

特例承認医薬品のお知らせ(概要)

令和4年2月15日

公益社団法人 福岡県薬剤師会薬事情報センター

厚生労働省は下記の医薬品について令和4年2月10日に特例承認しました(薬価基準未収載)。

詳細は pmda のホームページでご確認ください。

(URL:[672212 62501B5X1020 1 01 \(pmda.go.jp\)](https://www.pmda.go.jp))

劇:劇薬、処:処方箋医薬品

分類	医薬品名(会社名)	規格・単位	規制						
625	パキロピッドパック (ファイザー)	1シート	劇 処						
概要	<p>(有効成分)ニルマトレルビル・リトナビル 抗ウイルス薬。プロテアーゼ阻害薬。 1錠中の含量</p> <table border="1"> <tr> <td>プロテアーゼ阻害薬</td> <td>ニルマトレルビル</td> <td>150mg</td> </tr> <tr> <td>CYP3A阻害薬</td> <td>リトナビル</td> <td>100mg</td> </tr> </table>			プロテアーゼ阻害薬	ニルマトレルビル	150mg	CYP3A阻害薬	リトナビル	100mg
	プロテアーゼ阻害薬	ニルマトレルビル	150mg						
	CYP3A阻害薬	リトナビル	100mg						
	<p>(効能・効果) SARS-CoV-2による感染症。 ・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。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。 ・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。</p>								
	<p>(用法・用量) 成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児は、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日間投与。 ・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。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。 ・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日間投与する。重度の腎機能障害患者(eGFR30mL/min未満)への投与は推奨しない。</p>								
	<p>(禁忌) 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。</p>								
	<p>(併用禁忌) アンピロキシカム、ピロキシカム、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 メドキシミル・アゼルニジピン、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、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、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、シルデナフィルクエン酸塩(レパチオ)*、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、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。 *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)は併用注意。</p>								
	<p>(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。</p>								
	<p>(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。</p>								
	<p>(妊婦) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には有益性投与。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</p>								

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。

(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。

(小児等)

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(重大な副作用)

肝機能障害(頻度不明)、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)。

(有効性及び安全性)

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

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。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。

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。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院3/389例(0.8%)、死亡0/389例(0%)であり、プラセボ群で入院27/385例(7.0%)、死亡7/385例(1.8%)であった。なお、無作為化されたすべての被験者2246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、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群0.7%(5/697例)並びにプラセボ群6.5%(44/682例)であり、割合の群間差は-5.807%[95%信頼区間:-7.777, -3.837]であった。内訳は、ニルマトレルビル及びリトナビル併用群で入院5/697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%)であった。

*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。

※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。

(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。

(薬剤交付時の注意)

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。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。

(貯法)室温保存

(有効期間)1年

(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。

(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。
- ・ 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・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。
- ・ 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と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。

※パキロビッドTMパックは、現状、安定的な供給が難しいことから、一般流通は行わず、当面の間、厚生労働省が所有した上で、本剤を配分することとなります。また、併用禁忌の薬剤が多数あること等から、令和4年2月27日までの間は承認直後の試験運用期間として配分を行うこととなります。

本剤の医療機関及び薬局への配分については、令和4年2月10日厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部、医薬・生活衛生局総務課 事務連絡「新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬(パキロビッドTMパック)の医療機関及び薬局への配分について(承認直後の試験運用期間)」をご参照ください。

<https://www.mhlw.go.jp/content/000896601.pdf>