ゾコーバ錠 125mg，同錠 25mg

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，パキロビッドパック 600 及び同パック 300，ベクルリー点滴静注用 100 mg の添付文書 (2026 年 4 月 1 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 ゾコーバ®錠 25mg	パキロビッド®パック 600 パキロビッド®パック 300	ベクルリー® 点滴静注用 100 mg
一般的名称	エンシトレルビル フマル酸	ニルマトレルビル・ リトナビル	レムデシビル
会社名	塩野義製薬株式会社	ファイザー株式会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社
効能・効果	SARS-CoV-2 による 感染症の治療及びその予防	SARS-CoV-2 による 感染症	SARS-CoV-2 による 感染症
添付文書の作成・改訂日	–	2026 年 3 月	2024 年 12 月

下線部：本申請での追加箇所

日本標準商品分類番号
87625

**2026年3月改訂（第10版、用量変更）
*2026年2月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：2年

劇薬、処方箋医薬品注)

抗ウイルス剤
ニルマトレルビル錠/リトナビル錠

パキロビッド®パック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、ボクロスポリン、ロナファルニブ、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、ダリドレキサント塩酸塩、ボルノレキサント水和物、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）、マシテンタン・タダラフィル、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、マバカムテン、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、エンザルタミド、セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品［10.1参照］

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

3. 組成・性状

本製品は以下の2製剤を組み合わせたものである。

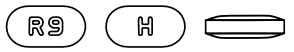
パキロビッドパック600 1シート（1日分）中	ニルマトレルビル錠　4錠 リトナビル錠　2錠
パキロビッドパック300 1シート（1日分）中	ニルマトレルビル錠　2錠 リトナビル錠　2錠

3.1 組成

製剤各々の組成は次のとおりである。

有効成分	1錠中 ニルマトレルビル　150mg	1錠中 リトナビル　100mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、三二酸化鉄	コポビドン、モノラウリン酸ソルビタン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、マクロゴール4000、ポリソルベート80

3.2 製剤の性状

有効成分	外形 上面	下面	側面	識別コード	色調等
ニルマトレルビル	 長径17.5mm、短径8.5mm、厚さ5.7mm			PFE 3CL	淡赤色のフィルムコート錠
リトナビル	 長径約17mm、短径約9mm、厚さ約6mm			R9 H	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、17.1.2参照］

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6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。

通常、6歳以上かつ体重20kg以上40kg未満の小児には、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。

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、17.1.2参照］

**7.2 成人及び6歳以上かつ体重40kg以上の小児の中等度腎機能障害患者（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11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300mgをリトナビル100mg併用下で3回投与した時に、母乳中に移行することが認められており、ニルマトレルビル及びリトナビルの母乳及び血漿のAUC比(母乳/血漿)はそれぞれ0.26及び0.07であった。相対的乳児投与量（RID）は、それぞれ1.8%及び0.2%であった[2)]（外国人データ）。

**9.7 小児等

6歳未満の小児等及び腎機能障害のある6歳以上かつ体重40kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エレトリプタン臭化水素酸塩 (レルパックス) アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン (レザルタス配合錠) エプレレノン (セララ) アミオダロン塩酸塩 (アンカロン) ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リバーロキサバン (イグザレルト) チカグレロル (ブリリンタ) アナモレリン塩酸塩 (エドルミズ) ボクロスポリン (ルブキネス) ** ロナファルニブ (ゾキンヴィ) リファブチン (ミコブティン) ブロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツーダ) ピモジド スボレキサント (ベルソムラ) ** ダリドレキサント塩酸塩 (クービビック) ** ボルノレキサント水和物 (ボルズィ) エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (パルタン) フィネレノン (ケレンディア) イバブラジン塩酸塩 (コララン) シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ) タダラフィル (アドシルカ) ** マシテンタン・タダラフィル (ユバンシ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) ［2.2参照］	不整脈、血液障害、血管攣縮等、これら薬剤による重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こるおそれがあるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
マバカムテン (カムザイオス) ［2.2参照］	マバカムテンの血中濃度が上昇し、心不全のリスクが高まるおそれがある。	
ベネトクラクス 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〉 (ベネクレクスタ) ［2.2参照］	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期に本剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) クロラゼプ酸二カリウム (メンドン) エスタゾラム (ユーロジン) フルラゼパム塩酸塩 (ダルメート) トリアゾラム (ハルシオン) ミダゾラム (ドルミカム、ミダフレッサ) [2.2、16.7.2参照]	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こるおそれがあるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静薬及び抗不安薬の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
ボリコナゾール (ブイフェンド) [2.2参照]	ボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しないこと。	本剤のチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている。
アパルタミド (アーリーダ) [2.2参照]	アパルタミドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、アパルタミドの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現や本剤の効果の減弱に十分注意すること。	本剤がCYP3Aによるこれらの薬剤の代謝を競合的に阻害するため。 また、これらの薬剤がCYP3Aを誘導するため。
カルバマゼピン (テグレトール) [2.2、16.7.2参照]	カルバマゼピンの血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の血中濃度が減少することで、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	
フェニトイン (ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) フェノバルビタール (フェノバール) メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール (トランコロンP配合錠) リファンピシン (リファジン) エンザルタミド (イクスタンジ) セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [2.2参照]	抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの濃度が低下するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル フェンタニルクエン酸塩 オキシコドン塩酸塩水和物 リドカイン リドカイン塩酸塩 ダサチニブ水和物 ゲフィチニブ ニロチニブ塩酸塩水和物 ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬： 　ビンブラスチン硫酸塩 　ビンクリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 エベロリムス シロリムス[3)] ケトコナゾール※ イトラコナゾール ミコナゾール イサブコナゾニウム硫酸塩 クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 ブロモクリプチンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬： 　アムロジピンベシル酸塩 　ジルチアゼム塩酸塩 　フェロジピン 　ニカルジピン塩酸塩 　ニフェジピン 　ニトレンジピン 　ニルバジピン 　ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シロスタゾール コルヒチン トファシチニブクエン酸塩 ウパダシチニブ水和物 サルメテロールキシナホ酸塩 シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タダラフィル (シアリス、ザルティア) アルプラゾラム デキサメタゾン キニーネ [2.3、9.2.1、9.3.1、16.7.2参照]	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、充分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド トリアムシノロンアセトニド	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤との併用において、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	
モメタゾンフランカルボン酸エステル シクレソニド	モメタゾンフランカルボン酸エステルの血中濃度又はシクレソニドの活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇し、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	
イブルチニブ エンコラフェニブ セリチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、これら薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス （再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病）	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期又は急性骨髄性白血病に対してベネトクラクス投与中に本剤を併用した場合、ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	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 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。	
リメゲパント硫酸塩水和物	リメゲパントの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回なINRのモニタリングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられる。
テオフィリン エチニルエストラジオール エストラジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。これら薬剤の増量が必要となる場合がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。
フルコナゾール ホスフルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aにおける本剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
タバコ	喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある。	機序不明
ジドブジン	本剤との併用によりジドブジンのC_{max}及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。	本剤がグルクロン酸抱合を促進するためと考えられている。
ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	
ネビラピン	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。	ネビラピンがCYP3Aを誘導するためと考えられている。
エファビレンツ	本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるので、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。	本剤のCYP1A1及びCYP3A阻害によりリオシグアトのクリアランスが低下する。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。
ロペラミド塩酸塩	ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アファチニブマレイン酸塩	アファチニブの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤はアファチニブと同時かアファチニブ投与後に投与すること。	
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 [16.7.2参照]	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血リスクが上昇するおそれがある。本剤と併用する場合は、ダビガトランの減量を考慮すること。	
ロスバスタチンカルシウム [16.7.2参照]	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OATP1B1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。
その他のHIVプロテアーゼ阻害薬： 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[4)] 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。
アルベンダゾール	アルベンダゾー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。	機序不明

※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 成人及び6歳以上かつ体重40kg以上の小児の中等度腎機能障害患者、並びに6歳以上かつ体重20kg以上40kg未満の小児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

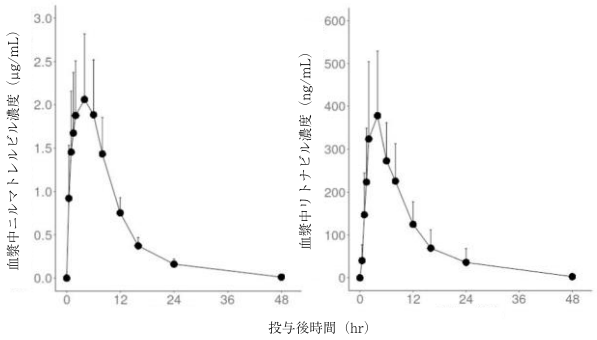
健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ並びに血漿中濃度推移を以下に示す[5]（外国人データ）。

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[6]（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[7]（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[8]（*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[9]（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[10]。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[11]（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[12]（*in vitro*）。健康治験参加者に^{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[11]（外国人データ）。

健康治験参加者に^{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治験参加者と比較して、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[13]（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治験参加者と同様であった[14]（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

6歳以上かつ体重20kg以上の小児患者68例にニルマトレルビル150mg又は300mgをリトナビル100mg併用下で1日2回投与したときの薬物動態を評価した（外国人データ）。母集団薬物動態モデル及び小児の体重分布を用いて、6歳以上かつ体重20kg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、成人の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[15]。

小児に推奨用法･用量を5日間投与したときのニルマトレルビルの薬物動態パラメータの推定値[a)]

年齢区分	体重区分	推奨用法・用量（ニルマトレルビル/リトナビル）	C_{max}（μg/mL）[b)]	AUC_{tau}（μg･hr/mL）[b)]	C_{min}（μg/mL）[b)]
12歳以上18歳未満	40kg以上	300mg/100mg	3.84（1.82，8.38）	34.0（12.6，89.3）	1.76（0.40，6.45）
	20kg以上40kg未満	150mg/100mg	3.91（1.85，8.22）	34.3（12.3，88.1）	1.74（0.38，6.40）
6歳以上12歳未満	40kg以上	300mg/100mg	4.38（2.02，9.27）	39.3（14.1，100）	2.07（0.46，7.30）
	20kg以上40kg未満	150mg/100mg	4.61（2.20，9.90）	40.6（14.8，106）	2.08（0.43，7.70）

a）母集団薬物動態モデルを用いて各集団5000回のシミュレーションを実施した
b）幾何平均値（10パーセンタイル、90パーセンタイル）

体重20kg未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

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[16]。

リトナビル：CYP3Aと特に強い親和性を示し[12]、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[5, 9)]（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、ダビガトラン及びロスバスタチン

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）、ダビガトラン（P-gp基質）又はロスバスタチン（OATP1B1基質）と併用投与したときのミダゾラム、ダビガトラン又はロスバスタチンの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[17～19]（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、ダビガトラン又はロスバスタチ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）
ロスバスタチン	10mg（単回投与）	300mg/100mg 1日2回（3回投与）	12	212.44（174.31，258.90）	131.18（115.89，148.48）

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、成人及び6歳以上かつ体重40kg以上の小児に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、6歳以上かつ体重20kg以上40kg未満の小児にはニルマトレルビル150mg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治験参加者の割合とした。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治験参加者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治験参加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治験参加者
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治験参加者
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※治験参加者
※中間解析時点のみ、各解析対象集団の定義に「ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある」を含めた。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表2のとおりであった。

表2　主な選択・除外基準

選択基準	1. SARS-CoV-2陽性（無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認） 2. SARS-CoV-2による感染症の症状[a)] 発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状[a)] が1つ以上認められる 3. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも1つ有する ・60歳以上 ・BMI 25kg/m^{2}超 ・喫煙者（過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある） ・免疫抑制疾患[b)] 又は免疫抑制剤の継続投与[c)] ・慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ） ・高血圧の診断を受けている ・心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頚動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する） ・1型又は2型糖尿病 ・慢性腎臓病 ・鎌状赤血球症 ・神経発達障害（脳性麻痺、ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等） ・限局性皮膚がんを除く活動性のがん ・医療技術への依存（SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等）
除外基準	1. SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある 2. 入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される 3. 現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある 4. 活動性の肝疾患（慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く）の既往歴を有する 5. 透析中又は中等度から重度の腎機能障害（スクリーニング前6カ月以内の血清クレアチニン値に基づくCKD-EPI式で算出されたeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満）を有する 6. ウイルス量が400copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用しているHIV感染症患者 7. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する又は無作為化34日目より前に接種を受けることが予想されている 8. 無作為化前24時間以内の酸素飽和度が92%未満（安静時、室内気）[d)]

a）咳、息切れ又は呼吸困難、発熱（38℃超）又は熱っぽさ等、悪寒又は震え、疲労、筋肉又は体の痛み、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、咽頭痛、鼻詰まり又は鼻水
b）骨髄移植、臓器移植、原発性免疫不全症、CD4陽性細胞数が200/μL未満かつウイルス量が400copies/mL未満のHIV感染症患者等
c）試験組入れ前30日以内に14日以上連続でプレドニゾン20mg/日以上に相当するコルチコステロイドの投与、試験組入れ前90日以内に生物製剤（インフリキシマブ、ウステキヌマブ等）若しくは免疫調節薬（メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン等）の投与、又はがん化学療法を受けた場合
d）肺に基礎疾患を有し、長期的に酸素投与を受けている場合は、日常的に受けている在宅酸素療法下における値

無作為化されたすべての治験参加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[20, 21]。［5.1、7.1参照］

17.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671026試験）

6歳以上18歳未満かつ体重20kg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（6歳以上18歳未満かつ体重40kg以上）又はニルマトレルビル150mg及びリトナビル100mg（6歳以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満）を併用で1日2回5日間投与したときの安全性、薬物動態及び有効性を評価することを目的とした単群非盲検試験を実施した。中間解析時点（2024年6月7日データカットオフ）では、6歳以上18歳未満かつ体重40kg以上の52例及び6歳以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満の14例に本剤が投与された（中間解析時点で国内試験実施施設において投与された症例はいなかった）。主要評価項目は薬物動態及び安全性の評価であった。副次評価項目である投与開始後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は認められなかった。

なお、本試験の主な選択・除外基準は表3のとおりであった。

表3　主な選択・除外基準

選択基準	1. コホート1：6歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、コホート2：6歳以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満 2. SARS-CoV-2陽性（組み入れ前72時間以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認） 3. SARS-CoV-2による感染症の症状[a)] 発現が組み入れ前5日以内であり、かつ登録時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状[a)] が1つ以上認められる 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1つ有する ・過体重又は肥満[b)] ・喫煙者（過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある） ・免疫抑制疾患[c)] 又は免疫抑制剤の継続投与[d)] ・慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ） ・高血圧の診断を受けている ・心血管系疾患 ・1型又は2型糖尿病 ・慢性腎臓病 ・鎌状赤血球症 ・神経発達障害（脳性麻痺、ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等） ・限局性皮膚がんを除く活動性のがん ・脊髄損傷 ・小児治験参加者における重症SARS-CoV-2による感染症のリスク因子としてCDCが新たに特定した基準
除外基準	1. 罹患中のSARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある 2. 入院が必要な状態又は組み入れ後48時間以内に入院が必要になることが想定される 3. 活動性の肝疾患（慢性又は活動性のB型又はC型肝炎、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 4. 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eGFR が45mL/min/1.73m^{2}未満又はeCrClが45mL/min未満）を有する 5. 試験期間中のいずれかの時点で、モノクローナル抗体治療、SARS-CoV-2による感染症の治療のための抗ウイルス治療又はSARS-CoV-2による感染症回復期血漿療法が使用される。また、34日目までにSARS-CoV-2による感染症に対するワクチンの接種を受けることが予想される

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）CDC成長曲線に基づく年齢別及び性別のBMI（kg/m^2）が85パーセンタイル以上
c）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
d）試験組入れ前30日以内に14日以上連続で、免疫抑制を引き起こすことが知られている用量（治験責任医師の臨床判断に基づく）での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

本剤の投与を受けたすべての治験参加者での副作用発現頻度は9.1%（6/66例）であり、主な副作用は下痢（3.0%、2/66例）であった[22]。［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（M^{pro}：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、XBB.1.5、EG.5及びJN.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82、65、40、39、146、44、108、76.4、104、69.3、113、126.5及び99.4nmol/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）

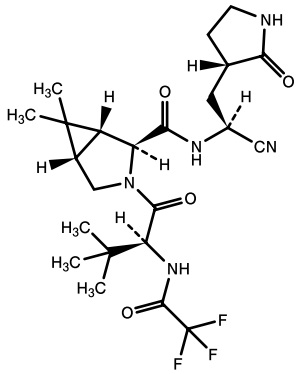
化学名：(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl}-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

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）

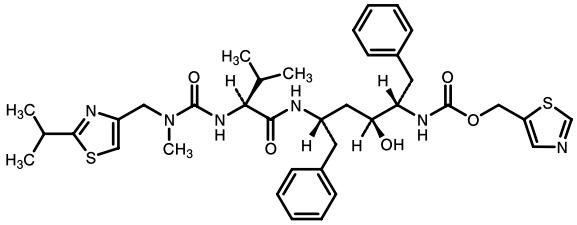
化学名：5-Thiazolylmethyl[(α*S*)-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

分子式：$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

分子量：720.94

性状：白色の粉末である。

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) ノーベア®錠 100mg 電子添文. アッヴィ合同会社
2) 社内資料：健康授乳婦を対象とした薬物動態試験
3) Zha J, et al.：Pharmacol Res Perspect. 2022；10（6）：e01024
4) Itkonen MK, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2019；105（1）：219-228
5) 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）
6) 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）
7) 食事の影響試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.2.1）
8) 分布（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.2）
9) 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）
10) 代謝（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.3）
11) 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）
12) Kumar GN, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1996；277（1）：423-431
13) 腎機能障害試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.5.2）
14) 肝機能障害試験（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.2.5.1）
15) 社内資料：小児での曝露量のシミュレーション
16) 薬物相互作用（*in vitro*試験）（2022年2月10日承認 CTD2.7.2.2.1.5）
17) 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）
18) 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）
19) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験
20) 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）
21) Hammond J, et al.：N Engl J Med. 2022；386（15）：1397-1408
22) 社内資料：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671026試験）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

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

**2024年12月改訂（第11版）
*2024年５月改訂（第10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。[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。[8.3、15.2、16.6.2 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。レムデシビル及び代謝物であるヌクレオシド類似体（GS-441524）がヒト乳汁中に移行することが報告されている[20)、21)]。

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 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[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 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

腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者（軽度、中等度、重度の腎機能障害及び末期腎不全）における単回投与時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比は以下のとおりであった（外国人のデータ）。

腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者（軽度、中等度、重度の腎機能障害及び末期腎不全）における単回投与時のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ比[a)]（90%信頼区間）

	eGFR[b)] 区分（mL/min/1.73m^2）					
	60以上90未満（10例）	30以上60未満（10例）	15以上30未満（10例）	15未満		
				血液透析前（6例）	血液透析後（6例）	血液透析なし（3例）
レムデシビル						
C_{max}	0.96 (0.71-1.31)	1.20 (1.01-1.42)	0.97 (0.83-1.13)	0.89 (0.67-1.18)	1.13 (0.79-1.60)	0.94 (0.65-1.35)
AUC_{inf}	1.00 (0.75-1.32)	1.22 (0.98-1.52)	0.94 (0.83-1.07)	0.80[c)] (0.59-1.08)	1.08[c)] (0.72-1.63)	0.89 (0.55-1.43)
ヌクレオシド類似体[d)]						
C_{max}	1.07 (0.90-1.26)	1.44 (1.12-1.85)	1.68 (1.28-2.20)	2.26 (1.72-2.99)	3.07 (2.21-4.26)	3.00 (2.63-3.42)
AUC_{inf}	1.19 (0.97-1.47)	2.02 (1.57-2.62)	3.26 (2.39-4.46)	4.97[c)] (3.65-6.77)	6.22[c)] (4.44-8.71)	7.87 (6.49-9.53)
中間代謝物[e)]						
C_{max}	2.25 (1.20-4.20)	1.83 (1.34-2.49)	1.27 (0.96-1.68)	1.43 (1.00-2.05)	1.23 (0.84-1.80)	1.76 (1.18-2.61)
AUC_{inf}	1.39 (1.13-1.71)	2.01 (1.48-2.73)	1.78 (1.27-2.49)	2.18[c)] (1.61-2.95)	2.06[c)] (1.42-2.97)	2.81 (1.79-4.43)

a）腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者の薬物動態パラメータを比較、幾何平均値の比
b）eGFRはModification of Diet in Renal Disease式を用いて算出した。
c）$AUC_{0\text{-}72h}$
d）GS-441524
e）GS-704277
腎機能障害被験者を対象とした第Ⅰ相試験（GS-US-540-9015試験）のノンコンパートメント解析を用いて曝露量を推定した。腎機能障害被験者と性別、BMI（±20%）及び年齢（±10歳）でマッチングした腎機能正常被験者（eGFR≥90mL/min/1.73m^2）を組み入れ、腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に同量のレムデシビル（最大100mg）を単回投与した。

母集団薬物動態モデルにより推定した、本剤を国内承認用法・用量で投与した場合の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曝露量（C_{max}及びAUC_{tau}）は、クレアチニン・クリアランスの低下に伴い上昇した。末期腎不全患者（クレアチニン・クリアランスが15mL/min以下）では、腎機能正常被験者と比較してAUC_{tau}が投与初日、5日目及び10日目でそれぞれ8倍、18倍及び20倍高かった（外国人のデータ）[23)]。[9.2 参照]

*16.6.3 肝機能障害

肝機能正常被験者に対する中等度又は重度（Child-Pugh分類B又はC）肝機能障害被験者における単回投与時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比は以下のとおりであった（外国人のデータ）[22)]。

肝機能正常被験者に対する中等度又は重度（Child-Pugh分類B又はC）肝機能障害被験者における単回投与時のレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ比[a)]（90%信頼区間）

	中等度肝機能障害（10例）	重度肝機能障害（6例）
レムデシビル		
C_{max}	1.10（0.75-1.60）	1.03（0.70-1.51）
AUC_{inf}	1.21（0.87-1.67）	1.56（1.20-2.03）
ヌクレオシド類似体[b)]		
C_{max}	1.09（0.86-1.38）	1.48（1.17-1.86）
AUC_{inf}	0.90（0.69-1.17）	1.31（0.93-1.84）
中間代謝物[c)]		
C_{max}	1.29（0.54-3.08）	1.07（0.70-1.63）
AUC_{inf}	1.38（0.92-2.07）	2.41（1.70-3.42）

a）肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の薬物動態パラメータを比較、幾何平均値の比
b）GS-441524
c）GS-704277
肝機能障害被験者を対象とした第Ⅰ相試験（GS-US-540-9014試験）のノンコンパートメント解析を用いて曝露量を推定した。肝機能障害被験者と性別、BMI（±20%）及び年齢（±10歳）でマッチングした肝機能正常被験者を組み入れ、肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者にレムデシビル100mgを単回投与した。

*16.6.4 妊婦

妊娠していない女性（22例）に対する妊婦（21例）で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比は以下のとおりであった（外国人のデータ）[19)]。

妊娠していない女性に対する妊婦でのレムデシビル及び代謝物の薬物動態パラメータ比[a]（90%信頼区間）

	レムデシビル	ヌクレオシド類似体[b]	中間代謝物[c]
C_{max}	1.1（0.7-1.7）	0.9（0.8-1.1）	1.0（0.9-1.2）
AUC_{tau}	1.0（0.7-1.4）	0.9（0.7-1.1）	1.0（0.9-1.2）

a）妊娠していない女性に対する妊婦の薬物動態パラメータを比較、幾何平均値の比
b）GS-441524
c）GS-704277
妊婦及び妊娠していない女性を対象とした第Ⅳ相試験（CO-US-540-5961試験）のノンコンパートメント解析を用いて曝露量を推定した。妊婦及び妊娠可能だが妊娠していない女性に対して、投与初日にレムデシビル200mgを、投与2日目以降はレムデシビル100mgを1日1回5日間（最大10日間）投与した。

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）。

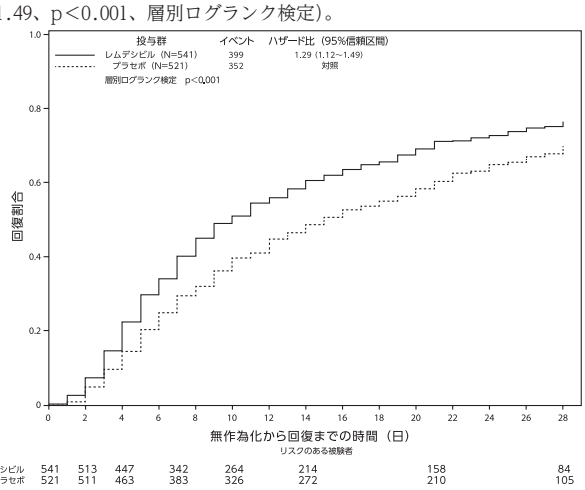


図1　無作為化から回復までの時間のイベント発現割合

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 2. 以下のいずれかに該当しており、PCR等によりSARS-CoV-2感染が確認されている ・無作為化前72時間未満に採取された検体においてPCR陽性 ・無作為化前72時間以前に採取された検体においてPCR陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつSARS-CoV-2による感染によると思われる症状が進行している 3. 少なくとも以下のいずれか1つが認められる患者 ・肺炎画像所見（胸部X線、CTスキャン等） ・SpO_2が94%（室内気）以下 ・酸素吸入を要する ・人工呼吸器管理
除外基準	1. ASTまたはALTが基準範囲上限の5倍超 2. 推定糸球体ろ過量（eGFR）が30mL/min未満（血液透析又は血液ろ過を受けている患者を含む） 3. 妊婦又は授乳婦 4. 72時間以内に退院又は転院予定

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

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

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

(2) GS-US-540-5773試験（NCT04292899）

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の重症のSARS-CoV-2による感染症患者（397例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与した[4),5)]。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後13日目に7点順序尺度[注3]で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、5日間投与群に対する10日間投与群の比例オッズ比は0.75［95%信頼区間0.51, 1.12］であった。

表1　無作為化後13日目における臨床状態（7点順序尺度）

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

例数（%）
a）投与群、ベースライン時の臨床状態を共変量とした比例オッズモデル

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中 3. スクリーニング時に、SpO_2が94%以下（室内気）又は酸素吸入を要する 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	1. 多臓器不全 2. 人工呼吸器（V-V ECMOを含む）を5日間以上使用、又はV-A ECMOを使用（使用期間を問わない） 3. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 4. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 5. 妊娠検査陽性 6. 授乳中

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

(3) GS-US-540-5774試験（NCT04292730）

12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、及び18歳以上の中等症のSARS-CoV-2による感染症患者（584例、なお、日本人被験者は組み入れられなかった）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較パートにおいて、5日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～5日目に100mgを1日1回静脈内投与、10日間投与群では、投与初日に本剤200mgを、2～10日目に100mgを1日1回静脈内投与し、標準療法群と比較した[6),7)]。なお、退院した場合は治験薬投与を中止することとされた。いずれの本剤投与群も標準療法の併用を受けた。主要評価項目は、無作為化後10日目に7点順序尺度[注3)]で評価した臨床状態とされた。臨床状態の改善について、比例オッズモデルに基づく標準療法群に対する各本剤投与群の比例オッズ比［95%信頼区間］は、5日間投与群で1.65［1.09, 2.48, p=0.017］、10日間投与群では1.31［0.88, 1.95, p=0.18］であった。

表2　無作為化後10日目における臨床状態（7点順序尺度）

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

例数（%）、－：該当なし
a）投与群を共変量とした比例オッズモデル
b）試験全体の有意水準を両側5%、仮説検定の多重性を調整する方法としてBonferroniの方法を用いて各比較における有意水準を両側2.5%とした。

なお、本試験の主な選択・除外基準は下表のとおりであった。

主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前4日以内に実施したPCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 2. 入院中であり、COVID-19に対する治療を要する 3. スクリーニング時に、SpO_2が94%超（室内気） 4. 画像上、肺浸潤影が認められる
除外基準	1. スクリーニング時に人工呼吸器の使用を要する 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. クレアチニン・クリアランスが50mL/min未満（18歳以上の場合はCockcroft-Gault式、18歳未満の場合はSchwartz式を用いて算出） 4. 妊娠検査陽性 5. 授乳中

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

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

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

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 ・12歳以上18歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上 ・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 ・12歳未満かつスクリーニング時の体重40kg以上 2. PCR検査においてSARS-CoV-2感染が確認されている 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 2. ALT又はASTが基準範囲上限の5倍超 3. 1歳以上の場合は、eGFRが30mL/min/1.73m²未満（Schwartz式を用いて算出） 4. 1歳未満の場合は、クレアチニンが以下の閾値以上 実年齢 / クレアチニン値（mg/dL） 28日齢以上2ヵ月齢未満 / 0.6*以上 2ヵ月齢以上1歳未満 / 0.5*以上 ＊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 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） 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.2.75、BA.4、BA.4.6、BA.5、BF.5、BF.7、BQ.1、BQ.1.1、CH.1.1、XBB及びXBB.1.5系統））に対する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（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

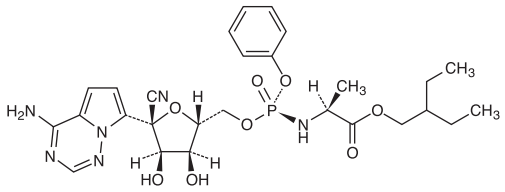
一般的名称：レムデシビル（Remdesivir）

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、PC-540-2044試験、PC-540-2046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）
19) 社内資料（IMPAACT 2032［CO-US-540-5961試験］）
20) Bertrand K et al. Concentrations of remdesivir and its metabolite GS-441524 in human milk from lactating individuals diagnosed with COVID-19, Abstract, APHA Annual Meeting & Expo 2022
21) Wada YS, et al. J Hum Lact. 2022；38（2）：248-251.
22) 社内資料（GS-US-540-9014試験）
23) 社内資料（GS-US-540-5912試験、GS-US-540-9015試験、CTRA-2022-1068、QP-2023-1074）

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
14-GS