

パキロビッドパック
パキロビッドパック 600
パキロビッドパック 300
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

(別紙様式2)

パキロビッドパック
パキロビッドパック 600
パキロビッドパック 300

に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①パキロビッドパック ②パキロビッドパック 600 ③パキロビッドパック 300	有効成分	ニルマトレルビルおよびリトナビル
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和5年8月2日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群	高血糖、糖尿病	なし
肝機能障害	出血傾向	
アナフィラキシー		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2022年2月10日 ②③2022年11月14日	薬効分類	87625
再審査期間	8年	承認番号	①30400AMX00026000 ②30400AMX00444000 ③30400AMX00443000
国際誕生日	2021年12月31日		
販売名	①パキロビッドパック ②パキロビッドパック600 ③パキロビッドパック300		
有効成分	ニルマトレルビルおよびリトナビル		
含量及び剤形	1シート（1日分）に、 ①②1錠中ニルマトレルビル150mg 4錠、1錠中リトナビル100mg 2錠 ③1錠中ニルマトレルビル150mg 2錠、1錠中リトナビル100mg 2錠		
用法及び用量	通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ニルマトレルビルとして1回300 mg及びリトナビルとして1回100 mgを同時に1日2回、5日間経口投与する。		
効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	<p>パキロビッドパックは2022年2月、パキロビッドパック600およびパキロビッドパック300は2022年11月に医薬品医療機器等法第14条の3第1項の規定に基づき承認された特例承認品目である。</p> <p>2022年11月14日にパキロビッドパックについて販売名変更（パキロビッドパック600）に関する医薬品製造販売承認取得および中等度腎機能障害患者用（パキロビッドパック300）に関する医薬品製造販売承認取得。</p>		

変更の履歴

前回提出日：
2023年6月13日

変更内容の概要：

1. 承認条件2および3の削除。
2. 1.1 安全性検討事項の「肝機能障害」について、臨床試験データを更新。
3. 「4. リスク最小化計画の概要：追加のリスク最小化活動」に設定している「投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書、患者ハンドブック）」の終了に伴い削除するとともに、「5.3. リスク最小化計画の一覧」の実施状況を「実施中」から「終了」に変更。

変更理由：

1. 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づき猶予された資料を令和4年9月8日に提出した。当該資料で説明した本剤の品質、有効性及び安全性から承認事項を変更する必要はなく、添付文書および医薬品リスク管理計画においても適切な注意喚起が設定されていることから承認条件2および3が解除されたため。
2. C4671005試験の最終報告書（長期追跡結果）に基づき最新のデータに更新したため。
3. 承認条件2の解除に伴い、追加のリスク最小化活動を終了するため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： リトナビル¹⁾の投与を受けている患者で，中毒性表皮壊死融解症および皮膚粘膜眼症候群が認められたため¹⁾。</p> <p>1) NORVIR (ritonavir) [US Prescription Information (USPI)]. AbbVie Inc; 1996. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020945s048lbl.pdf. Accessed: 03 Feb 2022.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動により，中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群の発現状況を把握するため。• 製造販売後の中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで，本剤の適正使用を促し，安全性の確保を図るため。
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： リトナビル¹⁾の投与を受けている患者で，正常値の上限の5倍を超える肝トランスアミナーゼの上昇，肝炎および黄疸が認められたため¹⁾。</p> <p>SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした本剤の国際共同第2/3相試験 [C4671005 (EPIC-HR) 試験] の無作為化されたすべての被験者を対象とした解析 (安全性解析対象集団 2091例) において，因果関係を問わないアラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現頻度は，ニルマトレルビルおよびリトナビル併用群でそれぞれ <u>1.6%</u>および <u>1.0%</u>，プラセボ群でそれぞれ <u>2.6%</u>および <u>1.3%</u>であった。</p> <p>1) NORVIR (ritonavir) [US Prescription Information (USPI)]. AbbVie Inc; 1996. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020945s048lbl.pdf. Accessed: 03 Feb 2022.</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動により、肝機能障害の発現状況を把握するため。 • 製造販売後の肝機能障害の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
<p>アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の製造販売後においてアナフィラキシーの発現が報告されたことから設定した。</p> <p>国内において、本剤の承認日（2022年2月10日）以降2022年5月20日までの間に、アナフィラキシー1例を集積した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動により、アナフィラキシーの発現状況を把握するため。 • 製造販売後のアナフィラキシーの発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本リスクに関する情報を医療従事者および患者に提供することで、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク	
高血糖，糖尿病	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： リトナビル投与を受けている HIV 感染症患者で，糖尿病の新たな発現または悪化，および高血糖が認められたため¹⁾。SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の 5 日間投与ではこれらの事象が起きるリスクは低いと考えられるが，その可能性を否定できないため潜在的リスクとして設定した。</p> <p>1) Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. Ther Clin Risk Manag 2008;4(5):1023-33.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動により，高血糖，糖尿病の発現状況を把握するため。 • 製造販売後の高血糖，糖尿病の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 高血糖および糖尿病と本剤との関連は明確でないことから，現時点では電子添文における注意喚起は不要であると考えるが，新たな情報が得られた場合には注意喚起の可否を速やかに検討する。
出血傾向	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： リトナビル投与を受けている血友病患者で，特発性皮膚血腫および出血性関節症を含む出血の増加が認められたため¹⁾。SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の 5 日間投与ではこれらの事象が起きるリスクは低いと考えられるが，その可能性を否定できないため潜在的リスクとして設定した。</p> <p>1) Evatt BL, Farrugia A, Shapiro AD, et al. Haemophilia 2002: emerging risks of treatment. Haemophilia 2002;8(3):221-9.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動により，出血傾向の発現状況を把握するため。 • 製造販売後の出血傾向の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 出血傾向と本剤との関連は明確でないことから、現時点では電子添文における注意喚起は不要であると考えるが、新たな情報が得られた場合には注意喚起の可否を速やかに検討する。
--	---

重要な不足情報

該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，確認，分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 [重要な特定されたリスク] 「中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群」，「肝機能障害」，「アナフィラキシー」 [重要な潜在的リスク] 「高血糖，糖尿病」，「出血傾向」</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤の安全性および有効性を把握する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査開始から3年間（登録期間：調査開始から2年間） 観察期間：投与終了28日後まで 目標症例数：3000例 実施方法：連続調査方式</p> <p>【症例数の設定根拠】 第2/3相試験（C4671005試験）における本剤の副作用発現割合は7.8%であった。本邦での使用実態下の副作用発現割合を同じと仮定した場合，3000例の症例数により90%の確率で214例以上の副作用が検出される。0.1%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%の確率で少なくとも1例以上検出するためには3000例が必要である。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 調査開始から半年後または調査症例が1000例を超えた時点のいずれか早い時点の報告書作成時，安全性定期報告提出時および調査終了時に安全性等について包括的な検討を行い，最終的な報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・ 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。・ 既存の安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の見直しについて検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集，確認，分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2022年10月提出)
一般使用成績調査	安全性定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：3000例	・安全性定期報告提出時 ・調査開始から半年後または調査症例が1,000例を超えた時点のいずれか早い時点 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書，患者ハンドブック）	治験総括報告書作成時 安全性定期報告書提出時 再審査終了時	終了