

2022 年 2 月 18 日

日本てんかん学会

新型コロナウイルス感染症経口治療薬と抗てんかん発作薬に関する情報

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

経口抗新型コロナウイルス薬パキロビッド®パック（パキロビッド）について日本てんかん学会会員に情報提供をおこなう。

令和 4 年 2 月 10 日厚生労働省は、新型コロナウイルスの軽症および中等症で重症化リスクを有する患者に適応のある経口治療薬パキロビッド®パックを特例承認した（<https://www.mhlw.go.jp/content/000896601.pdf>）。高齢者や基礎疾患のある患者への治療の選択肢が増え、新型コロナ対策の推進に寄与することが期待されている。本剤は他剤との相互作用があり、併用禁忌薬が多数ある。てんかん治療においても注意が必要である。使用にあたっては添付文書を必ず参照すること

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/62501B5X1020_1_01/?view=frame&style=XML&lang=ja。

1. パキロビッドの薬理学的特徴

パキロビッド（ニルマトレルビル／リトナビル）は、3CL プロテアーゼ阻害薬のニルマトレルビルと抗 HIV 薬のリトナビルを併用する治療薬である。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ウイルス増殖を抑制する。併用するリトナビルは、ニルマトレルビルの代謝を阻害し、血中濃度を維持する。リトナビルは、多くの薬物代謝酵素の阻害剤、誘導剤、基質でもある。特に、リトナビルは CYP3A を強く阻害することが知られている。また、ニルマトレルビル及びリトナビルは CYP3A の基質でもある。

2. パキロビッドと抗てんかん発作薬（ASM）の相互作用

2.1 ASM がパキロビッドに与える影響

ASM が酵素誘導によりパキロビッドの濃度を低下させその効果を減弱する。CYP3A4 アイソザイム誘導剤である ASM が問題となる。そのためカルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタールはパキロビッドとの併用禁忌とされている。

トピラマート、ルフィナミドは弱-中程度の CYP3A4 誘導作用があるので、パキロビッドの効果を減弱する可能性がある。

2. 2 パキロビッドが ASM に与える影響

リトナビルは CYP3A4 の阻害により ASM の代謝に影響し、ASM 濃度を上昇させる可能性がある。そのためカルバマゼピン、ジアゼパム、ミダゾラムはパキロビッドとの併用禁忌である。エベロリムスは併用注意である。

リトナビルはグルクロン酸抱合の誘導により、バルプロ酸、ラモトリギンの濃度を低下させる可能性があり併用注意である。

3. 添付文書

パキロビッドパックの添付文書は下記 URL で参照できる。

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/62501B5X1020_1_01/?view=frame&style=XML&I

併用禁忌、併用注意と記載のある薬剤を下記に示す。

パキロビッドパックと**併用禁忌**の抗てんかん発作薬（添付文書記載）
カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、ジアゼパム、ミダゾラム

パキロビッドパックと**併用注意**の抗てんかん発作薬（添付文書記載）
バルプロ酸、ラモトリギン、エベロリムス

パキロビッドと他剤との相互作用は、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。

4. その他の新型コロナウイルス治療薬

日本感染症学会から“COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 13 版”が発表されており、パキロビッドが使用困難な場合に考慮できる薬剤が記載されている。経口薬としては、モルヌピラビル（ラゲブリオ）が本邦では承認されている。

（https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_220210.pdf）。

5 抗てんかん発作薬とパキロビッド®パックと相互作用のまとめ

本邦のパキロビッド®パック添付文書および関連情報サイト等から現在得られる情報をもとに、抗てんかん発作薬との相互作用を表にまとめた。

表 抗てんかん発作薬とパキロビッド®パックと相互作用

注意レベル、■併用禁忌、■併用注意、■相互作用の可能性あり、■重要な相互用なし

抗てんかん発作薬	注意レベル	パキロビッドとの相互作用等の注意点
Carbamazepine	■	併用禁忌 パキロビッドの効果減弱が示されている。 カルバマゼピン濃度上昇が示されている。
Clonazepam	■	本邦添付文書記載なし。Liverpool では禁忌とされている。 クロナゼパム濃度上昇の可能性はある。
Globazam	■	本邦添付文書記載なし。Liverpool では相互作用ありと記載されている。 クロバザム・デスメチルクバザム濃度変化の可能性（上昇・低下）がある。
Diazepam	■	併用禁忌 ジアゼパム濃度上昇が示されている。
Ethosuximide	■	本邦添付文書記載なし。 エトサクシミド濃度上昇の可能性はある。
Everolimus	■	併用注意 Liverpool では禁忌と記載されている。エベロリムスは CYP3A4 で代謝されるため、リトナビル of 酵素阻害により、エベロリムス濃度が上昇する。
Fosphenytoin	■	併用禁忌 パキロビッドの効果減弱が示されている。
Gabapentin	■	本邦添付文書記載なし。 臨床的に重要な相互作用はないと考えられる。
Lacosamide	■	本邦添付文書記載なし。 臨床的に重要な相互作用はないと考えられる。
Lamotrigine	■	併用注意 ラモトリギンの濃度低下の可能性はある。
Levetiracetam	■	本邦添付文書記載なし。 臨床的に重要な相互作用はないと考えられる。

Lorazepam	■	本邦添付文書記載なし。 臨床的に重要な相互作用はないと考えられる。
Midazolam	■	併用禁忌 ミダゾラム濃度上昇が示されている。
Perampanel	■	本邦添付文書記載なし。Liverpool では相互作用の可能性が否定できないと記載されている。 ペランパネル濃度上昇の可能性がある。
Phenobarbital	■	併用禁忌 パキロビッドの効果減弱が示されている。
Phenytoin	■	併用禁忌 パキロビッドの効果減弱が示されている。
Primidone	■	本邦の添付文書には記載がないが、併用禁忌に近いと考えられる。プリミドンは代謝されて体内でフェノバルビタールになるため。 パキロビッドの効果減弱の可能性がある。 フェノバルビタール濃度上昇の可能性がある。
Rufinamide	■	本邦添付文書記載なし。 弱い CYP3A4 誘導作用があるので、パキロビッドの効果を減弱する可能性がある。
Sultiame	■	本邦添付文書記載なし。Liverpool では、スルチアムは肝代謝であるため、パキロビッドがスルチアム濃度を上昇させる可能性があるとして記載されている。
Stiripentol	不明	本邦添付文書記載なし。 Liverpool 記載なし
Topiramate	■	本邦添付文書記載なし。 弱い CYP3A4 誘導作用があるので、パキロビッドの効果を減弱する可能性がある。
Valproate	■	併用注意 バルプロ酸の濃度低下の可能性がある。
Vigabatrin	■	本邦添付文書記載なし。 臨床的に重要な相互作用はないと考えられる。
Zonisamide	■	本邦添付文書記載なし。 臨床的に重要な相互作用はないと考えられる。

Liverpool ; <https://www.covid19-druginteractions.org/about>

関連情報サイト

厚生労働省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

日本感染症学会；COVID-19 に対する薬物治療の考え方

https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_220210.pdf

国立国際医療研究センター；パキロビッドパックとの併用に慎重になるべき薬剤リスト

<http://www.hosp.ncgm.go.jp/phar/140/20220210.pdf>

米国 NIH； COVID19 治療ガイドライン

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-paxlovid-drug-drug-interactions/>

リバプール大学； COVID19 薬相互作用

<https://www.covid19-druginteractions.org/about>

米国； FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVID™

<https://www.fda.gov/media/155050/download>

米国てんかん学会； Paxlovid™ Information from FDA and Guidance for AES Members.

https://www.aesnet.org/docs/default-source/pdfs-clinical/43200075_2022-02-01-aes_paxlovid_and_asms-information-guidance_final.pdf?sfvrsn=2dd82912_2