

日薬情発第207号
令和4年3月14日

都道府県薬剤師会会長殿

日本薬剤師会
会長 山本 信夫
(会長印省略)

「パキロビッド(ニルマトレルビル/リトナビル)の薬物相互作用マネジメントの
手引き(第1版)」の策定と公表について

平素より、本会会務に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

標記について、一般社団法人日本医療薬学会より、別添のとおり通知がありましたのでお知らせいたします。

本資料を、状況に応じてご活用いただきますようお願い申し上げます。

参照 URL:<https://jsphcs.jp/news/2022/0228-1.html>



医薬発第 22-36 号
2022 年 3 月 1 日

公益社団法人日本薬剤師会
会長 山本 信夫 様

一般社団法人日本医療薬学会
会 頭 奥田 真弘



「パキロビッド（ニルマトレルビル/リトナビル）の薬物相互作用
マネジメントの手引き（第 1 版）」の策定と公表について

平素より、日本医療薬学会の活動にご高配を賜り御礼申し上げます。
今般、本学会では「パキロビッド（ニルマトレルビル/リトナビル）
の薬物相互作用マネジメントの手引き（第 1 版）」を策定し、本学会ホ
ームページにて公表いたしました。パキロビッド（ニルマトレルビル/
リトナビル、商品名：パキロビッドパック）は、本年 2 月 10 日に特例
承認された SARS-CoV-2 による感染症の経口治療薬ですが、強力なシト
クロム P450 (CYP) 3A 阻害薬であるリトナビルが配合されているため、
併用薬と重要かつ複雑な相互作用を引き起こすおそれがあります。薬
剤師には、パキロビッドの薬物相互作用マネジメントに重要な役割を
担うことが期待されるため、本学会の医療薬学学術第四小委員会では、
薬剤師によるパキロビッド（ニルマトレルビル/リトナビル）の薬物相
互作用マネジメントの一助として本手引きを作成しました。
つきましては、薬剤師によるパキロビッド（ニルマトレルビル/リト
ナビル）の薬物相互作用マネジメントの一助として、本手引きをご活用
いただければ幸甚です。

【パキロビッド（ニルマトレルビル/リトナビル）の薬物相互作用
マネジメントの手引き（第 1 版）】の掲載

日本医療薬学会ホームページ

URL : <https://www.jsphcs.jp/news/2022/0228-1.html>

パキロビッド(ニルマトレルビル/リトナビル)の
薬物相互作用マネジメントの手引き
—第1版—

一般社団法人 日本医療薬学会

2022.2

一般社団法人 日本医療薬学会
医療薬学学術第四小委員会

委員長

米澤 淳 京都大学大学院薬学研究科／医学部附属病院薬剤部

副委員長(五十音順)

岩本 卓也 三重大学医学部附属病院薬剤部

大野 能之 東京大学医学部附属病院薬剤部

委員(五十音順)

伊藤 清美 武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室

木村 文司 神戸大学医学部附属病院薬剤部

樋坂 章博 千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室

増田 純一 国立国際医療研究センター病院薬剤部

百 賢二 昭和大学統括薬剤部/薬学部

利益相反

作成に関わった委員は、日本医療薬学会の規定に則った利益相反に関する申告書を提出し、管理している。開示すべき利益相反は以下の通りである。

樋坂 章博(科研製薬株式会社、日清食品ホールディングス株式会社)、その他の委員においては開示すべき利益相反はない。

(注意点)

- ✓ 個別の患者の状況や価値観・意向を考慮して、本手引を必ずしも遵守しない治療方法が医師の裁量によって選択される場合もあることに留意願いたい。
- ✓ 本手引きは 2022 年 2 月 22 日時点で得られた情報を元に作成している。利用に際しては、添付文書やガイドライン等、常に最新の情報を参考とされることを強く望む。

1.はじめに

パキロビッド(ニルマトレルビル/リトナビル、商品名:パキロビッドパック)は、2022年2月10日に日本で特例承認された2剤目の経口COVID-19治療薬である。パキロビッドには強力なシトクロムP450(CYP)3A阻害薬であるリトナビルが、SARS-CoV-2に対して有効なニルマトレルビルの濃度を維持するために、その曝露を増加させるブースト剤(薬物動態学的増強因子)として配合されている。そのため、リトナビルが併用薬と重要かつ複雑な相互作用を引き起こすおそれがある。本邦では、リトナビルを配合する他の薬剤とカルシウム拮抗薬(併用注意に分類)との併用により、残念ながら死亡を含む重篤な副作用症例を経験したことを考慮すべきである¹⁾。

パキロビッドはリトナビルを配合する他の薬剤と同様に、添付文書²⁾において併用禁忌あるいは併用注意とされる薬物はすでに広範にわたるが、特例承認された薬剤であることから、薬物相互作用に関する実際の臨床試験の情報はまだ極めて少なく、処方増大に伴ってリスクは潜在的に高まると考えられる。薬剤師は、薬物相互作用への対処を含む薬学的管理の責任を担っており、したがってパキロビッドについては、特に高度な薬物相互作用マネジメントの知識が必要である。

これまで、日本医療薬学会 医療薬学学術第一小委員会では、医療現場において薬物相互作用をどのように評価しマネジメントすべきか、また、薬物相互作用に関連する問題点をどのように抽出し、研究を進めるかに関する「医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド」³⁾を作成してきた。パキロビッドの薬学的管理の際に参考となる情報である。

これに加えて、今回、日本医療薬学会では、医療薬学学術第四小委員会の活動を通じて、薬剤師によるパキロビッド(ニルマトレルビル/リトナビル)の薬物相互作用マネジメントの一助となるよう、本手引きを作成した。本手引きは、パキロビッドと臨床的に重要な薬物相互作用が起こるおそれのある薬物の一覧表を含む。この一覧表の有効活用を希望するとともに、前ページおよび表の冒頭に記載した注意点を必ず参照するようにお願いしたい。

2. パキロビッド(ニルマトレルビル/リトナビル)の体内動態と薬物相互作用^{2,4)}

ニルマトレルビルとリトナビルを併用した場合、健常人における半減期は、それぞれ6.05時間と6.15時間である。ニルマトレルビルは主にCYP3Aで代謝されるが、リトナビルでCYP3Aが阻害を受けている状態では、ニルマトレルビルの主な消失経路は腎排泄になる。リトナビルはCYP3A4で主に代謝され、CYP2D6でも一部代謝される。パキロビッドを1日2回反復投与すると、2日目には定常状態に達する。食事の有無にかかわらず投与できる。また、中等度及び重度の腎機能障害患者では、それぞれ87及び204%のニルマトレルビルの血中濃度-時間曲線下面積(area under concentration-time curve(AUC))の上昇が観察されている。そのため、中等度の腎機能障害患者はニルマトレルビルを半量に減量(調剤方法が特殊なので添付文書等を参照)する必要があり、重度の腎機能障害患者への投与は推奨されない。体内動態の詳細については、添付文書等を参照していただきたい。

ブースト剤として配合されているリトナビルは、様々な薬物代謝酵素(CYP3A, CYP2D6)及び薬物トランスポーター(P-糖蛋白質(P-glycoprotein (P-gp))やbreast cancer resistance protein(BCRP)等)の阻害薬である。特にCYP3Aの阻害作用は強力であり、特定の併用薬の濃度を上昇させ、

それによって重大な副作用のリスクを高めるおそれがあり、多くの薬物が併用禁忌・併用注意となっている。リトナビルは、典型的な CYP3A の基質薬の AUC を 10 倍以上増大させる報告が複数あることから、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」⁵⁾に従うと「強い阻害薬」に分類され、その中でも CYP3A 阻害率 (IR_{CYP3A}; Inhibition Ratio of CYP3A) は 0.9 以上となり特に程度が強い。そのため、「CYP3A の阻害による相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」、すなわち寄与率 (CR_{CYP3A}; Contribution Ratio of CYP3A) が 0.5 以上の薬物の AUC を 2 倍以上に、「相互作用を受けやすい基質薬」、すなわち CR_{CYP3A} が 0.8 以上の薬物の AUC を 5 倍以上に増大させる可能性がある^{6,7)}。ただし、上述のとおり、リトナビルは複数の CYP 分子種及びトランスポーターも阻害するほか、代謝酵素 (CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 等) の誘導作用も有すること等から、個別の相互作用の程度を正確に予測することは特に難しい薬物である。リトナビルは CYP3A を不可逆的に阻害するため、CYP3A 阻害効果は、薬剤中止から 3～5 日後に消失すると考えられる。リトナビルの代謝酵素誘導作用は、特に CYP2C19 で強いが、HIV 治療のように長期的に使用する場合と比較すると、5 日間の治療期間で使用する場合の代謝酵素誘導作用の臨床的な影響は小さい可能性がある。

ニルマトレルビルとリトナビルはどちらも CYP3A の基質である。したがって、CYP3A の強力な誘導作用がある薬物 (例、リファンピシン) を使用している場合あるいは中止直後では、ニルマトレルビルとリトナビルの血中濃度が大幅に低下する可能性がある。そのため、いくつかの CYP 誘導薬との併用は禁忌となっている。CYP3A 誘導薬としてカルバマゼピンを併用した場合にはニルマトレルビルの AUC は 44.5% に低下し、CYP3A 阻害薬としてイトラコナゾールを併用した場合には AUC は 38.8% 上昇すると報告されている。また、ニルマトレルビルは P-gp の基質かつ阻害薬とも報告されており、その影響も考慮する必要がある。

3. パキロビッドの薬物相互作用に関する海外の参考資料

NIH (米国国立衛生研究所) は、COVID-19 治療ガイドラインにおいて「パキロビッドの薬物相互作用に関する声明」⁸⁾を出している。リトナビルは既に特定の抗 HIV 薬のブースト剤として使用されているが、本声明にてリトナビル配合製剤の処方経験がない臨床医は、次のような情報を参照することを推奨している。また、処方にあたっては、専門家 (例えば、病棟薬剤師、HIV 専門医・薬剤師、各領域の専門医・薬剤師等) との協議も検討されるべきとしている。

• EUA fact sheet (Paxlovid)⁴⁾

(注) FDA でも正式承認ではないため情報は限られる

• Liverpool COVID-19 Drug Interactions website⁹⁾

したがって、本剤を用いた薬物治療においては、添付文書や上記の情報を確認したうえ、薬物相互作用に注意することが重要である。しかし、添付文書や上記の情報では、必ずしも本邦で使用される全ての薬物との潜在的相互作用を注意喚起できているわけではない。そこで、後の項に「パキロビッドと臨床的に重要な薬物相互作用が起こりうる薬物リスト」を挙げる。

4. 潜在的な薬物相互作用の評価とマネジメント⁸⁾

- パキロビッド(ニルマトレルビル/リトナビル)を調剤する前に薬剤師は、患者が使用している市販薬やサプリメントを含む全ての併用薬の情報を詳細に聴取したうえで、薬物相互作用の可能性を評価する必要がある。
- 特に、継続的なモニタリングができない外来患者では重要であり、処方医師や専門家との協議を検討する必要がある。
- 薬物相互作用を評価・マネジメントするうえで、パキロビッドの添付文書²⁾の他、本手引きの一覧表、EUA fact sheet⁴⁾、Liverpool COVID-19 Drug Interactions website⁹⁾等を活用するとよい。
- 特に懸念される薬物は、抗精神病薬、抗てんかん薬、特定の抗不整脈薬、経口抗凝固薬、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬等、濃度依存的に毒性を生じやすい薬効群である。しかし、これらに限定されるものでもない。
- 重大な薬物相互作用を引き起こす薬物の使用が確認された場合、薬剤師はパキロビッド使用のリスクとベネフィットを検討し、疑義照会を行う必要がある。特に、抗精神病薬、抗悪性腫瘍薬、特定の免疫抑制薬等、安全域の狭い薬物治療を受けている患者については、専門家(例:HIV 専門医・薬剤師、各領域の専門医・薬剤師)による診察等を検討する必要がある。
- 薬物相互作用の強さやその影響に応じて、パキロビッドを適正に使用するためのマネジメントは異なる。マネジメント候補は以下の通りである。
 - 併用薬の用量調節
 - 併用薬に代わる薬物の使用
 - 併用薬による潜在的な有害事象のモニタリングの強化
 - 場合によって、併用薬の一時的な休薬
- パキロビッドの用量は、併用薬との薬物相互作用を回避または軽減するために調整すべきではない。これはパキロビッドの有効性と安全性に影響を与えるおそれがあるため重要である。
- パキロビッドの薬物相互作用の可能性について患者に説明する必要がある。薬物相互作用を引き起こすおそれのある薬物を使用している場合は、潜在的な副作用の徴候や症状等について患者に指導する必要がある。
- パキロビッドの治療期間 5 日間及び治療終了後少なくとも 3~5 日間は、薬物相互作用マネジメントを考慮する必要がある。また、半減期の長い薬物を併用した場合には、それ以降も注意する必要がある。
- 薬物相互作用のマネジメントが困難な場合、またはパキロビッドの有効性が減弱する可能性がある場合(既に CYP3A 誘導薬を使用している場合等)、COVID-19 に対する代替の治療薬の使用を検討する必要がある(詳細は「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き」¹⁰⁾等を参照)。

5. パキロビッドと臨床的に重要な薬物相互作用が起こりうる薬物リスト

パキロビッドパックの添付文書²⁾で併用禁忌・併用注意と記載される薬物、EUA fact sheet (Paxlovid)⁴⁾および「パキロビッドの薬物相互作用に関する声明」⁸⁾で併用の注意喚起のある薬物、ならびに論文^{6,7)}等の情報を元にパキロビッドと臨床的に重要な薬物相互作用が起こりうる薬物を以下の表にまとめた。

リトナビルとの相互作用試験の報告が無い場合についても、薬物相互作用の受けやすさが中程度以上の CYP3A 基質薬(強力な CYP3A 阻害薬との併用により AUC が 2 倍以上に上昇する報告がある CR_{CYP3A} が 0.5 以上の薬物)は可能な限りリストアップした^{6,7)}。同様に、P-gp の基質薬および中等度以上の CYP3A 誘導薬(併用により典型的な CYP3A 基質薬の AUC を 50%以下に低下させる報告がある薬物)も可能な限り追加した^{6,7)}。

また、添付文書で禁忌とされる薬物にはマーク(*:パキロビッドの添付文書で併用禁忌、#:リトナビルと併用禁忌)を付した。論文^{6,7)}を元に、薬物相互作用を受けやすい CYP3A 基質薬(強力な CYP3A 阻害薬との併用により AUC が 5 倍以上に上昇する報告がある CR_{CYP3A} が 0.8 以上の薬物)は**太字(ゴシック)**で強調した。「臨床における対応」の項は、パキロビッドパックの添付文書²⁾ および EUA fact sheet (Paxlovid)⁴⁾を参考としたが、同一の記述ではない。

(薬物リストに関する注意点)

- ✓ 本表に記載されている薬物は参考情報であり、パキロビッドと相互作用の可能性のあるすべての薬物の包括的なリストではない。
- ✓ 薬剤師は、薬物相互作用のマネジメントを含む包括的な情報について、本表以外にも適切な資料を参照し、該当する薬物の処方医師や専門家と協議する等、患者個別に適切に対応を検討する必要がある。
- ✓ リトナビルは複数の CYP 分子種(CYP3A, CYP2D6)及びトランスポーター(P-gp や BCRP 等)も阻害し、かつ CYP 等の誘導作用も有すること等から、個別の薬物相互作用の程度を正確に予測することは特に難しい薬物であることも強調したい。

表. パキロビッドと臨床的に重要な薬物相互作用が起こりうる薬物リスト(2022.2 現在)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応(相互作用の機序)
鎮痛薬	アンピロキシカム* ピロキシカム*		これらの薬物の血中濃度が大幅に上昇し、不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を起こすおそれがあるため併用禁忌。 (CYP阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
		トラマドール ^{a)}	トラマドールの血中濃度の上昇及び活性代謝物濃度の低下により、効果に影響するおそれがある。 (CYP阻害によるトラマドールの血中濃度上昇及び活性代謝物の血中濃度低下)
麻薬性鎮痛薬	フェンタニル		併用する場合は、治療効果と副作用(重篤な呼吸抑制を含む)を注意深くモニターすることが推奨される。 (CYP3A阻害によるフェンタニルの血中濃度上昇)
		オキシコドン ^{a)} ペチジン ^{a)}	これらの薬物の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。 (CYP阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
鎮静・催眠薬	エスタゾラム* クロラゼプ酸* ジアゼパム* トリアゾラム* フルラゼパム* ミダゾラム*	クアゼパム ^{c)}	これらの薬物の血中濃度が大幅に上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあるため、併用禁忌。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
	アルプラゾラム	プロチゾラム ^{b)} エチゾラム ^{c)}	傾眠等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用は推奨されない。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇) ☆CYP2C19の遺伝子変異によっては、CYP3A阻害によるエチゾラムの血中濃度上昇が顕著になるおそれがある ⁶⁾ 。
		スポレキサント ^{a,b)} レンボレキサント ^{b)}	傾眠等の副作用が増強されるおそれがあるため、スポレキサントは併用禁忌。 レンボレキサントは併用する場合は1日1回2.5mgとすること。(添付文書参照) (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
抗精神病薬	ピモジド* プロナンセリン* ルラシドン*	クロザピン ^{a)}	不整脈等の重篤または致死的な副作用を引き起こすおそれがあるため併用禁忌。 クロザピンも同様に併用は避けることが望ましい。 (CYP阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
	クエチアピン		クエチアピンの作用を増強するおそれがあるため、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、クエチアピンを減量する等して慎重に投与すること。併用によりクエチアピンの血中濃度が高値となり、QT間隔が延長するおそれがある。 (CYP3A阻害によるクエチアピンの血中濃度上昇)
		ブレクスピプラゾール ^{b)}	ブレクスピプラゾールの作用が増強するおそれがあるため減量等を考慮すること。 (CYP3A阻害によるブレクスピプラゾールの血中濃度上昇)
精神刺激薬		モダフィニル ^{b)}	パキロビッドの抗ウイルス作用の消失及び耐性出現の恐れがあるため併用は避けることが望ましい。COVID-19に対する代替薬を考慮することが望ましい。 (モダフィニルのCYP3A誘導によるパキロビッドの血中濃度低下)
抗うつ薬	トラゾドン		吐き気、めまい、低血圧、及び失神等の副作用を引き起こすおそれがあるため、トラゾドンの減量等を考慮すること。 詳細については、トラゾドンの添付文書も確認すること。 (CYP阻害によるトラゾドンの血中濃度上昇)
注意欠陥／多動性障害治療薬		グアンファシン ^{b)}	グアンファシンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるため、グアンファシンを減量する等注意すること。 (CYP3A阻害によるグアンファシンの血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
抗てんかん薬	カルバマゼピン* フェニトイン* フェノバルビタール* ホスフェニトイン*	プリミドン ^{b)}	パキロビッドの抗ウイルス作用の消失及び耐性出現の恐れがあるため併用禁忌。プリミドンも同様に併用は避けることが望ましい。COVID-19に対する代替薬を考慮することが望ましい。 (これらの薬物のCYP3誘導によるパキロビッドの血中濃度低下)
	バルプロ酸 ラモトリギン		これらの薬物の血中濃度が低下するおそれがある。 (グルクロン酸抱合促進によるこれらの薬物の血中濃度低下)
		クロナゼパム ^{a)}	クロナゼパムの血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。 (CYP阻害によるクロナゼパムの血中濃度上昇)
持続性ドパミン作動薬	ブロモクリプチン		ブロモクリプチンの血中濃度が上昇するおそれがある。必要に応じて減量や休薬等を考慮すること。 (CYP阻害によるブロモクリプチンの血中濃度上昇)
トリプタン系片頭痛治療薬	エレトリプタン*		エレトリプタンの血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため併用禁忌。 (CYP3A阻害によるエレトリプタンの血中濃度上昇)
強心配糖体	ジゴキシン		ジゴキシンの血中濃度が上昇する恐れがあるため、血中濃度モニタリングを適切に行う等注意すること。 詳細については、ジゴキシンの添付文書等を参照すること。 (P-gp阻害によるジゴキシンの血中濃度上昇)
抗不整脈薬	アミオダロン* キニジン* フレカイニド* プロパフェノン* ベプリジル*		不整脈を引き起こすおそれがあるため併用禁忌。 (CYP阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
抗不整脈薬	リドカイン(全身投与)		可能であればリドカインの血中濃度モニタリングを行い、血中濃度上昇に注意すること。 (CYP阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
		ジソピラミド ^{a)} メキシレチン ^{a)}	不整脈を引き起こすおそれがあるため併用は避けることが望ましい。 (CYP阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
HCNチャネル遮断薬		イバブラジン ^{# a,b)}	イバブラジンの血中濃度が上昇し、過度の徐脈があらわれることがあるため併用禁忌。 (CYP3A阻害によるイバブラジンの血中濃度上昇)
アルドステロン拮抗薬		エプレレノン ^{# a,b)}	エプレレノンの血中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあるため併用禁忌。 (CYP3A阻害によるエプレレノンの血中濃度上昇)
バソプレシンV ₂ -受容体拮抗薬		トルバプタン ^{b)}	トルバプタンの作用が増強するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。 (CYP3A阻害によるトルバプタンの血中濃度上昇)
カルシウムチャネル拮抗薬	アゼルニジピン * アムロジピン ジルチアゼム ニカルジピン ニトレンジピン ニフェジピン ニルバジピン フェロジピン ベラパミル 等		これらの薬物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。併用時はこれらの薬剤の減量や休薬を考慮し、患者の状態をモニタリングすること。(アゼルニジピンは併用禁忌) (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
直接的レニン阻害薬		アリスキレン ^{b)}	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。 (P-gp阻害によるアリスキレンの血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
エンドセリン受容体拮抗薬	ボセンタン		パキロビッドの開始の少なくとも36時間前にボセンタンの投与を中止するか、COVID-19に対する代替薬を考慮することが望ましい。 詳細については、ボセンタンの添付文書等を参照すること。 (CYP3A阻害によるボセンタンの血中濃度上昇及びボセンタンのCYP3A誘導によるパキロビッドの血中濃度低下)
		マシテンタン ^{b)}	マシテンタン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。 (CYP3A阻害によるマシテンタンの血中濃度上昇)
エルゴタミン系薬	エルゴタミン* エルゴメトリン* ジヒドロエルゴタミン* メチルエルゴメトリン*		血管攣縮や四肢及び中枢神経系を含む他の組織の虚血等の急性麦角中毒のおそれがあるため併用禁忌。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
PDE5阻害薬	シルденаフィル* タダラフィル* バルデナフィル*		視覚異常、低血圧、持続勃起、失神等のPDE5阻害薬による副作用のおそれがあるため併用禁忌。 (CYP3A阻害等によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬	リオシグアト*		リオシグアトの血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため併用禁忌。 (CYP3A阻害等によるリオシグアトの血中濃度上昇)
HMG-CoA還元酵素阻害薬	シンバスタチン アトルバスタチン		横紋筋融解症を含むミオパチーを引き起こすおそれがあるため併用は避けることが望ましい。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
	ロスバスタチン		ロスバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。 (BCRP阻害によるロスバスタチンの血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
高脂血症治療薬	ロミタピド*		ロミタピドの血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため併用禁忌。 (CYP3A等の阻害によるロミタピドの血中濃度上昇)
キサンチン系気管支拡張薬	テオフィリン		テオフィリンの血中濃度が低下するおそれがある。 (CYP誘導によるテオフィリンの血中濃度低下)
長時間作用型β受容体刺激薬	サルメテロール		併用は推奨されない。併用によりQT延長や動悸、洞性頻脈等、サルメテロールに関連する心血管系の有害事象のリスクが高まるおそれがある。 (CYP3A阻害によるサルメテロールの血中濃度上昇)
中枢性麻薬性鎮咳薬		コデイン ^{a)}	コデインの血中濃度の上昇及び活性代謝物の濃度の低下により、効果に影響するおそれがある。 (CYP阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇及び活性代謝物の血中濃度低下)
オピオイド誘発性便秘症治療薬		ナルデメジン ^{b)}	ナルデメジンの血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。 (CYP3A阻害によるナルデメジンの血中濃度上昇)
止瀉薬	ロペラミド		ロペラミドの血中濃度が上昇するおそれがある。 (P-gp阻害によるロペラミドの血中濃度上昇)
制吐薬		アプレピタント ^{b)} ホスアプレピタント ^{b)}	これらの薬物の血中濃度が上昇するおそれがある。 (CYP3A阻害によるアプレピタントの血中濃度上昇)
グレリン様作用薬		アナモレリン ^{#b)}	アナモレリン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ため併用禁忌。 (CYP3A阻害によるアナモレリンの血中濃度上昇)
抗痛風薬	コルヒチン(腎機能又は肝機能障害のある患者は禁忌*、それ以外は併用注意)		腎障害または肝障害のある患者では、重篤または致死的な副作用を引き起こすおそれがあるため併用禁忌。 (CYP3A/P-gp阻害によるコルヒチンの血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
エストラジオール製剤	エチニルエストラジオール エストラジオール		これらの薬物の血中濃度が低下するおそれがある。 (CYP2C19誘導によるこれらの薬物の血中濃度低下)
排尿障害改善薬		シロドシン ^{a,b)} タムスロシン ^{a)}	これらの薬物の血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの薬物の減量等を考慮すること。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
全身性ステロイド (吸入・点鼻を含む)	デキサメタゾン トリアムシノロン ブデソニド フルチカゾン	シクレソニド ^{b)} ベタメタゾン ^{a)} メチルプレドニゾロン ^{a,b)} モメタゾン ^{a)}	クッシング症候群及び副腎皮質機能抑制のリスクが増加するおそれがあるので、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。プレドニゾロンを含む代替の全身性ステロイド薬を考慮すること。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
抗ヒスタミン薬		エバスチン^{b)}	エバスチンの活性代謝物(カレバスチン)の血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため注意が必要。 (CYP3A阻害によるエバスチン活性代謝物の血中濃度上昇)
		ルパタジン^{b)}	ルパタジンの血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため注意が必要。 (CYP3A阻害によるルパタジンの血中濃度上昇)
		フェキソフェナジン ^{b)}	フェキソフェナジンの血中濃度が上昇するおそれがある。 (P-gp阻害によるフェキソフェナジンの血中濃度上昇)
抗凝固薬	ワルファリン		ワルファリンの血中濃度に影響を与えるおそれがある。頻回なINRのモニタリングを行うことが望ましい。 (CYP阻害によるワルファリンの血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
抗凝固薬	リバーロキサバン*		リバーロキサバンによる出血リスクを増加させるため併用禁忌。 (CYP3A/P-gp阻害によるリバーロキサバンの血中濃度上昇)
		アピキサバン ^{c)} エドキサバン ^{c)} ダビガトラン ^{b)}	出血リスクを増加させるおそれがあるため注意すること。減量基準等については個々の抗凝固薬の添付文書等を参照すること。 (P-gp/CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇) ☆これらの薬物の添付文書を元に判断し、リストに追加した。
抗血小板薬		チカグレロル^{# a,b)}	チカグレロルの血小板凝集抑制作用が増強するおそれがあるため併用禁忌。 (CYP3A阻害によるチカグレロルの血中濃度上昇)
		クロピドグレル ^{a)}	クロピドグレルの活性代謝物の生成が減少し、血小板凝集抑制作用が低下するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。 (CYP阻害等によるクロピドグレルの活性代謝物の血中濃度低下) ☆詳細については根拠論文 ¹⁾ を参照
選択的DPP-4阻害薬		サキサグリプチン ^{b)}	サキサグリプチンの血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合には、必要に応じてサキサグリプチンを減量する等注意すること。 (CYP3A/P-gp阻害によるサキサグリプチンの血中濃度上昇)
グルコシルセラミド合成酵素阻害薬		エリグルスタット ^{b)}	エリグルスタットの血中濃度が上昇するおそれがある。詳細はエリグルスタットの添付文書参照。 (CYP阻害によるエリグルスタットの血中濃度上昇)
選択的C5a受容体拮抗薬		アバコパン ^{b)}	アバコパンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用時は患者の状態を十分観察すること。 (CYP3A阻害によるアバコパンの血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
抗悪性腫瘍薬	アパルタミド*	エンザルタミド ^{b)} ミタン ^{b)}	パキロビッドの抗ウイルス作用の消失及び耐性出現のおそれがあるため、アパルタミドは併用禁忌。エンザルタミドやミタンも同様に併用を避けることが望ましい。COVID-19に対する代替薬を考慮することが望ましい。 (これらの薬物のCYP3A誘導によるパキロビッドの血中濃度低下)
抗悪性腫瘍薬	イリノテカン イブルチニブ エベロリムス エンコラフェニブ ゲフィチニブ ダサチニブ タモキシフェン トレミフェン ニロチニブ ビンクリスチン ビンブラスチン ベネトクラクス(用量漸増期)* ベネトクラクス	アカラブルチニブ ^{b)} アベマシクリブ ^{a,b)} エヌトレクチニブ ^{b)} シロリムス ^{a,b)} セリチニブ ^{a,b)} セルペルカチニブ ^{b)} テムシロリムス ^{b)} ラパチニブ ^{b)} ブリグチニブ ^{b)} ボスチニブ ^{b)} ※同系統の他の薬物にも注意	ベネトクラクスの再発または難治性の慢性リンパ性白血病の用量漸増期は併用禁忌、それ以外の場合はベネトクラクスを減量する。 重篤な副作用のおそれがあるため、イブルチニブやエンコラフェニブの併用を避けることが望ましい。 ビンクリスチンやビンブラスチンの併用は、重篤な血液学的または消化器系の副作用を引き起こすおそれがある。 詳細については、個々の抗悪性腫瘍薬の添付文書等も確認すること。 (CYP/P-gp阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
	アフアチニブ		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。パキロビッド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こと。 (P-gp阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)

薬効群	パキロビッドの添付 文書で記載の薬物	その他の注意を 要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
免疫抑制薬	エベロリムス シクロスポリン タクロリムス		免疫抑制薬の血中濃度のモニタリングが推奨される。免疫抑制薬の血中濃度を綿密にモニターできない場合は、パキロビッドの使用を避けること。 詳細については個々の免疫抑制薬の個々の添付文書等を参照すること。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇)
抗菌薬	クラリスロマイシン エリスロマイシン		これらの薬物の血中濃度が上昇するおそれがある。抗菌薬の用量調整については、個々の添付文書等を参照すること。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇。パキロビッドの血中濃度も上昇するおそれがある)
	リファンピシン*		パキロビッドの抗ウイルス作用の消失及び耐性出現の恐れがあるため併用禁忌。COVID-19に対する代替薬を考慮することが望ましい。 (リファンピンのCYP3A誘導によるパキロビッドの血中濃度低下)
	リファブチン*		併用禁忌。COVID-19に対する代替薬を考慮することが望ましい。 (CYP3A阻害によるリファブチンの血中濃度上昇及びリファブチンのCYP3A誘導によるパキロビッドの血中濃度低下)
抗真菌薬	ボリコナゾール*		ボリコナゾールの血中濃度が低下するため併用禁忌。 (CYP2C19誘導によるボリコナゾールの血中濃度低下。ただし、CYP2C19の遺伝子変異によっては、相互作用による変化が反転する。パキロビッドの血中濃度も上昇するおそれがある)
	イトラコナゾール ケトコナゾール ミコナゾール		これらの薬物の血中濃度が上昇するおそれがある。 (CYP3A阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇。パキロビッドの血中濃度も上昇するおそれがある)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
	フルコナゾール ホスフルコナゾール		パキロビッドの血中濃度が上昇するおそれがある。 (これらの薬物のCYP3A阻害によるパキロビッドの血中濃度上昇)
抗マラリア薬	キニーネ		キニーネの血中濃度が上昇するおそれがある。 (CYP3A阻害によるキニーネの血中濃度上昇)
抗HIVプロテアーゼ阻害薬	アタザナビル 等	ホスアンプレナビル ^{a)} ダルナビル^{a,b)}	リトナビルまたはコビスタットを含むHIVレジメンを使用している患者は、これらの治療を継続する必要がある。これらのプロテアーゼ阻害薬を併用する際は、パキロビッドまたはプロテアーゼ阻害薬の有害事象をモニターすること。 詳細については、それぞれのプロテアーゼ阻害薬の添付文書等を参照すること。 (CYP/P-gp阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇。CYP3A/P-gpの阻害が過剰になることで、他の薬物との関係も含めて相互作用がさらに増大するおそれがある)
抗HIV薬	エトラビルン エファビレンツ ネビラピン マラピロク	ドラビルン ^{b)} ビクテグラビル/エム トリシタビン/テノホビル ^{a)}	詳細については、それぞれの抗HIV薬の添付文書等を参照すること。 (CYP/P-gp阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇等)
	ジドブジン	ラルテグラビル ^{a)}	詳細については、それぞれの抗HIV薬の添付文書等を参照すること。 (グルクロン酸抱合促進によるこれらの薬物の血中濃度低下)
C型肝炎直接作用型抗ウイルス薬	グレカプレビル/ピブレンタスビル		パキロビッドとグレカプレビル/ピブレンタスビルの併用は推奨されない。 (CYP/P-gp阻害によるこれらの薬物の血中濃度上昇等)

薬効群	パキロビッドの添付文書で記載の薬物	その他の注意を要する薬物	臨床における対応 (相互作用の機序)
ハーブ製品	セントジョンズワート*		パキロビッドの抗ウイルス作用の消失及び耐性出現の恐れがあるため併用禁忌。 (セントジョンズワートのCYP3A誘導によるパキロビッドの血中濃度低下)
タバコ	タバコ		喫煙によりパキロビッドの血中濃度が低下するおそれがある。 (機序不明) ☆根拠不明であり、喫煙を理由にパキロビッド治療を避ける必要は乏しいと考えられる。
グレープフルーツジュース		グレープフルーツジュース ^{b)}	パキロビッドの血中濃度が影響されるおそれがあるので、投与期間中のグレープフルーツジュースの摂取は避けることが望ましい。 (グレープフルーツジュースの腸管でのCYP3Aの阻害によりパキロビッドの血中濃度が上昇するおそれがある)

*:パキロビッドの添付文書で併用禁忌

#:リトナビルと併用禁忌

太字(ゴシック):CYP3A 寄与率(CR_{CYP3A})が 0.8 以上と推定される薬物

「その他の注意を要する薬物」の根拠

a: EUA fact sheet (Paxlovid)⁴⁾および「パキロビッドの薬物相互作用に関する声明」⁸⁾

b: 論文^{6,7)}

c:その他に委員会で注意が必要と判断した薬物

参考資料

1. オムニタスビル水和物、パリタプレビル、リトナビル配合薬と併用注意薬ニフェジピンの併用が治療抵抗性低血圧発現と関連したと考えられる事例. 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知 薬生安発 0805 第 1 号(平成 28 年 7 月 5 日), 「使用上の注意」の改訂について, 別紙 9 オムニタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビルに対する使用上の注意改訂指示、根拠症例.

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0306.html>

<https://www.info.pmda.go.jp/shourei/pmdsi335/02.pdf>

2. パキロビット®パック添付文書 2022年2月10日(第1版)
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_62501B5X1020_1_01
3. 医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド 一般社団法人日本医療薬学会 医療薬学学術第一小委員会.
<https://www.jsphcs.jp/news/2019/1114-1.html>
4. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVID™.
<https://www.fda.gov/media/155050/download>
5. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン 薬生薬審発 0723 第4号 2018年7月23日
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3525&dataType=1&pageNo=1
6. Maeda K, Hisaka A, Ito K, Ohno Y, Ishiguro A, Sato R, Nagai N. Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management. *Drug Metab Pharmacokinet* 41:100414, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34666290/>
7. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther.* 125(2):230-48.2010
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19951720/>
8. National Institutes of Health. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Potential Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-paxlovid-drug-drug-interactions/>
9. THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL. COVID-19 Drug Interactions.
<https://www.covid19-druginteractions.org>
10. 「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 第6.2版」.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000888565.pdf>
11. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 105(1):219-228, 2019
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696643/>