



PfizerPro医療関係者向け製品サイト

パキロビッド®パック600/300に関する最新の情報をご確認いただけます。
下記の二次元コードまたはURLよりアクセスしてください。



<https://www.pfizerpro.jp/medicine/paxlovid>

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>



パキロビッドの有効性と安全性

注意—特例承認医薬品

抗ウイルス剤

薬価基準収載

パキロビッド®パック 600/300

Paxlovid®PACK

創薬、処方箋医薬品^{注1}

ニルマトレルビル錠/リトナビル錠

注) 注意—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、イブラゾジン塩酸塩、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、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、フェントイン、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]

- 1 パキロビッド(一般名:ニルマトレルビル錠/リトナビル錠)は1日2回、5日間投与の経口薬です。
有効成分の一つであるニルマトレルビルは、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼを阻害し、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。リトナビルはニルマトレルビルのCYP3Aによる代謝を阻害し、ニルマトレルビルの血漿中濃度を増加させます。(P3参照)
- 2 パキロビッドは米国のNIHガイドラインにおいて、非入院の成人患者に対してAIIa*で推奨されています。また、厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き」でも軽症～中等症 I **の患者を対象とした治療として記載されています。(P14～17参照)
※A:強く推奨、IIa:エビデンスの質 中程度
※※重症化リスクの高い患者に適応
- 3 国際共同第II/III相試験(C4671005試験:EPIC-HR試験)において、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(全死亡)のイベントが認められた患者の割合が、パキロビッド群でプラセボ群に対して有意に低下しました(mITT集団: $p < 0.0001$ 、Wald検定)。(P7参照)
- 4 EPIC-HR試験において、ベースライン時から無作為化5日目までのLog₁₀変換したウイルス減少量の調整済平均値は、パキロビッド群で-2.99、プラセボ群で-1.96であり、群間差は-1.03でした(mITT集団)。(P9参照)
- 5 重大な副作用として、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(いずれも頻度不明)が報告されています。主な副作用(1%以上5%未満に発現)は味覚不全、下痢・軟便でした。
詳細については、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果(P10)をご参照ください。

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: コロナウイルス3-キモトリプシン様、ACE2: アンジオテンシン変換酵素2、RdRp: RNA依存性RNAポリメラーゼ

Eastman, R. T. et al.: ACS Cent Sci 6(5): 672, 2020より作図
1)パキロビッド®パック600/300電子化された添付文書2023年3月作成(第1版)

COVID-19重症化リスク因子の各指標

パキロビッドは、「SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、パキロビッドの投与が必要と考えられる患者」に投与してください。
重症化リスク因子については、以下を参考にしてください。

	COVID-19に対する薬物治療の考え方 第15.1版 ¹⁾		C4671005 (EPIC-HR) 試験の組み入れ基準 ²⁾	新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版 ³⁾
年齢	・ 65歳以上の高齢者		・ 60歳以上	・ 65歳以上の高齢者
悪性腫瘍	・ 悪性腫瘍		・ 限局性皮膚がんを除く活動性のがん	・ 悪性腫瘍
慢性疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・ COPDなどの慢性呼吸器疾患 ・ 慢性腎臓病 ・ 糖尿病 ・ 高血圧 ・ 脂質異常症 ・ 心血管疾患 ・ 脳血管疾患 ・ 慢性肝疾患 ・ 鎌状赤血球貧血 ・ サラセミア 		<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性呼吸器疾患(COPDなど) ・ 慢性腎臓病 ・ 糖尿病 ・ 高血圧 ・ 脂質異常症 ・ 心血管疾患 ・ 脳血管疾患
肥満	・ 肥満(BMI 30kg/m ² 以上)		・ BMI 25kg/m ² 超	・ 肥満(BMI 30以上)
その他重篤な疾患			<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) ・ 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) 	
免疫抑制	<ul style="list-style-type: none"> ・ 固形臓器移植後の免疫不全 ・ 免疫抑制・調整薬の使用 ・ コントロール不良のHIV感染症 ・ AIDS^{a)} 		<ul style="list-style-type: none"> ・ 免疫抑制疾患^{b)}又は免疫抑制剤の継続投与^{c)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 固形臓器移植後の免疫不全 ・ 免疫抑制・調整薬の使用 ・ HIV感染症(特にCD4<200/μL)
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ 喫煙 ・ 妊娠後期 		<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 喫煙 ・ 妊娠後半期

a) ここでのAIDSは免疫抑制された病態(CD4リンパ球数が200/μL以下、HIV RNA量が100,000 copies/μL以上等)を指す。
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、ウスチキヌマブ等)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

1) 日本感染症学会：COVID-19に対する薬物治療の考え方 第15.1版(2023年2月14日)より抜粋、作表
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf 2023/2/17参照

2) パキロビッド®/パック600/300電子化された添付文書2023年3月作成(第1版)

3) 診療の手引き検討委員会：新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版、2023より抜粋、作表
<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf> 2023/2/10参照

国際共同第II/III相試験 (EPIC-HR試験)

試験概要

社内資料：国際共同第II/III相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験] (承認時評価資料)

Hammond, J. et al.: N Engl J Med 386(15): 1397, 2022 (本試験はファイザー株式会社の資金提供のもと実施され、著者は同社の社員である。)

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	重症化リスクの高い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患者における補足的な解析】2,246例(日本人6例)
試験方法	ニルマトレビル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。
評価項目	【主要評価項目/主要な副次評価項目】 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(以降、全死亡)のイベントが認められた患者の割合(主要評価項目: mITT集団/主要な副次評価項目: mITT1集団) 【副次評価項目】 <有効性> ウイルスRNA濃度の経時変化 等 <安全性> 有害事象の発現頻度、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度
解析対象集団	最大の解析対象集団(Full Analysis Set: FAS)は、治験薬投与の有無にかかわらず、無作為化したすべての患者とした。主要評価項目の解析はmodified intent-to-treat(mITT)集団を用いて実施した。主要評価項目の副次解析として事前に規定した感度分析は、mITT2集団を用いて実施した。主要な副次評価項目ではmITT1集団を、それ以外の評価項目ではmITT集団、mITT1集団及びmITT2集団を用いて解析した。安全性の解析対象集団(Safety Analysis Set: SAS)は、無作為化した治験参加者のうち、治験薬を少なくとも1回投与したすべての患者とした。 <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 30%;"> <p>mITT 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患者</p> <p>mITT1 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患者</p> <p>mITT2 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*患者</p> </div> <div style="width: 60%; text-align: center;"> </div> </div> <p>*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。</p>
解析計画	初回のウイルスRNA濃度の統計解析は、ウイルス量を評価するのに必要と考えられるmITT集団約200例が5日目の評価を完了し、1日目及び5日目の両方でproof of concept (POC) 評価のために有効なウイルス量測定値が得られた時点で実施することとした。POC評価には、データベースのスナップショット作成時点で、データベースにデータがあるすべての治験参加者を含めた。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時点で中間解析を実施する計画とされ、主要な解析である中間解析では、主要評価項目について、パキロビッド群のプラセボ群に対する優越性を検証した。パキロビッド群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が棄却された場合に、パキロビッド群のプラセボ群に対する優越性が示されたとした(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)。中間解析の結果に基づき、事前に定めた治験中止基準を満たしたと判定された場合には、本試験への組み入れを中止し、組み入れの中止までに無作為化されたすべての患者における解析を補足的に実施することとした。 <POC評価及び中間解析、無作為化されたすべての患者における補足的な解析> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 30%;"> <p>POC評価</p> <p>中間解析(事前に計画された主要な解析)</p> <p>Primary completion date(PCD)時点の解析(無作為化されたすべての患者における補足的な解析)</p> </div> <div style="width: 60%;"> <p>ウイルス量を評価するのに必要と考えられるmITT集団約200例が5日目の評価を完了し、1日目及び5日目の両方でPOC評価のために有効なウイルス量測定値が得られた時点の結果</p> <p>事前に計画されていた、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時点の結果</p> <p>中間解析における有効性の結果に基づき、治験中止判断がなされ、組み入れの中止までに無作為化されたすべての患者にて、無作為化28日目までの有効性及び無作為化34日目までの安全性について解析された結果</p> </div> </div> <p>主要評価項目の解析では、無作為化28日目までにSARS-CoV-2による感染症の治療のための入院又は死亡が認められた患者の累積割合を、追跡不能例及び早期中止例を考慮し、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに推定した。2つの投与群について割合の群間比較はWald検定で行い、2群間の割合の差及びその95%信頼区間を要約した。主要評価項目の検定で有意性が認められた場合には、主要な副次評価項目の逐次検定を実施することとした。無作為化28日目の有効性の評価(34日目の来院時)を完了した患者は最終来院時をもって打ち切りとし、28日目の評価前に治験を中止又は追跡不能となった患者は本試験での最後の観察日をもって打ち切りとした。</p>

有効性の概要

中間解析(事前に計画された主要な解析)

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、その結果は、下表のとおりでした。mITT集団における内訳は、パキロビッド群で入院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。

■ 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全死亡のイベントが認められた患者の割合(主要評価項目(検証項目): mITT集団/主要な副次評価項目: mITT1集団/主要評価項目の感度分析: mITT2集団)

	パキロビッド群		プラセボ群		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a,b)}	p値 ^{a,b,c)}	相対減少率
	n	イベント 発現例数(%)	n	イベント 発現例数(%)			
mITT集団 (主要評価項目: 検証項目)	389	3(0.8)	385	27(7.0)	-6.317% [-9.041%, -3.593%]	p<0.0001	89.1%
mITT1集団 (主要な副次評価項目)	607	6(1.0)	612	41(6.7)	-5.765% [-7.917%, -3.613%]	-	-
mITT2集団 (主要評価項目の感度分析)	661	7(1.1)	669	43(6.4)	-5.425% [-7.460%, -3.390%]	-	-

PCD時点の解析(無作為化されたすべての患者における補足的な解析)

中間解析の後に実施した、無作為化されたすべての患者2,246例(日本人6例)における補足的な解析での結果は、下表のとおりでした。mITT集団における内訳は、パキロビッド群で入院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。

■ 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全死亡のイベントが認められた患者の割合(主要評価項目: mITT集団/主要な副次評価項目: mITT1集団/主要評価項目の感度分析: mITT2集団)

	パキロビッド群		プラセボ群		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a,b)}	p値 ^{a,b,d)}	相対減少率
	n	イベント 発現例数(%)	n	イベント 発現例数(%)			
mITT集団 (主要評価項目)	697	5(0.717)	682	44(6.452)	-5.807% [-7.777%, -3.837%]	p<0.0001	88.9%
mITT1集団 (主要な副次評価項目)	1,039	8(0.770)	1,046	66(6.310)	-5.619% [-7.207%, -4.031%]	-	-
mITT2集団 (主要評価項目の感度分析)	1,109	9(0.812)	1,115	68(6.099)	-5.363% [-6.884%, -3.842%]	-	-

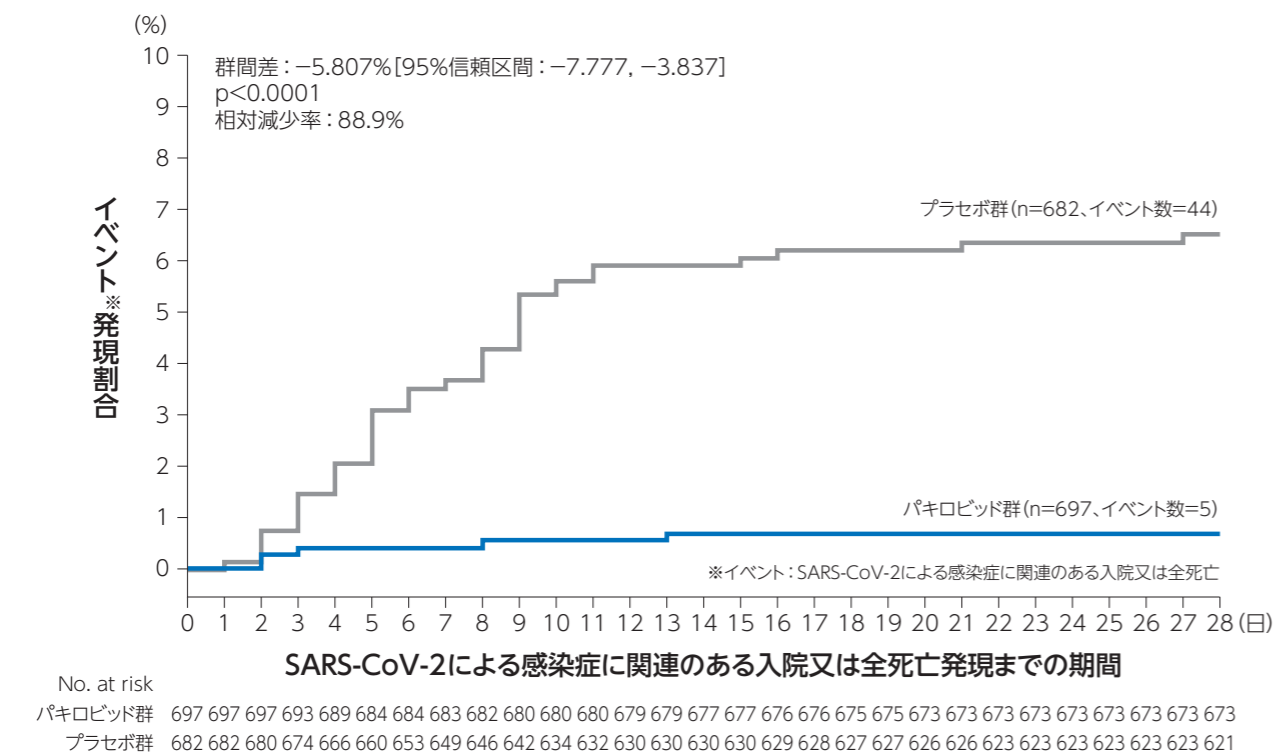
mITT集団: 無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、SARS-CoV-2による感染症の症状発現から3日以内に治験薬が投与された患者
mITT1集団: 無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがあり*、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない患者
mITT2集団: 無作為化され、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*患者
*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
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。なお、PCD時点の解析は中間解析における優越性の検証結果に基づく補足的な解析であるため、p値を検証的優越性評価の結果として解釈することはできない。

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全死亡のイベントが認められた患者の割合 (mITT集団)

PCD時点の解析 (無作為化されたすべての患者における補足的な解析)

無作為化されたすべての患者における補足的な解析では、mITT集団における無作為化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全死亡のイベントが認められた患者の割合は、パキロビッド群で697例中5例(0.717%)及びプラセボ群で682例中44例(6.452%)でした。Kaplan-Meier法で推定したイベント発現割合の群間差は-5.807% [95%信頼区間：-7.777%, -3.837%]で、相対減少率は88.9%でした。

■ 主要評価項目のイベント発現割合の推移



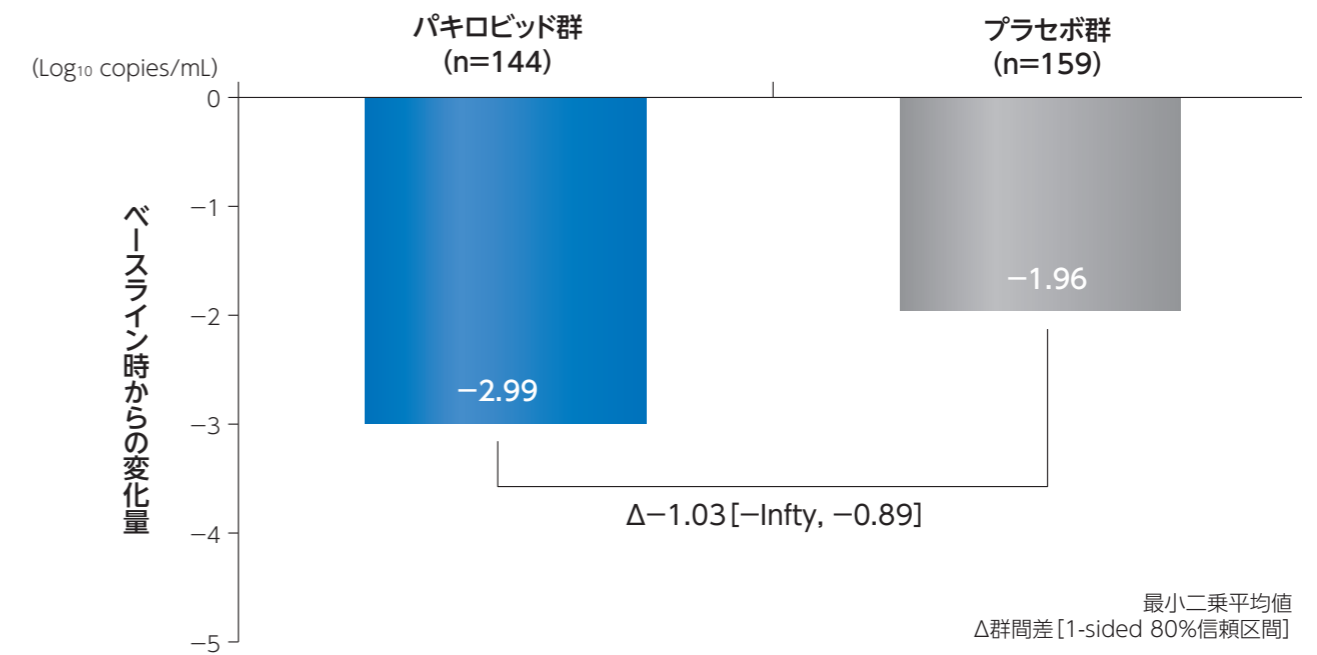
mITT集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、SARS-CoV-2による感染症の症状発現から3日以内に治験薬が投与された患者
 群間差はKaplan-Meier法により推定したイベント発現割合より算出し、分散はGreenwoodの公式に基づき算出した。信頼区間は正規近似法により算出した。
 p値：Wald検定
 なお、PCD時点の解析は中間解析における優越性の検証結果に基づく補足的な解析であるため、p値を検証的優越性評価の結果として解釈することはできない。

副次評価項目：ウイルスRNA濃度の経時変化

POC評価

mITT集団におけるベースライン時から無作為化5日目までのLog₁₀変換したウイルス減少量の調整済平均値は、パキロビッド群で-2.99、プラセボ群で-1.96であり、群間差は-1.03でした。

■ ベースライン時から無作為化5日目までのウイルス量の変化 (mITT集団)



POC評価には、データベースのスナップショット作成時点で、データベースにデータがあるすべての治験参加者を含めた。
 mITT集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン時から無作為化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患者 (※中間解析時点のみ、各解析対象集団の定義に「ベースライン時から無作為化28日目までに少なくとも1回のVisitがある」を含めた)
 解析集団及び統計モデルの共変量にデータの欠落がない患者において算出した。
 バリデートされていないぬぐい検体又は鼻咽頭ぬぐい液以外 (鼻腔ぬぐい液) の検体、並びにベースライン時のウイルスが検出できなかった検体は評価から除外した。
 ベースライン時からの変化の解析には投与群、ベースライン時のウイルス量、地理的地域及びベースライン時の血清学的検査の状態を共変量とした共分散分析を使用した。

中間解析(事前に計画された主要な解析)

副作用発現状況(SAS)

	パキロビッド群 (n=672)	プラセボ群 (n=677)
副作用発現件数	74	35
副作用発現頻度	49(7.3)	29(4.3)
重篤な副作用	1(0.1)	0
Grade3~4の副作用	3(0.4)	4(0.6)
Grade5の副作用	0	0
試験薬の投与中止に至った副作用	7(1.0)	3(0.4)

副作用のGradeはDAIDSに基づいて分類し、Grade3:重症(重度)の副作用、Grade4:生命を脅かし得る副作用、Grade5:副作用による死亡とした。 例数(%)

- 副作用の発現頻度は、パキロビッド群で672例中49例(7.3%)、プラセボ群で677例中29例(4.3%)でした。主な副作用はパキロビッド群で味覚不全25例(3.7%)、下痢13例(1.9%)、プラセボ群で悪心7例(1.0%)、上腹部痛、下痢、消化不良、発疹各2例(0.3%)でした。
- 重篤な副作用は、パキロビッド群で1例[動悸、胸部不快感及び呼吸困難各1例(重複あり)]、プラセボ群で0例でした。
- 投与中止に至った副作用は、パキロビッド群で7例[悪心4例、嘔吐3例、動悸、大腸炎、下痢、胸部不快感、筋肉痛、浮動性めまい、味覚不全、呼吸困難、斑状丘疹状皮疹各1例(重複あり)]、プラセボ群で3例(悪心、血中ブドウ糖増加及び発疹各1例)でした。
- 死亡に至った有害事象は、パキロビッド群では認められず、プラセボ群で10例(COVID-19肺炎5例、COVID-19 2例、低酸素症、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全各1例)に認められました。

PCD時点の解析(無作為化されたすべての患者における補足的な解析)

有害事象発現状況(SAS)

	パキロビッド群 (n=1,109)	プラセボ群 (n=1,115)
有害事象発現件数	476	525
有害事象発現頻度	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)
試験薬の投与中止に至った有害事象	23(2.1)	47(4.2)

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。 例数(%)

- 有害事象の発現頻度は、パキロビッド群で1,109例中251例(22.6%)、プラセボ群で1,115例中266例(23.9%)でした。主な有害事象は、パキロビッド群で味覚不全62例(5.6%)、下痢34例(3.1%)、フィブリンDダイマー増加21例(1.9%)、ALT増加17例(1.5%)、プラセボ群でCOVID-19肺炎41例(3.7%)、フィブリンDダイマー増加31例(2.8%)、ALT増加27例(2.4%)、悪心19例(1.7%)でした。
- 重篤な有害事象はパキロビッド群で18例、プラセボ群で74例に認められ、パキロビッド群で2例以上に認められたものはCOVID-19肺炎 6例(プラセボ群で37例)、COVID-19 2例(プラセボ群で8例)、腎クリアチニン・クリアランス減少 2例(プラセボ群で3例)でした。
- 投与中止に至った有害事象はパキロビッド群で23例、プラセボ群で47例に認められ、いずれかの群において2例以上認められたものは、COVID-19肺炎、悪心、腎クリアチニン・クリアランス減少、嘔吐、COVID-19、糸球体濾過率減少、肺炎、肺臓炎、白血球数減少、味覚不全でした(各群・各事象の内訳は算出されていないため公開していません)。
- 死亡に至った有害事象はパキロビッド群では認められず、プラセボ群で13例(COVID-19肺炎8例、COVID-19 3例、肺臓炎、急性呼吸不全各1例)に認められました。

10 POCでは安全性を評価していません。

パキロビッド®パック600/300のPTPシートについて

パッケージは日本語表記です。



1シート(1日分)には、ニルマトレルビル錠4錠及びリトナビル錠2錠(朝及び夕方2回分)が含まれています。

1シート(1日分)には、ニルマトレルビル錠2錠及びリトナビル錠2錠(朝及び夕方2回分)が含まれています。

腎機能障害患者における注意事項

- **コルヒチンを投与中の患者へは投与しないでください。**
- 腎機能障害の程度に応じて、下記のとおり対応してください。

腎機能障害の程度	対応
軽度 (eGFR 60mL/min以上90mL/min未満)	パキロビッド®パック600を投与してください。 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日間経口投与してください。
中等度 (eGFR 30mL/min以上60mL/min未満)	パキロビッド®パック300を投与してください。 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日間経口投与してください。
重度 (eGFR 30mL/min未満)	投与は推奨されません。

パキロビッド® パック600/300の投与にあたっての注意事項

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>本剤と下記薬剤の併用は禁忌です。

可能なすべての組み合わせについて網羅されているわけではないので、ご注意ください。

薬効分類	薬剤名等
降圧薬	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)
	アゼルニジピン(カルブロック)
高脂血症治療薬	ロミタピドメシル酸塩(ジャクスタピッド)
頭痛治療薬	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)
片頭痛治療薬	エレクトリプタン臭化水素酸塩(レルパックス)
	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
糖尿病合併慢性腎臓病治療薬	フィネレノン(ケレンディア)
催眠鎮静薬 抗不安薬	スボレキサント(ベルソムラ)
	クロラゼパ酸二カリウム(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)
抗不安薬 抗てんかん薬	ジアゼパム(セルシン、ホリゾン)
麻酔薬 抗てんかん薬	ミダゾラム(ドルミカム、ミダフレッサ)
抗てんかん薬	カルバマゼピン(テグレートール)
	フェノバルビタール(フェノバル)
	フェニトイン(ヒダントール、アレピアチン)
	ホスフェニトインナトリウム水和物(ホストイン)
抗結核薬	リファブチン(ミコブチン)
	リファンピシン(リファジン)
抗真菌薬	ボリコナゾール(ブイフェンド)

薬効分類	薬剤名等
抗悪性腫瘍薬	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)
	アパルタミド(アーリーダ)
鎮痛薬	アンピロキシカム(フルカム)
	ピロキシカム(パキソ、フェルデン)
子宮収縮薬	エルゴメトリンマレイン酸塩
	メチルエルゴメトリンマレイン酸(パルタン)
抗凝固薬	リバーロキサバン(イグザレルト)
抗血小板薬	チカグレロル(プリリンタ)
抗不整脈薬	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
心不全治療薬	イバブラジン塩酸塩(コララン)
肺高血圧症治療薬	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)
	リオシグアト(アデムパス)
抗精神病薬	プロナンセリン(ロナセン)
	ルラシドン塩酸塩(ラズーダ)
	ピモジド
勃起不全改善薬	バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ)
その他	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)

<併用注意薬>本剤と下記薬剤を併用する場合には注意してください。

可能なすべての組み合わせについて網羅されているわけではないので、ご注意ください。

薬効分類	薬剤名等
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
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
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
抗菌薬	クラリスロマイシン、エリスロマイシン
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
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
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
抗寄生虫薬	キニーネ
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、ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬(ビンプラスチン硫酸塩、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)、アフチニブマレイン酸塩
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
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
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
痛風治療薬	コルヒチン
経口避妊薬	エチニルエストラジオール
女性ホルモン製剤	エストラジオール安息香酸エステル
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
抗不整脈薬	リドカイン塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等
ジギタリス製剤	ジゴキシン
肺高血圧症治療薬	ボセンタン水和物
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
腸運動抑制薬	ロペラミド塩酸塩
抗精神病薬	クエチアピンフマル酸塩
抗うつ薬	トラゾドン塩酸塩
抗不安薬	アルプラゾラム
抗てんかん薬	ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム
パーキンソン病治療薬	プロモクリプチンメシル酸塩
局所麻酔薬	リドカイン
勃起不全改善薬	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)
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確認してください。

パキロビッド® パック600/300の薬物相互作用について

検索可能なツールを公開しています。

ぜひ、お役立てください。

<https://www.covid19oralrx-hcp.jp/interactions-finder>



【参考】National Institutes of Health (NIH) ガイドライン における推奨治療※

National Institutes of Health (NIH) ガイドラインでは、軽症から中等症の非入院成人患者におけるCOVID-19の好ましい治療法として、ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド)がAIIaで推奨されています。

非入院成人患者に対する推奨治療

- COVID-19治療ガイドラインパネルは、COVID-19の好ましい治療法として、以下の抗SARS-CoV-2療法(優先順に記載)を推奨しています。
 - リトナビルでブーストされたニルマトレルビル(パキロビッド)(AIIa)
 - レムデシビル(BIIa)
- COVID-19治療ガイドラインパネルは、好ましい治療法のいずれも使用できない場合、使用可能でない場合、または臨床的に適切でない場合に代替療法として**モルヌピラビル**を推奨しています(CIIa)。

※原文から非入院の成人患者に対する推奨治療を抜粋し、翻訳したものである。

NIH: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines
<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> 2023/1/23参照

NIHガイドラインにおける推奨度

推奨の強さ		推奨度とエビデンスレベル	
A	強く推奨	I	エビデンスの質: 高い 大きなLimitationのない1つ以上の無作為化試験 ^{a)} 、そのような試験の強力なサブグループ解析、または大きなLimitationのないメタ解析
B	中程度に推奨	IIa	エビデンスの質: 中程度 I評価の基準を満たさない無作為化試験および無作為化試験のサブグループ解析
C	弱く推奨	IIb	エビデンスの質: 中程度 大きなLimitationのない観察研究 ^{b)}
		III	専門家の意見

a) 試験結果が矛盾する場合、評価はIより低くなることもある。
 b) 観察研究のメタ解析を含む。

【参考】National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ガイダンス案における対象患者ごとの推奨治療※

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ガイダンス案においても、非入院患者における治療として、ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド)が推奨されています。

対象患者	推奨	非推奨
非入院患者	・ニルマトレルビル/リトナビル	・カシリビマブ/イムデビマブ ・モルヌピラビル ・ソトロビマブ ・レムデシビル ・チキサゲビマブ/シルガビマブ
入院患者(酸素療法なし)	・推奨薬剤なし	・カシリビマブ/イムデビマブ ・レムデシビル
入院患者(酸素療法あり)	・トシリズマブ ・バリシチニブ	・カシリビマブ/イムデビマブ ・レムデシビル

※原文を翻訳したものである。

NICE: NICE recommends 3 treatments for COVID-19 in draft guidance
<https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-3-treatments-for-covid-19-in-draft-guidance> 2023/1/23参照

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): 英国国立医療技術評価機構とは?

イギリスの保健省の下にあり、ロンドン・マンチェスターに本部を置くイギリス政府機関管轄下の特別医療機構。複雑なエビデンスのもとに厳密で独立した評価を提供し、医療および社会的ケアの実践者向けのガイダンスとアドバイスを作成すること、ヘルスケアの専門家の手に革新をもたらす推奨事項を作成すること、すべての人の予後を改善するためのベストプラクティスの採用を奨励することにより、社会全体でよりよい治療と費用対効果のバランスをとり、個人と社会の両方に提供することを目的としている。

NICE: About
<https://www.nice.org.uk/about> 2022/12/21参照

National Institutes of Health (NIH): アメリカ国立衛生研究所とは?

アメリカ合衆国の保健福祉省公衆衛生局の下にあり、メリーランド州ベセスダに本部を置く医学研究機関。研究所あるいはセンターと呼ばれる27の異なる部署で構成されている。それぞれに固有の研究課題があり、このうち3つを除く部署のすべてがアメリカ議会から直接資金を受け取り、独自の予算管理を行っている。NIHにおける研究又はNIHからの支援を受け、169人の科学者がMRIの開発、ウイルスによる発がん機序の解明などによりノーベル賞を受賞している。

NIH: WHO WE ARE
<https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are> 2022/12/21参照

【参考】新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版 における重症度分類(医療従事者が評価する基準)

厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版」では、重症度を、軽症、中等症Ⅰ、中等症Ⅱ、重症の4段階にわけています。

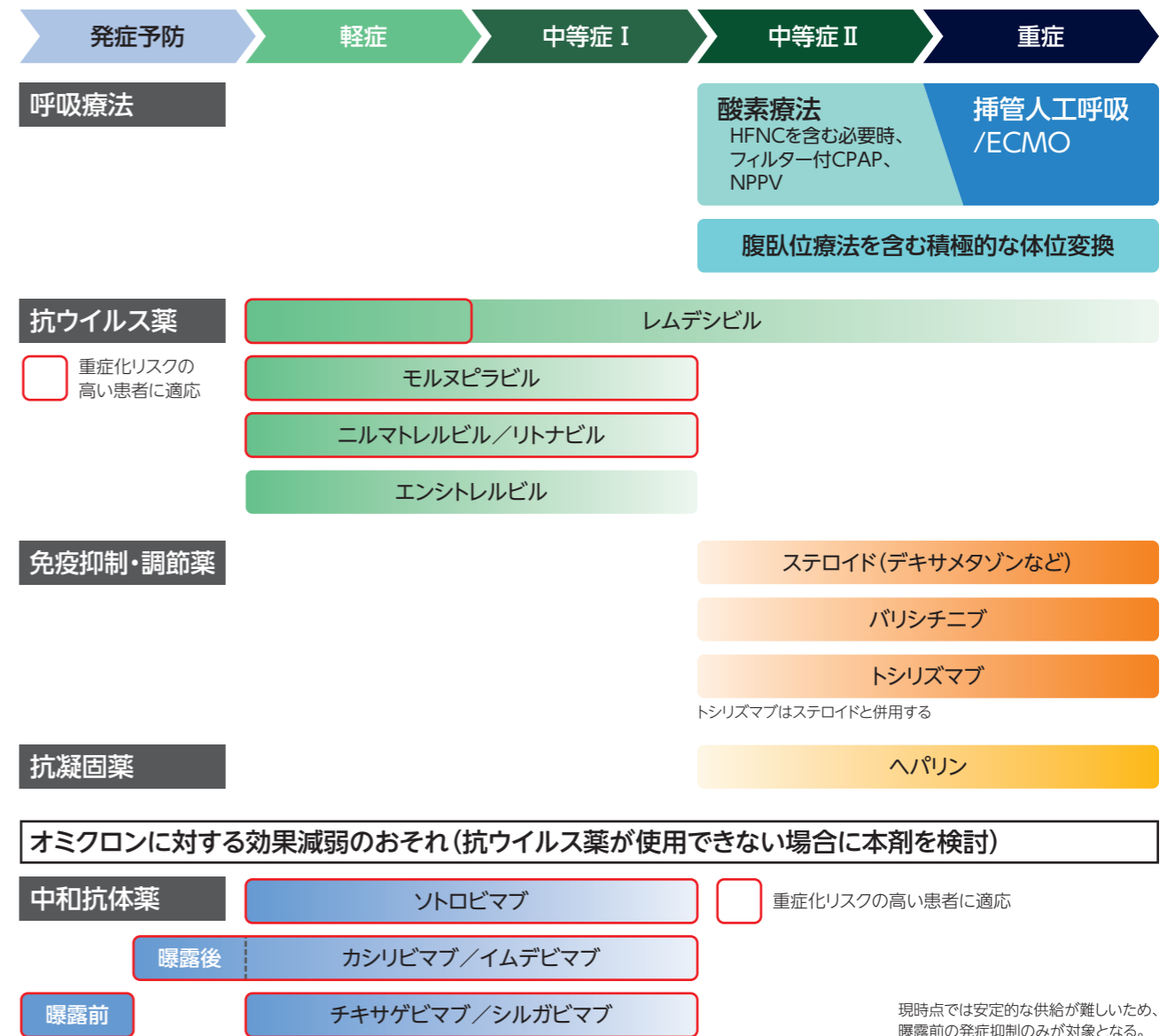
重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ ≥96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・高齢者では全身状態を評価して入院の適応を判断する
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93%<SpO ₂ <96%	呼吸困難、肺炎所見	・入院の上で慎重な観察が望ましい ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤93%	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重症		ICUに入室 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類(L型、H型)が提唱 ・L型：肺はやわらかく、換気量が増加 ・H型：肺水腫で、ECMOの導入を検討 ・L型からH型への移行は判定が困難

- ・ COVID-19の死因は、呼吸不全が多いため、重症度は呼吸器症状(特に呼吸困難)と酸素化を中心に分類した。
- ・ SpO₂を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい。
- ・ 呼吸不全の定義はPaO₂≤60mmHgでありSpO₂≤90%に相当するが、SpO₂は3%の誤差が予測されるのでSpO₂≤93%とした。
- ・ 肺炎の有無を確認するために、院内感染対策を行い、可能な範囲で胸部CTを撮影することが望ましい。
- ・ 酸素飽和度と臨床状態で重症度に差がある場合、重症度の高い方に分類する。
- ・ 重症の定義は厚生労働省の事務連絡に従った。ここに示す重症度は中国や米国NIHの重症度とは異なっていることに留意すること。
- ・ この重症度分類は新型コロナウイルス感染症の肺炎の医療介入における重症度である。入院に関しては、この分類で軽症に該当する患者であっても全身状態などを考慮する必要がある(「4-5 高齢者の管理」を参照)。

診療の手引き検討委員会：新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版, 2023
https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf 2023/2/10参照

【参考】新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版 における重症度別マネジメント

厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版」において、パキロビッドは重症化リスクの高い軽症～中等症Ⅰの患者を対象とした治療として記載されています。



- ・ 重症度は発症からの日数、ワクチン接種歴、重症化リスク因子、合併症などを考慮して、繰り返し評価を行うことが重要である。
- ・ 個々の患者の治療は、基礎疾患や合併症、患者の意思、地域の医療体制などを加味した上で個別に判断する。
- ・ 薬物療法はCOVID-19やその合併症を適応症として日本国内で承認されている薬剤のみを記載した。詳細な使用法は、「5 薬物療法」および添付文書などを参照すること。

診療の手引き検討委員会：新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第9.0版, 2023
https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf 2023/2/10参照

