolimus. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with ritonavir.
Lipid-modifying agents	↑Lomitapide	CYP3A4 inhibitors increase the exposure of lomitapide, with strong inhibitors increasing exposure approximately 27-fold. Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of lomitapide are expected to increase. Concomitant use of PAXLOVID with lomitapide is contraindicated (see prescribing information for lomitapide) (see section 4.3).
Phosphodiesterase (PDE5) inhibitors	↑Avanafil (13-fold, 2.4-fold) ↑Sildenafil (11-fold, 4-fold) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (49-fold, 13-fold)	Concomitant use of avanafil with PAXLOVID is contraindicated (see section 4.3). Concomitant use of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer should be with caution and in no instance should sildenafil doses exceed 25 mg in 48 hours. Concomitant use of sildenafil with PAXLOVID is contraindicated in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.3). The concomitant use of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer should be with caution at reduced doses of no more than 10 mg tadalafil every 72 hours with increased monitoring for adverse reactions. Concomitant use of vardenafil with PAXLOVID is contraindicated (see section 4.3).
Sedatives/hypnotics	↑Clorazepate, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Oral and parenteral Midazolam	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of clorazepate, diazepam, estazolam and flurazepam and is therefore contraindicated (see section 4.3). Midazolam is extensively metabolised by CYP3A4. Coadministration with PAXLOVID may cause a large increase in the concentration of midazolam. Plasma

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	<p>↑Triazolam (> 20-fold, 87%)</p> <p>↓Pethidine (62%, 59%), ↑Norpethidine metabolite (47%, 87%)</p> <p>↑Alprazolam (2.5-fold, ↔)</p> <p>↑Buspirone</p>	<p>concentrations of midazolam are expected to be significantly higher when midazolam is given orally. Therefore, PAXLOVID should not be coadministered with orally administered midazolam (see section 5.2), whereas caution should be used with coadministration of PAXLOVID and parenteral midazolam. Data from concomitant use of parenteral midazolam with other protease inhibitors suggests a possible 3 – 4 fold increase in midazolam plasma levels. If PAXLOVID is coadministered with parenteral midazolam, it should be done in an intensive care unit (ICU) or similar setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dosage adjustment for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.</p> <p>Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of triazolam and is therefore contraindicated (see section 4.3)</p> <p>The use of pethidine and ritonavir is contraindicated due to the increased concentrations of the metabolite, norpethidine, which has both analgesic and CNS stimulant activity. Elevated norpethidine concentrations may increase the risk of CNS effects (e.g., seizures) (see section 4.3).</p> <p>Alprazolam metabolism is inhibited following the introduction of ritonavir. Caution is warranted during the first several days when alprazolam is coadministered with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer, before induction of alprazolam metabolism develops.</p> <p>Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of buspirone. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is</p>

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		recommended when buspirone concomitantly administered with ritonavir.
Sleeping agent	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem and ritonavir may be coadministered with careful monitoring for excessive sedative effects.
Smoke cessation	↓Bupropion (22%, 21%)	Bupropion is primarily metabolised by CYP2B6. Concurrent administration of bupropion with repeated doses of ritonavir is expected to decrease bupropion levels. These effects are thought to represent induction of bupropion metabolism. However, because ritonavir has also been shown to inhibit CYP2B6 <i>in vitro</i> , the recommended dose of bupropion should not be exceeded. In contrast to long-term administration of ritonavir, there was no significant interaction with bupropion after short-term administration of low doses of ritonavir (200 mg twice daily for 2 days), suggesting reductions in bupropion concentrations may have onset several days after initiation of ritonavir coadministration.
Steroids	Inhaled, injectable or intranasal fluticasone propionate, Budesonide, Triamcinolone ↑Dexamethasone	Systemic corticosteroid effects including Cushing's syndrome and adrenal suppression (plasma cortisol levels were noted to be decreased 86%) have been reported in patients receiving ritonavir and inhaled or intranasal fluticasone propionate; similar effects could also occur with other corticosteroids metabolised by CYP3A e.g., budesonide and triamcinolone. Consequently, concomitant administration of ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer and these glucocorticoids is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects. A dose reduction of the glucocorticoid should be considered with close monitoring of local and systemic effects or a switch to a glucocorticoid, which is not a substrate for CYP3A4 (e.g., beclomethasone). Moreover, in case of withdrawal of glucocorticoids progressive dose reduction may be required over a longer period. Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	↑Prednisolone (28%, 9%)	dexamethasone. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when dexamethasone is concomitantly administered with ritonavir. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when prednisolone is concomitantly administered with ritonavir. The AUC of the metabolite prednisolone increased by 37 and 28% after 4 and 14 days ritonavir, respectively.
Thyroid hormone replacement therapy	Levothyroxine	Post-marketing cases have been reported indicating a potential interaction between ritonavir containing products and levothyroxine. Thyroid-stimulating hormone (TSH) should be monitored in patients treated with levothyroxine at least the first month after starting and/or ending ritonavir treatment.

Abbreviations: ATL=alanine aminotransferase.

a. See section 5.2, Interaction studies conducted with PF-07321332/ritonavir.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

There are no human data on the use of PAXLOVID during pregnancy to inform the drug-associated risk of adverse developmental outcomes; women of childbearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with PAXLOVID and for 7 days after completing PAXLOVID treatment.

Use of ritonavir may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives. Patients using combined hormonal contraceptives should be advised to use an effective alternative contraceptive method or an additional barrier method of contraception during treatment with PAXLOVID, and until one menstrual cycle after stopping PAXLOVID (see section 4.5).

Pregnancy

There are no data from the use of PAXLOVID in pregnant women. PAXLOVID should be used during pregnancy only if the potential benefits outweigh the potential risks for the mother and the foetus.

There was no PF-07321332-related effect on foetal morphology or embryo-foetal viability at any dose tested in rat or rabbit embryo-foetal developmental toxicity studies (see section 5.3).

A large number (6,100 live births) of pregnant women were exposed to ritonavir during pregnancy; of these, 2,800 live births were exposed during the first trimester. These data largely refer to exposures where ritonavir was used in combination therapy and not at therapeutic ritonavir doses but at lower doses as a pharmacokinetic enhancer for other protease inhibitors, similar to the ritonavir dose used for PF-07321332/ritonavir. These data indicate no increase in the rate of birth defects compared to rates observed in population-based birth defect surveillance systems.

Animal data with ritonavir have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Breast-feeding

There are no human data on the use of PAXLOVID in breast-feeding.

It is unknown whether PF-07321332 is present in human or animal milk, and the effects of it on the breast-fed newborn/infant, or the effects on milk production. Limited published data reports that ritonavir is present in human milk. There is no information on the effects of ritonavir on the breast-fed newborn/infant or the effects of the medicinal product on milk production. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with PAXLOVID.

Fertility

There are no human data on the effect of PAXLOVID on fertility. No human data on the effect of PF-07321332 on fertility are available. PF-07321332 produced no effects on fertility in rats (see section 5.3).

There are no human data on the effect of ritonavir on fertility. Ritonavir produced no effects on fertility in rats.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There are no clinical studies that evaluated the effects of PAXLOVID on ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of PAXLOVID is based on data from Study C4671005 (EPIC-HR), a Phase 2/3 randomised, placebo-controlled trial in non-hospitalised adult participants with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection (see section 5.1). A total of 2,224 symptomatic adult participants 18 years of age and older who are at high risk of developing severe COVID-19 illness received at least one dose of either PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) (n=1,109) or placebo (n=1,115). Study drugs were to be taken twice daily for up to 5 days.

Adverse reactions in the PAXLOVID group ($\geq 1\%$) that occurred at a greater frequency than in the placebo group were dysgeusia (5.6% and 0.3%), diarrhoea (3.1% and 1.6%, respectively), vomiting (1.1% and 0.8%) and headache (1.4% and 1.3%).

Tabulated summary of adverse reactions

The adverse reactions in Table 3 are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Table 3: Adverse reactions with PAXLOVID

System organ class	Frequency category	Adverse reactions
Nervous system disorders	Common	Dysgeusia, headache
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea, vomiting

Paediatric population

The safety and efficacy of PAXLOVID in paediatric patients have not been established.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Treatment of overdose with PAXLOVID should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with PAXLOVID.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: {group}, ATC code: <{code}> <not yet assigned>

Mechanism of action

PF-07321332 is a peptidomimetic inhibitor of the SARS-CoV-2 main protease (Mpro), also referred to as 3C-like protease (3CLpro) or nsp5 protease. Inhibition of the SARS-CoV-2 Mpro renders the protein incapable of processing polyprotein precursors which leads to the prevention of viral replication.

Ritonavir is not active against SARS-CoV-2 Mpro. Ritonavir inhibits the CYP3A-mediated metabolism of PF-07321332, thereby providing increased plasma concentrations of PF-07321332.

Antiviral activity

In vitro antiviral activity

PF-07321332 exhibited antiviral activity against SARS-CoV-2 infection of dNHBE cells, a primary human lung alveolar epithelial cell line (EC₅₀ value of 61.8 nM and EC₉₀ value of 181 nM) after 3 days of drug exposure. PF-07321332 had cell culture antiviral activity (with EC₅₀ values in the low nanomolar range ≤ 3-fold relative to USA-WA1/2020) against SARS-CoV-2 isolates belonging to the Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), and Mu (B.1.621) variants. The Beta (B.1.351) variant was the least susceptible tested variant with approximately 4-fold reduced susceptibility relative to the USA-WA1/2020 isolate.

PF-07321332 showed antiviral activity against the Omicron variant with IC₅₀ values of 70 nM and 23 nM in the HeLa-ACE2 and Vero-TMPRSS cells compared to the SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 strain which had IC₅₀ values of 207 nM and 38 nM in the same cell lines, respectively, using an immunostaining-based method.

Antiviral resistance

No information on antiviral resistance is currently available to PF-07321332 with SARS-CoV-2. Studies to evaluate selection of resistance to PF-07321332 with SARS-CoV-2 in cell culture and clinical studies have not been completed. Only *in vitro* resistance selection study with murine hepatitis virus (MHV)-Mpro is available. It showed a 4.4- to 5-fold decrease in PF-07321332 susceptibility against mutant viruses with 5 mutations (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in the MHV-Mpro following 10 passages in cell culture. The relevance for this to SARS-CoV-2 is not known.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology

No clinically relevant effect of PF-07321332 on QTcF interval was observed in a double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study in 10 healthy adults. The model predicted upper bound of 90% confidence interval (CI) for baseline and ritonavir adjusted QTcF estimate was 1.96 ms at approximately 4-fold higher concentration than the mean steady-state peak concentration after a therapeutic dose of PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of PAXLOVID is based on the final analysis of EPIC-HR, a Phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in non-hospitalised symptomatic adult participants with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Eligible participants were 18 years of age and older with at least 1 of the following risk factors for progression to severe disease: diabetes, overweight (BMI > 25), chronic lung disease (including asthma), chronic kidney disease, current smoker, immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment, cardiovascular disease, hypertension, sickle cell disease, neurodevelopmental disorders, active cancer, medically-related technological dependence, or were 60 years of age and older regardless of comorbidities. Participants with COVID-19 symptom onset of ≤ 5 days were included in the study.

Participants were randomised (1:1) to receive PAXLOVID (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) or placebo orally every 12 hours for 5 days. The study excluded individuals with a history of prior COVID-19 infection or vaccination. The primary efficacy endpoint was the proportion of participants with COVID-19 related hospitalisation or death from any cause through Day 28. The analysis was conducted in the modified intent-to-treat (mITT) analysis set [all treated subjects with onset of symptoms ≤ 3 days who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody (mAb) treatment], the mITT1 analysis set (all treated subjects with onset of symptoms ≤ 5 days who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment), and the mITT2 analysis set (all treated subjects with onset of symptoms ≤ 5 days).

A total of 2,246 participants were randomised to receive either PAXLOVID or placebo. At baseline, mean age was 46 years; 51% were male; 72% were White, 5% were Black, and 14% were Asian; 45% were Hispanic or Latino; 66% of participants had onset of symptoms ≤ 3 days from initiation of study treatment; 47% of participants were serological negative at baseline. The mean (SD) baseline viral load was 4.63 \log_{10} copies/mL (2.87); 26% of participants had a baseline viral load of $> 10^7$ (copies/mL); 6.2% of participants either received or were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment at the time of randomisation and were excluded from the mITT and mITT1 analyses.

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between the PAXLOVID and placebo groups.

Table 4 provides results of the primary endpoint in the mITT1 analysis population. For the primary endpoint, the relative risk reduction in the mITT1 analysis population for PAXLOVID compared to placebo was 88% (95% CI: 75%, 94%).

Table 4: Efficacy results in non-hospitalised adults with COVID-19 dosed within 5 days of symptom onset who did not receive COVID-19 monoclonal antibody treatment at baseline (mITT1 analysis set)

	PAXLOVID (N=1,039)	Placebo (N=1,046)
COVID-19 related hospitalisation or death from any cause through Day 28		
n (%)	8 (0.8%)	66 (6.3%)
Reduction relative to placebo ^a [95% CI], %	-5.62 (-7.21, -4.03)	
All-cause mortality through Day 28, %	0	12 (1.1%)

Abbreviations: CI=confidence interval.

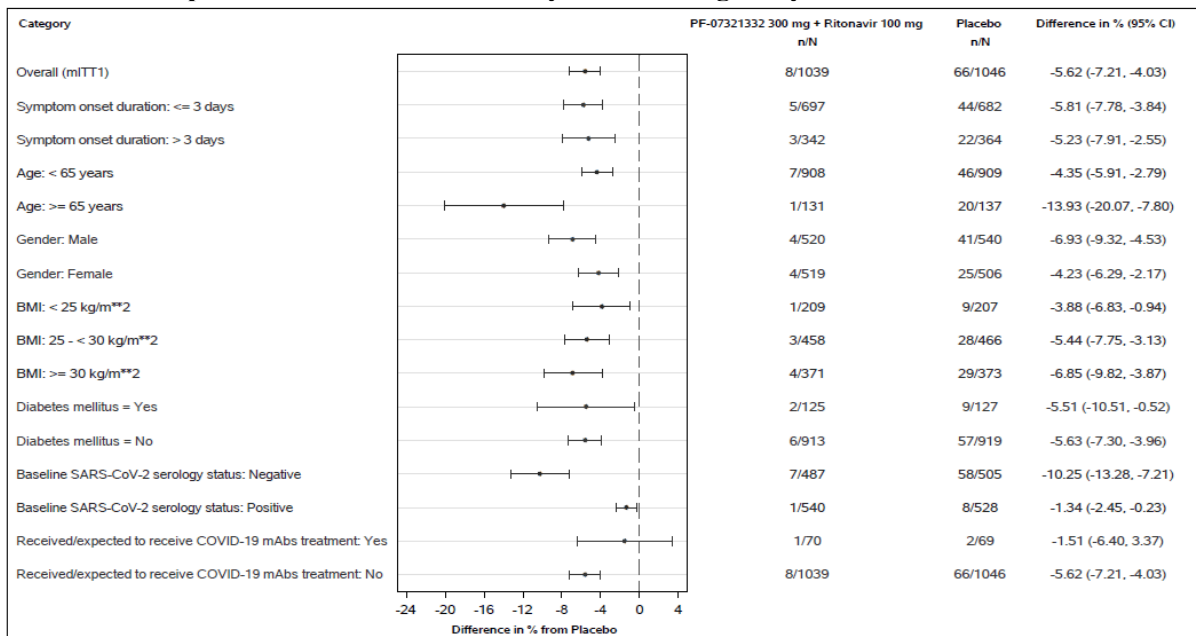
The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 780 subjects in mITT population. The estimated risk reduction was -6.3% with a 95% CI of (-9.0%, -3.6%) and 2-sided p-value <0.0001.

- a. The estimated cumulative proportion of participants hospitalised or death by Day 28 was calculated for each treatment group using the Kaplan-Meier method, where subjects without hospitalisation and death status through Day 28 were censored at the time of study discontinuation.

No deaths were reported in the PAXLOVID group compared with 12 deaths in the placebo group. The proportions of participants who discontinued treatment due to an adverse event were 2.1% in the PAXLOVID group and 4.2% in the placebo group.

Consistent results were observed in the mITT and mITT2 analysis populations. A total of 1,379 subjects were included in the mITT analysis population. The event rates were 5/697 (0.72%) in the PAXLOVID group, and 44/682 (6.45) in the placebo group. The primary SARS-CoV-2 variant across both treatment arms was Delta (98%), including clades 21J, 21A, and 21I. Similar trends have been observed across subgroups of subjects (*see Figure 1*).

Figure 1: Adults with COVID-19 dosed within 5 days of symptom onset with COVID19-related hospitalisation or death from any cause through Day 28



Abbreviations: mAb=monoclonal antibody; N=number of participants in the category of the analysis set.

All categories are based on mITT1 population except for COVID-19 mAb treatment which is based on mITT2 population.

Seropositivity was defined if results were positive in either Elecsys anti SARS CoV-2 S or Elecsys SARS CoV-2 (N) assay.

The difference of the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval based on Normal approximation of the data are presented.

Relative to placebo, PAXLOVID treatment was associated with an approximately 0.9 log₁₀ copies/mL greater decline in viral RNA levels in nasopharyngeal samples through Day 5, with similar results observed in the mITT, mITT1 and mITT2 analysis populations.

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

Paediatric population

<The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with PRODUCT NAME in all subsets of the paediatric population in {condition as per paediatric investigation plan (PIP) decision, for the granted indication} (see section 4.2 for information on paediatric use).>

<The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with PRODUCT NAME in one or more subsets of the paediatric population in {condition, as per paediatric investigation plan (PIP) decision, for the granted indication} (see section 4.2 for information on paediatric use).>

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of PF-07321332/ritonavir have been studied in healthy participants.

Ritonavir is administered with PF-07321332 as a pharmacokinetic enhancer resulting in higher systemic concentrations of PF-07321332. In healthy participants in the fasted state, the mean half-life ($t_{1/2}$) of a single dose of 150 mg PF-07321332 administered alone was approximately 2 hours compared to 7 hours after administration of a single dose of 250 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir thereby supporting a twice-daily administration regimen.

Upon administration of single dose of PF-07321332/ritonavir 250 mg/100 mg to healthy participants in the fasted state, the geometric mean (CV%) maximum concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of last measurement (AUC_{last}) was 2.88 µg/mL (25%) and 27.6 µg*hr/mL (13%), respectively. Upon repeat-dose of PF-07321332/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, and 500 mg/100 mg administered twice daily, the increase in systemic exposure at steady-state appears to be less than dose proportional. Multiple dosing over 10 days achieved steady-state on Day 2 with approximately 2-fold accumulation. Systemic exposures on Day 5 were similar to Day 10 across all doses.

Absorption

Following oral administration of PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg after a single dose, the geometric mean PF-07321332 (CV%) C_{max} and area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity (AUC_{inf}) at steady-state was 2.21 µg/mL (33) and 23.01 µg*hr/mL (23), respectively. The median (range) time to C_{max} (T_{max}) was 3.00 hrs (1.02-6.00). The arithmetic mean (+SD) terminal elimination half-life was 6.1 (1.8) hours.

Following oral administration of PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg after a single dose, the geometric mean ritonavir (CV%) C_{max} and AUC_{inf} was 0.36 µg/mL (46) and 3.60 µg*hr/mL (47), respectively. The median (range) time to C_{max} (T_{max}) was 3.98 hrs (1.48-4.20). The arithmetic mean (+SD) terminal elimination half-life was 6.1 (2.2) hours.

Effect of food on oral absorption

Dosing with a high fat meal modestly increased the exposure of PF-07321332 (approximately 15% increase in mean C_{max} and 1.6% increase in mean AUC_{last}) relative to fasting conditions following administration of a suspension formulation of PF-07321332 coadministered with ritonavir tablets.

Distribution

The protein binding of PF-07321332 in human plasma is approximately 69%.

The protein binding of ritonavir in human plasma is approximately 98-99%.

Biotransformation

In vitro studies assessing PF-07321332 without concomitant ritonavir suggest that PF-07321332 is primarily metabolised by CYP3A4. PF-07321332 does not reversibly inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 or CYP1A2 *in vitro* at clinically relevant concentrations. PF-07321332 is not an inducer or substrate of other CYP enzymes. Administration of PF-07321332 with ritonavir inhibits the metabolism of PF-07321332. In plasma, the only drug-related entity observed was unchanged PF-07321332. Minor oxidative metabolites were observed in the faeces and urine.

In vitro studies utilising human liver microsomes have demonstrated that cytochrome P450 3A (CYP3A) is the major isoform involved in ritonavir metabolism, although CYP2D6 also contributes to the formation of oxidation metabolite M-2.

Low doses of ritonavir have shown profound effects on the pharmacokinetics of other protease inhibitors (and other products metabolised by CYP3A4) and other protease inhibitors may influence the pharmacokinetics of ritonavir.

Elimination

The primary route of elimination of PF-07321332 when administered with ritonavir was renal excretion of intact drug. Approximately 49.6% and 35.3% of the administered dose of PF-07321332 300 mg was recovered in urine and faeces, respectively. PF-07321332 was the predominant drug-related entity with small amounts of metabolites arising from hydrolysis reactions in excreta. In plasma, the only drug-related entity quantifiable was unchanged PF-07321332.

Human studies with radiolabelled ritonavir demonstrated that the elimination of ritonavir was primarily via the hepatobiliary system; approximately 86% of radiolabel was recovered from stool, part of which is expected to be unabsorbed ritonavir.

Specific populations

The pharmacokinetics of PF-07321332/ritonavir based on age and gender have not been evaluated.

Paediatric patients

The pharmacokinetics PF-07321332/ritonavir in paediatric patients have not been evaluated.

Using pharmacokinetic modelling and simulation, the recommended dosing regimen is expected to result in comparable steady-state plasma exposures of PF-07321332/ritonavir in adolescent patients 12 years of age and older weighing at least 40 kg as observed in healthy adults (see section 4.2).

Racial or ethnic groups

Systemic exposure in Japanese participants was numerically lower but not clinically meaningfully different than those in Western participants.

Patients with renal impairment

Compared to healthy controls with no renal impairment, the C_{max} and AUC of PF-07321332 in patients with mild renal impairment was 30% and 24% higher, in patients with moderate renal impairment was 38% and 87% higher, and in patients with severe renal impairment was 48% and 204% higher, respectively.

Patients with hepatic impairment

Compared to healthy controls with no hepatic impairment, the PK of PF-07321332 in subjects with moderate hepatic impairment was not significantly different. Adjusted geometric mean ratio (90% CI) of AUC_{inf} and C_{max} of PF-07321332 comparing moderate hepatic impairment (test) to normal hepatic function (reference) was 98.78% (70.65%, 138.12%) and 101.96% (74.20%, 140.11%), respectively.

PF-07321332/ritonavir has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Interaction studies conducted with PF-07321332/ritonavir

CYP3A4 was the major contributor to the oxidative metabolism of PF-07321332, when PF-07321332 was tested alone in human liver microsomes. Ritonavir is an inhibitor of CYP3A and increases plasma concentrations of PF-07321332 and other drugs that are primarily metabolised by CYP3A. Despite being coadministered with ritonavir as a pharmacokinetic enhancer, there is potential for strong inhibitors and inducers to alter the pharmacokinetics of PF-07321332.

The effects of coadministration of PAXLOVID with itraconazole (CYP3A inhibitor) and carbamazepine (CYP3A inducer) on the PF-07321332 AUC and C_{max} are summarised in Table 5 (effect of other medicinal products on PF-07321332).

Table 5: Interactions with other medicinal products: pharmacokinetic parameters for PF-07321332 in the presence of the coadministered medicinal products

Coadministered medicinal product	Dose (schedule)		N	Ratio (in combination with coadministered medicinal product/alone) of PF-07321332 pharmacokinetic parameters (90% CI); no effect=100	
	Coadministered medicinal product	PF-07321332/ritonavir		C_{max}	AUC ^a
Carbamazepine ^b	300 mg twice daily (16 doses)	300 mg/100 mg twice daily (5 doses)	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
Itraconazole	200 mg once daily (8 doses)	300 mg/100 mg twice daily (5 doses)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

Abbreviations: AUC=area under the plasma concentration-time curve; CI=confidence interval; C_{max} =maximum plasma concentrations.

- For carbamazepine, $AUC=AUC_{inf}$, for itraconazole, $AUC=AUC_{tau}$.
- Carbamazepine titrated up to 300 mg twice daily on Day 8 through Day 15 (e.g., 100 mg twice daily on Day 1 through Day 3 and 200 mg twice daily on Day 4 through Day 7).

5.3 Preclinical safety data

No nonclinical safety studies have been conducted with PF-07321332 in combination with ritonavir.

Toxicology

Repeat-dose toxicity studies up to 1 month duration of PF-07321332 in rats and monkeys resulted in no adverse findings.

Repeat-dose toxicity studies of ritonavir in animals identified major target organs as the liver, retina, thyroid gland and kidney. Hepatic changes involved hepatocellular, biliary and phagocytic elements and were accompanied by increases in hepatic enzymes. Hyperplasia of the retinal pigment epithelium and retinal degeneration have been seen in all of the rodent studies conducted with ritonavir, but have not been seen in dogs. Ultrastructural evidence suggests that these retinal changes may be secondary to phospholipidosis. However, clinical trials revealed no evidence of medicinal product-induced ocular changes in humans. All thyroid changes were reversible upon discontinuation of ritonavir. Clinical investigation in humans has revealed no clinically significant alteration in thyroid function tests.

Renal changes including tubular degeneration, chronic inflammation and proteinuria were noted in rats and are considered to be attributable to species-specific spontaneous disease. Furthermore, no clinically significant renal abnormalities were noted in clinical trials.

Carcinogenesis

PAXLOVID has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity.

PF-07321332 has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity.

Long-term carcinogenicity studies of ritonavir in mice and rats revealed tumourigenic potential specific for these species, but are regarded as of no relevance for humans.

Genotoxicity

PAXLOVID has not been evaluated for the potential to cause genotoxicity.

PF-07321332 was not genotoxic in a battery of assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human lymphoblastoid TK6 cells and *in vivo* rat micronucleus assays.

Ritonavir was found to be negative for mutagenic or clastogenic activity in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including the Ames bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* and *E. coli*, the mouse lymphoma assay, the mouse micronucleus test and chromosomal aberration assays in human lymphocytes.

Reproductive toxicity

PF-07321332

In a fertility and early embryonic development study, there were no PF-07321332 effects on fertility and reproductive performance at doses up to 1,000 mg/kg/day representing 12x/4.3x based on the predicted human C_{max}/AUC_{24} at a twice-daily dose of 300 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir.

Embryo-foetal developmental (EFD) toxicity studies were conducted in pregnant rats and rabbits administered oral PF-07321332 doses of up to 1,000 mg/kg/day during organogenesis [on Gestation Days (GD) 6 through 17 in rats and 6 through 19 in rabbits]. No biologically significant developmental effects were observed in the rat EFD study. At the highest dose of 1,000 mg/kg/day, the systemic PF-07321332 exposure (AUC_{24}) in rats was approximately 8 times higher than clinical exposures at the authorised human dose of PAXLOVID. In the rabbit EFD study, lower foetal body

weights (9% decrease) were observed at 1,000 mg/kg/day in the absence of significant maternal toxicity findings. At 1,000 mg/kg/day, the systemic exposure (AUC₂₄) in rabbits was approximately 10 times higher than clinical exposures at the authorised human dose of PAXLOVID. No other significant developmental toxicities (malformations and embryo-foetal lethality) were observed at up to the highest dose tested, 1,000 mg/kg/day. No developmental effects were observed in rabbits at 300 mg/kg/day resulting in systemic exposure (AUC₂₄) approximately 3 times higher than clinical exposures at the authorised human dose of PAXLOVID.

Ritonavir

Ritonavir produced no effects on fertility in rats.

Developmental toxicity observed in rats (embryo-lethality, decreased foetal body weight and ossification delays and visceral changes, including delayed testicular descent) occurred mainly at a maternally toxic dosage. Developmental toxicity in rabbits (embryo-lethality, decreased litter size and decreased foetal weights) occurred at a maternally toxic dosage.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

PF-07321332

Tablet core:

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Colloidal silicon dioxide
Sodium stearyl fumarate

Film coat:

Hydroxypropyl methylcellulose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol (E1521)
Iron oxide red (E172)

Ritonavir

Tablet core:

Copovidone
Sorbitan laurate
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous
Sodium stearyl fumarate

Film coat:

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Talc (E553b)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

12 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not refrigerate or freeze. Do not store above 25 °C.

6.5 Nature and contents of container

PAXLOVID is packaged in cartons containing 5 daily-dose OPA/Al/PVC foil blister cards of 30 tablets.

Each daily blister card contains 4 PF-07321332 tablets and 2 ritonavir tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: {DD month YYYY}

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>, and on the website of {name of MS Agency (link)}.

ANNEX II

- A. **<MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND> MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. **OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**
- <E. **SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR <THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION> <THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES>>**

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germany

Pfizer Italia S.r.L
Localita Marino del tronto
631000 Ascoli, Piceno
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

<An updated RMP shall be submitted by {CHMP agreed deadline}.>

• **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
<Post-authorisation efficacy study (PAES):>	
<Non-interventional post-authorisation safety study (PASS):>>	

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14a(4) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
<Non-interventional post-authorisation safety study (PASS):>>	

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PAXLOVID 150 mg + 100 mg film-coated tablets
PF-07321332 + ritonavir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pink PF-07321332 film-coated tablet contains 150 mg of PF-07321332
Each white ritonavir film-coated tablet contains 100 mg of ritonavir

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets (20 PF-07321332 tablets + 10 ritonavir tablets)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.
Scan QR code for product information in the national language.
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C.
Do not refrigerate or freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PAXLOVID

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PAXLOVID
PF-07321332 150 mg tablet
ritonavir 100 mg tablet

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer (logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

PAXLOVID 150 mg/100 mg film-coated tablets PF-07321332/ritonavir

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What PAXLOVID is and what it is used for
2. What you need to know before you take PAXLOVID
3. How to take PAXLOVID
4. Possible side effects
5. How to store PAXLOVID
6. Contents of the pack and other information

1. What PAXLOVID is and what it is used for

PAXLOVID contains the active substances PF-07321332 and ritonavir. PAXLOVID is an antiviral medicine used for treating mild-to-moderate COVID-19.

COVID-19 is caused by a virus called a coronavirus. PAXLOVID stops the virus multiplying in cells and this stops the virus multiplying in the body. This can help your body to overcome the virus infection, and may help you get better faster.

PAXLOVID is used in adults and adolescents 12 years of age and older and weighing at least 40 kg with mild-to-moderate COVID-19. It is only used in patients who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalisation or death.

You must talk to a doctor if you do not feel better or if you feel worse after 5 days.

2. What you need to know before you take PAXLOVID

Do not take PAXLOVID

- if you are allergic to PF-07321332, ritonavir or any of the other ingredients of PAXLOVID (listed in section 6).
- if you are taking any of the following medicines. Taking PAXLOVID with these medicines may cause serious or life-threatening side effects or affect how PAXLOVID works:
 - Alfuzosin (used to treat symptoms of an enlarged prostate)
 - Pethidine, piroxicam, propoxyphene (used to relieve pain)
 - Ranolazine (used to treat chronic chest pain [angina])
 - Neratinib, venetoclax (used to treat cancer)
 - Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine (used to treat heart conditions and correct irregular heartbeats)

- Fusidic acid (used to treat bacterial infections)
- Colchicine (used to treat gout)
- Astemizole, terfenadine (used to treat allergies)
- Lurasidone (used to treat depression)
- Pimozide, clozapine, quetiapine (used to treat schizophrenia, bipolar disorder, severe depression and abnormal thoughts or feelings)
- Dihydroergotamine and ergotamine (used to treat migraine headaches)
- Ergonovine and methylergonovine (used to stop excessive bleeding that may occur following childbirth or an abortion)
- Lovastatin, simvastatin, lomitapide (used to lower blood cholesterol)
- Avanafil, vardenafil (used to treat erectile dysfunction [also known as impotence])
- Sildenafil (Revatio®) used to treat pulmonary arterial hypertension (high blood pressure in the pulmonary artery)
- Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam taken orally (used to relieve anxiety and/or trouble sleeping)
- Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin (used to prevent and control seizures)
- Rifampin (used to treat tuberculosis)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (a herbal remedy used for depression and anxiety)

Warnings and precautions

Other medicines and PAXLOVID

There are other medicines that may not mix with PAXLOVID. Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements.

- medicines used to treat cancer, such as afatinib, abemaciclib, apalutamide, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, nilotinib, vinblastine and vincristine
- medicines used to thin the blood (anticoagulants), such as warfarin, rivaroxaban, vorapaxar
- medicines used to treat convulsions, such as divalproex, lamotrigine and phenytoin
- medicines used for smoking cessation, such as bupropion
- medicines used to treat allergies, such as fexofenadine and loratadine
- medicines used to treat fungal infections (antifungals), such as ketoconazole, itraconazole and voriconazole
- medicines used to treat HIV infection, such as amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, efavirenz, maraviroc, raltegravir and zidovudine
- medicines used to treat bacterial infections (e.g., antibiotics and antimycobacterials), such as atovaquone, fusidic acid, clarithromycin, erythromycin, bedaquiline, rifabutin, delamanid and sulfamethoxazole/trimethoprim
- medicines used to treat mental or mood disorders, such as haloperidol, risperidone and thioridazine
- medicines used to treat high blood pressure in the blood vessels that supply the lungs, such as bosentan and riociguat
- medicines used to treat high blood pressure (hypertension), such as amlodipine, diltiazem and nifedipine
- medicines used to treat heart conditions and correct irregular heartbeats, such as digoxin
- medicines used to treat hepatitis C virus infection, such as glecaprevir/pibrentasvir
- medicines used to lower blood cholesterol, such as atorvastatin, fluvastatin, pravastatin and rosuvastatin
- medicines used to suppress your immune system, such as cyclosporine, tacrolimus and everolimus
- medicines used to treat severe pain, such as morphine, fentanyl, methadone, buprenorphine, norbuprenorphine and other morphine-like medicines
- medicines used as sedatives, hypnotics, and sleeping agent, such as alprazolam, buspirone and zolpidem

- steroids including corticosteroids used to treat inflammation, such as betamethasone, budesonide, ciclesonide, dexamethasone, fluticasone, prednisolone, methylprednisolone, mometasone, prednisone and triamcinolone
- medicines used to treat asthma and other lung-related problems such as chronic obstructive pulmonary disease [COPD], such as salmeterol and theophylline
- medicines used to treat depression, such as amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline and desipramine
- medicines used to treat erectile dysfunction (also known as impotence), such as sildenafil and tadalafil
- medicines used as thyroid replacement therapy, such as levothyroxine
- any of the following other specific medicines:
 - oral or patch contraceptive containing ethinylestradiol used to prevent pregnancy
 - midazolam administered by injection (used for sedation [an awake but very relaxed state of calm or drowsiness during a medical test or procedure] or anaesthesia)

Many medicines interact with PAXLOVID. **Keep a list of your medicines to show your doctor and pharmacist.** Do not start taking a new medicine without telling your doctor. Your doctor can tell you if it is safe to take PAXLOVID with other medicines.

Liver disease

Tell your doctor if you have or have had a liver disease.

Children and adolescents

Do not give PAXLOVID to children under 12 years because PAXLOVID has not been studied in children.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

There is not enough information to be sure that PAXLOVID is safe for use in pregnancy. PAXLOVID should only be taken if the potential benefits of treatment outweigh the potential risks to the mother and the unborn child. It is recommended that you refrain from sexual activity or use effective barrier contraception while taking PAXLOVID.

You should not breast-feed your baby while taking PAXLOVID.

Driving and using machines

PAXLOVID has not been specifically tested for its possible effects on the ability to drive a car or operate machines.

PAXLOVID contains lactose (a type of sugar)

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

PAXLOVID contains sodium

PF-07321332 and ritonavir tablets each contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take PAXLOVID

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

If you have kidney disease, please talk to your healthcare provider for an appropriate dose of PAXLOVID.

PAXLOVID consists of 2 medicines: PF-07321332 and ritonavir. The recommended dose is 2 tablets of PF-07321332 with 1 tablet of ritonavir by mouth twice daily (in the morning and in the evening).

A course of treatment lasts 5 days. For each dose, take all 3 tablets together at the same time.

Swallow the tablets whole. Do not chew, break or crush the tablets. PAXLOVID can be taken with or without meals.

Use in children and adolescents

PAXLOVID is not used to treat children (under 12 years old).

If you take more PAXLOVID than you should

If you take too much PAXLOVID, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

If you forget to take PAXLOVID

If you forget to take a dose of PAXLOVID, take it as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, do not take the missed dose and just carry on as before.

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking PAXLOVID

Even if you feel better, do not stop taking PAXLOVID without talking to your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Not many people have taken PAXLOVID. Serious and unexpected side effects may happen. PAXLOVID is still being studied, so it is possible that all of the risks are not known at this time.

Common: may affect up to 1 in 10 people

- Altered sense of taste
- Diarrhoea
- Vomiting
- Headache

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store PAXLOVID

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton or the blister after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 25 °C.

Do not refrigerate or freeze.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What PAXLOVID contains

- The active substances in this medicine are PF-07321332 and ritonavir.
 - Each pink film-coated PF-07321332 tablet contains 150 mg of PF-07321332.
 - Each white film-coated ritonavir tablet contains 100 mg of ritonavir.
- The other ingredients in PF-07321332 are microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (see section 2, 'PAXLOVID contains lactose'), croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide and sodium stearyl fumarate (see section 2, 'PAXLOVID contains sodium'). The film-coating contains hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, macrogol and iron oxide red.
- The other ingredients in ritonavir are copovidone, sorbitan laureate, colloidal anhydrous silica, anhydrous calcium hydrogen phosphate, sodium stearyl fumarate. The film-coating contains hypromellose, titanium dioxide, macrogol, hydroxypropyl cellulose, talc, colloidal anhydrous silica and polysorbate 80.

What PAXLOVID looks like and contents of the pack

PAXLOVID tablets are available in 5 daily-dose blister cards with a total of 30 tablets packaged in a carton.

Each daily blister card contains 4 PF-07321332 tablets (150 mg each) and 2 ritonavir tablets (100 mg each) and indicates which tablets need to be taken in the morning and evening.

PF-07321332 150 mg film-coated tablets are pink, oval-shaped and debossed with 'PFE' on one side and '3CL' on the other side.

Ritonavir 100 mg film-coated tablets are white to off white, capsule shaped, and debossed with 'H' on one side and 'R9' on the other side.

Marketing Authorisation Holder

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Manufacturer

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germany

Pfizer Italia S.r.L
Localita Marino del Tronto
631000 Ascoli, Piceno
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine. The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Scan the code with a mobile device to get the package leaflet in different languages.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

欧州製品特性概要 (PAXLOVID) の一部和訳

4.1. 適応症

本剤は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の重症化リスク因子を有する成人および青少年 (12 歳以上かつ体重 40 kg 以上) 患者における軽度から中等度の COVID-19 の治療を目的としている (5.1 項参照)。

4.2. 用法・用量

本剤は、PF-07321332 錠とリトナビル錠が同梱された製剤である。

PF-07321332 はリトナビルと併用すること。PF-07321332 はリトナビルと正しく併用しなければ、血漿中 PF-07321332 濃度が低下し、期待される治療効果が得られなくなる。

用量

成人および青少年 (12 歳以上かつ体重 40 kg 以上) 患者における推奨用量は、PF-07321332 300 mg (150 mg 錠 2 錠) およびリトナビル 100 mg (100 mg 錠 1 錠) とともに 12 時間ごと 5 日間の併用経口投与である。本剤は COVID-19 と診断され次第、症状発現後 5 日以内に可能な限り速やかに投与すること。本剤投与開始後 COVID-19 の重症または重篤化により入院を要する場合であっても、5 日間の投与をすべて完了することが推奨される。

通常服用する時刻の 8 時間以内に本剤の服用を忘れた場合、可能な限り速やかに服用し、通常の投与スケジュールを再開すること。8 時間を超えて服用を忘れた場合、その分は服用せず、規定の時刻に次回分を服用すること。忘れた分を埋め合わせるために 2 回分を服用しないこと。

患者の選択

成人および青少年 (12 歳以上かつ体重 40 kg 以上) 患者では、以下の医学的状態またはその他の要因により、COVID-19 の重症化リスクが高まる。

- 高齢 (例 : 60 歳以上)
- 肥満または過体重 [例 : ボディマス指数 (BMI) >25 kg/m²]
- 喫煙者
- 慢性腎臓病
- 糖尿病
- 免疫抑制性疾患または免疫抑制作用のある薬剤の慢性投与
- 心血管系疾患 (先天性心疾患を含む) または高血圧
- 慢性肺疾患 [慢性閉塞性肺疾患, 喘息 (中等度～重度), 間質性肺疾患, 嚢胞性線維症, 肺高血圧症など]

- 鎌状赤血球症
- 神経発達障害（脳性麻痺，ダウン症候群など）また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，重度の先天異常など）
- 活動性のがん
- COVID-19 と無関係な医療技術への依存（気管切開，胃瘻造設術，陽圧換気など）

その他の医学的状態や要因（人種または民族など）によっても，個々の患者の COVID-19 の重症化リスクが高まる可能性があり，本剤の使用認可は，上記の医学的状態や要因には限定されない。COVID-19 の重症化リスク上昇を伴う医学的状態および要因の詳細は，欧州疾病予防管理センターのウェブサイト (<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/risk-factors-risk-groups>) を参照のこと。医療従事者は，個々の患者のベネフィット・リスクを考慮する必要がある。

特別な集団

小児

18 歳未満の患者における本剤の安全性および有効性は検討されていない。

青少年への投与は，体重 40 kg 以上の 12 歳以上の青少年患者における PF-07321332 およびリトナビルの血漿中曝露量が PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg 投与時の成人と同程度であることを示した薬物動態モデリングおよびシミュレーションに基づいている（5.1 項および 5.2 項参照）。

12 歳未満の小児患者における本剤の安全性および有効性は確立されていない。

腎機能障害

軽度の腎機能障害（eGFR \geq 60 \sim < 90 mL/min）を有する患者における用量調整は不要である。中等度の腎機能障害（eGFR \geq 30 \sim < 60 mL/min）を有する患者では，本剤を PF-07321332/リトナビル 150 mg/100 mg 1 日 2 回 5 日間投与に減量すること。さらなるデータが得られるまで，重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/min）を有する患者における本剤の投与は推奨されない。重度の腎機能障害を有する患者における適正用量は確定していない（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度（Child-Pugh Class A）または中等度（Child-Pugh Class B）の肝機能障害を有する患者における本剤の用量調整は不要である。重度の肝機能障害を有する患者における本剤の投与は推奨されない。

リトナビルまたはコビシスタットを含むレジメンとの併用療法

用量調整は不要である。本剤の用量は，300 mg/100 mg 1 日 2 回 5 日間投与とする。

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) または C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染と診断され、リトナビルまたはコビシタットを含むレジメンの投与を受けている場合、必要に応じて治療を継続すること。

投与方法

経口投与

本剤は食事の有無にかかわらず服用可能である。錠剤は嚙んだり、割ったり、砕いたりせず、そのまま飲み込むこと。

4.3. 禁忌

有効成分または 6.1 項に記載している本剤の賦形剤のいずれかに対して過敏症を有する患者。

本剤は、クリアランスが CYP3A に大きく依存する薬剤と併用すると、濃度が上昇し、重篤な／生命を脅かす反応が生じるため、併用は禁忌である。本剤は、強い CYP3A 誘導薬である薬剤との併用も禁忌である。強い CYP3A 誘導薬と併用すると、PF-07321332/リトナビルの血漿中濃度が著しく低下し、ウイルス学的効果の消失や耐性発現に至る可能性がある。最近中止した CYP3A 誘導薬の消失が遅延するため、以下の薬剤のいずれかの中止直後に本剤の投与を開始することはできない (4.5 項参照)。

Table 1 : 本剤との併用禁止薬

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	臨床的解説
併用薬の濃度を上昇または低下させる薬剤		
α1アドレナリン受容体拮抗薬	アルフゾシン	血漿中アルフゾシン濃度の上昇により、重度の低血圧が発現する可能性がある (4.5項参照)。
鎮痛薬	ペチジン, ピロキシカム, propoxyphene	ノルペチジン, ピロキシカム, propoxypheneの血漿中濃度の上昇により、重篤な呼吸抑制や血液学的異常またはその他の重篤な副作用のリスクが高まる。
抗狭心症薬	ranolazine	血漿中ranolazine濃度の上昇により、重篤な／生命を脅かす反応が発現する可能性が高まる (4.5項参照)。
抗がん薬	neratinib ベネトクラクス	血漿中neratinib濃度の上昇により、肝毒性を含む重篤な／生命を脅かす反応が発現する可能性が高まる (4.5項参照)。 血漿中ベネトクラクス濃度が上昇する。投与開始時および用量漸減期間中に腫瘍崩壊症候群のリスクが高まる (4.5項参照)。
抗不整脈薬	アミオダロン, ベプリジル, dronedarone, encainide, フレカイニド, プロパフェノン, キニジン	血漿中アミオダロン, ベプリジル, dronedarone, encainide, フレカイニド, プロパフェノン, キニジン濃度の上昇により、不整脈またはその他の重篤な副作用のリスクが高まる。

Table 1 : 本剤との併用禁止薬

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	臨床的解説
抗生物質	フシジン酸	血漿中フシジン酸およびリトナビル濃度が上昇する。
抗痛風薬	コルヒチン	腎機能障害／肝機能障害を有する患者では、重篤な／生命を脅かす反応が発現する可能性がある (4.5項参照)。
抗ヒスタミン薬	astemizole, テルフェナジン	血漿中astemizoleおよびテルフェナジン濃度の上昇により、重篤な不整脈のリスクが高まる。
抗精神病薬・神経弛緩薬	ルラシドン クロザピン, ピモジド クエチアピン	血漿中ルラシドン濃度の上昇により、重篤な／生命を脅かす反応が発現する可能性が高まる (4.5項参照)。 血漿中クロザピンおよびピモジド濃度の上昇により、重篤な血液学的異常またはその他の重篤な副作用のリスクが高まる。 血漿中クエチアピン濃度の上昇により、昏睡が生じる可能性がある。クエチアピンとの併用投与は禁忌である (4.5項参照)。
麦角誘導体	ジヒドロエルゴタミン, エルゴメトリン エルゴタミン, メチルエルゴノビン	血漿中麦角誘導体濃度の上昇により、血管痙攣や虚血などの麦角の急性毒性が発現する可能性がある。
脂質修飾薬 HMG-CoA還元 酵素阻害薬 ミクロゾームト リグリセリド転 移タンパク質 (MTTP) 阻害 薬	lovastatin, シンバスタチン lomitapide	血漿中lovastatinおよびシンバスタチンの濃度上昇により、横紋筋融解症などのミオパチーのリスクが高まる (4.5項参照)。 血漿中lomitapideの濃度上昇 (4.5項参照)。
PDE5阻害薬	avanafil シルденаフィル バルденаフィル	血漿中avanafilの濃度上昇 (4.5項参照)。 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療に用いる場合のみ禁忌とする。血漿中シルденаフィルの濃度上昇により、シルденаフィル関連の有害事象 (低血圧および失神を含む) が発現する可能性が高まる。勃起障害患者におけるシルденаフィルの併用投与については5.4項参照。 血漿中バルденаフィルの濃度上昇 (4.5項参照)。
鎮静薬・催眠薬	クロラゼパ酸, ジアゼパム, エスタゾラム, フルラゼパム,	血漿中クロラゼパ酸, ジアゼパム, エスタゾラム, フルラゼパム, 経口ミダゾラムおよびトリアゾラムの濃度上昇により、過度の鎮静および呼吸抑制のリスクが高まる可能性がある (ミダゾラム

Table 1 : 本剤との併用禁止薬

薬剤分類	分類に含まれる薬剤	臨床的解説
	経口ミダゾラムおよび トリアゾラム	の非経口投与に関する注意事項については4.5項参照)。
PF-07321332/リトナビルの濃度を低下させる薬剤		
生薬製剤	セント・ジョーンズ・ ワート	PF-07321332/リトナビルの血漿中濃度低下および 臨床効果減少のリスクがあるためセント・ ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ) を 含む生薬製剤 (4.5項参照)。
抗癌薬 抗感染症薬	カルバマゼピン ^a , リファンピシン	PF-07321332/リトナビルの血漿中濃度低下および 臨床効果減少。

a. 5.2項「PF-07321332/リトナビルを用いて実施した相互作用試験」を参照のこと。

4.4. 特別な警告および使用上の注意

他の薬剤との相互作用による重篤な副作用のリスク

CYP3A で代謝される薬剤を投与中の患者に本剤 (CYP3A 阻害薬) の投与を開始, または本剤を既に投与中の患者に CYP3A で代謝される薬剤の投与を開始した場合, CYP3A で代謝される薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

CYP3A 阻害薬または誘導薬の投与を開始した場合, 本剤の濃度が上昇または低下する可能性がある。

CYP3A 阻害薬または誘導薬との相互作用により, 以下に至る可能性がある。

- 併用薬の曝露量の増加により, 臨床的に意味のある副作用が発現し, 重度/生命を脅かす/死亡に至る可能性がある。
- 本剤の曝露量の増加による臨床的に意味のある副作用
- 本剤の治療効果の消失およびウイルス耐性の発現

本剤との併用禁忌薬については Table 1 (4.3 項参照), 他の薬剤との潜在的に意味のある薬物相互作用については Table 2 (4.5 項参照) を参照のこと。本剤の投与前および投与中は, 薬物相互作用の可能性を考慮すること。本剤の投与中は, 併用薬を確認し, 併用薬に関連する副作用がないか患者をモニタリングすること。

肝毒性

リトナビルを投与中の患者に, 肝トランスアミナーゼ上昇, 症候性肝炎および黄疸が認められている。したがって, 肝疾患, 肝酵素異常または肝炎の既往歴を有する患者に本剤を投与する場合は注意すること。

HIV-1 耐性発現のリスク

PF-07321332 をリトナビルと併用投与するため、コントロール不良または診断未確定の HIV-1 感染者では、HIV プロテアーゼ阻害薬に対する耐性が発現するリスクが考えられる。

賦形剤

PF-07321332 錠は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、全ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症などの希少な遺伝性疾患を有する患者には、本剤を投与しないこと。

PF-07321332 とリトナビルの各錠剤の 1 回用量中のナトリウム含有量は 1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5. 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

本剤 (PF-07321332/リトナビル) は CYP3A 阻害薬であり、CYP3A により主に代謝される薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。CYP3A により広範に代謝され、初回通過効果の高い薬剤は、本剤との併用により曝露量が大きく増加しやすいと考えられる。したがって、本剤と、クリアランスが CYP3A に大きく依存する薬剤を併用すると、血漿中濃度の上昇により、重篤な／生命を脅かす事象が発現する可能性があるため、併用は禁忌である (4.3 項の Table 1 参照)。

PF-07321332 は臨床的に意義のある濃度で *in vitro* で CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 または CYP1A2 を可逆的に阻害しない。In vitro 試験結果から、PF-07321332 が CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 および CYP2C9 の誘導薬である可能性が示された。臨床的意義は不明である。In vitro データに基づくと、PF-07321332 が BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 および OCT2 を阻害する可能性は低い。PF-07321332 は臨床的に意義のある濃度で MDR1, MATE1, OCT1 および OATP1B1 を阻害する可能性がある。

リトナビルはいくつかのチトクローム P450 (CYP) アイソフォームに対する親和性が高く、以下の順序で酸化を阻害する可能性がある：CYP3A4 > CYP2D6。また、リトナビルは P 糖タンパク質 (P-gp) に対する親和性が高く、この輸送体を阻害する可能性がある。リトナビルは CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 および CYP2C19 によってグルクロン酸化および酸化を誘導する可能性があることから、これらの経路によって代謝される一部の薬剤の生体内変化を増加させ、このような薬剤の全身曝露量を減少させることにより、その治療効果を減少または短縮させる可能性がある。

潜在的に意味のある相互作用が生じる可能性のある他の CYP3A4 基質の併用は、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ考慮すること (Table 2 参照)。

PF-07321332 およびリトナビルは CYP3A 基質である。したがって、CYP3A 誘導薬は PF-07321332 とリトナビルの血漿中濃度を低下させ、本剤の治療効果を低下させる可能性がある。

Table 1 (4.3 項) および Table 2 に示した薬剤は参考であり、PF-07321332/リトナビルとの相互作用が生じる可能性のあるすべての薬剤を網羅したリストではない。医療従事者は、包括的な情報について適切な参考資料を参照すること。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
α1-受容体拮抗薬	↑alfuzosin	血漿中alfuzosin濃度上昇により重度の低血圧が発現する可能性があるため、禁忌とする (4.3項参照)。
アンフェタミン誘導体	↑アンフェタミン	抗レトロウイルス薬としてリトナビルを投与するとCYP2D6を阻害する可能性があることから、アンフェタミンとその誘導体の濃度が上昇すると予想される。本剤とこれらの薬剤を併用投与する場合は有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。
鎮痛薬	↑ブプレノルフィン (57%, 77%) , ↑ノルブプレノルフィン (33%, 108%) ↑ペチジン ↑ピロキシカム ↑propoxyphene ↑フェンタニル ↓メサドン (36% , 38%) ↓モルヒネ	オピオイド耐性患者集団では、ブプレノルフィンとその活性代謝物の血漿中濃度上昇により、臨床的に重大な薬力学的変化はみられなかった。したがって、両剤の併用投与時のブプレノルフィンの用量調整は不要と考えられる。 血漿中ノルペチジン、ピロキシカムおよびpropoxyphene濃度上昇により、重篤な呼吸抑制または血液学的異常が発現する可能性がある (4.3項参照)。 薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを投与するとCYP3A4を阻害することから、血漿中フェンタニル濃度が上昇すると予想される。フェンタニルとリトナビルを併用投与する場合は治療効果と有害作用 (呼吸抑制を含む) の慎重なモニタリングが推奨される。 薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを併用投与するとグルクロン酸化が誘導されることから、メサドンの増量が必要となる可能性がある。メサドン投与に対する患者の臨床反応に基づき、用量調整を検討すること。 薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを併用投与するとグルクロン酸化が誘導されることから、モルヒネ濃度が低下する可能性がある。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
抗狭心症薬	↑ラノラジン	リトナビルによるCYP3A阻害により、ラノラジン濃度が上昇すると予想される。ラノラジンとの併用投与は禁忌である (4.3項参照)。
抗不整脈薬	↑アミオダロン ↑dronedarone ↑フレカイニド ↑プロパフェノン ↑キニジン ↑ジゴキシン	リトナビルとの併用投与によりアミオダロン, dronedarone, フレカイニド, プロパフェノンおよびキニジンの血漿中濃度が上昇する可能性があるため、禁忌である (4.3項参照)。 この相互作用は、薬物動態エンハンサーとして投与したリトナビルによるP-gp媒介性ジゴキシン流出の変化に起因する可能性がある。
抗喘息薬	↓テオフィリン (43%, 32%)	リトナビルと併用投与するとCYP1A2が誘導されることから、テオフィリンの増量が必要となる可能性がある。
抗がん薬	↑アフアチニブ ↑アベマシクリブ ↑apalutamide	リトナビルによる乳癌耐性蛋白質 (BCRP) および急性P-gp阻害により、血清中濃度が上昇する可能性がある。AUCおよびC _{max} 上昇の程度は、リトナビル投与のタイミングによって異なる。本剤とアフアチニブを併用投与する場合は注意を要する (アフアチニブのSmPCを参照のこと)。アフアチニブに関連するADRをモニタリングすること。 リトナビルによるCYP3A4阻害により、血清中濃度が上昇する可能性があるため、本剤とアベマシクリブの併用投与は避けること。この併用投与が避けられないと判断される場合は、用量調整の推奨事項についてはアベマシクリブのSmPCを参照のこと。アベマシクリブに関連するADRをモニタリングすること。 Apalutamideは中程度から強いCYP3A4誘導薬であり、PF-07321332/リトナビルの曝露量を減少させ、ウイルス学的効果が消失する可能性がある。また、リトナビルとの併用投与によりapalutamideの血清中濃度が上昇し、痙攣発作を含む重篤な有害事象が発現する可能性がある。本剤とapalutamideの併用投与は推奨されない。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
	↑セリチニブ ↑ダサチニブ ↑ニロチニブ ↑ビンクリスチン ↑ビンブラスチン ↑エンコラフェニブ ↑fostamatinib ↑イブルチニブ	リトナビルによるCYP3AおよびP-gp阻害により、セリチニブの血清中濃度が上昇する可能性があるため、本剤とセリチニブを併用投与する場合は注意を要する。用量調整の推奨事項についてはセリチニブのSmPCを参照のこと。セリチニブに関連するADRをモニタリングすること。 リトナビルとの併用投与により血清中濃度が上昇し、有害事象の発現率が上昇する可能性がある。 リトナビルとの併用投与によりエンコラフェニブの血清中濃度が上昇し、QT間隔延長などの重篤な有害事象のリスクを含め、毒性のリスクが高まる可能性がある。エンコラフェニブとリトナビルの併用投与は避けること。ベネフィットがリスクを上回ると判断され、リトナビルを使用しなければならない場合は、安全性について患者を慎重にモニタリングすること。 リトナビルとfostamatinibを併用投与すると、fostamatinibの代謝物であるR406曝露量が増加し、肝毒性、好中球減少症、高血圧または下痢などの用量依存性有害事象が発現する可能性がある。このような事象が発現した場合、用量減量の推奨事項についてはfostamatinibのSmPCを参照のこと。 リトナビルによるCYP3A阻害により、イブルチニブの血清中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群のリスクを含む毒性のリスクが高まる可能性がある。イブルチニブとリトナビルの併用投与は避けること。ベネフィットがリスクを上回ると判断され、リトナビルを使用しなければならない場合は、イブルチニブの用量を140 mgに減量し、毒性について患者を慎重にモニタリングすること。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
	↑neratinib ↑ベネトクラクス	リトナビルによるCYP3A4阻害により、血清中濃度が上昇する可能性がある。肝毒性を含む重篤な／生命を脅かす可能性のある反応が発現するため、本剤との併用投与は禁忌である (5.2項参照)。 リトナビルによるCYP3A阻害により、血清中濃度が上昇し、投与開始時および増量中に腫瘍崩壊症候群のリスクが高まる可能性がある (5.2項およびベネトクラクスのSmPC参照)。ベネトクラクスの増量期を完了し、一定の用量で連日投与を継続している患者では、強いCYP3A阻害薬と併用投与する場合、ベネトクラクスの用量を75%以上減量すること (投与に関する指示についてはベネトクラクスのSmPCを参照のこと)。
抗凝固薬	↑リバーロキサバン (153%, 53%) ↑vorapaxar ワルファリン ↑↓S-ワルファリン (9%, 9%) ↓↔ R-ワルファリン (33%)	CYP3AおよびP-gp阻害により、リバーロキサバンの血漿中濃度および薬力学的作用が増加し、出血リスクが高まる可能性があるため、リバーロキサバン投与中の患者ではリトナビルの投与は推奨されない。 リトナビルによるCYP3A阻害により、血清中濃度が上昇するため、本剤とvorapaxarの併用投与は推奨されない (vorapaxarのSmPCを参照のこと)。 リトナビルと併用投与すると、CYP1A2およびCYP2C9阻害により、R-ワルファリンの濃度は低下し、S-ワルファリンの薬物動態作用はほとんど認められなくなる。R-ワルファリンの濃度が低下すると抗凝固が減少するため、ワルファリンとリトナビルを併用投与する場合は、抗凝固パラメータをモニタリングすることが推奨される。
抗癌薬	カルバマゼピン ↓divalproex ラモトリギン フェニトイン	カルバマゼピンは強いCYP3A4誘導薬であり、PF-07321332およびリトナビルの曝露量を減少させ、ウイルス学的効果が消失する可能性がある。本剤とカルバマゼピンの併用投与は禁忌である (4.3項参照)。 薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを投与するとCYP2C9による酸化およびグルクロン酸化が誘導されるため、抗癌薬の

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
		血漿中濃度が低下すると予想される。これらの薬剤とリトナビルを併用投与する場合は血清中濃度または治療効果の慎重なモニタリングが推奨される。フェニトインはリトナビルの血清中濃度を低下させる可能性がある。
抗うつ薬	↑アミトリプチリン フルオキセチン イミプラミン ノルトリプチリン パロキセチン セルトラリン ↑desipramine (145%, 22%)	抗レトロウイルス薬としてリトナビルを投与するとCYP2D6を阻害する可能性があることから、イミプラミン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、フルオキセチン、パロキセチンまたはセルトラリンの濃度を上昇させると予想される。抗レトロウイルス薬としてリトナビルをこれらの薬剤と併用投与する場合は、治療効果および有害作用の慎重なモニタリングが推奨される (4.4項参照)。 2-ヒドロキシ代謝物のAUCおよびC _{max} はそれぞれ15%および67%低下した。リトナビルと併用投与する場合は、desipramineの用量減量が推奨される。
抗痛風薬	↑コルヒチン	リトナビルと併用投与するとコルヒチン濃度が上昇すると予想される。コルヒチンとリトナビルを投与された患者で、生命を脅かす致死的な相互作用が報告されている (CYP3A4およびP-gp阻害)。本剤とコルヒチンの併用投与は禁忌である (4.3項参照)。
抗ヒスタミン薬	↑フェキソフェナジン ↑ロラタジン	薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを投与すると、P-gp媒介性フェキソフェナジン流出が変化し、フェキソフェナジンの濃度が上昇する可能性がある。 薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを投与するとCYP3Aを阻害することから、ロラタジンの血漿中濃度が上昇すると予想される。ロラタジンとリトナビルを併用投与する場合は、治療効果および有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。
抗感染症薬	↑フシジン酸	リトナビルとの併用投与によりフシジン酸とリトナビルの血漿中濃度がいずれも上昇する可能性があるため、禁忌である (4.3項参照)。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
	↑リファブチン (4倍, 2.5倍) ↑25- <i>O</i> -デスアセチルリファブチン (38倍, 16倍)	リファブチンAUCが大幅に増加するため、薬物動態エンハンサーとしてリトナビルと併用投与する場合はリファブチンの用量を150 mg週3回に減量することが指示される。
	リファンピシン	リファンピシンは強いCYP3A4誘導薬であり、PF-07321332/リトナビルの曝露量を減少させ、ウイルス学的効果が消失する可能性がある。本剤とリファンピシンの併用投与は禁忌である (4.3項参照)。
	↓ボリコナゾール (39%, 24%)	ボリコナゾールと薬物動態エンハンサーとしてのリトナビルの併用投与は、患者に対するベネフィット/リスク評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断されない限り、避けること。
	↑ケトコナゾール (3.4倍, 55%)	リトナビルはケトコナゾールのCYP3A媒介性代謝を阻害する。消化管および肝臓の副作用の発現率が上昇するため、リトナビルと併用投与する場合はケトコナゾールの用量減量を考慮すること。
	↑イトラコナゾール ^a ↑エリスロマイシン	薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを投与するとCYP3Aを阻害することから、イトラコナゾールおよびエリスロマイシンの血漿中濃度が上昇すると予想される。エリスロマイシンまたはイトラコナゾールをリトナビルと併用投与する場合は治療効果と有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。
	↓アトバコン	薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを投与するとグルクロン酸化が誘導されることから、アトバコンの血漿中濃度が低下すると予想される。アトバコンをリトナビルと併用投与する場合は血清中濃度または治療効果の慎重なモニタリングが推奨される。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
	<p>↑ベダキリン</p> <p>デラマニド</p> <p>↑クラリスロマイシン (77%, 31%) ↓14-OHクラリスロマイシン代謝物 (100%, 99%)</p> <p>スルファメトキサゾール/トリメトプリム</p>	<p>リトナビルのみとの相互作用試験は実施されていない。ベダキリン関連の有害事象のリスクがあることから、併用投与は避けること。ベネフィットがリスクを上回る場合、ベダキリンとリトナビルの併用投与は慎重に行わなければならない。より頻回な心電図モニタリングとトランスアミナーゼのモニタリングが推奨される（ベダキリンの製品概要を参照のこと）。</p> <p>リトナビルのみとの相互作用試験は実施されていない。健康被験者を対象としたデラマニド100 mg 1日2回投与とロピナビル/リトナビル400/100 mg 1日2回14日間投与の薬物相互作用試験では、デラマニドの代謝物であるDM-6705の曝露量が30%増加した。DM-6705に関連するQTc延長のリスクがあることから、デラマニドとリトナビルの併用投与が必要と判断される場合は、デラマニド投与期間を通じてかなり頻回にECGモニタリングを行うことが推奨される（4.4項およびデラマニドの製品概要を参照のこと）。</p> <p>クラリスロマイシンの治療域は広いため、腎機能が正常な患者における用量減量は不要である。1 g/日を超える用量のクラリスロマイシンと薬物動態エンハンサーとしてのリトナビルを併用投与しないこと。腎機能障害患者では、クラリスロマイシンの用量減量を考慮すること：クレアチニンクリアランスが30～60 mL/minの患者では50%減量、クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満の患者では75%減量すること。</p> <p>リトナビルと併用投与中のスルファメトキサゾール/トリメトプリムの用量変更は不要である。</p>
HIVプロテアーゼ阻害薬	↑アンプレナビル (64%, 5倍)	リトナビルはCYP3A4を阻害するためアンプレナビルの血清中濃度を上昇させる。詳細情報については、医師はアンプレナビルの製品概要を参照のこと。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
	<p>↑アタザナビル (86%, 11倍)</p> <p>↑ダルナビル (14倍)</p> <p>↑ホスアンプレナビル (2.4倍, アンプレナビルとしては11倍)</p>	<p>リトナビルはCYP3A4を阻害するためアタザナビルの血清中濃度を上昇させる。詳細情報については、医師はアタザナビルの製品概要を参照のこと。</p> <p>リトナビルはCYP3A4を阻害するためダルナビルの血清中濃度を上昇させる。ダルナビルとリトナビルを併用投与する場合は、その治療効果を確保すること。詳細情報については、医師はダルナビルの製品概要を参照のこと。</p> <p>リトナビルはCYP3A4を阻害するため（ホスアンプレナビルから）アンプレナビルの血清中濃度を上昇させる。ホスアンプレナビルとリトナビルを併用投与する場合は、その治療効果を確保すること。詳細情報については、医師はホスアンプレナビルの製品概要を参照のこと。</p>
抗HIV薬	<p>↑エファビレンツ (21%)</p> <p>↑マラビロク (161%, 28%)</p> <p>↓ラルテグラビル (16%, 1%)</p> <p>↓ジドブジン (25%, ND)</p>	<p>エファビレンツとリトナビルを併用投与する場合、副作用（例：浮動性めまい、悪心、錯感覚）および臨床検査値異常（肝酵素上昇）の発現頻度が上昇する。</p> <p>リトナビルはCYP3A4を阻害するためマラビロクの血清中濃度を上昇させる。マラビロクの曝露量を増加させる目的でリトナビルと併用投与する場合がある。詳細情報については、マラビロクの製品概要を参照のこと。</p> <p>リトナビルとラルテグラビルの併用投与によりラルテグラビル濃度がわずかに低下する。</p> <p>リトナビルはジドブジンのグルクロン酸化を誘導し、ジドブジンの濃度がわずかに低下する可能性がある。用量変更は不要である。</p>
抗精神病薬	<p>↑クロザピン</p> <p>↑ピモジド</p>	<p>クロザピンまたはピモジドの血漿中濃度が上昇する可能性があるため、リトナビルとの併用投与は禁忌である（4.3項参照）。</p>

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
	↑ハロペリドール ↑リスペリドン ↑チオリダジン ↑ルラシドン ↑クエチアピン	リトナビルはCYP2D6を阻害する可能性があるため、ハロペリドール、リスペリドンおよびチオリダジンの濃度を上昇させると予想される。抗レトロウイルス用量のリトナビルとこれらの薬剤を併用投与する場合は、治療効果および有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。 リトナビルによるCYP3A阻害により、ルラシドン濃度が上昇すると予想される。ルラシドンとの併用投与は禁忌である (4.3項参照)。 リトナビルによるCYP3A阻害により、クエチアピン濃度が上昇すると予想される。クエチアピン関連の毒性が増加する可能性があるため、本剤とクエチアピンの併用投与は禁忌である (4.3項参照)。
β2-作動薬 (長時間作用型)	↑サルメテロール	リトナビルによるCYP3A阻害により、サルメテロールの血漿中濃度の顕著な上昇が予想されることから、併用投与は推奨されない。
カルシウムチャネル遮断薬	↑アムロジピン ↑ジルチアゼム ↑ニフェジピン	薬物動態エンハンサーまたは抗レトロウイルス薬としてリトナビルを投与するとCYP3A4を阻害することから、カルシウムチャネル遮断薬の血漿中濃度が上昇すると予想される。リトナビルとこれらの薬剤を併用投与する場合は、治療効果および有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。
エンドセリン拮抗薬	↑ボセンタン ↑リオシグアト	ボセンタンとリトナビルの併用投与により、ボセンタンの定常状態の最高濃度 (C _{max}) および曲線下面積 (AUC) が増加する可能性がある。 リトナビルによるCYP3AおよびP-gp阻害により血清中濃度が上昇する可能性がある。本剤とリオシグアトの併用投与は推奨されない (リオシグアトのSmPCを参照のこと)。
麦角誘導体	↑ジヒドロエルゴタミン ↑エルゴメトリン ↑エルゴタミン ↑メチルエルゴノビン	リトナビルとの併用投与は麦角誘導体の血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、禁忌である (4.3項)。
HCV直接作用型抗ウイルス薬	↑グレカプレビル/ピブレンタスビル	リトナビルによるP-gp, BCRPおよびOATP1B阻害により、血清中濃度が上昇す

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
		<p>る可能性がある。グレカプレビル曝露量の増加に伴うALT上昇のリスクが高まることから、本剤とグレカプレビル/ピブレンタスビルの併用投与は推奨されない。</p>
<p>HMG-CoA還元酵素阻害薬</p>	<p>↑アトルバスタチン フルバスタチン ロバスタチン プラバスタチン ロスバスタチン シンバスタチン</p>	<p>ロバスタチンおよびシンバスタチンなどのCYP3A代謝に高度に依存しているHMG-CoA還元酵素阻害薬は、抗レトロウイルス薬または薬物動態エンハンサーとしてのリトナビルと併用投与すると血漿中濃度が顕著に上昇すると予想される。ロバスタチンおよびシンバスタチンの濃度上昇により、患者は横紋筋融解症を含むミオパチーを発現しやすくなる可能性があることから、これらの薬剤とリトナビルの併用投与は禁忌である(5.2項参照)。アトルバスタチンのCYP3A代謝への依存度は低い。ロスバスタチン排泄はCYP3Aに依存していないが、リトナビルとの併用投与によりロスバスタチン曝露量の増加が報告されている。この相互作用の機序は不明であるが、輸送体の阻害に起因する可能性がある。薬物動態エンハンサーまたは抗レトロウイルス薬としてのリトナビルと併用投与する場合、アトルバスタチンまたはロスバスタチンは可能な限り低い用量で投与すること。プラバスタチンおよびフルバスタチンの代謝はCYP3Aに依存していないため、リトナビルとの相互作用は生じないと予想される。HMG-CoA還元酵素阻害薬の投与が必要な場合、プラバスタチンまたはフルバスタチンが推奨される。</p>
<p>ホルモン避妊薬</p>	<p>↓エチニルエストラジオール (40%, 32%)</p>	<p>エチニルエストラジオール濃度が低下するため、抗レトロウイルス薬または薬物動態エンハンサーとしてリトナビルと併用投与する場合、バリア法またはその他のホルモン薬以外の避妊法を考慮すること。リトナビルは子宮出血プロファイルを変更し、エストラジオールを含有する避妊薬の有効性を低下させる可能性がある。</p>
<p>免疫抑制薬</p>	<p>↑シクロスポリン ↑タクロリムス ↑エベロリムス</p>	<p>薬物動態エンハンサーまたは抗レトロウイルス薬としてリトナビルを投与するとCYP3A4を阻害することから、シクロスポリン、タクロリムスまたはエベロリムスの血漿中濃度が上昇すると予想される。リトナビルとこれらの薬剤を併用投与する場合</p>

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
脂質修飾薬	↑ロミタピド	は、治療効果および有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。 CYP3A4阻害薬はロミタピドの曝露量を増加させ、強い阻害薬では曝露量を約27倍増加させる。リトナビルによるCYP3A阻害により、ロミタピド濃度が上昇すると予想される。本剤とロミタピドの併用投与は禁忌である（ロミタピドの処方情報を参照のこと）（4.3項参照）。
ホスホジエステラーゼ (PDE5) 阻害薬	↑avanafil (13倍, 2.4倍) ↑シルденаフィル (11倍, 4倍) ↑タダラフィル (124%, ↔) ↑バルデナフィル (49倍, 13倍)	本剤とavanafilの併用投与は禁忌である（4.3項参照）。 勃起障害の治療薬としてのシルденаフィルと抗レトロウイルス薬または薬物動態エンハンサーとしてのリトナビルの併用投与は慎重に行うこととし、いかなる場合も48時間以内のシルデナフィルの投与量が25 mgを超えてはならない。肺動脈高血圧患者における本剤とシルデナフィルの併用投与は禁忌である（4.3項参照）。 勃起障害の治療薬としてのタダラフィルと抗レトロウイルス薬または薬物動態エンハンサーとしてのリトナビルの併用投与は慎重に行うこととし、タダラフィル10 mg以下に減量して72時間ごとに投与し、副作用のモニタリングを頻回に行うこと。 本剤とバルデナフィルの併用投与は禁忌である（4.3項参照）。
鎮静薬・催眠薬	↑クロラゼブ酸 ↑ジアゼパム ↑エスタゾラム ↑フルラゼパム ↑経口および非経口投与	リトナビルとの併用投与はクロラゼブ酸, ジアゼパム, エスタゾラムおよびフルラゼパムの血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、禁忌である（4.3項）。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
	ミダゾラム ↑トリアゾラム (20倍超, 87%) ↓ペチジン (62%, 59%) ↑norpethidine代謝物 (47%, 87%) ↑アルプラゾラム (2.5倍, ↔) ↑ブスピロン	ミダゾラムはCYP3A4によって広範に代謝される。本剤との併用投与により、ミダゾラムの濃度が大幅に上昇する可能性がある。ミダゾラムを経口投与すると、ミダゾラムの血漿中濃度が大幅に上昇すると予想される。したがって、本剤を経口ミダゾラムと併用投与しないこと (5.2項参照)。本剤を非経口ミダゾラムと併用投与する場合は慎重に行うこと。非経口ミダゾラムと他のプロテアーゼ阻害薬の併用投与に関するデータから、ミダゾラムの血漿中濃度が3~4倍に上昇する可能性が示唆されている。本剤を非経口ミダゾラムと併用投与する場合、慎重な臨床モニタリングを実施し、呼吸抑制や長時間の鎮静の場合に適切な医学的管理を実施できるよう、集中治療室 (ICU) または同様の環境下で行うこと。特にミダゾラムを複数回投与する場合、ミダゾラムの用量調整を考慮すること。 リトナビルとの併用投与はトリアゾラムの血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、禁忌である (4.3項参照)。 ペチジンとリトナビルの併用投与は、鎮痛作用およびCNS刺激作用を有する代謝物であるnorpethidineの濃度が上昇するため禁忌である。Norpethidineの濃度が上昇するとCNS作用 (例：痙攣発作) のリスクが高まる可能性がある (4.3項参照)。 リトナビル投与開始後、アルプラゾラムの代謝が阻害される。アルプラゾラムを抗レトロウイルス薬または薬物動態エンハンサーとしてのリトナビルと併用投与する場合は、アルプラゾラム代謝が誘導されるまで、最初の数日間は注意を要する。 薬物動態エンハンサーまたは抗レトロウイルス薬としてリトナビルを投与するとCYP3Aを阻害することから、ブスピロンの血漿中濃度が上昇すると予想される。リトナビルとブスピロンを併用投与する場合

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
		は、治療効果および有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。
睡眠薬	↑ゾルピデム (28%, 22%)	過度の鎮静作用を慎重にモニタリングする場合、ゾルピデムとリトナビルを併用投与してもよい。
禁煙薬	↓ブプロピオン (22%, 21%)	ブプロピオンは主にCYP2B6によって代謝される。ブプロピオンをリトナビルと反復併用投与すると、ブプロピオン濃度が低下すると予想される。これらの作用はブプロピオン代謝の誘導を示すと考えられるが、リトナビルはin vitroでCYP2B6を阻害することも示されていることから、ブプロピオンの推奨用量を超えて投与してはならない。リトナビルの長期投与とは異なり、低用量のリトナビルの短期投与 (200 mgを1日2回, 2日間) 後にブプロピオンとの重大な相互作用は認められなかったことから、ブプロピオン濃度の低下はリトナビルとの併用投与開始後数日で認められる可能性があることが示唆される。
ステロイド	吸入, 注射または鼻腔内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	リトナビルと吸入または鼻腔内フルチカゾンプロピオン酸エステルの併用投与を受けている患者では、クッシング症候群および副腎抑制 (血漿中コルチゾール濃度が86%低下した) を含む全身コルチコステロイド作用が報告されている。CYP3Aによって代謝される他のコルチコステロイド (例: ブデソニドおよびトリアムシノロン) でも同様の作用が発現する可能性がある。そのため、投与の潜在的ベネフィットが全身コルチコステロイド作用のリスクを上回らない限り、抗レトロウイルス薬または薬物動態エンハンサーとしてのリトナビルとこれらのグルココルチコイドの併用投与は推奨されない。グルココルチコイドの用量減量を考慮し、局所または全身作用の慎重なモニタリングまたはCYP3A4の基質ではないグルココルチコイド (例: ベクロメタゾン) への変更を行うこと。さらに、グルココルチコイドを中止する場合は、長期間かけて徐々に減量する必要がある。

Table 2 : 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

薬剤分類	分類に含まれる薬剤 (AUC変化, C _{max} 変化)	臨床的解説
	↑デキサメタゾン ↑プレドニゾン (28%, 9%)	薬物動態エンハンサーまたは抗レトロウイルス薬としてリトナビルを投与するとCYP3Aを阻害することから、デキサメタゾンの血漿中濃度が上昇すると予想される。リトナビルとデキサメタゾンを併用投与する場合は、治療効果および有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。 リトナビルとプレドニゾンを併用投与する場合は、治療効果および有害作用の慎重なモニタリングが推奨される。代謝物プレドニゾンのAUCは、4日および14日のリトナビル投与後それぞれ37%および28%増加した。
甲状腺ホルモン補充療法	レボチロキシン	リトナビル含有製剤とレボチロキシン間の相互作用の可能性を示す市販後症例が報告されている。リトナビル投与開始および／または終了後少なくとも1ヵ月間、レボチロキシン投与患者では甲状腺刺激ホルモン (TSH) をモニタリングすること。

略語：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ

a. 5.2項「PF-07321332／リトナビルを用いて実施した相互作用試験」を参照のこと。

4.6. 受胎能、妊娠および授乳

妊娠可能な女性／男性および女性における避妊法

妊娠中の本剤の使用に関しては、発生に対する有害作用のリスクに関するヒトでのデータが得られていないため、妊娠可能な女性は本剤の投与中および投与終了後7日間の妊娠を避ける必要がある。

リトナビルの使用により、混合型ホルモン避妊薬の効果が低下する可能性がある。混合型ホルモン避妊薬を投与中の患者には、本剤の投与中および投与中止後1回の月経周期まで、別の効果的な避妊法を使用するか、バリア法を追加するよう指導すること（4.5項参照）。

妊娠

妊婦中の女性における本剤の使用に関するデータは得られていない。妊娠中は、母親と胎児に対する潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合にのみ本剤を使用すること。

ラットまたはウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験で検討したいずれの用量でも、胎児の形態または胚・胎児生存率に対して、PF-07321332に関連する影響は認められなかった（5.3項参照）。

多数の妊婦（生児 6100 例）が妊娠中にリトナビルに曝露した。このうち、2800 例の生児が妊娠第 1 期に曝露した。これらのデータは主に、他のプロテアーゼ阻害薬の薬物動態学的増強因子（ブースター）として、治療用量ではなく低用量（本剤に用いられているリトナビルの用量と同程度）でのリトナビル併用時の曝露に関するものである。これらのデータからは、一般集団の先天異常調査システムで観察された発生率と比較し、先天異常の発生率の上昇は示されていない。リトナビルの動物試験のデータからは生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。

授乳

授乳中の本剤の使用に関するヒトでのデータは得られていない。

PF-07321332 がヒトまたは動物の乳汁中に移行するかは不明であり、PF-07321332 の授乳児や乳汁産生への影響も不明である。一部の公表データでは、リトナビルのヒトの乳汁中への移行が報告されている。リトナビルの授乳児や乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。新生児／乳児に対するリスクは除外できない。本剤の投与中は授乳を中止すること。

受胎能

本剤の受胎能への影響に関するヒトでのデータは得られていない。PF-07321332 の受胎能への影響に関するヒトでのデータは得られていない。ラットでは、PF-07321332 の受胎能への影響は認められなかった（5.3 項参照）。

リトナビルの受胎能への影響に関するヒトのデータは得られていない。ラットでは、リトナビルの受胎能への影響は認められなかった。

4.7. 運転および機械操作能力への影響

本剤の運転および機械操作能力への影響を評価するための臨床試験は実施していない。

4.8. 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

本剤の安全性は、SARS-CoV-2 感染の確定診断を受けた成人外来患者を対象とした無作為化、プラセボ対照、第 2/3 相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験] のデータに基づいている（5.1 項参照）。COVID-19 の重症化リスク因子を有する症候性の 18 歳以上の成人の治験参加者計 2224 例に、本剤（PF-07321332/リトナビル 300 mg/100 mg）（1109 例）またはプラセボ（1115 例）を 1 回以上投与した。治験薬は 1 日 2 回、最長 5 日間投与することとした。

本剤群の方がプラセボ群と比べて発現頻度が高かった（1%以上）副作用は、味覚不全（5.6%、0.3%）、下痢（それぞれ 3.1%、1.6%）、嘔吐（1.1%、0.8%）および頭痛（1.4%、1.3%）であった。

副作用の集計の要約

副作用を器官別大分類および発現頻度別に Table 3 に示した。発現頻度は次のとおり分類した： Very common (10%以上)， Common (1%以上 10%未満)， Uncommon (0.1%以上 1%未満)， Rare (0.01%以上 0.1%未満)， 不明 (利用可能なデータから推定不能)。

Table 3 : 本剤の副作用

器官別大分類	頻度分類	副作用名
神経系障害	Common	味覚不全, 頭痛
胃腸障害	Common	下痢, 嘔吐

小児

小児患者における本剤の安全性および有効性は確立していない。

疑わしい副作用の報告

本剤の製造販売後は、疑わしい副作用を報告することが重要である。それにより、本剤のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、副作用が疑われる場合には、付録 V に記載した国内の報告システムを通じて報告することが求められる。

4.9. 過量投与

本剤の過量投与に対する治療は、バイタルサインのモニタリングや患者の臨床状態の観察など、一般的な対症療法を行う必要がある。本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。

ニルマトレルビル (PF-07321332) / リトナビル - COVID-19 経口治療剤
 1.7-1 同種同効品一覧表

販 売 名	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
一 般 名	レムデシビル	カシリビマブ (遺伝子 組換え) イムデビマブ (遺伝子 組換え)	ソトロビマブ (遺伝子 組換え)	モヌルピラビル
会 社 名	ギリアド・サイエンシ ズ株式会社	中外製薬株式会社	グラクソ・スミスクラ イン株式会社	MSD株式会社
効 能 ・ 効 果	SARS-CoV-2による感 染症	SARS-CoV-2による感 染症及びその発症抑制	SARS-CoV-2による感 染症	SARS-CoV-2による感 染症
作成・改訂年 月	2021年11月改訂 (第5版)	2021年12月改訂 (第3版)	2022年1月改訂 (第4版)	2021年12月作成 (第1版)
備 考	—	—	—	—

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

承認番号	30200AMX00455000
販売開始	2020年5月

抗ウイルス剤

レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤

処方箋医薬品^(注)

ベクルリー® 点滴静注用100mg

VEKLURY® for Intravenous Injection



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

*3.1 組成

販売名	ベクルリー点滴静注用100mg
有効成分	レムデシビル
含量 ^(注1) (1バイアル中)	100mg
添加剤 ^(注2)	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム3146mg、pH調節剤

注1) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量は105mgである。

注2) 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

販売名	ベクルリー点滴静注用100mg
性状・剤形	白色～微黄白色～黄色の塊
pH	3.0～4.0 ^(注1)
浸透圧比 ^(注2)	約1.1 (日局生理食塩液に対する比)

注1) 本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液

注2) 100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液 (250mL) に溶かした液

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。

通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。

なお、総投与期間は10日までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。[8.2、14.1 参照]

7.2 目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。

7.3 小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意すること。[9.7、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]

8.2 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.2 参照]

*8.3 添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.3、15.2、16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害 (成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²未満、正期産新生児 (7日～28日) では血清クレアチニン1mg/dL以上) の患者

投与は推奨しない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。[9.7、17.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1 参照]

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。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合 (主要血中代謝物 (ヌクレオシド類似体) の全身曝露量 (AUC) が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当)、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合 (主要血中代謝物 (ヌクレオシド類似体) の全身曝露量 (AUC) が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当)、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムは腎尿細管に対して毒性を有し、腎臓が発育段階にある2歳未満の小児に対する影響は不明である。[9.2 参照]

小児患者における薬物動態は不明である。小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。[7.3、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

10. 相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施していない。[16.7.1、16.7.2 参照]

*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
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。	レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害する可能性がある。
クロロキン（国内未承認）		

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン、ALP又はINRの異常）が認められた場合には、投与を中止すること。[8.1、9.3.1 参照]

11.1.2 過敏症（Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む）

低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上3%未満	0.2%以上1%未満
血液およびリンパ系障害		貧血
胃腸障害	悪心	嘔吐、便秘、下痢
一般・全身障害および投与部位の状態		注入部位疼痛、疲労、発熱
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症
傷害、中毒および処置合併症		注入に伴う反応
臨床検査	ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇	プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症
神経系障害		頭痛、浮動性めまい
精神障害		不眠症
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症
血管障害		静脈炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- *14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。
- 14.1.2 バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間攪拌し、2～3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する（濃度5mg/mL）。内容物が溶解しきれない場合は、攪拌及び静置を繰り返す。
- 14.1.3 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は使用しないこと。
- 14.1.4 注射用水に溶解後、20～25℃で4時間又は2～8℃で24時間以内に使用すること。
- 14.1.5 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与（レムデシビルとして200mg）の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ（合計40mL）を、2日目以降（レムデシビルとして100mg）の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。
- 14.1.6 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。
- *14.1.7 生理食塩液に添加後、注射用水で溶解してからの時間を含めて、20～25℃で24時間又は2～8℃で48時間を超えた溶液は使用せず廃棄すること。

表1 初日の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

体重 (kg)	初日の投与量 (mg)	バイアル数	希釈後のバイアルから抜き取る量 (mL)	生理食塩液に添加後の全量 (mL)
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	2	25 (20+5)	
30	150	2	30 (20+10)	
35	175	2	35 (20+15)	

表2 2日目以降の投与（体重3.5kg以上40kg未満の小児）

体重 (kg)	体重40kg未満の小児における維持用量 (mg)	バイアル数	希釈後のバイアルから抜き取る量 (mL)	生理食塩液に添加後の全量 (mL)
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	100
20	50	1	10	
25	62.5	1	12.5	
30	75	1	15	
35	87.5	1	17.5	

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液以外との適合性は不明である。
- 14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈液及び使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験（NIAID ACTT-1）では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比（INR）増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床暴露量未満（10mg/kg/日以上）で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg群で腎毒性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

*16.1.1 健康成人における薬物動態

外国人健康成人被験者に3mgから225mgの用量範囲でレムデシビルを2時間かけて単回静脈内投与したとき^{注)}、レムデシビルは線形の薬物動態プロファイルを示した。

外国人健康成人被験者に、レムデシビルを投与初日は200mg、2～5日目又は10日目に100mgを1日1回30分かけて反復静脈内投与したときのレムデシビル、代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

健康成人にレムデシビルを反復静脈内投与したときの血漿中のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	測定対象	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)
200	28	レムデシビル	1日目	4378 (23.5)	2863 (18.6)	0.90
100	26 ^{c)}		5日目及び10日目	2229 (19.2)	1585 (16.6)	0.96
200	28	ヌクレオシド類似体 ^{d)}	1日目	143 (21.5)	2191 (19.1)	—
100	26		5日目及び10日目	145 (19.3)	2229 (18.4)	27.4
200	28	中間代謝物 ^{e)}	1日目	370 (29.3)	698 (25.9)	1.27
100	26		5日目及び10日目	246 (33.9)	462 (31.4)	1.23

平均値 (CV%)、- : 該当なし

a) 1日目:AUC_{0-24h}、5日目及び10日目:AUC_{10d}

b) 中央値

c) AUC及びt_{1/2}は25例

d) GS-441524

e) GS-704277

* 16.3 分布

*In vitro*試験において、レムデシビルのヒト血漿蛋白に対する結合率は88~93%であった。ヌクレオシド類似体 (GS-441524) のヒト血漿蛋白に対する結合率は低かった (2%)。

外国人健康成人に¹⁴C標識したレムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき³⁾、総放射能の血液/血漿比は投与開始15分後で約0.68であり、時間の経過とともに上昇し、投与5時間後では1.0であった。レムデシビルは、血漿又は血液中の細胞成分に対して異なる分布を示す。

* 16.4 代謝

レムデシビルは主にカルボキシルエステラーゼ1 (CES1) により加水分解され、一部カテプシンA (CatA) やCYP3Aにより代謝される。加水分解により生成された中間代謝物 (GS-704277) は主にヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質1 (HINT1) により代謝される。中間代謝物はホスホルアミダートの分解とそれに続くリン酸化により活性型三リン酸 (GS-443902) となる。一方、脱リン酸化により、効率的に再リン酸化されないヌクレオシド代謝物 (GS-441524) が生成される。

* 16.5 排泄

外国人健康成人被験者に¹⁴C標識レムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき³⁾、投与量の平均総回収率は92%を超え、尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約74%及び約18%であった。尿中に回収された大部分は、代謝物であるヌクレオシド類似体 (GS-441524, 49%) であり、10%がレムデシビルであった。

注) 国内承認用法・用量は、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児患者

小児における薬物動態の検討は実施していない。
小児における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定された。体重40kg以上の小児では、成人における国内承認用法・用量で本剤を投与したとき、定常状態におけるレムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体の曝露量は、成人とおおむね同程度であると予測された。一方で、体重40kg未満の小児では、体重換算された国内承認用法・用量で投与したとき、定常状態におけるレムデシビルの曝露量は成人と同程度と予測されたが、ヌクレオシド類似体の曝露量は成人と比較して、低年齢小児で低値傾向であると予測された。

16.6.2 腎機能障害

腎機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.2 参照]

16.6.3 肝機能障害

肝機能障害者における薬物動態の検討は実施していない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

* 16.7.1 *In vitro*試験成績

レムデシビルはOATP1B1及びP-gpの基質である。また、CYP3A、UGT1A1、OATP1B1、OATP1B3及びMATE1に対し阻害作用を示す。中間代謝物 (GS-704277) はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 SARS-CoV-2による感染症患者対象の国際共同第Ⅲ相試験

(1) NIAID ACTT-1試験 (NCT04280705)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者 (1,062例、うち15例は国内試験実施施設において登録された) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に本剤100mgを1日1回、又はプラセボを静脈内投与した³⁾。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。治験薬投与に加えて各国のSARS-CoV-2による感染症治療に関するガイドライン等に従った標準療法の実施が可能とされた。主要評価項目は、無作為化後28日目までにおける回復 (8点順序尺度²⁾) のスコア1~3に該当) までの時間であった。その結果、回復までの時間 (中央値) について、本剤投与群で10日、プラセボ群で15日であり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた (ハザード比: 1.29、95%信頼区間: 1.12~1.49、p<0.001、層別ログランク検定)。

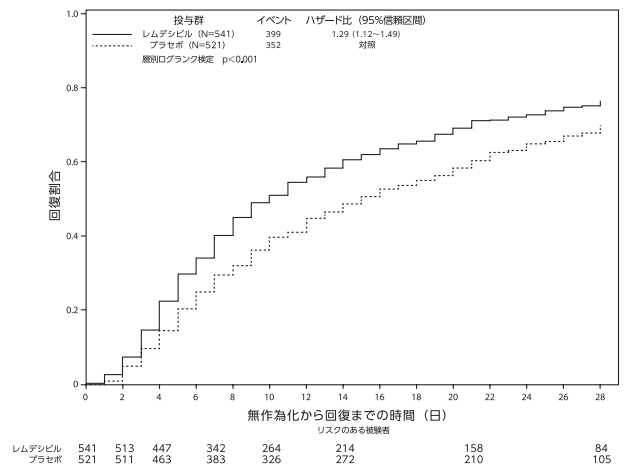


図1 無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	除外基準
<ol style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 以下のいずれかに該当しており、PCR等によりSARS-CoV-2感染が確認されている <ul style="list-style-type: none"> 無作為化前72時間未満に採取された検体においてPCR陽性 無作為化前72時間以前に採取された検体においてPCR陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつSARS-CoV-2による感染によると思われる症状が進行している 少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> 肺炎画像所見 (胸部X線、CTスキャン等) SpO₂が94% (室内気) 以下 酸素吸入を要する 人工呼吸器管理 	<ol style="list-style-type: none"> AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 推定糸球体ろ過量 (eGFR) が30mL/min未満 (血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む) 妊婦又は授乳婦 72時間以内に退院又は転院予定

副作用^{注2)}が認められた被験者の割合は、本剤投与群で8% (41/532例) であり、主な副作用はプロトロンビン時間延長2% (9/532例) であった。

注1) 8点順序尺度 [スコア1: 退院かつ活動に制限なし、スコア2: 退院かつ活動が制限及び/又は在宅酸素吸入が必要、スコア3: 入院しており酸素吸入を要しない-治療の継続が不要、スコア4: 入院、酸素吸入を要しない-治療の継続が必要 (COVID-19関連又はそれ以外)、スコア5: 入院かつ、酸素吸入を要する、スコア6: 入院かつ非侵襲的人工呼吸器又は高流量酸素による管理、スコア7: 入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、スコア8: 死亡]

注2) 本試験では、Grade3以上の有害事象が収集され、治験薬との因果関係が評価された。加えて、過敏症反応についてはGrade2の治験薬との因果関係が否定できない事象も収集された。

(2) GS-US-540-5773試験 (NCT04292899)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の重症のSARS-CoV-2による感染症患者 (397例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2~10日目に100mgを1日1回静脈内投与した^{4), 5)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後13日目に7点順序尺度²⁾で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群の比例オッズ比は0.75 [95%信頼区間0.51, 1.12] であった。

表1 無作為化後13日目における臨床状態 (7点順序尺度)

スコア	5日間投与群 (200例)	10日間投与群 (197例)
1	16 (8.0)	21 (10.7)
2	17 (8.5)	33 (16.8)
3	8 (4.0)	10 (5.1)
4	19 (9.5)	15 (7.6)
5	12 (6.0)	12 (6.1)
6	8 (4.0)	3 (1.5)
7	120 (60.0)	103 (52.3)
比例オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.75 [0.51, 1.12]	

例数 (%)

a) 投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%以下（室内気）又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器（V-V ECMOを含む）を5日間以上使用、又はV-A ECMOを使用（使用期間を問わない） 3. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ17%（33/200例）及び20%（40/197例）であった。主な副作用は、ALT増加（5日間投与群で2%（4/200例）、10日間投与群で7%（14/197例）、AST増加（5日間投与群で3%（5/200例）、10日間投与群で6%（11/197例））及び悪心（5日間投与群で5%（9/200例）、10日間投与群で3%（5/197例））であった。

(3) GS-US-540-5774試験 (NCT04292730)

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者（584例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与し、標準療法群と比較した^{6), 7)}。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後10日目に7点順序尺度⁸⁾で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療法群に対する各本剤投与群の比例オッズ比[95%信頼区間]は、5日間投与群で1.65 [1.09, 2.48, p=0.017]、10日間投与群では1.31 [0.88, 1.95, p=0.18]であった。

表2 無作為化後10日目における臨床状態（7点順序尺度）

スコア	5日間投与群 (191例)	10日間投与群 (193例)	SOC群 (200例)
1	0	2 (1.0)	4 (2.0)
2	0	1 (0.5)	4 (2.0)
3	5 (2.6)	0	7 (3.5)
4	7 (3.7)	12 (6.2)	11 (5.5)
5	38 (19.9)	44 (22.8)	46 (23.0)
6	7 (3.7)	9 (4.7)	8 (4.0)
7	134 (70.2)	125 (64.8)	120 (60.0)
SOC群に対する 比例オッズ比 [95%信頼区間] a)	1.65 [1.092, 2.483]	1.31 [0.880, 1.952]	—
p値 ^{b)}	0.0174	0.1826	

例数（%）、—：該当なし

a) 投与群を共変量とした比例オッズモデル

b) 試験全体の有意水準を両側5%、仮説検定の多重性を調整する方法としてBonferroniの方法を用いて各比較における有意水準を両側2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO ₂ が94%超（室内気） 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、5日間投与群及び10日間投与群でそれぞれ19%（36/191例）及び13%（25/193例）であった。主な副作用は、悪心（5日間投与群で7%（13/191例）、10日間投与群で4%（7/193例））であった。

注3) 7点順序尺度 [スコア1：死亡、2：入院かつECMO又は侵襲的人工呼吸器による管理、3：入院かつ非侵襲的換気又は高流量酸素による管理、4：入院かつ低流量酸素による管理、5：入院しており、酸素吸入を要しないがSARS-CoV-2による感染症に関わらず継続的な治療を要する、6：入院しており、酸素吸入及び継続的な治療は要しない（ただし、プロトコルに従った本剤の投与は除く）、7：退院]

18. 薬効薬理

*18.1 作用機序

レムデシビルはアデノシンヌクレオシド類似体のプロドラッグである。レムデシビルは、細胞内に分布し、加水分解による代謝を経て、最終的にリン酸化されて薬理的に活性を有するヌクレオシド三リン酸型の活性代謝物を生成する。活性代謝物はアデノシン三リン酸（ATP）の類似体として、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。活性代謝物は、ヒト由来のDNAポリメラーゼ α 、 β 及びRNAポリメラーゼII、並びにミトコンドリアDNAポリメラーゼ γ 及びミトコンドリアRNAポリメラーゼに対する阻害作用（IC₅₀値）はいずれも>200 μ Mであった。

**18.2 *In vitro*抗ウイルス活性

レムデシビルは、SARS-CoV-2の臨床分離株に対して、薬剤添加48時間後におけるヒト初代培養気道上皮細胞での50%有効濃度（EC₅₀）は9.9nMであった。また、継代培養ヒト肺上皮細胞株Calu-3及びA549-hACE2でSARS-CoV-2の複製を阻害し、EC₅₀は薬剤添加72時間後及び48時間後でそれぞれ280nM及び115nMであった^{8), 9)}。なお、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼを構成するNsp12のアミノ酸置換P323Lを含むSARS-CoV-2変異体の臨床分離株（alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、delta株（B.1.617.2系統）、gamma株（P.1系統）及びepsilon株（B.1.429系統））に対するプラークアッセイ及び/又はNタンパク質ELISAアッセイでは、これら臨床分離株のEC₅₀は初期のSARS-CoV-2の系統（A系統）と比較して0.4～1.5倍であった¹⁰⁾。

*18.3 薬剤耐性

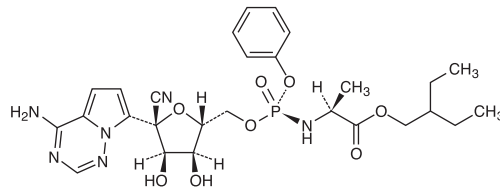
レムデシビル耐性のSARS-CoV-2出現に関する臨床データは得られていない。培養細胞系では、レムデシビルに対する感受性が低下したSARS-CoV-2分離株が確認された。GS-441524（レムデシビルの代謝物であるヌクレオシド類似体）を用いた耐性発現試験において、レムデシビルに対する耐性変異としてNsp12のアミノ酸置換V166A、N198S、S759A、V792I、C799F及びC799Rが同定された。各置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して1.7～3.5倍の感受性低下を示した¹¹⁾。Nsp12のアミノ酸置換P323Lを有するSARS-CoV-2分離株を用いたレムデシビルによる耐性発現試験では、Nsp12のアミノ酸置換V166Lが同定された。P323L単独又はP323L+V166L重複置換を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対してそれぞれ1.3倍及び1.5倍の感受性変化を示した¹²⁾。げっ歯類CoVのマウス肝炎ウイルスを用いたレムデシビルの*in vitro*耐性解析では、RNA依存性RNAポリメラーゼで全てのCoVに保存された残基において、2カ所の変異（F476L及びV553L）が確認され、レムデシビルに対して5.6倍の感受性低下を示した。この変異体は*in vitro*でウイルス複製能が低下した。同様の変異（F480L及びV557L）をSARS-CoVに導入したとき、培養細胞内でレムデシビルに対して6倍の感受性低下を示し、SARS-CoV感染マウスモデルにおいてウイルスの病原性が減弱した。また、Nsp12にF480L及びV557Lの各変異を導入した組換えSARS-CoV-2では、レムデシビルに対して2倍の感受性低下を示した¹¹⁾。

*18.4 動物モデルにおける治療効果

SARS-CoV-2接種12時間後のアカゲザルSARS-CoV-2感染モデルに、投与初日はレムデシビル10mg/kgで1日1回、その後は5mg/kgで1日1回を静脈内ボラス投与したところ、溶媒対照と比較して、呼吸器系疾患の臨床徴候が改善し、肺病理像及び肺病変所見並びに肺ウイルスRNA量が減少した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レムデシビル（Remdesivir）
化学名：2-Ethylbutyl N-((S)-[2-C-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2,5-anhydro-D-altronoitril-6-O-yl]phenoxyphosphoryl)-L-alaninate
分子式：C₂₇H₃₅N₆O₈P
分子量：602.58
化学構造式：



性状：白色～微黄白色又は黄色の固体
溶解性：メタノール、テトラヒドロフランに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、酢酸イソプロピルに溶けにくい。
融点：138℃
分配係数：log P=3.2

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- 21.2 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目であり、現時点での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り本剤が投与された全症例について副作用情報等の本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、得られた情報を定期的に報告すること。
- 21.3 本剤の安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル

** 23. 主要文献

- 1) FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REMDESIVIR (GS-5734™)
- 2) 社内資料 (レムデシビル治験薬概要書)
- 3) 社内資料 (NIAID ACTT-1試験)
- 4) 社内資料 (GS-US-540-5773試験)
- 5) Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020 ; 383 (19) : 1827-1837
- 6) 社内資料 (GS-US-540-5774試験)
- 7) Spinner CD, et al. JAMA 2020 ; 324 (11) : 1048-1057
- 8) Pruijssers AJ, et al. Cell Rep. 2020 ; 32 (3) : 107940
- 9) Xie X, et al. Nat Commun. 2020 ; 11 (1) : 5214
- 10) 社内資料 (PC-540-2026試験)
- 11) 社内資料 (PC-540-2028試験)
- 12) 社内資料 (PC-540-2029試験)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイヤル 0120-506-295
FAX 03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

* 2021年12月改訂(第3版)

* 2021年11月改訂(第2版、効能変更、用法変更、販売名変更)

注意 - 特例承認医薬品

日本標準商品分類番号

87625

貯法: 2~8℃保存
有効期間: 24箇月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

カシリビマブ(遺伝子組換え)注/イムデビマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品、処方箋医薬品^{注1)}

* **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**

* **RONAPREVE® Injection Set**

	注射液セット300	注射液セット1332
* 承認番号	30300AMX00459	30300AMX00460
販売開始	2021年7月	2021年7月

* omicron株(B.1.1.529系統)については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、厚生労働省の事務連絡等に基づき、適切な患者に対して投与すること。



注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

* 1. 警告

(SARS-CoV-2による感染症の発症抑制)

SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロナプリーブ注射液セット300	
有効成分	1バイアル(2.5mL)中 カシリビマブ(遺伝子組換え) ^{注1)} 300mg ^{注2)}	1バイアル(2.5mL)中 イムデビマブ(遺伝子組換え) ^{注1)} 300mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル(2.5mL)中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg	1バイアル(2.5mL)中 L-ヒスチジン 1.9mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg 精製白糖 200mg ポリソルベート80 2.5mg
販売名	ロナプリーブ注射液セット1332	
有効成分	1バイアル(11.1mL)中 カシリビマブ(遺伝子組換え) ^{注1)} 1332mg ^{注2)}	1バイアル(11.1mL)中 イムデビマブ(遺伝子組換え) ^{注1)} 1332mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル(11.1mL)中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg	1バイアル(11.1mL)中 L-ヒスチジン 8.3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg 精製白糖 888mg ポリソルベート80 11.1mg

注1) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロナプリーブ注射液セット300	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤(バイアル)	注射剤(バイアル)
性状	無色~帯褐黄色の液	無色~帯褐黄色の液
pH	5.7~6.3	5.7~6.3
浸透圧比	1.0~1.5(生理食塩液に対する比)	1.0~1.5(生理食塩液に対する比)
販売名	ロナプリーブ注射液セット1332	
有効成分	カシリビマブ	イムデビマブ
剤形	注射剤(バイアル)	注射剤(バイアル)
性状	無色~帯褐黄色の液	無色~帯褐黄色の液

pH	5.7~6.3	5.7~6.3
浸透圧比	1.0~1.5(生理食塩液に対する比)	1.0~1.5(生理食塩液に対する比)

* 4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症及びその発症抑制

* 5. 効能又は効果に関連する注意

(SARS-CoV-2による感染症)

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し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1参照]

5.2 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1.1参照]

(SARS-CoV-2による感染症の発症抑制)

5.3 以下のすべてを満たす者に投与すること。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。[7.3参照]

- ・ SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者、又は無症状のSARS-CoV-2病原体保有者 [17.1.2参照]
- ・ 原則として、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する者
- ・ SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者

(効能共通)

5.4 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[7.3、18.2参照]

* 6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ(遺伝子組換え)及びイムデビマブ(遺伝子組換え)としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注又は単回皮下注射する。

* 7. 用法及び用量に関連する注意

(SARS-CoV-2による感染症)

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すること。臨床試験において、症状発現から8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 点滴静注により投与すること。点滴静注による投与が実施できずやむを得ない場合にのみ皮下注射による投与を検討すること。臨床試験において皮下注射による投与時の有効性は確認されていない。

(SARS-CoV-2による感染症の発症抑制)

7.3 本剤の投与が適切と判断された後に速やかに投与すること。[5.3、5.4参照]

7.4 投与後30日目以降の有効性を裏付けるデータは得られていない。[17.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

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。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

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。本薬のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

*9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症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本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.2 infusion reaction (0.2%)

infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

*11.2 その他の副作用

	頻度不明
その他	注射部位反応（紅斑、そう痒、斑状出血、浮腫、疼痛、蕁麻疹等）

発現頻度はCOV-2067試験から集計した。

14. 適用上の注意

*14.1 薬剤調製時の注意

<用法共通>

14.1.1 調製前に約20分間室温に放置しておくこと。

14.1.2 調製前に微粒子又は変色がないか目視検査を行うこと。異物、変色、その他異常を認めた場合は、使用しないこと。

14.1.3 11.1mLバイアルには、2回投与分（1回5mL）の溶液が含まれる。1回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃まで）で最大16時間、又は2～8℃で最大48時間保存可能である。最大保存期間を超えた場合は使用せず廃棄すること。

<点滴静注>

14.1.4 表14-1を参考に、それぞれ別の滅菌シリンジで、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルから必要量を抜き取り、同一の日局生理食塩液の点滴バッグに全量を投入すること。

14.1.5 10回を目安に静かに点滴バッグを転倒混和すること。振り混ぜないこと。

<皮下注射>

14.1.6 カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤のバイアルからそれぞれ別の滅菌シリンジ各2本（計4本）に2.5mLずつ抜き取る。その際、カシリビマブ製剤及びイムデビマブ製剤を混ぜないこと。

*14.2 薬剤投与時の注意

<点滴静注>

14.2.1 0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液の投与速度は、表14-1における最大投与速度を超えないようにすること。

<皮下注射>

14.2.4 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選び、調製した計4本のシリンジを別々の場所に投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は各回の注射部位から少なくとも5cm離すこと。

14.2.5 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

表14-1 カシリビマブ600mg/イムデビマブ600mgを調製する場合（点滴静注）

バイアルからの 吸引量	必要な バイアル数	日局生理 食塩液量	最大投与 速度	最小投与 時間
カシリビマブ 5mL イムデビマブ 5mL	11.1mLバイアルを各1本 又は 2.5mLバイアルを各2本	50mL	180mL/時	20分
		100mL	330mL/時	20分
		150mL	480mL/時	20分
		250mL	520mL/時	30分

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、本剤投与後にSARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

*15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

*16.1.1 単回投与

(1) 日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）

日本人成人被験者（SARS-CoV-2による感染症ではない被験者）を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ1200～4000mg^(注1)を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータ¹⁾及びそれぞれ600mgを単回皮下注射した際の薬物動態パラメータ²⁾は以下の通りであった。

表16-1 日本人成人被験者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	C _{max} ^(注2) (mg/L)	C ₂₈ ^(注3) (mg/L)	AUC ₀₋₂₈ (mg·day/L)	t _{1/2} (day)
カシリ ビマブ	1200	338±44.3	86.9±9.44	4170±524	22.0±2.55
	4000	1130±147	320±81.8	14200±2390	24.3±5.42
イムデ ビマブ	1200	361±25.8	74.9±8.46	3870±449	19.5±1.41
	4000	1140±142	266±68.2	13200±2310	19.3±2.99

各6例、平均値±標準偏差

表16-2 日本人成人被験者におけるカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600mg単回皮下注射時の薬物動態パラメータ

	T _{max} (day)	C _{max} ^(注4) (mg/L)	C ₂₈ ^(注3) (mg/L)	AUC ₀₋₂₈ (mg·day/L)	t _{1/2} (day)
カシリ ビマブ	7.08 (7.08-7.10)	64.0±13.9 [6]	37.4±6.81 [6]	1360±285 [6]	27.0±3.67 [5]
	7.08 (3.00-7.09)	62.1±16.0 [6]	32.5±8.07 [6]	1290±329 [6]	24.0±4.67 [6]

平均値±標準偏差 [例数] (T_{max}は、中央値 (最小値-最大値))

(2) 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者

COV-2067試験における18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象にカシリビマブ及びイムデビマブそれぞれ600～4000mg^{注1)}を60分かけて単回点滴静注した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった¹⁾(外国人データ)。

表16-3 外国人のSARS-CoV-2による感染症患者における単回点滴静注時のカシリビマブ及びイムデビマブの薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	C _{max} ^{注2)} (mg/L)	C ₂₈ ^{注3)} (mg/L)
カシリビマブ	600	192±80.9 [183]	46.2±22.3 [144]
	1200	331±109 [807]	78.0±28.6 [926]
	4000	1077±323 [631]	255±88.2 [791]
イムデビマブ	600	198±84.8 [196]	38.5±19.7 [144]
	1200	331±114 [846]	63.8±23.9 [926]
	4000	1073±309 [647]	207±74.0 [774]

平均値±標準偏差 [例数]

注1) 点滴静注及び皮下注射いずれにおいても、カシリビマブ及びイムデビマブの承認用量はそれぞれ600mgである。

注2) 点滴静注直後の血清中濃度

注3) 投与28日後の血清中濃度

注4) 皮下注射後の最高血清中濃度

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(SARS-CoV-2による感染症)

* 17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (COV-2067試験)

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、本剤単回点滴静注時の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的として、第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相、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。第Ⅲ相パートでは、重症化リスク因子を有し酸素飽和度93% (室内気) 以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、主要評価項目である無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡(イベント)が認められた被験者の割合を評価した。イベント発現例数は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では7/736例 (1.0%)、プラセボ群では24/748例 (3.2%) であり、リスク減少率は70.4% (95%信頼区間: 31.6%, 87.1%) (Cochran-Mantel-Haenszel検定、p=0.0024) であった³⁾。

表17-1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
mFAS ^{注1)} 集団例数	736例	748例
無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のリスク減少率 ^{注2)}	70.4% (95%信頼区間: 31.6%, 87.1%) (p=0.0024)	
イベント発現例数	7例 (1.0%)	24例 (3.2%)

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2の通りであった。

表17-2 主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2陽性 (無作為化前72時間以内に採取された鼻咽頭、鼻腔、口腔咽頭又は唾液検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等により確認) 2. SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有すると治験責任医師等が判断し、かつ、当該症状発症が無作為化前7日以内 3. 酸素飽和度が93%以上 (室内気) 4. 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一つ有する ・ 50歳以上 ・ 肥満 (BMI 30kg/m ² 以上) ・ 心血管疾患 (高血圧を含む) ・ 慢性肺疾患 (喘息を含む) ・ 1型又は2型糖尿病 ・ 慢性腎障害 (透析患者を含む) ・ 慢性肝疾患 ・ 免疫抑制状態 (治験責任医師等の判断による。例: 悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与)
除外基準	1. 無作為化の前にSARS-CoV-2による感染症により入院した患者又は無作為化時点で入院中 (理由を問わず) の患者 2. 血清学的検査によりSARS-CoV-2抗体陽性であることが判明している患者 3. 無作為化前の72時間より前に採取された検体を用いた抗原検査又はRT-PCR検査等によりSARS-CoV-2陽性である患者 4. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン (承認の有無を問わない) を無作為化前若しくは無作為化時に接種した、又は治験薬投与後90日以内 (米国CDCの推奨期間があれば従う) に接種予定の患者

本試験 (第Ⅲ相パート) では、重篤な有害事象、投与後3日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction、投与後28日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与後28日目までに発現した有害事象で医療機関受診に至った有害事象のみが収集された。有害事象の発現状況は表17-3の通りであった⁴⁾。本剤群で報告された副作用は、infusion reaction 2例 (0.2%) であった。[5.1、7.1参照] なお、グレード分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 等が用いられた。

表17-3 有害事象の発現状況

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
安全性解析集団例数	827例	1843例
重篤な有害事象	9例 (1.1%)	74例 (4.0%)
infusion reaction	2例 (0.2%)	0
過敏症反応	0	1例 (0.1%未満)
医療機関受診に至った有害事象 (SARS-CoV-2による感染症に関連しない) ^{注3)}	0	5例 (0.3%)
医療機関受診に至った有害事象 (SARS-CoV-2による感染症に関連する) ^{注3)}	15例 (1.8%)	47例 (2.6%)

(SARS-CoV-2による感染症の発症抑制)

* 17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (COV-2069試験)

家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない12歳以上の被験者を対象に、本剤単回皮下注射時の有効性及び安全性を評価することを目的として、第Ⅲ相、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。本試験では、主要評価項目である無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の症状が認められ、かつ症状発現がRT-qPCR

陽性となった検体採取日から14日以内である被験者（イベント）の割合を評価した。

コホートA（ベースラインのRT-qPCRが陰性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では11/753例（1.5%）、プラセボ群では59/752例（7.8%）であり、リスク減少率は81.4%（95%信頼区間：65.3%、90.1%）、オッズ比は0.17（95%信頼区間：0.090、0.332）（ロジスティック回帰分析、 $P<0.0001$ ）であった⁵⁾。コホートB（ベースラインのRT-qPCRが陽性）において、イベント発現例数はカシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群では29/100例（29.0%）、プラセボ群では44/104例（42.3%）であり、リスク減少率は31.5%（95%信頼区間：0.3%、53.4%）、オッズ比は0.54（95%信頼区間：0.298、0.966）（ロジスティック回帰分析、 $P=0.0380$ ）であった⁵⁾。

表17-4 家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者と同居するSARS-CoV-2による感染症の症状がない被験者に対する有効性

	カシリビマブ600mg 及びイムデビマブ 600mg併用投与群	プラセボ群
コホートA		
イベント発現割合	1.5% (11/753例)	7.8% (59/752例)
リスク減少率 ^{注2)}	81.4% (95%信頼区間：65.3%、90.1%)	
オッズ比 ^{注4)}	0.17 (95%信頼区間：0.090、0.332) ($P<0.0001$)	
コホートB		
イベント発現割合	29.0% (29/100例)	42.3% (44/104例)
リスク減少率 ^{注2)}	31.5% (95%信頼区間：0.3%、53.4%)	
オッズ比 ^{注4)}	0.54 (95%信頼区間：0.298、0.966) ($P=0.0380$)	

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-5の通りであった。

表17-5 主な選択・除外基準

選択基準	<p>1. 家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者（初発例）と同居する無症状の被験者。なお、初発例においてSARS-CoV-2陽性が確認された検体の採取から96時間以内に被験者が無作為化される必要がある</p> <p>2. 無作為化後29日目まで初発例と生活を共にすることが見込まれる</p> <p>3. 既往歴及びスクリーニング時の診察に基づき治験責任医師等により健康であると判断される（慢性かつ安定した症状を有する場合を含む）</p>
除外基準	<p>1. 被験者の申告に基づき、SARS-CoV-2のRT-PCR陽性又は血清学的検査陽性であったことがある</p> <p>2. 初発例を除き、SARS-CoV-2感染の既往歴を有する者と同居したことがある又はSARS-CoV-2感染者と同居している</p> <p>3. SARS-CoV-2による感染症に合致する症状（呼吸器症状に限らない）を有する</p> <p>4. スクリーニング前6か月以内にSARS-CoV-2による感染症の症状を伴う呼吸器疾患の既往歴を有する</p> <p>5. ナーシングホームに入居している</p> <p>6. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン（承認の有無を問わない）の接種歴がある</p>

コホートAにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.3%（57/1311例）、プラセボ群2.5%（32/1306例）であった⁶⁾。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデ

ビマブ600mg併用投与群は注射部位反応4.0%（53/1311例）、プラセボ群は注射部位反応1.3%（17/1306例）であった。コホートBにおける副作用の発現状況は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群4.5%（7/155例）、プラセボ群4.5%（7/156例）であった⁶⁾。発現割合が1%以上の副作用は、カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群は注射部位反応3.9%（6/155例）、プラセボ群はCOVID-19が1.3%（2/156例）であった。[5.3、7.4参照]

注1) mFAS：ベースライン時の鼻咽頭ぬぐい検体を用いたSARS-CoV-2のRT-qPCR検査結果が陽性であった患者集団

注2) $(1 - \text{カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群のイベント発現割合} / \text{プラセボ群のイベント発現割合}) \times 100$

注3) 治験責任医師等により、SARS-CoV-2による感染症に関連する事象であるか否かが判断された。

注4) 治療群、地域（米国、米国以外）、年齢（12歳以上50歳未満、50歳以上）を固定効果としたロジスティック回帰

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カシリビマブ及びイムデビマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられている⁷⁾。また、カシリビマブ及びイムデビマブはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して異なる部位を認識する^{8)、9)}。

** 18.2 変異株に対する効果

*In vitro*における検討において、懸念すべき変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）のうち、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2及びAY.3系統）、epsilon株（B.1.427及びB.1.429系統）、B.1.526.1系統、zeta株（P.2系統）、eta株（B.1.525系統）、theta株（P.3系統）、iota株（B.1.526系統）、R.1系統、kappa株（B.1.617.1系統）、B.1.617.3系統及びmu株（B.1.621及びB.1.621.1系統）のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された^{10)、11)}。一方でomicron株（B.1.1.529系統）のスパイクタンパク質の全配列に対しては本剤の中和活性は著しく減弱することが示唆された¹⁰⁾。[5.4参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カシリビマブ（遺伝子組換え）
(Casirivimab (Genetical Recombination))
(JAN)

分子式： $C_{6454}H_{9976}N_{1704}O_{2024}S_{44}$

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸残基214個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

一般的名称：イムデビマブ（遺伝子組換え）
(Imdevimab (Genetical Recombination))
(JAN)

分子式： $C_{6396}H_{9882}N_{1694}O_{2018}S_{42}$

分子量：約147,000

構造式：アミノ酸残基216個のL鎖2本とアミノ酸残基450個のH鎖2本からなる糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

****21. 承認条件**

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。
- 21.3 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。

22. 包装

〈ロナプリーブ注射液セット300〉

カシリビマブ製剤2.5mL×1バイアル及び
イムデビマブ製剤2.5mL×1バイアル

〈ロナプリーブ注射液セット1332〉

カシリビマブ製剤11.1mL×1バイアル及び
イムデビマブ製剤11.1mL×1バイアル

***23. 主要文献**

- 1) JV43180試験及びCOV-2067試験薬物動態結果（2021年7月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 2) JV43180試験薬物動態結果（2021年11月承認、CTD2.7.2.2.2）
- 3) COV-2067試験有効性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.4.2）
- 4) COV-2067試験安全性結果（2021年7月19日承認、CTD2.5.5.2）
- 5) COV-2069試験有効性結果（2021年11月承認、CTD2.5.4.3）
- 6) COV-2069試験安全性結果（2021年11月承認、CTD2.5.5）
- 7) ウイルス中和試験（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.4）
- 8) 低温電子顕微鏡を用いたSARS-CoV-2 RBDへの結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 9) REGN10933及びREGN10987のSARS-CoV-2 RBDに対する競合的結合特性（2021年7月19日承認、CTD2.6.2.2.3）
- 10) Antiviral Resistance (Section 15) (2021年12月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV® (casirivimab and imdevimab))
- 11) REGN10933及びREGN10987のスパイクタンパク質に対する中和試験（2021年7月19日承認、CTD4.2.1.1-5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先


中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

**2022年1月改訂（第4版）

*2022年1月改訂（第3版）

注意－特例承認医薬品

日本標準商品分類番号

87625

貯法：2～8℃で保存

**有効期間：18ヵ月

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体

ソトロピマブ（遺伝子組換え）注

承認番号 30300AMX00434

販売開始 2021年9月

規制区分：

生物由来製品、

処方箋医薬品^{注1)}

ゼビユディ点滴静注液500mg

XEVUDY for Intravenous Injection



本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者にその旨を説明し、文書による同意を得てから投与すること。

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼビユディ点滴静注液500mg
有効成分	1バイアル（8mL）中 ソトロピマブ（遺伝子組換え）500mg ^{注1)}
添加剤	L-ヒスチジン 12.08mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 17.2mg 精製白糖 560mg ポリソルベート80 3.2mg L-メチオニン 6.0mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから500mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	ゼビユディ点滴静注液500mg
剤形・性状	無色～黄色又は褐色澄明の注射液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	0.8～1.2（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

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し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。[17.1.1参照]

5.2 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。[15.1参照]

5.3 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。[18.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ソトロピマブ（遺伝子組換え）として500mgを単回点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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すること。症状発現から1週間程度までを目安に投与することが望ましい。[17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.1参照]

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。生殖発生毒性試験は実施していない。一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

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。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症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本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等の適切な処置を行うこと。[8.参照]

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

Infusion reaction（発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与速度の減速、投与中断又は投与中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	1%未満
過敏症	発疹、皮膚反応
胃腸障害	悪心
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位疼痛、疼痛
臨床検査	血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST増加、ALP増加、 γ -GTP増加、酸素飽和度低下
神経系障害	頭痛、味覚不全
精神障害	不眠症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で用時希釈して使用すること。希釈前に生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグ（50mL又は100mL）から8mLをあらかじめ抜き取っておくこと。

- 14.1.2 患者1人あたり1バイアルを冷蔵庫から取り出し、希釈前に室温で遮光して約15分間静置すること。
- 14.1.3 溶液に粒子や変色がないこと、バイアルに欠陥がないことを目視で確認すること。これらの異常が認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.4 気泡ができないように穏やかにバイアルを数回回転させ、激しく振とうしないこと。
- 14.1.5 バイアルから8mLを取り、点滴バッグへ添加すること。
- 14.1.6 点滴バッグを穏やかに3~5回前後に揺り動かす。点滴バッグの反転は避け、気泡ができないようにすること。
- 14.1.7 本剤は調製後すみやかに点滴静注すること。希釈後の溶液を保存する場合は25℃以下で保存し、6時間以内に投与を完了すること。低温（2~8℃）で保存した場合は、使用時に溶液を室温に戻し、希釈時から24時間以内に投与を完了すること。
- 14.1.8 バイアルの残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外との適合性は不明である。
- 14.2.2 タンパク質低吸着性の0.2μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を使用することが望ましい。
- 14.2.3 点滴静注は室温で30分かけて行うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において、SARS-CoV-2による感染症の徴候や症状の悪化（発熱、低酸素症、呼吸困難、不整脈、倦怠感、精神状態変化等）が報告されている。[5.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者にソトロピマブ500mgを1時間かけて単回点滴静注した時の薬物動態パラメータを表1に示す（外国人データ）。

表1 ソトロピマブ500mgをSARS-CoV-2による感染症患者に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ（外国人データ）

薬物動態パラメータ	Cmax (μg/mL)	C ₂₈ ^{注1)} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₈ ^{注2)} (day・μg/mL)	t _{1/2} (day)
平均値±標準偏差	219±100	25.8±8.3	1529±147	49.3±7.3

各9例

注1) 投与28日後の血清中濃度（C₂₈）：363例

注2) 8例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE試験、214367試験）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、ソトロピマブ500mg又はプラセボを1時間かけて単回点滴静注した。主要評価項目は無作為化後29日目までにSARS-CoV-2による感染症の疾患進行（何らかの疾患の急性期管理のための24時間超の入院、又は理由を問わない死亡と定義）のイベントが認められた被験者の割合とされた。中間解析（2021年3月4日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロピマブ群1%（3/291例）及びプラセボ群7%（21/292例）であり、調整相対リスク低下率は85%（97.24%信頼区間：44%、96%）であり、試験は早期有効中止された（p=0.002）。また、最終解析（2021年4月27日データカットオフ）における主要評価項目の結果は、ソトロピマブ群1%（6/528例）及びプラセボ群6%（30/529例）であり、調整相対リスク低下率は79%（95%信頼区間：50%、91%）であった（p<0.001）。

表1 ITT集団における主要評価項目の結果

		ソトロピマブ群	プラセボ群
中間解析	イベント発現割合	1% (3/291例)	7% (21/292例)
	調整相対リスク低下率 ^{注1)} 、 ^{注2)} (97.24%信頼区間) ^{注2)}		85% (44%, 96%)
	p値 ^{注3)}		0.002
最終解析	イベント発現割合	1% (6/528例)	6% (30/529例)
	調整相対リスク低下率 ^{注1)} 、 ^{注2)} (95%信頼区間) ^{注2)}		79% (50%, 91%)
	p値		<0.001

注1) (1-ソトロピマブ群のイベント発現割合/プラセボ群のイベント発現割合) × 100

注2) 投与群、症状発現からの時間、年齢、性別を共変量とした正確ポアソン回帰モデル

注3) 有意水準両側0.02758。試験全体の有意水準は両側0.05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Hwang-Shih-DeCani (γ=1) 型のLan-DeMetsのα消費関数が用いられた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 主な選択・除外基準

選択基準	
1. SARS-CoV-2陽性（組入れ前7日以内に採取された検体を用いたRT-PCR検査、抗原検査等により確認）	
2. SARS-CoV-2による感染症に合致する症状を有し、かつ、当該症状発症が組入れ前5日以内	
3. 酸素飽和度が94%以上（室内気）	
4. 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一つ有する	
・ 55歳以上	
・ 薬物治療を要する糖尿病	
・ 肥満（BMI 30kg/m ² 超）	
・ 慢性腎障害（eGFRが60mL/分/1.73m ² 未満）	
・ うっ血性心不全（NYHA心機能分類クラスⅡ以上）	
・ 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管炎、慢性閉塞性肺疾患又は労作時の呼吸困難を伴う肺気腫）	
・ 中等症から重症の喘息（症状コントロールのために吸入ステロイドを要する又は組入れ前1年以内に経口ステロイドが処方されている者）	
除外基準	
1. 入院中の患者、又は治験責任医師により組入れから24時間以内に入院を要する可能性が高い若しくは7日以内に死亡に至る可能性が高いと判断される患者	
2. 重度のSARS-CoV-2による感染症に一致する症状（安静時の息切れ、呼吸窮迫、酸素投与を要すると定義）を有する患者	
3. 重度の免疫不全状態の患者	
4. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンが無作為化前に接種した患者、又は治験薬投与後4週間以内に接種予定の患者	

副作用発現頻度はソトロピマブ群で2%（8/523例）であった。その内訳は、発疹、皮膚反応、悪心、注入部位疼痛、疼痛、血中重炭酸塩減少、C-反応性蛋白増加、AST増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、酸素飽和度低下、味覚不全、頭痛、不眠症でいずれも1%未満（各1/523例）であった。[5.1、7.参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ソトロピマブは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上のACE2受容体結合部位とは異なる部位に結合し、SARS-CoV-2に対する中和作用を示す。また、*in vitro*において、SARS-CoV-2スパイクタンパク質を発現する細胞に対し抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性を誘導した。

* 18.2 *In vitro*における抗ウイルス活性

ソトロピマブは、SARS-CoV-2（野生型USA-WA1/2020分離株）に対し、濃度依存的な中和作用を示した（EC50の平均値：100.1ng/mL）。また、懸念すべき変異株（VOC）及び注目すべき変異株（VOI）のうち、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2、AY.1、AY.2及びAY.4.2系統）、B.1.427系統、B.1.429系統、eta株（B.1.525系統）、iota株（B.1.526系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、lambda株（C.37系統）、mu株（B.1.621系統）及びomicron株（B.1.1.529系統）にみられるスパイクタンパク質の主要変異を導入したシュードタイプウイルスに対して中和活性を保持していることが示唆された（EC50は野生型の0.35~2.7倍）。[5.3参照]

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

抗体^{注1)}濃度を漸増させて実施した*in vitro*耐性選択試験において、モノクローナル抗体耐性変異としてE340Aが同定された。ソトロピマブのエピトープに変異を導入したシュードタイプウイルスの試験では、E340、P337及びK356への変異導入により感受性の低下がみられた（中和活性のEC50は野生型の5.13~297倍超）。

注) ソトロピマブのFc領域に3アミノ酸変異が加えられている以外同一の構造の抗体

18.3.2 臨床試験成績（2021年5月18日データカットオフ）

COMET-ICE試験では、ベースライン後に塩基配列解析が可能であったソトロピマブ群の被験者45例のうち、ベースライン以降にエピトープの変異〔アレル頻度（%）〕が10例〔E340K（≥99.7%）：4例、S359G（12.2%及び8.3%）：2例、A344V（6.2%）、R346G（5.2%）、K356R（7.5%）、C361T（6.0%）：各1例〕に検出された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ソトロビマブ（遺伝子組換え）

Sotrovimab (Genetical Recombination)

本質：ソトロビマブは遺伝子組換え抗SARS-CoV-2スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。H鎖の438及び444番目のアミノ酸残基は、それぞれLeu及びSerに置換されている。ソトロビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソトロビマブは、457個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ λ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

分子式： $C_{6492}H_{10060}N_{1744}O_{2038}S_{40}$ （糖鎖部分を含まない）

分子量：約149,000

20. 取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

21.3 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4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あると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。

21.4 新規変異株の流行が懸念される場合、当該変異株に対する中和活性等を速やかに検討し、その結果を厚生労働省に提出すること。

21.5 本剤の有効性が減弱するおそれがある変異株が流行している場合は、新規変異株に対する中和活性、新規変異株の地域ごとの流行状況等を踏まえ、適切な患者に対して投与するよう医師に対して要請するなど、本剤の適正な使用が確保されるよう必要な措置を講じること。

22. 包装

8mL [1バイアル]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

貯法：室温保存
有効期間：24箇月

抗ウイルス剤

承認番号 30300AMX00467000
販売開始 2021年12月

モルヌピラビルカプセル

ラゲブリオ® カプセル200mg

LAGEVRIO® Capsules 200mg

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代話者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

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



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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg
有効成分	モルヌピラビル
分量	モルヌピラビルとして200mg
添加剤	内容物：ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、三酸化鉄、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg	
剤形・色調	硬カプセル剤 赤茶色不透明	
識別コード	なし	82
形状		
号数	0	
長径 (mm)	21.7	
短径 (mm)	7.64	
カプセル内容物の質量 (mg)	285.7	

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

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。

6. 用法及び用量

通常、18歳以上の患者には、モルヌピラビルとして1回800mgを1日2回、5日間経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[2.2、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎児毒性が報告されている。妊娠ラットの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、N-ヒドロキシシチジン（NHC）の臨床曝露量の8倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊娠ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHCの臨床曝露量の18倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物において、モルヌピラビルの乳汁移行試験は実施しておらず、ヒト乳汁中への移行の有無及び乳汁産生への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

11.2 その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐	
神経系障害	浮動性めまい、頭痛		
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	中毒性皮疹

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 モルヌピラビル及びNHCの細菌を用いた変異原性試験の結果は陽性であった。しかし、げっ歯類を用いた2種の変異原性試験（Pig-a試験及びBig Blue®トランスジェニック動物を用いたcII遺伝子座における試験）を実施した結果、変異原性は認められなかった。In vitro小核試験及びラットを用いた小核試験の結果は陰性であった。
15.2.2 3ヵ月間投与毒性試験において、NHCのAUCに基づく臨床曝露量の5.4倍に相当する用量の投与で急速に成長しているラットの大腿骨及び脛骨に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。同様の変化は、ラットの1ヵ月間投与試験（曝露量は上記試験と同程度）並びにマウス（臨床曝露量の19倍までを1ヵ月間投与）及びイヌ（臨床曝露量の1.6倍までを14日間投与）の試験では認められていない。
15.2.3 イヌにNHCの臨床曝露量の0.4倍以上に相当する用量を投与した際に回復性のある骨髄毒性（すべての造血系細胞に影響）が認められた。モルヌピラビルを7日間投与した際に循環血の血球系細胞数及び血小板数に軽度の減少がみられ、14日間の投与で循環血により重度の変化がみられた。同様の変化は他の動物種では認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

モルヌピラビルはNHCのプロドラッグであり、全身循環へ到達する前に主要代謝物であるNHCへ加水分解され細胞内に取り込まれた後、活性型であるリボヌクレオシド三リン酸化体 (NHC-TP) にリン酸化される。

(1) 単回投与

健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中濃度推移を図1に、血漿中薬物動態パラメータを表1に示す。モルヌピラビル50～1600mgの範囲で、NHCのC_{max}及びAUCは概して用量に比例して増加した (外国人データ)。

図1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)

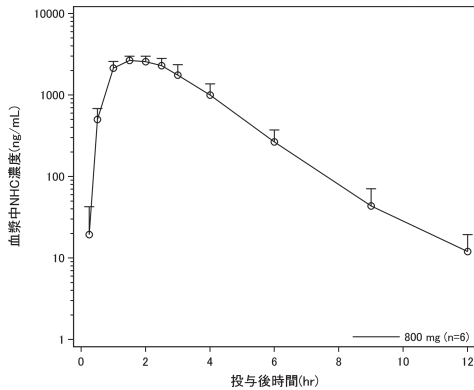


表1 健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T _{max} [†] (hr)	C _{max} [‡] (ng/mL)	AUC _{0-12hr} [‡] (ng・hr/mL)
6	1.75 (1.50-2.50)	2770 (13.3)	8190 (21.5)

† 中央値 (範囲)

‡ 幾何平均 (変動係数%)

(2) 反復投与

健康成人にモルヌピラビル800mgを12時間ごとに反復経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータを表2のとおりであった。1日2回の反復経口投与で得られたNHCのAUC_{0-12hr}の累積係数 (1.09) に基づく有効半減期は3.3時間であった (外国人データ)。

表2 健康成人にモルヌピラビル800mgを12時間ごとに反復経口投与した際の定常状態におけるNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T _{max} [†] (hr)	C _{max} [‡] (ng/mL)	AUC _{0-12hr} [‡] (ng・hr/mL)
5	1.50 (1.00-2.02)	2970 (16.8)	8330 (17.9)

† 中央値 (範囲)

‡ 幾何平均 (変動係数%)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にモルヌピラビル200mgを単回経口投与^{注1)}した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べてNHCのC_{max}は35%減少し、AUCは両条件下で同程度であった (外国人データ)。本剤は、食事とは関係なく投与可能である。

16.3 分布

NHCのヒト血漿蛋白に対する結合率は0%であった (*in vitro*データ)。

16.4 代謝

モルヌピラビルはNHCのプロドラッグであり、全身循環へ到達する前に主要代謝物であるNHCへ加水分解される。NHCは内因性ピリミジンの代謝と同じ経路でウリジン及びシチジンへ代謝され、消失する。

16.5 排泄

健康成人にモルヌピラビル800mgを1日2回5.5日間反復経口投与^{注2)}した際、NHCの尿中排泄率は3%であった (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

モルヌピラビル及びNHCの主要な消失経路は腎排泄ではないため、腎機能障害がこれらの排泄に影響を及ぼす可能性は低い。母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害がNHCの薬物動態に及ぼす意味のある影響はみられなかった (外国人データ)。重度腎機能障害患者 (eGFR 30mL/min/1.73m²未満) 又は透析を必要とする患者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。非臨床試験の結果、NHCの主要な消失経路は肝代謝ではないと考えられた。また、モルヌピラビルは主に消化管及び肝臓でNHCへ代謝される一方、モルヌピラビルの加水分解に必要な代謝酵素は広範な組織に分布しているため、肝機能障害がモルヌピラビル及びNHCの曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析の結果、高齢者におけるNHCの薬物動態は若年者と同様であった (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験成績

モルヌピラビル及びNHCは主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質ではない。また、モルヌピラビル及びNHCは主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用又は誘導作用を示さなかった。

16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用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、1回800mgを1日2回5日間経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [MOVE-OUT (002) 試験]

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、モルヌピラビルの有効性、安全性等を評価することを目的として、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29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡した被験者の割合とした。第Ⅲ相パートでは、モルヌピラビル800mgを1日2回 (12時間ごと) 5日間経口投与した。主要な解析である中間解析では775例が無作為割り付けされ、無作為化29日目までの追跡を完了した時点 (日本人被験者は含まれなかった) での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800mg群7.3% (28/385例) 及びプラセボ群14.1% (53/377例) であり、割合の群間差は-6.8% (95%信頼区間: -11.3, -2.4) であった (表1)。なお、無作為割り付けされた1433例 (日本人被験者8例を含む) 全例における補足的な解析での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800mg群6.8% (48/709例) 及びプラセボ群9.7% (68/699例) であり、割合の群間差は-3.0% (95%信頼区間: -5.9, -0.1) であった。内訳は、モルヌピラビル800mg群で入院48/709例 (6.8%)、死亡1/709例 (0.1%) であり、プラセボ群で入院67/699例 (9.6%)、死亡9/699例 (1.3%)、不明1/699例 (0.1%) であった。

表1 中間解析の主要評価項目の結果 (Modified Intent-To-Treat集団)

	モルヌピラビル 800mg群 (385例) 例数 (%)	プラセボ群 (377例) 例数 (%)	割合の群間差 [†] (95%信頼区間)	P値 [‡]
無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡 [§]	28 (7.3%)	53 (14.1%)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
入院	28 (7.3%)	52 (13.8%)		
死亡	0 (0%)	8 (2.1%)		
不明	0 (0%)	1 (0.3%)		

† SARS-CoV-2による感染症の症状発現から無作為割り付け日までの期間 (3日間以下/3日間超) を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法。試験全体の有意水準は片側2.5%で、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてGamma family型 ($\gamma=1$) の消費関数を用いた (有意水準片側0.0092)。

‡ 片側P値。

§ 病院又は急性期治療施設 (例、救急救命室) において24時間以上の急性期治療を行った場合と定義した。

|| 無作為化29日目の状況が不明な被験者は、有効性解析において、入院又は死亡としてカウントされた。

注: 無作為化29日目までに死亡したすべての症例は、入院後の死亡であった。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2 第三相パートの主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2陽性（無作為割付け前5日以内に採取した検体を用いたPCR検査等により確認）。 2. SARS-CoV-2による感染症の症状 ^{a)} 発現が無作為割付け前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症に関連する症状 ^{b)} が1つ以上認められる。 3. 以下の定義における、軽症患者又は中等症患者。 SARS-CoV-2による感染症の重症度の判定に用いられた定義は以下のとおり。 【軽症】①及び②を満たす ①次のすべてが認められる 呼吸数が20回/分未満、心拍数が90回/分未満、SpO ₂ が93%超 ^{c)} ②次のいずれも認められない 安静時又は労作時の息切れ、呼吸不全 ^{d)} 、ショック状態、多臓器機能不全 【中等症】①～③をすべて満たす ①次のうち、1つ以上が認められる 労作時の息切れ、呼吸数が20回/分以上30回/分未満、心拍数が90回/分以上125回/分未満 ②次のうち、いずれかが認められる ・ SpO ₂ が93%超 ^{c)} ・ SpO ₂ に関わらず、SARS-CoV-2による感染症のために4L/min以下の酸素投与を要する ③次のいずれも認められない 安静時の息切れ、呼吸不全 ^{d)} 、ショック状態、多臓器機能不全 4. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を1つ以上有する。 ・ 61歳以上 ・ 活動性のがん（免疫抑制又は高い死亡率を伴わないがんは除く） ・ 慢性腎臓病 ・ 慢性閉塞性肺疾患 ・ 肥満（BMI 30kg/m ² 以上） ・ 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症） ・ 糖尿病
除外基準	1. 入院中又は無作為割付け後48時間以内にSARS-CoV-2による感染症のために入院が必要となる事が予想される。 2. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンを無作為割付け前に接種した、又は無作為化29日目までに接種を予定している。 3. 本試験への組入れ理由となった今回のSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体による治療歴を有する。

- a) 具体的な症状の規定なし
b) 咳、咽頭痛、鼻閉、鼻水、労作時の息切れ又は呼吸困難、筋肉又は体の痛み、疲労、発熱（38.0℃超）、悪寒、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、嗅覚消失、味覚消失
c) 室内気又はSARS-CoV-2による感染症以外の理由で酸素投与されておりSARS-CoV-2による感染症の症状発現以降に酸素量が増量されていない状態における数値
d) 次の①～④を1つ以上要する場合：①気管内挿管及び人工呼吸器、②鼻カニューレを用いた高流量酸素療法（流量20L/min超、酸素割合0.5以上）、③非侵襲的陽圧換気、④ECMO

副作用発現頻度は、モルヌピラビル800mg群で12.4%（48/386例）であり、主な副作用（発現割合1%以上）は、下痢3.1%（12/386例）、悪心2.3%（9/386例）、浮動性めまい1.3%（5/386例）、頭痛1.0%（4/386例）であった。[5.1、7. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モルヌピラビルはプロドラッグであり、NHCに代謝され細胞内に取り込まれた後、活性型であるNHC-TPにリン酸化される。NHC-TPがウイルス由来RNA依存性RNAポリメラーゼによりウイルスRNAに取り込まれた結果、ウイルスゲノムのエラー頻度が増加し、ウイルスの増殖が阻害される^{1), 2)}。

18.2 *In vitro*抗ウイルス作用

NHCはVero E6細胞を用いた細胞培養系でSARS-CoV-2に対して抗ウイルス作用を示し、50%有効濃度（EC₅₀値）は0.78～2.03 μmol/Lであった。NHCはSARS-CoV-2の従来株（USA-WA1/2020株）、並びにその変異株であるB.1.1.7（α株）、B.1.351（β株）、P.1（γ株）及びB.1.617.2（δ株）に対して同程度の抗ウイルス作用を示し、EC₅₀値はそれぞれ1.41、1.59、1.77、1.32及び1.68 μmol/Lであった。

18.3 *In vivo*抗ウイルス作用

SARS-CoV-2感染マウス、ハムスター及びフェレットモデルを用いてモルヌピラビルの抗ウイルス作用を確認した。マウスでは、モルヌピラビルはウイルスを接種した移植ヒト肺組織でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させた。SARS-CoV-2感染フェレットモデルでは、モルヌピラビルは上気道でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させ、同居させたウイルス非接種薬物非投与動物での感染性ウイルス量（感染フェレットから隔離後4日目）は検出限界未満であった。SARS-CoV-2感染シリアンハムスターモデルでは、モルヌピラビルは肺でのウイルスRNA及び感染性ウイルス量を減少させた。感染後に摘出した肺組織の病理組織学的検査で、媒体群と比較してモルヌピラビル群ではSARS-CoV-2のウイルス抗原量の低下及び肺病変の軽減が認められた。

18.4 薬剤耐性

細胞培養系でのSARS-CoV-2のNHCに対する耐性の誘導については検討していない。他のコロナウイルス（MERS-CoV）を用いた耐性誘導試験では、細胞培養系で30回継代した結果、2倍程度の感受性の低下が認められた。この30回継代したMERS-CoVではゲノム全体にランダムに変異が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：モルヌピラビル（Molnupiravir）

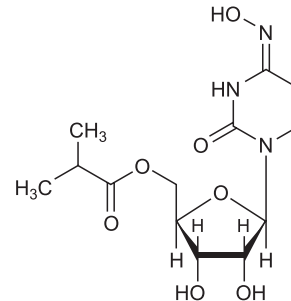
化学名：{(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl)methyl 2-methylpropanoate

分子式：C₁₃H₁₉N₃O₇

分子量：329.31

性状：白色の粉末で、メタノールに溶けやすく、水にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくい。

化学構造式：



21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 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。
21.3 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6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あると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。

22. 包装

40カプセル [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) Crotty S, et al. Nat Med. 2000 ; 6 : 1375-9.
2) Tejero H, et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2016 ; 392 : 161-79.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

26.2 プロモーション提携

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

2022年2月作成（第1版）

注意—特例承認医薬品

日本標準商品分類番号

87625

貯法：室温保存
有効期間：1年

抗ウイルス剤

ニルマトレルビル錠/リトナビル錠

劇薬、処方箋医薬品^注

パキロビッド[®]パック

Paxlovid[®]PACK

承認番号 30400AMX00026
販売開始 2022年2月

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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：アンピロキシカム、ピロキシカム、エレトリブタン臭化水素酸塩、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、アミオダロン塩酸塩、ペ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、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、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、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、クロラゼパム二カリウム、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、リオシグアト、ポリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、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]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 ニルマトレルビル 150mg	1錠中 リトナビル 100mg
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、フマル酸ステアリルナトリウム、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、フマル酸ステアリルナトリウム、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

3.2 製剤の性状

有効成分	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ニルマトレルビル				PFE 3CL	淡赤色のフィルムコート錠
	長径 17.5mm、短径 8.5mm、厚さ 5.7mm				
リトナビル				2NK	白色～微黄白色のフィルムコート錠
	長径約 17mm、短径約 9mm、厚さ約 6mm				

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

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。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ニルマトレルビルとして1回300mg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。

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] 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。[9.2.2、9.2.3、16.6.1 参照]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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。

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¹⁾。

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¹⁾。

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]

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]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンピロキシカム (フルカム) ピロキシカム (バキソ、フェルデン) エレクトリプタン臭化水素酸塩 (レルバックス) 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) 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) プロバフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサバン (イグザレト) リファブチン (ミコブティン) プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツータ) ビモジド エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロビルアンチピリン (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 (バルタン) 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]	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ため併用しないこと。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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） (ベネクレクタ) [2.2 参照]	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。	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。
ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) クロラゼパム二カリウム (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 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるため併用しないこと。	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。
リオシグアト (アデムバス) [2.2 参照]	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクロームP450阻害作用及びトランスポーター（P-gp、BCRP）阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。
ポリコナゾール (ブイフェンド) [2.2 参照]	ポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるため併用しないこと。	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。
アバルタミド (アーリーダ) [2.2 参照]	アバ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、アバ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。	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。
カルバマゼピン (テグレートール) [2.2、16.7.2 参照]	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。	
フェノバルビタール (フェノバル) フェニトイン (ヒダントール、アレピアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) 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]	抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	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。

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 フェンタニルケエン酸塩 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 ニコチニブ塩酸塩水和物 ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬： ピンプラスチン硫酸塩 ピンクリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンケエン酸塩 トレミフェンケエン酸塩 エベロリムス ケトコナゾール [*] イトラコナゾール ミコナゾール コルヒチン クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 プロモクリプテンメシル酸塩 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 シクロスポリン タクロリムス水和物 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]	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。
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	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。	
イブルチニブ エンコラフェニブ	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。	
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）	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。	
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が機序不明。
デオフィリン エチ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	
ネビラビン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラビンが CYP3A を誘導するためと考えられている。
エファピレンツ	本剤及びエファピ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
ジゴキシシン	ジゴキシ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。
ロベラミド塩酸塩	ロベ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。	
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・ビブレレンタスビル	グレカプレビル及びビブレ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。
エトラピリン	エトラピ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。	

※経口剤は国内未販売

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。

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）

11.2 その他の副作用

	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	味覚不全	浮動性めまい	
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	
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	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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、取り除いた箇所専用のシールを貼り付けて交付すること。[9.2.2 参照]

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 シート1枚には1日分(朝及び夕方方の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]

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

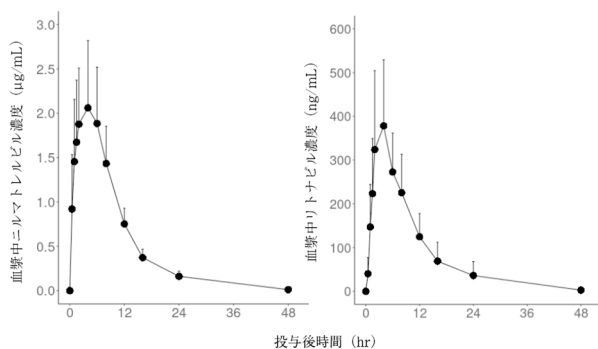
健康成人にニルマトレルビル 300mg をリトナビル 100mg 併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ並びに血漿中濃度推移を以下に示す²⁾ (外国人データ)。

健康成人にニルマトレルビル 300mg をリトナビル 100mg 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薬物動態パラメータ

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

n=12

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



健康成人にニルマトレルビル 300mg をリトナビル 100mg 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血漿中濃度推移 (n=12, 算術平均値 \pm 標準偏差)

16.1.2 反復投与

ニルマトレルビル 75、250 又は 500mg をリトナビル併用下 (1回 100mg を 1日 2回) で 1日 2回反復経口投与したところ³⁾、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³⁾ (日本人及び外国人データ)。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

高脂肪食摂取後にニルマトレルビル 250mg (経口懸濁液) をリトナビル 100mg 併用下で単回経口投与したとき³⁾、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 15%、 AUC_{last} の平均値は約 1.6%増加した⁴⁾ (外国人データ)。なお、この評価に用いた懸濁液と市販用製剤であるニルマトレルビル 150mg 錠剤との生物学的同等性は確認されていない。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

16.3 分布

ニルマトレルビルのヒト血漿蛋白結合率は約 69%であった⁵⁾ (*in vitro*)。リトナビルは、0.01~30.0 μ g/mL の濃度範囲でヒト血漿蛋白質と 99%以上結合した。リトナビル 2 μ g/mL におけるヒト血液中の血球移行率は 11.4%であった¹⁾ (*in vitro*)。

健康成人にニルマトレルビル 300mg (経口懸濁液) をリトナビル 100mg 併用下で 1日 2回 3日間反復経口投与したときの V_z/F の平均値は、ニルマトレルビルは 104.7L、リトナビルは 112.4Lであった⁶⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

In vitro 試験から、リトナビル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⁵⁾。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 300mg をリトナビル (1回 100mg 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物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⁷⁾ (外国人データ)。

ヒト肝ミクロソームを用いた試験で、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。また、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⁸⁾ (*in vitro*)。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¹⁾。

16.5 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 300mg (経口懸濁液) をリトナビル 100mg (1回 100mg 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⁷⁾ (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 600mg を単回経口投与したとき、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¹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度 (eGFR 60mL/min 以上 90mL/min 未満)、中等度 (eGFR 30mL/min 以上 60mL/min 未満) 及び重度 (eGFR 30mL/min 未満) の腎機能障害患者にニルマトレルビル 100mg をリトナビル 100mg 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³⁾、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⁹⁾ (外国人データ)。[7.2、9.2.2、9.2.3 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} (μ g/mL)	1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
AUC_{inf} (μ g \cdot 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 \pm 1.82	6.60 \pm 1.53	9.95 \pm 3.42	13.37 \pm 3.32

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

16.6.2 肝機能障害患者

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 100mg をリトナビル 100mg 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³⁾、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¹⁰⁾ (外国人データ)。

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} (μ g/mL)	1.89 (20)	1.92 (48)
AUC_{inf} (μ g \cdot 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 \pm 2.10	5.45 \pm 1.57

T_{max} : 中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$: 算術平均値 \pm 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。

16.6.3 小児患者

18歳未満の小児を対象にニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態は評価していない。

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 40kg 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¹⁰⁾。[9.7 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

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⁵⁾。

リトナビル：CYP3A と特に強い親和性を示し⁸⁾、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¹⁾。[8.、10. 参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

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 (CYP3A 阻害薬) 又はカルバマゼピン (CYP3A 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^{2,6)} (外国人データ)。[10.、10.1.、10.2 参照]

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	併用量	併用量	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)			
				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)}	300mg 1日2回 (16回投与)	300mg/100mg 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	200mg 1日1回 (8回投与)	300mg/100mg 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_{int}、イトラコナゾール：AUC=AUC_{int}
 - 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 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)
- 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 300mg 及びリトナビル 100mg を同時に 1 日 2 回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 II/III 相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験]

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 300mg 及びリトナビル 100mg を併用で 1 日 2 回 5 日間投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした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 日目までの SARS-CoV-2 による感染症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 (表 1)。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 2246 例 (日本人 6 例) における補足的な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 0.7% (5/697 例) 並びにプラセボ群 6.5% (44/682 例) であり、割合の群間差は -5.807% [95%信頼区間：-7.777, -3.837] であった (表 1)。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院 5/697 例 (0.7%)、死亡 0/697 例 (0%) であり、プラセボ群で入院 44/682 例 (6.5%)、死亡 9/682 例 (1.3%) であった。

表 1 主要評価項目の結果
中間解析結果

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群	プラセボ群
mITT 集団	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)}	< 0.0001	
mITT1 集団	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%]	
mITT2 集団	イベント発現割合	1.1% (7/661 例)	6.4% (43/669 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.425% [-7.460%, -3.390%]	

中間解析の後に実施した、無作為化されたすべての被験者での解析結果

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群	プラセボ群
mITT 集団	イベント発現割合	0.717% (5/697 例)	6.452% (44/682 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.807% [-7.777%, -3.837%]	
	p 値 ^{a) b) c)}	< 0.0001	
mITT1 集団	イベント発現割合	0.770% (8/1039 例)	6.310% (66/1046 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.619% [-7.207%, -4.031%]	
mITT2 集団	イベント発現割合	0.812% (9/1109 例)	6.099% (68/1115 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-5.363% [-6.884%, -3.842%]	

- 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
- mITT 集団：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
- mITT1 集団：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
- mITT2 集団：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・除外基準は表 2 のとおりであった。

表 2 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 25kg/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、冠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	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 45mL/min/1.73m ² 未満) を有する
	6. ウイルス量が 400copies/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 400copies/mL 未満の HIV 感染症患者等

1.8.1 添付文書（案）

- c) 試験組入れ前 30 日以内に 14 日以上連続でブレドニゾン 20mg/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

中間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 7.3% (49/672 例) であり、主な副作用は、味覚不全 (3.7%、25/672 例) 及び下痢 (1.9%、13/672 例) であった¹⁾。[5.1、7.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニルマトレルビルは SARS-CoV-2 の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 (IC₅₀=19.2nmol/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 μmol/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、血漿中濃度を増加させる。

18.2 *In vitro* 抗ウイルス活性

ニルマトレルビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) に対して抗ウイルス活性を示した (dNHBE 細胞²⁾ : EC₅₀ 61.8nmol/L)。

ニルマトレルビルは SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) 及び変異株である alpha 株 (B.1.1.7 系統)、beta 株 (B.1.351 系統)、gamma 株 (P.1 系統)、delta 株 (B.1.617.2 系統) 及び lambda 株 (C.37 系統) に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ 値はそれぞれ 71.2、170、217、204、82.2 及び 93nmol/L であった (Vero E6-TMPRSS2 細胞)。また、ニルマトレルビルは SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) 及び変異株である omicron 株 (B.1.1.529 系統) に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ 値はそれぞれ 38 及び 23nmol/L であった (Vero E6-TMPRSS2 細胞)。

注) 分化正常ヒト気管支上皮細胞

18.3 *In vivo* 抗ウイルス活性

ニルマトレルビルは、マウス馴化株である SARS-CoV-2-MA10 株を感染させたマウスにおいて、肺のウイルス力価の減少、感染に伴う体重減少の抑制、肺の病態の改善が認められた。

18.4 薬剤耐性

他のコロナウイルスであるマウス肝炎ウイルス (MHV) を用いた耐性誘導試験では、ニルマトレルビル濃度を漸増しながら 10 回継代培養した結果、MHV-3CL プロテアーゼに 5 つの変異 (P55L、S144A、T129M、T50K 及び P15A) が認められ、これらの変異を有する MHV に対するニルマトレルビルの抗ウイルス活性は 4.4~4.9 倍低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ニルマトレルビル

一般的名称 : ニルマトレルビル (Nirmatrelvir)

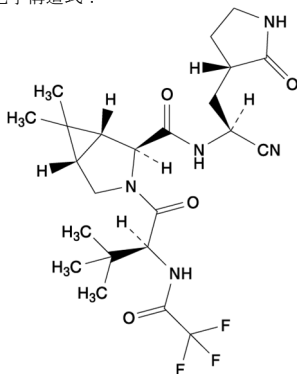
化学名 : (1*R*, 2*S*, 5*S*) -*N*'-{ (1*S*) -1-Cyano-2- [(3*S*) -2-oxopyrrolidin-3-yl] ethyl}-3- [(2*S*) -3, 3-dimethyl-2- (2, 2, 2-trifluoroacetamido) butanoyl] -6, 6-dimethyl-3-azabicyclo [3.1.0] hexane-2-carboxamide

分子式 : C₂₃H₃₂F₃N₅O₄

分子量 : 499.53

性状 : 白色~僅かに着色した粉末である。

化学構造式 :



分配係数 (logP) : 0.845 (予測値)

19.2 リトナビル

一般的名称 : リトナビル (Ritonavir)

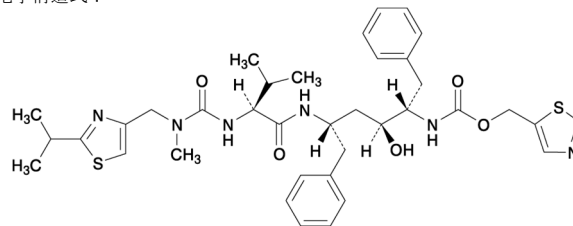
化学名 : 5-Thiazolylmethyl [(α*S*) -α- [(1*S*, 3*S*) -1-hydroxy-3- [(2*S*) -2-[3- [(2-isopropyl-4-thiazolyl) methyl] -3-methylureido] -3-methylbutyramido] -4-phenylbutyl] phenethyl] carbamate

分子式 : C₃₇H₄₈N₆O₅S₂

分子量 : 720.94

性状 : 白色~淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

化学構造式 :



21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。
- 21.3 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あると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。

22. 包装

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]

23. 主要文献

- 1) ノービア錠 100mg 添付文書 (2021 年 6 月改訂) . アッヴィ合同会社
- 2) Section 6.3.4 Study 1014 - Carbamazepine DDI, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 3) Section 6.3.2.2.2 Part 2 : MAD, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 4) Section 6.3.2.2.1 Part 1 : SAD, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 5) Section 6.1.1.4 Pharmacokinetics, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 6) Section 11.1 Pharmacokinetic Results, Clinical Study Report for C4671015. Pfizer Inc. November 2021
- 7) Section 6.3.2.2.4 Part 4 : Metabolism & Excretion, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 8) Kumar, G. N., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 277 : 423-431
- 9) Section 6.3.3 Study 1011 - Renal Impairment Study, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 10) Section 12.3 Fact Sheet for Healthcare Providers : Emergency Use Authorization for PAXLOVID™. Pfizer Inc. December 2021
- 11) 国際共同第 II / III 相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7



1. 効能又は効果 (案) とその設定根拠

1.1. 効能又は効果 (案)

本剤の効能又は効果 (案) は以下のとおりである。

SARS-CoV-2 による感染症

1.2. 効能又は効果 (案) の設定根拠

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, ニルマトレルビル及び薬物動態学的増強因子 (ブースター) としてリトナビルを経口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, 第II/III相試験を実施した。

主要評価項目は, 発症から 3 日以内に治験薬が投与された mITT 集団における第 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) が認められた治験参加者の割合を評価した。中間解析では 1361 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]^{a)}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。本試験で得られた本剤の有効性を踏まえ, 効能又は効果 (案) を「SARS-CoV-2 による感染症」と設定した。

a) 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。

2. 用法及び用量 (案) とその設定根拠

2.1. 用法及び用量 (案)

本剤の用法及び用量 (案) は以下のとおりである。

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

2.2. 用法及び用量 (案) の設定根拠

PF-07321332/リトナビルの推奨される用法用量は C4671005 試験の結果に基づくものである。

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に上記投与方法で実施した C4671005 試験で, PF-07321332/リトナビルの有効性及び安全性が確認されたことから, 上記の用法及び用量 (案) を設定した。青少年における PF-07321332/リトナビルの安全性およ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 40kg 以上の青少年を対象に PF-07321332/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が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 40kg 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 の疾患経過およ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, 本薬の薬理学的標的である SARS-CoV-2 M^{pro} に違いがなく, 成人で観察された安全性およ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, イオンチャンネルおよび酵素アッセイに対して, 本薬は機能的また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 RTV 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 40kg 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 (案) を設定した。

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) 設定根拠

使用上の注意 (案) は、令和3年6月11日付薬生発0611第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」、令和2年8月31日一部改正薬生安発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に準拠し、本剤の臨床試験成績、米国EUA Fact sheetおよび同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>2.禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 次の薬剤を投与中の患者：アンピロキシカム、ピロキシカム、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、アミオダロン塩酸塩、ペ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、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、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、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、クロラゼパム二カリウム、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、リオシグアト、ポリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、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]</p> <p>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]</p>	<p>本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者については、本剤を投与しないよう注意喚起するため設定した。</p> <p>これらの薬剤と併用することで重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるもしくは本剤の効果が減弱するおそれがあるため設定した。</p> <p>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。</p>
<p>5.効能又は効果に関連する注意</p> <p>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]</p>	<p>臨床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治験参加者を対象としたこと等を踏まえ設定した。</p>

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案)	設定根拠
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。	
<p>7.用法及び用量に関連する注意</p> <p>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]</p> <p>7.2 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。 [9.2.2、9.2.3、16.6.1 参照]</p>	<p>C4671005 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設定した。</p> <p>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 1 相試験 (C4671011 試験) において、中等度の腎機能障害を有する治験参加者の曝露量 (AUC_{inf}) が健康治験参加者と比較して 87%増加したため設定した。</p>
<p>8.重要な基本的注意</p> <p>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]</p>	<p>本剤は併用禁忌および併用注意の薬剤が複数存在するため注意喚起として設定した。</p>
<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 HIV 感染患者</p> <p>(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。</p> <p>(2)リトナビル又はコビシタットを含む抗 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。</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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]</p>	<p>リトナビルは HIV 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。</p> <p>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) から、同じ強い CYP3A4 阻害薬であるリトナビルおよびコビシ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を踏まえ設定した。</p> <p>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</p>

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>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]</p> <p>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]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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¹⁾。</p> <p>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¹⁾。</p>	<p>象を起こすおそれがあるため設定した。 腎機能障害試験 (C4671011 試験) から得られた PK の結果に基づき設定した。</p> <p>腎機能障害試験 (C4671011 試験) から得られた PK の結果に基づき設定した。</p> <p>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。 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。 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A) について」 (平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡) QA36 を踏まえて設定した。 ニルマトレルビルの所見はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (21GR126 試験) 成績に基づき設定した。 リトナビルの所見はノービア錠 100mg の添付文書に基づき設定した。 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A) について」 (平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡) QA38 を踏まえて設定した。</p>

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案)	設定根拠						
<p>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]</p>	<p>リトナビルの所見はノービア錠 100mg の添付文書に基づき設定した。</p> <p>小児等を対象とした臨床試験を実施していないため、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集 (Q&A) について」 (平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡) QA40 を踏まえて設定した。</p>						
<p>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]</p>	<p>本剤は CYP3A 基質や強い CYP3A 誘導剤と相互作用を起こす可能性があるため、注意喚起のため設定した。</p>						
<p>10.1 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="248 989 922 1898"> <thead> <tr> <th data-bbox="248 989 548 1010">薬剤名等</th> <th data-bbox="548 989 753 1010">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="753 989 922 1010">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="248 1010 548 1898"> アンピロキシカム (フルカム) ピロキシカム (バキソ、フェルデン) エレトリプタン臭化水素酸塩 (レルボックス) 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) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ペプリジル塩酸塩水和物 (ペプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロバフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサバン (イグザレト) リファブチン (ミコプティン) プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツーダ) ビモジド 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 (バルタン) 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 (レビトラ) ロミタピドメシル酸塩 </td> <td data-bbox="548 1010 753 1898"> 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。 </td> <td data-bbox="753 1010 922 1898"> 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。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アンピロキシカム (フルカム) ピロキシカム (バキソ、フェルデン) エレトリプタン臭化水素酸塩 (レルボックス) 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) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ペプリジル塩酸塩水和物 (ペプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロバフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサバン (イグザレト) リファブチン (ミコプティン) プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツーダ) ビモジド 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 (バルタン) 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 (レビトラ) ロミタピドメシル酸塩	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>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な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また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。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
アンピロキシカム (フルカム) ピロキシカム (バキソ、フェルデン) エレトリプタン臭化水素酸塩 (レルボックス) 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) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ペプリジル塩酸塩水和物 (ペプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロバフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサバン (イグザレト) リファブチン (ミコプティン) プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツーダ) ビモジド 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 (バルタン) 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 (レビトラ) ロミタピドメシル酸塩	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。					

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案)		設定根拠
(ジャクスタピッド) [2.2参照]		
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) (ベネクレスト) [2.2参照]	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。	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。
ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) クロラゼパ酸二カルウム (メンドン) エスタゾラム (ニューロジン) 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) [2.2参照]	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。	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。
リオシグアト (アデムパス) [2.2参照]	ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤のチトクロームP450阻害作用及びトランスポーター (P-gp、BCRP) 阻害作用により同様の相互作用を発現するおそれがある。
ポリコナゾール (ブイフェンド) [2.2参照]	ポ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。	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。
アバルタミド (アーリーダ) [2.2参照]	アバ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、アバ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。	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。
カルバマゼピン (テグレートル) [2.2、16.7.2参照]	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。	
フェノバルビタール (フェノバル) フェニトイン (ヒダントール、アレピアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) 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]	抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	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。
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 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	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	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。

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

ニルマトレルビル (PF-07321332) /リトナビル - COVID-19 経口治療剤

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案)		設定根拠
<p>ニロチニブ塩酸塩水和物 ビンカル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 ケトコナゾール* イトラコナゾール ミコナゾール コルヒチン クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 プ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 シクロスポリン タクロリムス水和物 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>じて減量や休業等の適切な措置を講ずること。</p>	<p>発現や効果の減弱のおそれがあるため設定した。</p>
<p>フルチカゾンプロピオン酸エステル プデソニド 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>イブルチニブ エンコラフェニブ</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>	
<p>ワルファリンカリウム</p>	<p>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。</p>	

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案)			設定根拠
デオフィリン 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。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。		
エファピレンツ	本剤及びエファピ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	
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。	
ロベラミド塩酸塩	ロベ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。		
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・ビブレンタスピル	グレカプレビル及びビブレンタスピ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。	
エトラピリン	エトラピ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。	
マラピロク	マラピロクの血中濃度が上昇するおそれがある。		
※経口剤は国内未販売			
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。			

1.8 添付文書 (案)

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案)	設定根拠																												
<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 肝機能障害 (頻度不明)</p> <p>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)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="248 667 849 926"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>味覚不全</td> <td>浮動性めまい</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td></td> <td></td> <td>高血圧</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢・軟便</td> <td>悪心、嘔吐、消化不良、胃食道逆流性疾患</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td>ALT上昇、AST上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織障害</td> <td></td> <td>筋肉痛</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		1%以上5%未満	1%未満	頻度不明	神経系障害	味覚不全	浮動性めまい		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		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		<p>リトナビルを投与した患者において肝トランスアミナーゼ上昇、肝炎および黄疸が発現したとの報告があることから設定した。</p> <p>リトナビルを投与した患者において中毒性表皮壊死融解症および皮膚粘膜眼症候群が発現したとの報告があることから設定した。</p> <p>C4671005 試験で認められた副作用に基づき設定した。</p>
	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明																										
神経系障害	味覚不全	浮動性めまい																											
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																											
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																											
<p>14.適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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]</p> <p>14.2 薬剤交付時の注意</p> <p>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]</p> <p>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。</p>	<p>本剤は2種類の錠剤を組み合わせることで服用する薬剤であるため、適切に処方されるよう注意喚起すると共に、特に、中等度の腎機能障害患者において確実に投与量の調節が行われるように設定した。</p> <p>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医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を踏まえ設定した。</p>																												

1. JAN

ニルマトレルビルは令和4年1月31日付け薬生薬審発0131第1号により以下のように通知された。

JAN : (日本名) ニルマトレルビル

(英名) Nirmatrelvir

2. INN

nirmatrelvir の名称はすでに米国名称協議会 (USAN : UNITED STATES ADOPTED NAMES COUNCIL) で正式に採用されている。また、本名称は2022年2月上旬頃を目途に WHO が公表する INN リスト (INN Proposed list) に掲載される見込みである。

なお、本剤と共包装するリトナビル錠の JAN および INN は以下の通りである。

3. JAN

(日本名) リトナビル

(英名) Ritonavir

4. INN

r-INN: Ritonavir

(現行)

化学名・別名	(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-シアノノ-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル}-3-[(2S)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ブタノイル]-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシアミド (一般名：ニルマトレルビル (JAN 審査中))																						
構造式																							
効能・効果	SARS-CoV-2 による感染症																						
用法・用量	通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、ニルマトレルビルとして 1 回 300mg、リトナビルとして 1 回 100mg の 2 剤を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与する。																						
劇薬等の指定																							
市販名及び有効成分・分量	パキロビッドパック ニルマトレルビル 150mg/リトナビル 100mg																						
毒性	<p>単回投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>概略の致死量</th> <th>経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット (雌雄)</td> <td>>1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>サル (雌雄)</td> <td>>1000 mg/kg/日 (>500 mg/kg BID)</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>14 日</td> <td>経口</td> <td>0, 60, 200, 1000</td> <td>1000</td> <td>60 mg/kg/日以上：PT 延長 (雄) 200 mg/kg/日以上：APTT 延長 (雄)，門脈周囲肝細胞肥大 (雌) 1000 mg/kg/日：PT 延長 (雌)，APTT 延長 (雌)，血小板数増加，赤血球パラメータ減少 (雌)，フィブリノゲン増加 (雌)，グロブリン増加，コレステロール増加 (雌)，ALP 減少 (雌)，A/G 比減少 (雌)，尿 pH 低下 (雄)，心臓重量減少 (雌)，肝臓重量増加，門脈周囲肝細胞肥大</td> </tr> </tbody> </table>					概略の致死量	経口	ラット (雌雄)	>1000 mg/kg	サル (雌雄)	>1000 mg/kg/日 (>500 mg/kg BID)	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	14 日	経口	0, 60, 200, 1000	1000	60 mg/kg/日以上：PT 延長 (雄) 200 mg/kg/日以上：APTT 延長 (雄)，門脈周囲肝細胞肥大 (雌) 1000 mg/kg/日：PT 延長 (雌)，APTT 延長 (雌)，血小板数増加，赤血球パラメータ減少 (雌)，フィブリノゲン増加 (雌)，グロブリン増加，コレステロール増加 (雌)，ALP 減少 (雌)，A/G 比減少 (雌)，尿 pH 低下 (雄)，心臓重量減少 (雌)，肝臓重量増加，門脈周囲肝細胞肥大
概略の致死量	経口																						
ラット (雌雄)	>1000 mg/kg																						
サル (雌雄)	>1000 mg/kg/日 (>500 mg/kg BID)																						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																		
ラット	14 日	経口	0, 60, 200, 1000	1000	60 mg/kg/日以上：PT 延長 (雄) 200 mg/kg/日以上：APTT 延長 (雄)，門脈周囲肝細胞肥大 (雌) 1000 mg/kg/日：PT 延長 (雌)，APTT 延長 (雌)，血小板数増加，赤血球パラメータ減少 (雌)，フィブリノゲン増加 (雌)，グロブリン増加，コレステロール増加 (雌)，ALP 減少 (雌)，A/G 比減少 (雌)，尿 pH 低下 (雄)，心臓重量減少 (雌)，肝臓重量増加，門脈周囲肝細胞肥大																		

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

						(雄), 門脈周囲肝細胞空胞化 (雌), 甲状腺濾胞細胞肥大
		1 ヶ月	経口	0, 60, 200, 1000	1000	60 mg/kg/日以上: 流涎, 肝臓重量増加, 甲状腺濾胞細胞肥大, 下垂体前葉内分泌細胞空胞化 (雄) 200 mg/kg/日以上: 軟便, 血小板数増加, PT 延長 (雄), 門脈周囲肝細胞肥大 1000 mg/kg/日: PT 延長 (雌), 門脈周囲肝細胞空胞化 (雌)
	サル	15 日	経口	40 (20 BID), 100 (50 BID), 600 (300 BID)	600	40 mg/kg/日: 所見なし 100 mg/kg/日: 嘔吐 600 mg/kg/日: 体重減少 (雄), フィブリノゲン増加, 尿 pH 低下
		1 ヶ月	経口	40 (20 BID), 100 (50 BID), 600 (300 BID)	600	40 および 100 mg/kg/日: 所見なし 600 mg/kg/日: 嘔吐, ALT 増加 (雄), AST 増加, フィブリノゲン増加
副作用			副作用の発現率		86/1109 (7.8%)	
			副作用の種類		例数 (発現率)	
			味覚不全		50例 (4.5%)	
			下痢		14例 (1.3%)	
			悪心		8例 (0.7%)	
			嘔吐		6例 (0.5%)	
			消化不良		5例 (0.5%)	
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		5例 (0.5%)	
会社	ファイザー株式会社					