各製品の最新の添付文書を参照のこと.

# ゾコーバ錠 125mg

# 第 1 部

# (7) 同種同効品一覧表

塩野義製薬株式会社

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤の添付文書 (案) 並びにその同種同効品として，エバシェルド筋注セット，パキロビッドパック，パキロビッドパック 600 及び同パック 300，ラゲブリオカプセル 200 mg，ゼビュディ点滴静注液 500 mg，ロナプリーブ注射液セット 300 及び同注射液セット 1332，ベクルリー点滴静注用 100 mg の添付文書 (2023 年 12 月 20 日時点の最新版) の概要を表 1.7-1 に示す.

表 1.7-1　　同種同効品一覧

| 販売名 | ゾコーバ®錠 125mg<br>ゾコーバ®錠 125mg<br>(旧製品：凸錠) | エバシェルド®<br>筋注セット | パキロビッド®パック<br>パキロビッド®パック 600<br>パキロビッド®パック 300 | ラゲブリオ®カプセル<br>200 mg | ゼビュディ<br>点滴静注液 500 mg | ロナプリーブ®<br>注射液セット 300<br>ロナプリーブ®<br>注射液セット 1332 | ベクルリー®<br>点滴静注用 100 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 一般的名称 | エンシトレルビル<br>フマル酸 | チキサゲビマブ<br>(遺伝子組換え)・<br>シルガビマブ<br>(遺伝子組換え) | ニルマトレルビル・<br>リトナビル | モルヌピラビル | ソトロビマブ<br>(遺伝子組換え) | カシリビマブ<br>(遺伝子組換え)・<br>イムデビマブ<br>(遺伝子組換え) | レムデシビル |
| 会社名 | 塩野義製薬株式会社 | アストラゼネカ株式会社 | ファイザー株式会社 | MSD 株式会社 | グラクソ・スミスクライン株式会社 | 中外製薬株式会社 | ギリアド・サイエンシズ株式会社 |
| 効能・効果 | SARS-CoV-2 による感染症 | 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 | 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 |
| 添付文書の作成・改訂日 | 2023 年 12 月 | 2023 年 5 月 | 2023 年 10 月 | 2023 年 4 月 | 2023 年 9 月 | 2023 年 3 月 | 2023 年 5 月 |

EVU-4.0

**2023年5月改訂（第4版）
*2023年2月改訂

注意－特例承認医薬品

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87625 |

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
チキサゲビマブ（遺伝子組換え）製剤／シルガビマブ（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：2～8℃で保存
**有効期間：30カ月

# エバシェルド®筋注セット
# EVUSHELD® Intramuscular Injection Set

生物由来製品、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

| 承認番号 | 30400AMX00225 |
|---|---|
| 販売開始 | 2022年9月 |

## 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）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | エバシェルド筋注セット | |
|---|---|---|
| 有効成分 | 1バイアル（1.5mL）中<br>チキサゲビマブ<br>（遺伝子組換え）注1)<br>150mg注2) | 1バイアル（1.5mL）中<br>シルガビマブ<br>（遺伝子組換え）注1)<br>150mg注2) |
| 添加剤 | 1バイアル（1.5mL）中<br>L-ヒスチジン 2.4mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3mg、精製白糖 123.2mg、ポリソルベート80 0.6mg | 1バイアル（1.5mL）中<br>L-ヒスチジン 2.4mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3mg、精製白糖 123.2mg、ポリソルベート80 0.6mg |

注1）遺伝子組換え技術により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 | エバシェルド筋注セット | |
|---|---|---|
| 有効成分 | チキサゲビマブ | シルガビマブ |
| 性状 | 無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 | 無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 |
| pH | 5.5～6.5 | 5.5～6.5 |
| 浸透圧比 | 1.0～1.5<br>（生理食塩液に対する比） | 1.0～1.5<br>（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に投与すること。[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。[15.1.1参照]

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

5.3 SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種が推奨されない者又は免疫機能低下等により SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種で十分な免疫応答が得られない可能性がある者に投与すること。

5.4 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ではない者に投与すること。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における有効性は示されていない。[17.1.2、17.1.4参照]

5.5 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。

〈効能共通〉

*5.6 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、最新のガイドライン等も参考に、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

〈SARS-CoV-2による感染症〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300mgを併用により筋肉内注射する。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ150 mgを併用により筋肉内注射する。なお、SARS-CoV-2変異株の流行状況等に応じて、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300mgを併用により筋肉内注射することもできる。

## 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。

〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉

7.2 本剤の用法及び用量は、17.「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、SARS-CoV-2変異株の流行状況等を踏まえて選択すること。[17.1.2参照]

7.3 本剤を2回目以降繰り返し投与する場合は、前回の投与から6カ月は間隔をあけること。なお、得られている臨床成績は10～14カ月後に再投与された成績である。[17.1.3参照]

## 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、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

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者

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。また、投与後に心血管疾患に関連する徴候又は症状が認められた場合は、速やかに受診するよう患者を指導すること。海外第III相試験（PROVENT試験）において心筋梗塞、心不全等の重篤な心血管系事象の発現割合がプラセボ投与例（0.3%）に比べ、本剤投与例（0.7%）で高い傾向が報告されており、本剤投与例で発現が報告された患者はいずれも心血管疾患のリスクを有する者又は心血管疾患の既往歴のある者であった。

### 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。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。

## 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]

### 11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 |
|---|---|---|
| 局所症状(注射部位) | 注射部位反応 | |
| 過敏症 | | 発疹・蕁麻疹 |
| その他 | | 注射に伴う反応 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

**14.1.1** 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

**14.1.2** 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

**14.1.3** バイアルは振盪しないこと。

**14.1.4** それぞれ別の滅菌シリンジで、チキサゲビマブ製剤及びシルガビマブ製剤のバイアルから抜き取ること。

**14.1.5** 本剤は保存剤を含まないため、シリンジに抜き取り後は速やかに投与すること。シリンジに抜き取り後すぐに使用せず保存する場合、2～8℃又は室温(25℃まで)で保存し、4時間以内に使用すること。

**14.1.6** バイアル中の残液は廃棄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

**14.2.1** 別々のシリンジに抜き取った各製剤を別々の部位に逐次筋肉内注射すること。投与部位は左右の臀部とすること。

**14.2.2** 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。

## 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〉**

**15.1.1** 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

健康成人に本剤300mg(チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mg)を単回筋肉内投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)[1]。

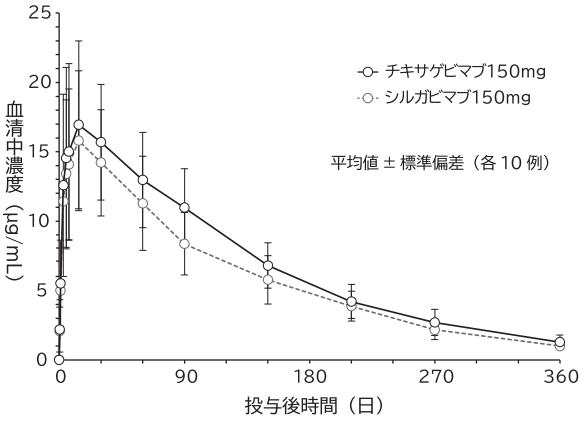



図16-1 健康成人における単回筋肉内投与時の血清中濃度推移(外国人データ)

表16-1 健康成人における単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ(外国人データ)

| | 用量 (mg) | $T_{max}$ (day) | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (μg·day/mL) | $T_{1/2}$ (day) |
|---|---|---|---|---|---|
| チキサゲビマブ | 150 | 13.96 [3.05-29.99] | 16.52 (35.56) | 2526 (29.75) | 87.76 (14.56) |
| シルガビマブ | 150 | 13.98 [3.05-60.23] | 15.27 (38.53) | 2130 (31.25) | 79.78 (9.649) |

各10例、幾何平均値(変動係数%)、$T_{max}$：中央値[範囲]、$T_{1/2}$：算術平均値(標準偏差)

日本人健康成人に本剤600mg(チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg)を単回筋肉内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

表16-2 日本人健康成人における単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータ

| | 用量 (mg) | $T_{max}$ (day) | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-30d}$ (μg·day/mL) |
|---|---|---|---|---|
| チキサゲビマブ | 300 | 10.54 [5.04-14.03] | 39.29 (36.37) | 1021 (34.70) |
| シルガビマブ | 300 | 14.03 [3.09-30.05] | 37.90 (42.84) | 963.7 (43.04) |

各6例、幾何平均値(変動係数%)、$T_{max}$：中央値[範囲]

### 16.2 吸収

日本人健康成人に本剤600mg(チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mg)を単回筋肉内投与した際の絶対バイオアベイラビリティは、チキサゲビマブ及びシルガビマブについてそれぞれ57.84%及び54.04%であった[2]。

### 16.5 排泄

母集団薬物動態解析で推定したチキサゲビマブ及びシルガビマブの消失半減期(中央値)はそれぞれ89日及び84日であり、静脈内投与時のクリアランスはいずれも0.041L/dayであった(外国人データ)[3]。

## 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 国際共同第III相試験(TACKLE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[4]であり、本剤600mg(チキサゲビマブ300mg及びシルガビマブ300mgを逐次投与)又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、ベースライン時に入院しておらず、症状発現から7日以内に治験薬を投与した被験者(mFAS)における治験薬投与後29日目までのSARS-CoV-2による感染症の重症化又は理由を問わない死亡の発現(イベント)に基づく相対リスク減少率[(1－本剤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]であった。

主要解析（投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに84日）では、イベント発現割合は本剤群4.4%（18/407例）、プラセボ群8.9%（37/415例）であり、相対リスク減少率は50%（95%信頼区間：15%, 71%）であった（p = 0.010）。mFASにおける日本人は9例（本剤600mg群6例、プラセボ群3例）であり、いずれの被験者でもイベントは認められなかった。

表17-1　主要評価項目に対する有効性（主要解析）

| | 本剤600mg群 | プラセボ群 |
|---|---|---|
| イベント発現割合 | 4.4%（18/407例） | 8.9%（37/415例） |
| 相対リスク減少率[注1)] | 50%（95%信頼区間：15%, 71%） | |
| p値[注2)] | 0.010 | |

注1）症状発現からの日数（5日以下、5日超）及びSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク（高、低）を層別因子としたMantel-Haenszel法により推定

注2）有意水準両側5%、症状発現からの日数（5日以下、5日超）及びSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク（高、低）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-2のとおりであった。

表17-2　主な選択・除外基準

| | |
|---|---|
| 選択基準 | 1.SARS-CoV-2陽性（組入れ前3日以内に採取された口咽頭、鼻咽頭、鼻腔スワブ、唾液等の検体を用いた抗原検査又は核酸検査により確認）<br>2.WHOのClinical Progression Scaleスコアが＞1かつ＜4[a)]<br>3.軽症から中等症のSARS-CoV-2による感染症の症状[b)]発現が治験薬投与前7日以内であり、かつ治験薬投与前24時間以内においてSARS-CoV-2による感染症の症状[c)]が1つ以上認められる<br>4.治験薬投与前24時間以内の酸素飽和度が92%以上（室内気）[d)] |
| 除外基準 | 1.SARS-CoV-2による感染症による入院歴がある者又は入院中である（経過観察又は感染拡散防止の理由のみでの入院を除く）<br>2.治験責任（分担）医師により、入院又は診療室や救急室での救急治療が必要であると判断される<br>3.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤（承認の有無を問わない）の接種歴若しくは投与歴がある、又は組入れ後に接種若しくは投与する予定がある |

a）スコアが＞1かつ＜4は、非入院かつ症候性の患者が該当[5)]

b）主観的発熱又は発熱感、咳嗽、安静時又は労作時の息切れ又は呼吸困難、咽喉痛、体の痛み又は筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、鼻閉塞又は鼻閉、鼻汁、新たな味覚消失又は嗅覚消失、悪心又は嘔吐、下痢、体温37.8℃／100°F超、新たな錯乱（60歳以上のみ）、食欲不振又は摂食量減少（60歳以上のみ）、酸素投与の必要量の増加（ベースライン時に酸素投与を受けていた場合のみ）

c）咳嗽、咽喉痛、安静時又は労作時の息切れ又は呼吸困難、体の痛み又は筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、鼻閉塞又は鼻閉、鼻汁、悪心又は嘔吐、下痢、新たな味覚消失又は嗅覚消失

d）肺の基礎疾患を有し、長期的に酸素補給を受けている患者を除く

本剤群の主要解析時点（投与後追跡期間の中央値は84日）の副作用の発現割合は5.1%（23/452例）であり、発現割合が1%以上の副作用は注射部位疼痛1.8%（8/452例）であった。[5.1参照]

**〈SARS-CoV-2による感染症の発症抑制〉**

**17.1.2 海外第III相試験（PROVENT試験）**

SARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、又はSARS-CoV-2の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる18歳以上の被験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[6)]であり、本剤300mg（チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与）又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後183日目までのSARS-CoV-2による感染症の症状の発現、かつRT-PCR陽性の確認（イベント）に基づく相対リスク減少率[（1－本剤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]であった。

主要解析（投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに83日）では、ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測の被験者（FPAS）において、イベント発現割合は本剤群0.2%（8/3441例）、プラセボ群1.0%（17/1731例）であり、相対リスク減少率は77%（95%信頼区間：46%, 90%）であった（p <0.001）。

表17-3　主要評価項目に対する有効性

| | 本剤300mg群 | プラセボ群 |
|---|---|---|
| ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陰性又は欠測（FPAS、主要解析） | | |
| イベント発現割合 | 0.2%（8/3441例） | 1.0%（17/1731例） |
| 相対リスク減少率[注1)] | 77%（95%信頼区間：46%, 90%） | |
| p値[注2)] | <0.001 | |
| ベースライン時のSARS-CoV-2のRT-PCR検査が陽性 | | |
| イベント発現割合 | 15.8%（3/19例） | 0%（0/6例） |
| 相対リスク減少率[注1)] | 算出できず | |
| 全体 | | |
| イベント発現割合 | 0.3%（11/3460例） | 1.0%（17/1737例） |
| 相対リスク減少率[注1)] | 68%（95%信頼区間：32%, 85%） | |

注1）投与群及び同意取得時の年齢（60歳以上、60歳未満）を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定

注2）有意水準両側5%

より長期間の有効性を検討するために行った追加解析（投与後追跡期間の中央値は本剤群及びプラセボ群ともに196日）では、FPASにおいて、イベント発現割合は本剤群0.3%（11/3441例）、プラセボ群1.8%（31/1731例）であり、相対リスク減少率は83%（95%信頼区間：66%, 91%）であった（p <0.001）。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-4のとおりであった。

表17-4　主な選択・除外基準

| | |
|---|---|
| 選択基準 | 1.以下のいずれかに該当する<br>(a)以下の要因を有するワクチンの効果が不十分と考えられる又は接種が推奨されない者<br>・60歳以上<br>・肥満（BMI30kg/m$^2$以上）<br>・うっ血性心不全<br>・慢性閉塞性肺疾患<br>・慢性腎臓病（GFR30mL/分/1.73m$^2$未満）<br>・慢性肝疾患<br>・免疫抑制状態（固形臓器移植、血液又は骨髄移植、免疫不全症、HIV、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤の使用）<br>・既承認のワクチンに対して重度の有害事象又は重篤な有害事象の既往歴がある<br>(b)以下に該当するSARS-CoV-2感染リスクが高い場所又は状況に置かれる者<br>・長期療養施設（高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等）の職員を含む医療従事者<br>・SARS-CoV-2感染リスクの高い業種に従事する者（食肉加工工場等）<br>・混雑した環境（兵舎、軍用艦、狭い職場環境等）で居住又は労働を行う軍人<br>・寄宿生活を行う学生<br>・その他、同様に接近した又は混雑した環境で生活する者<br>2.スクリーニング時にSARS-CoV-2血清学的検査が陰性である<br>3.組入れ前1カ月以内に基礎疾患の悪化による治療法の重大な変更又は入院がなく、組入れ時に状態の急激な変化がないと治験責任（分担）医師により判断される |
| 除外基準 | 1.無作為化の前日又は当日に、発熱（37.8℃超）を含む重大な感染症又はその他の急性疾患がある<br>2.スクリーニング時に、SARS-CoV-2感染又はSARS-CoV-2抗体陽性の既往がある<br>3.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤（承認の有無を問わない）の接種歴若しくは投与歴がある、又は追跡期間中に接種若しくは投与する予定がある |

本剤群の追加解析時点（投与後追跡期間の中央値は137日）の副作用の発現割合は8.5%（293/3461例）であり、発現割合が1%以上の副作用は頭痛1.7%（59/3461例）及び疲労1.2%（43/3461例）であった。[5.4、7.2参照]

#### 17.1.3 海外第III相試験（PROVENT試験sub-study）

海外第III相試験（PROVENT試験）において本剤300mg（チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与）を単回筋肉内投与した被験者を対象に、初回投与の10～14カ月後に本剤300mg（チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与）を再度単回筋肉内投与した[7]。データカットオフ時点（2回目投与後追跡期間の中央値は17日）の本剤の副作用の発現割合は2.3%（7/305例）であり、発現割合が1%以上の副作用は疲労1.0%（3/305例）であった。[7.3参照]

#### 17.1.4 海外第III相試験（STORM CHASER試験）

SARS-CoV-2感染者と接触した可能性があり、SARS-CoV-2による感染症を発症するリスクがある18歳以上の被験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[8]であり、本剤300mg（チキサゲビマブ150mg及びシルガビマブ150mgを逐次投与）又はプラセボを単回筋肉内投与した。主要評価項目は、治験薬投与後183日目までのSARS-CoV-2による感染症の症状の発現、かつRT-PCR陽性の確認（イベント）に基づく相対リスク減少率[（1－本剤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]であった。

主要解析（投与後追跡期間の中央値は本剤群49日、プラセボ群48日）では、全体集団（FAS）において、イベント発現割合は本剤群3.1%（23/749例）、プラセボ群4.6%（17/372例）であり、相対リスク減少率は33%（95%信頼区間：-26%，65%）であった（p＝0.212）。

表17-5　主要評価項目に対する有効性（主要解析）

| | 本剤300mg群 | プラセボ群 |
|---|---|---|
| イベント発現割合 | 3.1%（23/749例） | 4.6%（17/372例） |
| 相対リスク減少率[注1)] | 33%（95%信頼区間：-26%，65%） | |
| p値[注2)] | 0.212 | |

注1）投与群を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いたポアソン回帰モデルにより推定
注2）有意水準両側5%

なお、本試験の主な選択・除外基準は表17-6のとおりであった。

表17-6　主な選択・除外基準

| | |
|---|---|
| 選択基準 | 1.登録時点で、検査でSARS-CoV-2感染が確認された者（症状の有無は問わない）に8日以内に接触した可能性があり、SARS-CoV-2による感染症を発症する差し迫ったリスクを有する（以下に該当する者と定義）<br>・長期療養施設（高度看護施設、介護施設、高齢者用住宅等）の入居者、医療従事者及びその他の職員<br>・SARS-CoV-2感染リスクの高い業種に従事する者（食肉加工工場等）<br>・軍関係の施設（兵舎、軍用艦、狭い職場環境等）にいる軍人及び一般市民<br>・医療施設の医療従事者及びその他の職員<br>・寄宿生活を行う学生<br>・初発患者と同居している者を含む家庭内接触者<br>・その他、同様に接近した又は混雑した環境にいる者<br>2.治験薬投与前10日以内にSARS-CoV-2による感染症の症状がない<br>3.スクリーニング時にSARS-CoV-2血清学的検査が陰性である |
| 除外基準 | 1.スクリーニング時に、SARS-CoV-2感染又はSARS-CoV-2抗体陽性の既往がある<br>2.SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン、モノクローナル抗体又は生物学的製剤（承認の有無を問わない）の接種歴若しくは投与歴がある、又は追跡期間中に接種若しくは投与する予定がある |

本剤群の追加解析時点（投与後追跡期間の中央値は121日）の副作用の発現割合は4.5%（34/749例）であり、発現割合が1%以上の副作用は頭痛1.2%（9/749例）であった。[5.4参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

チキサゲビマブ及びシルガビマブは、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）上の各抗体が互いに重複しない部位に同時に結合し、SARS-CoV-2に対する中和作用を示す[9),10),11)]。なお、*in vitro* において、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）、抗体依存性補体沈着（ADCD）及び抗体依存性ナチュラルキラー細胞活性（ADNKA）はほぼ認められなかった[9),12)]。

### *18.2 *In vitro* におけるウイルス中和活性

野生型のSARS-CoV-2の臨床分離株（USA-WA1/2020株）に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用は濃度依存的な中和作用を示し、50%有効濃度（$EC_{50}$）は10ng/mLであった（Vero E6細胞）[9),13)]。

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）、iota株（B.1.526系統）、kappa株（B.1.617.1系統）及びepsilon株（B.1.427/B.1.429系統）の臨床分離株に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の$EC_{50}$は野生型の0.3～3.8倍であった[14)]。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）、epsilon株（B.1.427/B.1.429 系統）及びzeta株（P.2系統）のスパイクタンパク質の主要変異を有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の$EC_{50}$は野生型の0.7～7.5倍であった[14)]。

omicron株（B.1.1.529系統）のうち、BA.1、BA.1.1、BA.2及びBA.5系統の臨床分離株に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の$EC_{50}$はそれぞれ野生型の12～30、176、5.4及び2.8～16倍であった[15)]。また、BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.2.75.2、BA.3、BA.4.6、BA.4/BA.5、BF.7、BJ.1、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB及びXBB.1.5系統のスパイクタンパク質の主要変異を有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性の$EC_{50}$はそれぞれ野生型の132～183、424、3.2、5、2.4～15、>5000、16、>1000、33～65、>5000、228～424、68、>2000、>2000、>1400及び>5000倍であった[15)]。[5.6参照]

### 18.3 耐性

#### 18.3.1 非臨床試験成績

SARS-CoV-2又はSARS-CoV-2のスパイクタンパク質を発現する組換え水疱性口内炎ウイルスをチキサゲビマブ及びシルガビマブ併用下で継代培養したところ逃避変異は同定されなかった[16),17)]。

#### 18.3.2 臨床試験成績

TACKLE試験において、ベースライン時点及び治験薬投与後におけるSARS-CoV-2スパイクタンパク質の塩基配列データが得られた本剤群の18例のうち、6例で本剤投与後にアレル頻度3%以上の新たな変異が計35種類認められた。そのうち16種類の変異をそれぞれ有するシュードウイルス粒子に対して、チキサゲビマブ及びシルガビマブ併用の中和活性が検討され、$EC_{50}$は野生型の10倍未満であった[4)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 チキサゲビマブ（遺伝子組換え）

**一般的名称**

チキサゲビマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Tixagevimab (Genetical Recombination)

**本質**

チキサゲビマブは、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

240、241、258、260、262及び337番目のアミノ酸残基は、それぞれPhe、Glu、Tyr、Thr、Glu及びSerに置換されている。チキサゲビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。チキサゲビマブは、461個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約149,000)である。

**19.2 シルガビマブ(遺伝子組換え)**

**一般的名称**

シルガビマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Cilgavimab (Genetical Recombination)

**本質**

シルガビマブは、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248、249、266、268、270及び345番目のアミノ酸残基は、それぞれPhe、Glu、Tyr、Thr、Glu及びSerに置換されている。シルガビマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。シルガビマブは、461個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約152,000)である。

## 20. 取扱い上の注意

**20.1** 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。

**20.2** 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

チキサゲビマブ製剤1.5mL×1バイアル及び
シルガビマブ製剤1.5mL×1バイアル

## 23. 主要文献


1)社内資料：海外第I相試験(D8850C00001試験)(2022年8月30日承認、CTD2.7.6.2.2)
2)社内資料：国内第I相試験(D8850C00005試験)(2022年8月30日承認、CTD2.7.6.2.1)
3)社内資料：AZD7442の薬物動態(消失)(2022年8月30日承認、CTD2.7.2.3.1.5)
4)社内資料：国際共同第III相試験(TACKLE試験)(2022年8月30日承認、治療CTD2.7.6.2.2)
5)WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. Lancet Infect Dis. 2020;20(8):e192-7
6)Levin MJ, et al. N Engl J Med. 2022;386(23):2188-200
7)社内資料：海外第III相試験(PROVENT試験sub-study：2022年2月25日データカットオフ)
8)社内資料：海外第III相試験(STORM CHASER試験)(2022年8月30日承認、CTD2.7.6.2.4)
9)Loo YM, et al. Sci Transl Med. 2022;eabl8124
10)Zost SJ, et al. Nature. 2020;584(7821):443-9.
11)社内資料：結合キネティクスと作用機序(MCBS7442-0001試験)(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.1)
12)社内資料：FcのTM置換によるFcエフェクター機能低下(MCBS7442-0007試験)(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.9)
13)社内資料：SARS-CoV-2に対する中和活性(MCBS7442-0003試験)(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.5)
14)社内資料：Antiviral Resistance Information(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.10.1、CTD2.6.2.2.10.3)
15)社内資料：omicron株に対する中和活性
16)社内資料：耐性に関連するアミノ酸置換の特定を目的とした中和作用に対するエスケープ変異株の検出(MCBS7442-0010試験)(2022年8月30日承認、CTD2.6.2.2.10.2)
17)Dong J, et al. Nature Microbiology. 2021;6:1233-44.


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp


## 26. 製造販売業者等

**26.1 製造販売元**


アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2022

AstraZeneca

PI920@A

**2023年10月改訂(第8版)
*2023年8月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：2年
劇薬、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
87625

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

Paxlovid®PACK

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号　30400AMX00026
販売開始　2022年2月

## 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］

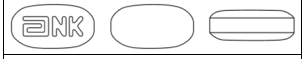
2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者［9.2.1、9.3.1、10.2参照］

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 有効成分 | 1錠中<br>ニルマトレルビル　150mg | 1錠中<br>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<br>上面 | 下面 | 側面 | 識別コード | 色調等 |
|---|---|---|---|---|---|
| ニルマトレルビル | <br>長径17.5mm、短径8.5mm、厚さ5.7mm | | | PFE<br>3CL | 淡赤色のフィルムコート錠 |
| リトナビル | <br>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<br>（レルパックス）<br>アゼルニジピン<br>（カルブロック）<br>オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン<br>（レザルタス配合錠）<br>エプレレノン<br>（セララ）<br>アミオダロン塩酸塩<br>（アンカロン）<br>ベプリジル塩酸塩水和物<br>（ベプリコール）<br>フレカイニド酢酸塩<br>（タンボコール）<br>プロパフェノン塩酸塩<br>（プロノン）<br>キニジン硫酸塩水和物<br>リバーロキサバン<br>（イグザレルト）<br>チカグレロル<br>（ブリリンタ）<br>アナモレリン塩酸塩<br>（エドルミズ）<br>リファブチン<br>（ミコブティン）<br>ブロナンセリン<br>（ロナセン）<br>ルラシドン塩酸塩<br>（ラツーダ）<br>ピモジド<br>スボレキサント<br>（ベルソムラ）<br>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<br>（クリアミン）<br>エルゴメトリンマレイン酸塩<br>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩<br>メチルエルゴメトリンマレイン酸塩<br>（パルタン）<br>フィネレノン<br>（ケレンディア）<br>イバブラジン塩酸塩<br>（コララン）<br>シルデナフィルクエン酸塩<br>（レバチオ）<br>タダラフィル<br>（アドシルカ）<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>（レビトラ）<br>ロミタピドメシル酸塩<br>（ジャクスタピッド）<br>［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<br>〈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〉<br>（ベネクレクスタ）<br>［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<br>（セルシン、ホリゾン）<br>クロラゼプ酸二カリウム<br>（メンドン）<br>エスタゾラム<br>（ユーロジン）<br>フルラゼパム塩酸塩<br>（ダルメート）<br>トリアゾラム<br>（ハルシオン）<br>ミダゾラム<br>（ドルミカム、ミダフレッサ）<br>［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<br>（ブイフェンド）<br>［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<br>(アーリーダ)<br>[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。<br>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。<br>また、これらの薬剤がCYP3Aを誘導するため。 |
| カルバマゼピン<br>(テグレトール)<br>[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<br>(ヒダントール、アレビアチン)<br>ホスフェニトインナトリウム水和物<br>(ホストイン)<br>フェノバルビタール<br>(フェノバール)<br>メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール<br>(トランコロンP配合錠)<br>リファンピシン<br>(リファジン)<br>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<br>[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<br>フェンタニルクエン酸塩<br>オキシコドン塩酸塩水和物<br>リドカイン<br>リドカイン塩酸塩<br>ダサチニブ水和物<br>ゲフィチニブ<br>ニロチニブ塩酸塩水和物<br>ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬：<br>　ビンブラスチン硫酸塩<br>　ビンクリスチン硫酸塩等<br>イリノテカン塩酸塩水和物<br>タモキシフェンクエン酸塩<br>トレミフェンクエン酸塩<br>エベロリムス<br>シロリムス[2)]<br>ケトコナゾール※<br>イトラコナゾール<br>ミコナゾール<br>イサブコナゾニウム硫酸塩<br>クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>クエチアピンフマル酸塩<br>ブロモクリプチンメシル酸塩<br>カルシウム拮抗薬：<br>　アムロジピンベシル酸塩<br>　ジルチアゼム塩酸塩<br>　フェロジピン<br>　ニカルジピン塩酸塩<br>　ニフェジピン<br>　ニトレンジピン<br>　ニルバジピン<br>　ベラパミル塩酸塩等<br>ボセンタン水和物<br>アトルバスタチンカルシウム水和物<br>シンバスタチン<br>シロスタゾール<br>コルヒチン<br>トファシチニブクエン酸塩<br>ウパダシチニブ水和物<br>サルメテロールキシナホ酸塩<br>シルデナフィルクエン酸塩<br>(バイアグラ)<br>タダラフィル<br>(シアリス、ザルティア)<br>アルプラゾラム<br>デキサメタゾン<br>キニーネ<br>[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<br>ブデソニド<br>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<br>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<br>エンコラフェニブ<br>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<br>（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。 | 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。 |
| ** | シクロスポリン<br>タクロリムス水和物 | これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現した症例も報告されていることから、やむを得ない場合を除きこれら薬剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、これら薬剤の減量を考慮し、本剤投与中及び投与終了後に、併用薬の血中濃度及び併用薬による副作用の十分なモニタリングを行うこと。 | |
| * | 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<br>エチニルエストラジオール<br>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<br>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<br>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<br>[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：<br>アタザナビル硫酸塩<br>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)]<br>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

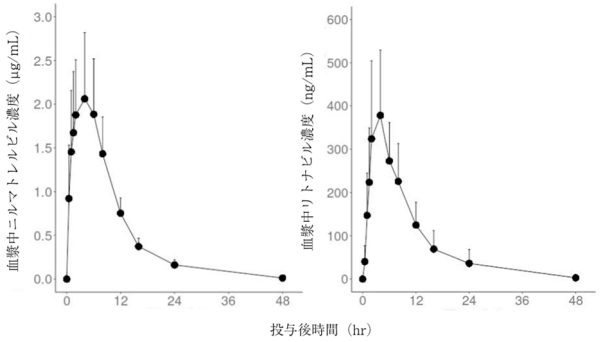
健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ並びに血漿中濃度推移を以下に示す[4]（外国人データ）。

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） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ニルマトレルビル | | リトナビル | |
| 併用薬 | 併用薬 | 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0'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）<br>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<br>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<br>・60歳以上<br>・BMI 25kg/m$^2$超<br>・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）<br>・免疫抑制疾患[b] 又は免疫抑制剤の継続投与[c]<br>・慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ）<br>・高血圧の診断を受けている<br>・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）<br>・1型又は2型糖尿病<br>・慢性腎臓病<br>・鎌状赤血球症<br>・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）<br>・限局性皮膚がんを除く活動性のがん<br>・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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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）

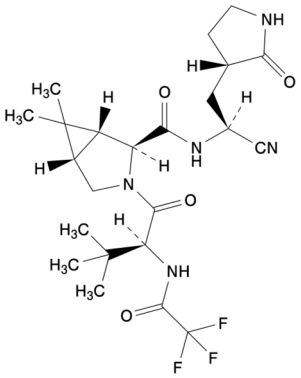
化学名：(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl}-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

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）

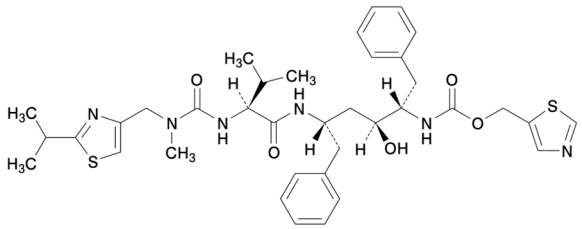
化学名：5-Thiazolylmethyl[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

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

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 87625 |

**2023年10月改訂（第4版）
*2023年8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<br>1シート（1日分）中 | ニルマトレルビル錠　4錠<br>リトナビル錠　2錠 |
| パキロビッドパック300<br>1シート（1日分）中 | ニルマトレルビル錠　2錠<br>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<br>ニルマトレルビル　150mg | 1錠中<br>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<br>上面 | 下面 | 側面 | 識別コード | 色調等 |
|---|---|---|---|---|---|
| ニルマトレルビル | <br>長径17.5mm、短径8.5mm、厚さ5.7mm | | | PFE<br>3CL | 淡赤色のフィルムコート錠 |
| リトナビル | <br>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<br>（レルパックス）<br>アゼルニジピン<br>（カルブロック）<br>オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン<br>（レザルタス配合錠）<br>エプレレノン<br>（セララ）<br>アミオダロン塩酸塩<br>（アンカロン）<br>ベプリジル塩酸塩水和物<br>（ベプリコール）<br>フレカイニド酢酸塩<br>（タンボコール）<br>プロパフェノン塩酸塩<br>（プロノン）<br>キニジン硫酸塩水和物<br>リバーロキサバン<br>（イグザレルト）<br>チカグレロル<br>（ブリリンタ）<br>アナモレリン塩酸塩<br>（エドルミズ）<br>リファブチン<br>（ミコブティン）<br>ブロナンセリン<br>（ロナセン）<br>ルラシドン塩酸塩<br>（ラツーダ）<br>ピモジド<br>スボレキサント<br>（ベルソムラ）<br>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<br>（クリアミン）<br>エルゴメトリンマレイン酸塩<br>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩<br>メチルエルゴメトリンマレイン酸塩<br>（パルタン）<br>フィネレノン<br>（ケレンディア）<br>イバブラジン塩酸塩<br>（コララン）<br>シルデナフィルクエン酸塩<br>（レバチオ）<br>タダラフィル<br>（アドシルカ）<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>（レビトラ）<br>ロミタピドメシル酸塩<br>（ジャクスタピッド）<br>［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<br>〈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〉<br>（ベネクレクスタ）<br>［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<br>（セルシン、ホリゾン）<br>クロラゼプ酸二カリウム<br>（メンドン）<br>エスタゾラム<br>（ユーロジン）<br>フルラゼパム塩酸塩<br>（ダルメート）<br>トリアゾラム<br>（ハルシオン）<br>ミダゾラム<br>（ドルミカム、ミダフレッサ）<br>［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<br>（ブイフェンド）<br>［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<br>(アーリーダ)<br>[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。<br>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。<br>また、これらの薬剤がCYP3Aを誘導するため。 |
| カルバマゼピン<br>(テグレトール)<br>[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<br>(ヒダントール、アレビアチン)<br>ホスフェニトインナトリウム水和物<br>(ホストイン)<br>フェノバルビタール<br>(フェノバール)<br>メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール<br>(トランコロンP配合錠)<br>リファンピシン<br>(リファジン)<br>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<br>[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<br>フェンタニルクエン酸塩<br>オキシコドン塩酸塩水和物<br>リドカイン<br>リドカイン塩酸塩<br>ダサチニブ水和物<br>ゲフィチニブ<br>ニロチニブ塩酸塩水和物<br>ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬：<br>　ビンブラスチン硫酸塩<br>　ビンクリスチン硫酸塩等<br>イリノテカン塩酸塩水和物<br>タモキシフェンクエン酸塩<br>トレミフェンクエン酸塩<br>エベロリムス<br>シロリムス[2)]<br>ケトコナゾール※<br>イトラコナゾール<br>ミコナゾール<br>イサブコナゾニウム硫酸塩<br>クラリスロマイシン<br>エリスロマイシン<br>クエチアピンフマル酸塩<br>ブロモクリプチンメシル酸塩<br>カルシウム拮抗薬：<br>　アムロジピンベシル酸塩<br>　ジルチアゼム塩酸塩<br>　フェロジピン<br>　ニカルジピン塩酸塩<br>　ニフェジピン<br>　ニトレンジピン<br>　ニルバジピン<br>　ベラパミル塩酸塩等<br>ボセンタン水和物<br>アトルバスタチンカルシウム水和物<br>シンバスタチン<br>シロスタゾール<br>コルヒチン<br>トファシチニブクエン酸塩<br>ウパダシチニブ水和物<br>サルメテロールキシナホ酸塩<br>シルデナフィルクエン酸塩<br>(バイアグラ)<br>タダラフィル<br>(シアリス、ザルティア)<br>アルプラゾラム<br>デキサメタゾン<br>キニーネ<br>[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<br>ブデソニド<br>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<br>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<br>エンコラフェニブ<br>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<br>（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。 | 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。 |
| ** | シクロスポリン<br>タクロリムス水和物 | これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現した症例も報告されていることから、やむを得ない場合を除きこれら薬剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、これら薬剤の減量を考慮し、本剤投与中及び投与終了後に、併用薬の血中濃度及び併用薬による副作用の十分なモニタリングを行うこと。 | |
| * | 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<br>エチニルエストラジオール<br>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<br>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<br>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<br>[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：<br>アタザナビル硫酸塩<br>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]<br>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

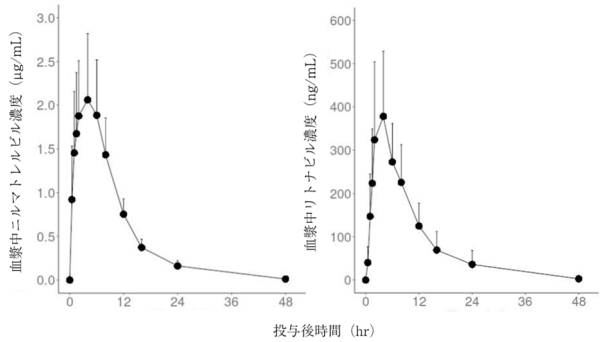
健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ並びに血漿中濃度推移を以下に示す[4]（外国人データ）。

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）<br>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<br>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<br>・60歳以上<br>・BMI 25kg/m$^2$超<br>・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）<br>・免疫抑制疾患[b] 又は免疫抑制剤の継続投与[c]<br>・慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ）<br>・高血圧の診断を受けている<br>・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）<br>・1型又は2型糖尿病<br>・慢性腎臓病<br>・鎌状赤血球症<br>・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）<br>・限局性皮膚がんを除く活動性のがん<br>・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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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）

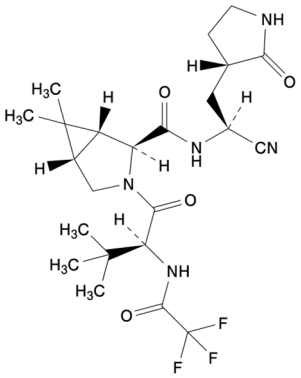
化学名：(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl}-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

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）

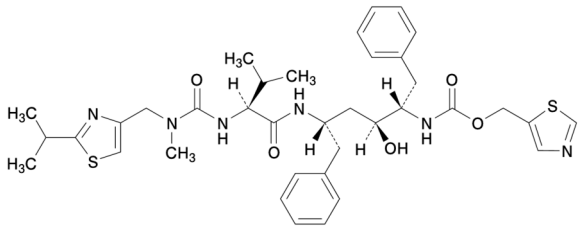
化学名：5-Thiazolylmethyl[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

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

**2023年 4 月改訂（第 6 版）
*2023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：室温保存
**有効期間：36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

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

LAGEVRIO® Capsules 200mg

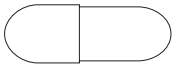
MSD

## 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<br>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<br>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
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［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。
ラットの授乳期にモルヌピラビルを投与したとき、出生児の血漿中にNHCが検出されている。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2%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。加えて、rasH2トランスジェニックマウスを用いた6ヵ月間投与がん原性試験において、発がん性は認められなかった。
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200～1600mg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[1)]。

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）

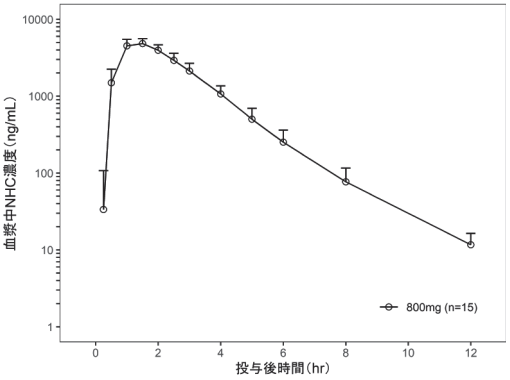



表1　健康成人にモルヌピラビル800mgを単回経口投与した際のNHCの血漿中薬物動態パラメータ

| 例数 | $T_{max}$† (hr) | $C_{max}$‡ (ng/mL) | $AUC_{0\text{-}12hr}$‡ (ng・hr/mL) |
|---|---|---|---|
| 15 | 1.50 (1.00-2.00) | 5000 (4450-5610) | 12100 (11100-13300) |

†中央値（範囲）
‡幾何平均（95%信頼区間）

**(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（1.05）に基づく有効半減期は2.73時間であった[1)]。

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) |
|---|---|---|---|
| 13 | 1.50 (1.00-2.50) | 4660 (4130-5260) | 12700 (11600-13900) |

†中央値（範囲）
‡幾何平均（95%信頼区間）

### 16.2 吸収

**16.2.1 食事の影響

健康成人にモルヌピラビル800mg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24%減少し、AUCは両条件下で同程度であった[1)]。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/1.73m²未満）又は透析を必要とする患者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。

#### 16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者におけるモルヌピラビル及びNHCの薬物動態の評価は実施していない。非臨床試験の結果、NHCの主要な消失経路は肝代謝ではないと考えられた。また、モルヌピラビルは主に消化管及び肝臓でNHCへ代謝される一方、モルヌピラビルの加水分解に必要な代謝酵素は広範な組織に分布しているため、肝機能障害がモルヌピラビル及びNHCの曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

#### 16.6.3 高齢者

母集団薬物動態解析の結果、高齢者におけるNHCの薬物動態は若年者と同様であった（外国人データ）。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 *In vitro*試験成績

モルヌピラビル及びNHCは主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質ではない。また、モルヌピラビル及びNHCは主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用又は誘導作用を示さなかった。

#### 16.7.2 臨床における薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施していない。

注）本剤の承認された用法及び用量は、1回800mgを1日2回5日間経口投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

**17.1.1 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験［MOVe-OUT（002）試験］

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、モルヌピラビルの有効性、安全性等を評価することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目は、無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡した被験者の割合とした。第Ⅲ相パートでは、モルヌピラビル800mgを1日2回（12時間ごと）5日間経口投与した。主要な解析である中間解析では775例が無作為割り付けされ、無作為化29日目までの追跡を完了した時点（日本人被験者は含まれなかった）での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800mg群7.3%（28/385例）及びプラセボ群14.1%（53/377例）であり、割合の群間差は-6.8%（95%信頼区間：-11.3, -2.4）であった（表1）。なお、無作為割り付けされた1433例（日本人被験者8例を含む）全例における補足的な解析での主要評価項目の結果は、モルヌピラビル800mg群6.8%（48/709例）及びプラセボ群9.7%（68/699例）であり、割合の群間差は-3.0%（95%信頼区間：-5.9, -0.1）であった。内訳は、モルヌピラビル800mg群で入院48/709例（6.8%）、死亡1/709例（0.1%）であり、プラセボ群で入院67/699例（9.6%）、死亡9/699例（1.3%）、不明1/699例（0.1%）であった。

表1　中間解析の主要評価項目の結果（Modified Intent-To-Treat集団）

| | モルヌピラビル800mg群 (385例) 例数（%） | プラセボ群 (377例) 例数（%） | 割合の群間差† (95%信頼区間) | P値†‡ |
|---|---|---|---|---|
| 無作為化29日目までの理由を問わないすべての入院又は死亡§ | 28 (7.3%) | 53 (14.1%) | -6.8 (-11.3, -2.4) | 0.0012 |
| 入院 | 28 (7.3%) | 52 (13.8%) | | |
| 死亡 | 0 (0%) | 8 (2.1%) | | |
| 不明‖ | 0 (0%) | 1 (0.3%) | | |

†SARS-CoV-2による感染症の症状発現から無作為割付け日までの期間（3日間以下／3日間超）を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法。試験全体の有意水準は片側2.5%で、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてGamma family型（$\gamma$=-1）の消費関数を用いた（有意水準片側0.0092）。
‡片側P値。
§病院又は急性期治療施設（例、救急救命室）において24時間以上の急性期治療を行った場合と定義した。
‖無作為化29日目の状況が不明な被験者は、有効性解析において、入院又は死亡としてカウントされた。
注：無作為化29日目までに死亡したすべての症例は、入院後の死亡であった。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2　第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）。<br>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。<br>3. 以下の定義における、軽症患者又は中等症患者。<br>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。<br>【軽症】①及び②を満たす<br>①次のすべてが認められる<br>呼吸数が20回／分未満、心拍数が90回／分未満、$SpO_2$が93%超[c]<br>②次のいずれも認められない<br>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<br>【中等症】①～③をすべて満たす<br>①次のうち、1つ以上が認められる<br>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<br>②次のうち、いずれかが認められる<br>・ $SpO_2$が93%超[c]<br>・ $SpO_2$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<br>③次のいずれも認められない<br>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<br>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。<br>・ 61歳以上<br>・ 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）<br>・ 慢性腎臓病<br>・ 慢性閉塞性肺疾患<br>・ 肥満（BMI 30kg/$m^2$以上）<br>・ 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症）<br>・ 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。<br>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。<br>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8.0%（57/710例）であり、主な副作用（発現割合1%以上）は、下痢1.7%（12/710例）、悪心1.4%（10/710例）、浮動性めまい1.0%（7/710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[2)、3)]。

### ＊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の変異株であるalpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）、lambda株（C.37系統）、mu株（B.1.621系統）並びにomicron株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2及びBA.4系統）に対して抗ウイルス作用を示し、$EC_{50}$値の範囲は従来株（USA-WA1/2020株）では0.63～2.26μmol/L、変異株では0.92～5.5μmol/Lであった（Vero E6細胞）。また、NHCはSARS-CoV-2の変異株であるomicron株（B.1.1.529/BA.4及びBA.5系統）に対して抗ウイルス作用を示し、$EC_{50}$値の範囲は従来株では0.65～0.93μmol/L、変異株では0.28～0.71μmol/Lであった（Vero E6-TMPRSS2細胞）。

### 18.3 *In vivo*抗ウイルス作用

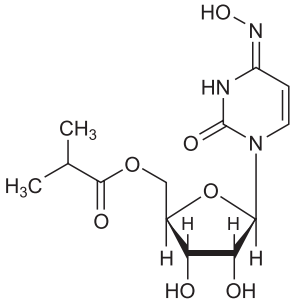
SARS-CoV-2感染マウス、ハムスター及びフェレットモデルを用いてモルヌピラビルの抗ウイルス作用を確認した。マウスでは、モルヌピラビルはウイルスを接種した移植ヒト肺組織でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させた。SARS-CoV-2感染フェレットモデルでは、モルヌピラビルは上気道でのSARS-CoV-2の感染性ウイルス量を減少させ、同居させたウイルス非接種薬物非投与動物での感染性ウイルス量（感染フェレットから隔離後4日目）は検出限界未満であった。SARS-CoV-2感染シリアンハムスターモデルでは、モルヌピラビルは肺でのウイルスRNA及び感染性ウイルス量を減少させた。感染後に摘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

NHCの存在下でSARS-CoV-2（USA-WA1/2020株）をVero E6細胞培養系にて30回継代した結果、NHCの$EC_{50}$値の変化は2倍未満であった。30回継代したSARS-CoV-2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

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

40カプセル［瓶、バラ］

## 23. 主要文献


＊＊1）Nakamura K, et al. Clin Transl Sci. 2022；15：2697-708.
2）Crotty S, et al. Nat Med. 2000；6：1375-9.
3）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

＊＊2023年9月改訂（第10版）
＊2023年2月改訂（第9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：36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

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<br>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<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物　17.2mg<br>精製白糖　560mg<br>ポリソルベート80　3.2mg<br>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、最新のガイドライン等も参考に、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** 点滴静注は室温で投与する輸液量が50mLの場合は15分、100mLの場合は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**

**15.1.1** 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]

＊＊**15.1.2** 18～36週間のフォローアップ期間を伴う複数の比較臨床試験において、ソトロビマブ500mgの単回静脈内投与による治療下で抗薬物抗体（ADA）が9%（101/1101）の患者で検出され、ソトロビマブに対する中和抗体の産生は認められなかった。

**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)]。

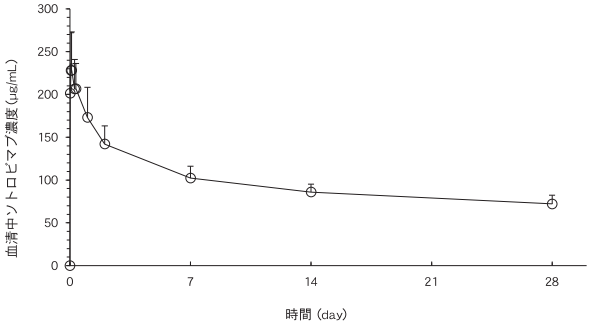



**図1 ソトロビマブ500mgを日本人健康成人に単回点滴静注した時の血清中濃度推移（平均値＋標準偏差、9例）**

**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 | 264±116 | 42.6±13 | 1896±221 | 58.7±12 |

各9例

注1）460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（$\gamma$=1）型のLan-DeMetsの$\alpha$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）<br>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<br>3.酸素飽和度が94%以上（室内気）<br>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<br>・55歳以上<br>・薬物治療を要する糖尿病<br>・肥満（BMI 30kg/m$^2$超）<br>・慢性腎障害（eGFRが60mL/分/1.73m$^2$未満）<br>・うっ血性心不全（NYHA心機能分類クラスⅡ以上）<br>・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）<br>・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<br>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<br>3.重度の免疫不全状態の患者<br>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、$\gamma$-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、$EC_{50}$は100.1ng/mLであった（Vero E6細胞）。SARS-CoV-2の変異株（スパイクタンパク質にみられる主要変異を導入したシュードタイプウイルス及び臨床分離株）を用いて検討した中和試験の成績を表1に示す。[5.3参照]

**表1　SARS-CoV-2変異株に対する中和活性**

| 系統 | 野生型に対する中和作用との比較（$EC_{50}$比） | |
|---|---|---|
| | シュードタイプウイルスでの検討[a] | 臨床分離株での検討[b] |
| B.1.1.7（alpha） | 2.3 | 3.0 |
| B.1.351（beta） | 0.6 | 1.2 |
| P.1（gamma） | 0.35 | 1.6 |
| B.1.617.2（delta） | 1.0 | 0.4 |
| AY.1（delta） | 1.1 | ND |
| AY.2（delta） | 1.3 | ND |
| AY.4.2（delta） | 1.6 | ND |
| B.1.427/B.1.429（epsilon） | 0.7 | ND |
| B.1.525（eta） | 0.9 | ND |
| B.1.526（iota） | 0.6 | ND |
| B.1.617.1（kappa） | 0.7 | 0.9 |
| C.37（lambda） | 1.5 | ND |
| B.1.621（mu） | 1.3 | ND |
| B.1.1.529/BA.1（omicron） | 2.7 | 3.8 |
| BA.1.1（omicron） | 3.3 | 4.3 |
| BA.2（omicron） | 16 | 15.7 |
| BA.2.12.1（omicron） | 16.6 | 25.1 |
| BA.2.75（omicron） | 8.3 | ND |
| BA.2.75.2（omicron） | 10.0 | ND |
| BA.3（omicron） | 7.3 | ND |
| BA.4（omicron） | 21.3 | 48.4 |
| BA.4.6（omicron） | 57.9 | ND |
| BA.5（omicron） | 22.6 | 21.6 |
| BF.7（omicron） | 74.2 | ND |
| BN.1（omicron） | 778 | ND |
| BQ.1（omicron） | 28.5 | ND |
| BQ.1.1（omicron） | 94 | ND |
| BR.2（omicron） | 10.2 | ND |
| CH.1.1（omicron） | 12.4 | 57.3 |
| XBB.1（omicron） | 6.5 | ND |
| XBB.1.5（omicron） | 11.3 | 33.3 |
| XBF（omicron） | 9.4 | ND |
| XD | ND | 2.1 |

a：野生型のスパイクタンパク質を発現させたシュードタイプウイルスとの比較（Vero E6細胞での検討）

b：野生型USA-WA1/2020株との比較（Vero E6細胞又はVero E6-TMPRSS2細胞での検討）

ND：検討していない

**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、P337、E340、T345、K356及びL441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$EC_{50}$は野生型の5.13～304倍超）。omicron株のBA.1又はBA.2系統にみられるスパイクタンパク質の主要変異に加え、P337、E340及びK356に変異を導入したシュードタイプウイルスの試験でも、感受性の低下がみられた（中和活性の$EC_{50}$はomicron株のBA.1又はBA.2系統の100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**

臨床試験においてベースライン時及びソトロビマブ投与後のいずれの時点でもSARS-CoV-2の塩基配列解析が可能な検体が得られた被験者のうち、ソトロビマブ投与後に*in vitro*にてソトロビマブの感受性が100倍以上低下するエピトープのアミノ酸位置337及び/又は340で変異が検出された被験者の割合を表2に示す。

**表2　ソトロビマブ投与後[1)]にエピトープのアミノ酸位置337及び/又は340で変異が検出された被験者の割合**

| 臨床試験 | ソトロビマブ投与後[1)]変異 | 割合 % （n/N[2)]） |
|---|---|---|
| COMET-ICE | P337L/R，E340A/K/V | 14.1（24/170） |
| COMET-TAIL[3)] | P337L，E340A/K/V | 19.5（31/159） |
| COMET-PEAK[4)] | P337L，E340A/K/V | 13.5（15/111） |

1）ベースライン時には認められずソトロビマブ投与後に認められたアミノ酸変異

2）n：ベースライン後に変異が検出された被験者数、N：ベースライン時及びベースライン後に塩基配列解析結果を有する被験者数

3）疾患進行リスクを有する12歳以上の軽度から中等度のSARS-CoV-2感染症患者を対象としたソトロビマブの異なる投与経路（点滴静注及び筋肉内）を評価する第Ⅲ相、無作為化非盲検並行群間比較試験（NCT04913675）

4）軽症から中等症のSARS-CoV-2感染症患者を対象としたソトロビマブの異なる製剤及び投与経路（点滴静注及び筋肉内）を評価する海外第Ⅱ相、無作為化並行群間比較試験（NCT04779879）

COMET-ICE試験、COMET-TAIL試験においてベースライン時には認められずソトロビマブ投与後にエピトープのアミノ酸位置337及び/又は340で変異が検出された被験者において、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はCOMET-ICE試験では24例のうち1例（E340K検出）、COMET-TAIL試験では31例のうち0例であった。

**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

＊＊2023年3月改訂（第6版）
＊2023年2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 |

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<br>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<br>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<br>L-ヒスチジン 1.9mg<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg<br>精製白糖 200mg<br>ポリソルベート80 2.5mg | 1バイアル（2.5mL）中<br>L-ヒスチジン 1.9mg<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.7mg<br>精製白糖 200mg<br>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<br>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<br>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<br>L-ヒスチジン 8.3mg<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg<br>精製白糖 888mg<br>ポリソルベート80 11.1mg | 1バイアル（11.1mL）中<br>L-ヒスチジン 8.3mg<br>L-ヒスチジン塩酸塩水和物 12.1mg<br>精製白糖 888mg<br>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、最新のガイドライン等も参考に、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、失神等）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<br>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）<br>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<br>3.酸素飽和度が93%以上（室内気）<br>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<br>・50歳以上<br>・肥満（BMI 30kg/m$^2$以上）<br>・心血管疾患（高血圧を含む）<br>・慢性肺疾患（喘息を含む）<br>・1型又は2型糖尿病<br>・慢性腎障害（透析患者を含む）<br>・慢性肝疾患<br>・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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>5.ナーシングホームに入居している<br>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 *In vitro*におけるウイルス中和活性

野生型のSARS-CoV-2の臨床分離株（USA-WA1/2020株）に対して、カシリビマブ及びイムデビマブ併用は濃度依存的な中和作用を示し、50%有効濃度（$EC_{50}$）は5ng/mLであった（Vero E6細胞）。
alpha株（B.1.1.7系統）、beta株（B.1.351系統）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2及びAY.1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）の臨床分離株に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性の$EC_{50}$は野生型の0.12～2.19倍であった（Vero E6細胞）。また、omicron株（B.1.1.529/BA.2、BA.2.12.1及びBA.4系統）に対するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性の$EC_{50}$は野生型の513、239及び617倍であった（Vero E6細胞）。
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及びAY4.2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するカシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性の$EC_{50}$は野生型もしくはD614G変異の0.55～3.07倍であった（Vero細胞）[10),11)]。
また、omicron株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75、BA.3、BA.4/BA.5、BA.4.6、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB及びXBB.1.5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カシリビマブ及びイムデビマブ併用の中和活性の$EC_{50}$はそれぞれD614G変異の＞1013、＞1461、325、275、881、＞1457、201、＞1611、＞1764、＞1913、＞1368、＞1368及び＞1777倍であった（Vero細胞）[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
ロシュ グループ



® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

**2023年5月改訂（第9版）
*2023年2月改訂（第8版）

貯法：室温保存
**有効期間：48ヵ月

注意―特例承認医薬品

| 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。

## 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。28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていない。[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

レムデシビルは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1の基質である。また、中間代謝物（GS-704277）はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。[16.7.1 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<br><br>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。 |
| シクロスポリン<br>[16.7.2 参照] | レムデシビル及び中間代謝物（GS-704277）の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 | シクロスポリンの強力なOATP1B1/3阻害作用による。 |

## 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 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | | 貧血 | |
| 心臓障害 | | | 徐脈 |
| 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、高ビリルビン血症 | |
| ＊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、ヘモグロビン減少 | |
| 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 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。

14.1.5 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。

14.1.6 注射用水で溶解してから、20～25℃で24時間又は2～8℃で48時間以内に使用すること[15)]。

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

**＊16.1.2 患者における薬物動態**

健康成人被験者並びに成人及び小児のSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした試験の併合データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した、成人患者（147例）での本剤の静脈内反復投与後のレムデシビル及びその循環血中代謝物［ヌクレオシド類似体（GS-441524）及び中間代謝物（GS-704277）］の薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人のデータ）。

成人患者でのレムデシビル及びその代謝物の薬物動態パラメータ[a]

| | レムデシビル | ヌクレオシド類似体[b] | 中間代謝物[c] |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2700（2440-2990） | 143（135-152） | 198（180-218） |
| $AUC_{tau}$ (h*ng/mL) | 1710（1480-1980） | 2410（2250-2580） | 392（348-442） |

幾何平均値（95%信頼区間）
a）本剤を30分間かけて最長3日間静脈内投与したときの母集団薬物動態推定値（GS-US-540-9012試験）
b）GS-441524
c）GS-704277
投与初日に本剤200mgを、2及び3日目に本剤100mgを1日1回静脈内投与した。

**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**

健康成人被験者並びに成人及び小児のSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした試験の併合データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した、GS-US-540-5823試験における体重3.0kg以上の28日齢以上18歳未満の小児患者（50例）での本剤の静脈内反復投与後のレムデシビル及び代謝物（ヌクレオシド類似体［GS-441524］及び中間代謝物［GS-704277］）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人のデータ）。[9.7 参照]

小児患者における定常状態での
レムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ[a]

| | コホート1：12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上（12例） | コホート2：28日齢以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満（12例） | コホート3：28日齢以上18歳未満かつ体重12kg以上20kg未満（11例） | コホート4：28日齢以上18歳未満かつ体重3kg以上12kg未満（10例） | コホート8：12歳未満かつ体重40kg以上（5例） |
|---|---|---|---|---|---|
| レムデシビル | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 3910 (3140-4870) | 5680 (4660-6930) | 5530 (4240-7210) | 4900 (3790-6340) | 3920 (2270-6790) |
| $AUC_{tau}$ (h*ng/mL) | 2470 (1940-3150) | 3500 (2570-4780) | 3910 (2140-7160) | 2930 (1900-4520) | 2280 (1200-4300) |
| ヌクレオシド類似体[b] | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 197 (123-316) | 181 (132-248) | 158 (116-215) | 202 (171-238) | 162 (57.4-458) |
| $AUC_{tau}$ (h*ng/mL) | 3460 (2010-5960) | 2870 (2020-4080) | 2400 (1740-3320) | 2770 (2230-3450) | 2640 (772-9030) |
| 中間代謝物[c] | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 307 (212-443) | 423 (309-578) | 444 (336-585) | 390 (305-500) | 278 (145-532) |
| $AUC_{tau}$ (h*ng/mL) | 815 (474-1400) | 754 (547-1040) | 734 (513-1050) | 691 (494-966) | 537 (203-1420) |

幾何平均値（95%信頼区間）
a）本剤を30分間かけて最長10日間静脈内投与したときの母集団薬物動態推定値（GS-US-540-5823試験）
b）GS-441524
c）GS-704277
コホート1（12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上）及びコホート8（12歳未満かつ体重40kg以上）では、投与初日に本剤200mgを、以降最長10日目まで本剤100mgを1日1回投与した。コホート2から4では、投与初日に本剤5mg/kgを、以降最長10日目まで2.5mg/kgを1日1回投与した。

注）国内では、体重3.5kg以上の小児に対する用法・用量が承認されている。

**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。[10. 参照]

**16.7.2 臨床における薬物相互作用試験**

薬物相互作用試験の結果を以下に示す（外国人のデータ）。[10.2 参照]

健康成人に各薬剤を併用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比

| 併用薬 | 併用薬の投与量 | レムデシビルの投与量 | 例数 | レムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ比（90%信頼区間） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ | $AUC_{inf}$ |
| シクロスポリン[14] | 400mg単回 | 100mg単回 | 9 | レムデシビル | 1.49 (1.38-1.60) | 1.89 (1.77-2.02) |
| | | | | ヌクレオシド類似体[a] | 1.17 (1.12-1.22) | 1.03 (0.99-1.08) |
| | | | | 中間代謝物[b] | 2.51 (2.26-2.78) | 2.97 (2.75-3.20) |
| カルバマゼピン[14] | 300mg1日2回 | 100mg単回 | 8 | レムデシビル | 0.87 (0.78-0.97) | 0.92 (0.83-1.02) |
| | | | | ヌクレオシド類似体[a] | 0.97 (0.88-1.07) | 0.83 (0.78-0.89) |
| | | | | 中間代謝物[b] | 0.96 (0.84-1.10) | 0.98 (0.92-1.05) |

a）GS-441524
b）GS-704277

## 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）。

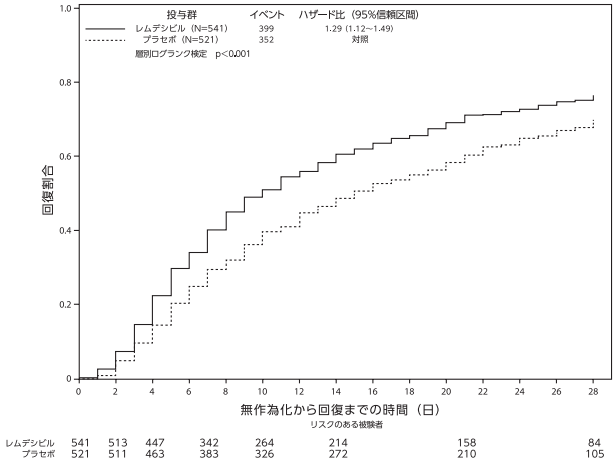



図1　無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

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<br>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<br>・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<br>・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<br>3. 少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者<br>・肺炎画像所見（胸部X線、CTスキャン等）<br>・$SpO_2$が94%（室内気）以下<br>・酸素吸入を要する<br>・人工呼吸器管理 |
| 除外基準 | 1. AST又はALTが基準範囲上限の5倍超<br>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）<br>3. 妊婦又は授乳婦<br>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<br>2. 入院中<br>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<br>4. 画像上、肺浸潤影が認められる |
| 除外基準 | 1. 多臓器不全<br>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）<br>3. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超<br>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）<br>5. 妊娠検査陽性<br>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<br>2. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する<br>3. スクリーニング時に、$SpO_2$が94%超（室内気）<br>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<br>2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超<br>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）<br>4. 妊娠検査陽性<br>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。

### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験

### GS-US-540-9012試験（NCT04501952）

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<br>・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）<br>・高血圧（全身性又は肺性）<br>・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）<br>・糖尿病（1型、2型、妊娠中）<br>・肥満（BMI30kg/m$^2$以上）<br>・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<br>・軽度又は中等度の慢性腎臓病<br>・慢性肝疾患<br>・進行がん<br>・鎌状赤血球症<br>又は、60歳以上で重症化リスク因子の有無を問わない<br>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<br>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<br>4. 酸素吸入を要しない<br>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<br>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<br>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<br>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）<br>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。

＊17.1.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

GS-US-540-5823試験（NCT04431453）

28日齢以上18歳未満のSARS-CoV-2による感染症患者（53例）を対象とした単群非盲検試験（12歳以上かつ体重40kg以上［12例］、12歳未満かつ体重40kg以上［5例］、28日齢以上かつ体重20kg以上40kg未満［12例］、28日齢以上かつ体重12kg以上20kg未満［12例］、28日齢以上かつ体重3kg以上12kg未満［12例］）において、体重40kg以上の被験者では投与初日に本剤200mgを、以降最長10日目まで本剤100mgを1日1回静脈内投与し、体重3kg以上40kg未満の被験者では投与初日に本剤5mg/kgを、以降最長10日目まで2.5mg/kgを1日1回静脈内投与した[18]。

本剤を最長10日間静脈内投与した結果、10日目におけるベースラインからの臨床状態の変化の中央値（第1四分位［Q1］、第3四分位［Q3］）は、7段階の順序尺度[注3)]で2.0（1.0, 4.0）ポイントの改善であった。62%の患者が10日目までに回復[注4)]し、回復までの期間の中央値（Q1、Q3）は7（5、16）日であった。また、60%の患者が10日目までに退院した。3名の被験者が本試験期間中に死亡した。

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. 18歳未満で以下の体重基準のいずれかを満たす<br>・12歳以上18歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上<br>・28日齢以上18歳未満かつスクリーニング時の体重3kg以上40kg未満<br>・12歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上<br>2. PCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている<br>3. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する |
| 除外基準 | 1. 治験薬投与前24時間以内に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<br>2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超<br>3. 1歳以上の場合は、eGFRが30mL/min/1.73m$^2$未満（Schwartz式を用いて算出）<br>4. 1歳未満の場合は、クレアチニンが以下の閾値以上<br>実年齢 / クレアチニン値（mg/dL）<br>28日齢以上2ヵ月齢未満 / 0.6*以上<br>2ヵ月齢以上1歳未満 / 0.5*以上<br>＊クレアチニン値が97.5パーセンタイル又は年齢に対する上限以上<br>5. スクリーニング時の妊娠検査で陽性（妊娠可能な女性のみ）<br>6. 腎代替療法による治療中（間欠的血液透析、腹膜透析、持続的腎代替療法） |

副作用（全グレード）が認められた被験者の割合は15.1%（8/53例）であった。5%以上でみられた主な副作用は、ALT増加5.7%（3/53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］

注4）ベースライン時の臨床状態スコア（7点順序尺度）が2～5から6又は7に改善した場合、又はベースライン時のスコアが6から7に改善した場合

## 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）、gamma株（P.1系統）、delta株（B.1.617.2系統）、epsilon株（B.1.429系統）、kappa株（B.1.617.1系統）、lambda株（C.37系統）、iota株（B.1.526系統）、zeta株（P.2系統）及びomicron株（B.1.1.529/BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4及びBA.5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0.15～2.3倍であった（Vero-TMPRSS2及びA549-ACE2-TMPRSS2細胞株）[10)]。

### 18.3 薬剤耐性

#### ＊18.3.1 *In vitro*試験

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)]。

#### ＊18.3.2 臨床試験

NIAID ACTT-1試験では、ベースライン及びベースライン後におけるSARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼの塩基配列データが得られた本剤群31例のうち、12例で本剤投与後にアミノ酸置換が認められた。本剤群の12例で認められたアミノ酸置換は24種類であり、このうちV792I及びC799F（各1例）は*in vitro*耐性発現試験で既にレムデシビルに対する耐性変異として特定されており、それぞれ2.2-3.2倍及び2.5-3.5倍の感受性低下を示した[11)、16)]。

GS-US-540-9012試験では、ベースライン及びベースライン後におけるSARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼの塩基配列データが得られた本剤群115例のうち、8例で本剤投与後にアミノ酸置換が認められた。本剤群の8例で認められたアミノ酸置換は7種類であり、このうちA376V（1例）は、レプリコンアッセイにおいて12.6倍の感受性低下を示した[17)]。

### 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

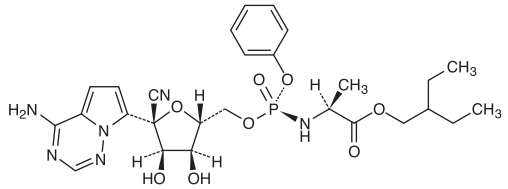
**一般的名称**：レムデシビル（Remdesivir）

**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

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

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、PC-540-2034試験、PC-540-2038試験、PC-540-2039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
14) 社内資料（GS-US-540-9013試験）
15) 社内資料（REP-22251 In-Use安定性試験）
16) 社内資料（PC-540-2033試験）
17) 社内資料（PC-540-2040試験）
18) 社内資料（GS-US-540-5823試験）


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616　東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル　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