

適正使用ガイド

注意一特例承認医薬品

抗ウイルス剤

薬価基準未収載

パキロビッド[®]パック

Paxlovid[®]PACK

ニルマトレルビル錠/リトナビル錠

劇薬、処方箋医薬品[※]

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を投与中の患者：アンピロキシカム、ピロキシカム、エ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、エプレレノン、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、リバーロキサバン、チカグレロル、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、スポレキサント、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、クロラゼブ酸二カリウム、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、リオシグアト、ポリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品[10.1参照]

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

目次

はじめに	3
適正使用について	3
特例承認及び承認条件	3
医薬品リスク管理計画(Risk Management Plan : RMP)	4
薬効薬理	5
新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)について	5
作用機序	5
<i>In vitro</i> 抗ウイルス活性	6
<i>In vivo</i> 抗ウイルス活性	6
薬剤耐性	6
効能又は効果／用法及び用量	7
効能又は効果	7
効能又は効果に関連する注意	7
用法及び用量	7
用法及び用量に関連する注意	7
重要な基本的注意	7
投与前の確認事項	8
重症化リスク因子	8
禁忌	8
特定の背景を有する患者に関する注意	9
投与前に確認すべき項目	10
相互作用	12
投与時の注意事項	15
副作用	15
患者への注意事項	15
薬剤調製時の注意	15
薬剤交付時の注意	15
本剤のPTPシートについて	16
中等度の腎機能障害患者に対する調剤について	16
薬物動態	17
血中濃度	17
吸収	18
分布	18
代謝	18
排泄	18
特定の背景を有する患者	19
薬物相互作用	20
<参考情報>臨床成績	21
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験[C4671005(EPIC-HR)試験]	21
参考文献	29

● 適正使用について

この適正使用ガイドでは、パキロビッド®パック（一般名：ニルマトレルビル/リトナビル）（以下、本剤）を適正に使用していただくため、投与前の確認事項や投与時の注意事項などについて解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

● 特例承認及び承認条件

● 特例承認について

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中です。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与してください。

● 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。
- ・ 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- ・ 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して7ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

はじめに

● 医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan : RMP)

● 安全性検討事項 (RMPより抜粋)

重要な特定されたリスク

「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)」「肝機能障害」「アナフィラキシー」を設定しています。

重要な潜在的リスク

「高血糖、糖尿病」「出血傾向」を設定しています。

重要な不足情報

なし

● 通常の医薬品安全性監視活動

副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集、確認、分析に基づく安全対策の検討(および実行)

● 追加の医薬品安全性監視活動

市販直後調査、一般使用成績調査

● 通常のリスク最小化活動

電子化された添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供

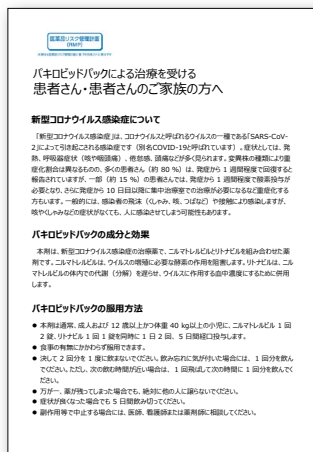
● 追加のリスク最小化活動

市販直後調査による情報提供、投与に際しての患者への説明と理解の実施(同意説明文書、患者ハンドブック)

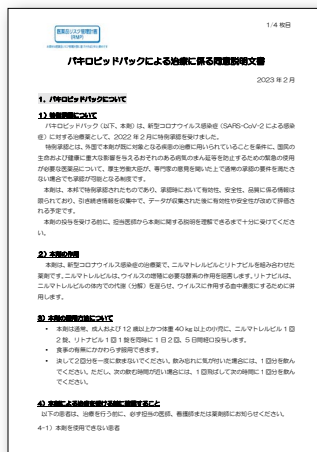
● 患者さんとそのご家族への説明と同意について (RMP資料)

本剤は特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性等に係る情報は限られていることから、本剤の使用にあたっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに本剤に関する有効性及び安全性について十分に説明し、文書による同意を得てから投与してください。

患者ハンドブック



同意説明文書



●新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) について

SARS-CoV-2は、以下のような複製サイクルをいくつか経ることで、宿主細胞に侵入した1つのウイルスが数百万個のウイルス粒子を形成し、さらに感染を拡大していきます¹⁻³⁾。

- ①SARS-CoV-2のスパイク構造がACE2受容体と結合し、宿主のプロテアーゼにより細胞内へ侵入します^{2,4)}。
- ②宿主細胞内に侵入したウイルスがRNAを宿主細胞内に放出します^{1,2)}。
- ③宿主細胞のリボソームにより翻訳が開始され、大きなポリタンパク質が形成されます^{1,2)}。
- ④ポリペプチド鎖は、ウイルスにコードされた3CLプロテアーゼとパパイン様プロテアーゼによりタンパク質分解され、ウイルスゲノムの複製に重要なタンパク質が生成されます^{2,5)}。
- ⑤ウイルスゲノムの複製後、ウイルスの構造タンパク質の組み立てとゲノムのパッケージングを経て、ウイルス粒子が形成されます^{2,5)}。
- ⑥ウイルス粒子が細胞から放出されます^{2,5)}。

●作用機序¹⁾

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します。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しませんでした。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ます。



3CLプロテアーゼ : coronavirus 3-Chymotrypsin-Like-protease, ACE2 : Angiotensin Converting Enzyme-2, RdRp : RNA-dependent RNA polymerase

● *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ました(dNHBE細胞^{注)}:EC₅₀ 61.8nmol/L)。

ニルマトレルビルはSARS-CoV-2臨床分離株(USA-WA1/2020株)並びに変異株であるalpha株(B.1.1.7系統)、beta株(B.1.351系統)、gamma株(P.1系統)、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、127.2、24.9、15.9、21.2、25.7及び16.2nmol/Lでした(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及びBA.5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68-70、65、40、39及び44nmol/Lでした(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

● *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ました。

● 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倍低下しました(P-gp欠損Vero E6細胞又はA549-ACE2細胞)。

効能又は効果／用法及び用量

●効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

●効能又は効果に関連する注意

- 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。
- 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。

●用法及び用量に関連する注意

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。
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。

●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。

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

〈参考情報〉臨床成績

参考文献

投与前の確認事項

●重症化リスク因子

本剤は、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してください。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EPIC-HR試験)には、以下の重症化リスク因子を少なくとも1つ有する患者が組み入れられています。また、重症化リスク因子の確認にあたっては最新のガイドラインも参考にしてください。

- 60歳以上
- BMI 25kg/m²超
- 喫煙者 (過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある)
- 免疫抑制疾患^{a)}又は免疫抑制剤の継続投与^{b)}
- 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、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)
- 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)

a) 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

b) 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

●禁忌

以下に該当する患者には本剤の投与は禁忌です。

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：アンピロキシカム、ピロキシカム、エレクトリプタン臭化水素酸塩、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、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、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、スポレキサント、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、クロラゼパム酸二カリウム、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、リオシグアト、ポリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品
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

●特定の背景を有する患者に関する注意

以下に該当する患者に本剤を投与する場合は注意が必要です。

対象	解説
HIV感染患者	<ul style="list-style-type: none"> 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ります。 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す。
腎機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> コルヒチンを投与中の患者には本剤を投与しないでください。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあります。 中等度の腎機能障害のある患者には、ニルマトレルビルを減量して投与してください。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇するおそれがあります。 重度の腎機能障害のある患者への投与は推奨しません。ニルマトレルビルの血中濃度が上昇しますが、臨床推奨用量は検討されていません。 <p>腎機能障害の程度については下記を参考にしてください。</p> <p>軽度：eGFR 60mL/min以上90mL/min未満 中等度：eGFR 30mL/min以上60mL/min未満 重度：eGFR 30mL/min未満</p> <p>⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については7ページを、中等度の腎機能障害患者に対する調剤については16ページをご参照ください。</p>
肝機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> コルヒチンを投与中の患者には本剤を投与しないでください。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあります。 リトナビルは主に肝臓で代謝されるため、高い血中濃度が持続するおそれがあります。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ります。
妊婦	<p>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してください。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ます。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ます⁶⁾。</p>
授乳婦	<p>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してください。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すが、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ます⁶⁾。</p>
小児等	<p>小児等を対象とした臨床試験は実施していません。</p> <p>⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については7ページをご参照ください。</p>

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

参考情報
臨床成績

参考文献

投与前の確認事項

● 投与前に確認すべき項目

<投与前に行う問診・検査>

本剤の投与前(診察時や本剤をお渡しする前)に以下の項目について問診及び必要に応じて各種検査(腎機能、肝機能等)を実施し、患者の状態を確認してください。

赤枠内に該当する患者には本剤の投与は禁忌です。

確認事項			
年齢	<input type="checkbox"/> 成人又は12歳以上かつ体重40kg以上の小児	<input type="checkbox"/> 12歳未満もしくは体重40kg未満の小児	12歳未満もしくは体重40kg未満の小児に対する本剤の使用は承認されていません。小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 ⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については7ページをご参照ください。
重症度	<input type="checkbox"/> 軽症又は中等症I	<input type="checkbox"/> 中等症II又は重症	臨床試験では酸素飽和度が92%未満の患者は除外されています。
重症化リスク因子	60歳以上	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	BMI 25kg/m ² 超	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	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)	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	免疫抑制疾患 ^{a)} 又は免疫抑制剤の継続投与 ^{b)}	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	慢性肺疾患 (喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ)	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	高血圧の診断を受けている	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	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)	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	1型又は2型糖尿病	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	慢性腎臓病	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	鎌状赤血球症	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	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)	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	限局性皮膚がんを除く活動性のがん	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	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)	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
上記の重症化リスク因子に該当しないが、重症化するリスクがある	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する患者を対象に投与してください。重症化リスク因子の確認にあたっては最新のガイドラインも参考にしてください。 ⇒効能又は効果、効能又は効果に関連する注意については7ページをご参照ください。

禁忌	本剤の成分に対する過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。
	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	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。
合併症	HIV感染	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	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ります。 リトナビル又はコビスタットを含む抗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す。
	腎機能障害 (コルヒチンを投与中の患者を除く)	<input type="checkbox"/> 無又は軽度 (eGFR 60mL/min以上90mL/min未満)	<input type="checkbox"/> 中等度 (eGFR 30mL/min以上60mL/min未満)	ニルマトレルビルを減量して投与してください。 ⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については7ページをご参照ください。
			<input type="checkbox"/> 重度 (eGFR 30mL/min未満)	投与は推奨しません。臨床推奨用量は検討されていません。
	肝機能障害 (コルヒチンを投与中の患者を除く)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	リトナビルは主に肝臓で代謝されるため、高い血中濃度が持続するおそれがあります。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ります。
妊産婦等	妊婦	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する	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してください。
			<input type="checkbox"/> 不明 (可能性あり)	
	授乳婦	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する	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してください。

a) 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

b) 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、ウステクヌマブ等)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

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

参考情報
臨床成績

参考文献

投与前の確認事項

●相互作用

本剤はCYP3Aを強く阻害します。また、ニルマトレルビル及びリトナビルはCYP3Aの基質です。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してください。

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してください。

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ご指導ください。

<併用禁忌薬>

本剤と、これらの薬剤の併用は禁忌です。

薬効分類	薬剤名等	効能又は効果
抗結核薬	<input type="checkbox"/> リファブチン(ミコブチン)	●結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症、HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制
	<input type="checkbox"/> リファンピシン(リファジン)	●肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病
抗真菌薬	<input type="checkbox"/> ボリコナゾール*(ブイフェンド)	●各種重症又は難治性真菌感染症 ●造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
抗悪性腫瘍薬	<input type="checkbox"/> 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)	●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) ●急性骨髄性白血病
	<input type="checkbox"/> アパルタミド(アーリーダ)	●遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 ●遠隔転移を有する前立腺癌
鎮痛薬	<input type="checkbox"/> アンピロキシカム*(フルカム)	●各種疾患並びに症状の鎮痛、消炎
	<input type="checkbox"/> ピロキシカム*(バキソ、フェルデン)	●各種疾患並びに症状の消炎、鎮痛
高脂血症治療薬	<input type="checkbox"/> ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタピッド)	●ホモ接合体家族性高コレステロール血症
子宮収縮薬	<input type="checkbox"/> エルゴメトリンマレイン酸塩*	●子宮収縮の促進ならびに子宮出血の予防及び治療
	<input type="checkbox"/> メチルエルゴメトリンマレイン酸塩*(パルタン)	●子宮収縮の促進ならびに子宮出血の予防及び治療
抗凝固薬	<input type="checkbox"/> リバーロキサバン(イグザレルト)	【成人】●非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ●静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制 【小児】●静脈血栓塞栓症の治療及び再発抑制
抗血小板薬	<input type="checkbox"/> チカグレロル*(ブリリンタ)	●経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞) ●リスク因子を1つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合
降圧薬	<input type="checkbox"/> 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)	●高血圧症
	<input type="checkbox"/> エプレレノン(セララ)	●高血圧症 ●次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者：慢性心不全
	<input type="checkbox"/> アゼルニジピン(カルブロック)	●高血圧症
抗不整脈薬	<input type="checkbox"/> アミオダロン塩酸塩(アンカロン)	●生命に危険のある次の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合：心室細動、心室性頻拍、心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動
	<input type="checkbox"/> ベプリジル塩酸塩水和物*(ベプリコール)	●持続性心房細動、頻脈性不整脈(心室性)で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 ●狭心症
	<input type="checkbox"/> フレカイニド酢酸塩(タンボコール)	●下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 【成人】頻脈性不整脈(発作性心房細動・粗動、心室性) 【小児】頻脈性不整脈(発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性)
	<input type="checkbox"/> プロパフェノン塩酸塩*(プロノン)	●頻脈性不整脈で他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合

抗不整脈薬	<input type="checkbox"/> キニジン硫酸塩水和物	●期外収縮(上室性、心室性) ●発作性頻拍(上室性、心室性) ●新鮮心房細動、発作性心房細動の予防、陳旧性心房細動 ●心房粗動 ●電気ショック療法との併用及びその後の洞調律の維持 ●急性心筋梗塞時における心室性不整脈の予防
心不全治療薬	<input type="checkbox"/> イブブラジン塩酸塩(コララン)	●洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全 ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
肺高血圧症治療薬	<input type="checkbox"/> シルデナフィルクエン酸塩(レバチオ)	●肺動脈性肺高血圧症
	<input type="checkbox"/> タダラフィル(アドシルカ)	●肺動脈性肺高血圧症
	<input type="checkbox"/> リオシグアト(アデムパス)	●外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症 ●肺動脈性肺高血圧症
抗精神病薬	<input type="checkbox"/> ブロナンセリン(ロナセン)	●統合失調症
	<input type="checkbox"/> ルラシドン塩酸塩(ラソーダ)	●統合失調症 ●双極性障害におけるうつ症状の改善
	<input type="checkbox"/> ピモジド*	●統合失調症 ●小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う諸症状
催眠鎮静薬 抗不安薬	<input type="checkbox"/> スボレキサント(ベルソムラ)	●不眠症
	<input type="checkbox"/> クロラゼパ酸二カリウム(メンドン)	●神経症における不安・緊張・焦躁・抑うつ
	<input type="checkbox"/> エスタゾラム(ユーロジン)	●不眠症 ●麻酔前投薬
	<input type="checkbox"/> フルラゼパム塩酸塩(ダルメート)	●不眠症 ●麻酔前投薬
	<input type="checkbox"/> トリアゾラム(ハルシオン)	●不眠症 ●麻酔前投薬
麻酔薬 抗てんかん薬	<input type="checkbox"/> ミダゾラム(ドルミカム、ミダフレッサ)	【ドルミカム】●麻酔前投薬 ●全身麻酔の導入及び維持 ●集中治療における人工呼吸中の鎮静 ●歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 【ミダフレッサ】●てんかん重積状態
抗不安薬 抗てんかん薬	<input type="checkbox"/> ジアゼパム*(セルシン、ホリゾン)	●神経症における不安・緊張・抑うつ ●うつ病における不安・緊張 ●心身症における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ ●脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛における筋緊張の軽減 ●麻酔前投薬 ●てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制(注射剤)
抗てんかん薬	<input type="checkbox"/> カルバマゼピン(テグレートール)	●精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作：強直間代発作(全般痙攣発作、大発作) ●躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態 ●三叉神経痛
	<input type="checkbox"/> フェノバルビタール(フェノバル)	●不眠症 ●不安緊張状態の鎮静 ●てんかんのけいれん発作：強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)、焦点発作(ジャクソン型発作を含む) ●自律神経発作、精神運動発作
	<input type="checkbox"/> フェニトイン(ヒダントール、アレビアチン)	【経口薬】●てんかんのけいれん発作：強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)、焦点発作(ジャクソン型発作を含む) ●自律神経発作 ●精神運動発作 【注射薬】●てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合(てんかん発作重積症) ●経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合(特に意識障害、術中、術後) ●急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合
	<input type="checkbox"/> ホスフェニトインナトリウム水和物(ホストイン)	●てんかん重積状態 ●脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現の抑制 ●フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法
頭痛治療薬	<input type="checkbox"/> 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)	●血管性頭痛、片頭痛、緊張性頭痛
片頭痛治療薬	<input type="checkbox"/> エルトリプタン臭化水素酸塩(レルパックス)	●片頭痛
	<input type="checkbox"/> ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	●片頭痛(血管性頭痛)、起立性低血圧
糖尿病合併慢性腎臓病治療薬	<input type="checkbox"/> フィネレノン(ケレンディア)	●2型糖尿病を合併する慢性腎臓病
勃起不全改善薬	<input type="checkbox"/> バルデナフィル塩酸塩水和物*(レビトラ)	●勃起不全
その他	<input type="checkbox"/> 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(ハーブティー、サプリメントなど)	

※電子化された添付文書に記載されている効能又は効果と異なる表現が含まれています。
各薬剤の効能又は効果を含む詳細については、最新の電子化された添付文書をご確認ください。

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

参考情報
臨床成績

参考文献

投与前の確認事項

<併用注意薬>

本剤と、これらの薬剤を併用する場合には、注意してください。

薬効分類	薬剤名等
<input type="checkbox"/> 抗菌薬	クラリスロマイシン、エリスロマイシン
<input type="checkbox"/> 抗HIV薬	ジドブジン、ネビラピン、エファビレンツ、エトラビルン、その他のHIVプロテアーゼ阻害薬(アタザナビル硫酸塩等)、マラビロク
<input type="checkbox"/> 抗C型肝炎ウイルス薬	グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル
<input type="checkbox"/> 抗真菌薬	ケトコナゾール [*] 、イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール
<input type="checkbox"/> 抗寄生虫薬	キニーネ
<input type="checkbox"/> 抗悪性腫瘍薬	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、ピンカルアルカロイド系抗悪性腫瘍薬(ビンブラスチン硫酸塩、ピンクリスチン硫酸塩等)、イリノテカン塩酸塩水和物、タモキシフェンクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、エベロリムス、イブルチニブ、エンコラフェニブ、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)、アフアチニブマレイン酸塩
<input type="checkbox"/> 副腎皮質ステロイド	デキサメタゾン、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
<input type="checkbox"/> 麻薬性鎮痛薬	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
<input type="checkbox"/> 免疫疾患治療薬	エベロリムス、シクロスポリン、タクロリムス水和物、トファシチニブクエン酸塩、ウパダシチニブ水和物
<input type="checkbox"/> 高脂血症治療薬	アトルバスタチンカルシウム水和物、シンバスタチン、ロスバスタチンカルシウム
<input type="checkbox"/> 痛風治療薬	コルヒチン
<input type="checkbox"/> 経口避妊薬	エチニルエストラジオール
<input type="checkbox"/> 女性ホルモン製剤	エストラジオール安息香酸エステル
<input type="checkbox"/> 抗凝固薬	ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、アピキサバン
<input type="checkbox"/> 抗血小板薬	シロスタゾール、クロピドグレル硫酸塩、クロピドグレル硫酸塩・アスピリン
<input type="checkbox"/> 降圧薬	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
<input type="checkbox"/> 抗不整脈薬	リドカイン塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等
<input type="checkbox"/> ジギタリス製剤	ジゴキシン
<input type="checkbox"/> 肺高血圧症治療薬	ボセンタン水和物
<input type="checkbox"/> 気管支拡張薬	サルメテロールキシナホ酸塩、テオフィリン
<input type="checkbox"/> 腸運動抑制薬	ロペラミド塩酸塩
<input type="checkbox"/> 抗精神病薬	クエチアピルフマル酸塩
<input type="checkbox"/> 抗うつ薬	トラゾドン塩酸塩
<input type="checkbox"/> 抗不安薬	アルプラゾラム
<input type="checkbox"/> 抗てんかん薬	ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム
<input type="checkbox"/> パーキンソン病治療薬	プロモクリプチンメシル酸塩
<input type="checkbox"/> 局所麻酔薬	リドカイン
<input type="checkbox"/> 勃起不全改善薬	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)
<input type="checkbox"/> その他	タバコ

^{*}経口剤は国内未販売
各薬剤の効能又は効果を含む詳細については、最新の電子化された添付文書をご確認ください。

投与時の注意事項

●副作用

重大な副作用(頻度不明)として、肝機能障害、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)、アナフィラキシーがあらわれることがあります。その他の副作用は下表のとおりです。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ってください。

	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	
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

●患者への注意事項

- 患者へは、本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに医療機関(主治医、看護師、薬剤師等)に連絡するようご指導ください。
- 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してください。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ご指導ください。

●薬剤調製時の注意

- 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)が含まれています。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してください。

●薬剤交付時の注意

- 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ご指導ください。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してください。
- PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するようご指導ください。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ります。

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

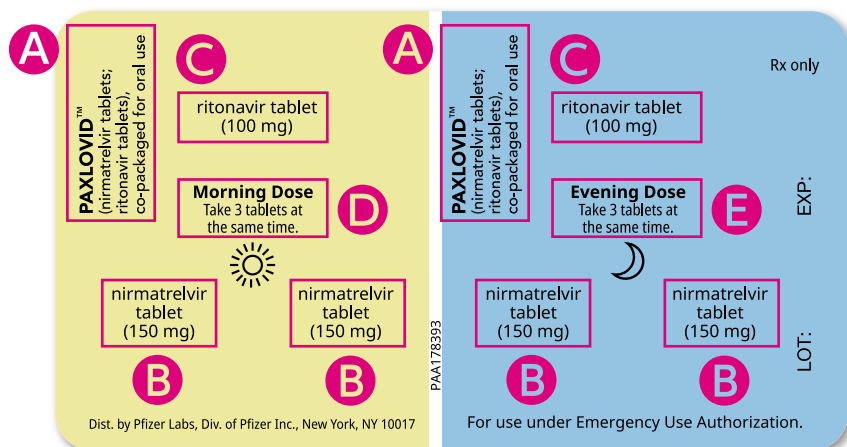
〈参考情報〉臨床成績

参考文献

投与時の注意事項

●本剤のPTPシートについて

本剤は米国で使用されているPTPシートのまま、調剤をお願いしております。
PTPシートに記載の内容については、下記をご参照ください。

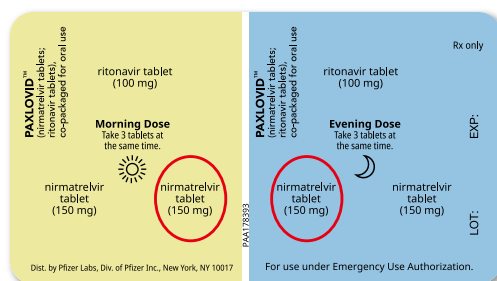


- **A** パキロビッド®パック(ニルマトレルビル錠/リトナビル錠) 経口用
- **B** ニルマトレルビル錠(150mg)
- **C** リトナビル錠(100mg)
- **D** 朝服用分 同時に3錠を服用
- **E** 夕方服用分 同時に3錠を服用

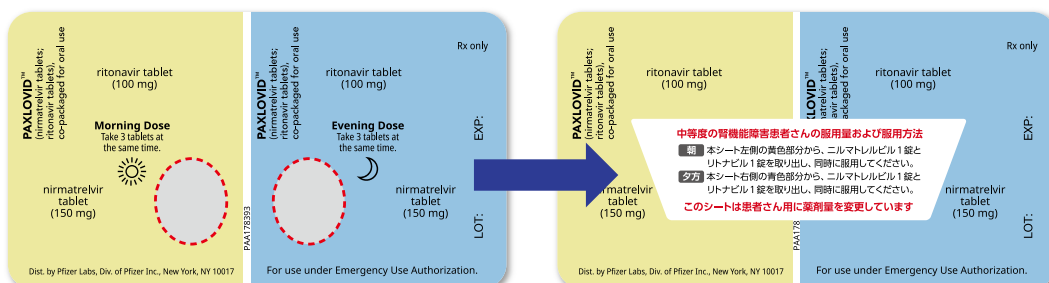
●中等度の腎機能障害患者に対する調剤について

中等度の腎機能障害患者(eGFR: 30mL/min以上60mL/min未満)にパキロビッド®パックを調剤する場合は、以下の手順を遵守してください。

①朝服用分及び夕方服用分のシートからそれぞれニルマトレルビル錠1錠を取り除いてください。この時、シートの中央から最も近い錠剤(赤丸部)を取り除いてください。



②シートの空きポケットを覆うように、「中等度の腎機能障害患者における投与量」シールを正確に貼り付けてください。



③処方するシート5枚すべてに手順①と②を繰り返してください。

中等度の腎機能障害患者に対しては、ニルマトレルビル錠1回1錠(ニルマトレルビルとして150mg)とリトナビル錠1回1錠(リトナビルとして100mg)を同時に1日2回(朝・夕方)、5日間の経口投与として指示してください。また、不要な錠剤を取り除いたことを必ず患者に伝えてください。取り除いた錠剤は医療機関又は薬局の手順に従って、適切に廃棄ください。特段の記録は必要ありません。

● 血中濃度

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します⁷⁾(外国人データ)。

健康成人にニルマトレルビル300mgをリトナビル100mg併用下で単回経口投与したときのニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態パラメータ

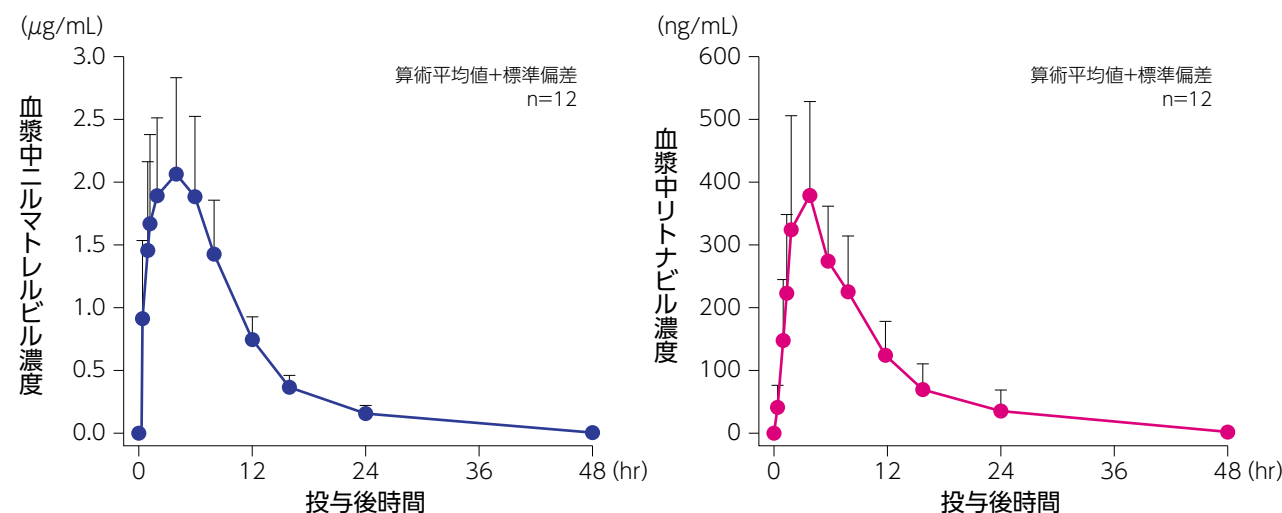
ニルマトレルビル		リトナビル	
C _{max} (μg/mL)	2.21 (33)	C _{max} (ng/mL)	359.3 (46)
AUC _{inf} (μg · hr/mL)	23.01 (23)	AUC _{inf} (ng · hr/mL)	3,599 (47)
T _{max} (hr)	3.00 (1.02-6.00)	T _{max} (hr)	3.98 (1.48-4.20)
t _{1/2} (hr)	6.05 ± 1.79	t _{1/2} (hr)	6.15 ± 2.24

各12例

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%)

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 半減期

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(算術平均値+標準偏差)



<参考情報>

健康成人にニルマトレルビル250mgを単独もしくはリトナビル100mg併用下で単回経口投与したとき^{注)}のニルマトレルビルの曝露量を以下に示します^{9,10)}(外国人データ)。

健康成人にニルマトレルビル250mgを単独もしくはリトナビル100mg併用下で単回経口投与したとき^{注)}のニルマトレルビルの曝露量(幾何平均値)

	ニルマトレルビル単独 ^{a)} (n=12)	ニルマトレルビル+リトナビル ^{b)} (n=4)
C _{max} (μg/mL)	0.88	2.88
AUC _{last} (μg · hr/mL)	3.32	27.6

a) 経口懸濁液250mgを投与

b) 経口懸濁液250mg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)で投与

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倍に増加しました⁸⁾(日本人及び外国人データ)。

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回経口投与です。

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

(参考情報)臨床成績

参考文献

●吸収

食事の影響

高脂肪食摂食後にニルマトレルビル250mg(経口懸濁液)をリトナビル100mg併用下で単回経口投与したとき⁸⁾、空腹時投与と比較してニルマトレルビルの C_{max} の平均値は約15%、 AUC_{last} の平均値は約1.6%増加しました⁹⁾(外国人データ)。なお、この評価に用いた懸濁液と市販用製剤であるニルマトレルビル150mg錠剤との生物学的同等性は確認されていません。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できます。

●分布

ニルマトレルビルのヒト血漿蛋白結合率は約69%でした¹¹⁾(*in vitro*)。

リトナビルは、0.01~30.0 μ g/mLの濃度範囲でヒト血漿蛋白質と99%以上結合しました。リトナビル2 μ g/mLにおけるヒト血液中の血球移行率は11.4%でした⁶⁾(*in vitro*)。

健康成人にニルマトレルビル300mg(経口懸濁液)をリトナビル100mg併用下で1日2回3日間反復経口投与したときの V_z/F の平均値は、ニルマトレルビルは104.7L、リトナビルは112.4Lでした¹²⁾(外国人データ)。

●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ました¹¹⁾。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ます。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した。なお、尿及び糞中には酸化代謝物がわずかに認められました¹³⁾(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ました。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ました¹⁴⁾(*in vitro*)。健康被験者に¹⁴C標識リトナビルのカプセル剤を単回経口投与し、尿、糞中の代謝物を検索した結果、未変化体及び主に4種類の酸化代謝物が確認されました⁶⁾。

●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ました。排泄中の主要な薬物関連物質はニルマトレルビル未変化体であり、加水分解に起因する少量の代謝物が認められました¹³⁾(外国人データ)。

健康被験者に¹⁴C標識リトナビルのカプセル剤600mgを単回経口投与したとき、投与後148時間までに、投与した放射能の86.4%が糞中へ、11.3%が尿中へそれぞれ排泄されました。また、未変化体約33.8%が糞中へ、約3.5%が尿中へ排泄されました⁶⁾(外国人データ)。

● 特定の背景を有する患者

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%高くなりました¹⁵⁾ (外国人データ)。

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%)

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した¹⁶⁾ (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ません。

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ません。

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ました¹⁶⁾。

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回経口投与です。

はじめに
薬効薬理
効能又は効果
用法及び用量
投与前の確認事項
投与時の注意事項
薬物動態
参考情報/臨床成績
参考文献

●薬物相互作用

In vitro試験

ニルマトレルビル：P-gpの基質です。また、CYP3A4を可逆的及び時間依存的に阻害し、P-gpを阻害します¹¹⁾。
 リトナビル：CYP3Aと特に強い親和性を示し¹⁴⁾、CYP3Aで酸化される種々の併用薬剤の代謝を競合的に阻害します。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ます。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ります⁶⁾。

臨床薬物相互作用試験

<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します^{7,12)}(外国人データ)。

カルバマゼピン又はイトラコナゾールがニルマトレルビル及びリトナビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	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	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	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)	25.59 (18.76, 34.91)	16.57 (13.32, 20.60)
イトラコナゾール	200mg 1日1回 (8回投与)	300mg/100mg 1日2回 (5回投与)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)	NC	NC

a) 影響がない場合は100(%)

b) カルバマゼピン：AUC=AUC_{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

<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します¹⁶⁾(外国人データ)。

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

併用薬	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	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(%)

<参考情報> 臨床成績

● 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験]¹⁷⁾

EPIC-HR: Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High Risk Patients

事前に計画した中間解析をmITT集団に該当する治験参加者の約45%が無作為化28日目の評価を完了した後に実施し(2021年10月26日データカットオフ、1,361例)、mITT集団で有効性が示され、主要目的を達成しました。これを受け、独立データモニタリング委員会により試験の中止規準を満たしたと判断され、新規症例の登録中止が勧告されました。その後、すべての治験参加者の無作為化28日目までの評価を完了した後に、無作為化されたすべての被験者における補足的な解析を実施しました(2021年12月11日データカットオフ、2,246例)。

目的 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

試験デザイン プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

対象 18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者

【中間解析】1,361例(日本人1例)

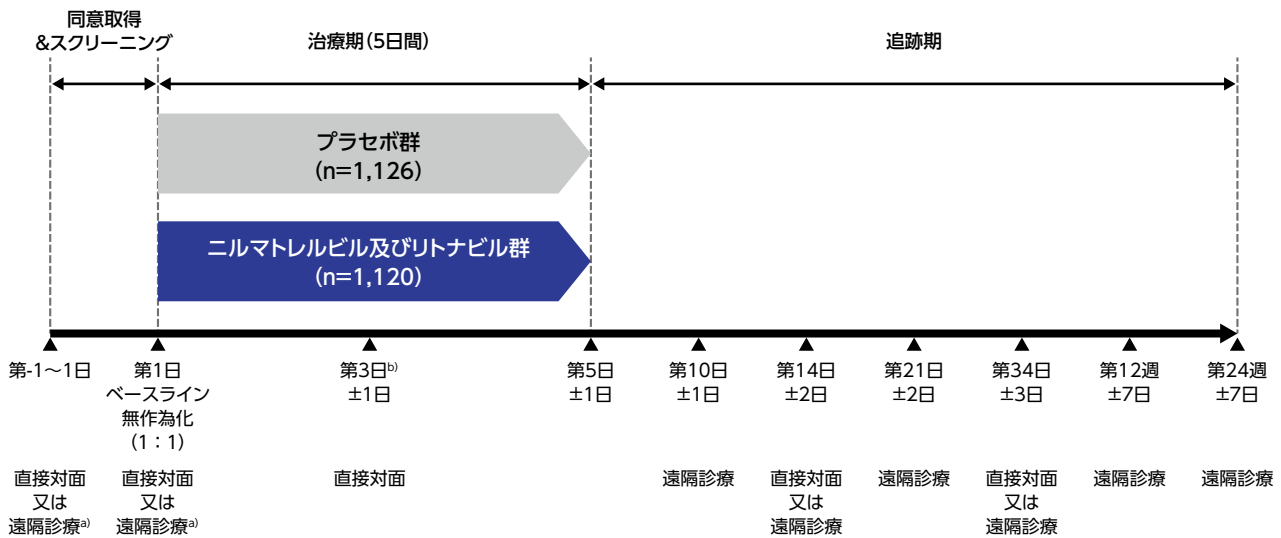
【無作為化されたすべての被験者における補足的な解析】2,246例(日本人6例)

中間解析: mITT*集団に該当する治験参加者の約45%が無作為化28日目の評価を完了した後に実施。

*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(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)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

方法 ニルマトレルビル300mg及びリトナビル100mg併用又はプラセボを投与する群に1:1の比で無作為に割り付け、各々を1日2回5日間経口投与した。

主要評価項目 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



a) ベースライン及びスクリーニング来院時は、直接対面及び遠隔診療(電話/ビデオ通話など)を組み合わせることも可能とした。

b) 最初の60例(センチネルコホート)は第3日を直接対面として実施した。それ以降は薬物動態検体を採取する場合は又は心電図検査が必要な場合は第3日を直接対面として実施した。

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

<参考情報> 臨床成績

参考文献

<参考情報>臨床成績

■主な選択基準

- 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)
- 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
- 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/m²超
 - 喫煙者(過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある)
 - 免疫抑制疾患^{b)}又は免疫抑制剤の継続投与^{c)}
 - 慢性肺疾患(喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ)
 - 高血圧の診断を受けている
 - 心血管系疾患(心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、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)
 - 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)

■主な除外基準

- SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある
- 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
- 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
- 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
- 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/1.73m²未満)を有する
- 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
- 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
- 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、ウスデキヌマブ等)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

患者の概要(無作為化されたすべての被験者における補足的な解析)

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群 (n=1,120)	プラセボ群 (n=1,126)	全体 (n=2,246)
治療期	治験参加者数	1,120(100.0)	1,126(100.0)	2,246(100.0)
	投与中止	67(6.0)	87(7.7)	154(6.9)
	投与中止の理由			
	有害事象	23(2.1)	47(4.2)	70(3.1)
	同意撤回	32(2.9)	27(2.4)	59(2.6)
	有害事象を伴わない投薬過誤	0	1(<0.1)	1(<0.1)
	適格性の喪失	3(0.3)	1(<0.1)	4(0.2)
	その他	9(0.8)	11(1.0)	20(0.9)
	試験終了	1,053(94.0)	1,039(92.3)	2,092(93.1)
安全性追跡調査期(第34日)	治験参加者数	1,120(100.0)	1,126(100.0)	2,246(100.0)
	追跡中止	67(6.0)	77(6.8)	144(6.4)
	追跡中止の理由			
	死亡	0	13(1.2)	13(0.6)
	追跡不能	11(1.0)	9(0.8)	20(0.9)
	治験依頼者による試験終了	0	0	0
	同意撤回	43(3.8)	43(3.8)	86(3.8)
	その他	13(1.2)	12(1.1)	25(1.1)
	試験終了	1,053(94.0)	1,049(93.2)	2,102(93.6)
	試験継続中	0	0	0

例数(%)

患者背景(無作為化されたすべての被験者における補足的な解析)

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群 (n=1,120)	プラセボ群 (n=1,126)	全体 (n=2,246)
年齢(歳)、 n(%)	<18歳	0	0	0
	18-44	556(49.6)	517(45.9)	1,073(47.8)
	45-59	338(30.2)	349(31.0)	687(30.6)
	60-64	86(7.7)	112(9.9)	198(8.8)
	65-74	104(9.3)	117(10.4)	221(9.8)
	≥75	36(3.2)	31(2.8)	67(3.0)
	平均値±標準偏差	45.33±15.40	46.34±15.51	45.84±15.46
	中央値[範囲]	45.00[18.00, 86.00]	46.50[18.00, 88.00]	46.00[18.00, 88.00]
性別、 n(%)	男性	566(50.5)	582(51.7)	1,148(51.1)
	女性	554(49.5)	544(48.3)	1,098(48.9)
地域、 n(%)	アメリカ	463(41.3)	465(41.3)	928(41.3)
	ヨーロッパ	334(29.8)	335(29.8)	669(29.8)
	インド	95(8.5)	98(8.7)	193(8.6)
	その他の地域	228(20.4)	228(20.2)	456(20.3)
人種、 n(%)	白人	800(71.4)	807(71.7)	1,607(71.5)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	60(5.4)	50(4.4)	110(4.9)
	アジア人	154(13.8)	161(14.3)	315(14.0)
	アメリカ先住民又は アラスカ先住民	96(8.6)	95(8.4)	191(8.5)
	ハワイ先住民又は その他の太平洋諸島民	0	0	0
	混血	1(<0.1)	2(0.2)	3(0.1)
	その他	0	0	0
	回答なし	8(0.7)	9(0.8)	17(0.8)
	不明	1(<0.1)	2(0.2)	3(0.1)

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

参考情報
臨床成績

参考文献

<参考情報> 臨床成績

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群 (n=1,120)	プラセボ群 (n=1,126)	全体 (n=2,246)
民族、 n(%)	ヒスパニック又はラテン	499(44.6)	505(44.8)	1,004(44.7)
	非ヒスパニック又は 非ラテン	616(55.0)	614(54.5)	1,230(54.8)
	回答なし	5(0.4)	7(0.6)	12(0.5)
	不明	0	0	0
体重 (kg)	平均値±標準偏差	81.39±17.51	82.28±18.85	81.84±18.19
	中央値[範囲]	80.00[42.00, 158.3]	80.00[42.00, 173.0]	80.00[42.00, 173.0]
身長 (cm)	平均値±標準偏差	167.1±9.64	167.5±10.24	167.3±9.94
	中央値[範囲]	167.0[136.9, 196.0]	167.6[125.2, 207.3]	167.6[125.2, 207.3]
BMI (kg/m ²)、 n(%)	25未満	220(19.6)	217(19.3)	437(19.5)
	25以上30未満	492(43.9)	489(43.4)	981(43.7)
	30以上35未満	276(24.6)	268(23.8)	544(24.2)
	35以上40未満	78(7.0)	88(7.8)	166(7.4)
	40以上	53(4.7)	63(5.6)	116(5.2)
	平均値±標準偏差	29.09±5.50	29.25±5.74	29.17±5.62
	中央値[範囲]	28.20[16.58, 58.07]	28.34[16.05, 59.07]	28.30[16.05, 59.07]
確定診断から の日数(日)、 n(%)	≤3	1,044(93.2)	1,072(95.2)	2,116(94.2)
	>3	76(6.8)	54(4.8)	130(5.8)
	平均値±標準偏差	1.30±1.29	1.31±1.23	1.30±1.26
	中央値[範囲]	1.00[0.00, 5.00]	1.00[0.00, 9.00]	1.00[0.00, 9.00]
症状発現から の日数(日)、 n(%)	≤3	754(67.3)	735(65.3)	1,489(66.3)
	>3	366(32.7)	391(34.7)	757(33.7)
	平均値±標準偏差	2.93±1.12	2.99±1.09	2.96±1.10
	中央値[範囲]	3.00[0.00, 7.00]	3.00[0.00, 9.00]	3.00[0.00, 9.00]
重症化リスク 因子 保有数、 n(%)	0	2(0.2)	0	2(<0.1)
	1	449(40.1)	425(37.7)	874(38.9)
	2	393(35.1)	408(36.2)	801(35.7)
	3	183(16.3)	192(17.1)	375(16.7)
	4	77(6.9)	75(6.7)	152(6.8)
	>4	16(1.4)	26(2.3)	42(1.9)
併存疾患、 n(%)	心血管系疾患	42(3.8)	50(4.4)	92(4.1)
	慢性腎臓病	6(0.5)	8(0.7)	14(0.6)
	慢性肺疾患	62(5.5)	41(3.6)	103(4.6)
	喫煙者	428(38.2)	448(39.8)	876(39.0)
	糖尿病	135(12.1)	138(12.3)	273(12.2)
	高血圧	359(32.1)	380(33.7)	739(32.9)
	免疫抑制疾患	6(0.5)	7(0.6)	13(0.6)
	がん	5(0.4)	6(0.5)	11(0.5)
	神経発達障害	2(0.2)	1(<0.1)	3(0.1)
	鎌状赤血球症	0	0	0
	HIV感染	0	1(<0.1)	1(<0.1)
	医療技術への依存	4(0.4)	3(0.3)	7(0.3)
SARS-CoV-2 モノクローナ ル抗体治療薬 による治療歴 又は治療予 定、n(%)	あり	70(6.3)	70(6.2)	140(6.2)
	なし	1,050(93.8)	1,056(93.8)	2,106(93.8)

年齢(歳)=(インフォームドコンセントの日付-生年月日+1)/365.25
 確定診断からの日数は、SARS-CoV-2陽性と診断されてからの日数である。
 欠落しているカテゴリは表に含まない。

有効性

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)の結果は、下表のとおりでした。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院3/389例(0.8%)、死亡0/389例(0%)であり、プラセボ群で入院27/385例(7.0%)、死亡7/385例(1.8%)でした。

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)}	p<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2,246例(日本人6例)における補足的な解析での主要評価項目(mITT集団)の結果は、下表のとおりでした。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院5/697例(0.7%)、死亡0/697例(0%)であり、プラセボ群で入院44/682例(6.5%)、死亡9/682例(1.3%)でした。

中間解析の後に実施した、無作為化されたすべての被験者での解析結果

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群	プラセボ群
mITT集団	イベント発現割合	0.717%(5/697例)	6.452%(44/682例)
	プラセボ群との差[95%信頼区間] ^{a,b)}	-5.807%[-7.777%, -3.837%]	
	p値 ^{a,b,d)}	p<0.0001	
mITT1集団	イベント発現割合	0.770%(8/1,039例)	6.310%(66/1,046例)
	プラセボ群との差[95%信頼区間] ^{a,b)}	-5.619%[-7.207%, -4.031%]	
mITT2集団	イベント発現割合	0.812%(9/1,109例)	6.099%(68/1,115例)
	プラセボ群との差[95%信頼区間] ^{a,b)}	-5.363%[-6.884%, -3.842%]	

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

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

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

d) Wald検定

mITT集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、SARS-CoV-2による感染症の症状発現から3日以内に治験薬が投与された被験者

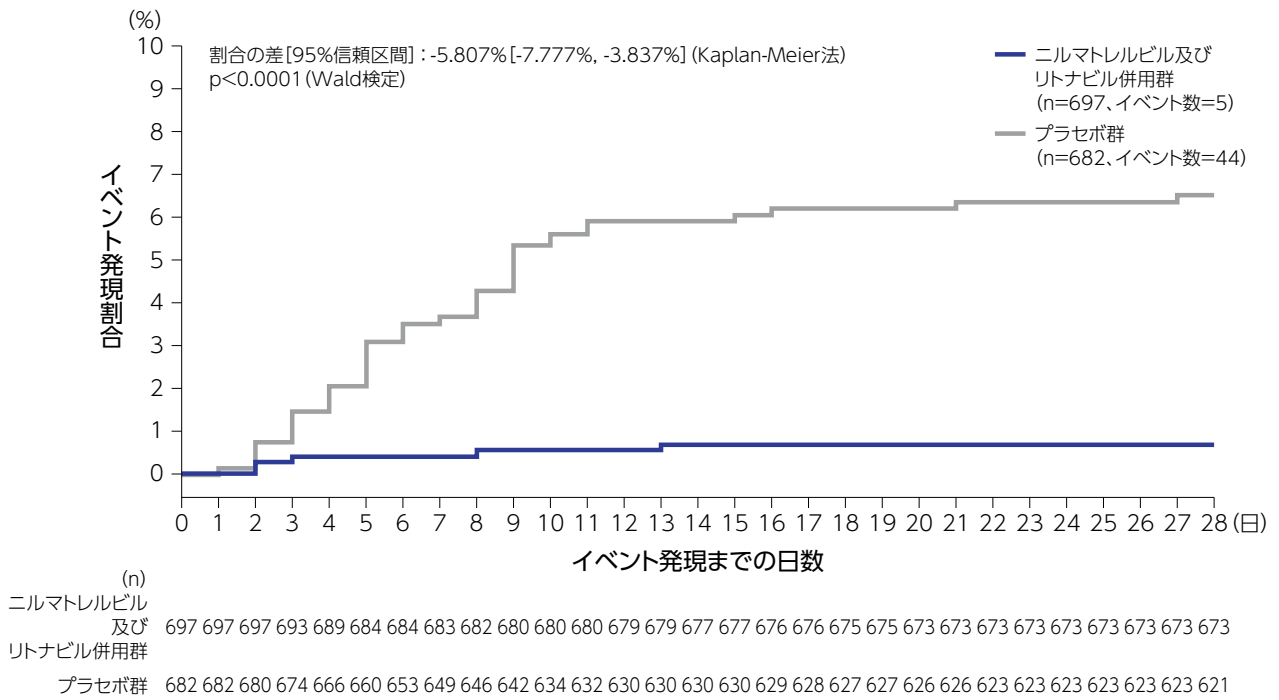
mITT1集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない被験者

mITT2集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある*被験者

*中間解析時点のみ、各解析対象集団の定義に「ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある」を含めた。

<参考情報> 臨床成績

有効性の主要評価項目のKaplan-Meier曲線(無作為化されたすべての被験者での解析結果)



安全性(無作為化されたすべての被験者での解析結果)

安全性解析対象集団[※]における安全性の概要は以下のとおりでした。

※少なくとも1回治験薬の投与を受けたすべての被験者。被験者は、実際の投与群に従って解析した。無作為化されたが治療を受けなかった被験者は除外した。

安全性の概要(因果関係を問わない有害事象の発現状況)

	ニルマトレルビル及び リトナビル併用群 n=1,109	プラセボ群 n=1,115
有害事象発現件数	476	525
有害事象発現例数	251(22.6)	266(23.9)
重篤な有害事象	18(1.6)	74(6.6)
Grade3~4の有害事象	45(4.1)	93(8.3)
Grade5の有害事象	0	13(1.2)
治験中止に至った有害事象	0	13(1.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	23(2.1)	47(4.2)
減量又は一時休薬に至った有害事象	4(0.4)	4(0.4)

MedDRA/J v24.1

例数(%)

有害事象のGradeはDAIDSに基づいて分類し、Grade3:重症(重度)の有害事象、Grade4:生命を脅かし得る有害事象、Grade5:有害事象による死亡とした。

因果関係を問わない有害事象の発現割合はニルマトレルビル及びリトナビル併用群で251/1,109例(22.6%)、プラセボ群で266/1,115例(23.9%)でした。重篤な有害事象はニルマトレルビル及びリトナビル併用群で18例(1.6%)、プラセボ群で74例(6.6%)認められました。Grade3~4の有害事象は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で45例(4.1%)、プラセボ群で93例(8.3%)認められました。

因果関係を問わない主な重篤な有害事象はニルマトレルビル及びリトナビル併用群でCOVID-19肺炎 6例、COVID-19 2例、腎クリアチニン・クリアランス減少 2例、プラセボ群でCOVID-19肺炎 37例、肺炎 11例、COVID-19 8例でした。

因果関係を問わない治験薬の投与中止に至った有害事象はニルマトレルビル及びリトナビル併用群で23例、プラセボ群で47例に認められ、主なものはニルマトレルビル及びリトナビル併用群で悪心 5例、嘔吐 4例、腎クリアチニン・クリアランス減少 3例、プラセボ群でCOVID-19肺炎 13例、悪心 5例、腎クリアチニン・クリアランス減少 4例、COVID-19 4例でした。

因果関係を問わない死亡に至った有害事象はニルマトレルビル及びリトナビル併用群で認められず、プラセボ群で13例(COVID-19肺炎 8例、COVID-19 3例、肺炎 1例、急性呼吸不全 1例)認められました。

因果関係を問わない主な有害事象(いずれかの群で発現頻度1%以上)は次頁の表のとおりでした。

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

参考情報
臨床成績

参考文献

<参考情報> 臨床成績

因果関係を問わない主な有害事象(いずれかの群で発現頻度1%以上)

器官別大分類 基本語	ニルマトレルビル及び リトナビル併用群 n=1,109	プラセボ群 n=1,115
神経系障害	74(6.7)	17(1.5)
味覚不全	62(5.6)	3(0.3)
頭痛	15(1.4)	14(1.3)
臨床検査	62(5.6)	80(7.2)
aPTT延長	9(0.8)	12(1.1)
ALT増加	17(1.5)	27(2.4)
AST増加	10(0.9)	14(1.3)
C-反応性蛋白(CRP)増加	9(0.8)	13(1.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	16(1.4)	18(1.6)
フィブリンDダイマー増加	21(1.9)	31(2.8)
胃腸障害	51(4.6)	39(3.5)
下痢	34(3.1)	18(1.6)
悪心	16(1.4)	19(1.7)
嘔吐	12(1.1)	9(0.8)
感染症および寄生虫症	12(1.1)	66(5.9)
COVID-19	3(0.3)	14(1.3)
COVID-19肺炎	7(0.6)	41(3.7)
肺炎	2(0.2)	15(1.3)

MedDRA/J v24.1

例数(%)

- 1) Eastman, R. T. et al.: ACS Cent Sci 6 (5): 672, 2020
- 2) Pluskota-Karwatka, D. et al.: J Pharm Anal 11 (4): 383, 2021
- 3) Sender, R. et al.: Proc Natl Acad Sci USA 118 (25): e2024815118, 2021
- 4) Ozono, S. et al.: Nat Commun 12 (1): 848, 2021
- 5) Senger, M. R. et al.: Mem Inst Oswaldo Cruz 115: e200254, 2020
- 6) ノービア®錠100mg電子化された添付文書 2022年9月改訂(第3版)
- 7) Section 6.3.4 Study 1014 - Carbamazepine DDI, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 8) Section 6.3.2.2.2 Part 2 :MAD, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 9) Section 6.3.2.2.1 Part 1 :SAD, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 10) Section 6.3.2.2.3 Part 3 :rBA/FE, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 11) Section 6.1.1.4 Pharmacokinetics, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 12) Section 11.1 Pharmacokinetic Results, Clinical Study Report for C4671015. Pfizer Inc. November 2021
- 13) Section 6.3.2.2.4 Part 4 :Metabolism & Excretion, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 14) Kumar, G. N. et al.: J Pharmacol Exp Ther 277(1): 423, 1996
- 15) Section 6.3.3 Study 1011 - Renal Impairment Study, EUA Application. Pfizer Inc. November 2021
- 16) Section 12.3 Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for PAXLOVID™. Pfizer Inc. April 2022
- 17) 社内資料：国際共同第II/III相試験[C4671005(EPIC-HR)試験]

はじめに

薬効薬理

効能又は効果
用法及び用量

投与前の確認事項

投与時の注意事項

薬物動態

参考情報
臨床成績

参考文献



Table with 2 columns: 日本標準商品分類番号, 7625; 承認番号, 30400AMX00026; 販売開始, 2022年2月; 貯法, 室温保存; 有効期間, 2年

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において有効性、安全性、品質に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中であります。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 次の薬剤を投与中の患者: アンピロキシカム、ピロキシカム、エルトリプタン、臭化水素酸塩、アゼルニジピン、オルメサルタン、メドキシミル、アゼリニジピン、エブレネン、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、リパロキサパン、チカグレロル、リファブチン、プロナンセリン、ルラジドン塩酸塩、ピモジド、スピレキサント、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(アダシルカ)、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、フルゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、リオシグアト、ポリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピジン、セイヨウトギリソウ(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

Table with 2 columns: 有効成分, 1錠中 ニルマトレルビル 150mg / リトナビル 100mg; 添加剤

3.2 製剤の性状

Table with 4 columns: 有効成分, 外形 (上面, 下面, 側面), 識別コード, 色調等

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日目に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) リトナビル又はコピシタットを含む抗HIV療法と本剤を併用する場合、リトナビルの用量調節は不要である。
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少して投与すること。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。

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。

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)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子

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 フェンタニル硫酸塩水和物 オキシドロン塩酸塩水和物 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 ニコチン塩酸塩水和物 ピルカールカロイト系抗悪性腫瘍薬: ピンプラスチン硫酸塩 ピングリスチン硫酸塩等 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェン硫酸塩 トレミフェンクエン酸塩 エペロリムス ケトコナゾール* イトラコナゾール ミコナゾール コルピチン クラリスロマイシン エリスロマイシン クエチアピンフマル酸塩 プロモクリプテンメシル酸塩 カルシウム拮抗薬: アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ニトレンジピン ニルバジピン ベラパミル塩酸塩等 ボセンタン水和物 アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン シロスタゾール シクロスポリン タクロリムス水和物 トファシチニブ硫酸塩 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、サルティア) 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。	
イブルチニブ エンコラフェニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。本剤からCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、これら薬剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病)	ベネトクラクスの再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期又は急性骨髄性白血病に対してベネトクラクス投与中に本剤を併用した場合、ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがある。ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回INRのモニタリングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。
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。
エファピレンツ	本剤及びエファピレンツの血中濃度が上昇するおそれがある。高頻度に有害事象が発生する可能性があるため、臨床検査値等のモニタリングを行いながら慎重に投与すること。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が有意に増加したとの報告がある。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	本剤のP-gp阻害作用によるものと考えられている。
ロベラミド塩酸塩	ロベラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。	
アフチニブマレイン酸塩	アフ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。本剤はアフチニブと同時にアフ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シルホン酸塩 [16.7.2参照]	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血リスクが増加するおそれがある。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・ビプレントスビル	グレカプレビル及びビプレントスビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のP-gp又はBCRP阻害作用によるものと考えられる。
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、悪心、めまい、低血圧、失神を起こす可能性があるため、本剤と併用する場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてトラゾドンの減量等を考慮すること。	本剤がCYP3Aにおけるトラゾドンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エトラピリン	エトラピリンの血中濃度が低下したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によるものと考えられている。
その他のHIVプロテアーゼ阻害薬: アタザナビル硫酸塩等	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	
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、出血リスクが増加するおそれがある。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	
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炎等の重篤な合併症を併発することがある。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
- 21.3 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して7ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要がある場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

22. 包装

30錠【ニルマトレルビル錠：4錠及びリトナビル錠：2錠(PTP)×5】

● 禁忌を含む注意事項等情報の改訂にご留意ください。

● 詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

パキロビッド®バック電子化された添付文書2023年2月改訂(第5版)

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先:
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467
https://pfizerpro.jp/にも製品関連情報を掲載

販売情報提供活動に関するご意見:
0120-407-947
https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html



製造販売
ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467
<https://pfizerpro.jp/> にも製品関連情報を掲載

販売情報提供活動に関するご意見：
0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>