

ニルマトレルビル/リトナビル（パキロビッド[®]パック）

COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：

12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児は適応範囲である。ウイルス量の減少と重症化予防効果が期待される¹⁾。健康小児は通常軽症なので、COVID-19 が重症化するリスクや基礎疾患を持っている小児が適応となる。

本来の適応症：

SARS-CoV-2 による感染症²⁾³⁾（2022 年 2 月 10 日に、新型コロナウイルス感染症に対する治療薬として特例承認された。）

入手方法：

一般流通は行われておらず、医療機関および薬局からの依頼に基づき、厚生労働省から無償で譲渡される。詳細は下記参照のこと。医療機関及び薬局への配分について⁴⁾（2023 年 2 月 16 日最終改訂：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）

（参考 1）ファイザー新型コロナウイルス『治療薬』医療従事者専用サイト⁵⁾

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

投与時の注意点³⁾⁶⁾⁷⁾：

1) COVID-19 の重症化リスク（日本小児科学会：新型コロナワクチン接種に関する、小児の基礎疾患の考え方および接種にあたり考慮すべき小児の基礎疾患等

http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=409 参照）を有する

等、本剤投与が必要と考えられる小児患者に投与する。

2) 重症度の高い（概ね中等症Ⅱ以上）COVID-19 患者に対する有効性は不明である¹⁾⁷⁾。

3) COVID-19 発病後速やかに投与を開始する。症状発現後 6 日以降に投与を開始した患者への有効性は確立していない。

4) 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、中等度の腎機能障害患者（eGFR30mL/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。薬剤シートからニルマトレルビル 2 錠のうち 1 錠を取り除き、取り除いた場所には専用シートを貼り付けて交付する。eGFR30mL/min 未満の重度の腎機能障害患者への投与は推奨しない。

5) 肝機能障害患者に投与すると、肝機能障害が増悪するおそれがある。コルヒチンを投与中の患者には投与しない。

6)本剤は CYP3A を強く阻害するため併用薬剤との相互作用を起こすため、多くの併用禁忌薬と併用注意薬がある。したがって、服用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追加する場合も相互作用を確認する（併用禁忌薬と併用注意薬については、添付文書を参照）。

7)SARS-CoV-2 感染症の小児(18 歳未満)を対象とした臨床試験は実施されていない¹⁾。薬物動態のシミュレーション解析によって 12 歳以上かつ 40kg 以上の小児にも適応が拡大された。

8)本剤は食事の有無に関係なく投与できる。

9)中間解析時点の副作用発現頻度は、本剤投与群で 7.3% (49/672 例) であり、主な副反応は、味覚不全 (3.7%) 及び下痢 (1.9%) であった。添付文書には頻度不明であるが肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシー等が記載されている。

10)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。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。

小児への適応と用法・用量³⁾：

【12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児】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。(成人と同一の用法・用量)

作用機序³⁾：

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) の働きを阻害し、ポリタンパク質の切断を阻害することでウイルスの複製を抑制する。リトナビルは、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性は示さないが、CYP3A による代謝を阻害することによってニルマトレルビルの代謝を遅らせ薬物動態を改善する。

in vitro 研究または動物実験の成績³⁾⁶⁾：

1) **in vitro の抗ウイルス活性**：ニルマトレルビルは、SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) に対して抗ウイルス活性 (EC₅₀ 61.8nmol/L) を示した (dNHBE 細胞培養系)。ニルマトレルビルは、SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) 及び変異株であるアルファ株 (B. 1. 1. 7 系統)、ベータ株 (B. 1. 351 系統)、ガンマ株 (P. 1 系統)、デルタ株 (B. 1. 617. 2 系統) 及びラムダ株 (C. 37 系統) に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ 値はそれぞれ 71.2、170、217、204、82.2 及び 93nmol/L であった (Vero E6-TMPRSS2 細胞培養系)。また、ニルマトレルビルは SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) 及び変異株である omicron 株 (B. 1. 1. 529 系統) に対して同程度の抗ウイルス活性を示し、EC₅₀ 値はそれぞれ 38 及び 23nmol/L であった (Vero E6-TMPRSS2 細胞培養系)。

2) *in vivo* の抗ウイルス活性：他のコロナウイルスである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。

3) 薬剤耐性：他のコロナウイルスであるマウス肝炎ウイルス（MHV）を用いた耐性誘導試験では、ニルマトレルビル濃度を漸増しながら 10 回継代培養した結果、MHV-3CL プロテアーゼに 5 つの変異が認められ、これらの変異を有する MHV に対するニルマトレルビルの抗ウイルス活性は 4.4~4.9 倍低下した。SARS-CoV-2 を用いた *in vitro* 耐性誘導試験では、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 種類認められ、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）³⁾。

海外での臨床報告¹⁾⁷⁾：

1) 国際共同 II/III 相開発試験として多施設共同、プラセボ対象、ランダム化二重盲検試験が実施され、18 歳以上で重症化リスクのある外来治療を受けている COVID-19 患者を対象として、ニルマトレルビル 300mg/リトナビル 100mg またはプラセボを 1 日 2 回、5 日間経口投与する 2 群に 1 対 1 で無作為に割り付け有効性と安全性を評価した。主要有効解析集団の中間解析で、プラセボ群（385 名）の 28 日までの入院又は死亡が 27 名（7.0%）に対し、実薬群（389 名）では 3 名（0.8%）と相対的リスクが 89%減少した。

（ $p < 0.0001$ ）この結果を受け、中間解析以降の被験者登録は中止されたが、日本人 6 名を含む被験者登録終了までのすべての被験者の解析結果は、プラセボ群（1,046 名）の 28 日目までの入院又は死亡が 66 名（6.3%）に対し、治療群（1,039 名）では 8 名（0.8%）とやはり相対的リスクが 88%減少した。

文献：

1) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa2118542

2) 新型コロナウイルス治療薬の特例承認について

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_23815.html

3) パキロビット[®]パック添付文書

https://www.covid19oralrx-hcp.jp/files/添付文書_672212_62501B5X1020_1_01.pdf

4) 新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（パキロビット[®]パック）の医療機関及び薬局への配分について（別紙、質疑応答集の改正）（令和 5 年 2 月 16 日最終改正）

<https://www.mhlw.go.jp/content/001059908.pdf>

5) ファイザー新型コロナウイルス『治療薬』医療従事者専用サイト

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

- 6) 一般社団法人日本感染症学会 COVID-19 治療薬タスクフォース.
COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 13 版 (2022 年 2 月 10 日) (kansensho.or.jp)
- 7) 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 COVID-19 第 9.0 版 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>)