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. 起源又は発見の経緯

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 EC_{90} 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	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
品質に関する試験	外国	原薬	[redacted]			
		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	[redacted]			
	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				

	外国	遺伝毒性試験	[redacted]
	外国	生殖発生毒性試験	
その他の毒性試験	外国	不純物の毒性試験	

( )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: 本剤がミダゾラムンの 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	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			(7)	(4)

報告書			る二重盲検比較試験				
			C4671002: 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			(8)	継続中
			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)	(4)

( )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, Wadhwani 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.

本剤は現在世界 65 カ国以上で承認あるいは条件付き承認または緊急使用認可が得られている。

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，2022 年 6 月 30 日に新薬申請（New Drug Application：NDA）を米国 FDA に提出した。

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。

本邦で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, 2022 年 2 月 10 日に「SARS-CoV-2 による感染症」を効能・効果として特例承認された。

米国および欧州連合の添付文書の原文と和訳の概要，および企業中核データシート（Core Data Sheet：CDS）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PAXLOVID safely and effectively. See full prescribing information for PAXLOVID.

PAXLOVID™ (nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets), co-packaged for oral use
Initial U.S. Approval: 2023

WARNING: SIGNIFICANT DRUG INTERACTIONS WITH PAXLOVID
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **PAXLOVID includes ritonavir, a strong CYP3A inhibitor, which may lead to greater exposure of certain concomitant medications, resulting in potentially severe, life-threatening, or fatal events.** ***(4, 5.1, 7)***
- **Prior to prescribing PAXLOVID: 1) Review all medications taken by the patient to assess potential drug-drug interactions with a strong CYP3A inhibitor like PAXLOVID and 2) Determine if concomitant medications require a dose adjustment, interruption, and/or additional monitoring.** ***(7)***
- **Consider the benefit of PAXLOVID treatment in reducing hospitalization and death, and whether the risk of potential drug-drug interactions for an individual patient can be appropriately managed.** ***(5.1, 7, 14)***

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
PAXLOVID which includes nirmatrelvir, a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) main protease (M^{pro}: also referred to as $3CL^{pro}$ or nsp5 protease) inhibitor, and ritonavir, an HIV-1 protease inhibitor and CYP3A inhibitor, is indicated for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. (1)

Limitations of Use
PAXLOVID is not approved for use as pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19. (1)

----------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 3 tablets taken together twice daily for 5 days. (2.2)
- **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. (2.3)
- PAXLOVID is not recommended in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min). (2 3, 8.6)
- PAXLOVID is not recommend in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). (2.4, 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)
- Hypersensitivity Reactions: Anaphylaxis, serious skin reactions (including toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome), and other hypersensitivity reactions have been reported with PAXLOVID. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue PAXLOVID and initiate appropriate medications and/or supportive care. (5.2)
- Hepatotoxicity: Hepatic transaminase elevations, clinical hepatitis, and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir. (5.3)
- 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. (5.4)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (incidence ≥1% and greater incidence than in the placebo group) are dysgeusia and diarrhea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------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. (4, 5.1, 7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 05/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SIGNIFICANT DRUG INTERACTIONS WITH PAXLOVID
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Dosage and Administration Information
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage in Patients with Renal Impairment
2.4 Use in Patients with Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Serious Adverse Reactions Due to Drug Interactions
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Hepatotoxicity
5.4 Risk of HIV-1 Resistance Development
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
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
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Efficacy in Subjects at High Risk of Progression to Severe COVID-19 (EPIC-HR)
14.2 Trial in Unvaccinated Subjects Without a Risk Factor for Progression to Severe COVID-19 or Subjects Fully Vaccinated Against COVID-19 With at Least One Factor for Progression to Severe COVID-19 (EPIC-SR)
14.3 Post-Exposure Prophylaxis Trial
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SIGNIFICANT DRUG INTERACTIONS WITH PAXLOVID

- **PAXLOVID includes ritonavir, a strong CYP3A inhibitor, which may lead to greater exposure of certain concomitant medications, resulting in potentially severe, life-threatening, or fatal events *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Drug Interactions (7)].***
- **Prior to prescribing PAXLOVID: 1) Review all medications taken by the patient to assess potential drug-drug interactions with a strong CYP3A inhibitor like PAXLOVID and 2) Determine if concomitant medications require a dose adjustment, interruption, and/or additional monitoring *[see Drug Interactions (7)].***
- **Consider the benefit of PAXLOVID treatment in reducing hospitalization and death, and whether the risk of potential drug-drug interactions for an individual patient can be appropriately managed *[see Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7), and Clinical Studies (14)].***

1 INDICATIONS AND USAGE

PAXLOVID is indicated for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.

Limitations of Use
PAXLOVID is not approved for use as pre-exposure or post-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19 *[see Clinical Studies (14.3)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage and Administration Information

PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets. There are two different dose packs available:

- PAXLOVID (nirmatrelvir; ritonavir) co-packaged for oral use 300 mg;100 mg *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

- PAXLOVID (nirmatrelvir; ritonavir) co-packaged for oral use 150 mg;100 mg for patients with moderate renal impairment *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

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.

Prescriptions should specify the numeric dose of each active ingredient within PAXLOVID [see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]. 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 even if baseline COVID-19 symptoms are

mild. Should a patient require hospitalization due to severe or critical COVID-19 after starting treatment with PAXLOVID, the patient should complete the full 5-day treatment course per the healthcare provider's discretion.

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 Recommended Dosage

The recommended dosage for PAXLOVID is 300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet) with all 3 tablets taken together orally twice daily for 5 days.

2.3 Dosage in Patients with Renal Impairment

No dosage adjustment is recommended 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 (one 150 mg tablet) and 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet) with both tablets taken together twice daily for 5 days *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*. *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)]*.

2.4 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 (Child-Pugh Class C) hepatic impairment; therefore, PAXLOVID is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

- Nirmatrelvir is supplied as oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Each tablet contains 150 mg of nirmatrelvir.

- Ritonavir is supplied as white or white to off-white film-coated tablets uniquely identified by the color, shape, and debossing. Each tablet contains 100 mg of ritonavir.

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 primarily metabolized by CYP3A and for which elevated concentrations are associated with serious and/or life-threatening reactions and drugs that are strong CYP3A inducers where significantly reduced nirmatrelvir or ritonavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance. There are certain other drugs for which concomitant use with PAXLOVID should be avoided and/or dose adjustment, interruption, or therapeutic monitoring is recommended. Drugs listed in this section are a guide and not considered a comprehensive list of all drugs that may be contraindicated with PAXLOVID. The healthcare provider should consult other appropriate resources such as the prescribing information for the interacting drug for comprehensive information on dosing or monitoring with concomitant use of a strong CYP3A inhibitor like PAXLOVID *[see Drug Interactions (7.3)]*:

- Drugs that are primarily metabolized by CYP3A for which elevated concentrations are associated with serious and/or life-threatening reactions *[see Drug Interactions (7.3)]*:

  - Alpha 1-adrenoreceptor antagonist: alfuzosin
  - Antianginal: ranolazine
  - Antiarrhythmic: amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine
  - Anti-gout: colchicine (in patients with renal and/or hepatic impairment *[see Table 1, Drug Interactions (7.3)]*)
  - Antipsychotics: lurasidone, pimozide
  - Benign prostatic hyperplasia agents: silodosin
  - Cardiovascular agents: eplerenone, ivabradine
  - Ergot derivatives: dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine
  - HMG-CoA reductase inhibitors: lovastatin, simvastatin (these drugs can be temporarily discontinued to allow PAXLOVID use *[see Table 1, Drug Interactions (7.3)]*)
  - Immunosuppressants: voclosporin
  - Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor: lomitapide
  - Migraine medications: eletriptan, ubrogepant
  - Mineralocorticoid receptor antagonists: finerenone
  - Opioid antagonists: naloxegol
  - PDE5 inhibitor: sildenafil (Revatio®) when used for pulmonary arterial hypertension (PAH)
  - Sedative/hypnotics: triazolam, oral midazolam
  - Serotonin receptor 1A agonist/serotonin receptor 2A antagonist: flibanserin
  - Vasopressin receptor antagonists: tolvaptan

- Drugs that are strong 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, primidone, phenytoin
  - Antimycobacterials: rifampin, rifapentine

- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiators: lumacaftor/ivacaftor
- Herbal products: St. John's Wort (*hypericum perforatum*)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Serious Adverse Reactions Due to Drug Interactions

Initiation of PAXLOVID, which contains ritonavir, a strong 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. Medications that induce CYP3A may decrease concentrations of PAXLOVID. These interactions may lead to:

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

Severe, life-threatening, and/or fatal adverse reactions due to drug interactions have been reported in patients treated with PAXLOVID. The most commonly reported concomitant medications resulting in serious adverse reactions were calcineurin inhibitors (e.g., tacrolimus, cyclosporine), followed by calcium channel blockers.

Prior to prescribing PAXLOVID, review all medications taken by the patient to assess potential drug-drug interactions and determine if concomitant medications require a dose adjustment, interruption, and/or additional monitoring (e.g., calcineurin inhibitors) *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]*. See Table 1 for 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.

Consider the benefit of PAXLOVID treatment in reducing hospitalization and death, and whether the risk of potential drug-drug interactions for an individual patient can be appropriately managed *[see Drug Interactions (7) and Clinical Studies (14)]*.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Anaphylaxis, serious skin reactions (including toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome), and other hypersensitivity reactions have been reported with PAXLOVID *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue PAXLOVID and initiate appropriate medications and/or supportive care.

5.3 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.

5.4 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 Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of PAXLOVID is based on two Phase 2/3 randomized, placebo-controlled trials in symptomatic adult subjects 18 years of age and older with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Subjects in both studies received PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) or placebo every 12 hours for 5 days for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 within 5 days of symptom onset *[see Clinical Studies (14)]*:

- Trial C4671005 (EPIC-HR) enrolled subjects who were at high risk for progression to severe disease.
- Trial C4671002 (EPIC-SR) enrolled subjects who were at standard risk for progression to severe disease (previously unvaccinated subjects at standard risk or fully vaccinated subjects with at least 1 risk factor for progression to severe disease).

Adverse reactions were those reported while subjects were on study medication and through 28 days after the last dose of study treatment.

In Trial C4671005 (EPIC-HR), 1,038 subjects received PAXLOVID and 1,053 subjects received placebo. The most common adverse reactions (≥1% incidence in the PAXLOVID group and occurring at a greater frequency than in the placebo group) were dysgeusia (5% and <1%, respectively) and diarrhea (3% and 2%, respectively).

Among vaccinated or unvaccinated subjects at standard risk or fully vaccinated subjects with at least 1 risk factor for progression to severe disease in Trial C4671002 (EPIC-SR), 540 subjects received PAXLOVID and 528 subjects received placebo. The adverse reactions observed were consistent with those observed in EPIC-HR.

Emergency Use Authorization Experience in Subjects with COVID-19

The following adverse reactions have been identified during use of PAXLOVID under Emergency Use Authorization.

Immune System Disorders: Anaphylaxis, hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
Nervous System Disorders: Headache
Vascular Disorders: Hypertension
Gastrointestinal Disorders: Abdominal pain, nausea, vomiting
General Disorders and Administration Site Conditions: Malaise

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for PAXLOVID to Affect Other Drugs

PAXLOVID (nirmatrelvir co-packaged with ritonavir) is a strong inhibitor of CYP3A, and an inhibitor of CYP2D6, P-gp and OATP1B1. Co-administration of PAXLOVID with drugs that are primarily metabolized by CYP3A and CYP2D6 or are transported by P-gp or OATP1B1 may result in increased plasma concentrations of such drugs and increase the risk of adverse events. 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 Drug Interactions (7.3) 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 *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7.3) Table 1]*.

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Table 1 provides a listing of clinically significant drug interactions, including contraindicated drugs *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]*. 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 other appropriate resources such as the prescribing information for the interacting drug for comprehensive information on dosing or monitoring with concomitant use of a strong CYP3A inhibitor such as ritonavir.

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 Contraindications (4)]*.
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	tamsulosin	↑ tamsulosin	Avoid concomitant use with PAXLOVID.
Antianginal	ranolazine	↑ ranolazine	Co-administration contraindicated due to potential for serious and/or life-threatening reactions *[see Contraindications (4)]*.
Antiarrhythmics	amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine	↑ antiarrhythmic	Co-administration contraindicated due to potential for cardiac arrhythmias *[see Contraindications (4)]*.
Antiarrhythmics	lidocaine (systemic), disopyramide	↑ antiarrhythmic	Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring is recommended for antiarrhythmics if available.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Anticancer drugs	apalutamide	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance *[see Contraindications (4)]*.
Anticancer drugs	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastine, vincristine	↑ anticancer drugs	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 international normalized ratio (INR) if co-administration with warfarin is necessary.
	rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Increased bleeding risk with rivaroxaban. Avoid concomitant use.
	dabigatran[a]	↑ dabigatran	Increased bleeding risk with dabigatran. Depending on dabigatran indication and renal function, reduce dose of dabigatran or avoid concomitant use. Refer to the dabigatran product label for further information.
	apixaban	↑ apixaban	Combined P-gp and strong CYP3A inhibitors increase blood levels of apixaban and increase the risk of bleeding. Dosing recommendations for co-administration of apixaban with PAXLOVID depend on the apixaban dose. Refer to the apixaban product label for more information.
Anticonvulsants	carbamazepine[a], phenobarbital, primidone, phenytoin	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance *[see Contraindications (4)]*.
Anticonvulsants	clonazepam	↑ anticonvulsant	A dose decrease may be needed for clonazepam when co-administered with PAXLOVID and clinical monitoring is recommended.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
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 trazadone 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	A nirmatrelvir/ritonavir dose reduction is not needed.
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 Contraindications (4)]*.
Anti-HIV protease inhibitors	atazanavir, darunavir, 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.
Anti-HIV	efavirenz, maraviroc, nevirapine, zidovudine, bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir	↑ efavirenz ↑ maraviroc ↑ nevirapine ↓ 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, rifapentine	↓ 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 Contraindications (4)]*.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Antimycobacterial	bedaquiline	↑ bedaquiline	Refer to the bedaquiline product label for further information.
	rifabutin	↑ rifabutin	Refer to rifabutin product label for further information on rifabutin dose reduction.
Antipsychotics	lurasidone, pimozide	↑ lurasidone ↑ pimozide	Co-administration contraindicated due to serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias *[see Contraindications (4)]*.
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.
	clozapine	↑ clozapine	If co-administration is necessary, consider reducing the clozapine dose and monitor for adverse reactions.
Benign prostatic hyperplasia agents	silodosin	↑ silodosin	Co-administration contraindicated due to potential for postural hypotension *[see Contraindications (4)]*.
Calcium channel blockers	amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil	↑ 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.
Cardiovascular agents	eplerenone	↑ eplerenone	Co-administration with eplerenone is contraindicated due to potential for hyperkalemia *[see Contraindications (4)]*.
	ivabradine	↑ ivabradine	Co-administration with ivabradine is contraindicated due to potential for bradycardia or conduction disturbances *[see Contraindications (4)]*.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Cardiovascular agents	aliskiren, ticagrelor, vorapaxar	↑ aliskiren ↑ ticagrelor ↑ vorapaxar	Avoid concomitant use with PAXLOVID.
	clopidogrel	↓ clopidogrel active metabolite	
	cilostazol	↑ cilostazol	Dosage adjustment of cilostazol is recommended. Refer to the cilostazol product label for more information.
Corticosteroids primarily metabolized by CYP3A	betamethasone, budesonide, ciclesonide, dexamethasone, fluticasone, methylprednisolone, mometasone, triamcinolone	↑ corticosteroid	Co-administration with corticosteroids (all routes of administration) of which exposures are significantly increased by strong CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. However, the risk of Cushing's syndrome and adrenal suppression associated with short-term use of a strong CYP3A inhibitor is low. Alternative corticosteroids including beclomethasone, prednisone, and prednisolone should be considered.
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiators	lumacaftor/ivacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance *[see Contraindications (4)]*.
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiators	ivacaftor	↑ ivacaftor	Reduce dosage when co-administered with PAXLOVID. Refer to individual product labels for more information.
	elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor	↑ elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor	
	tezacaftor/ivacaftor	↑ tezacaftor/ivacaftor	
Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors	saxagliptin	↑ saxagliptin	Dosage adjustment of saxagliptin is recommended. Refer to the saxagliptin product label for more information.
Endothelin receptor antagonists	bosentan	↑ bosentan ↓ nirmatrelvir/ritonavir	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 Contraindications (4)]*.

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	↑ antiviral	Increased grazoprevir concentrations can result in alanine transaminase (ALT) elevations.
	glecaprevir/pibrentasvir		Avoid concomitant use of glecaprevir/pibrentasvir with PAXLOVID.
	ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir		Refer to the ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir label for further information.
	sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir		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.
Herbal products	St. John's Wort (*hypericum perforatum*)	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Co-administration contraindicated due to potential loss of virologic response and possible resistance *[see Contraindications (4)]*.
HMG-CoA reductase inhibitors	lovastatin, simvastatin	↑ lovastatin ↑ simvastatin	Co-administration contraindicated due to potential for myopathy including rhabdomyolysis *[see Contraindications (4)]*. If treatment with PAXLOVID is considered medically necessary, discontinue use of lovastatin and simvastatin at least 12 hours prior to initiation of PAXLOVID, during the 5 days of PAXLOVID treatment, and for 5 days after completing PAXLOVID.
HMG-CoA reductase inhibitors	atorvastatin, rosuvastatin	↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin	Consider temporary discontinuation of atorvastatin and rosuvastatin during treatment with PAXLOVID. Atorvastatin and rosuvastatin do not need to be withheld prior to or after completing PAXLOVID.
Hormonal contraceptive	ethinyl estradiol	↓ ethinyl estradiol	An additional, non-hormonal method of contraception should be considered during the 5 days of PAXLOVID treatment and until one menstrual cycle after stopping PAXLOVID.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Immunosuppressants	voclosporin	↑ voclosporin	Co-administration contraindicated due to potential for acute and/or chronic nephrotoxicity *[see Contraindications (4)]*.
Immunosuppressants	calcineurin inhibitors: cyclosporine, tacrolimus	↑ cyclosporine ↑ tacrolimus	Avoid concomitant use of calcineurin inhibitors with PAXLOVID when close monitoring of immunosuppressant concentrations is not feasible. If co-administered, dose adjustment of the immunosuppressant and close and regular monitoring for immunosuppressant concentrations and adverse reactions are recommended during and after treatment with PAXLOVID. Obtain expert consultation to appropriately manage the complexity of this coadministration *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
	mTOR inhibitors: everolimus, sirolimus	↑ everolimus ↑ sirolimus	Avoid concomitant use of everolimus and sirolimus and PAXLOVID. Refer to the individual immunosuppressant product label and latest guidelines for further information.
Janus kinase (JAK) inhibitors	tofacitinib	↑ tofacitinib	Dosage adjustment of tofacitinib is recommended. Refer to the tofacitinib product label for more information.
	upadacitinib	↑ upadacitinib	Dosing recommendations for co-administration of upadacitinib with PAXLOVID depends on the upadacitinib indication. Refer to the upadacitinib product label for more information.
Long-acting beta-adrenoceptor agonist	salmeterol	↑ salmeterol	Avoid concomitant use with PAXLOVID. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations, and sinus tachycardia.
Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) inhibitor	lomitapide	↑ lomitapide	Co-administration contraindicated due to potential for hepatotoxicity and gastrointestinal adverse reactions *[see Contraindications (4)]*.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Migraine medications	eletriptan	↑ eletriptan	Co-administration of eletriptan within at least 72 hours of PAXLOVID is contraindicated due to potential for serious adverse reactions including cardiovascular and cerebrovascular events *[see Contraindications (4)]*.
	ubrogepant	↑ ubrogepant	Co-administration of ubrogepant with PAXLOVID is contraindicated due to potential for serious adverse reactions *[see Contraindications (4)]*.
Migraine medications	rimegepant	↑ rimegepant	Avoid concomitant use with PAXLOVID.
Mineralocorticoid receptor antagonists	finerenone	↑ finerenone	Co-administration contraindicated due to potential for serious adverse reactions including hyperkalemia, hypotension, and hyponatremia *[see Contraindications (4)]*.
Muscarinic receptor antagonists	darifenacin	↑ darifenacin	The darifenacin daily-dose should not exceed 7.5 mg when co-administered with PAXLOVID. Refer to the darifenacin product label for more information.
Narcotic analgesics	fentanyl, hydrocodone, oxycodone, meperidine	↑ fentanyl ↑ hydrocodone ↑ oxycodone ↑ meperidine	Careful monitoring of therapeutic and adverse effects (including potentially fatal respiratory depression) is recommended when fentanyl, hydrocodone, oxycodone, or meperidine is concomitantly administered with PAXLOVID. If concomitant use with PAXLOVID is necessary, consider a dosage reduction of the narcotic analgesic and monitor patients closely at frequent intervals. Refer to the individual product label for more information.
	methadone	↓ methadone	Monitor methadone-maintained patients closely for evidence of withdrawal effects and adjust the methadone dose accordingly.
Neuropsychiatric agents	suvorexant	↑ suvorexant	Avoid concomitant use of suvorexant with PAXLOVID.
	aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, iloperidone, lumateperone, pimavanserin	↑ aripiprazole ↑ brexpiprazole ↑ cariprazine ↑ iloperidone ↑ lumateperone ↑ pimavanserin	Dosage adjustment of aripiprazole, brexpiprazole, cariprazine, iloperidone, lumateperone, and pimavanserin is recommended. Refer to individual product label for more information.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Opioid antagonists	naloxegol	↑ naloxegol	Co-administration contraindicated due to the potential for opioid withdrawal symptoms *[see Contraindications (4)]*.
Pulmonary hypertension agents (PDE5 inhibitors)	sildenafil (Revatio®)	↑ sildenafil	Co-administration of sildenafil with PAXLOVID is contraindicated for use in pulmonary hypertension due to the potential for sildenafil associated adverse events, including visual abnormalities hypotension, prolonged erection, and syncope *[see Contraindications (4)]*.
Pulmonary hypertension agents (PDE5 inhibitors)	tadalafil (Adcirca®)	↑ tadalafil	Avoid concomitant use of tadalafil with PAXLOVID for pulmonary hypertension.
Pulmonary hypertension agents (sGC stimulators)	riociguat	↑ riociguat	Dosage adjustment is recommended for riociguat when used for pulmonary hypertension. Refer to the riociguat product label for more information.
Erectile dysfunction agents (PDE5 inhibitors)	avanafil	↑ avanafil	Do not use PAXLOVID with avanafil because a safe and effective avanafil dosage regimen has not been established.
	sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	Dosage adjustment is recommended for use of sildenafil, tadalafil or vardenafil with PAXLOVID when used for erectile dysfunction. Refer to individual product label for more information.
Sedative/hypnotics	triazolam, oral midazolam[a]	↑ triazolam ↑ midazolam	Co-administration contraindicated due to potential for extreme sedation and respiratory depression *[see Contraindications (4)]*.
Sedative/hypnotics	buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ sedative/hypnotic	A dose decrease may be needed for these drugs when co-administered with PAXLOVID and monitoring for adverse events.
	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.

Table 1: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Drug Class	Drugs within Class	Effect on Concentration	Clinical Comments
Serotonin receptor 1A agonist/ serotonin receptor 2A antagonist	flibanserin	↑ flibanserin	Co-administration contraindicated due to potential for hypotension, syncope, and CNS depression *[see Contraindications (4)]*.
Vasopressin receptor antagonists	tolvaptan	↑ tolvaptan	Co-administration contraindicated due to potential for dehydration, hypovolemia and hyperkalemia *[see Contraindications (4)]*.

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data on the use of nirmatrelvir during pregnancy are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Published observational studies on ritonavir use in pregnant women have not identified an increase in the risk of major birth defects. Published studies with ritonavir are insufficient to identify a drug associated risk of miscarriage *(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 11 times higher than clinical exposure at the approved human dose of PAXLOVID. No other adverse developmental outcomes were observed in animal reproduction studies with nirmatrelvir at systemic exposures (AUC) greater than or equal to 3 times higher than clinical exposure at the approved human dose of PAXLOVID *(see Data)*.

In embryo-fetal developmental studies with ritonavir, no evidence of adverse developmental outcomes was observed following oral administration of ritonavir to pregnant rats and rabbits at systemic exposures (AUC) 5 (rat) or 8 (rabbits) times higher than clinical exposure at the approved human dose of PAXLOVID *(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 3,500 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 2.4% [95% confidence interval (CI): 1.9%, 2.9%] following first-trimester exposure to ritonavir-containing regimens and 2.9% (95% CI: 2.4%, 3.5%) 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 GD 7 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 (AUC_{24}) in rats was approximately 9 times higher than clinical exposures at the approved 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 (AUC_{24}) in rabbits was approximately 11 times higher than clinical exposures at the approved human dose of PAXLOVID. No other significant developmental toxicities (malformations and embryo-fetal lethality) were observed 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 (AUC_{24}) approximately 3 times higher than clinical exposures at the approved 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 showed no adverse findings. Although no difference in body weight was noted at birth when comparing offspring born to nirmatrelvir-treated versus control animals, a decrease in the body weight of offspring was observed on Postnatal Day (PND) 17 (8% decrease) and PND 21 (up to 7% decrease) in the absence of maternal toxicity. No significant differences in offspring body weight were observed from PND 28 to PND 56. The maternal systemic exposure (AUC_{24}) at 1,000 mg/kg/day was approximately 9 times higher than clinical exposures at the approved human dose of PAXLOVID. No body weight changes in the offspring were noted at 300 mg/kg/day, where maternal systemic exposure (AUC_{24}) was approximately 6 times higher than clinical exposures at the approved 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 in rats and GD 6 through 19 in rabbits). No evidence of teratogenicity due to ritonavir was observed in rats and rabbits at systemic exposures (AUC) 5 (rats) or 8 (rabbits) times higher than exposure at the approved 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 (AUC) approximately 10 times higher than exposure at the approved human dose of PAXLOVID. In rabbits, resorptions, decreased litter size, and decreased fetal weights were observed at maternally toxic doses, at systemic exposures greater than 8 times higher than exposure at the approved human dose of PAXLOVID. In a PPND study in rats, administration of

0, 15, 35, and 60 mg/kg/day ritonavir from GD 6 through PND 20 resulted in no developmental toxicity, at ritonavir systemic exposures greater than 10 times the exposure at the approved human dose of PAXLOVID.

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 PPND study, transiently lower body weight (up to 8%) was observed in the offspring of pregnant rats administered nirmatrelvir at maternal systemic exposure (AUC_{24}) approximately 9 times higher than clinical exposures at the approved human dose of PAXLOVID. No body weight changes in the offspring were noted at maternal systemic exposure (AUC_{24}) approximately 6 times higher than clinical exposures at the approved 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

The optimal dose of PAXLOVID has not been established in pediatric patients.

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 the integrated dataset consisting of EPIC-HR and EPIC-SR who were randomized to and received PAXLOVID (N=1,578), 165 (10%) were 65 years of age and older and 39 (2%) were 75 years of age and older. No overall differences in safety were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in safety between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Renal Impairment

Renal impairment increases nirmatrelvir exposure, which may increase the risk of PAXLOVID adverse reactions. No dosage adjustment is recommended in patients with mild renal impairment (eGFR ≥60 to <90 mL/min). Reduce the PAXLOVID dosage in patients with moderate renal impairment (eGFR ≥30 to

<60 mL/min). PAXLOVID is not recommended for use in patients with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min) or patients with end stage renal disease (eGFR <15 mL/min) receiving dialysis until more data are available. The appropriate dosage for patients with severe renal impairment has not been determined *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. *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)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment of PAXLOVID is recommended for 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 (Child-Pugh Class C) hepatic impairment, therefore, PAXLOVID is not recommended for use in patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

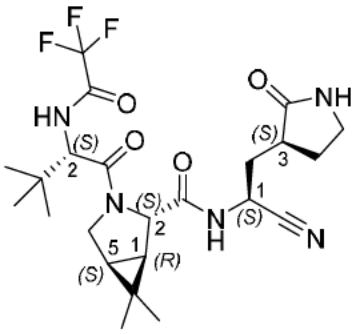
Treatment of overdose with PAXLOVID should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with PAXLOVID.

11 DESCRIPTION

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

Nirmatrelvir

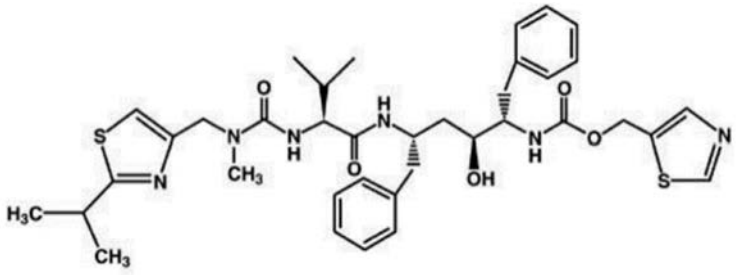
The chemical name of active ingredient of nirmatrelvir is (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-((1*S*)-1-Cyano-2-((3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide]. It has a molecular formula of $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$ 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, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Its molecular formula is $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, 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 film coating may include the following ingredients: colloidal anhydrous silica, colloidal silicon dioxide, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, polyethylene glycol, polysorbate 80, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Nirmatrelvir is a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antiviral drug *[see Microbiology (12.4)]*.

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

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At 3 times the steady state peak plasma concentration (C_{max}) at the recommended dose, nirmatrelvir does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir were similar in healthy subjects and in subjects with mild-to-moderate COVID-19.

Nirmatrelvir AUC increased in a less than dose proportional manner over a single dose range from 250 mg to 750 mg (0.83 to 2.5 times the approved recommended dose) and multiple dose range from 75 mg to 500 mg (0.25 to 1.67 times the approved recommended dose), when administered in combination with 100 mg ritonavir. Nirmatrelvir steady state was achieved on Day 2 following administration of the approved recommended dosage and the mean accumulation ratio was approximately 2-fold.

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} (hr), median	3.00[a]	3.98[a]
Food effect	Test/reference (fed/fasted) ratios of adjusted geometric means (90% CI) AUC_{inf} and C_{max} for nirmatrelvir were 119.67 (108.75, 131.68) and 161.01 (139.05, 186.44), respectively.[b]	
Distribution		
% bound to human plasma proteins	69%	98-99%
Blood-to-plasma ratio	0.60	0.14[d]
V_z/F (L), mean	104.7[c]	112.4[c]
Elimination		
Major route of elimination	Renal elimination[d]	Hepatic metabolism
Half-life ($T_{½}$) (hr), mean	6.05[a]	6.15[a]
Oral clearance (CL/F) (L/hr), mean	8.99[c]	13.92[c]
Metabolism		
Metabolic pathways	Nirmatrelvir is a CYP3A substrate but when dosed with ritonavir, metabolic clearance is minimal.	Major CYP3A, Minor CYP2D6
Excretion		
% drug-related material in feces	35.3%[e]	86.4%[f]
% of dose excreted as total (unchanged drug) in feces	27.5%[e]	33.8%[f]
% drug-related material in urine	49.6%[e]	11.3%[f]
% of dose excreted as total (unchanged drug) in urine	55.0%[e]	3.5%[f]

Abbreviations: CL/F=apparent clearance; hr=hour; L/hr=liters per hour; $T_{½}$=terminal elimination half-life; T_{max}=the time to reach C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.

a. 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.
b. Following a single oral dose of nirmatrelvir 300 mg boosted ritonavir 100 mg at -12 hours, 0 hours and 12 hours, administered under fed (high fat and high calorie meal) or fasted conditions.
c. 300 mg nirmatrelvir (oral suspension formulation) co-administered with 100 mg ritonavir (tablet formulation) twice daily for 3 days.
d. Red blood cell to plasma ratio.
e. Determined by ^{19}F-NMR analysis following 300 mg nirmatrelvir oral suspension administered at 0 hr enhanced with 100 mg ritonavir at -12 hours, 0 hours, 12 hours, and 24 hours.
f. Determined by ^{14}C analysis following 600 mg ^{14}C-ritonavir oral solution (6 times the approved ritonavir dose).

The predicted Day 5 nirmatrelvir exposure parameters in adult subjects with mild-to-moderate COVID-19 who were treated with PAXLOVID in EPIC-HR are presented in Table 3.

Table 3: Predicted Day 5 Nirmatrelvir Exposure Parameters Following Administration of Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg Twice Daily in Subjects with Mild-to-Moderate COVID-19

Pharmacokinetic Parameter (units)[a]	Nirmatrelvir[b]
C_{max} (µg/mL)	3.43 (2.59, 4.52)
AUC_{tau} (µg*hr/mL)[c]	30.4 (22.9, 39.8)
C_{min} (µg/mL)	1.57 (1.16, 2.10)

Abbreviations: C_{max}=predicted maximal concentration; C_{min}=predicted minimal concentration (C_{trough}).

a. Data presented as geometric mean (10^{th} and 90^{th} percentile).
b. Based on 1,016 subjects with their post hoc PK parameters.
c. AUC_{tau}=predicted area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 12 hours for twice-daily dosing.

Effect of Food
No clinically significant differences in the pharmacokinetics of nirmatrelvir were observed following administration of a high fat meal (800-1000 calories; 50% fat) to healthy subjects.

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of nirmatrelvir based on age (18 to 86 years), sex, or race/ethnicity.

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

Patients with Renal Impairment
The pharmacokinetics of nirmatrelvir in patients with renal impairment following administration of a single oral dose of nirmatrelvir 100 mg (0.33 times the approved recommended dose) co-administered with ritonavir 100 mg are presented in Table 4. 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: 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)
$T_{½}$ (hr)	7.73 ± 1.82	6.60 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time; C_{max}=the observed maximum concentration; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; $T_{½}$=terminal elimination half-life; T_{max}=the time to reach C_{max}.
Values are presented as geometric mean (geometric % CV) except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± SD for $T_{½}$.

Patients with Hepatic Impairment
The pharmacokinetics of nirmatrelvir were similar in patients with moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment compared to healthy subjects following administration of a single oral dose of nirmatrelvir 100 mg (0.33 times the approved recommended dose) co-administered with ritonavir 100 mg. The impact of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on the pharmacokinetics of nirmatrelvir or ritonavir has not been studied.

Clinical Drug Interaction Studies

Table 5 describes the effect of other drugs on the C_{max} and AUC of nirmatrelvir.

Table 5: The Effect of Other Drugs on the Pharmacokinetic Parameters of Nirmatrelvir

Co-administered Drug	Dose (Schedule)		N	Percent 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 once daily (2 doses)	10	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; AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time; AUC_{tau}=area under the plasma concentration-time profile from time zero to time tau (τ), the dosing interval. CI=confidence interval; C_{max}=observed 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).

Table 6 describes the effect of nirmatrelvir/ritonavir on the C_{max} and AUC of other drugs.

Table 6: Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir on Pharmacokinetics of Other Drugs

Co-administered Drug	Dose (Schedule)		N	Percent Ratio of Test/Reference of Geometric Means (90% CI); No Effect=100	
	Co-administered Drug	Nirmatrelvir/ Ritonavir		C_{max}	AUC[a]
Midazolam[b]	2 mg (1 dose)	300 mg/100 mg twice daily (9 doses)	10	368.33 (318.91, 425.41)	1430.02 (1204.54, 1697.71)
Dabigatran[b]	75 mg (1 dose)	300 mg/100 mg twice daily (4 doses)[b]	24	233.06 (172.14, 315.54)	194.47 (155.29, 243.55)

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

a. AUC=AUC_{inf} for both midazolam and dabigatran.

b. For midazolam, Test=nirmatrelvir/ritonavir plus midazolam, Reference=Midazolam. Midazolam is an index substrate for CYP3A. For dabigatran, Test=nirmatrelvir/ritonavir plus dabigatran, Reference=Dabigatran. Dabigatran is an index substrate for P-gp.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes:

- Nirmatrelvir is a reversible and time-dependent inhibitor of CYP3A, but not an inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6. Nirmatrelvir is an inducer of CYP2B6, 2C8, 2C9, and 3A4, but there is minimal risk for pharmacokinetic interactions arising from induction of these CYP enzymes at the proposed therapeutic dose.
- Ritonavir is a substrate of CYP2D6 and CYP3A. Ritonavir is an inducer of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, and CYP3A.

Transporter Systems: Nirmatrelvir is an inhibitor of P-gp and OATP1B1. Nirmatrelvir is a substrate for P-gp, but not BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, or OATP4C1.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Nirmatrelvir is a peptidomimetic inhibitor of the SARS-CoV-2 main protease (M^{pro}), also referred to as 3C-like protease ($3CL^{pro}$) or nonstructural protein 5 (nsp5) protease. Inhibition of SARS-CoV-2 M^{pro} renders it incapable of processing the viral polyproteins pp1a and pp1ab, preventing viral replication. Nirmatrelvir inhibited the activity of recombinant SARS-CoV-2 M^{pro} 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 M^{pro} active site by X-ray crystallography.

Antiviral Activity

Cell Culture Antiviral Activity
Nirmatrelvir exhibited antiviral activity against SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) infection of differentiated normal human bronchial epithelial (dNHBE) cells with EC_{50} and EC_{90} values of 62 nM (31 ng/mL) and 181 nM (90 ng/mL), respectively, after 3 days of drug exposure.

The antiviral activity of nirmatrelvir against the Omicron sub-variants BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.11, and XBB.1.5 was assessed in Vero E6-TMPRSS2 cells in the presence of a P-gp inhibitor. Nirmatrelvir had a median EC_{50} value of 83 nM (range: 39-146 nM) against the Omicron sub-variants, reflecting EC_{50} value fold-changes ≤1.5 relative to the USA-WA1/2020 isolate.

In addition, the antiviral activity of nirmatrelvir against the SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu, and Omicron BA.1 variants was assessed in Vero E6 P-gp knockout cells. Nirmatrelvir had a median EC_{50} value of 25 nM (range: 16-141 nM). The Beta variant was the least susceptible variant tested, with an EC_{50} value fold-change of 3.7 relative to USA-WA1/2020. The other variants had EC_{50} value fold-changes ≤1.1 relative to USA-WA1/2020.

Clinical Antiviral Activity
In clinical trial EPIC-HR, which enrolled subjects who were primarily infected with the SARS-CoV-2 Delta variant, PAXLOVID treatment was associated with a 0.83 $\log_{10}$ copies/mL greater median decline in viral RNA shedding levels in nasopharyngeal samples through Day 5 (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); similar results were observed in the mITT2 analysis set (all treated subjects with onset of symptoms ≤5 days). In the EPIC-SR trial, which included subjects who were infected with SARS-CoV-2 Delta (79%) or Omicron (19%) variants, PAXLOVID treatment was associated with a 1.05 $\log_{10}$ copies/mL greater median decline in viral RNA shedding levels in nasopharyngeal samples through Day 5, with similar declines observed in subjects infected with Delta or Omicron variants. The degree of reduction in viral RNA levels relative to placebo following 5 days of PAXLOVID treatment was similar between unvaccinated high-risk subjects in EPIC-HR and vaccinated high-risk subjects in EPIC-SR.

Antiviral Resistance

In Cell Culture and Biochemical Assays
SARS-CoV-2 M^{pro} residues potentially associated with nirmatrelvir resistance have been identified using a variety of methods, including SARS-CoV-2 resistance selection, testing of recombinant SARS-CoV-2 viruses

with M^{pro} substitutions, and biochemical assays with recombinant SARS-CoV-2 M^{pro} containing amino acid substitutions. Table 7 indicates M^{pro} substitutions and combinations of M^{pro} substitutions that have been observed in nirmatrelvir-selected SARS-CoV-2 in cell culture. Individual M^{pro} substitutions are listed regardless of whether they occurred alone or in combination with other M^{pro} substitutions. Note that the M^{pro} S301P and T304I substitutions overlap the P6 and P3 positions of the nsp5/nsp6 cleavage site located at the C-terminus of M^{pro}. Substitutions at other M^{pro} cleavage sites have not been associated with nirmatrelvir resistance in cell culture. The clinical significance of these substitutions is unknown.

Table 7: SARS-CoV-2 M^{pro} Amino Acid Substitutions Selected by Nirmatrelvir in Cell Culture

Single Substitutions (EC_{50} value fold change)	T21I (1.1-4.6), L50F (1.5-4.2), P108S (ND), T135I (ND), F140L (4.1), S144A (2.2-5.3), C160F (ND), E166A (3.3), E166V (25-288), L167F (ND), T169I (ND), H172Y (ND), A173V (0.9-1.7), V186A (ND), R188G (ND), A191V (ND), A193P (ND), P252L (5.9), S301P (ND), and T304I (1.4-5.5).
≥2 Substitutions (EC_{50} value fold change)	T21I+S144A (9.4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3.1), T21I+T304I (3.0-7.9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5.9), T135I+T304I (3.8), F140L+A173V (10.1), H172Y+P252L (ND), A173V+T304I (20.2), T21I+L50F+A193P+S301P (28.8), T21I+S144A+T304I (27.8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28.5), T21I+A173V+T304I (15), and L50F+F140L+L167F+T304I (54.7).

Abbreviation: ND=no data.

In a biochemical assay using recombinant SARS-CoV-2 M^{pro} containing amino acid substitutions, the following SARS-CoV-2 M^{pro} substitutions led to ≥3-fold reduced nirmatrelvir activity (fold-change based on K_i values): Y54A (25), F140A (21), F140L (7.6), F140S (260), G143S (3.6), S144A (46), S144E (480), S144T (170), H164N (6.7), E166A (35), E166G (6.2), E166V (7,700), H172Y (250), A173S (4.1), A173V (16), R188G (38), Q192L (29), Q192P (7.8), and V297A (3.0). In addition, the following combinations of M^{pro} substitutions led to ≥3-fold reduced nirmatrelvir activity: T21I+S144A (20), T21I+E166V (11,000), T21I+A173V (15), L50F+E166V (4,500), T135I+T304I (5.1), F140L+A173V (95), H172Y+P252L (180), A173V+T304I (28), T21I+S144A+T304I (51), T21I+A173V+T304I (55), L50F+E166A+L167F (210), T21I+L50F+A193P+S301P (7.3), L50F+F140L+L167F+T304I (190), and T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28). The following substitutions and substitution combinations emerged in cell culture but conferred <3-fold reduced nirmatrelvir activity in biochemical assays: T21I (1.6), L50F (0.2), P108S (2.9), T135I (2.2), C160F (0.6), L167F (0.9), T169I (1.4), V186A (0.8), A191V (0.8), A193P (0.9), P252L (0.9), S301P (0.2), T304I (1.0), T21I+T304I (1.8), and L50F+T304I (1.3). The clinical significance of these substitutions is unknown.

In Clinical Trials

Treatment-emergent substitutions were evaluated among subjects in clinical trials EPIC-HR/SR with sequence data available at both baseline and a post-baseline visit (n=907 PAXLOVID-treated subjects, n=946 placebo-treated subjects). SARS-CoV-2 M^{pro} amino acid changes were classified as PAXLOVID treatment-emergent substitutions if they occurred at the same amino acid position in 3 or more PAXLOVID-treated subjects and were ≥2.5-fold more common in PAXLOVID-treated subjects than placebo-treated subjects. The following PAXLOVID treatment-emergent M^{pro} substitutions were observed: T98I/R/del(n=4), E166V (n=3), and W207L/R/del (n=4). Within the M^{pro} cleavage sites, the following PAXLOVID treatment-emergent substitutions were observed: A5328S/V(n=7) and S6799A/P/Y (n=4). These cleavage site substitutions were not associated with the co-occurrence of any specific M^{pro} substitutions.

None of the treatment-emergent substitutions listed above in M^{pro} or M^{pro} cleavage sites occurred in PAXLOVID-treated subjects who experienced hospitalization. Thus, the clinical significance of these substitutions is unknown.

Viral RNA Rebound (With and Without COVID-19 Symptoms) and Treatment-Emergent Substitutions

EPIC-HR and EPIC-SR were not designed to evaluate COVID-19 rebound; exploratory analyses were conducted to assess the relationship between PAXLOVID use and rebound in viral RNA shedding levels or self-reported COVID-19 symptoms.

Post-treatment increases in SARS-CoV-2 RNA shedding levels in nasopharyngeal samples were observed on Day 10 and/or Day 14 in a subset of PAXLOVID and placebo recipients in EPIC-HR and EPIC-SR, irrespective of COVID-19 symptoms. The frequency of detection of post-treatment viral RNA rebound varied according to analysis parameters, but was generally similar among PAXLOVID and placebo recipients. A similar or smaller percentage of placebo recipients compared to PAXLOVID recipients had nasopharyngeal viral RNA results < lower limit of quantitation (LLOQ) at all study timepoints in both the treatment and post-treatment periods.

In EPIC-HR, of 59 PAXLOVID-treated subjects identified with post-treatment viral RNA rebound and with available viral sequence data, treatment-emergent substitutions in M^{pro} potentially reducing nirmatrelvir activity were detected in 2 (3%) subjects, including E166V in 1 subject and T304I in 1 subject. Both subjects had viral RNA shedding levels <LLOQ by Day 14.

Post-treatment viral RNA rebound was not associated with the primary clinical outcome of COVID-19 related hospitalization or death from any cause through Day 28 following the single 5-day course of PAXLOVID treatment. The clinical relevance of post-treatment increases in viral RNA following PAXLOVID or placebo treatment is unknown.

The frequency of symptom rebound through Day 28, irrespective of viral RNA results, was similar among PAXLOVID and placebo recipients. The frequency of combined viral RNA rebound plus symptom rebound could not be fully assessed as most episodes of symptom rebound occurred after Day 14 (the last day SARS-CoV-2 RNA levels were routinely assessed).

Cross-Resistance

Cross-resistance is not expected between nirmatrelvir and remdesivir or any other anti-SARS-CoV-2 agents with different mechanisms of action (i.e., agents that are not M^{pro} inhibitors).

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 (AUC_{24}) approximately 5 times higher than exposure at the approved 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 25 times higher than the exposure in humans at the approved human dose of PAXLOVID. No carcinogenic effects were observed in females at up to the highest dose tested, resulting in systemic exposure (AUC_{24}) approximately 25 times higher than the exposure in humans at the approved 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 5 times higher than the exposure in humans at the approved 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 18 (male) and 27 (female) times higher than the exposure in humans at the approved human dose of PAXLOVID.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Efficacy in Subjects at High Risk of Progression to Severe COVID-19 (EPIC-HR)

EPIC-HR (NCT04960202) was a Phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial 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 trial excluded individuals with a history of prior COVID-19 infection or vaccination and excluded individuals taking any medications with clinically significant drug interactions with PAXLOVID. 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 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 2,113 subjects were randomized to receive either PAXLOVID or placebo. At baseline, mean age was 45 years; 51% were male; 71% were White, 15% were Asian, 9% were American Indian or Alaska Native, 4% were Black or African American, and 1% was missing or unknown; 41% were Hispanic or Latino; 67% of subjects had onset of symptoms ≤3 days before initiation of study treatment; 49% of subjects were serological negative at baseline; the mean (SD) baseline viral RNA in nasopharyngeal samples was 4.71 $\log_{10}$ copies/mL (2.89); 27% of subjects had a baseline viral RNA of ≥10^7 ($\log_{10}$ copies/mL); 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.

The proportions of subjects who discontinued treatment due to an adverse event were 2.0% in the PAXLOVID group and 4.2% in the placebo group.

Table 8 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 86% (95% CI: 72%, 93%).

Table 8: COVID-19 Related Hospitalization or Death from Any Cause Through Day 28 in Non-Hospitalized Adults with COVID-19 (mITT1 Analysis Set): EPIC-HR

	PAXLOVID (**N**=977)	**Placebo** (**N**=989)
COVID-19 Related Hospitalization or Death from Any Cause Through Day 28		
n (%)	9 (0.9%)	64 (6.5%)
Reduction Relative to Placebo[a] (95% CI), %	-5.6 (-7.3, -4.0)	
COVID-19 Related Hospitalization Through Day 28, %	9 (0.9%)	63 (6.4%)
All-cause Mortality Through Day 28[b], %	0	12 (1.2%)

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=coronavirus disease 2019; mAb=monoclonal antibody; mITT1=modified intent-to-treat 1 (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).

The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 754 subjects in mITT population. The estimated risk reduction was -6.5% with a 95% CI of (-9.3%, -3.7%) and 2-sided p-value <0.0001.

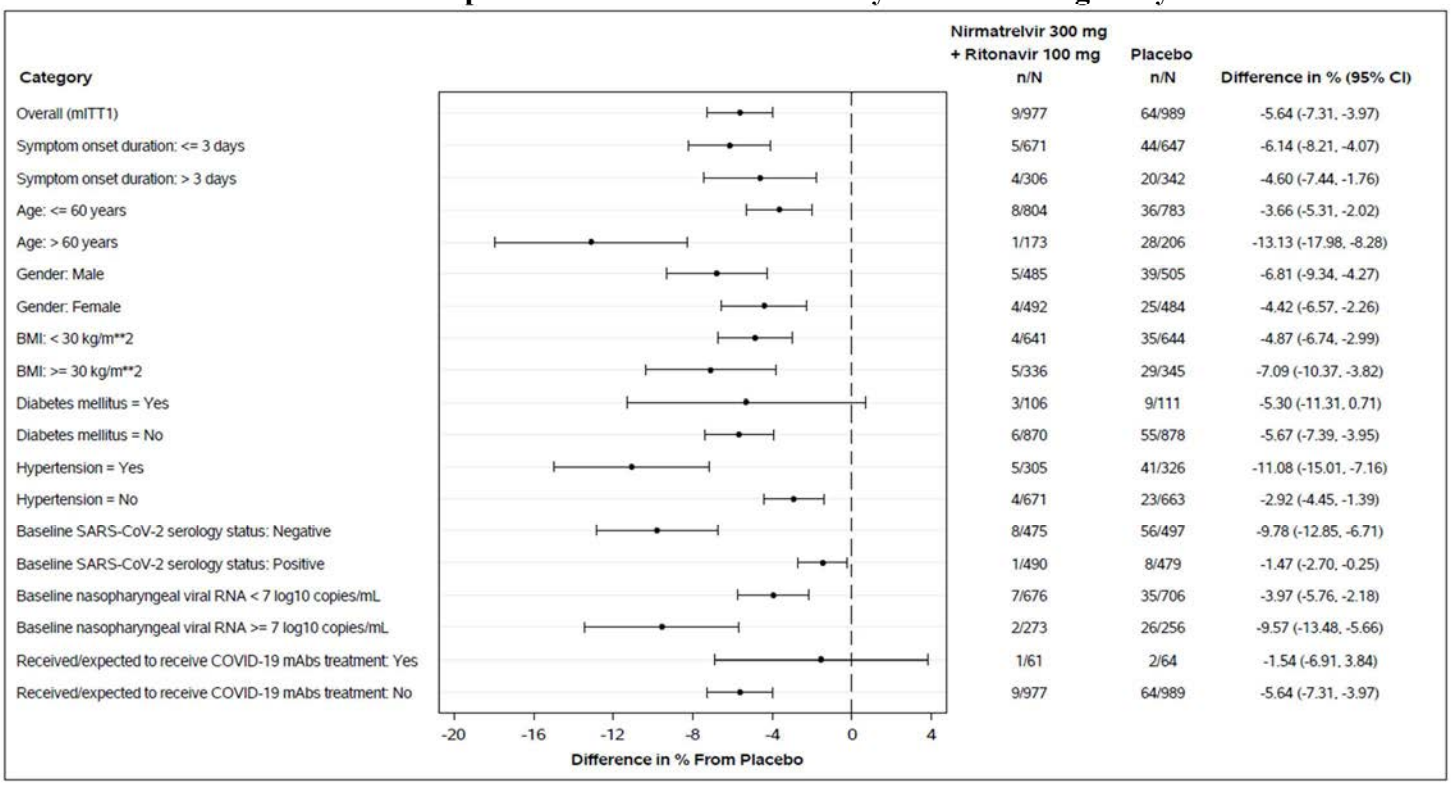
a. The estimated cumulative proportion of subjects hospitalized or death by Day 28 was calculated for each treatment group using the Kaplan-Meier method, where subjects without hospitalization and death status through Day 28 were censored at the time of study discontinuation.

b. For the secondary endpoint of all-cause mortality through Week 24, there were 0 and 15 (1%) events in the PAXLOVID arm and placebo arm, respectively.

Consistent results were observed in the mITT and mITT2 analysis populations.

Similar trends have been observed across subgroups of subjects *(see Figure 1)*.

Figure 1: Subgroup Analysis of Adults with COVID-19 Dosed within 5 Days of Symptom Onset with COVID-19 Related Hospitalization or Death from Any Cause Through Day 28: EPIC-HR



Abbreviations: BMI=body mass index; COVID-19=coronavirus disease 2019; mAb=monoclonal antibody; mITT=modified intent-to-treat; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
N=number of subjects 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.

Among subjects who were SARS-CoV-2 seropositive at baseline, 1/490 (0.2%) PAXLOVID recipients versus 8/479 (1.7%) placebo recipients met the primary endpoint of COVID-19 related hospitalization or death from any cause through Day 28 [reduction relative to placebo -1.47% (-2.70%, -0.25%)].

14.2 Trial in Unvaccinated Subjects Without a Risk Factor for Progression to Severe COVID-19 or Subjects Fully Vaccinated Against COVID-19 With at Least One Factor for Progression to Severe COVID-19 (EPIC-SR)

PAXLOVID is not indicated for the treatment of COVID-19 in patients without a risk factor for progression to severe COVID-19.

EPIC-SR (NCT05011513) was a Phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in non-hospitalized symptomatic adult subjects with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Eligible subjects were 18 years of age or older with COVID-19 symptom onset of ≤5 days who were at standard risk for progression to severe disease. The trial included previously unvaccinated subjects with no risk factors for progression to severe disease or subjects fully vaccinated against COVID-19 (i.e., completed a primary vaccination series) with at least 1 of the risk factors for progression to severe disease as defined in EPIC-HR. Through the December 19, 2021, data cutoff, a total of 1,075 subjects were randomized (1:1) to receive PAXLOVID or placebo orally every 12 hours for 5 days; of these, 59% were fully vaccinated high-risk subjects.

The primary endpoint in this trial, the difference in time to sustained alleviation of all targeted COVID-19 signs and symptoms through Day 28 among PAXLOVID versus placebo recipients, was not met.

In an exploratory analysis of the subgroup of fully vaccinated subjects with at least 1 risk factor for progression to severe disease, a non-statistically significant numerical reduction relative to placebo for the secondary endpoint of COVID-19 related hospitalization or death from any cause through Day 28 was observed.

14.3 Post-Exposure Prophylaxis Trial

PAXLOVID is not indicated for the post-exposure prophylaxis of COVID-19.

In a double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial, the efficacy of PAXLOVID when administered for 5 or 10 days as post-exposure prophylaxis of COVID-19 was evaluated. Eligible subjects were asymptomatic adults 18 years of age and older who were SARS-CoV-2 negative at baseline and who lived in the same household with symptomatic individuals with a recent diagnosis of SARS-CoV-2. A total of 2,736 subjects were randomized (1:1:1) to receive PAXLOVID orally every 12 hours for 5 days, PAXLOVID orally every 12 hours for 10 days, or placebo.

The primary endpoint for this trial was not met. The primary endpoint was the risk reduction between the 5-day and 10-day PAXLOVID regimens versus placebo in the proportion of subjects who developed RT-PCR or RAT-confirmed symptomatic SARS-CoV-2 infection through Day 14 who had a negative SARS-CoV-2 RT-PCR result at baseline. The proportion of subjects who had events through Day 14 was 2.6% for the 5-day PAXLOVID regimen, 2.4% for the 10-day PAXLOVID regimen, and 3.9% for placebo. There was not a statistically significant risk reduction versus placebo for either the 5-day or 10-day PAXLOVID regimen.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

PAXLOVID is nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets. It is supplied in two different Dose Packs.

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

Dose Pack	Content	NDC	Description
300 mg nirmatrelvir; 100 mg ritonavir	**Each Carton Contains:** 30 tablets divided in 10 blister cards	0069-5001-30	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White film-coated ovaloid tablets debossed with the “a” logo and the code NK.
		Or	
		0069-5045-30	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side.

Dose Pack	Content	NDC	Description
			Ritonavir tablets: White to off-white, capsule-shaped, film-coated tablets debossed with “H” on one side and “R9” on the other side.
		Or	
		0069-5321-30	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White film-coated ovaloid tablets debossed with “NK” on one side.
	Each Blister Card Contains: 2 nirmatrelvir tablets (150 mg each) and 1 ritonavir tablet (100 mg)	0069-5001-06	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White film-coated ovaloid tablets debossed with the “a” logo and the code NK.
		Or	
		0069-5045-06	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White to off-white, capsule-shaped, film-coated tablets debossed with “H” on one side and “R9” on the other side.
		Or	
		0069-5321-03	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White film-coated ovaloid tablets debossed with “NK” on one side.
150 mg nirmatrelvir; 100 mg ritonavir	**Each Carton Contains:** 20 tablets divided in 10 blister cards	0069-5017-20	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White film-coated ovaloid tablets debossed with the “a” logo and the code NK.
		Or	

Dose Pack	Content	NDC	Description
		0069-5317-20	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White film-coated ovaloid tablets debossed with “NK” on one side.
	Each Blister Card Contains: 1 nirmatrelvir tablet (150 mg) and 1 ritonavir tablet (100 mg)	0069-5017-04	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White film-coated ovaloid tablets debossed with the “a” logo and the code NK.
		Or	
		0069-5317-02	Nirmatrelvir tablets: Oval, pink immediate-release, film-coated tablets debossed with "PFE" on one side and "3CL" on the other side. Ritonavir tablets: White film-coated ovaloid tablets debossed with “NK” on one side.

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

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Drug Interactions

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

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that anaphylaxis, serious skin reactions, and other hypersensitivity reactions have been reported, even following a single dose of PAXLOVID. Advise them to immediately discontinue the drug and to inform their healthcare provider at the first sign of a skin rash, hives or other skin reactions, difficulty in swallowing or breathing, any swelling suggesting angioedema (for example, swelling of the lips, tongue, face, tightness of the throat, hoarseness), or other symptoms of an allergic reaction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Dosage Modification in Patients with Moderate 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 *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

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)]*.

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.pfizer.com. 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 10001

LAB-1523-1.0

PATIENT INFORMATION
PAXLOVID (pax-LO-vid)
(nirmatrelvir tablets; ritonavir tablets)
co-packaged for oral use

What is the most important information I should know about PAXLOVID?

PAXLOVID can interact with other medicines causing severe or life-threatening side effects or death. It is important to know the medicines that should not be taken with PAXLOVID.

Do not take PAXLOVID if:

- you are taking any of the following medicines:
  - alfuzosin
  - amiodarone
  - apalutamide
  - carbamazepine
  - colchicine
  - dihydroergotamine
  - dronedarone
  - eletriptan
  - eplerenone
  - ergotamine
  - finerenone
  - flecainide
  - flibanserin
  - ivabradine
  - lomitapide
  - lovastatin
  - lumacaftor/ivacaftor
  - lurasidone
  - methylergonovine
  - midazolam (oral)
  - naloxegol
  - phenobarbital
  - phenytoin
  - pimozide
  - primidone
  - propafenone
  - quinidine
  - ranolazine
  - rifampin
  - rifapentine
  - St. John's Wort (*hypericum perforatum*)
  - sildenafil (Revatio®) for pulmonary arterial hypertension
  - silodosin
  - simvastatin
  - tolvaptan
  - triazolam
  - ubrogepant
  - voclosporin

These are not the only medicines that may cause serious or life-threatening side effects if taken with PAXLOVID. PAXLOVID may increase or decrease the levels of multiple other medicines. It is very important to tell your healthcare provider about all of the medicines you are taking because additional laboratory tests or changes in the dose of your other medicines may be necessary during treatment with PAXLOVID. Your healthcare provider may also tell you about specific symptoms to watch out for that may indicate that you need to stop or decrease the dose of some of your other medicines.

- you are allergic to nirmatrelvir, ritonavir, or any of the ingredients in PAXLOVID. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in PAXLOVID. See **"What are the possible side effects of PAXLOVID?"** for signs and symptoms of allergic reactions.

What is PAXLOVID?

PAXLOVID is a prescription medicine used to treat mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death.
PAXLOVID is not approved for use as pre-exposure or post-exposure treatment for prevention of COVID-19.

Before taking PAXLOVID, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have kidney problems. You may need a different dose of PAXLOVID.
- have liver problems, including hepatitis.
- have Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) infection. PAXLOVID may lead to some HIV-1 medicines not working as well in the future.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if PAXLOVID can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you are or if you become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if PAXLOVID can pass into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with PAXLOVID.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

- Your healthcare provider can tell you if it is safe to take PAXLOVID with other medicines.
- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with PAXLOVID.
- Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider.

Tell your healthcare provider if you are taking combined birth control (hormonal contraceptive). PAXLOVID may affect how your hormonal contraceptives work. Females who are able to become pregnant should use another effective alternative form of contraception or an additional barrier method of contraception during treatment with PAXLOVID. Talk to your healthcare provider if you have any questions about contraceptive methods that might be right for you.

How should I take PAXLOVID?

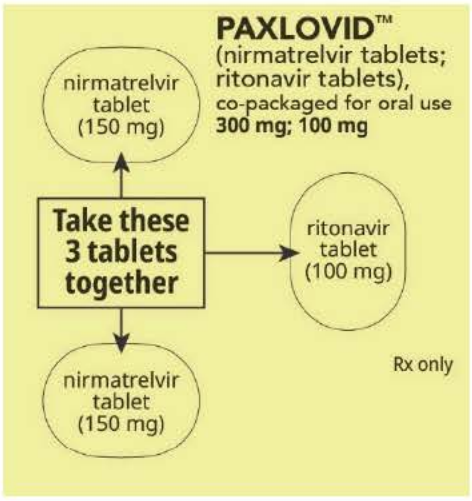
- Take PAXLOVID exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- **PAXLOVID consists of 2 medicines: nirmatrelvir tablets and ritonavir tablets. The 2 medicines are taken together 2 times each day for 5 days.**
  - Nirmatrelvir is an oval, pink tablet.
  - Ritonavir is a white or off-white tablet.
- PAXLOVID is available in 2 Dose Packs (see **Figures A and B** below). Your healthcare provider will prescribe the PAXLOVID Dose Pack that is right for you.
- **If you have kidney disease, your healthcare provider may prescribe a lower dose (see Figure B). Talk to your healthcare provider to make sure you receive the correct Dose Pack.**

Figure A

If you are prescribed PAXLOVID 300 mg; 100 mg Dose Pack: each dose contains 3 tablets



How to take PAXLOVID 300 mg; 100 mg Dose Pack



Take the 2 pink nirmatrelvir tablets and 1 white to off-white ritonavir tablet together 2 times a day (in morning and at bedtime).



Figure B

If you are prescribed PAXLOVID 150 mg; 100 mg Dose Pack: each dose contains 2 tablets



How to take PAXLOVID 150 mg; 100 mg Dose Pack



Take the 1 pink nirmatrelvir tablet and 1 white to off-white ritonavir tablet together 2 times a day (in morning and at bedtime).



- Do not remove your PAXLOVID tablets from the blister card before you are ready to take your dose.
  - Take your first dose of PAXLOVID in the morning or at bedtime, depending on when you pick up your prescription, or as your healthcare provider tells you to.
  - **Take all tablets from your blister card at the same time as one dose.**
- Swallow the tablets whole. Do not chew, break, or crush the tablets.
- Take PAXLOVID with or without food.
- Do not stop taking PAXLOVID without talking to your healthcare provider, even if you feel better.
- If you miss a dose of PAXLOVID within 8 hours of the time it is usually taken, take it as soon as you remember. If you miss a dose by more than 8 hours, skip the missed dose and take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses of PAXLOVID at the same time.
- If you take too much PAXLOVID, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- If you are taking a ritonavir- or cobicistat-containing medicine to treat hepatitis C or HIV-1 infection, you should continue to take your medicine as prescribed by your healthcare provider.

Talk to your healthcare provider if you do not feel better or if you feel worse after 5 days.

What are the possible side effects of PAXLOVID?

PAXLOVID may cause serious side effects, including:

- **Allergic reactions, including severe allergic reactions (anaphylaxis) have** happened during treatment with PAXLOVID. Stop taking PAXLOVID and get medical help right away if you get any of the following symptoms of an allergic reaction:
  - skin rash, hives, blisters or peeling skin
  - painful sores or ulcers in the mouth, nose, throat or genital area
  - swelling of the mouth, lips, tongue or face
  - trouble swallowing or breathing
  - throat tightness
  - hoarseness
- **Liver problems**. Tell your healthcare provider right away if you get any of the following signs and symptoms of liver problems during treatment with PAXLOVID:
  - loss of appetite
  - yellowing of your skin and the white of eyes
  - dark-colored urine
  - pale colored stools
  - itchy skin
  - stomach-area (abdominal) pain

The most common side effects of PAXLOVID include: altered sense of taste and diarrhea.

Other possible side effects include:

- headache
- vomiting
- abdominal pain
- nausea
- high blood pressure
- feeling generally unwell

These are not all of the possible side effects of PAXLOVID. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store PAXLOVID?

- Store PAXLOVID at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep PAXLOVID and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of PAXLOVID.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use PAXLOVID for a condition for which it was not prescribed. Do not give PAXLOVID to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for more information about PAXLOVID that is written for health professionals.

What are the ingredients in PAXLOVID?

Active ingredient: nirmatrelvir and ritonavir

Nirmatrelvir inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, and sodium stearyl fumarate. Film-coating contains: hydroxy propyl methylcellulose, iron oxide red, polyethylene glycol, and titanium dioxide.

Ritonavir inactive ingredients: anhydrous dibasic calcium phosphate, colloidal silicon dioxide, copovidone, sodium stearyl fumarate, and sorbitan monolaurate. The film coating may contain: colloidal anhydrous silica, colloidal silicon dioxide, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, polyethylene glycol, polysorbate 80, talc, and titanium dioxide.

Pfizer

Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1524-1.0
For more information, go to www.pfizer.com or call 1-800-438-1985.
This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 05/2023

USPI の一部和訳

1. 効能・効果

本剤は，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）リスク因子を有する成人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。

使用制限

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承認されていない*［臨床成績（14.3）参照］*。

2. 用法・用量

2.1. 用法・用量に関する重要情報

本剤は，ニルマトレルビル錠とリトナビル錠が同梱された製剤である。2 種類の用量パックが市販されている。

- ニルマトレルビル/リトナビル 300 mg/100 mg の経口投与用に同梱されたパキロビッド *［用法・用量（2.2）参照］*
- 中等度の腎機能障害を有する患者へのニルマトレルビル/リトナビル 150 mg/100 mg の経口投与用に同梱されたパキロビッド*［用法・用量（2.3）参照］*。

ニルマトレルビルはリトナビルと併用すること。ニルマトレルビルはリトナビルと正しく併用しなければ，血漿中ニルマトレルビル濃度が低下し，期待される治療効果が得られなくなる可能性がある。

処方箋には本剤に含まれる各有効成分の用量を明示すること［用法・用量（2.2，2.3）参照］。ウイルスを最大限に除去し，SARS-CoV-2 の伝播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，本剤の投与開始前の COVID-19 の症状が軽度であっても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こと。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（ニルマトレルビル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. 推奨用量

本剤の推奨用量は，ニルマトレルビル 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 1 日 2 回 5 日間併用経口投与である。

2.3. 腎機能障害を有する患者での用量

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推奨されない。

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，本剤をニルマトレルビル 150 mg（150 mg 錠 1 錠）およびリトナビル 100 mg（100 mg 錠 1 錠）全 2 錠 1 日 2 回 5 日間併用投与とすること*［供給形態・貯法および取扱い上の注意（16）参照］*。*処方箋には本剤に含まれる各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］*。

2.4. 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（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者でのニルマトレルビル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］*。

3. 剤形および含量

本剤は，ニルマトレルビル錠とリトナビル錠が同梱された製剤である*［供給形態・貯法および取扱い上の注意（16）参照］*。

- ニルマトレルビルは，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 のニルマトレルビルを含有する。

- リトナビルは，白色または白色からオフホワイト色のフィルムコーティング錠として供給され，色，形および刻印で区別される。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（ニルマトレルビル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（TEN），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，主に CYP3A を介して代謝され，濃度の上昇により重篤または生命に危険を及ぼすような事象が起こる薬剤や併用するとニルマトレルビル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 CYP3A 誘導薬との併用は禁忌である。その他にも本剤との併用を避ける必要がある薬剤や，用量調整，休薬または治療濃度のモニタリングが推奨される薬剤がある。本項に示した薬剤は参考であり，本剤との併用投与が禁忌とな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，本剤などの強い CYP3A 阻害薬を併用する場合の投与またはモニタリングに関する包括的な情報について，他の適切な資料（相互作用が生じる薬剤については添付文書など）を参照すること*［薬物相互作用（7.3）参照］*。

- 主に CYP3A によって代謝され，濃度の上昇により重篤または生命に危険を及ぼすような事象が起こる薬剤*［薬物相互作用（7.3）参照］*
    - α1 アドレナリン受容体拮抗薬：アルフゾシン
    - 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（腎機能／肝機能障害を有する患者*［薬物相互作用（7.3）Table 1 参照］*）
    - 抗精神病薬：ルラシドン，ピモジド
    - 良性前立腺肥大症治療薬：シロドシン
    - 心血管系治療薬：エプレレノン，イバブラジン
    - 麦角誘導体：ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン，メチルエルゴメトリン
    - HMG-CoA 還元酵素阻害薬：lovastatin，シンバスタチン（これらの薬剤を休薬できれば本剤を使用可能*［薬物相互作用（7.3）Table 1 参照］*）
    - 免疫抑制薬：ボクロスポリン
    - ミクロゾームトリグリセリド輸送タンパク質阻害薬：ロミタピド
    - 片頭痛治療薬：エレトリプタン，ubrogepant
    - ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬：フィネレノン
    - オピオイド拮抗薬：naloxegol
    - 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）

- セロトニン受容体 1A 作動薬／セロトニン受容体 2A 拮抗薬：flibanserin
- バソプレシン受容体拮抗薬：トルバプタン

- 併用すると，ニルマトレルビル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。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，プリミドン，フェニトイン
  - 抗マイコバクテリア薬：リファンピシン，rifapentine
  - 嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子増強薬：lumacaftor/ivacaftor
  - 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

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，リトナビル（強い CYP3A 阻害薬）を含有する本剤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 誘導薬の投与を開始した場合，本剤の濃度が低下（誘導薬）する可能性がある。これらの相互作用により，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。
- 本剤の治療効果の消失およびウイルス耐性の発現

本剤を投与した患者において，薬物相互作用による重度／生命に危険を及ぼす／死亡に至る副作用が報告されている。本剤との併用で重篤な副作用が最もよくみられた薬剤はカルシニューリン阻害薬（タクロリムス，シクロスポリンなど），次いでカルシウムチャネル遮断薬であった。

本剤を処方する前に，患者に投与するすべての薬剤を確認し，薬物間相互作用の可能性を評価し，併用薬の用量調整，休薬またはモニタリング強化の必要がないか判断すること（カルシニューリン阻害薬など）*［禁忌（4）および薬物相互作用（7）参照］*。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。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。

入院および死亡の低減における本剤投与のベネフィットとともに，個々の患者での薬物間相互作用の可能性のリスクを適切に管理可能であるかを考慮すること*［薬物相互作用（7）および臨床成績（14）参照］*。

5.2. 過敏症反応

本剤の使用では，アナフィラキシー，重篤な皮膚反応（中毒性表皮壊死融解症およびスティーヴンス・ジョンソン症候群を含む）およびその他の過敏症反応が報告されている*［副作用（6.1）参照］*。臨床的に意味のある過敏症反応またはアナフィラキシーの徴候・症状が認められた場合は，本剤の投与を直ちに中止し，適切な薬物療法または支持療法を開始すること。

5.3. 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。

5.4. HIV-1 の耐性獲得のリスク

ニルマトレルビル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*［禁忌（4）および薬物相互作用（7）参照］*。

6. 副作用

臨床的に重要な以下の副作用が添付文書に記載されている：

- 過敏症反応*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*

6.1. 臨床試験の結果

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため，臨床試験で認められた有害事象の発現頻度を別の薬剤の臨床試験の発現頻度と直接比較することはできない。また，臨床試験で認められた有害事象の発現頻度は，実際の発現頻度を反映していない可能性がある。

本剤の安全性は，臨床検査で SARS-CoV-2 感染と確定診断された症候性の 18 歳以上の成人治験参加者を対象とした 2 つの無作為化，プラセボ対照，第 2/3 相試験に基づいている。いずれの試験の治験参加者にも，症状の発現から 5 日以内に，軽度から中等度の COVID-19 の治療薬として本剤（ニルマトレルビル/リトナビル 300 mg/100 mg）またはプラセボを 12 時間ごとに 5 日間投与した*［臨床成績（14）参照］*。

- C4671005 試験（EPIC-HR）では重症化リスクの高い治験参加者を組み入れた。

- C4671002 試験（EPIC-SR）では重症化リスクが標準的な治験参加者（重症化リスクが標準的なワクチン接種歴のない治験参加者または 1 つ以上の重症化リスク因子を有するワクチン接種を完了した治験参加者）を組み入れた。

副作用は，治験薬投与期間および治験薬の最終投与から 28 日後までに報告されたものを対象とした。

C4671005 試験（EPIC-HR）では，1,038 人が本剤，1,053 人がプラセボの投与を受けた。主な有害事象（本剤群の発現頻度が 1%以上でプラセボ群より発現頻度が高い事象）は味覚不全（本剤群：5%，プラセボ群：1%未満，以降同様）および下痢（3%，2%）であった。

C4671002 試験（EPIC-SR）における重症化リスクが標準的なワクチン接種歴のあるまたはない治験参加者，あるいは 1 つ以上の重症化リスク因子を有するワクチン接種を完了した治験参加者のうち，540 人が本剤，528 人がプラセボの投与を受けた。報告された副作用は EPIC-HR 試験で認められた副作用と同様であった。

COVID-19 患者における緊急使用許可に基づく使用経験

緊急使用許可に基づく本剤の使用において，以下の副作用が確認されている。

*免疫系障害：*アナフィラキシー，過敏症反応*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*
*皮膚および皮下組織障害：*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*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*
*神経系障害：*頭痛
*血管障害：*高血圧
*胃腸障害：*腹痛，悪心，嘔吐
*一般・全身障害および投与部位の状態：*倦怠感

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（ニルマトレルビルとリトナビルを同梱）は強い CYP3A 阻害薬，かつ CYP2D6，P-gp および OATP1B1 の阻害薬である。本剤と，CYP3A および CYP2D6 により主に代謝される薬剤，または P-gp もしくは OATP1B1 により輸送される薬剤を併用すると，これらの薬剤の血漿中濃度が上昇し，有害事象のリスクが高まる可能性がある。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，それらの薬剤の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）および薬物相互作用（7.3）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

ニルマトレルビルとリトナビルは CYP3A 基質である。したがって，CYP3A 誘導薬はニルマトレルビル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*［禁忌（4）および薬物相互作用（7.3）Table 1 参照］*。

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*［禁忌（4）ならびに警告および使用上の注意（5.1）参照］*。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，リトナビルなどの強い CYP3A 阻害薬を併用する場合の投与またはモニタリングに関する包括的な情報について，他の適切な資料（相互作用が生じる薬剤については添付文書など）を参照すること。

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
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］*。
α1-アドレナリン受容体拮抗薬	タムスロシン	↑タムスロシン	本剤との併用は避ける。
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	リドカイン（全身投与）， ジソピラミド	↑抗不整脈薬	注意を要する。また，可能な場合，抗不整脈薬の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	↓ニルマトレルビル/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］*。
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， ビンクリスチン	↑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ビ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，国際標準比（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，

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
			出血リスクが高まる。併用を避ける。
	ダビガトラン [a] アピキサバン	↑ダビガトラン ↑アピキサバン	ダビガトランを併用すると，出血リスクが高まる。ダビガトランの適応症および腎機能に応じて，ダビガトランを減量するか，併用を避ける。詳細は，ダビガトランの添付文書を参照のこと。 P-gp および強い CYP3A 阻害薬を併用すると，アピキサバンの血中濃度が上昇し，出血リスクが高まる。本剤とアピキサバンの併用投与に関する推奨用量はアピキサバンの用量によって異なる。詳細は，アピキサバンの添付文書を参照のこと。
抗痙攣薬	カルバマゼピン [a]， フェノバルビタール， プリミドン， フェニトイン	↓ニルマトレルビル/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］*。
抗痙攣薬	クロナゼパム	↑抗痙攣薬	本剤と併用する場合，クロナゼパムの減量が必要となる場合があり，臨床モニタリングが推奨される。
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。 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。
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 ↑ニルマトレルビル/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。 ニルマトレルビル/リトナビルの減量は不要である。
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］*。

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
HIV プロテアーゼ阻害薬	アタザナビル， ダルナビル， 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。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。
抗 HIV 薬	エファビレンツ， マラビロク， ネビラピン， 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	↑エファビレンツ ↑マラビロク ↑ネビラピン ↓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， rifapentine	↓ニルマトレルビル/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］*。
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	↑ルラシドン ↑ピモジド	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。
	クロザピン	↑クロザピン	併用が必要な場合，クロザピンの減量を検討し，副作用がないかモニタリングする。
良性前立腺肥大症治療薬	シロドシン	↑シロドシン	体位性低血圧の可能性により併用禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。
カルシウムチャネル遮断薬	アムロジピン， ジルチアゼム， フェロジピン，	↑カルシウムチャネル遮断薬	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

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
	ニカルジピン， ニフェジピン， ベラパミル		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。
心血管系治療薬	エプレレノン イバブラジン	↑エプレレノン ↑イバブラジン	高カリウム血症の可能性によりエプレレノンとの併用は禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。 徐脈または伝導障害の可能性によりイバブラジンとの併用は禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。
心血管系治療薬	アリスキレン， チカグレロル， ボラパキサル クロピドグレル シロスタゾール	↑アリスキレン ↑チカグレロル ↑ボラパキサル ↓クロピドグレルの活性代謝物 ↑シロスタゾール	本剤との併用は避ける。 シロスタゾールの用量調整が推奨される。詳細は，シロスタゾールの添付文書を参照のこと。
主に CYP3A により代謝される副腎皮質ステロイド	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， トリアムシノロン	↑副腎皮質ステロイド	強い CYP3A 阻害薬により曝露量が有意に増加する副腎皮質ステロイドとの併用（すべての投与経路）により，クッシング症候群や副腎抑制のリスクが高まる可能性がある。しかし，強い CYP3A 阻害薬の短期投与に伴うクッシング症候群や副腎抑制のリスクは低い。 ベクロメタゾンや prednisone，プレドニゾロンなどの代替薬を検討する。
嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子増強薬	lumacaftor/ivacaftor	↓ニルマトレルビル/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］*。
嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子	イバカフトル elexacaftor/tezacaftor/イバカフトル	↑イバカフトル ↑elexacaftor/tezacaftor/イバカフトル	本剤と併用する場合は用量を減量する。詳細は，個々の薬剤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
増強薬	tezacaftor/イバカフトル	↑tezacaftor/イバカフトル	
ジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP4）阻害薬	サキサグリプチン	↑サキサグリプチン	サキサグリプチンの用量調整が推奨される。詳細は，サキサグリプチ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 ↓ニルマトレルビル/リトナビル	本剤の投与開始 36 時間前までには，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， メチルエルゴメトリン	↑ジヒドロエルゴタミン ↑エルゴタミン ↑メチルエルゴメトリン	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］*。
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，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が上昇する可能性がある。 本剤とグレカプレビル／ピブレンタスビルの併用は避ける。 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。
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*)	↓ニルマトレルビル/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］*。 本剤の投与が医学的に必要と判断

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
			された場合，本剤の投与開始までの少なくとも 12 時間，5 日間の投与期間中および投与終了後 5 日間は，lovastatin 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。本剤の投与前または投与終了後は，アトルバスタチンおよびロスバスタチンを休薬する必要はない。
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	本剤の 5 日間の投与期間中および投与終了後月経周期が 1 周期経過するまで，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。
免疫抑制薬	ボクロスポリン	↑ボクロスポリン	急性／慢性腎毒性の可能性により併用禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。
免疫抑制薬	カルシニューリン阻害薬：シクロスポリン， タクロリムス mTOR 阻害薬：エベロリムス，シロリムス	↑シクロスポリン ↑タクロリムス ↑エベロリムス ↑シロリムス	免疫抑制薬の濃度を注意深くモニタリングできない場合，本剤とカルシニューリン阻害薬の併用を避ける。併用する場合，本剤の投与期間中および投与終了後に免疫抑制薬の用量調整，ならびに免疫抑制薬の濃度および副作用の綿密かつ定期的なモニタリングが推奨される。併用投与の複雑さに十分に対応できるよう専門家の意見を求めること*［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。 本剤とエベロリムスおよびシロリムスの併用は避ける。 詳細は，個々の免疫抑制薬の添付文書および最新のガイドラインを参照のこと。
ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬	トファシチニブ ウパダシチニブ	↑トファシチニブ ↑ウパダシチニブ	トファシチニブの用量調整が推奨される。詳細は，トファシチニブの添付文書を参照のこと。 本剤とウパダシチニブの併用に関する推奨用量はウパダシチニブの適応症によって異なる。詳細は，ウパダシチニブの添付文書を参照のこと。
長時間作用型 β アドレナリン	サルメテロール	↑サルメテロール	本剤との併用を避ける。併用により，QT 延長，動悸，洞性頻脈など

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
受容体作動薬			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。
ミクロゾームトリグリセリド輸送タンパク質（MTTP）阻害薬	ロミタピド	↑ロミタピド	肝毒性および消化管副作用の可能性により併用禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。
片頭痛治療薬	エレトリプタン ubrogepant	↑エレトリプタン ↑ubrogepant	心血管および脳血管事象を含む重篤な副作用の可能性により，本剤投与後少なくとも 72 時間以内のエレトリプタンの併用は禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。 重篤な副作用の可能性により，本剤と ubrogepant の併用は禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。
片頭痛治療薬	rimegepant	↑rimegepant	本剤との併用は避ける。
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	フィネレノン	↑フィネレノン	高カリウム血症，低血圧および低ナトリウム血症を含む重篤な副作用の可能性により併用禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。
ムスカリン受容体拮抗薬	ダリフェナシン	↑ダリフェナシン	本剤と併用する場合，ダリフェナシンの 1 日投与量は 7.5 mg を超えないこと。詳細は，ダリフェナシンの添付文書を参照のこと。
麻薬性鎮痛薬	フェンタニル， ヒドロコルチゾン， オキシコドン， メペリジン メサドン	↑フェンタニル ↑ヒドロコルチゾン ↑オキシコドン ↑メペリジン ↓メサドン	本剤をフェンタニル，ヒドロコルチゾン，オキシコドンまたはメペリジンと併用する場合，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。本剤との併用が必要な場合，麻薬性鎮痛薬の減量を検討し，頻回に患者を慎重にモニタリングする。詳細は，個々の薬剤の添付文書を参照のこと。 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。
精神神経疾患治療薬	スボレキサント アリピプラゾール， ブレクスピプラゾール， カリプラジン，	↑スボレキサント ↑アリピプラゾール ↑ブレクスピプラゾール ↑カリプラジン	本剤とスボレキサントの併用を避ける。 アリピプラゾール，ブレクスピプラゾール，カリプラジン，イロペリドン，lumateperone および pimavanserin の用量調整が推奨され

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
	イロペリドン， lumateperone， pimavanserin	↑イロペリドン ↑lumateperone ↑pimavanserin	る。詳細は，個々の薬剤の添付文書を参照のこと。
オピオイド拮抗薬	naloxegol	↑naloxegol	オピオイド離脱症状の可能性により併用禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。
肺高血圧症治療薬（PDE5 阻害薬）	シルデナフィル（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本剤と肺高血圧症に対するシルデナフィルの併用は禁忌とする*［禁忌（4）参照］*。
肺高血圧症治療薬（PDE5 阻害薬） 肺高血圧症治療薬（sGC 刺激薬）	タダラフィル（アドシルカ®） リオシグアト	↑タダラフィル ↑リオシグアト	本剤と肺高血圧症に対するタダラフィルの併用は避ける。 肺高血圧症に対するリオシグアトの併用時は用量調整が推奨される。詳細は，リオシグアトの添付文書を参照のこと。
勃起不全治療薬（PDE5 阻害薬）	avanafil	↑avanafil	Avanafil の安全かつ有効な用法が確立されていないため，本剤と avanafil を併用しないこと。
	シルデナフィル， タダラフィル， バルデナフィル	↑シルデナフィル ↑タダラフィル ↑バルデナフィル	本剤と勃起不全に対するシルデナフィル，タダラフィルまたはバルデナフィルの併用時は用量調整が推奨される。詳細は，個々の薬剤の添付文書を参照のこと。
鎮静薬・催眠薬	トリアゾラム， ミダゾラム（経口投与）[a]	↑トリアゾラム ↑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］*。
鎮静薬・催眠薬	buspirone， クロラゼプ酸， ジアゼパム， エスタゾラム， フルラゼパム， ゾルピデム ミダゾラム（非経口投与）	↑鎮静薬・催眠薬 ↑ミダゾラム	本剤とこれらの薬剤の併用時は減量および有害事象のモニタリングが必要な場合がある。 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

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
			参照のこと。
セロトニン受容体 1A 作動薬／セロトニン受容体 2A 拮抗薬	flibanserin	↑ flibanserin	低血圧，失神および CNS 抑制の可能性により併用禁忌とする *［禁忌（4）参照］*。
バソプレシン受容体拮抗薬	トルバプタン	↑トルバプタン	脱水，血液量減少症および高カリウム血症の可能性により併用禁忌とする *［禁忌（4）参照］*。

a.　薬物動態（12.3）の「ニルマトレルビル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

妊娠中のニルマトレルビルの使用に関しては，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できるほど十分な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）*。

ニルマトレルビルの胚・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 11 倍に相当する全身曝露量（AUC）でニルマトレルビル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。動物を用いたニルマトレルビルの生殖試験では，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）*。

リトナビルの胚・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 5 倍（ラット）または 8 倍（ウサギ）の全身曝露量（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 3500 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な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 2.4%（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%, 3.5%）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が，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

ニルマトレルビル

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 7～19 日）にニルマトレルビル 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ニルマトレルビル 1000 mg/kg/日投与時の全身曝露量（AUC_{24}）は，本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 9 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（AUC_{24}）は，本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 11 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。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（AUC_{24}）］では，ウサギにおいて発生に対する影響は認められなかった。ラットにおける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 日までニルマトレルビルを 1000 mg/kg/日までの用量で経口投与）では，有害な結果は認められなかった。ニルマトレルビルを投与したラットを対照ラットの出生児と比較した結果，出生時点では体重に差はなかったが，生後 17 日（8%の減少）および生後 21 日（最大 7%の減少）に体重減少が認められた（母動物での毒性なし）。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（AUC_{24}）は，本剤の承認用量投与時の臨床曝露

量の約 9 倍に相当した。母動物への 300 mg/kg/日の投与［本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の約 6 倍の全身曝露量（AUC_{24}）］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（ラットで妊娠 6～17 日およびウサギで妊娠 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 5 倍（ラット）または 8 倍（ウサギ）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 10 倍に相当する全身曝露量（AUC）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。ウサギでは，本剤の承認用量投与時の臨床曝露量の 8 倍を超える全身曝露量に相当する母体毒性用量で吸収，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臨床曝露量の 10 倍を超える全身曝露量）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ニルマトレルビルの移行，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授乳期のラット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 COVID-19 曝露を避けるため，臨床ガイドラインに従う必要がある。

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 9 倍に相当する母体の全身曝露量（AUC_{24}）でニルマトレルビルを投与した結果，出生児に一過性の低体重（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 6 倍に相当する母体の全身曝露量（AUC_{24}）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

小児患者では，本剤の至適用量は確立されていない。

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 試験と EPIC-SR 試験を統合したデータセットでは，本剤群に無作為に割り付けられたすべての治験参加者（1,578 例）のうち，165 例（10%）が 65 歳以上，39 例（2%）が 75 歳以上であった。全般的に，高齢の治験参加者と若齢の治験参加者で安全性の差は認められなかった。また，報告されているその他の臨床成績から，高齢の治験参加者と若齢の治験参加者で安全性の差は認められなかったが，一部の高齢者で本剤に対する感受性が高い可能性は否定できない。

8.6. 腎機能障害

腎機能障害によりニルマトレルビルの曝露量が増加し，本剤の副作用のリスクが高まる可能性がある。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推奨されない。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，本剤を減量すること。重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min 未満）または透析を受けている末期腎臓病（eGFR 15 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*［用法・用量（2.3）および臨床薬理（12.3）参照］*。*処方箋には本剤に含まれる各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］*。

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推奨されない。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者へのニルマトレルビル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（Child-Pugh 分類 C）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*［警告および使用上の注意（5.3）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。



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

LAB-1523-0.1

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 + 100 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

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

Excipients with known effect

Each pink 150 mg film-coated tablet of nirmatrelvir contains 176 mg of lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Nirmatrelvir

Film-coated tablet (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 (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 coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk for progressing to severe COVID-19 (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dosage is 300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet) all taken together orally every 12 hours for 5 days. Paxlovid should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset. Completion of the full 5-day treatment course is recommended even if the patient requires hospitalisation due to severe or critical COVID-19 after starting treatment with Paxlovid.

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.

Special populations

Renal impairment
No dose 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 dose of Paxlovid should be reduced to nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg every 12 hours for 5 days to avoid over-exposure (this dose adjustment has not been clinically tested). Paxlovid should not be used in patients with severe renal impairment [eGFR < 30 mL/min, including patients with End Stage Renal Disease (ESRD) under haemodialysis] (see sections 4.4 and 5.2).

Special attention for patients with moderate renal impairment
The daily blister contains two separated parts each containing two tablets of nirmatrelvir and one tablet of ritonavir corresponding to the daily administration at the standard dose.
Therefore, patients with moderate renal impairment should be alerted on the fact that only one tablet of nirmatrelvir with the tablet of ritonavir should be taken every 12 hours.

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 should not be used in patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Concomitant therapy with ritonavir- or cobicistat-containing regimen
No dose adjustment of Paxlovid is needed. 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.

Paediatric population
The safety and efficacy of Paxlovid in patients below 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

For oral use.

Nirmatrelvir must be coadministered with ritonavir. Failure to correctly coadminister nirmatrelvir with ritonavir will result in plasma levels of this active substance that will be insufficient to achieve the desired therapeutic effect.

Paxlovid can be taken with or without food (see section 5.2). The tablets should be swallowed whole and not chewed, broken or crushed, as no data is currently available.

4.3 Contraindications

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

Medicinal products listed below are a guide and not considered a comprehensive list of all possible medicinal products that are contraindicated with Paxlovid.

Medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated concentrations are associated with serious and/or life-threatening reactions.

- $Alpha_1$-adrenoreceptor antagonist: alfuzosin
- Antianginal: ranolazine
- Antiarrhythmic: amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine

- Antibiotics: fusidic acid
- Anticancer drugs: neratinib, venetoclax
- Anti-gout: colchicine
- Antihistamines: terfenadine
- Antipsychotics/neuroleptics: clozapine, lurasidone, pimozide, quetiapine
- Benign prostatic hyperplasia medicinal products: silodosin
- Cardiovascular medicinal products: eplerenone, ivabradine
- Ergot derivatives: dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
- GI motility agents: cisapride
- Immunosuppressants: voclosporin
- Lipid-modifying agents:
  - HMG Co-A reductase inhibitors: lovastatin, simvastatin
  - Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) inhibitor: lomitapide
- Migraine medicinal products: eletriptan
- PDE5 inhibitor: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedative/hypnotics: clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam and triazolam
- Vasopressin receptor antagonists: tolvaptan

Medicinal products that are potent CYP3A inducers where significantly reduced nirmatrelvir/ritonavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance.

- Antibiotics: rifampicin
- Anticancer drugs: apalutamide
- Anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- Herbal products: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid cannot be started immediately after discontinuation of CYP3A4 inducers due to the delayed offset of the recently discontinued CYP3A4 inducer (see section 4.5).

A multi-disciplinary approach (e.g., involving physicians and specialists in clinical pharmacology) should be considered to determine the adequate timing for Paxlovid initiation taking into account the delayed offset of the recently discontinued CYP3A inducer and the need to initiate Paxlovid within 5 days of symptom onset.

4.4 Special warnings and precautions for use

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

Management of drug-drug interactions (DDIs) in high-risk COVID-19 patients receiving multiple concomitant medications can be complex and require a thorough understanding of the nature and magnitude of interaction with all concomitant medications. In certain patients, a multi-disciplinary approach (e.g., involving physicians and specialists in clinical pharmacology) should be considered for management of DDIs especially if concomitant medications are withheld, their dosage is reduced, or if monitoring of side effects is necessary.

Effects of Paxlovid on 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 (see section 4.5).

Effects of other medicinal products on Paxlovid
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 nirmatrelvir/ritonavir and 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.

Hypersensitivity reactions

Anaphylaxis and other hypersensitivity reactions have been reported with Paxlovid (see section 4.8). Cases of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson syndrome have been reported with ritonavir, a component of Paxlovid (refer to Norvir Summary of Product Characteristics). If signs and symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue Paxlovid and initiate appropriate medications and/or supportive care.

Severe renal impairment

No clinical data are available in patients with severe renal impairment (including patients with ESRD). Based on pharmacokinetic data (see section 5.2), the use of Paxlovid in patients with severe renal impairment could lead to over-exposure with potential toxicity. No recommendation in terms of dose adjustment could be elaborated at this stage pending dedicated investigation. Therefore, Paxlovid should not be used in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min, including patients with ESRD under haemodialysis).

Severe hepatic impairment

No pharmacokinetic and clinical data are available in patients with severe hepatic impairment. Therefore, Paxlovid should not be used in patients with severe hepatic impairment.

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 nirmatrelvir 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

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

Nirmatrelvir 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

Effect of other medicinal products on Paxlovid

Nirmatrelvir and ritonavir are CYP3A substrates.

Coadministration of Paxlovid with medicinal products that induce CYP3A may decrease nirmatrelvir and ritonavir plasma concentrations and reduce Paxlovid therapeutic effect.

Coadministration of Paxlovid with medicinal product that inhibits CYP3A4 may increase nirmatrelvir and ritonavir plasma concentrations.

Effects of Paxlovid on other medicinal products

Medicinal products CYP3A4 substrates
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) is a strong inhibitor of CYP3A and increases plasma concentrations of medicinal products that are primarily metabolised by CYP3A. Thus, coadministration of nirmatrelvir/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). Coadministration of other CYP3A4 substrates that may lead to potentially significant interaction (see Table 1) should be considered only if the benefits outweigh the risks.

Medicinal products CYP2D6 substrates
Based on *in vitro* studies, ritonavir has a high affinity for several cytochrome P450 (CYP) isoforms and may inhibit oxidation with the following ranked order: CYP3A4 > CYP2D6. Coadministration of Paxlovid with drug substrates of CYP2D6 may increase the CYP2D6 substrate concentration.

Medicinal products P-glycoprotein substrates
Paxlovid also has a high affinity for P-glycoprotein (P-gp) and inhibits this transporter; caution should thus be exercised in case of concomitant treatment. Close drug monitoring for safety and efficacy should be performed, and dose reduction may be adjusted accordingly, or avoid concomitant use.

Paxlovid 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.

Based on *in vitro* studies there is a potential for nirmatrelvir to inhibit MDR1, MATE1, OCT1 and OATP1B1 at clinically relevant concentrations.

Dedicated drug-drug interactions studies conducted with Paxlovid indicate that the drug interactions are primarily due to ritonavir. Hence, drug interactions pertaining to ritonavir are applicable for Paxlovid.

Medicinal products listed in Table 1 are a guide and not considered a comprehensive list of all possible medicinal products that are contraindicated or may interact with nirmatrelvir/ritonavir.

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
$Alpha_1$-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

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		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%)	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.
	↑Fentanyl	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.
	↓Methadone (36%, 38%)	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.
	↓Morphine	Morphine levels may be decreased due to induction of glucuronidation by coadministered ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer.
	↑Pethidine	Coadministration could result in increased or prolonged opioid effects. If concomitant use is necessary, consider dosage reduction of pethidine. Monitor for respiratory depression and sedation.
	↓Piroxicam	Decreased piroxicam exposure due to CYP2C9 induction by Paxlovid.
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).

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Antiarrhythmics	↑Amiodarone, ↑Dronedarone, ↑Flecainide, ↑Propafenone, ↑Quinidine	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).
	↑Digoxin	This interaction may be due to modification of P-gp mediated digoxin efflux by ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer. Digoxin drug concentration is expected to increase. Monitor digoxin levels if possible and digoxin safety and efficacy.
Antiasthmatic	↓Theophylline (43%, 32%)	An increased dose of theophylline may be required when coadministered with ritonavir, due to induction of CYP1A2.
Anticancer agents	↑Abemaciclib	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.
	↑Afatinib	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.
	↑Apalutamide	Apalutamide is a moderate to strong CYP3A4 inducer and this may lead to a decreased exposure of nirmatrelvir/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. Concomitant use of Paxlovid with apalutamide is contraindicated (see section 4.3).
	↑Ceritinib	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

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to ceritinib.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastine, ↑Vincristine	Serum concentrations may be increased when coadministered with ritonavir resulting in the potential for increased incidence of adverse events.
	↑Encorafenib	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.
	↑Fostamatinib	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.
	↑Ibrutinib	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.
	↑Neratinib	Serum concentrations may be increased due to CYP3A4 inhibition by ritonavir. Concomitant use of neratinib with Paxlovid is contraindicated due to serious and/or life-threatening potential reactions including hepatotoxicity (see section 4.3).
	↑Venetoclax	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 and is therefore contraindicated (see section 4.3 and refer to the venetoclax SmPC). For patients who

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		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).
Anticoagulants	↑Dabigatran (94%, 133%)*	Concomitant administration of Paxlovid is expected to increase dabigatran concentrations resulting in increased risk of bleeding. Reduce dose of dabigatran or avoid concomitant use. Refer to the dabigatran product label for further information.
	↑Rivaroxaban (153%, 53%)	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 Paxlovid is not recommended in patients receiving rivaroxaban.
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)	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.
Anticonvulsants	Carbamazepine*, Phenobarbital, Phenytoin	Carbamazepine decreases AUC and C_{max} of nirmatrelvir by 55% and 43%, respectively. Phenobarbital and phenytoin are strong CYP3A4 inducers, and this may lead to a decreased exposure of nirmatrelvir and ritonavir and potential loss of virologic response. Concomitant use of carbamazepine, phenobarbital and phenytoin with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).
	↓Divalproex, Lamotrigine, Phenytoin	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 effects is recommended when these medicines are coadministered with ritonavir. Phenytoin may decrease serum levels of ritonavir.

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Anticorticosteroids	↑Ketoconazole (3.4-fold, 55%)	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.
Antidepressants	↑Amitriptyline, Fluoxetine, Imipramine, Nortriptyline, Paroxetine, Sertraline	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).
Anti-gout	↑Colchicine	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).
Anti-HCV	↑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.
Antihistamines	↑Fexofenadine ↑Loratadine ↑Terfenadine	Ritonavir may modify P-gp mediated fexofenadine efflux when dosed as a pharmacokinetic enhancer resulting in increased concentrations of fexofenadine. 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. Increased plasma concentrations of terfenadine. Thereby, increasing the risk of serious arrhythmias from this agent and therefore concomitant use with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).
Anti-HIV	↑Efavirenz (21%)	A higher frequency of adverse reactions (e.g., dizziness, nausea, paraesthesia) and laboratory abnormalities (elevated liver

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		enzymes) have been observed when efavirenz is coadministered with ritonavir.
	↑Maraviroc (161%, 28%)	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.
	↓Raltegravir (16%, 1%)	Coadministration of ritonavir and raltegravir results in a minor reduction in raltegravir levels.
	↓Zidovudine (25%, ND)	Ritonavir may induce the glucuronidation of zidovudine, resulting in slightly decreased levels of zidovudine. Dose alterations should not be necessary.
Anti-infectives	↓Atovaquone	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.
	↑Bedaquiline	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).
	↑Clarithromycin (77%, 31%), ↓14-OH clarithromycin metabolite (100%, 99%)	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% (see section 4.2 for patients with severe renal impairment).
	Delamanid	No interaction study is available with ritonavir only. In a healthy volunteer drug

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		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 Paxlovid treatment period is recommended (see section 4.4 and refer to the delamanid Summary of Product Characteristics).
	↑Erythromycin, ↑Itraconazole*	Itraconazole increases AUC and C_{max} of nirmatrelvir by 39% and 19%, respectively. 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.
	↑Fusidic acid	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of both fusidic acid and ritonavir and is therefore contraindicated (see section 4.3).
	↑Rifabutin (4-fold, 2.5-fold), ↑25-*O*-desacetyl rifabutin metabolite (38-fold, 16-fold)	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.
	Rifampicin	Rifampicin is strong CYP3A4 inducer, and this may lead to a decreased exposure of nirmatrelvir/ritonavir and potential loss of virologic response. Concomitant use of rifampicin with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).
	Sulfamethoxazole/trimethoprim	Dose alteration of sulfamethoxazole/trimethoprim during concomitant ritonavir therapy should not be necessary.
	↓Voriconazole (39%, 24%)	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.

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Antipsychotics	↑Clozapine, ↑Pimozide	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of clozapine or pimozide and is therefore contraindicated (see section 4.3).
	↑Haloperidol, ↑Risperidone, ↑Thioridazine	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.
	↑Lurasidone	Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of lurasidone are expected to increase. The concomitant administration with lurasidone is contraindicated (see section 4.3).
	↑Quetiapine	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).
Benign prostatic hyperplasia agents	↑Silodosin	Coadministration is contraindicated due to potential for postural hypotension (see section 4.3).
β2-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 amlodipine, diltiazem or nifedipine are concomitantly administered with ritonavir.
	↑Lercanidipine	Coadministration of lercanidipine and Paxlovid should be avoided.
Cardiovascular agents	↑Eplerenone	Coadministration with eplerenone is contraindicated due to potential for hyperkalemia (see section 4.3).
	↑Ivabradine	Coadministration with ivabradine is contraindicated due to potential for

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		bradycardia or conduction disturbances (see section 4.3).
Endothelin antagonists	↑Bosentan ↑Riociguat	Coadministration of bosentan and ritonavir may increase steady-state bosentan maximum concentrations (C_{max}) and AUC. 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).
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).
GI motility agent	↑Cisapride	Increased plasma concentrations of cisapride. Thereby, increasing the risk of serious arrhythmias from this agent and therefore concomitant use with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).
Herbal products	St. John's Wort	Herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*) due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of nirmatrelvir and ritonavir and therefore concomitant use with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).
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 4.3). 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

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		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	↑Voclosporin	Coadministration is contraindicated due to potential for acute and/or chronic nephrotoxicity (see section 4.3).
Immunosuppressants	↑Cyclosporine, ↑Everolimus, ↑Sirolimus, ↑Tacrolimus	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of cyclosporine, everolimus, sirolimus and tacrolimus. This coadministration should only be considered with close and regular monitoring of immunosuppressant serum concentrations, to reduce the dose of the immunosuppressant so that to avoid over-exposure and subsequent increase of serious adverse reactions of the immunosuppressant. It is important that the close and regular monitoring is performed not only during the coadministration with Paxlovid but is also pursued after the treatment with Paxlovid. As overall recommended for managing the drug-drug interaction, consultation of a multidisciplinary group is required to handle the complexity of this coadministration.
Migraine medicinal products	↑Eletriptan	Coadministration of eletriptan within at least 72 hours of Paxlovid is contraindicated due to potential for serious adverse reactions including cardiovascular and cerebrovascular events (see section 4.3).

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
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, sildenafil, tadalafil and vardenafil with Paxlovid is contraindicated (see section 4.3).
Sedatives/hypnotics	↑Alprazolam (2.5-fold, ↔)	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.
	↑Buspirone	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 recommended when buspirone concomitantly administered with ritonavir.
	↑Clorazepate, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of clorazepate, diazepam, estazolam, and flurazepam and is therefore contraindicated (see section 4.3).
	↑Oral Midazolam (1330%, 268%)* and parenteral Midazolam	Midazolam is extensively metabolised by CYP3A4. Coadministration with Paxlovid may cause a large increase in the concentration of midazolam. Plasma concentrations of midazolam are expected to be significantly higher when midazolam is given orally. Therefore, coadministration of Paxlovid with orally administered midazolam is contraindicated (see section 4.3), 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- to 4-fold increase in midazolam plasma levels. If Paxlovid is

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		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.
	↑Triazolam (> 20-fold, 87%)	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of triazolam and is therefore contraindicated (see section 4.3).
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 *in vitro*, 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	Budesonide, Inhaled, injectable or intranasal fluticasone propionate, Triamcinolone	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

Table 1: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		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.
	↑Dexamethasone	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 dexamethasone. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when dexamethasone is concomitantly administered with ritonavir.
	↑Prednisolone (28%, 9%)	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.
Vasopressin receptor antagonists	↑Tolvaptan	Coadministration is contraindicated due to potential for dehydration, hypovolemia and hyperkalemia (see section 4.3).

Abbreviations: ATL=alanine aminotransferase; AUC=area under the curve.
* Results from DDI studies conducted with Paxlovid.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

There are no data on the use of Paxlovid in pregnant women to inform the drug-associated risk of adverse developmental outcomes; women of childbearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with Paxlovid and as a precautionary measure for 7 days after completing Paxlovid.

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 limited data from the use of Paxlovid in pregnant women.

Animal data with nirmatrelvir have shown developmental toxicity in the rabbit (lower foetal body weights) but not in the rat (see section 5.3).

A large number of women exposed to ritonavir during pregnancy 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).

Paxlovid is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless the clinical condition requires treatment with Paxlovid.

Breast-feeding

There are no data on the use of Paxlovid in breast-feeding women.

It is unknown whether nirmatrelvir 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 on milk production. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment and as a precautionary measure for 7 days after completing Paxlovid.

Fertility

There are no human data on the effect of Paxlovid (nirmatrelvir and ritonavir) or ritonavir alone on fertility. Both nirmatrelvir and ritonavir, tested separately, produced no effects on fertility in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Paxlovid is expected to have no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions reported during treatment with Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) were dysgeusia (4.6%), diarrhoea (3.0%), headache (1.2%) and vomiting (1.2%).

Tabulated summary of adverse reactions

The safety profile of the product is based on adverse reactions reported in clinical trials and spontaneous reporting.

The adverse reactions in Table 2 are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000); not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Table 2: Adverse reactions with Paxlovid

System organ class	Frequency category	Adverse reactions
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity including pruritus and rash
	Rare	Anaphylaxis
Nervous system disorders	Common	Dysgeusia, headache
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea, vomiting, nausea
	Uncommon	Abdominal pain
General disorders and administration site conditions	Rare	Malaise

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: antivirals for systemic use, protease inhibitors, ATC code: J05AE30

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 the SARS-CoV-2 Mpro renders the protein incapable of processing polyprotein precursors which leads to the prevention of viral replication.

Ritonavir inhibits the CYP3A-mediated metabolism of nirmatrelvir, thereby providing increased plasma concentrations of nirmatrelvir.

Antiviral activity

Nirmatrelvir exhibited antiviral activity against SARS-CoV-2 infection of differentiated normal human bronchial epithelial (dNHBE) cells, a primary human lung alveolar epithelial cell line (EC_{50} value of 61.8 nM and EC_{90} value of 181 nM) after 3 days of drug exposure. Nirmatrelvir had cell culture antiviral activity (with EC_{50} 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), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) and Omicron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4, and BA.5) variants. The Beta (B.1.351) variant was the least susceptible tested variant with approximately 3.7-fold reduced susceptibility relative to the USA-WA1/2020 isolate.

Antiviral resistance in cell cultures and biochemical assays
SARS-CoV-2 M^{pro} residues potentially associated with nirmatrelvir resistance have been identified using a variety of methods, including SARS-CoV-2 resistance selection, testing of recombinant

SARS-CoV-2 viruses with M^{pro} substitutions, and biochemical assays with recombinant SARS-CoV-2 M^{pro} containing amino acid substitutions. Table 3 indicates M^{pro} substitutions and combinations of M^{pro} substitutions that have been observed in nirmatrelvir-selected SARS-CoV-2 in cell culture. Individual M^{pro} substitutions are listed regardless of whether they occurred alone or in combination with other M^{pro} substitutions. Note that the M^{pro} S301P and T304I substitutions overlap the P6 and P3 positions of the nsp5/nsp6 cleavage site located at the C-terminus of M^{pro}. Substitutions at other M^{pro} cleavage sites have not been associated with nirmatrelvir resistance in cell culture. The clinical significance of these substitutions is unknown.

Table 3: SARS-CoV-2 M^{pro} amino acid substitutions selected by nirmatrelvir in cell culture (with EC_{50} fold change >5)

T21I (1.1-4.6), E166V (25-267), P252L (5.9), T304I (2.1-5.5), T21I+S144A (9.4), T21I+E166V (83), T21I+T304I (3.0-7.9), L50F+E166V (34-163), L50F+T304I (5.9), F140L+A173V (10.1), A173V+T304I (20.2), T21+L50F+A193P+S301P (28.8), T21I+S144A+T304I (27.8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28.5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54.7)

Most single M^{pro} mutations and some double mutations identified which reduced the susceptibility of SARS-CoV-2 to nirmatrelvir resulted in an EC_{50} shift of < 5-fold compared to wild type SARS-CoV-2. In general, triple mutations and some double mutations led to EC_{50} changes of > 5-fold to that of wild type. The clinical significance of these mutations needs to be further understood.

Viral load rebound and treatment-emergent mutations

Post-treatment viral nasal RNA rebounds were observed on Day 10 and/or Day 14 in a subset of Paxlovid and placebo recipients in EPIC-HR, irrespective of COVID-19 symptoms. The incidence of viral rebound in EPIC-HR occurred in both the Paxlovid treated participants and the untreated (placebo) participants, but at higher incidence in the Paxlovid arm (6.96% vs. 4.08%). So far, viral rebounds and symptoms recurrences of COVID-19 are not associated with more severe disease or emergence of resistance.

Clinical efficacy

The efficacy of Paxlovid is based on the interim analysis and the supporting final analysis of EPIC-HR, a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in non-hospitalised, 2010 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 kg/m^2), 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. The study excluded individuals with a history of prior COVID-19 infection or vaccination.

Participants were randomised (1:1) to receive Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) or placebo orally every 12 hours for 5 days. 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 participants 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 participants 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 participants with onset of symptoms ≤ 5 days).

A total of 2113 participants were randomised to receive either Paxlovid or placebo. At baseline, mean age was 45 years with 12% of participants 65 years of age and older (3% were 75 years of age and older); 51% were male; 71% were White, 4% were Black or African American, and 15% were Asian;

41% were Hispanic or Latino; 67% of participants had onset of symptoms ≤ 3 days before initiation of study treatment; 80% had a BMI ≥ 25 kg/m^2 (36% a BMI ≥ 30 kg/m^2); 11% had diabetes mellitus; less than 1% of the study population had immune deficiency, 49% of participants were serological negative at baseline and 49% were serological positive. The mean (SD) baseline viral load was 4.71 $\log_{10}$ copies/mL (2.89); 27% of participants had a baseline viral load of > 10^7 (copies/mL); 6.0% 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 primary SARS-CoV-2 variant across both treatment arms was Delta (99%), mostly clade 21J.

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

The determination of primary efficacy was based on a planned interim analysis of 754 participants in mITT population. The estimated risk reduction was -6.5% with unadjusted 95% CI of (-9.3%, -3.7%) and a 95% CI of (-10.92%, -2.09%) when adjusting for multiplicity. The 2-sided p-value was < 0.0001 with 2-sided significance level of 0.002.

Table 4 provides results of the primary endpoint in the mITT1 analysis population for the full data set at final study completion.

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

	Paxlovid (N=977)	**Placebo (N=989)**
COVID-19 related hospitalisation or death from any cause through Day 28		
n (%) Reduction relative to placebo[a] (95% CI), %	9 (0.9%) -5.64 (-7.31, -3.97)	64 (6.5%)
p-value	< 0.0001	
All-cause mortality through Day 28, %	0	12 (1.2%)

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=Coronavirus Disease 2019; mAb=monoclonal antibody; mITT1=modified intent-to-treat 1 (all participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention, with at least 1 post-baseline visit through Day 28, who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment and were treated ≤ 5 days after COVID-19 symptom onset).

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 participants without hospitalisation and death status through Day 28 were censored at the time of study discontinuation.

The estimated risk reduction was -6.1% with 95% CI of (-8.2%, -4.1%) in participants dosed within 3 days of symptom onset, and -4.6% with 95% CI of (-7.4%, -1.8%) in the mITT1 subset of participants dosed > 3 days from symptom onset.

Consistent results were observed in the final mITT and mITT2 analysis populations. A total of 1318 participants were included in the mITT analysis population. The event rates were 5/671 (0.75%) in the Paxlovid group, and 44/647 (6.80%) in the placebo group.

Table 5: Progression of COVID-19 (hospitalisation or death) through Day 28 in symptomatic adults at increased risk of progression to severe illness; mITT1 analysis set

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Number of patients	N=977	N=989
Serology Negative	n=475	n=497
Patients with hospitalisation or death[a] (%) Estimated proportion over 28 days [95% CI], % Estimated reduction relative to placebo (95% CI)	8 (1.7%) 1.72 (0.0.86, 3.40) -9.79 (-12.86, -6.72)	56 (11.3%) 11.50 (8.97, 14.68)
Serology Positive	n=490	n=479
Patients with hospitalisation or death[a] (%) Estimated proportion over 28 days [95% CI], % Estimated reduction relative to placebo (95% CI)	1 (0.2%) 0.20 (0.03, 1.44) -1.5 (-2.70, -0.25)	8 (1.7%) 1.68 (0.84, 3.33)

Abbreviations: CI=confidence interval; COVID-19=Coronavirus Disease 2019; mITT1=modified intent-to-treat 1 (all participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention, who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody treatment, and were treated ≤ 5 days after COVID-19 symptom onset).
Seropositivity was defined if results were positive in a serological immunoassay specific for host antibodies to either S or N viral proteins.
The difference between the proportions in the 2 treatment groups and its 95% confidence interval based on normal approximation of the data are presented.
a. COVID-19 related hospitalisation or death from any cause.

Efficacy results for mITT1 were consistent across subgroups of participants including age (≥ 65 years) and BMI (BMI > 25 and BMI > 30) and diabetes.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Paxlovid in one or more subsets of the paediatric population in treatment of COVID-19 (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir have been studied in healthy participants and in participants with mild-to-moderate COVID-19.

Ritonavir is administered with nirmatrelvir as a pharmacokinetic enhancer resulting in higher systemic concentrations and longer half-life of nirmatrelvir.

Upon repeat-dose of nirmatrelvir/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. Simulated repeat-dose exposures of nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg administered twice daily in adult participants from EPIC-HR, suggested the mean AUC_{tau} was 30.4 µg*hr/mL, mean C_{max} was 3.43 µg*hr/mL, and mean C_{min} was 1.57 µg/mL.

Absorption

Following oral administration of nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg after a single dose, the geometric mean nirmatrelvir C_{max} and AUC_{inf} at steady-state was 2.21 µg/mL and 23.01 µg*hr/mL, respectively. The median time to C_{max} (T_{max}) was 3.00 hrs. The arithmetic mean terminal elimination half-life was 6.1 hours.

Following oral administration of nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg after a single dose, the geometric mean ritonavir C_{max} and AUC_{inf} was 0.36 µg/mL and 3.60 µg*hr/mL, respectively. The

median time to C_{max} (T_{max}) was 3.98 hrs. The arithmetic mean terminal elimination half-life was 6.1 hours.

Effect of food on oral absorption
Dosing with a high fat meal increased the exposure of nirmatrelvir (approximately 61% increase in mean C_{max} and 20% increase in mean AUC_{last}) relative to fasting conditions following administration of 300 mg nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg ritonavir tablets.

Distribution

The protein binding of nirmatrelvir in human plasma is approximately 69%.

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

Biotransformation

In vitro studies assessing nirmatrelvir without concomitant ritonavir suggest that nirmatrelvir is primarily metabolised by cytochrome P450 (CYP) 3A4. However, administration of nirmatrelvir with ritonavir inhibits the metabolism of nirmatrelvir. In plasma, the only medicinal product-related entity observed was unchanged nirmatrelvir. Minor oxidative metabolites were observed in the faeces and urine.

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

Elimination

The primary route of elimination of nirmatrelvir when administered with ritonavir was renal excretion of intact medicinal product. Approximately 49.6% and 35.3% of the administered dose of nirmatrelvir 300 mg was recovered in urine and faeces, respectively. Nirmatrelvir 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 nirmatrelvir.

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

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

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 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.

Patients with hepatic impairment
Compared to healthy controls with no hepatic impairment, the pharmacokinetics of nirmatrelvir in participants with moderate hepatic impairment was not significantly different. Adjusted geometric mean ratio (90% CI) of AUC_{inf} and C_{max} of nirmatrelvir 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.

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

Interaction studies conducted with nirmatrelvir/ritonavir

CYP3A4 was the major contributor to the oxidative metabolism of nirmatrelvir when nirmatrelvir was tested alone in human liver microsomes. Ritonavir is an inhibitor of CYP3A and increases plasma concentrations of nirmatrelvir 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 nirmatrelvir.

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

The effect on the pharmacokinetics of nirmatrelvir/ritonavir was assessed with itraconazole (CYP3A inhibitor) and carbamazepine (CYP3A inducer). The test/reference ratios of the adjusted geometric means for nirmatrelvir AUC_{inf} and C_{max} were 44.50% and 56.82%, respectively, following nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg coadministration with multiple oral doses of carbamazepine. The test/reference ratios of the adjusted geometric means for nirmatrelvir AUC_{tau} and C_{max} were 138.82% and 118.57%, respectively, when nirmatrelvir/ritonavir was coadministered with multiple doses of itraconazole as compared to nirmatrelvir/ritonavir administered alone.

The effect of nirmatrelvir/ritonavir on other drugs was assessed with midazolam (CYP3A substrate) and dabigatran (P-gp substrate). The test/reference ratios of the adjusted geometric means for midazolam AUC_{inf} and C_{max} were 1430.02% and 368.33%, respectively, when midazolam was coadministered with multiple doses of nirmatrelvir/ritonavir compared to midazolam administered alone. The test/reference ratios of the adjusted geometric means for dabigatran AUC_{inf} and C_{max} were 194.47% and 233.06%, respectively, following dabigatran administration with multiple doses of nirmatrelvir/ritonavir as compared to administration of dabigatran alone.

5.3 Preclinical safety data

No nonclinical safety studies have been conducted with nirmatrelvir in combination with ritonavir.

Nirmatrelvir

Studies of repeated dose toxicity and genotoxicity revealed no risk due to nirmatrelvir. No adverse effects were observed in fertility, embryo-foetal development, or pre- and postnatal development studies in rats. A study in pregnant rabbits showed an adverse decrease in foetal body weight, in the absence of significant maternal toxicity. Systemic exposure (AUC_{24}) in rabbits at the maximum dose without adverse effect in foetal body weight was estimated to be approximately 3 times higher than exposure in humans at recommended therapeutic dose of Paxlovid.

No carcinogenicity studies have been conducted with nirmatrelvir.

Ritonavir

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 proteinurea 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.

Genotoxicity studies revealed no risk due to ritonavir. 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. 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

Nirmatrelvir film-coated tablets

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 film-coated tablets

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

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

OPA/Al/PVC foil blister cards of 30 tablets.

Paxlovid is packaged in cartons containing 5 daily-dose blister cards of 30 tablets.

Each daily blister card contains 4 nirmatrelvir tablets and 2 ritonavir tablets for morning and evening dose.

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 Brussels
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1625/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28 January 2022
Date of latest renewal: 28 November 2022

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.

ANNEX II

A. MANUFACTURERS 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

A. MANUFACTURERS 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
63100 Ascoli, Piceno
Italy

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Ireland

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

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 Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

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 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.

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
Nirmatrelvir + ritonavir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

30 film-coated tablets (20 nirmatrelvir 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

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 Brussels
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1625/001

13. BATCH NUMBER

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
nirmatrelvir 150 mg tablet
ritonavir 100 mg tablet

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer (logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Paxlovid 150 mg + 100 mg film-coated tablets
nirmatrelvir + 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 two active substances nirmatrelvir and ritonavir in two different tablets. Paxlovid is an antiviral medicine used for treating adults with COVID-19 who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk for progressing to severe disease.

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 prevent you from developing severe illness.

If your symptoms worsen or do not improve after 5 days, talk to your doctor.

2. What you need to know before you take Paxlovid

Do not take Paxlovid
- if you are allergic to nirmatrelvir, 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)
  - Ranolazine (used to treat chronic chest pain [angina])
  - Amiodarone, dronedarone, flecainide, propafenone, quinidine (used to treat heart conditions and correct irregular heartbeats)
  - Fusidic acid, rifampicin (used to treat bacterial infections)
  - Apalutamide, neratinib, venetoclax (used to treat cancer)
  - Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin (used to prevent and control seizures)
  - Colchicine (used to treat gout)
  - Terfenadine (used to treat allergies)

- Lurasidone (used to treat schizophrenia)
- Pimozide, clozapine, quetiapine (used to treat schizophrenia, bipolar disorder, severe depression and abnormal thoughts or feelings)
- Silodosin (used to treat enlarged prostate gland)
- Eplerenone and ivabradine (used to treat heart and/or blood vessel problems)
- Dihydroergotamine and ergotamine (used to treat migraine headaches)
- Ergonovine and methylergonovine (used to stop excessive bleeding that may occur following childbirth or an abortion)
- Cisapride (used to relieve certain stomach problems)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (a herbal remedy used for depression and anxiety)
- Voclosporin (used to treat immune disorders)
- Lovastatin, simvastatin, lomitapide (used to lower blood cholesterol)
- Eletriptan (used to treat migraine headaches)
- Avanafil, vardenafil (used to treat erectile dysfunction [also known as impotence])
- Sildenafil, tadalafil (used to treat erectile dysfunction [also known as impotence] or 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)
- Tolvaptan used to treat hyponatremia (low sodium levels in the blood)

Warnings and precautions

Allergic reactions
Allergic reactions, including severe allergic reactions (known as 'anaphylaxis'), can happen in people taking Paxlovid, even after only 1 dose. Stop taking Paxlovid and call your doctor right away if you get any of the following symptoms of an allergic reaction:
- trouble swallowing or breathing
- swelling of the tongue, mouth, and face
- throat tightness
- hoarseness
- itching
- skin rash

Liver disease
Tell your doctor if you have or have had a liver disease. Liver enzyme abnormalities, hepatitis and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir.

Kidney disease
Tell your doctor if you have or have had a kidney disease.

Risk of HIV-1 resistance development
If you have untreated or uncontrolled HIV infection, Paxlovid may lead to some HIV medicines not working as well in the future.

Children and adolescents
Do not give Paxlovid to children and adolescents under 18 years because Paxlovid has not been studied in children and adolescents.

Other medicines and Paxlovid
There are other medicines that may not be taken together with Paxlovid. Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines:

- 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 and dabigatran
- medicines used to treat convulsions, such as divalproex, lamotrigine

- 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 itraconazole and voriconazole
- medicines used to treat Cushing's syndrome—when the body produces an excess of cortisol—such as ketoconazole tablets
- medicines used to treat HIV infection, such as efavirenz, maraviroc, raltegravir and zidovudine
- medicines used to treat infections (e.g., antibiotics and antimycobacterials), such as atovaquone, 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, lercanidipine 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, everolimus, sirolimus and tacrolimus
- medicines used to treat severe pain, such as morphine, fentanyl, methadone, buprenorphine, other morphine-like medicines, and piroxicam
- 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, 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 and sertraline
- medicines used as thyroid replacement therapy, such as levothyroxine
- any of the following other specific medicines:
    - oral or patch contraceptive containing ethinyl estradiol 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.

Pregnancy and breast-feeding
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. If you are pregnant, it is not recommended to use Paxlovid unless your clinical condition requires this treatment. It is recommended that you refrain from sexual activity or use contraception while taking Paxlovid and for 7 days after completing Paxlovid as a precaution. If you are taking hormonal contraception, as Paxlovid may reduce the effectiveness of this medicine, it is recommended that a condom or other non hormonal method of contraception is used. Your doctor will advise you on the duration of this required adjustment of your contraceptive measures.

There is no information on the use of Paxlovid in breast-feeding. You should not breast-feed your baby while taking Paxlovid and for 7 days after completing Paxlovid as a precaution.

Driving and using machines
Paxlovid is expected to have no influence on the ability to drive and use machines.

Paxlovid contains lactose
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
Nirmatrelvir 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.

Paxlovid consists of 2 medicines: nirmatrelvir and ritonavir. The recommended dose is 2 tablets of nirmatrelvir (pink tablet) with 1 tablet of ritonavir (white tablet) 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.

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

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

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 miss a dose of Paxlovid within 8 hours of the time it is usually taken, take it as soon as you remember. If you miss a dose by more than 8 hours, skip the missed dose and take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses of Paxlovid at the same time.

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.

Common: may affect up to 1 in 10 people
- Diarrhoea
- Vomiting
- Nausea
- Altered sense of taste
- Headache

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- Allergic reactions (such as itching or skin rash)
- Abdominal pain

Rare: may affect up to 1 in 1000 people
- Severe allergic reaction known as 'anaphylaxis' (such as swelling of tongue, mouth and face, trouble swallowing or breathing, throat tightness, or hoarseness)
- Malaise

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.

This medicine does not require any special storage conditions.

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 nirmatrelvir and ritonavir.
  - Each pink film-coated nirmatrelvir tablet contains 150 mg of nirmatrelvir.
  - Each white film-coated ritonavir tablet contains 100 mg of ritonavir.
- The other ingredients in the nirmatrelvir tablet 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, polyethylene glycol and iron oxide red.
- The other ingredients in the ritonavir tablet are copovidone, sorbitan laurate, 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 film-coated 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 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 (sun and moon symbols).

Nirmatrelvir 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 Brussels
Belgium

Manufacturer

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germany

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Italy

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Ireland

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 20 11 00

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

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)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.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

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

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

This leaflet was last revised in

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



URL: http://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

1.1. 適応症

本剤は，酸素補給を必要としない成人および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における COVID-19 の治療を目的としている（5.1 項参照）。

1.2. 用法・用量

用量

推奨用量は，ニルマトレルビル 300 mg（150 mg 錠 2 錠）およびリトナビル 100 mg（100 mg 錠 1 錠）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。

特別な集団

腎機能障害

軽度の腎機能障害（eGFR ≥ 60～< 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 ≥ 30～< 60 mL/min）を有する患者では，過度の曝露を避けるために本剤をニルマトレルビル/リトナビル 150 mg/100 mg 12 時間ごと 5 日間投与に減量すること（この用量調整は臨床で検討されていない）。血液透析中の末期腎不全（ESRD）患者を含む重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/min）を有する患者には本剤を投与しないこと（4.4 項および 5.2 項参照）。

中等度の腎機能障害を有する患者に関する特別な注意
1日分のブリスター包装は2つの部分に分かれており，それぞれにニルマトレルビル2錠とリトナビル1錠（標準用量での1日投与量に相当）が梱包されている。
したがって，中等度の腎機能障害を有する患者には，ニルマトレルビル1錠のみとリトナビル1錠を12時間ごとに服用するよう注意喚起する。

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（Child-Pugh Class C）の肝機能障害を有する患者には本剤を投与しないこと（4.4 項および 5.2 項参照）。

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

本剤の用量調整は不要である。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ス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。

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確立しておらず，データは得られていない。

投与方法

経口投与

ニルマトレルビルはリトナビルと併用すること。ニルマトレルビルはリトナビルと正しく併用しなければ，血漿中ニルマトレルビル濃度が低下し，期待される治療効果が得られなくなる。

本剤は食事の有無にかかわらず服用可能である（5.2項参照）。現時点ではデータが得られていないため，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。

1.3. 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。

以下に示した薬剤は参考であり，本剤との併用が禁忌であ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。

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，それらの薬剤の濃度が上昇し，重篤な／生命を脅かす反応が生じる。

- α1-アドレナリン受容体拮抗薬：アルフゾシン
- 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
- 抗生物質：フシジン酸
- 抗がん薬：neratinib，ベネトクラクス
- 抗痛風薬：コルヒチン
- 抗ヒスタミン薬：テルフェナジン
- 抗精神病薬・神経弛緩薬：クロザピン，ルラシドン，ピモジド，クエチアピン
- 良性前立腺肥大症治療薬：シロドシン

- 心血管系治療薬：エプレレノン，イバブラジン
- 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，メチルエルゴメトリン
- 消化管運動改善薬：シサプリド
- 免疫抑制薬：ボクロスポリン
- 脂質修飾薬：
  - HMG-CoA 還元酵素阻害薬：lovastatin，シンバスタチン
  - ミクロゾームトリグリセリド転移タンパク質（MTTP）阻害薬：ロミタピド
- 片頭痛治療薬：エレトリプタン
- PDE5 阻害薬：avanafil，シルデナフィル，タダラフィル，バルデナフィル
- 鎮静薬・催眠薬：クロラゼプ酸，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
- バソプレシン受容体拮抗薬：トルバプタン

本剤は強い CYP3A 誘導薬と併用すると，ニルマトレルビル/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。

- 抗生物質：リファンピシン
- 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
- 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*）

最近中止した CYP3A 誘導薬の消失が遅延するため，CYP3A 誘導薬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）。

最近中止した CYP3A 誘導薬の消失が遅延し，症状発現後 5 日以内に本剤の投与を開始する必要があることを考慮し，本剤投与開始の適切な時期を判断するため，集学的治療（例：臨床薬理専門医および臨床薬理の専門家を含める）を検討すること。

1.4. 特別な警告および使用上の注意

<u>他の薬剤との相互作用による重篤な副作用のリスク</u>

複数の併用薬の投与を受けている高リスク COVID-19 患者における薬物相互作用（DDI）の管理は複雑になる可能性があり，すべての併用薬との相互作用の性質および程度を完全に理解する必要がある。特定の患者では，特に併用薬を中断する，減量するまたは副作用のモニタリング

が必要な場合，DDI の管理のため集学的治療（例：臨床薬理専門医および臨床薬理の専門家を含める）を検討すること。

本剤の他の薬剤への影響

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（4.5 項参照）。

他の薬剤の本剤への影響

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 4.3 項，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 1（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。

過敏症反応

本剤の使用では，アナフィラキシーおよびその他の過敏症反応が報告されている（4.8 項参照）。本剤の成分であるリトナビルの使用で，中毒性表皮壊死融解症およびスティーヴンス・ジョンソン症候群の症例が報告されている（Norvir の製品概要参照）。臨床的に意味のある過敏症反応またはアナフィラキシーの徴候・症状が認められた場合は，本剤の投与を直ちに中止し，適切な薬物療法または支持療法を開始すること。

重度の腎機能障害

重度の腎機能障害を有する患者（末期腎不全患者を含む）での臨床データは得られていない。薬物動態データ（5.2 項参照）から，本剤を重度の腎機能障害患者に使用すると，過度の曝露となり，毒性が生じる可能性がある。重度の腎機能障害に関する調査が終了していない現時点では，用量調整に関する推奨事項の詳細を示すことはできない。したがって，血液透析中の末期腎不全患者を含む重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/min）を有する患者には本剤を投与しないこと。

重度の肝機能障害

重度の肝機能障害を有する患者での薬物動態データおよび臨床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には本剤を投与しないこと。

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

ニルマトレルビル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

ニルマトレルビル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。

ニルマトレルビル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。

1.5. 他の薬剤との相互作用およびその他の形態の相互作用

他の薬剤の本剤への影響

ニルマトレルビルおよびリトナビルは CYP3A の基質である。

本剤と CYP3A を誘導する薬剤の併用により，ニルマトレルビルとリトナビルの血漿中濃度が低下し，本剤の治療効果を低下させる可能性がある。

本剤と CYP3A4 を阻害する薬剤の併用により，ニルマトレルビルとリトナビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

本剤の他の薬剤への影響

CYP3A4 の基質となる薬剤

本剤（ニルマトレルビル/リトナビル）は強力な 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。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（Table 1 参照）。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（Table 1 参照）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。

CYP2D6 の基質となる薬剤

In vitro 試験に基づき，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。本剤と CYP2D6 の基質となる薬剤の併用により，CYP2D6 基質の濃度が上昇する可能性がある。

P 糖タンパク質の基質となる薬剤

また，本剤は 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。したがって，併用投与時は注意が必要である。安全性および有効性に関する薬剤の慎重なモニタリングを実施し，適宜減量を調節するか，併用投与を避けること。

本剤は 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。

In vitro 試験に基づき，ニルマトレルビル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。

本剤の薬物相互作用に特化した試験により，薬物相互作用は主にリトナビルに起因することが示された。したがって，リトナビルに関する薬物相互作用が本剤に該当する。

Table 1 に示した薬剤は参考であり，ニルマトレルビル/リトナビルとの併用が禁忌であるまたは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。

Table 1.　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	↑アルフゾシン	血漿中アルフゾシン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%）	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。

Table 1.　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
	↑フェンタニル	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。
	↓メサドン（36%，38%）	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。
	↓モルヒネ	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。
	↑ペチジン	併用投与によりオピオイド作用が増加または延長する可能性がある。併用投与が必要な場合，ペチジンの減量を考慮すること。呼吸抑制および鎮静をモニタリングすること。
	↓ピロキシカム	本剤によるCYP2C9の誘導によりピロキシカムの曝露が減少する。
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	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）。

Table 1.　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
	↑ジゴキシン	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。ジゴキシンの薬物濃度が上昇すると予想される。可能な場合ジゴキシン濃度，ジゴキシンの安全性および有効性をモニタリングすること。
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	↑アベマシクリブ	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。
	↑アファチニブ	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。本剤とアファチニブを併用投与する場合は注意を要する（アファチニブのSmPCを参照のこと）。アファチニブに関連するADRをモニタリングすること。
	↑apalutamide	apalutamideは中程度から強いCYP3A4誘導薬であり，ニルマトレルビル/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の併用投与は禁忌である（4.3項参照）。

Table 1.　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	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。
	↑ダサチニブ ↑ニロチニブ ↑ビンブラスチン ↑ビンクリスチン	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。
	↑エンコラフェニブ	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。
	↑fostamatinib	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。
	↑イブルチニブ	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 1.　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	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（4.3項参照）。
	↑ベネトクラクス	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期中に腫瘍崩壊症候群のリスクが高まる可能性があるため，禁忌である（4.3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	↑ダビガトラン（94%，133%）*	本剤との併用投与によりダビガトラン濃度が上昇し，出血リスクが上昇すると予想されるため，ダビガトランを減量するか，併用投与を避けること。詳細についてはダビガトランの添付文書を参照のこと。
	↑リバーロキサバン（153%, 53%）	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本剤の投与は推奨されない。
	ワルファリン ↑↓S-ワルファリン（9%, 9%） ↓↔ R-ワルファリン（33%）	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。

Table 1.　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	カルバマゼピンはニルマトレルビルのAUCおよびC_{max}をそれぞれ55%および43%減少させる。フェノバルビタールおよびフェニトインは強いCYP3A4誘導薬であり，ニルマトレルビル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，フェノバルビタールおよびフェニトインの併用投与は禁忌である（4.3項参照）。
	↓divalproex ラモトリギン フェニトイン	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，抗痙攣薬の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。
抗コルチコステロイド	↑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。
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	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）。
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HCV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る可能性がある。グレカプレビル曝露

Table 1.　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
		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。
抗ヒスタミン薬	↑フェキソフェナジン	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。
	↑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。
	↑テルフェナジン	テルフェナジンの血漿中濃度上昇により，これらの薬剤による重篤な不整脈のリスクが高まるため，本剤との併用投与は禁忌である（4.3項参照）。
抗HIV薬	↑エファビレンツ（21%）	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。
	↑マラビロク（161%，28%）	リトナビルはCYP3A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。
	↓ラルテグラビル（16%，1%）	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。
	↓ジドブジン（25%，ND）	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。

Table 1.　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
抗感染症薬	↓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。
	↑ベダキリン	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）。
	↑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%）	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%減量すること（重度の腎機能障害患者については4.2項参照）。
	デラマニド	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，本剤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）。

Table 1.　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
	↑エリスロマイシン ↑イトラコナゾール*	イトラコナゾールはニルマトレルビルのAUCおよびC_{max}をそれぞれ39%および19%増加させる。薬物動態エンハンサーとしてリトナビルを投与するとCYP3A4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。
	↑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）。
	↑リファブチン（4倍，2.5倍） ↑25-*O*-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，ニルマトレルビル/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）。
	スルファメトキサゾール／トリメトプリム	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。
	↓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。
抗精神病薬	↑クロザピン ↑ピモジド	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）。

Table 1.　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	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。
	↑ルラシドン	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）。
	↑クエチアピン	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）。
良性前立腺肥大症治療薬	↑シロドシン	体位性低血圧の可能性があるため，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。リトナビルとアムロジピン，ジルチアゼムまたはニフェジピ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。
	↑レルカニジピン	本剤とレルカニジピンの併用投与は避けること。
心血管系治療薬	↑エプレレノン	高カリウム血症の可能性があるため，エプレレノンとの併用投与は禁忌である（4.3項参照）。
	↑イバブラジン	徐脈および伝導障害の可能性があるため，イバブラジンとの併用投与は禁忌である（4.3項参照）。

Table 1.　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
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 ↑メチルエルゴメトリン	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）。
消化管運動改善薬	↑シサプリド	シサプリドの血漿中濃度の上昇により，シサプリドによる重篤な不整脈のリスクが高まるため，本剤との併用投与は禁忌である（4.3項参照）。
生薬製剤	セント・ジョーンズ・ワート	セント・ジョーンズ・ワート（*セイヨウオトギリソウ*）を含む生薬製剤は，ニルマトレルビルおよびリトナビルの血漿中濃度を低下させ，臨床効果を減少させるリスクがあるため，本剤との併用投与は禁忌である（4.3項参照）。
HMG-CoA還元酵素阻害薬	↑アトルバスタチン フルバスタチン lovastatin プラバスタチン ロスバスタチン シンバスタチン	lovastatin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。lovastatin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（4.3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

Table 1.　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
		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。
ホルモン避妊薬	↓エチニルエストラジオール （40%，32%）	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。
免疫抑制薬	↑ボクロスポリン	急性／慢性腎毒性の可能性があるため，本剤との併用投与は禁忌である（4.3項参照）。
免疫抑制薬	↑シクロスポリン ↑エベロリムス ↑シロリムス ↑タクロリムス	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，シクロスポリン，エベロリムス，シロリムスおよびタクロリムスの血漿中濃度が上昇すると予想される。この併用投与は，免疫抑制薬の血清中濃度の慎重かつ定期的なモニタリングを行う場合に限り検討すること。免疫抑制薬を減量することにより，免疫抑制薬の過剰な曝露およびその後の重篤な副作用の増加を避ける。慎重かつ定期的なモニタリングは，本剤の併用投与中だけでなく，本剤投与後も継続して実施することが重要である。薬物相互作用の管理で全般的に推奨されるように，この併用投与の複雑性に対処するため，集学的グループへの相談が必要である。
片頭痛治療薬	↑エレトリプタン	心血管系および脳血管系事象を含む重篤な副作用の可能性があるため，本剤の投与後72時間以内のエレトリプタンの併用投与は禁忌である（4.3項参照）。
脂質修飾薬	↑ロミタピド	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

Table 1.　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
		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） ↑シルデナフィル（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，シルデナフィル，タダラフィルおよび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	↑アルプラゾラム（2.5倍，↔）	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。
	↑ブスピロン	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。
	↑クロラゼプ酸 ↑ジアゼパム ↑エスタゾラム ↑フルラゼパム	リトナビルとの併用投与はクロラゼプ酸，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 1.　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
	↑経口ミダゾラム（1330%, 268%）*および非経口ミダゾラム	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，本剤と経口ミダゾラムの併用投与は禁忌である（4.3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。
	↑トリアゾラム（20倍超, 87%）	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）。
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。

Table 1.　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
ステロイド	ブデソニド 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 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。
	↑デキサメタゾン	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。
	↑プレドニゾロン（28%，9%）	リトナビルとプレドニゾロ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。代謝物プレドニゾロンの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。

Table 1.　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
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。
バソプレシン受容体拮抗薬	↑トルバプタン	脱水，血液量減少症および高カリウム血症の可能性があるため，併用投与は禁忌である（4.3項参照）。

略語：ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ，AUC＝ 曲線下面積
*本剤とのDDI試験の結果

1.6. 受胎能，妊娠および授乳

妊娠可能な女性

妊婦における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予防措置として，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限られている。

ニルマトレルビルの動物データでは，ウサギにおいて発生毒性（胎児の体重減少）がみられたが，ラットではみられなかった（5.3 項参照）。

妊娠中にリトナビルに曝露した多数の妊婦では，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）。

妊婦および避妊法を使用していない妊娠可能な女性への本剤の使用は，臨床状態から本剤の投与が必要とされない限り，推奨されない。

授乳

授乳婦における本剤の使用に関するデータは得られていない。

ニルマトレルビルがヒトまたは動物の乳汁中に移行するかは不明であり，ニルマトレルビル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。本剤の投与中および予防措置として，投与終了後 7 日間は授乳を中止すること。

受胎能

本剤（ニルマトレルビル/リトナビル）またはリトナビル単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。ラットでは，ニルマトレルビルおよびリトナビルを個別に検討した結果，両剤の受胎能への影響は認められなかった（5.3 項参照）。

1.7. 運転および機械操作能力への影響

本剤は運転および機械操作能力に影響を及ぼさないと予測される。

1.8. 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

本剤（ニルマトレルビル/リトナビル 300 mg/100 mg）の投与中に報告された主な副作用は，味覚不全（4.6%），下痢（3.0%），頭痛（1.2%）および嘔吐（1.2%）であった。

副作用の集計の要約

本剤の安全性プロファイルは，臨床試験および自発報告で報告された副作用に基づいている。

副作用を器官別大分類および発現頻度別に Table 2 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 2.　本剤の副作用

器官別大分類	頻度分類	副作用名
免疫系障害	Uncommon	そう痒症および発疹を含む過敏症
	Rare	アナフィラキシー
神経系障害	Common	味覚不全，頭痛
胃腸障害	Common	下痢，嘔吐，悪心
	Uncommon	腹痛
一般・全身障害および投与部位の状態	Rare	倦怠感

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。

1.9. 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。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

NIRMATRELVIR/RITONAVIR

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

CDS 1～45ページは非公表のため省略

販売名	パキロビッドパック	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	ニルマトレルビル リトナビル	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	ファイザー株式会社	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	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	2022年6月改訂（第2版）	2022年3月改訂（第6版）	2022年7月改訂（第4版）	2022年7月改訂（第6版）	2022年6月改訂（第3版）
備考	－	－	－	－	－

**2022年３月改訂（第６版）
*2021年11月改訂（第５版）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

注意－特例承認医薬品

*添付文書（案）は審査段階のものであり，最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
87625

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

GILEAD

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、以下の患者を対象に投与すること。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、17.1.2 参照]
・酸素投与を要しない患者であって、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。
・SARS-CoV-2による肺炎を有する患者。

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 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し、3日目まで投与する。ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、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、投与前及び投与開始後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、投与前及び投与開始後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、17.1.2 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、17.1.1、17.1.2 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 クロロキン（国内未承認）	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。

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4%未満	0.1%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、悪寒
肝胆道系障害		高トランスアミナーゼ血症
臨床検査	ALT増加、AST増加	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、トランスアミナーゼ上昇
代謝および栄養障害		高トリグリセリド血症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛
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、斑状皮疹
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秒間撹拌し、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、撹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）	250

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	
20	50	1	10	
25	62.5	1	12.5	100
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/日以上の群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿細管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床曝露量未満（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、腎尿細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/日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分間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：$AUC_{0\text{-}24h}$、5日目及び10日目：AUC_{tau}
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^{14}C標識したレムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき[注]、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。レムデシビル及び代謝物は、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^{14}C標識レムデシビル150mgを単回静脈内投与したとき[注]、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 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[注1)]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）。

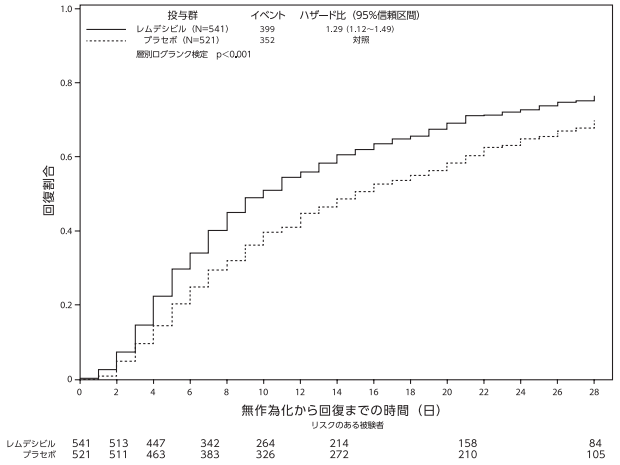


図1　無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

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	1．SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 2．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 ・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 3．少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者 ・肺炎画像所見（胸部X線、CTスキャン等） ・SpO_2が94%（室内気）以下 ・酸素吸入を要する ・人工呼吸器管理
除外基準	1．ASTまたはALTが基準範囲上限の5倍超 2．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） 3．妊婦又は授乳婦 4．72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[注3)]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[注3)]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］

＊＊17.1.2 海外第Ⅲ相試験

GS-US-540-9012試験（NCT04292730）

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上又は18歳以上の重症化リスク因子を一つ以上有するSARS-CoV-2による感染症患者（562例）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及び3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[13)]。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日目までのSARS-CoV-2による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡（イベント）が認められた被験者の割合とされた。その結果、イベントの発現割合は、本剤投与群で0.7%（2/279例）、プラセボ群で5.3%（15/283例）であり、本剤投与群における無作為化後28日目までのSARS-CoV-2による感染症に伴う入院又は死因を問わない死亡が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して87%低下した（ハザード比：0.134、95%信頼区間：0.031～0.586、p=0.0076）。いずれの投与群でも無作為化後28日目までに死亡は認められなかった。

表3　無作為化後28日目におけるイベント発現割合

	本剤投与群（279例）	プラセボ群（283例）
イベント発現	2（0.7）	15（5.3）
入院	2（0.7）	15（5.3）
死因を問わない死亡	0	0
プラセボ群に対するイベント発現低下率	87%	
ハザード比a),b)［95%信頼区間］b)	0.134［0.031, 0.586］	
p値b)	0.0076	

例数（%）
a）療養施設への入居状況、年齢、地域により調整
b）療養施設への入居状況、年齢、地域を共変量としたCox回帰モデル

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. 18歳以上又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で、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 ・慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、中等症から重症の喘息、嚢胞性線維症、肺線維症） ・高血圧（全身性又は肺性） ・心血管系又は脳血管系疾患（冠動脈疾患、先天性心疾患、心不全、心筋症、脳卒中歴、心房細動、高脂血症） ・糖尿病（1型、2型、妊娠中） ・肥満（BMI30kg/m^2以上） ・免疫不全状態（臓器移植、血液移植、又は骨髄移植の既往歴あり）、免疫不全（HIVによりCD4細胞数が低値又はHIVに対して未治療）、コルチコステロイドの長期使用又は他の免疫抑制薬の使用 ・軽度又は中等度の慢性腎臓病 ・慢性肝疾患 ・進行がん ・鎌状赤血球症 又は、60歳以上で重症化リスク因子の有無を問わない 2. スクリーニング前4日以内に実施した分子診断（核酸検査［例：PCR］又は抗原検査）においてSARS-CoV-2感染が確認されている 3. ランダム化前7日以内にCOVID-19による症状（発熱、咳、疲労、息切れ、咽喉痛、頭痛、筋肉痛・関節痛など）が少なくとも一つ確認されている 4. 酸素吸入を要しない 5. 入院（24時間以上の急性期治療）を要しない
除外基準	1. COVID-19による入院（24時間以上の急性期治療）歴 2. SARS-CoV-2に直接作用する抗ウイルス活性を有する又はその可能性がある他の薬剤を投与、若しくはSARS-CoV-2（又はCOVID-19）ワクチンを接種 3. スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内のALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. 18歳以上の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内のクレアチニン・クリアランスが30mL/min未満（Cockcroft-Gault式を用いて算出）、18歳未満の場合は、スクリーニング時又はスクリーニング前90日以内に推定糸球体ろ過量（eGFR）が30mL/min/1.73m^2未満（Schwartz式を用いて算出） 5. 授乳中

副作用が認められた被験者の割合は、本剤投与群で12.2%（34/279例）であり、主な副作用は悪心6.5%（18/279例）及び悪寒2.2%（6/279例）であった。

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学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（IC_{50}値）はいずれも＞200μM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（EC_{50}）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、EC_{50}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EC_{50}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回を静脈内ボー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

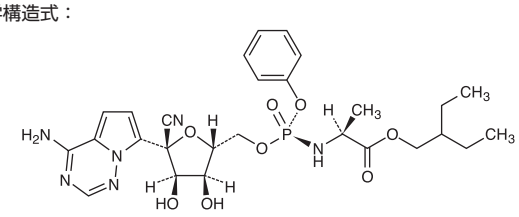
一般的名称：レムデシビル（Remdesivir）

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

分子式：$C_{27}H_{35}N_6O_8P$

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）
13) Gottlieb RL, et al. N Engl J Med. Published online December 22, 2021. doi：10.1056/NEJMoa2116846

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
フリーダイアル　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

Ⓡ：登録商標

06-GS

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，最新の添付文書を参照すること。

＊＊2022年7月改訂（第4版）
＊2021年12月改訂

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)

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/BA.2系統、BA.4系統及びBA.5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、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。なお、SARS-CoV-2による感染症の発症抑制については、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討すること。

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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ずつ抜き取ること。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) [6]	64.0±13.9 [6]	37.4±6.81 [6]	1360±285 [6]	27.0±3.67 [5]
イムデビマブ	7.08 (3.00-7.09) [6]	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	1.家庭内で最初のSARS-CoV-2感染者（初発例）と同居する無症候の被験者。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 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 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）
除外基準	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 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 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 4.スクリーニング前6カ月以内に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 5.ナーシングホームに入居している 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

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－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/プラセボ群のイベント発現割合）×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、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）、epsilon株（B.1.427 及び B.1.429系統）、iota株（B.1.526系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、lambda株（C.37系統）及びmu株（B.1.621系統）のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異を導入したシュードウイルス粒子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（Vero細胞：EC_{50}は野生型もしくはD614G変異の0.60～3.07倍）[10),11)]。一方でomicron株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1及びBA.4/BA.5系統）のスパイクタンパク質の全配列を導入したシュードウイルス粒子に対する中和活性は低下することが示唆された（Vero細胞：EC_{50}はそれぞれD614G変異の1013倍以上、1461倍以上、325倍、275倍及び201倍）[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5日承認、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5日承認、CTD2.5.4.3）
6) COV-2069試験安全性結果（2021年11月5日承認、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）（2022年1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

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

＊＊2022年7月改訂（第6版）
＊2022年4月改訂（第5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
ソトロビマブ（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）

ゼビュディ点滴静注液500mg

XEVUDY for Intravenous Injection

＊＊＊ omicron株（B.1.1.529/BA.2系統、BA.4系統及びBA.5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、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること。

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	ゼビュディ点滴静注液500mg
有効成分	1バイアル（8mL）中 ソトロビマブ（遺伝子組換え）500mg注）
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	ゼビュディ点滴静注液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、ソトロビマブ（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

16.1.1 健康成人

日本人健康成人にソトロビマブ500mgを30分かけて単回点滴静注した時の血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す[1)]。

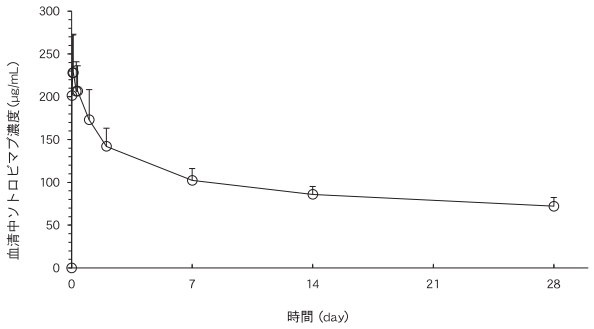


図1　ソトロビマブ500mgを日本人健康成人に単回点滴静注した時の血清中濃度推移（平均値＋標準偏差、9例）

表1　ソトロビマブ500mgを日本人健康成人に単回点滴静注した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	Cmax (μg/mL)	C_{28}[注] (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}28}$ (day・μg/mL)
平均値±標準偏差	242±44	72.2±10.1	2715±309

各9例

注）投与28日後の血清中濃度

16.1.2 SARS-CoV-2による感染症患者

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者にソトロビマブ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2に示す（外国人データ）。

表2　ソトロビマブ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)	$AUC_{0\text{-}28}$[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）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、ソトロビマブ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、ソトロビマブ群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）[2)]。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、ソトロビマブ群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）[3)]。

表1　ITT集団における主要評価項目の結果

		ソトロビマブ群	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－ソトロビ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（慢性気管支炎、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を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ビマブ群で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

ソトロビマブは、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

ソトロビマブはSARS-CoV-2の臨床分離株を用いた試験において、野生型（USA-WA1/2020株）に対して濃度依存的な中和作用を示した（Vero E6細胞：EC50及びEC90の平均値はそれぞれ100.1及び186.3ng/mL）。

SARS-CoV-2の変異株の臨床分離株を用いた試験において、alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）及びomicron株（B.1.1.529/BA.1及びBA.1.1系統）に対しても中和作用を示した（Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞：EC50は野生型の0.4～

4.3倍、EC90は野生型の0.6～4.6倍)。一方、omicron株（B.1.1.529/BA.2系統）に対する中和活性は低下することが示唆された（Vero E6-TMPRSS2細胞：EC50及びEC90の平均値はそれぞれ野生型の15.7及び35.1倍)。

また、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/BA.1及びBA.1.1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た（Vero E6細胞：EC50は野生型の0.35～3.3倍)。一方、omicron株（B.1.1.529/BA.2、BA.2.12.1、BA.3、BA.4及びBA.5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する中和活性は低下することが示唆された（Vero E6細胞：EC50はそれぞれ野生型の16、16.6、7.3、21.3及び22.6倍)。[5.3参照]

18.3 耐性

18.3.1 非臨床試験成績

抗体[注]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。ソトロビ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）ソトロビマブの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ビマブ群の被験者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（γ1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 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

8mL［1バイアル］

＊23．主要文献

1）岡正有沙，他：感染症学雑誌．2022；96：39-45
2）Gupta A，et al.：N Engl J Med．2021；385：1941-1950
3）Gupta A，et al.：JAMA．2022；327：1236-1246

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

**2022年 6 月改訂（第 3 版）
*2022年 3 月改訂（第 2 版）

注意－特例承認医薬品

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
87625

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。

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

MSD

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、三二酸化鉄、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。

**11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（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
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、紅斑
** 過敏症			血管性浮腫

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）

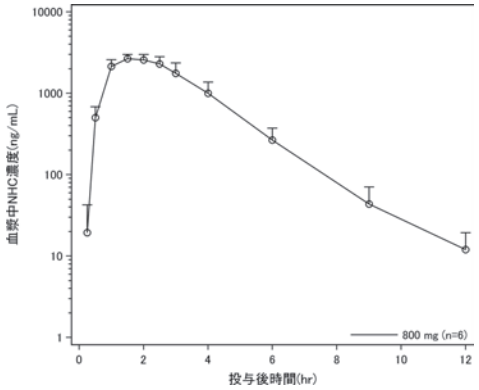


表1　健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

例数	T_{max}† (hr)	C_{max}‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12hr}$‡ (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は表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$AUC_{0\text{-}12hr}$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)	$AUC_{0\text{-}12hr}$‡ (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)]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)]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/1.73m^{2}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（γ=-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Ⅲ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/m²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ことが予想される。 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（USA-WA1/2020株）に対して抗ウイルス作用を示し、50%有効濃度（EC_{50}値）は0.78～2.03μmol/Lであった。NHCはSARS-CoV-2の従来株（USA-WA1/2020株）、並びに変異株であるalpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）及びdelta株（B.1.617.2系統）に対して同程度の抗ウイルス作用を示し、EC_{50}値はそれぞれ1.41、1.59、1.77、1.32及び1.68μmol/Lであった。また、NHCはSARS-CoV-2の従来株（USA-WA1/2020株）、並びに変異株であるomicron株（B.1.1.529系統）のBA.1系統及びBA.1.1系統に対して同程度の抗ウイルス作用を示し、EC_{50}の平均値はそれぞれ0.87、1.09及び2.61μmol/Lであった。

18.3 *In vivo*抗ウイルス作用

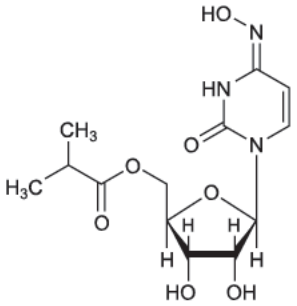
SARS-CoV-2感染マウス、ハムスター及びフェレットモデルを用いてモルヌピラビルの抗ウイルス作用を確認した。マウスでは、モルヌピラビルはウイルスを接種した移植ヒト肺組織でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させた。SARS-CoV-2感染フェレットモデルでは、モルヌピラビルは上気道でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させ、同居させたウイルス非接種薬物非投与動物での感染性ウイルス量（感染フェレットから隔離後4日目）は検出限界未満であった。SARS-CoV-2感染シリアンハムスターモデルでは、モルヌピラビルは肺でのウイルスRNA及び感染性ウイルス量を減少させた。感染後に摘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：{(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-[(4*Z*)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate
分　子　式：$C_{13}H_{19}N_3O_7$
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

E-TEMP01-03

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

00X

**202X年X月改訂（第X版）
*202X年X月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号
87625

注意－特例承認医薬品

劇薬、処方箋医薬品[注)]

抗ウイルス剤
ニルマトレルビル錠/リトナビル錠

パキロビッド®パック

Paxlovid®PACK

承認番号	30400AMX00026
販売開始	2022年2月

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

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

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、三二酸化鉄	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 上面	下面	側面	識別コード	色調等
ニルマトレルビル	PFE　3CL 長径17.5mm、短径8.5mm、厚さ5.7mm			PFE 3CL	淡赤色のフィルムコート錠
リトナビル	NK 長径約17mm、短径約9mm、厚さ約6mm			NK	白色～微黄白色のフィルムコート錠

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シスタットを含む抗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)]。

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
エレトリプタン臭化水素酸塩 （レルパックス） アゼルニジピン （カルブロック） オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン （レザルタス配合錠） エプレレノン （セララ） アミオダロン塩酸塩 （アンカロン） ベプリジル塩酸塩水和物 （ベプリコール） フレカイニド酢酸塩 （タンボコール） プロパフェノン塩酸塩 （プロノン） キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサバン （イグザレルト） チカグレロル （ブリリンタ） アナモレリン塩酸塩 （エドルミズ） リファブチン （ミコブティン） ブロナンセリン （ロナセン） ルラシドン塩酸塩 （ラツーダ） ピモジド スボレキサント （ベルソムラ） エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） エルゴメトリンマレイン酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （パルタン） フィネレノン （ケレンディア） イバブラジン塩酸塩 （コララン） シル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 （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。
ベネトクラクス 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉 （ベネクレクスタ） ［2.2参照］	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） クロラゼプ酸二カリウム （メンドン） エスタゾラム （ユーロジン） フルラゼパム塩酸塩 （ダルメート） トリアゾラム （ハルシオン） ミダゾラム （ドルミカム、ミダフレッサ） ［2.2、16.7.2参照］	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。
ボリコナゾール （ブイフェンド） ［2.2参照］	ボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アパルタミド (アーリーダ) [2.2参照]	アパルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、アパルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意すること。	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。	
フェニトイン (ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) フェノバルビタール (フェノバール) メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール (トランコロンP配合錠) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.2参照]	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 オキシコドン塩酸塩水和物 リドカイン リドカイン塩酸塩 ダサチニブ水和物 ゲフィチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬： 　ビンブラスチン硫酸塩 　ビンクリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 エベロリムス シロリムス[2)] ケトコナゾール※ イトラコナゾール ミコナゾール イサブコナゾニウム硫酸塩 クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 ブロモクリプチンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬： 　アムロジピンベシル酸塩 　ジルチアゼム塩酸塩 　フェロジピン 　ニカルジピン塩酸塩 　ニフェジピン 　ニトレンジピン 　ニルバジピン 　ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シロスタゾール コルヒチン シクロスポリン タクロリムス水和物 トファシチニブクエン酸塩 ウパダシチニブ水和物 サルメテロールキシナホ酸塩 シルデナフィルクエン酸塩 (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、充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。	
モメタゾンフランカルボン酸エステル シクレソニド	モメタゾンフランカルボン酸エステルの血中濃度又はシクレソニドの活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇し、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	
イブルチニブ エンコラフェニブ セリチニブ	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。	

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ので、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。
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。
フルコナゾール ホスフルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。	機序不明
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンのC_{max}及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるので、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。	本剤のCYP1A1及びCYP3A阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。
ロペラミド塩酸塩	ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アファチニブマレイン酸塩	アファ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。本剤はアファチニブと同時かアファチニブ投与後に投与すること。	
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 [16.7.2参照]	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ダビガトランの減量を考慮すること。	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のBCRP阻害作用が関与している可能性がある。
グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のP-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるので、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	本剤がCYP3Aにおけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エトラビリン	エトラビリンの血中濃度が低下したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
その他のHIVプロテアーゼ阻害薬： アタザナビル硫酸塩 ダルナビル　エタノール付加物等	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	
クロピドグレル硫酸塩[3] クロピドグレル硫酸塩・アスピリン	クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A阻害作用等による可能性が考えられる。
アピキサバン	アピキサバンの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合はアピキサバンの投与量に応じて減量を考慮すること。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。	本剤のCYP3A4及びP-gp阻害作用により、薬剤の代謝及び排出を阻害するためと考えられている。

※経口剤は国内未販売

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）

11.1.3 アナフィラキシー（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
過敏症			蕁麻疹、そう痒症、紅斑、咽喉絞扼感、血管性浮腫
神経系障害	味覚不全	浮動性めまい、頭痛	
血管障害			高血圧
胃腸障害	下痢・軟便	悪心、嘔吐、消化不良、胃食道逆流性疾患	腹痛
肝胆道系障害		ALT上昇、AST上昇	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態			倦怠感

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]

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

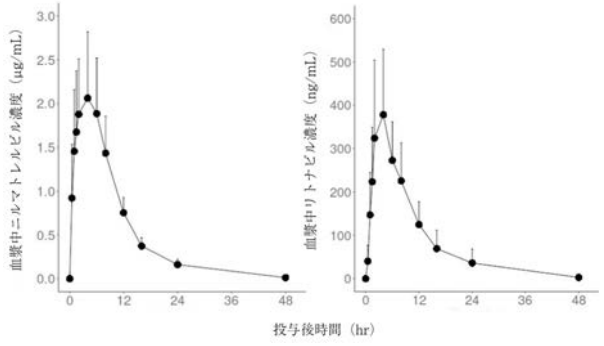
16.1.1 単回投与

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[4]（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

	薬物動態パラメータ	
ニルマトレルビル	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
リトナビル	C_{max}（ng/mL）	359.3（46）
	AUC_{inf}（ng・hr/mL）	3599（47）
	T_{max}（hr）	3.98（1.48-4.20）
	$t_{1/2}$（hr）	6.15±2.24

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



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+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[注]、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[5]（日本人及び外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

高脂肪食摂食後にニルマトレルビル300mg（150mg錠剤2錠）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、投与時及び投与後12時間に投与）で単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、ニルマトレルビルのC_{max}の平均値は約60%、AUC_{inf}の平均値は約20%増加した[6]（外国人データ）。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験では本剤を食事の有無にかかわらず投与した。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

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[7]（*in vitro*）。

リトナビルは、0.01～30.0μg/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2μg/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Vz/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[8]（外国人データ）。

16.4 代謝

*In vitro*試験から、リトナビル非併用下ではニルマトレルビルは主にCYP3A4で代謝されることが示唆された[9]。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[10]（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[11]（*in vitro*）。健康被験者に^{14}C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。排泄物中の主要な薬物関連物質はニルマトレルビル未変化体であり、加水分解に起因する少量の代謝物が認められた[10]（外国人データ）。

健康被験者に^{14}C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[注]、正常な腎機能を有する被験者と比較して、ニルマトレルビルのC_{max}及びAUC_{inf}の調整済み幾何平均値は、軽度の腎機能障害患者では30%及び24%、中等度の腎機能障害患者では38%及び87%、重度の腎機能障害患者では48%及び204%高かった[12]（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}（μg/mL）	1.60（31）	2.08（29）	2.21（17）	2.37（38）
AUC_{inf}（μg・hr/mL）	14.46（20）	17.91（30）	27.11（27）	44.04（33）
T_{max}（hr）	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-3.0）	2.50（1.0-6.0）	3.0（1.0-6.1）
$t_{1/2}$（hr）	7.73±1.82	6.60±1.53	9.95±3.42	13.37±3.32

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

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[注]、ニルマトレルビルの曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同様であった[13]（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}（μg/mL）	1.89（20）	1.92（48）
AUC_{inf}（μg・hr/mL）	15.24（36）	15.06（43）
T_{max}（hr）	2.0（0.6-2.1）	1.5（1.0-2.0）
$t_{1/2}$（hr）	7.21±2.10	5.45±1.57

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

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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[14]。［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[15]。

リトナビル：CYP3Aと特に強い親和性を示し[11]、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

(1) イトラコナゾール及びカルバマゼピン

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[4, 8]（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

	投与量		n	薬物動態パラメータの比[a]（%）（併用投与/単剤投与）（90%信頼区間）			
併用薬	併用薬	ニルマトレルビル/リトナビル		ニルマトレルビル		リトナビル	
				C_{max}	AUC[b]	C_{max}	AUC[b]
カルバマゼピン[c]	300mg 1日2回 (16回投与)	300mg/100mg 単回投与	10	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_{inf}、イトラコナゾール：AUC=AUC_{tau}

c）カルバマゼピンは投与開始8日目から15日目まで1日2回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

(2) ミダゾラム及びダビガトラン

ニルマトレルビルをリトナビル併用下でミダゾラム（CYP3A基質）又はダビガトラン（P-gp基質）と併用投与したときのミダゾラム又はダビガトランのC_{max}及びAUC_{inf}に対する影響を評価した結果を以下に示す[16, 17]（外国人データ）。［10.、10.1、10.2参照］

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

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

a）影響がない場合は100（%）

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2113例(日本人6例)における長期追跡後の解析での主要評価項目(mITT集団)の結果は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.745%(5/671例)並びにプラセボ群6.801%（44/647例）であり、割合の群間差は-6.137%［95%信頼区間：-8.208，-4.066］であった（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5/671例（0.745%）、死亡0/671例（0%）であり、プラセボ群で入院44/647例（6.801%）、死亡9/647例（1.391%）であった。

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%］	

無作為化されたすべての被験者での長期追跡後の解析結果

		ニルマトレルビル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	0.745%（5/671例）	6.801%（44/647例）
	プラセボ群との差［95%信頼区間］[a] [b]	-6.137%［-8.208%，-4.066%］	
	p値[a] [b] [d]	＜0.0001	
mITT1集団	イベント発現割合	0.921%（9/977例）	6.471%（64/989例）
	プラセボ群との差［95%信頼区間］[a] [b]	-5.638%［-7.308%，-3.967%］	
mITT2集団	イベント発現割合	0.963%（10/1038例）	6.268%（66/1053例）
	プラセボ群との差［95%信頼区間］[a] [b]	-5.389%［-6.991%，-3.786%］	

a）無作為化34日目のVisitにおいて、無作為化28日目の評価を完了した場合は最終Visit時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとした。

b）群間差はKaplan-Meier法により推定したイベント発現割合より算出し、分散はGreenwoodの公式に基づき算出した。信頼区間は正規近似法により算出した。

c）Wald検定。有意水準両側0.2%、試験全体の有意水準は両側5%とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてO'Brien-Fleming型のα消費関数を用いた。

d）Wald検定

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 ・60歳以上 ・BMI 25kg/m^{2}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、頚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℃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
c）試験組入れ前30日以内に14日以上連続でプレドニゾン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、ウステキヌマブ等）若しくは免疫調節薬（メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン等）の投与、又はがん化学療法を受けた場合
d）肺に基礎疾患を有し、長期的に酸素投与を受けている場合は、日常的に受けている在宅酸素療法下における値

無作為化されたすべての被験者での長期追跡後の解析時点の副作用発現頻度は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で6.5%（67/1038例）であり、主な副作用は、味覚不全（3.5%、36/1038例）及び下痢（1.1%、11/1038例）であった[18, 19]。［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とも呼ばれる）を阻害し（IC_{50}=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（3μmol/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[注]：EC_{50} 61.8nmol/L）。

ニルマトレルビルはSARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）並びに変異株であるalpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統、K90R変異）、beta株（B.1.351系統、K90R+P252L変異）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）、lambda株（C.37系統）、mu株（B.1.621系統）及びomicron株（B.1.1.529/BA.1系統）に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC_{50}はそれぞれ38.0、41.0、141、127.2、24.9、15.9、21.2、25.7及び16.2nmol/Lであった（P-gp欠損Vero E6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）並びに変異株であるomicron株[B.1.1.529/BA.2、BA.2.12.1、BA.4、BA.4.6、BA.5、BF.7（P252L+F294L変異）、BF.7（T243I変異）、BQ.1、BQ.1.11及びXBB.1.5系統］に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC_{50}はそれぞれ98.8、65、40、39、146、44、108、76.4、104、89.8及び113nmol/Lであった（P-gp阻害薬存在下の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

SARS-CoV-2を用いた*in vitro*耐性誘導試験において、メインプロテアーゼに単一又は複数のアミノ酸変異が8種認められ、そのうちT21I+T304I、L50F+T304I、F140L+A173V、A173V+T304I又はT21I+S144A+T304Iのアミノ酸変異を有するSARS-CoV-2に対するニルマトレルビルの抗ウイルス活性は5.9～28倍低下した（P-gp欠損Vero E6細胞又はA549-ACE2細胞）。

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）

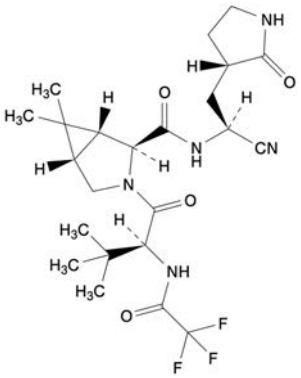
化学名：(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl}-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

分子式：$C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$

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）

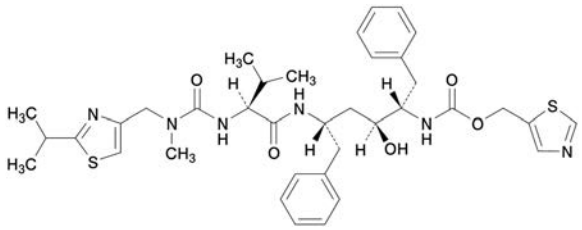
化学名：5-Thiazolylmethyl[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

分子式：$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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 電子添文. アッヴィ合同会社
2) Zha J, et al.：Pharmacol Res Perspect. 2022；10（6）：e01024
3) Itkonen MK, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2019；105（1）：219-228
4) カルバマゼピンとの薬物相互作用試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.3.1）
5) First-in-human試験PART-2：反復漸増投与（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.1.2.2）
6) 食事の影響試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.2.1）
7) 分布（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.2）
8) イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.3.2）
9) 代謝（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.3）
10) First-in-human試験PART-4：代謝及び排泄（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.1.2.4）
11) Kumar GN, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1996；277（1）：423-431
12) 腎機能障害試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.5.2）
13) 肝機能障害試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.5.1）
14) 曝露量のシミュレーション（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.4.3.2）
15) 薬物相互作用（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.5）
16) ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.4.2）
17) ダビガトランとの薬物相互作用試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.4.1）
18) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験［C4671005（EPIC-HR）試験］（2022年2月10日承認 CTD2.7.3、CTD2.7.4、CTD2.7.6、Section 6.4.4 Efficacy Results, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021）
19) Hammond J, et al.：N Engl J Med. 2022；386（15）：1397-1408

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

Ⓡ登録商標

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

00X

日本標準商品分類番号
87625

**202X年X月改訂（第X版）
*202X年X月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：2年
劇薬、処方箋医薬品[注)]

注意－特例承認医薬品

抗ウイルス剤
ニルマトレルビル錠/リトナビル錠

パキロビッド®パック600
パキロビッド®パック300

Paxlovid®PACK 600･300

	600	300
承認番号	30400AMX00444	30400AMX00443
販売開始	2022年2月	2023年3月

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：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 メドキソミル・アゼルニジピン、エプレレノン、アミオダロン塩酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、リバーロキサバン、チカグレロル、アナモレリン塩酸塩、リファブチン、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、ピモジド、スボレキサント、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、フィネレノン、イバブラジン塩酸塩、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、ベネトクラクス〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉、ジアゼパム、クロラゼプ酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、ボリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品［10.1参照］
2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者［9.2.1、9.3.1、10.2参照］

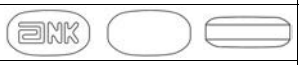
3. 組成・性状
本製品は以下の2製剤を組み合わせたものである。

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

3.1 組成
製剤各々の組成は次のとおりである。

有効成分	1錠中 ニルマトレルビル　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、三二酸化鉄	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 上面	下面	側面	識別コード	色調等
ニルマトレルビル	 長径17.5mm、短径8.5mm、厚さ5.7mm			PFE 3CL	淡赤色のフィルムコート錠
リトナビル	 長径約17mm、短径約9mm、厚さ約6mm			NK	白色～微黄白色のフィルムコート錠

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、14.1.1、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シスタットを含む抗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、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)]。

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
エレトリプタン臭化水素酸塩 (レルパックス) アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン (レザルタス配合錠) エプレレノン (セララ) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサバン (イグザレルト) チカグレロル (ブリリンタ) ＊アナモレリン塩酸塩 (エドルミズ) リファブチン (ミコブティン) ブロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツーダ) ピモジド スボレキサント (ベルソムラ) エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (パルタン) フィネレノン (ケレンディア) イバブラジン塩酸塩 (コララン) シル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 (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。
ベネトクラクス 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉 (ベネクレクスタ) [2.2参照]	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) クロラゼプ酸二カリウム (メンドン) エスタゾラム (ユーロジン) フルラゼパム塩酸塩 (ダルメート) トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム、ミダフレッサ) [2.2、16.7.2参照]	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。
ボリコナゾール (ブイフェンド) [2.2参照]	ボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アパルタミド (アーリーダ) [2.2参照]	アパルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、アパルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意すること。	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。	
フェニトイン (ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) フェノバルビタール (フェノバール) ＊メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール (トランコロンP配合錠) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.2参照]	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 オキシコドン塩酸塩水和物 リドカイン リドカイン塩酸塩 ダサチニブ水和物 ゲフィチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬： 　ビンブラスチン硫酸塩 　ビンクリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 エベロリムス ＊シロリムス[2)] ケトコナゾール※ イトラコナゾール ミコナゾール ＊イサブコナゾニウム硫酸塩 クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 ブロモクリプチンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬： 　アムロジピンベシル酸塩 　ジルチアゼム塩酸塩 　フェロジピン 　ニカルジピン塩酸塩 　ニフェジピン 　ニトレンジピン 　ニルバジピン 　ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シロスタゾール コルヒチン シクロスポリン タクロリムス水和物 トファシチニブクエン酸塩 ウパダシチニブ水和物 サルメテロールキシナホ酸塩 シルデナフィルクエン酸塩 (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、充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。	
＊モメタゾンフランカルボン酸エステル ＊シクレソニド	モメタゾンフランカルボン酸エステルの血中濃度又はシクレソニドの活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇し、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	
イブルチニブ エンコラフェニブ ＊セリチニブ	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。	

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ので、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。
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。
フルコナゾール ホスフルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。	機序不明
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンのC_{max}及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるので、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。	本剤のCYP1A1及びCYP3A阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。
ロペラミド塩酸塩	ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アファチニブマレイン酸塩	アファ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。本剤はアファチニブと同時かアファチニブ投与後に投与すること。	
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 [16.7.2参照]	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ダビガトランの減量を考慮すること。	
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のBCRP阻害作用が関与している可能性がある。
グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル	グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のP-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるので、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	本剤がCYP3Aにおけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エトラビリン	エトラビリンの血中濃度が低下したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
*その他のHIVプロテアーゼ阻害薬： アタザナビル硫酸塩 ダルナビル エタノール付加物等	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	
クロピドグレル硫酸塩[2] クロピドグレル硫酸塩・アスピリン	クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A阻害作用等による可能性が考えられる。
アピキサバン	アピキサバンの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合はアピキサバンの投与量に応じて減量を考慮すること。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。	本剤のCYP3A4及びP-gp阻害作用により、薬剤の代謝及び排出を阻害するためと考えられている。

※経口剤は国内未販売

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）

11.1.3 アナフィラキシー（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
過敏症			蕁麻疹、そう痒症、紅斑、咽喉絞扼感、血管性浮腫
神経系障害	味覚不全	浮動性めまい、頭痛	
血管障害			高血圧
胃腸障害	下痢・軟便	悪心、嘔吐、消化不良、胃食道逆流性疾患	腹痛
肝胆道系障害		ALT上昇、AST上昇	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態			倦怠感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤交付時の注意

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。

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

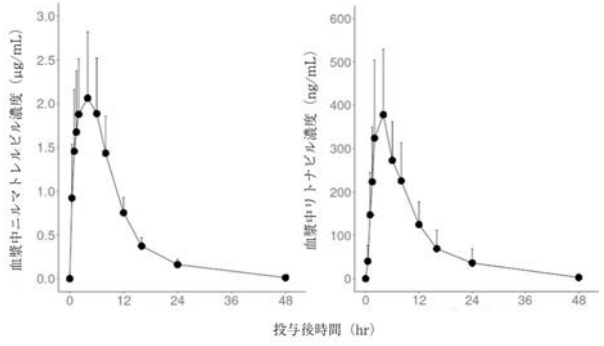
16.1.1 単回投与

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[4]（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

	薬物動態パラメータ	
ニルマトレルビル	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
リトナビル	C_{max}（ng/mL）	359.3（46）
	AUC_{inf}（ng・hr/mL）	3599（47）
	T_{max}（hr）	3.98（1.48-4.20）
	$t_{1/2}$（hr）	6.15±2.24

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



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+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[注]、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[5]（日本人及び外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

高脂肪食摂食後にニルマトレルビル300mg（150mg錠剤2錠）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、投与時及び投与後12時間に投与）で単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、ニルマトレルビルのC_{max}の平均値は約60%、AUC_{inf}の平均値は約20%増加した[6]（外国人データ）。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験では本剤を食事の有無にかかわらず投与した。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

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[7]（*in vitro*）。

リトナビルは、0.01～30.0μg/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2μg/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Vz/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[8]（外国人データ）。

16.4 代謝

*In vitro*試験から、リトナビル非併用下ではニルマトレルビルは主にCYP3A4で代謝されることが示唆された[9]。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[10]（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[11]（*in vitro*）。健康被験者に^{14}C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。排泄物中の主要な薬物関連物質はニルマトレルビル未変化体であり、加水分解に起因する少量の代謝物が認められた[10]（外国人データ）。

健康被験者に^{14}C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[注]、正常な腎機能を有する被験者と比較して、ニルマトレルビルのC_{max}及びAUC_{inf}の調整済み幾何平均値は、軽度の腎機能障害患者では30%及び24%、中等度の腎機能障害患者では38%及び87%、重度の腎機能障害患者では48%及び204%高かった[12]（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}（μg/mL）	1.60（31）	2.08（29）	2.21（17）	2.37（38）
AUC_{inf}（μg・hr/mL）	14.46（20）	17.91（30）	27.11（27）	44.04（33）
T_{max}（hr）	2.0（1.0-4.0）	2.0（1.0-3.0）	2.50（1.0-6.0）	3.0（1.0-6.1）
$t_{1/2}$（hr）	7.73±1.82	6.60±1.53	9.95±3.42	13.37±3.32

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

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[注]、ニルマトレルビルの曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同様であった[13]（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}（μg/mL）	1.89（20）	1.92（48）
AUC_{inf}（μg・hr/mL）	15.24（36）	15.06（43）
T_{max}（hr）	2.0（0.6-2.1）	1.5（1.0-2.0）
$t_{1/2}$（hr）	7.21±2.10	5.45±1.57

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

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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[14]。［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[15]。

リトナビル：CYP3Aと特に強い親和性を示し[11]、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

(1) イトラコナゾール及びカルバマゼピン

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[4, 8]（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

	投与量		n	薬物動態パラメータの比[a]（%）（併用投与/単剤投与）（90%信頼区間）			
併用薬	併用薬	ニルマトレルビル/リトナビル		ニルマトレルビル		リトナビル	
				C_{max}	AUC[b]	C_{max}	AUC[b]
カルバマゼピン[c]	300mg 1日2回 (16回投与)	300mg/100mg 単回投与	10	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_{inf}、イトラコナゾール：AUC=AUC_{tau}

c）カルバマゼピンは投与開始8日目から15日目まで1日2回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

(2) ミダゾラム及びダビガトラン

ニルマトレルビルをリトナビル併用下でミダゾラム（CYP3A基質）又はダビガトラン（P-gp基質）と併用投与したときのミダゾラム又はダビガトランのC_{max}及びAUC_{inf}に対する影響を評価した結果を以下に示す[16, 17]（外国人データ)。［10.、10.1、10.2参照］

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

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

a）影響がない場合は100（%）

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2113例(日本人6例)における長期追跡後の解析での主要評価項目(mITT集団)の結果は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.745%(5/671例）並びにプラセボ群6.801%（44/647例）であり、割合の群間差は-6.137%［95%信頼区間：-8.208，-4.066］であった（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5/671例（0.745%)、死亡0/671例（0%）であり、プラセボ群で入院44/647例（6.801%)、死亡9/647例（1.391%）であった。

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%］	

無作為化されたすべての被験者での長期追跡後の解析結果

		ニルマトレルビル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	0.745%（5/671例）	6.801%（44/647例）
	プラセボ群との差［95%信頼区間］[a] [b]	-6.137%［-8.208%，-4.066%］	
	p値[a] [b] [d]	＜0.0001	
mITT1集団	イベント発現割合	0.921%（9/977例）	6.471%（64/989例）
	プラセボ群との差［95%信頼区間］[a] [b]	-5.638%［-7.308%，-3.967%］	
mITT2集団	イベント発現割合	0.963%（10/1038例）	6.268%（66/1053例）
	プラセボ群との差［95%信頼区間］[a] [b]	-5.389%［-6.991%，-3.786%］	

a）無作為化34日目のVisitにおいて、無作為化28日目の評価を完了した場合は最終Visit時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとした。

b）群間差はKaplan-Meier法により推定したイベント発現割合より算出し、分散はGreenwoodの公式に基づき算出した。信頼区間は正規近似法により算出した。

c）Wald検定。有意水準両側0.2%、試験全体の有意水準は両側5%とし、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてO'Brien-Fleming型のα消費関数を用いた。

d）Wald検定

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 ・60歳以上 ・BMI 25kg/m^{2}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、頚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℃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
c）試験組入れ前30日以内に14日以上連続でプレドニゾン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、ウステキヌマブ等）若しくは免疫調節薬（メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン等）の投与、又はがん化学療法を受けた場合
d）肺に基礎疾患を有し、長期的に酸素投与を受けている場合は、日常的に受けている在宅酸素療法下における値

無作為化されたすべての被験者での長期追跡後の解析時点の副作用発現頻度は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で6.5%（67/1038例）であり、主な副作用は、味覚不全（3.5%、36/1038例）及び下痢（1.1%、11/1038例）であった[18, 19]。［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とも呼ばれる）を阻害し（IC_{50}=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（3μmol/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[注]：EC_{50} 61.8nmol/L）。

ニルマトレルビルはSARS-CoV-2臨床分離株（USA-WA1/2020株）並びに変異株であるalpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統、K90R変異）、beta株（B.1.351系統、K90R+P252L変異）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）、lambda株（C.37系統）、mu株（B.1.621系統）及びomicron株（B.1.1.529/BA.1系統）に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC_{50}はそれぞれ38.0、41.0、141、127.2、24.9、15.9、21.2、25.7及び16.2nmol/Lであった（P-gp欠損Vero E6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）並びに変異株であるomicron株[B.1.1.529/BA.2、BA.2.12.1、BA.4、BA.4.6、BA.5、BF.7（P252L+F294L変異）、BF.7（T243I変異）、BQ.1、BQ.1.11及びXBB.1.5系統］に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC_{50}はそれぞれ98.8、65、40、39、146、44、108、76.4、104、89.8及び113nmol/Lであった（P-gp阻害薬存在下の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

SARS-CoV-2を用いた*in vitro*耐性誘導試験において、メインプロテアーゼに単一又は複数のアミノ酸変異が8種認められ、そのうちT21I+T304I、L50F+T304I、F140L+A173V、A173V+T304I又はT21I+S144A+T304Iのアミノ酸変異を有するSARS-CoV-2に対するニルマトレルビルの抗ウイルス活性は5.9～28倍低下した（P-gp欠損Vero E6細胞又はA549-ACE2細胞）。

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）

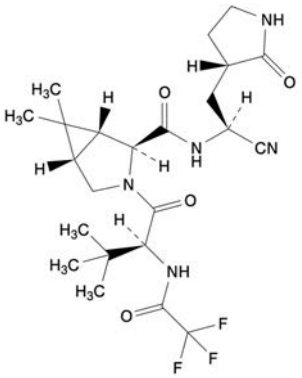
化学名：(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl}-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

分子式：$C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$

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）

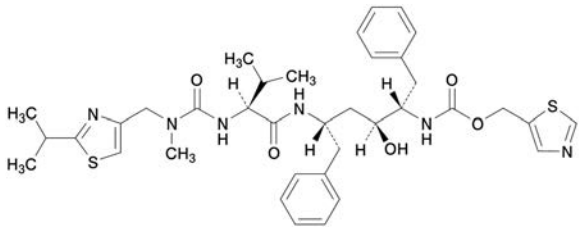
化学名：5-Thiazolylmethyl[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

分子式：$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈パキロビッドパック600〉

30錠［ニルマトレルビル錠：4錠及びリトナビル錠：2錠（PTP）×5］

〈パキロビッドパック300〉

20錠［ニルマトレルビル錠：2錠及びリトナビル錠：2錠（PTP）×5］

*23. 主要文献

1) ノービア®錠 100mg 電子添文. アッヴィ合同会社
2) Zha J, et al.：Pharmacol Res Perspect. 2022；10（6）：e01024
3) Itkonen MK, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2019；105（1）：219-228
4) カルバマゼピンとの薬物相互作用試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.3.1）
5) First-in-human試験PART-2：反復漸増投与（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.1.2.2）
6) 食事の影響試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.2.1）
7) 分布（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.2）
8) イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.3.2）
9) 代謝（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.3）
10) First-in-human試験PART-4：代謝及び排泄（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.1.2.4）
11) Kumar GN, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1996；277（1）：423-431
12) 腎機能障害試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.5.2）
13) 肝機能障害試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.5.1）
14) 曝露量のシミュレーション（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.4.3.2）
15) 薬物相互作用（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.5）
16) ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.4.2）
17) ダビガトランとの薬物相互作用試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.4.1）
18) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験［C4671005（EPIC-HR）試験］（2022年2月10日承認 CTD2.7.3、CTD2.7.4、CTD2.7.6、Section 6.4.4 Efficacy Results, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021）
19) Hammond J, et al.：N Engl J Med. 2022；386（15）：1397-1408

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

Ⓡ登録商標

1. 効能又は効果とその設定根拠

1.1. 効能又は効果

本剤の効能又は効果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）が認められた被験者の割合を評価した。事前に規定した中間解析の仕様に基づき，主要解析の結果は統計的に有意であり（p<0.0001），本治験の主要目的を達成した。また，この結果は最終治験参加者の最終来院の後に実施した，無作為化されたすべての治験参加者での解析でも確認された。以下に記載する本試験で得られた本剤の有効性を踏まえ，効能又は効果を「SARS-CoV-2 による感染症」と設定した。

（中間解析）

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。

（最終治験参加者の最終来院後に実施した，無作為化されたすべての治験参加者での解析）

2113 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 0.7%（5/671 例）並びにプラセボ群 6.8%（44/647 例）であり，割合の群間差は-6.137%［95%信頼区間：-8.208，-4.066］[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 5/671 例（0.7%），死亡 0/671 例（0%）であり，プラセボ群で入院 44/647 例（6.8%），死亡 9/647 例（1.4%）であった。

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. 用法及び用量とその設定根拠

2.1. 用法及び用量

本剤の用法及び用量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 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。

2.2. 用法及び用量の設定根拠

PF-07321332/リトナビルの用法用量は 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および安全性が確認されたことから，上記の用法及び用量を設定した。青少年における PF-07321332/リトナビルの安全性および忍容性に関する治験で評価した最終的な結果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 EC_{90} 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を設定した。

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

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。	
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］	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。 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。
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］	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。
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シスタットを含む抗 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］	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。 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スタットと併用した場合にニルマトレルビル/リトナビルの用量調節を必要とするような AUC の増加は認められなかったことを踏まえ設定した。 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

使用上の注意（案）	設定根拠
	象を起こすおそれがあるため設定した。
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］	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。
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］	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。
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］	本剤が CYP3A を阻害することによりコルヒチンの濃度が上昇し，肝機能障害患者に重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがあるため設定した。
9.3.2 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。	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。
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)]。	「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（[redacted]GR126 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。
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)]。	「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。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>エレトリプタン臭化水素酸塩
（レルパックス）
アゼルニジピン
（カルブロック）
オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン
（レザルタス配合錠）
エプレレノン
（セララ）
アミオダロン塩酸塩
（アンカロン）
ベプリジル塩酸塩水和物
（ベプリコール）
フレカイニド酢酸塩
（タンボコール）
プロパフェノン塩酸塩
（プロノン）
キニジン硫酸塩水和物
リバーロキサバン
（イグザレルト）
チカグレロル
（ブリリンタ）
アナモレリン塩酸塩
（エドルミズ）
リファブチン
（ミコブティン）
ブロナンセリン
（ロナセン）
ルラシドン塩酸塩
（ラツーダ）
ピモジド
スボレキサント
（ベルソムラ）
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン
（クリアミン）
エルゴメトリンマレイン酸塩
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩
（パルタン）
フィネレノン
（ケレンディア）
イバブラジン塩酸塩</td><td>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>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>
</table>
</td><td>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。

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。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
（コラプラン） 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 （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） （ベネクレクスタ） ［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） クロラゼプ酸二カリウム （メンドン） エスタゾラム （ユーロジン） フルラゼパム塩酸塩 （ダルメート） トリアゾラム （ハルシオン） ミダゾラム （ドルミカム、ミダフレッサ） ［2.2、16.7.2参照］	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。	
ボリコナゾール （ブイフェンド） ［2.2参照］	ボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	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。	
アパルタミド （アーリーダ） ［2.2参照］	アパルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、アパルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意すること。	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。		
フェニトイン （ヒダントール、アレビアチン） ホスフェニトインナトリウム水和物 （ホストイン） フェノバルビタール （フェノバール） メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール （トランコロンP配合錠） リファンピシン （リファジン） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［2.2参照］	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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
10.2 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 フェンタニル フェンタニルクエン酸塩 オキシコドン塩酸塩水和物 リドカイン リドカイン塩酸塩 ダサチニブ水和物 ゲフィチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬： ビンブラスチン硫酸塩 ビンクリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 エベロリムス シロリムス[2)] ケトコナゾール※ イトラコナゾール ミコナゾール イサブコナゾニウム硫酸塩 クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 ブロモクリプチンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬： アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニトレンジピン ニルバジピン ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シロスタゾール コルヒチン シクロスポリン タクロリムス水和物 トファシチニブクエン酸塩 ウパダシチニブ水和物 サルメテロールキシナホ酸塩 シルデナフィルクエン酸塩 （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、充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。 モメタゾンフランカルボン酸エステル シクレソニド / モメタゾンフランカルボン酸エステルの血中濃度又はシクレソニドの活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇し、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 イブルチニブ エンコラフェニブ セリチニブ / 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	本剤は CYP3A 基質や強い CYP3A 誘導剤等と相互作用を起こす可能性があり，これらの薬剤と併用することで副作用の発現や効果の減弱のおそれがあるため設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
	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ので、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。	
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。	
フルコナゾール ホスフルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。	
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。	機序不明	
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンのC_{max}及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。	
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。		
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。	
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるので、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明	
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。	本剤のCYP1A1及びCYP3A阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。	
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。	
ロペラミド塩酸塩	ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。		
アファチニブマレイン酸塩	アファ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。本剤はアファチニブと同時かアファチニブ投与後に投与すること。		
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 ［16.7.2参照］	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ダビガトランの減量を考慮すること。		
ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のBCRP阻害作用が関与している可能性がある。	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル</td><td>グレカプレビル及びピブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>本剤のP-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。</td></tr>
<tr><td>トラゾドン塩酸塩</td><td>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ので、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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>エトラビリン</td><td>エトラビリンの血中濃度が低下したとの報告がある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>その他のHIVプロテアーゼ阻害薬：
アタザナビル硫酸塩
ダルナビル　エタノール付加物等</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td rowspan="2">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。</td></tr>
<tr><td>マラビロク</td><td>マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>クロピドグレル硫酸塩[3]
クロピドグレル硫酸塩・アスピリン</td><td>クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤のCYP3A阻害作用等による可能性が考えられる。</td></tr>
<tr><td>アピキサバン</td><td>アピキサバンの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合はアピキサバンの投与量に応じて減量を考慮すること。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。</td><td>本剤のCYP3A4及びP-gp阻害作用により、薬剤の代謝及び排出を阻害するためと考えられている。</td></tr>
</table>
※経口剤は国内未販売
</td><td></td></tr>
<tr><td>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）

11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）</td><td>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。

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。

本剤とアナフィラキシーとの因果関係が否定できない国内及び外国症例が集積したことから設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>1%以上5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹、そう痒症、紅斑、咽喉絞扼感、血管性浮腫</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>味覚不全</td><td>浮動性めまい、頭痛</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>腹痛</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><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td></td><td>倦怠感</td></tr></table></td><td>C4671005 試験で認められた副作用および市販後に認められた副作用に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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］
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。</td><td>本剤は 2 種類の錠剤を組み合わせて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。

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。</td></tr>
</table>