

【話題の薬】 パキロビッド® パック(ニルマトレルビル錠/リトナビル錠)

北海道大学病院 薬剤部 佐藤 優(59期 2018年卒)

薬効薬理

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することでウイルス複製を抑制する新型コロナウイルス感染症治療薬である。リトナビルはニルマトレルビルのシトクロム P450(CYP)3A による代謝を阻害し、血中濃度を増加させる。

薬物動態と相互作用

ニルマトレルビルを経口投与すると代謝により有効な血中濃度が得られず薬効を発揮しない。そのため、ニルマトレルビルの血中濃度を保つためのブースターとしてリトナビルを同時に内服する。ブースターとは、代謝などにより十分な血中濃度が得られない薬物に対して、代謝酵素やトランスポーターの働きを阻害することで血中濃度を高め、薬物暴露を増加させる目的で投与する併用薬のことである。リトナビルは強力な CYP3A 阻害薬であり、消化管や肝臓の CYP3A を阻害することでニルマトレルビルの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる(参考となる図:文献 3 より引用)。また、ニルマトレルビルは単独では主に肝臓で代謝されると考えられるが、リトナビル併用下では代謝が阻害され、主に腎排泄となる。パキロビッド®パックは相互作用が非常に多いことで知られ、薬剤師による薬学的管理が重要とされている。

リトナビルの CYP3A 阻害作用は強力であり、その阻害は不可逆的で、内服を中止しても 3~5 日は阻害効果が持続すると考えられている。そのため、パキロビッド®パック内服終了から最低 5 日間程度は相互作用が生じる可能性を考える必要があると思われる。リトナビルは CYP3A 以外にも CYP2D6 など複数の CYP 分子種を阻害し、P-糖蛋白質 (P-gp) や breast cancer resistance protein(BCRP)などのトランスポーターも阻害する。また、CYP2C19 や UDP グルクロン酸転移酵素(UGT)などの誘導作用も有するため、複雑な相互作用が予想される。

調剤の実際

パキロビッド®パック調剤時には、医師が記入した投与前チェックシートを確認する。チェックシートの確認は、チェック項目が多くとっても大変である。当院で実際に相互作用が臨床的な問題となった事例として、タクロリムスの血中濃度が著しく上昇し、パキロビッド®パック中止後も血中濃度の上昇が遷延した事例や、アムロジピンによる過度の降圧があった事例があったそう。それ以降調剤室では、これら薬剤と同程度の AUC の上昇が予想される併用薬を内服している場合、医師に相互作用に関する情報提供を行っており、併用薬の休薬や、ラゲブリオ®への変更などを提案している。

参考文献

- 1) パキロビッド®パック添付文書(第2版)
- 2) パキロビッド®パックインタビューフォーム(第4版)
- 3) 前田和哉, “Pharmacokinetic booster”の活用による抗ウイルス治療薬の価値向上. *Drug Delivery System* 35-5, 394-400(2020).
- 4) 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1.2版)
- 5) 松田彰 :「ワクチンのブースター接種と抗ウイルス薬を上手に使いコロナ禍を無事に乗り切ろう!」*芳香 SCIENCE* 72-2(2023)

同窓会 HP:2023年10月6日公開

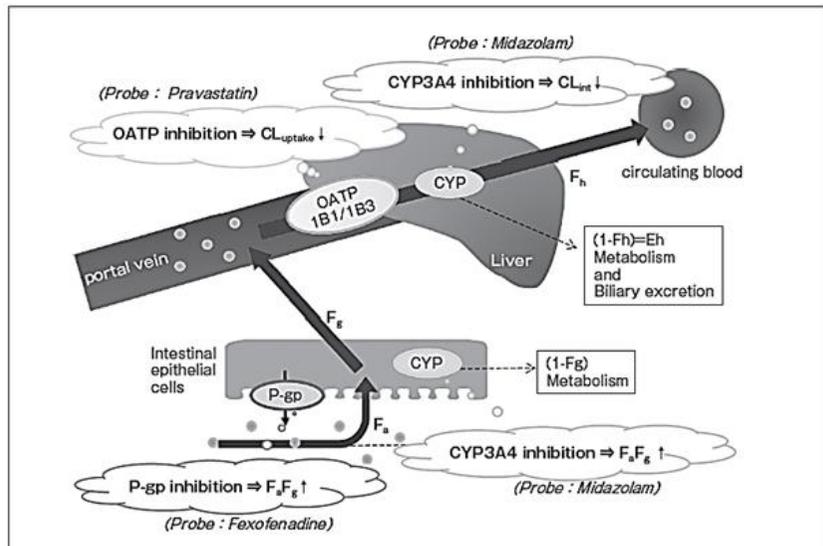


図3 HIVプロテアーゼ阻害薬とともに用いられる pharmacokinetic booster の機構となる作用点
各作用点には、その分子の機能を選択的に検出するためのプローブ薬物の名前を付した。実際、Ieriらによるリトナビルの阻害効果の臨床試験⁹⁾による定量的解析の結果、このスキームのうち、リトナビル100mg投与時の肝取り込みトランスポーター OATP1B1/1B3の阻害効果は極めて弱いことがわかった。