

nirmatrelvir・ritonavir

ニルマトレルビル・リトナビル

抗ウイルス剤

625

【基本電子添文】パキロビッドパック、パック300・600 2025年4月改訂

【製品】規制等：[劇][処方][特承],[保険通知]《パキロビッドパック 2022.02.10承認》

パキロビッド Paxlovid パック 300・600 (ファイザー)

【組成】〔シート (パック・パック600)〕：1シート (1日分) 中ニルマトレルビル150mg 4錠, リトナビル100mg 2錠
〔シート (パック300)〕：1シート (1日分) 中ニルマトレルビル150mg 2錠, リトナビル100mg 2錠

【効能・効果】SARS-CoV-2による感染症

効能関連注意 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、本剤が必要と考えられる患者に投与する。また、投与対象については最新のガイドラインも参考にする(臨床成績参照) 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

【用法・用量】成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児に、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

用法関連注意 ①SARS-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。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(臨床成績参照) 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。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(特定背景関連注意②a③a, 薬物動態⑥a, [パック300・600]適用上の注意①b参照)

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②次の薬剤を投与中の患者：エトトリブタン臭化水素酸塩、アゼルニジピン、オルメサルタンメドキシミル・アゼルニジピン、エブレレノン、アミオダロン塩酸塩、ペプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、リバーロキサパン、チカグレロル、アナモレリン塩酸塩、ボクロスポリン、リファブチン、プロナンセリン、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、クロラゼパ酸二カリウム、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、ポリコ

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、メベンゾラート臭化物・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(相互作用①参照) 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(特定背景関連注意②a③a, 相互作用②参照)

【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。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(相互作用、薬物動態⑦a参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者：HIV感染患者 ①a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 ①bリトナビル又はコピ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 ②腎機能障害患者 ②a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。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある(禁忌③, 相互作用②参照) ②b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。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するおそれがある(用法関連注意②, 薬物動態⑥a, [パック]適用上の注意①a②, [パック300・600]適用上の注意①b参照) ②c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(用法関連注意②, 薬物動態⑥a参照) ③肝機能障害患者 ③a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。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある(禁忌③, 相互作用②参照) ③b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 ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。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 ⑤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。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(外国人データ) ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない(薬物動態⑥c参照)

【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(重要な基本的注意、薬物動態⑦a⑥)

参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エレトリブタン臭化水素酸塩 (レルバックス) アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン (レザルタス配合錠) エブレノン (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) プロバフェノン塩酸塩 (プロノン) キニジン硫酸塩水和物 リパーロキサパン (イグザレルト) チカグレロル (ブリリント) アナモレリン塩酸塩 (エドルミズ) ボクロスボリン (ルブキネス) リファブチン (ミコブテイン) プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラッダー) ビモジド スポレキサント (ベルソムラ) エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソブロピランチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (バルタン) フィネレノン (ケレンディア) イバプラジン塩酸塩 (コララン) シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ) タダラフィル (アドシルカ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタビッド) (禁忌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	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期〕(ベネクレクスタ) (禁忌②参照)	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増期に本剤を併用した場合、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある	本剤がCYP3Aにおけるベネトクラクスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている
ジアゼパム (セルシン、ホリゾン) クロラゼパ酸二カリウム	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	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

(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) (禁忌②、薬物動態⑦⑮参照)		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
ポリコナゾール (ブイフェンド) (禁忌②参照)	ポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告があるので併用しない	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) (禁忌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。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	本剤がCYP3Aによるこれらの薬剤の代謝を競合的に阻害するため。また、これらの薬剤がCYP3Aを誘導するため
カルバマゼピン (テグレート) (禁忌②、薬物動態⑦⑮参照)	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 (フェノバル) メベンゾラート臭化物・フェノバルビタール (トランクロン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 (禁忌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

②併用注意

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 ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ・ピンプラスチン硫酸塩 ・ピンクリスチン硫酸塩等	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	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている

<p>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 ケトコナゾール（経口剤は国内未発売） 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 クエチアピソフマル酸塩 プロモクリブチンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬 ・アムロジピンベシル酸塩 ・ジルチアゼム塩酸塩 ・フェロジピン ・ニカルジピン塩酸塩 ・ニフェジピン ・ニトレンジピン ・ニルバジピン ・ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シロスタゾール コルヒチン シクロスポリン タクロリムス水和物 トファシチニブクエン酸塩 ウバダシチニブ水和物 サルメテロールキシナホ酸塩 シルденаフィルクエン酸塩（バイアグラ） タダラフィル（シアリス、ザルティア） アルプラゾラム デキサメタゾン キニーネ （禁忌③、特定背景関連注意②④③④a、薬物動態⑦⑧参照）</p>				<p>セリチニブ</p> <p>ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〕</p> <p>シクロスポリン タクロリムス水和物</p> <p>ワルファリンカリウム</p> <p>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</p> <p>フルコナゾール ホスフルコナゾール</p> <p>タバコ</p> <p>ジドブジン</p> <p>ラモトリギン バルプロ酸ナトリウム</p> <p>ネビラビン</p> <p>エファビレンツ</p> <p>リオシグアト</p>	<p>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。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</p> <p>ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期又は急性骨髄性白血病に対してベネトクラクス投与中に本剤を併用した場合、ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、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</p> <p>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。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</p> <p>ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回のINRのモニタリングを行うことが望ましい</p> <p>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</p> <p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある</p> <p>喫煙により本剤のAUCが減少するおそれがある</p> <p>本剤との併用によりジドブジンのC_{m a x}及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある</p> <p>これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある</p> <p>本剤の血中濃度が減少するおそれがある</p> <p>本剤及びエファビレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与する</p> <p>リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある</p>	<p>肝薬物代謝酵素の関与が考えられる</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>機序不明</p> <p>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</p> <p>ネビラビンがCYP3Aを誘導するためと考えられている</p> <p>機序不明</p> <p>本剤のCYP1A1及びCYP3A阻害によりリオ</p>
<p>フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド トリアムシノロンアセトニド</p>	<p>これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これら薬剤との併用において、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限る</p>					
<p>モメタゾンフランカルボン酸エステル シクレソニド</p>	<p>モメタゾンフランカルボン酸エステルの血中濃度又はシクレソニドの活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇し、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状が現れる可能性がある</p>					
<p>イブルチニブ エンコラフェニブ</p>	<p>これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強さ</p>					

	る。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオングアトの減量を考慮する	シグアトのクリアランスが低下
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	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている
ロベラミド塩酸塩	ロベラミドの血中濃度が上昇するおそれがある	
アフアチニブマレイン酸塩	アフアチニブの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。本剤はアフアチニブと同時にアフアチニブ投与後に投与する	
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (薬物動態⑦⑧参照)	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	
ロスバスタチンカルシウム (薬物動態⑦⑧参照)	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・ビブレンタスビル	グレカプレビル及びビブレンタスビルの血中濃度が上昇するおそれがある	本剤のP-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるため、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮する	本剤がCYP3Aにおけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度が低下したとの報告がある	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている
その他のHIVプロテアーゼ阻害薬 ・アタザナビル硫酸塩 ・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	
クロビドグレル硫酸塩 クロビドグレル硫酸塩・アスピリン	クロビ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
アビキサバン	アビ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ビキサバンの投与量に応じて減量を考慮する。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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①肝機能障害 (頻度不明) 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、多形紅斑) (いずれも頻度不明) ③アナフィラキシー (頻度不明)

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、痒痒症、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

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ① [バック] シート1枚には用法・用量の1日分 (朝及び夕方) 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 (特定背景関連注意②⑧参照) ② [バック300・600] 中等度の腎機能障害患者に対してはバック300を交付する (用法関連注意②, 特定背景関連注意②⑧参照) ③薬剤交付時の注意: シート1枚には1日分 (朝及び夕方) 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。[バック追記] 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 (特定背景関連注意②⑧参照) 【保存等】 室温保存。有効期間: 2年 【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

【薬物動態】 (# : 承認用法・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) ①血中濃度 ①単回投与: 健康成人 (12例) 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時のニルマトレルビル及びリトナビルの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ次のとおり (外国人データ)

	ニルマトレルビル	リトナビル
C _{max}	2.21 (33) µg/mL	359.3 (46) ng/mL
AUC _{inf}	23.01 (23) µg・hr/mL	3,599 (47) ng・hr/mL
T _{max} ※1	3.00 (1.02-6.00) hr	3.98 (1.48-4.20) hr
t _{1/2} ※2	6.05 ± 1.79hr	6.15 ± 2.24hr

幾何平均値 (CV%)。※1: 中央値 (範囲)。※2: 算術平均値 ± 標準偏差

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回反復経口投与时#, 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_{t a u}及びC_{m a x}は約2倍に増加（日本人及び外国人データ）**②**吸収 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）で単回経口投与時、空腹時投与と比較してニルマトレルビルのC_{m a x}の平均値は約60%、AUC_{i n f}の平均値は約20%増加（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。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる **③**分布 **①**ニルマトレルビルのヒト血漿蛋白結合率は約69%。リトナビルは、0.01~30.0 μg/mLの濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合。リトナビル2 μg/mLにおけるヒト血液中の血球移行率は11.4%（*in vitro*）**②**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日間反復経口投与時のV_z/Fの平均値は、ニルマトレルビルは104.7L、リトナビルは112.4L（外国人データ）**④**代謝 **①***in vitro*試験から、リトナビル非併用下でニルマトレルビルは主にCYP3A4での代謝を示唆。ニルマトレルビルをリトナビルと併用投与時、ニルマトレルビルの代謝を阻害。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時、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。なお、尿及び糞中には酸化代謝物がわずかに認められた（外国人データ）**②**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。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（*in vitro*）**③**健康被験者に¹⁴C-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種類の酸化代謝物を確認 **⑤**排泄 **①**リトナビルを併用時のニルマトレルビルの主な消失経路は腎排泄で、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時、糞及び尿中からそれぞれ投与量の約35.3%及び49.6%の薬物関連物質を確認。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、加水分解に起因する少量の代謝物を認めた（外国人データ）**②**健康被験者に¹⁴C-リトナビルのカプセル剤600mgを単回経口投与後148時間までに86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排泄（外国人データ）**③**特定の背景を有する患者 **①**腎機能障害患者（外国人データ）：軽度（eGFR 60以上90mL/min未満）、中等度（eGFR 30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）で単回経口投与時[#]、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_{m a x}及びAUC_{i n f}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（用法関連注意**②**、特定背景関連注意**②**、**③**参照）

	正常 (10例)	軽度 (8例)	中等度 (8例)	重度 (8例)
C _{m a x} (μg/mL)	1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
AUC _{i n f} (μg·hr/mL)	14.46 (20)	17.91 (30)	27.11 (27)	44.04 (33)

T _{m a x} ※1 (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} ※2 (hr)	7.73 ± 1.82	6.60 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

幾何平均値 (CV%)。※1：中央値 (範囲)。※2：算術平均値 ± 標準偏差

②肝機能障害患者（外国人データ）：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）で単回経口投与時[#]、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。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

	正常 (8例)	中等度 (8例)
C _{m a x} (μg/mL)	1.89 (20)	1.92 (48)
AUC _{i n f} (μg·hr/mL)	15.24 (36)	15.06 (43)
T _{m a x} ※1 (hr)	2.0 (0.6-2.1)	1.5 (1.0-2.0)
t _{1/2} ※2 (hr)	7.21 ± 2.10	5.45 ± 1.57

幾何平均値 (CV%)。※1：中央値 (範囲)。※2：算術平均値 ± 標準偏差

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推奨用法・用量で本剤を投与時、定常状態時の血漿中ニルマトレルビルの曝露量は、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（特定背景関連注意**⑥**参照）**⑦**薬物相互作用 **①***in vitro*試験 **②**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 **③**リトナビル：CYP3Aと特に強い親和性を示し、CYP3Aで酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害。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（重要な基本的注意、相互作用参照）**④**臨床薬物相互作用試験（外国人データ）**⑤**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）と併用投与時のニルマトレルビル及びリトナビルのC_{m a x}及びAUCに対する影響を評価した結果を次に示す（相互作用参照）

投与量	薬物動態パラメータの比※1 (%) (併用投与/単剤投与) (90%信頼区間)
併用薬：カルバマゼピン※2 300mg 1日2回 (16回投与)	ニルマトレルビル C _{m a x} : 56.82 (47.04, 68.62) AUC _{i n f} : 44.50 (33.77, 58.65)
ニルマトレルビル/リトナビル 300mg/100mg単回投与 (9例)	リトナビル C _{m a x} : 25.59 (18.76, 34.91) AUC _{i n f} : 16.57 (13.32, 20.60)
併用薬：イトラコナゾール 200mg 1日1回 (8回投与)	ニルマトレルビル C _{m a x} : 118.57 (112.50, 124.97) AUC _{t a u} : 138.82 (129.25, 149.11)
ニルマトレルビル/リトナビル 300mg/100mg 1日2回 (5回投与) (11例)	リトナビル C _{m a x} : 算出していない AUC _{t a u} : 算出していない

※1：影響がない場合は100（%）。※2：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）

①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は次のとおり（相互作用参照）(1)10例に，ニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で1日2回（9回投与），ミダゾラム（CYP3A基質）2mg（単回投与）と併用投与時の薬物動態パラメータの比※（併用投与/単剤投与）[90%信頼区間]は， C_{max} 368.33% [318.91, 425.41]， AUC_{inf} 1,430.02% [1,204.54, 1,697.71] (2)24例に，ニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で1日2回（3回投与），ダビガトラン（P-gp基質）75mg（単回投与）と併用投与時の薬物動態パラメータの比※（併用投与/単剤投与）[90%信頼区間]は， C_{max} 233.06% [172.14, 315.54]， AUC_{inf} 194.47% [155.29, 243.55] (3)12例に，ニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で1日2回（3回投与），ロスバスタチン（OATP1B1基質）10mg（単回投与）と併用投与時の薬物動態パラメータの比※（併用投与/単剤投与）[90%信頼区間]は， C_{max} 212.44% [174.31, 258.90]， AUC_{inf} 131.18% [115.89, 148.48]。※：影響がない場合は100（%）

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 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日間投与時の有効性及び安全性を評価することを目的に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。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 ①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1,361例（日本人1例）が無作為化され，主要評価項目（mITT集団#1）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），プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1※2は-6.317% [95%信頼区間：-9.041, -3.593]， p 値※1※2※3<0.0001。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%），プラセボ群で入院27/385例（7.0%），死亡7/385例（1.8%）。mITT集団別の結果は次表のとおり

		イベント発現割合	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1※2
mITT1 集団#2	ニルマトレルビル 及びリトナビル併 用群	1.0% (6/607例)	-5.765% [-7.917%, -3.613%]
	プラセボ群	6.7% (41/612例)	
mITT2 集団#3	ニルマトレルビル 及びリトナビル併 用群	1.1% (7/661例)	-5.425% [-7.460%, -3.390%]
	プラセボ群	6.4% (43/669例)	

②中間解析の後に実施した，無作為化されたすべての被験者2,113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#1）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），プラセボ群との差 [95%信頼区間]

※1※2は-6.137% [95%信頼区間：-8.208, -4.066]， p 値※1※2※4<0.0001。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%）。mITT集団別の結果は次表のとおり

		イベント発現割合	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1※2
mITT1 集団#2	ニルマトレルビル 及びリトナビル併 用群	0.921% (9/977例)	-5.638% [-7.308%, -3.967%]
	プラセボ群	6.471% (64/989例)	
mITT2 集団#3	ニルマトレルビル 及びリトナビル併 用群	0.963% (10/1,038例)	-5.389% [-6.991%, -3.786%]
	プラセボ群	6.268% (66/1,053例)	

※1：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。

※2：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。※3：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。※4：Wald検定。#1：無作為化され，治験薬が1回以上投与され，ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*，ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく，かつ，SARS-CoV-2による感染症の症状発現から3日以内に治験薬が投与された被験者。#2：無作為化され，治験薬が1回以上投与され，ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*，ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない被験者。#3：無作為化され，治験薬が1回以上投与され，ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある*被験者。*：中間解析時点のみ，各解析対象集団の定義に「ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある」を含めた

③本試験の主な選択・除外基準は次のとおり ④選択基準 ⑦ 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）⑧ SARS-CoV-2による感染症の症状★1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★1が1つ以上認められる ⑨ 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 (1)60歳以上 (2)BMI 25kg/m²超 (3)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）(4)免疫抑制疾患★2又は免疫抑制剤の継続投与★3 (5)慢性肺疾患（喘息は，処方薬の連日投与を要する場合のみ）(6)高血圧の診断を受けている (7)心血管系疾患（心筋梗塞，脳卒中，一過性脳虚血発作，心不全，ニトログリセリンが処方された狭心症，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈形成術，頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する）(8)1型又は2型糖尿病 (9)慢性腎臓病 (10)鎌状赤血球症 (11)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）（12）限局性皮膚癌を除く活動性の癌（13）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）⑥除外基準 ⑦SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある ⑧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 ⑨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 ⑩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 ⑪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ヵ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/1.73m²未満）を有する ⑫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 ⑬SARS-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 ⑭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）★⁴。

★¹：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。★²：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。★³：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，ウスステキスマブ等）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。★⁴：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 ⑮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%（67/1,038例），主な副作用は，味覚不全3.5%（36/1038例）及び下痢1.1%（11/1,038例）（効能関連注意①，用法関連注意①参照）

【薬効薬理】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（IC₅₀ = 19.2nmol/L），ポリ蛋白質の切断を阻止することで，ウイルス複製を抑制。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 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（分化正常ヒト気管支上皮

細胞）：EC₅₀ 61.8nmol/L〕。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，EC₅₀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（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，EC₅₀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（P-gp阻害薬存在下のVero E6-TMPRSS2細胞） 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 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（P-gp欠損Vero E6細胞又はA549-ACE2細胞）

【性状】ニルマトレルビル（JAN）は白色～僅かに着色した粉末である

リトナビル（JAN）は白色～淡黄褐色の粉末で，柔らかい塊を含むこともある

【備考】再審査期間中（2022年2月10日から8年）

【保険通知】令和5年3月14日保医発0314第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について バキロビッドバック300及び同バック600 ①本製剤の効能又は効果に関連する注意において，「臨床試験における主な投与経験を踏まえ，SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等，本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また，本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。」とされているので，使用に当たっては十分留意すること ②これまで本製剤は，製造販売業者から厚生労働省が提供を受け，各医療機関・薬局に配分していたところであり，厚生労働省より配分された本製剤の費用は請求できないものであること。なお，本製剤の製造販売業者から医療機関等への供給開始の時期及びその取扱い等については，今後，別途通知する予定である