2025 年 6 月改訂（第 14 版）

日本標準商品分類番号
87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗 SARS-CoV-2 剤

エンシトレルビル　フマル酸錠

ゾコーバ®錠125mg

XOCOVA® Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中　エンシトレルビル　フマル酸 152.3 mg （エンシトレルビルとして 125 mg）
一般名	和　名：エンシトレルビル　フマル酸（JAN） 洋　名：Ensitrelvir Fumaric Acid（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022 年 11 月 22 日（緊急承認） 2024 年　3 月　5 日（通常承認） 薬価基準収載年月日：2023 年　3 月 15 日 販売開始年月日：2022 年 11 月 23 日 （医療機関への供給を開始した日） 2023 年　3 月 31 日 （一般流通による供給を開始した日）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社　医薬情報センター TEL 0120-956-734　　FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/

本 IF は 2025 年 5 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3
Ⅱ．名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
Ⅲ．有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6
Ⅳ．製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9
Ⅴ．治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 13
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 29
2. 薬理作用 29
Ⅶ．薬物動態に関する項目 46
1. 血中濃度の推移 46
2. 薬物速度論的パラメータ 57
3. 母集団（ポピュレーション）解析 58
4. 吸収 58
5. 分布 59
6. 代謝 61
7. 排泄 63
8. トランスポーターに関する情報 64
9. 透析等による除去率 64
10. 特定の背景を有する患者 65
11. その他 65
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 66
1. 警告内容とその理由 66
2. 禁忌内容とその理由 66
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 67
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 67
5. 重要な基本的注意とその理由 67
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 68
7. 相互作用 70
8. 副作用 77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 84
10. 過量投与 84
11. 適用上の注意 84
12. その他の注意 84
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 85
1. 薬理試験 85
2. 毒性試験 86
Ⅹ．管理的事項に関する項目 93
1. 規制区分 93
2. 有効期間 93
3. 包装状態での貯法 93
4. 取扱い上の注意 93
5. 患者向け資材 93
6. 同一成分・同効薬 93
7. 国際誕生年月日 93
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 94
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 94
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 94
11. 再審査期間 94
12. 投薬期間制限に関する情報 94
13. 各種コード 94
14. 保険給付上の注意 95
ⅩⅠ．文献 97
1. 引用文献 97
2. その他の参考文献 98
ⅩⅡ．参考資料 99
1. 主な外国での発売状況 99
2. 海外における臨床支援情報 99
ⅩⅢ．備考 100
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 100
2. その他の関連資料 100

略語表

略語	略語内容
3CL	3C 様（3C-like）
ACE2	アンジオテンシン変換酵素 2（angiotensin-converting enzyme 2）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
BCRP	乳がん耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
bid	1 日 2 回（bis in die, twice daily）
BLQ	定量下限未満（below the lower limit of quantification）
C_{24hr}	投与 24 時間後の血漿中濃度（plasma concentration at 24 hours after first administration）
CC_{50}	50%細胞障害濃度（concentration achieving 50% of cytotoxicity）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019）
D.Bil	直接ビリルビン（direct bilirubin）
DMSO	ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide）
EC_{50}	細胞生存率が 50%になる濃度（half maximal (50%) effective (occupancy) concentration）
eGFR	推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate）
hAEC	ヒトプライマリー気道上皮細胞（human airway epithelial cells）
hERG	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（human ether-à-go-go related gene）
HPLC	液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography）
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibitory concentration）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
MATE	有機カチオン／H^+交換輸送体（multidrug and toxin extrusion）
OAT	有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
PA-EC_{50}	細胞生存率が 50%になる濃度を血清タンパク存在量で補正した活性値（protein-adjusted EC_{50}）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PDE	ホスホジエステラーゼ（phosphodiesterase）
P-gp	P 糖タンパク質（P-glycoprotein）
PIF	光毒性係数（photo irritation factor）
PK	薬物動態学（pharmacokinetics）
qd	1 日 1 回（quaque die, once daily）
qid	1 日 4 回（quarter in die, 4 times daily）
RH	相対湿度（relative humidity）
S9 mix	代謝活性化系（metabolic activation system）
SARS-CoV-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）
SpO_2	経皮的酸素飽和度（saturation of percutaneous oxygen）
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期（terminal elimination half-life）
T.Bil	総ビリルビン（total bilirubin）
$TCID_{50}$	50%組織細胞感染価（50% tissue culture infectious dose）

略語	略語内容
tid	1 日 3 回（ter in die, thrice daily）
$Time_{High}$	目標を超える血漿中濃度を維持する時間（total time above the target plasma concentration）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetic(s)）
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to maximum plasma concentration）
TMPRSS2	Ⅱ型膜貫通型セリンプロテアーゼ（transmembrane protease, serine 2）
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（uridine diphospho-glucuronosyl transferase）
ΔΔQTcF	プラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QTc 間隔（placebo- and baseline-corrected Fridericia's QTc）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

2019 年 12 月、新型のコロナウイルスの感染によって肺炎が発症していることが確認され、その原因ウイルスが重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）と命名された。SARS-CoV-2 は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）と同様に、その外殻表面にあるスパイクタンパクが標的である宿主細胞の細胞膜表面に発現するアンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）に特異的に結合することで、宿主細胞へと侵入する。ACE2 は鼻粘膜上皮細胞、肺胞上皮細胞、小腸の腸上皮細胞などに発現している。SARS-CoV-2 による感染症は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と命名され、世界保健機関（WHO）は 2020 年 1 月 30 日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（PHEIC）」を宣言した。その後、世界的な感染拡大の状況や重症度等から、2020 年 3 月 11 日に COVID-19 をパンデミック（世界的な大流行）の状態であると表明した。2023 年 5 月 6 日に PHEIC の宣言を終了したが、今後の流行状況が不明であることから、SARS-CoV-2 感染症による脅威は完全に払拭されてはいない。

本邦においては、2020 年 1 月に 1 例目の感染者が確認されて以来、流行株の変化を伴って、2023 年 5 月 7 日までに、第 1 波から第 8 波の流行のピークを経験し、累積 3300 万例以上の感染及び累積 7 万例以上の死亡が報告された。

ゾコーバ錠（一般名：エンシトレルビル　フマル酸）は、塩野義製薬株式会社によって創製された SARS-CoV-2 による感染症治療薬である。本剤は、SARS-CoV-2 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須である 3C-like（3CL）プロテアーゼを阻害することで、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を発揮する。

2022 年 2 月に「SARS-CoV-2 による感染症」の効能・効果にて製造販売承認申請を行い、2022 年 11 月に緊急承認医薬品として承認を取得した。当該緊急承認の期限内である 2023 年 6 月に改めて製造販売承認申請を行い、2024 年 3 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、SARS-CoV-2 遺伝子から翻訳されたポリタンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須である SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼの阻害を介して、ウイルスの複製を阻害する。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 第Ⅱ／Ⅲ試験（T1221 試験）において、軽症／中等症（Phase 3 Part）の SARS-CoV-2 感染者に本剤を 5 日間経口投与（1 日目は 375 mg、2 日目から 5 日目は 125 mg）したとき、COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間（中央値）は、プラセボ群と比較して有意に短縮した。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(3) エンシトレルビル　フマル酸の 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害を介して、抗ウイルス作用が確認された。（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(4) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材 ・ゾコーバ®錠 125mg「「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い」 （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照） 患者向け資材 ・ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	ゾコーバ錠 125mg の保険適用に係る留意事項の一部改正について（令和 6 年 3 月 22 日保医発 0322 第 1 号） 新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ゾコーバ錠 125mg）の薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（周知）（その 2）（令和 5 年 3 月 22 日事務連絡） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2025 年 6 月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

表Ⅰ－1　医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
アナフィラキシー	催奇形性	なし
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

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
なし
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

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
・医療従事者向け資材（ゾコーバ®錠 125mg「「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い」）の作成と提供 ・患者向け資材（ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾコーバ®錠 125mg

(2) 洋名

XOCOVA® Tablets

(3) 名称の由来

XO（ノックアウト、～がない）＋COVID-19＝XOCOVA

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エンシトレルビル　フマル酸（JAN）

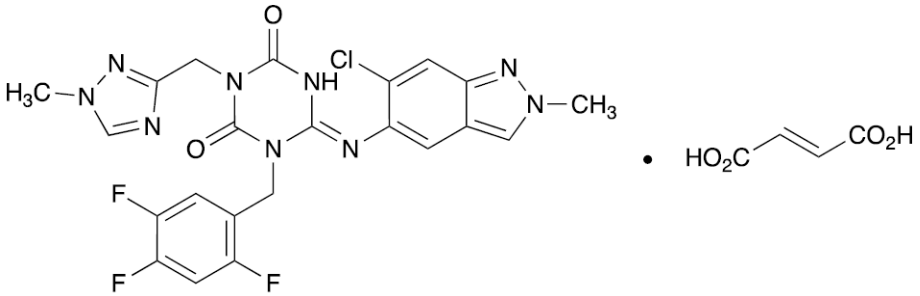
(2) 洋名（命名法）

Ensitrelvir Fumaric Acid（JAN）

(3) ステム

抗ウイルス剤：-vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{17}ClF_3N_9O_2$・$C_4H_4O_4$

分子量：647.95

5. 化学名（命名法）又は本質

(6*E*)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：S-217622

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1　溶解性

（測定温度 25℃）

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
ジメチルスルホキシド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
アセトン	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
メタノール	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール（99.5）	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
アセトニトリル	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

＊：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：245.2℃

(5) 酸塩基解離定数

p*K*a＝4.1（計算値）

(6) 分配係数

log P＝1.06（計算値）

(7) その他の主な示性値

pH：3.54（本薬の飽和水溶液、23.1℃）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－2　有効成分の安定性

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">試験区分</th><th colspan="3">保存条件</th><th rowspan="2">包装形態</th><th rowspan="2">保存期間</th><th rowspan="2">結果</th></tr>
<tr><th>温度</th><th>湿度</th><th>光</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃</td><td>60%RH</td><td>暗所</td><td rowspan="2">ポリエチレン袋（二重）
＋結束バンド
＋ファイバードラム</td><td>12 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃</td><td>75%RH</td><td>暗所</td><td>6 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td>加温</td><td>60℃</td><td>―</td><td>暗所</td><td>ガラス瓶・密栓</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>加湿</td><td>25℃</td><td>85%RH</td><td>暗所</td><td rowspan="2">シャーレ・開放</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>加温・加湿</td><td>40℃</td><td>75%RH</td><td>暗所</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">光安定性試験</td><td>25℃</td><td>60%RH</td><td>D65
ランプ
(4000 lx)</td><td>シャーレ・ポリ塩化
ビニリデンフィルム</td><td>120 万 lx・hr*</td><td>規格内</td></tr>
</table>

＊：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m^2 以上

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 赤外吸収スペクトル測定法

2) 液体クロマトグラフィー（HPLC）

(2) 定量法

HPLC

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

表Ⅳ－1（1）　製剤※1の外観及び性状

※1：国購入品、一般流通品

販売名	**ゾコーバ錠125mg**
性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の素錠である。
外形	表面　 裏面　 側面
大きさ	直径 約 9.0 mm 厚さ 約 4.9 mm
質量	約 346 mg

表Ⅳ－1（2）　製剤※2の外観及び性状

※2：一般流通品

販売名	**ゾコーバ錠125mg**
性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の素錠である。
外形	表面　 裏面　 側面
大きさ	直径 約 9.0 mm 厚さ 約 4.4 mm
質量	約 346 mg

(3) 識別コード

表Ⅳ－2　識別コード

販売名	**ゾコーバ錠125mg**
識別コード	ⓧ 711：125
記載場所	錠、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ－3　有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	**ゾコーバ錠125mg**
有効成分	1 錠中 エンシトレルビル　フマル酸 152.3 mg （エンシトレルビルとして 125 mg）
添加剤	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は分解生成物を認めず、製剤特有の不純物はない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－4　製剤の安定性

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP	36 ヵ月 （継続中）	規格内
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP	6 ヵ月	規格内
苛酷試験 （加温・加湿）	40℃	75%RH	暗所	ガラス瓶・開栓	2 ヵ月	規格内
光安定性試験	25℃	60%RH	D65 ランプ （4000 lx）	シャーレ・ポリ塩化ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr*	規格内

＊：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m^2 以上

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：溶出試験第 1 液溶液

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用

分析法：HPLC

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

7 錠［7 錠（PTP）×1］

28 錠［14 錠（PTP）×2］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニル、ポリ三フッ化塩化エチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。［17.1.1 参照］

5.3 重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は検討されていない。

（解　説）

5.1、5.2 本剤の適正使用のために設定した。

5.3 臨床試験での選択及び除外基準に基づき設定した。第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）Phase 3 Part では、軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染症患者を対象とした。（「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

非臨床薬理試験のヒトプライマリー気道上皮細胞（hAEC）を用いた評価の結果、ヒトで SARS-CoV-2 ウイルス量を 90％低下させるために必要な本剤の血漿中薬物濃度（PA-EC_{90}）は、0.374 μg/mL であった。また、SARS-CoV-2 感染マウスを用いた薬物動態／薬力学（PK／PD）解析の結果、本剤投与により肺内ウイルス力価を低下させるためには、必要薬効濃度を上回る血漿中薬物濃度を、投与期間を通じて維持することが重要であると考えられた。肺内ウイルス力価を 1 $\log_{10}$、2 $\log_{10}$ 及び 3 $\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）低下させるために必要なマウス血漿中薬物濃度（C_{48hr}）はそれぞれ 1.61、7.90 及び 30.7 μg/mL であり、Potency shift を考慮して計算すると、それらに対応するヒト血漿中薬物濃度は、それぞれ 1.24、6.09 及び 23.7 μg/mL と推定された。

健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（T1211 試験）で、日本人健康成人男性にエンシトレルビルフマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして 20～2000 mg で 1 日 1 回空腹時単回投与した結果、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度−時間曲線下面積（AUC）は概ね用量に比例して増大し、半減期は 42.2～48.1 時間であった。また、これらの用量において安全性に大きな懸念はなく、忍容性は良好であった。したがって、投与開始後から速やかに抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度に到達し、その血漿中薬物濃度を維持し、反復投与による曝露の蓄積を小さくするためには、負荷用量と維持用量を組み合わせることが妥当と考えた。また、ヒトからヒトへの SARS-CoV-2 伝播期間及び感染後の臨床経過も踏まえ、非臨床薬理試験に基づき算出した有効性が期待できる血漿中薬物濃度を満たす用法・用量として、1 日目は 375 mg、

2 日目から 5 日目は 125 mg（375/125 mg）、又は 1 日目は 750 mg、2 日目から 5 日目は 250 mg（750/250 mg）の 1 日 1 回 5 日間反復投与を設定した。

T1211 試験で、日本人健康成人男性にエンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間空腹時反復投与した結果、投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められ、設定した負荷用量と維持用量の適切性が確認された。更に、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群共に、投与期間を通じて、PA-EC_{90}（0.374 μg/mL）を十分に上回る血漿中薬物濃度を維持しており、マウス感染モデルにおいて肺内ウイルス力価を 2 $\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）低下させるために必要な血漿中薬物濃度に相当するヒト血漿中薬物濃度（6.09 μg/mL）を上回ることが示された。また、安全性に大きな懸念はなく、忍容性は良好であった。これらの結果から、SARS-CoV-2 感染者を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）では、軽症／中等症及び無症候／軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの、エンシトレルビル　フマル酸の有効性及び安全性を評価することとした。なお、T1211 試験における懸濁剤による食事の影響の検討により、食事によって臨床的に意味のある薬物動態への影響が認められなかったことから、食事条件の設定は不要とした。

T1221 試験の Phase 2b Part において、軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果が確認され、一定の臨床症状改善効果を有することが示唆された。Phase 2b Part までの結果に基づく PK／PD 解析から、評価した曝露範囲内では、投与後 20～28 時間の血漿中濃度（C_{24hr}）のすべてのカテゴリー（20 μg/mL 未満、20 以上 40 μg/mL 未満、40 μg/mL 以上）で同程度の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認された。両投与量による曝露間で本剤の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果に明確な差はなく、375/125 mg 群で十分な抗ウイルス効果が確認できたことから、Phase 3 Part で有効性の検証対象とする用量を 375/125 mg 群に限定し、750/250 mg 群は、安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析に使用した。

Phase 3 Part の結果として、ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団において、主要評価項目「COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間」及び主要な副次評価項目「Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量」、「ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間」で統計学的に有意な差が認められ、本剤の有効性が検証された（「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項参照）。安全性の観点では、Phase 3 Part までで大きな懸念はなく、忍容性は良好であった。また、臨床試験の結果、及び Phase 3 Part までの結果に基づく母集団薬物動態解析により、体重、年齢、肝機能、及び腎機能による用量調節は必要ないと判断した。12 歳以上の年齢別での安全性にも大きな違いは認められなかった。以上より、375/125 mg 群で本剤の有効性が検証され、安全性及び忍容性が確認されたことから、本剤の用法・用量は、「通常、12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから 72 時間以内に投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から 72 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.1 参照］

（解　説）

臨床試験の結果として、ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の患者において、本剤の有効性が確認されたため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表Ⅴ－1　臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	試験内容	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅰ相	T1211	単回漸増投与（懸濁剤）	日本人 健康成人 50 例	日本	—	◎	◎	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照
		食事の影響(懸濁剤)			—	◎	◎	
		反復漸増投与（懸濁剤）	日本人[a] 健康成人 55 例	日本	—	◎	◎	
		CYP3A 基質との薬物相互作用(懸濁剤)			—	◎	◎	無作為化、 非盲検、 プラセボ対照
		反復漸増投与(錠剤)			—	◎	◎	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照
			白人 健康成人 24 例		—	◎	◎	
			日本人 高齢者 16 例		—	◎	◎	
		ステロイドとの薬物相互作用（錠剤）	日本人 健康成人 28 例	日本	—	◎	◎	単群、非盲検
		食事の影響（錠剤）	日本人 健康成人 14 例	日本	—	◎	◎	
		ミダゾラムとの薬物相互作用（錠剤）	日本人 健康成人 14 例	日本	—	◎	◎	
	T1216	マスバランス試験（懸濁剤）	外国人 健康成人 6 例	英国	—	◎	◎	単群、非盲検
	T1213	肝機能障害患者薬物動態試験（錠剤）	外国人 軽度及び中等度肝機能障害患者 25 例	米国	—	◎	◎	非盲検、 並行群間
	T1214	腎機能障害患者薬物動態試験（錠剤）	外国人 軽度、中等度及び重度腎機能障害患者 32 例	米国	—	◎	◎	非盲検、 並行群間
	T1215	トランスポーター基質との薬物相互作用試験（錠剤）	日本人 健康成人 14 例	日本	—	◎	◎	単群、非盲検
	T1218	CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用試験（錠剤）	日本人 健康成人 28 例	日本	—	◎	◎	単群、非盲検
第Ⅱ／Ⅲ相	T1221	Phase 2a Part	日本人 SARS-CoV-2 感染者 69 例	日本	◎	◎	◎	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照
		Phase 2b Part	日本人、アジア人[b] SARS-CoV-2 感染者 428 例	日本 韓国	◎	◎	◎	
		Phase 3 Part	日本人、アジア人[c] SARS-CoV-2 感染者 1821 例	日本 韓国 ベトナム	◎	◎	◎	
		Phase 2b/3 Part	日本人、アジア人[b] SARS-CoV-2 感染者 605 例		○	○	○	

◎：評価資料、○：参考資料、―：非検討若しくは評価の対象とせず
a：反復漸増投与（懸濁剤）は、白人含む。
b：アジア人以外の 2 例を含む。
c：アジア人以外の 6 例を含む。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回及び反復漸増投与 [1]

健康成人対象第 I 相試験（T1211 試験）において、日本人健康成人男性 50 例にエンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして単回投与（20 mg、70 mg、250 mg、500 mg、1000 mg、2000 mg）※した。また、健康成人男性（日本人、白人：33 例）にエンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）を、健康成人女性（日本人：22 例）にエンシトレルビル　フマル酸（錠剤）を、健康成人男性（日本人：28 例）にエンシトレルビル　フマル酸（錠剤）をエンシトレルビルとして 1 日 1 回 5 日間投与の反復投与〔1 日目は 375 mg、2 日目から 5 日目は 125 mg、又は 1 日目は 750 mg※、2 日目から 5 日目（一部、2 日目から 6 日目）は 250 mg※〕した。

その結果、死亡を含め、重篤な有害事象及び高度な有害事象は認められなかった。エンシトレルビル　フマル酸群で最も頻度の高い有害事象は高比重リポ蛋白減少〔60.5%（89/147 例）〕であり、その他、エンシトレルビル　フマル酸群で 10%以上に発現した有害事象は、下痢〔10.9%（16/147 例）〕及び頭痛〔11.6%（17/147 例）〕であった。

反復漸増投与で、本剤投与（1 日目は 750 mg、2～6 日目は 250 mg を投与）群の 1 例の被験者が副作用（皮疹、頭痛及び熱感）により治験薬投与 2 日目に治験薬の投与が中止された。皮疹は医学的処置により発現から 9 日後に回復し、頭痛及び熱感は医学的処置なしで発現からそれぞれ 1 日後及び 4 日後に回復した。

以上の結果から、本剤の忍容性は概ね良好であった。

2) QTc 間隔に及ぼす影響 [2]

健康成人にエンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして 20～2000 mg で空腹時単回経口投与※時の血漿中濃度及び心電図データに基づき、concentration-QTc 解析を用いて評価した。

エンシトレルビル　フマル酸を 20～2000 mg まで単回経口投与したときの曝露範囲において、プラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QTc 間隔（ΔΔQTcF）は血漿中濃度に関わらず 0 msec 付近であった。また、すべての用量の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF のモデル予測値の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec を下回った。以上の結果から、エンシトレルビル　フマル酸 20～2000 mg 単回投与での C_{max} の幾何平均値の曝露範囲（1.70～96.9 μg/mL）において、エンシトレルビル　フマル酸は QT 間隔に影響を及ぼさないと判断した。

エンシトレルビル　フマル酸（錠剤）をエンシトレルビルとして日本人健康成人女性に 1 日目のみ 375 mg、その後 2～5 日目は 125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの 5 日目の C_{max} の幾何平均値は、28.1 μg/mL であり、2000 mg 単回投与での C_{max} の幾何平均値 96.9 μg/mL はこの約 3.4 倍であった。本検討から、エンシトレルビル　フマル酸は、1 日目のみ 375 mg、その後 2～5 日目は 125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したとき、QT 延長リスクはないと考えられた。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

Phase 3 Part [3]（T1221 試験）

目的	軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の有効性と安全性を、プラセボと比較して評価した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	SARS-CoV-2 感染者 1808 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	● SARS-CoV-2 の感染が確認され、軽症及び中等症 I に該当する臨床症状を有する 12 歳以上 70 歳未満の男女 1) 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上又は 18 歳以上 70 歳未満の者。 2) 無作為割付前 120 時間以内に、以下のいずれかの検査で SARS-CoV-2 陽性と診断された者。 ・鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、又は唾液を用いた核酸検出検査 ・鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、又は唾液を用いた抗原検査（定量） ・鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液を用いた抗原検査（定性） 3) COVID-19 発症*から無作為割付までの時間が 120 時間以内の者。 ＊：COVID-19 の 14 症状〔全身症状：けん怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱、味覚異常、嗅覚異常。呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）。消化器症状：吐き気、嘔吐、下痢〕のいずれか 1 項目以上を有したと判断した時点。 4) 無作為割付時に COVID-19 による以下の症状（COVID-19 の 12 症状）のうちいずれかで、中等度（COVID-19 症状スコア：2）以上の症状を 1 項目以上（COVID-19 発症前から存在した症状を除く）有する者。 あるいは、無作為割付時に中等度（COVID-19 症状スコア：2）以上かつ COVID-19 により悪化していると被験者が判断した既存症状（COVID-19 発症前から存在した症状）を 1 項目以上有する者。 ・全身症状：けん怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱 ・呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難） ・消化器症状：吐き気、嘔吐、下痢 5) 治験薬投与開始～投与終了後少なくとも 10 日間避妊が可能な者。 6) （女性のみ）妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者。

<table>
<tr><td>主な
選択基準</td><td>〔参　考〕
本邦での重症度分類
<table>
<tr><th>重症度</th><th>酸素飽和度</th><th>臨床状態</th><th>診断のポイント</th></tr>
<tr><td>軽症</td><td>SpO_2≧96%</td><td>呼吸器症状なし
or
咳のみで呼吸困難なし

いずれの場合であっても
肺炎所見を認めない</td><td>・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある
・リスク因子のある患者は原則として入院勧告の対象となる</td></tr>
<tr><td>中等症Ⅰ
呼吸不全なし</td><td>93%＜SpO_2＜96%</td><td>呼吸困難、肺炎所見</td><td>・入院の上で慎重に観察
・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある
・患者の不安に対処することも重要</td></tr>
<tr><td>中等症Ⅱ
呼吸不全あり</td><td>SpO_2≦93%</td><td>酸素投与が必要</td><td>・呼吸不全の原因を推定
・高度な医療を行える施設へ転院を検討</td></tr>
<tr><td>重症</td><td></td><td>ICU に入室
or
人工呼吸器が必要</td><td>・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類（L 型、H 型）が提唱
・L 型：肺はやわらかく、換気量が増加
・H 型：肺水腫で、ECMO の導入を検討
・L 型から H 型への移行は判定が困難</td></tr>
</table>
注
・COVID-19 の死因は、呼吸不全が多いため、重症度は呼吸器症状（特に呼吸困難）と酸素化を中心に分類した。
・SpO_2 を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい。
・呼吸不全の定義は PaO_2≦60 mmHg であり SpO_2≦90%に相当するが、SpO_2 は 3%の誤差が予測されるので SpO_2≦93%とした。
・肺炎の有無を把握するために、院内感染対策を行い、可能な範囲で胸部 CT を撮影することが望ましい。
・酸素飽和度と臨床状態で重症度に差がある場合、重症度の高い方に分類する。
・重症の定義は厚生労働省の事務連絡に従った。ここに示す重症度は中国や米国 NIH の重症度とは異なっていることに留意すること。

出典：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き第 6.2 版（試験計画時の最新版）</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>1）覚醒時の経皮的酸素飽和度（SpO_2）が 93%以下（室内気）の者。
2）酸素投与が必要な者。
3）人工呼吸器が必要な者。
4）治験責任（分担）医師の見解により、無作為割付後 48 時間以内に、SARS-CoV-2 感染症の症状が悪化することが強く疑われる者。
5）無作為割付時に治療を要する活動性で全身性の感染症が疑われる者（SARS-CoV-2 を除く）。
6）中等度以上（CTCAE 第 5.0 版 Grade 2 以上）の肝疾患の現病歴又は慢性病歴を有する者。
7）中等度以上（CTCAE 第 5.0 版 Grade 2 以上）の腎疾患の現病歴又は慢性病歴を有する者。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者を 375/125 mg 群、750/250 mg 群※、プラセボ群の 3 群に 1：1：1 の比率で無作為に割付けた。各被験者の治験期間は 28 日間とし、21 日間の有効性及び 28 日間の安全性も確認した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性
主要評価項目　：COVID-19 の 5 症状が快復*するまでの時間
主要な副次評価項目　：Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量、ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間
その他の副次評価項目：COVID-19 の 12 症状が快復*するまでの時間、COVID-19 の 14 症状が快復*するまでの時間、各時点におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量、各時点におけるウイルス力価のベースラインからの変化量 等

＊：治験薬投与開始時点から COVID-19 のうち評価対象の症状すべてが消失又は改善した時点を指し、その状態が少なくとも 24 時間持続したとき。

安全性
副作用 等</td></tr>
</table>

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

結果

〈被験者背景〉

表Ⅴ－2　被験者背景（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団*）

		375/125 mg群 347例	750/250 mg群 340例	プラセボ群 343例
性別 例数（%）	男性	193 (55.6)	185 (54.4)	174 (50.7)
	女性	154 (44.4)	155 (45.6)	169 (49.3)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	35.7 (12.5)	35.3 (12.2)	34.7 (12.2)
	中央値［範囲］	34.0［14～67］	33.0［13～67］	32.0［12～68］
身長（cm）	平均値±標準偏差	165.94 (10.55)	164.49 (8.93)	164.33 (9.36)
	中央値［範囲］	166.80［140.0～264.0］	164.00［145.0～189.7］	163.50［145.0～188.9］
体重（kg）	平均値±標準偏差	64.55 (15.36)	62.48 (13.55)	62.00 (12.71)
	中央値［範囲］	62.20［36.4～156.0］	61.00［40.0～125.8］	60.40［38.0～117.0］
BMI	平均値±標準偏差	23.31 (4.31)	22.94 (3.69)	22.82 (3.48)
	中央値［範囲］	22.90［7.0～49.8］	22.60［15.1～39.7］	22.30［16.0～40.5］
人種 例数（%）	アジア人	345 (99.4)	338 (99.4)	341 (99.4)
	その他	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
飲酒習慣 例数（%）	あり	106 (30.5)	116 (34.1)	103 (30.0)
	なし	241 (69.5)	224 (65.9)	240 (70.0)
喫煙習慣 例数（%）	あり	55 (15.9)	56 (16.5)	48 (14.0)
	なし	292 (84.1)	284 (83.5)	295 (86.0)
対象の状態 例数（%）	入院	31 (8.9)	43 (12.6)	38 (11.1)
	外来	98 (28.2)	68 (20.0)	80 (23.3)
	自宅療養	142 (40.9)	159 (46.8)	151 (44.0)
	宿泊療養	76 (21.9)	70 (20.6)	74 (21.6)
	その他	0	0	0
発症から 無作為割付までの時間 例数（%）	＜24 時間	52 (15.0)	57 (16.8)	49 (14.3)
	24 時間以上 48 時間未満	126 (36.3)	113 (33.2)	132 (38.5)
	48 時間以上 72 時間未満	169 (48.7)	170 (50.0)	162 (47.2)
SARS-CoV-2 の ワクチン接種 例数（%）	あり	322 (92.8)	313 (92.1)	315 (91.8)
	なし	25 (7.2)	27 (7.9)	28 (8.2)
過去の症状 例数（%）	あり	8 (2.3)	11 (3.2)	13 (3.8)
	なし	339 (97.7)	329 (96.8)	330 (96.2)
現在の症状 例数（%）	あり	126 (36.3)	113 (33.2)	124 (36.2)
	なし	221 (63.7)	227 (66.8)	219 (63.8)
以前の薬 例数（%）	あり	171 (49.3)	153 (45.0)	160 (46.6)
	なし	176 (50.7)	187 (55.0)	183 (53.4)
併用薬 例数（%）	あり	176 (50.7)	176 (51.8)	168 (49.0)
	なし	171 (49.3)	164 (48.2)	175 (51.0)
以前の治療法 例数（%）	あり	0	2 (0.6)	0
	なし	347 (100.0)	338 (99.4)	343 (100.0)
併用療法 例数（%）	あり	1 (0.3)	3 (0.9)	0
	なし	346 (99.7)	337 (99.1)	343 (100.0)

BMI：Body Mass Index

＊：軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者の ITT 集団（375/125 mg 群 603 例、750/250 mg 群 595 例、プラセボ群 600 例）のうち、主要な解析対象集団である COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団。

結果

〈有効性〉

主要評価

COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

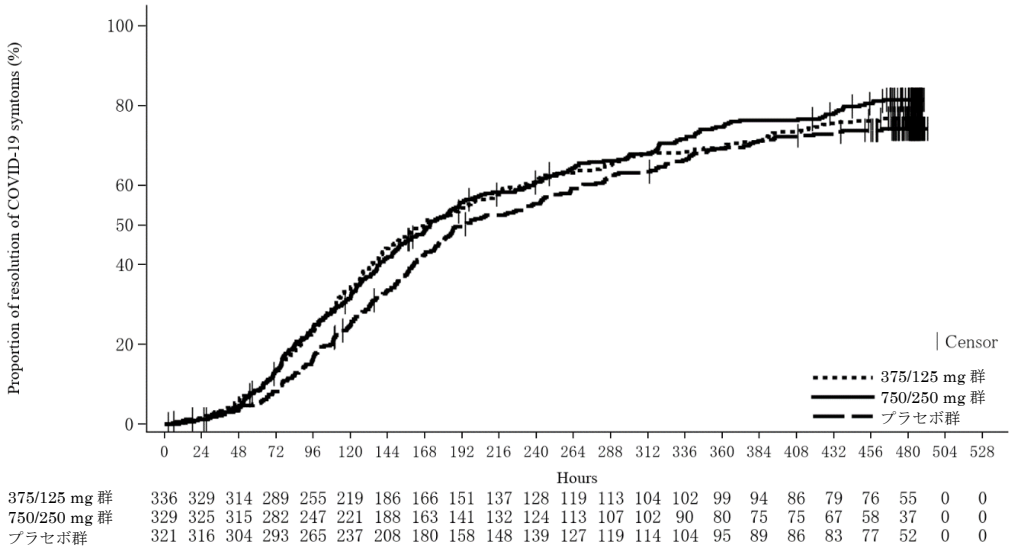
軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間*は、中央値（COVID-19 の 5 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間）（95%信頼区間）として、375/125 mg 群 167.9（145.0, 197.6）時間、プラセボ群 192.2（174.5, 238.3）時間であった。COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 24.3 時間（約 1 日）の短縮がみられた。また、統計学的に有意な差が示された（Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：片側 p＝0.0204）。

＊：COVID-19 の 5 症状〔鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感（疲労感）〕の各症状を 4 段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で被験者が評価し、5 症状のスコアがすべて 0、又は既存症状の場合は、ベースラインのスコアから改善、若しくはベースラインのスコアを維持し、その状態が 24 時間持続したとき、快復と判断した。

表Ⅴ－3　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

	375/125 mg 群 347 例	750/250 mg 群 340 例	プラセボ群 343 例
片側 p 値有意水準	0.025	－	－
例数	336	329	321
イベント数	254（75.6）	262（79.6）	233（72.6）
打ち切り数	82（24.4）	67（20.4）	88（27.4）
Kaplan-Meier 推定量（hr）			
中央値［95%信頼区間］	167.9 ［145.0, 197.6］	171.2 ［150.8, 190.3］	192.2 ［174.5, 238.3］
群間差［95%信頼区間］※1	−24.3 ［−78.7, 11.7］	−21.0 ［−73.8, 7.2］	－
25, 75 パーセンタイル	99.5, 424.8	96.7, 360.9	120.2, －
最小, 最大※2	2.4, 489.1 +	9.4, 490.1 +	5.0, 492.4 +
21 日まで			
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	241.6 ［223.1, 260.2］	234.8 ［217.0, 252.7］	261.0 ［242.4, 279.5］
群間差［95%信頼区間］※1	−19.4 ［−45.6, 6.9］	−26.1 ［−51.9, −0.4］	－
層別 log-rank 検定※1,3			
片側 p 値	0.0735	0.0116	－
両側 p 値	0.1471	0.0232	－
Peto-Prentice の層別 Wilcoxon 検定※1,3			
片側 p 値	0.0204	0.0101	－
両側 p 値	0.0407	0.0203	－
層別 Cox 比例ハザードモデル※3			
ハザード比［95%信頼区間］	1.14 ［0.95, 1.36］	1.22 ［1.03, 1.46］	－
両側 p 値	0.1513	0.0253	－

※1：vs プラセボ群
※2 +：最大には、打ち切りデータを含む。
※3：SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で調整。



図Ⅴ－1　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

結果

主要な副次評価

(1) Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）での Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量（$\log_{10}$ [copies/mL]）の平均値は、375/125 mg 群−2.737（1.085）、プラセボ群−1.235（1.528）であった。Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で 1.47 $\log_{10}$（copies/mL）の減少を示し、統計学的に有意であった（p＜0.0001）。

表Ⅴ－4　Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

	375/125 mg 群 347 例	750/250 mg 群 340 例	プラセボ群 343 例
片側 p 値有意水準	0.025	−	−
例数	340	333	337
平均値（標準偏差）	−2.737（1.085）	−2.690（0.974）	−1.235（1.528）
共分散分析※1,2			
最小二乗平均（標準誤差）	−2.48（0.08）	−2.49（0.08）	−1.01（0.08）
プラセボとの差（標準誤差）	−1.47（0.08）	−1.48（0.08）	−
プラセボとの差の 95%信頼区間	−1.63, −1.31	−1.64, −1.32	−
片側 p 値	＜0.0001	＜0.0001	−
両側 p 値	＜0.0001	＜0.0001	−
van Elteren 検定※1,3			
両側 p 値	＜0.0001	＜0.0001	−

単位：$\log_{10}$（copies/mL）

SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量の定量下限は 2.08 $\log_{10}$（copies/mL）であった。ウイルス RNA が陰性の場合及び定量下限未満の場合は、それぞれ 2.27 及び 2.08 $\log_{10}$（copies/mL）とした。

※1：vs プラセボ群

※2：SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を応答、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無、及びベースラインでの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量を共変量とする共分散分析。

※3：SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で調整。

結果

(2) ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間

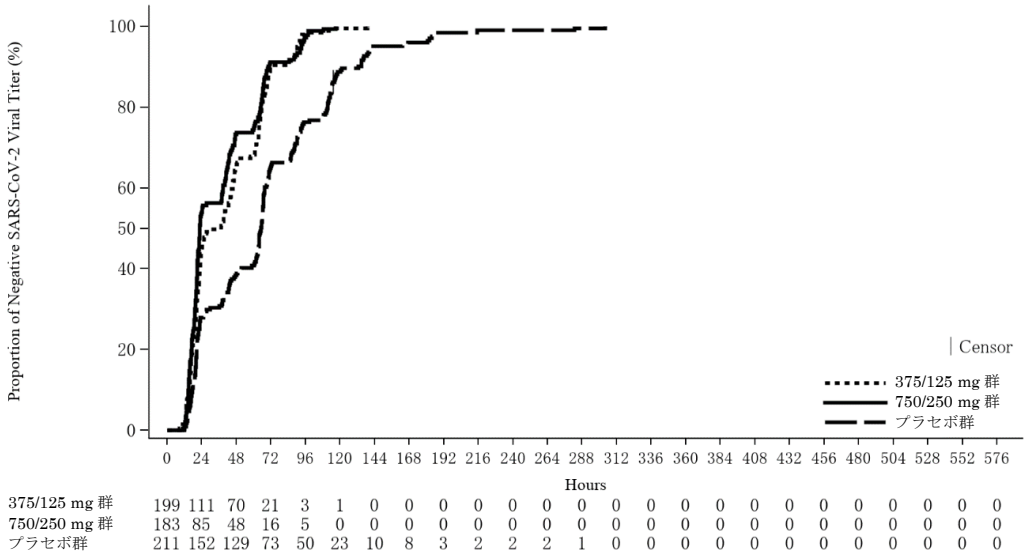
軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（mITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）での SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は、中央値（ウイルス力価陰性の被験者の割合が 50%となるまでの時間）（95%信頼区間）として、375/125 mg 群 36.2（23.4, 43.2）時間、プラセボ群 65.3（62.0, 66.8）時間であった。SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で、中央値として 29.1 時間（約 1 日）の短縮がみられた。また、統計学的に有意な差が示された（p＜0.0001）。

表Ⅴ－5　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間（mITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

	375/125 mg 群 203 例	750/250 mg 群 185 例	プラセボ群 214 例
片側 p 値有意水準	0.025	－	－
例数	199	183	211
イベント数	199（100.0）	183（100.0）	210（99.5）
打ち切り数	0（0.0）	0（0.0）	1（0.5）
Kaplan-Meier 推定量（hr）			
中央値［95%信頼区間］	36.2 ［23.4, 43.2］	22.7 ［21.2, 37.9］	65.3 ［62.0, 66.8］
群間差［95%信頼区間］※1	−29.1 ［−42.3, −21.1］	−42.6 ［−44.6, −27.4］	－
25, 75 パーセンタイル	19.5, 64.0	18.2, 60.6	21.8, 93.6
最小, 最大	8.8, 139.3	11.9, 116.8	10.5, 303.8
21 日まで			
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	41.4 ［37.7, 45.0］	37.6 ［33.9, 41.4］	68.9 ［62.2, 75.5］
群間差［95%信頼区間］※1	−27.5 ［−35.1, −19.9］	−31.2 ［−38.8, −23.6］	－
層別 log-rank 検定※1,2			
片側 p 値	＜0.0001	＜0.0001	－
両側 p 値	＜0.0001	＜0.0001	－
Peto-Prentice の層別 Wilcoxon 検定※1,2			
両側 p 値	＜0.0001	＜0.0001	－
層別 Cox 比例ハザードモデル※2			
ハザード比［95%信頼区間］	2.20 ［1.78, 2.71］	2.48 ［2.00, 3.08］	－
両側 p 値	＜0.0001	＜0.0001	－

※1：vs プラセボ群

※2：SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で調整。

結果	 **図Ⅴ－2　SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）**

結果

その他の副次評価

(1) COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間

軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）での COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間*は、中央値（COVID-19 の 12 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間）（95%信頼区間）として、375/125 mg 群 179.2（152.1, 212.1）時間、プラセボ群 213.2（185.8, 253.8）時間であった。COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で、中央値として 34.0 時間（約 1.5 日）の短縮がみられた。

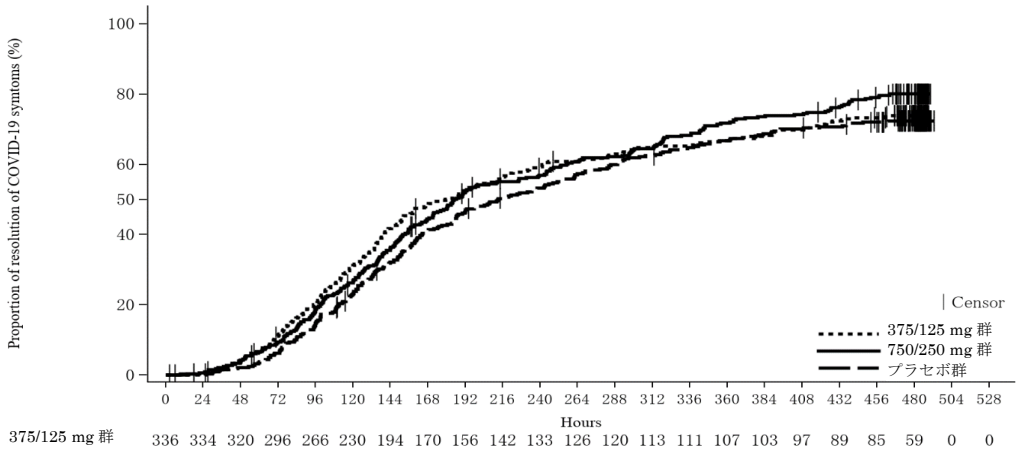
＊：COVID-19 の 12 症状〔けん怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）、吐き気、嘔吐、下痢〕の各症状を 4 段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で被験者が評価し、12 症状のスコアがすべて 0、又は既存症状の場合は、ベースラインのスコアから改善、若しくはベースラインのスコアを維持し、その状態が 24 時間持続したとき、快復と判断した。

表Ⅴ－6　COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

	375/125 mg 群 347 例	750/250 mg 群 340 例	プラセボ群 343 例
例数	336	330	321
イベント数	244（72.6）	258（78.2）	227（70.7）
打ち切り数	92（27.4）	72（21.8）	94（29.3）
Kaplan-Meier 推定量（hr）			
中央値［95%信頼区間］	179.2 ［152.1, 212.1］	184.9 ［168.9, 226.2］	213.2 ［185.8, 253.8］
群間差［95%信頼区間］※1	−34.0 ［−85.9, 8.3］	−28.3 ［−72.8, 14.7］	－
25, 75 パーセンタイル	105.6, －	114.2, 422.7	123.0, －
最小, 最大※2	2.4, 489.1 +	9.4, 490.1 +	13.9, 492.4 +
21 日まで			
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	253.9 ［235.1, 272.7］	249.9 ［232.2, 267.7］	270.8 ［252.2, 289.3］
群間差［95%信頼区間］※1	−16.9 ［−43.3, 9.5］	−20.8 ［−46.5, 4.8］	－
層別 log-rank 検定※1,3			
片側 p 値	0.1184	0.0253	－
両側 p 値	0.2367	0.0505	－
Peto-Prentice の層別 Wilcoxon 検定※1,3			
両側 p 値	0.0651	0.0843	－
層別 Cox 比例ハザードモデル※3			
ハザード比［95%信頼区間］	1.11 ［0.93, 1.33］	1.19 ［1.00, 1.42］	－
両側 p 値	0.2441	0.0558	－

※1：vs プラセボ群
※2 +：最大には、打ち切りデータを含む。
※3：SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で調整。

結果



375/125 mg 群	336	334	320	296	266	230	194	170	156	142	133	126	120	113	111	107	103	97	89	85	59	0	0
750/250 mg 群	330	328	316	296	267	240	208	178	153	143	137	125	120	113	101	90	84	82	73	63	39	0	0
プラセボ群	321	319	312	299	272	243	213	186	168	153	145	132	124	116	108	102	96	92	89	82	56	0	0

図Ｖ－3　COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

(2) COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間

軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）での COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間*は、中央値（COVID-19 の 14 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間）（95%信頼区間）として、375/125 mg 群 187.8（156.4, 217.0）時間、プラセボ群 231.8（192.1, 265.8）時間であった。COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 44.1 時間（約 2 日）の短縮がみられた。

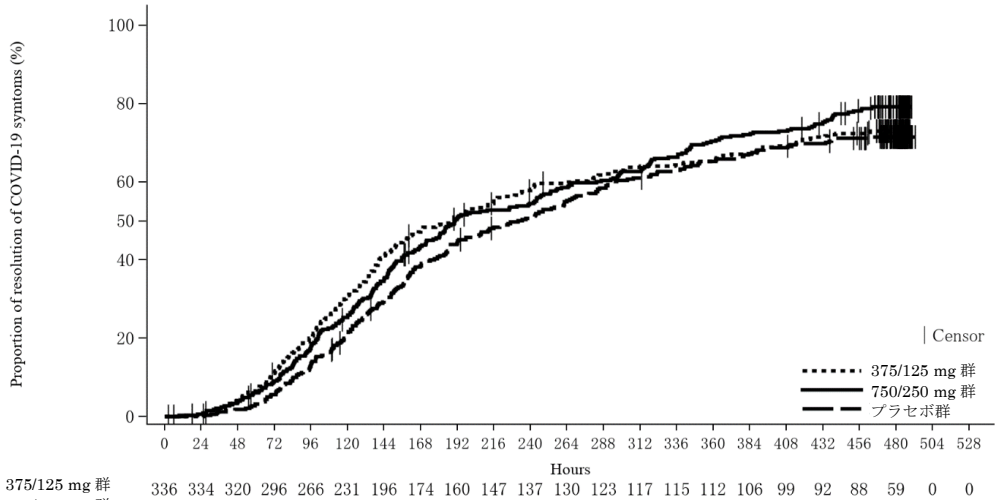
＊：COVID-19 の症状のうち、12 症状〔けん怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）、吐き気、嘔吐、下痢〕については、各症状を 4 段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で、味覚異常及び嗅覚異常については、各症状を 3 段階（0：通常どおり、1：通常に比べて感じない、2：全く感じない）で評価し、14 症状のスコアがすべて 0、又は既存症状の場合は、ベースラインのスコアから改善、若しくはベースラインのスコアを維持し、その状態が 24 時間持続したとき、快復と判断した。

結果

表Ｖ－7　COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

	375/125 mg 群 347 例	750/250 mg 群 340 例	プラセボ群 343 例
例数	336	330	321
イベント数	241（71.7）	255（77.3）	224（69.8）
打ち切り数	95（28.3）	75（22.7）	97（30.2）
Kaplan-Meier 推定量（hr）			
中央値［95%信頼区間］	187.8 ［156.4, 217.0］	190.3 ［171.4, 244.0］	231.8 ［192.1, 265.8］
群間差［95%信頼区間］※1	−44.1 ［−95.3, 4.5］	−41.5 ［−81.2, 27.3］	－
25, 75 パーセンタイル	105.6, －	117.1, 431.6	129.7, －
最小，最大※2	2.4, 489.1 +	9.4, 490.1 +	13.9, 492.4 +
21 日まで			
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	257.9 ［239.0, 276.8］	256.0 ［238.1, 273.8］	278.0 ［259.5, 296.4］
群間差［95%信頼区間］※1	−20.1 ［−46.5, 6.3］	−22.0 ［−47.7, 3.7］	－
層別 log-rank 検定※1,3			
片側 p 値	0.0892	0.0206	－
両側 p 値	0.1784	0.0412	－
Peto-Prentice の層別 Wilcoxon 検定※1,3			
両側 p 値	0.0304	0.0525	－
層別 Cox 比例ハザードモデル※3			
ハザード比［95%信頼区間］	1.13 ［0.94, 1.36］	1.20 ［1.00, 1.44］	－
両側 p 値	0.1867	0.0455	－

※1：vs プラセボ群
※2 +：最大には、打ち切りデータを含む。
※3：SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で調整。



375/125 mg 群	336	334	320	296	266	231	196	174	160	147	137	130	123	117	115	112	106	99	92	88	59	0	0
750/250 mg 群	330	328	316	297	269	243	211	181	158	150	145	132	126	119	107	94	89	86	77	65	39	0	0
プラセボ群	321	319	313	301	276	250	221	193	175	160	153	139	129	121	114	107	101	96	92	85	56	0	0

図Ｖ－4　COVID-19 の 14 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

結果

(3) 各時点におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量

軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量（$\log_{10}$ [copies/mL]）の平均値は、Day 2 で 375/125 mg 群−0.699（0.872）、プラセボ群−0.191（1.064）（以下同順）であり、Day 4 で−2.737（1.085）、−1.235（1.528）、Day 6 で−3.718（1.166）、−2.398（1.550）であった。Day 2、Day 4 及び Day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量の変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群でそれぞれ 0.49 $\log_{10}$（copies/mL）、1.47 $\log_{10}$（copies/mL）及び 1.29 $\log_{10}$（copies/mL）の減少を示した。

表Ⅴ－8　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

	375/125 mg 群 347 例	750/250 mg 群 340 例	プラセボ群 343 例
ベースライン			
例数	345	336	341
平均値（標準偏差）	6.976（1.006）	6.889（1.014）	6.933（0.993）
最小, 最大	2.60, 8.63	2.26, 8.35	2.41, 8.82
Day 2（ベースラインからの変化量）			
例数	344	335	337
平均値（標準偏差）	−0.699（0.872）	−0.662（0.900）	−0.191（1.064）
両側 p 値（共分散分析）※1,2	＜0.0001	＜0.0001	−
両側 p 値（van Elteren 検定）※1,3	＜0.0001	＜0.0001	−
Day 4（ベースラインからの変化量）			
例数	340	333	337
平均値（標準偏差）	−2.737（1.085）	−2.690（0.974）	−1.235（1.528）
両側 p 値（共分散分析）※1,2	＜0.0001	＜0.0001	−
両側 p 値（van Elteren 検定）※1,3	＜0.0001	＜0.0001	−
Day 6（ベースラインからの変化量）			
例数	340	331	333
平均値（標準偏差）	−3.718（1.166）	−3.677（0.995）	−2.398（1.550）
両側 p 値（共分散分析）※1,2	＜0.0001	＜0.0001	−
両側 p 値（van Elteren 検定）※1,3	＜0.0001	＜0.0001	−
Day 9（ベースラインからの変化量）			
例数	322	297	315
平均値（標準偏差）	−4.222（1.199）	−4.108（1.061）	−3.696（1.322）
両側 p 値（共分散分析）※1,2	＜0.0001	＜0.0001	−
両側 p 値（van Elteren 検定）※1,3	＜0.0001	＜0.0001	−

単位：$\log_{10}$（copies/mL）

SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量の定量下限は 2.08 $\log_{10}$（copies/mL）であった。ウイルス RNA が陰性の場合及び定量下限未満の場合は、それぞれ 2.27 及び 2.08 $\log_{10}$（copies/mL）とした。

※1：vs プラセボ群

※2：SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を応答、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無、及びベースラインでの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量を共変量とする共分散分析。

※3：SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で調整。

結果

(4) 各時点におけるウイルス力価のベースラインからの変化量

軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（mITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）での SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量（$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]）の平均値は、Day 2 で 375/125 mg 群−0.807（0.920）、プラセボ群−0.395（0.983）（以下同順）であり、Day 4 で−1.108（0.924）、−0.850（0.953）、Day 6 で−1.144（0.914）、−1.081（0.836）であった。Day 2、Day 4 及び Day 6 の SARS-CoV-2 のウイルス力価の変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群でそれぞれ 0.39 $\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）、0.23 $\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）及び 0.03 $\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）の減少を示した。

表Ⅴ－9　各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量（mITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）

	375/125 mg 群 203 例	750/250 mg 群 185 例	プラセボ群 214 例
ベースライン			
例数	201	184	212
平均値（標準偏差）	1.882（0.905）	1.789（0.843）	1.863（0.841）
最小, 最大	1.00, 4.75	1.00, 5.00	1.00, 4.75
Day 2（ベースラインからの変化量）			
例数	196	182	208
平均値（標準偏差）	−0.807（0.920）	−0.725（0.760）	−0.395（0.983）
両側 p 値（共分散分析）※1,2	＜0.0001	＜0.0001	−
両側 p 値（van Elteren 検定）※1,3	＜0.0001	0.0016	−
Day 4（ベースラインからの変化量）			
例数	197	180	207
平均値（標準偏差）	−1.108（0.924）	−1.028（0.839）	−0.850（0.953）
両側 p 値（共分散分析）※1,2	＜0.0001	＜0.0001	−
両側 p 値（van Elteren 検定）※1,3	0.0335	0.2350	−
Day 6（ベースラインからの変化量）			
例数	195	181	208
平均値（標準偏差）	−1.144（0.914）	−1.041（0.847）	−1.081（0.836）
両側 p 値（共分散分析）※1,2	0.0003	＜0.0001	−
両側 p 値（van Elteren 検定）※1,3	0.7189	0.4356	−
Day 9（ベースラインからの変化量）			
例数	194	172	205
平均値（標準偏差）	−1.130（0.912）	−1.031（0.842）	−1.109（0.846）
両側 p 値（共分散分析）※1,2	0.8761	0.4618	−
両側 p 値（van Elteren 検定）※1,3	0.9256	0.2283	−

単位：$\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）

SARS-CoV-2 ウイルス力価が検出下限（0.75 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]）未満、定量下限（1.0 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]）未満又は定量上限（5.4 $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]）より大きい場合、ウイルス力価は限界値として代入した。

※1：vs プラセボ群

※2：SARS-CoV-2 ウイルス力価のベースラインからの変化量を応答、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無、及びベースラインでの SARS-CoV-2 ウイルス力価を共変量とする共分散分析。

※3：SARS-CoV-2 ワクチン接種歴の有無で調整。

結果	〈安全性〉 副作用は、375/125 mg 群では、24.5%（604 例中 148 例）に認められ、2%以上に報告されたものは、高比重リポ蛋白減少 111 例（18.4%）、血中ビリルビン増加 17 例（2.8%）及び血中トリグリセリド増加 16 例（2.6%）であった。750/250 mg 群では、599 例中 217 例（36.2%）に認められ、2%以上に報告されたものは、高比重リポ蛋白減少 157 例（26.2%）、血中トリグリセリド増加 37 例（6.2%）、血中ビリルビン増加 35 例（5.8%）、頭痛 13 例（2.2%）及び血中コレステロール減少 12 例（2.0%）であった。プラセボ群では、605 例中 60 例（9.9%）に認められ、2%以上に報告されたものは、血中トリグリセリド増加 17 例（2.8%）のみであった。 また、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象として 375/125 mg 群で重度月経出血、プラセボ群で急性胆嚢炎がそれぞれ 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。投与中止に至った副作用は、375/125 mg 群で湿疹及び嘔吐、750/250 mg 群で発疹（2 件）、プラセボ群で筋力低下及び感覚鈍麻が認められたが、いずれも治験薬の投与中止後に軽快又は回復した。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査 [4]	
目的	本剤の使用実態下における安全性を確認する。また、有効性についても副次的に情報を収集する。
安全性検討事項	アナフィラキシー
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	連続調査方式
目標症例数	3000 例
観察期間	本剤の投与開始（1 日目）から 28 日間（28 日目）
収集症例数	4125 例
安全性解析対象症例数	3760 例
有効性解析対象症例数	3638 例
主な調査結果	安全性： 副作用は安全性解析対象症例 3760 例中 271 例（7.2%）に 379 件認められ、主な副作用は下痢 91 例、悪心 43 例、頭痛 42 例、嘔吐 24 例、発疹 20 例、軟便 12 例、腹痛 10 例であった。重篤な副作用は 3 例に 5 件発現し、その内訳は頭痛、悪心、嘔吐、冷汗及び全身性浮腫が各 1 件であった。 有効性： 有効性解析対象症例 3638 例のうち、本剤投与前の体温が 37℃以上の症例 2192 例の解熱までの時間の中央値は 36.0 時間であった。また、全身症状「あり」の症例 3001 例、呼吸器症状「あり」の症例 2945 例、消化器症状「あり」の症例 284 例における症状消失までの時間の中央値は、それぞれ 60.0 時間、132.0 時間、48.0 時間であった。また、これらいずれかの症状を有する症例 3278 例における全症状消失までの時間の中央値は、156.0 時間であった。入院例は 14 例（0.4%）であり、そのうち COVID-19 に伴う入院は 10 例であった。死亡例は 2 例（0.1%）であり、いずれも COVID-19 以外による死亡であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

3CL プロテアーゼ阻害剤

一般名：ニルマトレルビル・リトナビル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エンシトレルビル　フマル酸の標的酵素である SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼは、SARS-CoV-2 遺伝子から翻訳されたポリタンパク質のプロセシングを行うことでウイルス複製を進行させる。そのため、同酵素は SARS-CoV-2 ウイルスの複製に必須と考えられている。SARS-CoV-2 が細胞に侵入すると、ウイルス RNA を鋳型にタンパク質が翻訳され、このうち非構造タンパク質はポリタンパク質として翻訳される。その後、このポリタンパク質は、自身に含まれるパパイン様プロテアーゼ、3CL プロテアーゼによるプロセシングを受け、ウイルスの複製や転写に必須である RNA 依存性 RNA ポリメラーゼやヘリカーゼ又は 3CL プロテアーゼそのもの、といったそれぞれ異なる機能を発揮する非構造タンパク質となる [5]。

In vitro 試験において、エンシトレルビル　フマル酸は SARS-CoV-2 遺伝子から翻訳されたポリタンパク質のプロセッシング及びウイルス複製に必須である SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対し阻害活性を有することが示され [6]、ウイルスの複製を阻害することが示された [7]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

① SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害効果 [6]

SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼタンパク質を用いてエンシトレルビル　フマル酸の 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害活性を検討した。エンシトレルビル　フマル酸の SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は、0.0132 μmol/L であった。また、G15S、T21I、T24I、K88R、L89F、K90R、P108S、P132H、A193V、H246Y 及び A255V のアミノ酸置換を有する SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対しても wild-type と同等の酵素阻害活性を示し、IC_{50} は 0.0080～0.0150 μmol/L であった。

表Ⅵ－1　SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対するエンシトレルビル　フマル酸の阻害効果

アミノ酸置換	IC_{50}（nmol/L）	IC_{50}の倍率変化
wild-type	13.2±1.1	―
G15S	8.0±1.1	0.60±0.08
T21I	14.3±0.8	1.08±0.06
T24I	14.0±2.7	1.06±0.20
K88R	12.1±1.1	0.91±0.08
L89F	15.0±1.2	1.13±0.09
K90R	9.7±1.1	0.73±0.09
P108S	13.2±1.0	1.00±0.07
P132H	14.4±2.2	1.09±0.16
A193V	10.2±0.8	0.77±0.06
H246Y	12.5±1.0	0.95±0.08
A255V	10.1±0.4	0.77±0.04

（平均値±標準偏差）

② SARS-CoV-2 感染細胞における抗ウイルス活性 [7]

SARS-CoV-2 臨床分離株*1 を VeroE6/TMPRSS2 細胞*2 及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞*3 に感染させ、3 日後の細胞生存率が 50%になるエンシトレルビル　フマル酸の濃度（EC_{50}）を測定した。

表Ⅵ－2、表Ⅵ－3 のとおり、エンシトレルビル　フマル酸の SARS-CoV-2 に対する EC_{50} は、VeroE6/TMPRSS2 細胞では 0.22～0.99 μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞では 0.026～0.064 μmol/L であり、マウス馴化株に対する EC_{50} は、VeroE6/TMPRSS2 細胞では 0.12 μmol/L であった。また、エンシトレルビル　フマル酸の VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞に対する 50%細胞障害濃度（CC_{50}）は＞100 μmol/L 及び 55 μmol/L であった。

以上の結果から、エンシトレルビル　フマル酸はスパイクタンパク質に変異が認められている複数の臨床分離株及びマウス馴化株に対して株間の感受性差が小さく、CC_{50} より極めて低い濃度（＞175 倍）で抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された。

＊1：SARS-CoV-2 従来株（hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株）、アルファ株（hCoV-19/Japan/QK002/2020 株、hCoV-19/Japan/QHN001/2020 株、hCoV-19/Japan/QHN002/2020 株）、ベータ株（hCoV-19/Japan/TY8-612/2021 株）、ガンマ株（hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株、hCoV-19/Japan/TY7-503/2021 株）、デルタ株（hCoV 19/Japan/TY11-927-P1/2021 株）、シータ株（hCoV-19/Japan/TY28-444/2021 株）、ラムダ株（hCoV-19/Japan/TY33-456/2021 株）、ミュー株（hCoV-19/Japan/TY26-717/2021 株）及びオミクロン株（hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 株、hCoV-19/Japan/TY38-871/2021 株、hCoV-19/Japan/TY40-385/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-721/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-716/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-703/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-763/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-704/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-702/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-820/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-828/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-796/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-832/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-795/2022 株、hCoV-19/Japan/23-018/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-951/2023 株、hCoV-19/Japan/TY41-984/2023 株、hCoV-19/Japan/TY41-831/2022 株、hCoV-19/Japan/TY41-686/2022 株）並びにマウス馴化株（SARS-CoV-2 MA-P10 株）

＊2：VeroE6/TMPRSS2 細胞は、SARS-CoV-2 易感染性のⅡ型膜貫通型セリンプロテアーゼ（TMPRSS2）を発現させたアフリカミドリザルの腎臓上皮細胞由来の細胞株

＊3：HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞は、ACE2 及び TMPRSS2 を発現させたヒト胎児腎細胞由来の細胞株

表Ⅵ－2　SARS-CoV-2 感染細胞に対する抗ウイルス活性（VeroE6/TMPRSS2）

ウイルス株 （WHO の呼称）	Pango 系統※	EC_{50}（μmol/L）	
		エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020（従来株）	A	0.37±0.060	1.9±0.14
hCoV-19/Japan/QK002/2020（アルファ株）	B.1.1.7	0.33±0.050	0.87±0.027
hCoV-19/Japan/QHN001/2020（アルファ株）	B.1.1.7	0.31±0.070	0.97±0.14
hCoV-19/Japan/QHN002/2020（アルファ株）	B.1.1.7	0.46±0.044	0.99±0.18
hCoV-19/Japan/TY8-612/2021（ベータ株）	B.1.351	0.40±0.048	1.2±0.30
hCoV-19/Japan/TY7-501/2021（ガンマ株）	P.1	0.50±0.048	2.1±0.39
hCoV-19/Japan/TY7-503/2021（ガンマ株）	P.1	0.43±0.00085	1.0±0.16
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021（デルタ株）	B.1.617.2	0.41±0.014	1.6±0.22
hCoV-19/Japan/TY28-444/2021（シータ株）	P.3	0.29±0.028	0.98±0.10
hCoV-19/Japan/TY33-456/2021（ラムダ株）	C.37	0.27±0.048	3.2±0.61
hCoV-19/Japan/TY26-717/2021（ミュー株）	B.1.621	0.43±0.069	3.9±0.41
hCoV-19/Japan/TY38-873/2021（オミクロン株）	BA.1.18	0.29±0.054	1.1±0.28
hCoV-19/Japan/TY38-871/2021（オミクロン株）	BA.1.1	0.36±0.077	1.0±0.052
hCoV-19/Japan/TY40-385/2022（オミクロン株）	BA.2	0.52±0.091	1.0±0.23
hCoV-19/Japan/TY41-721/2022（オミクロン株）	BA.2.12.1	0.24±0.077	0.49±0.20
hCoV-19/Japan/TY41-716/2022（オミクロン株）	BA.2.75	0.30±0.032	0.91±0.080
hCoV-19/Japan/TY41-703/2022（オミクロン株）	BA.4.1	0.22±0.072	0.65±0.19
hCoV-19/Japan/TY41-763/2022（オミクロン株）	BA.4.6	0.30±0.074	0.87±0.074
hCoV-19/Japan/TY41-704/2022（オミクロン株）	BA.5.2.1	0.37±0.018	1.7±0.29
hCoV-19/Japan/TY41-702/2022（オミクロン株）	BE.1 （BA.5-like）	0.40±0.082	1.3±0.54
hCoV-19/Japan/TY41-820/2022（オミクロン株）	BF.7	0.51±0.074	1.2±0.090
hCoV-19/Japan/TY41-828/2022（オミクロン株）	BF.7.4.1	0.55±0.081	1.6±0.49
hCoV-19/Japan/TY41-796/2022（オミクロン株）	BQ.1.1	0.48±0.042	2.2±0.70
hCoV-19/Japan/TY41-832/2022（オミクロン株）	CH.1.1.11	0.38±0.091	1.2±0.26
hCoV-19/Japan/TY41-795/2022（オミクロン株）	XBB.1	0.33±0.098	0.95±0.075
hCoV-19/Japan/23-018/2022（オミクロン株）	XBB.1.5	0.57±0.074	1.0±0.18
hCoV-19/Japan/TY41-951/2023（オミクロン株）	XBB.1.9.1	0.99±0.11	3.0±0.31
hCoV-19/Japan/TY41-984/2023（オミクロン株）	XBB.1.16	0.33±0.026	1.1±0.20
hCoV-19/Japan/TY41-831/2022（オミクロン株）	XBF	0.29±0.015	1.0±0.16
hCoV-19/Japan/TY41-686/2022（オミクロン株）	XE	0.44±0.037	1.1±0.36
SARS-CoV-2 MA-P10（マウス馴化株）	―	0.12±0.040	1.6±0.11
細胞株		CC_{50}（μmol/L）	
		エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
VeroE6/TMPRSS2		＞100	＞100

（平均値±標準偏差）

※：Pango 系統は、新型コロナウイルスに関して用いられる国際的な系統分類命名法であり、変異株の呼称として広く用いられている。

表Ⅵ－3　SARS-CoV-2 感染細胞に対する抗ウイルス活性（HEK293T/ACE2-TMPRSS2）

ウイルス株 （WHO の呼称）	Pango 系統	EC_{50}（μmol/L）	
		エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020（従来株）	A	0.027±0.0018	0.012±0.0020
hCoV-19/Japan/QK002/2020（アルファ株）	B.1.1.7	0.044±0.0068	0.011±0.0024
hCoV-19/Japan/TY8-612/2021（ベータ株）	B.1.351	0.038±0.0059	0.010±0.00045
hCoV-19/Japan/TY7-501/2021（ガンマ株）	P.1	0.026±0.0051	0.0061±0.0011
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021（デルタ株）	B.1.617.2	0.058±0.0073	0.0094±0.0022
hCoV-19/Japan/TY38-873/2021（オミクロン株）	BA. 1.18	0.064±0.033	0.015±0.0051

細胞株	CC_{50}（μmol/L）	
	エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
HEK293T/ACE2-TMPRSS2	55±11	6.1±0.36

（平均値±標準偏差）

ヒト鼻腔あるいは気管支上皮由来細胞のヒト気道上皮 *in vitro* 3D モデルである MucilAir™ に SARS-CoV-2 デルタ株〔（hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 株）又はオミクロン株（hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 株、hCoV-19/Japan/TY41-702/2022 株）〕を感染させ、一定期間培養後、気相側に培地を添加し、回収した培地中に含まれるウイルス量を指標として抗ウイルス活性を測定した結果を表Ⅵ－4 に示す。

EC_{50}、EC_{90}、EC_{99} 及び $EC_{99.9}$（気相側に培地を添加し、回収した培地中に含まれるウイルス量を 1/2、1/10、1/100 及び 1/1000 に低下させるエンシトレルビル　フマル酸の濃度）は 0.0114～0.127、0.0514～0.195、0.121～0.335 及び 0.227～0.373 μmol/L を示し、hAEC においても抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された。

表Ⅵ－4　ヒトプライマリー気道上皮細胞を用いた SARS-CoV-2 に対する エンシトレルビル　フマル酸の抗ウイルス活性

MucilAir™	ウイルス株 （WHO の呼称） ［Pango 系統］	Day		エンシトレルビル フマル酸
鼻腔由来 上皮細胞	hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 （デルタ株） ［B.1.617.2］	2	EC_{50}（μmol/L）	0.0177±0.0098
			EC_{90}（μmol/L）	0.0514±0.0182
			EC_{99}（μmol/L）	0.121±0.005
			$EC_{99.9}$（μmol/L）	0.266±0.083
		3	EC_{50}（μmol/L）	0.0570±0.0307
			EC_{90}（μmol/L）	0.117±0.026
			EC_{99}（μmol/L）	0.207±0.071
			$EC_{99.9}$（μmol/L）	0.329±0.105
	hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 （オミクロン株） ［BA.1.18］	1	EC_{50}（μmol/L）	0.0236±0.0116
			EC_{90}（μmol/L）	0.0660±0.0125
			EC_{99}（μmol/L）	0.179±0.0415
			$EC_{99.9}$（μmol/L）	0.317±0.0714
		2	EC_{50}（μmol/L）	0.0827±0.0743
			EC_{90}（μmol/L）	0.160±0.0556
			EC_{99}（μmol/L）	0.250±0.0420
			$EC_{99.9}$（μmol/L）	0.372±0.0850
	hCoV-19/Japan/TY41-702/2022 （オミクロン株） ［BE.1（BA.5-like）］	2	EC_{50}（μmol/L）	0.0420± -
			EC_{90}（μmol/L）	0.0601±0.0328
			EC_{99}（μmol/L）	0.132±0.016
			$EC_{99.9}$（μmol/L）	0.227±0.024
気管支由来 上皮細胞	hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 （オミクロン株） ［BA.1.18］	3	EC_{50}（μmol/L）	0.0114± -
			EC_{90}（μmol/L）	0.154±0.0518
			EC_{99}（μmol/L）	0.255±0.0580
			$EC_{99.9}$（μmol/L）	0.320± -
		4	EC_{50}（μmol/L）	0.127±0.0604
			EC_{90}（μmol/L）	0.195±0.0196
			EC_{99}（μmol/L）	0.335±0.100
			$EC_{99.9}$（μmol/L）	0.373± -

（平均値±標準偏差）

③ SARS-CoV-2 耐性分離試験 [8]

臨床分離株*を感染させた VeroE6/TMPRSS2 細胞を様々な濃度のエンシトレルビル　フマル酸存在下で継代培養した。4 代培養後の SARS-CoV-2 nsp5 領域のシーケンス解析を実施したところ、3CL プロテアーゼをコードする nsp5 の酵素活性中心近くに位置するアミノ酸に置換が認められ、D48G、M49L、P52S、及び S144A のアミノ酸置換を有するウイルスが分離された。また、S144A と M49L/S144A の混合による M49（M/L）/S144A のアミノ酸置換を有するウイルスも分離された。一方で、nsp5 領域にアミノ酸の置換がみられたウイルスでは、11 個の nsp5 切断部位には、アミノ酸の置換は検出されなかった。

＊：SARS-CoV-2 従来株（hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株）、
アルファ株（hCoV-19/Japan/QHN001/2020 株）、ベータ株（hCoV-19/Japan/TY8-612/2021 株）、
ガンマ株（hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株）及びデルタ株（hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 株）

④ SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 [9]

エンシトレルビル　フマル酸存在下で分離した nsp5 領域にアミノ酸置換を有する SARS-CoV-2 変異体について、エンシトレルビル　フマル酸及びレムデシビルの抗 SARS-CoV-2 活性を評価した。エンシトレルビル　フマル酸非存在下で継代培養した nsp5 領域にアミノ酸置換を有さないウイルスと比較して、D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49L（M/L）/S144A のアミノ酸置換を有するウイルスではエンシトレルビル　フマル酸の感受性がそれぞれ 3.7～6.5 倍、12～41 倍、5.5 倍、8.5～11 倍及び 100 倍低下した。一方、これら変異体のレムデシビルに対する感受性は 0.40～1.8 倍であり、交叉耐性は示さなかった。

⑤ リバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の複製能力及び薬剤感受性試験 [10]

エンシトレルビル　フマル酸に対する SARS-CoV-2 耐性分離試験で同定された nsp5 領域のアミノ酸置換 D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49L/S144A を有する SARS-CoV-2 変異体をリバースジェネティクス法により調製し、エンシトレルビル　フマル酸、レムデシビル、ニルマトレルビル、カシリビマブ／イムデビマブ（遺伝子組換え）の抗 SARS-CoV-2 活性を評価した。

表Ⅵ－5、表Ⅵ－6 のとおり、野生型と比較して、D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49L/S144A のアミノ酸置換を有する変異体ではエンシトレルビル　フマル酸の感受性がそれぞれ 4.3 倍、17 倍、3.7 倍、9.2 倍及び 100 倍低下した。一方、これら変異体に対するレムデシビル、ニルマトレルビル、カシリビマブ／イムデビマブ（遺伝子組換え）の感受性はそれぞれ 0.52～1.0 倍、0.68～1.4 倍、0.91～1.0 倍であり、交叉耐性は示さなかった。

次に、野生型及びこれら変異体を VeroE6/TMPRSS2 細胞へ感染させ、ウイルスの増殖性を評価した。図Ⅵ－1、図Ⅵ－2 のとおり、変異体の増殖性は本試験条件下では野生型と同程度であり、nsp5 領域の D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49L/S144A のアミノ酸置換はウイルスの複製能力に明らかな影響を及ぼさないことが示された。

更に、ヒト鼻腔由来細胞の MucilAir™ に対し、野生型又は変異ウイルスを 1：1 又は 1：9 の比率で感染させ、競合増殖性を評価した。nsp5 領域の D48G、M49L 及び S144A のアミノ酸置換を持つウイルスの競合増殖能は、野生型ウイルスと同等であった。一方で、nsp5 領域の P52S 及び M49L/S144A のアミノ酸置換を持つウイルスは、野生型ウイルスと比較して、競合増殖能は低かった。

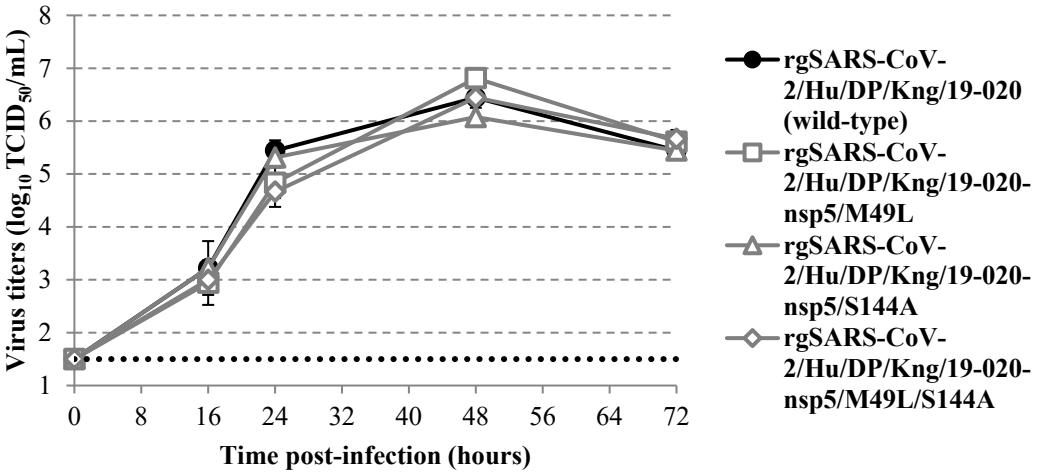
なお、SARS-CoV-2 遺伝子データベースである GISAID*のデータ（2022 年 5 月 27 日時点）を用いて、変異割合を解析した結果、上記アミノ酸変異を有するウイルスの割合は 0.001％以下であった。また、SARS-CoV-2 遺伝子データベースである GISAID*のデータ（2023 年 3 月 15 日時点）を用い、3CL プロテアーゼ共結晶構造においてエンシトレルビルから 5Å 以内に位置する 24 種のアミノ酸の置換割合を解析したところ、アミノ酸配列は極めて高度に保存されていた。

＊：Global Initiative on Sharing All Influenza Data（インフルエンザ及び新型コロナウイルスの配列情報のデータベース）

表Ⅵ－5　リバースジェネティクス法により調製した SARS-CoV-2 nsp5 変異体に対する各薬剤の抗ウイルス活性（1）

薬剤	ウイルス株	EC_{50} (μmol/L)	倍率変化
エンシトレルビル フマル酸	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	0.11±0.04	1.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49L	1.7±0.3	17±6
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/S144A	0.92±0.35	9.2±5.8
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49L/S144A	11±1	100±30
レムデシビル	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	1.6±0.0	1.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49L	0.85±0.04	0.52±0.03
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/S144A	1.5±0.3	0.90±0.19
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49L/S144A	0.86±0.05	0.53±0.03
ニルマトレルビル	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	0.042±0.004	1.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49L	0.029±0.007	0.68±0.15
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/S144A	0.057±0.003	1.4±0.2
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49L/S144A	0.055±0.004	1.3±0.0
カシリビマブ／イムデビマブ（遺伝子組換え）	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	0.22±0.02	1.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49L	0.21±0.01	0.93±0.02
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/S144A	0.22±0.02	1.0±0.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49L/S144A	0.21±0.01	0.95±0.03

倍率変化＝各変異株に対する EC_{50} 値/野生型株に対する EC_{50} 値
データは実験 3 回の平均値±標準偏差



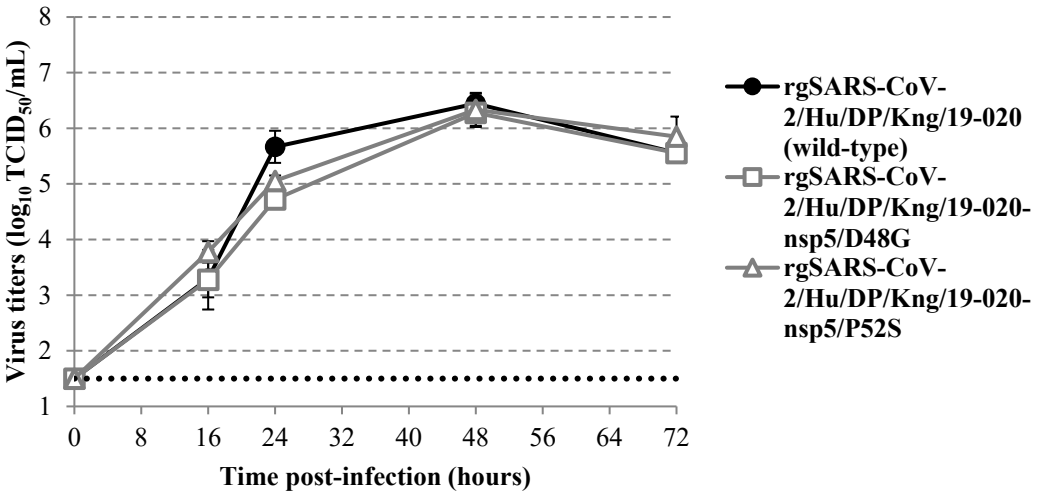
平均値±標準偏差
検出できないウイルス力価は、1.50 log_{10} $TCID_{50}$/mL と定義した。

図Ⅵ－1　リバースジェネティクス由来の SARS-CoV-2 nsp5 変異体の増殖性（1）

表Ⅵ－6　リバースジェネティクス法により調製した SARS-CoV-2 nsp5 変異体に対する各薬剤の抗ウイルス活性（2）

薬剤	ウイルス株	EC_{50} (μmol/L)	倍率変化
エンシトレルビル フマル酸	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	0.11±0.03	1.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/D48G	0.49±0.25	4.3±1.1
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/P52S	0.44±0.33	3.7±1.9
レムデシビル	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	1.7±0.1	1.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/D48G	1.7±0.1	1.0±0.1
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/P52S	1.8±0.2	1.0±0.2
ニルマトレルビル	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	0.037±0.008	1.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/D48G	0.038±0.014	1.0±0.3
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/P52S	0.021±0.013	0.54±0.20
カシリビマブ／イムデビマブ（遺伝子組換え）	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	0.21±0.01	1.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/D48G	0.19±0.08	0.91±0.31
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/P52S	0.19±0.01	0.91±0.01

倍率変化＝各変異株に対する EC_{50} 値/野生型株に対する EC_{50} 値
データは実験 3 回の平均値±標準偏差



平均値±標準偏差
検出できないウイルス力価は、1.50 log_{10} $TCID_{50}$/mL と定義した。

図Ⅵ－2　リバースジェネティクス由来の SARS-CoV-2 nsp5 変異体の増殖性（2）

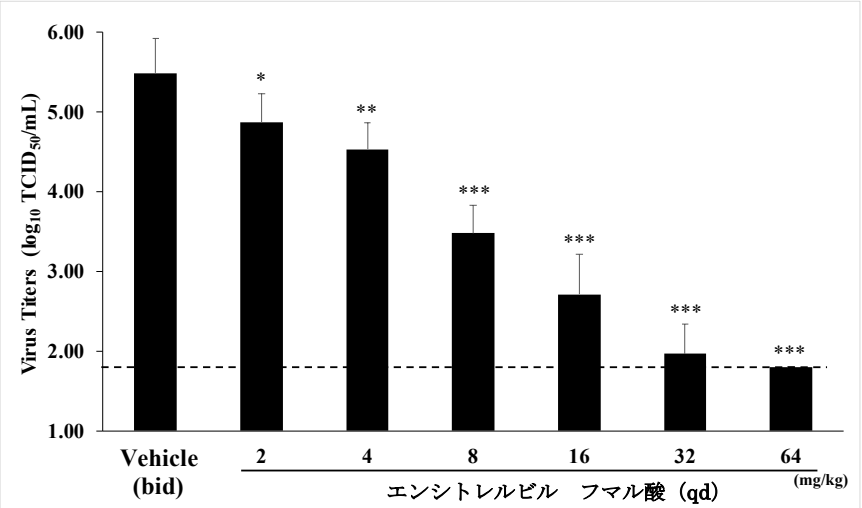
2) *In vivo* 試験 [11]

① SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける肺内ウイルス低下効果（直後投与）

雌性 BALB/c マウス（n＝5～10）に SARS-CoV-2 ガンマ株（hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株）を 1.00×10^4 50%組織細胞感染価（$TCID_{50}$）/マウスで経鼻接種した。接種直後から、エンシトレルビル　フマル酸を 1、2、4、8、16 及び 32 mg/kg の用量で 12 時間ごとに 1 日 2 回（bid）の単日経口投与、0.5、1、2、4、8 及び 16 mg/kg の用量で 6 時間ごとに 1 日 4 回（qid）の単日経口投与、又は 2、4、8、16、32 及び 64 mg/kg の用量で 1 日 1 回（qd）の単日経口投与を実施し、初回投与から 24 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。

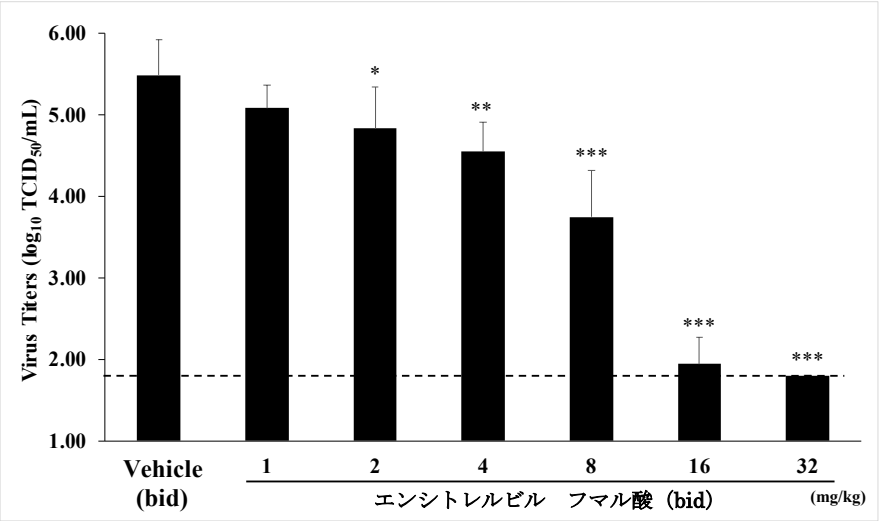
図Ⅵ－3、図Ⅵ－4、図Ⅵ－5 のとおり、エンシトレルビル　フマル酸投与群では、いずれの投与においても、それぞれ用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が認められ、マウスでのウイルス複製を阻害することが示唆された。

また、PK／PD 解析から、感染直後にエンシトレルビル　フマル酸を投与開始したときの、初回投与から 24 時間後の肺内ウイルス力価を低下させる PK パラメータは C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が重要であると考えられた。



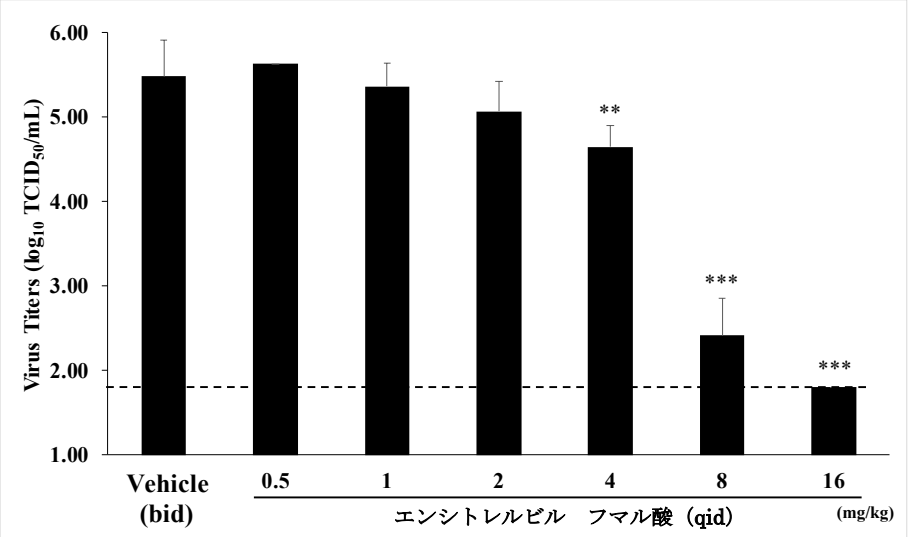
平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.001、＊＊＊：p＜0.0001（vs Vehicle）

図Ⅵ－3　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染直後より投与したときの肺内ウイルス力価への影響（qd）



平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　*：p＜0.05、**：p＜0.001、***：p＜0.0001（vs Vehicle）

図Ⅵ－4　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染直後より投与したときの肺内ウイルス力価への影響（bid）



平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　**：p＜0.001、***：p＜0.0001（vs Vehicle）

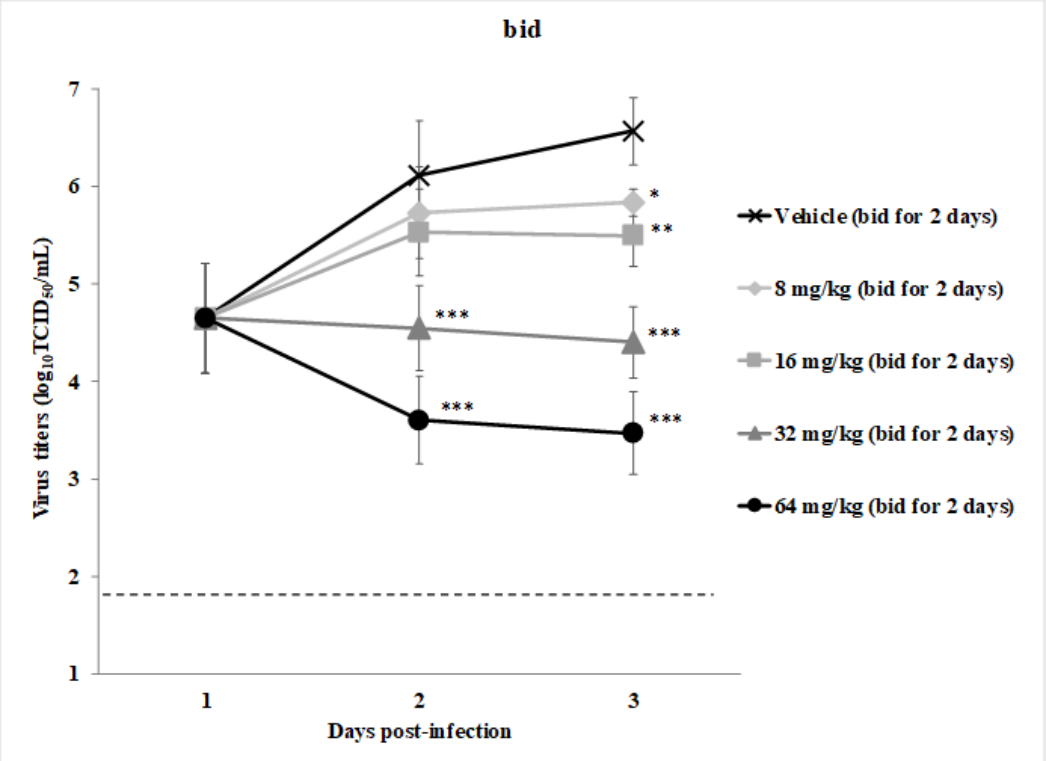
図Ⅵ－5　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染直後より投与したときの肺内ウイルス力価への影響（qid）

② SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける肺内ウイルス低下効果（遅延投与）

雌性 BALB/c マウス（n=5）に SARS-CoV-2 ガンマ株（hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株）を 1.00×10^4 $TCID_{50}$/マウスで経鼻接種した 24 時間後より、エンシトレルビル　フマル酸を 8、16、32 及び 64 mg/kg の用量で 12 時間ごとに bid の 2 日間経口投与、8、16、32 及び 64 mg/kg の用量で 8 時間ごとに 1 日 3 回（tid）の 2 日間経口投与、16、32 及び 64 mg/kg の用量で qd の 2 日間経口投与、又は 32 及び 64 mg/kg の用量で単回経口投与を実施し、初回投与から 24 時間後及び 48 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。

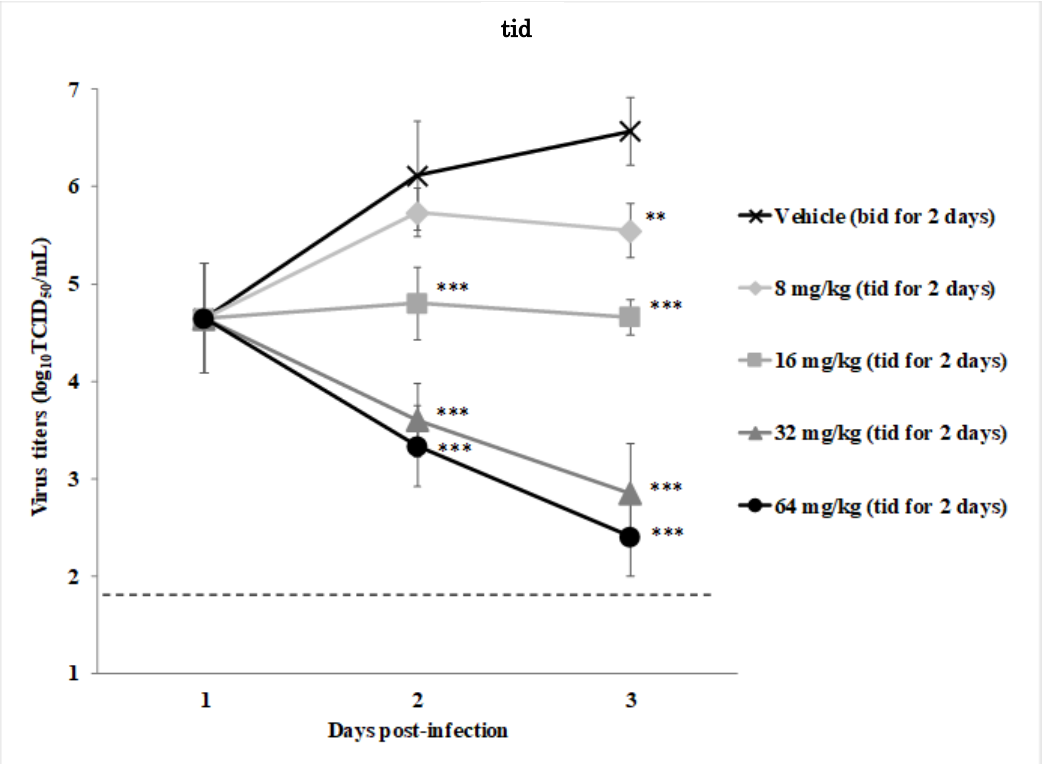
図Ⅵ－6、図Ⅵ－7、図Ⅵ－8 のとおり、エンシトレルビル　フマル酸投与群では、用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が認められた。単日投与群を除くすべてのエンシトレルビル　フマル酸投与群において、持続的な肺内ウイルス力価の抑制効果が認められ、初回投与 48 時間後における肺内ウイルス力価は、媒体対照群よりも有意に低値を示した。

また、PK／PD 解析から、感染 24 時間後にエンシトレルビル　フマル酸を投与開始したときの、初回投与から 48 時間後の肺内ウイルス力価の低下量を予測する PK パラメータは、$AUC_{0\text{-}48hr}$、C_{48hr} 及び $Time_{High}$（5×PA-EC_{50}、10×PA-EC_{50}）であった。



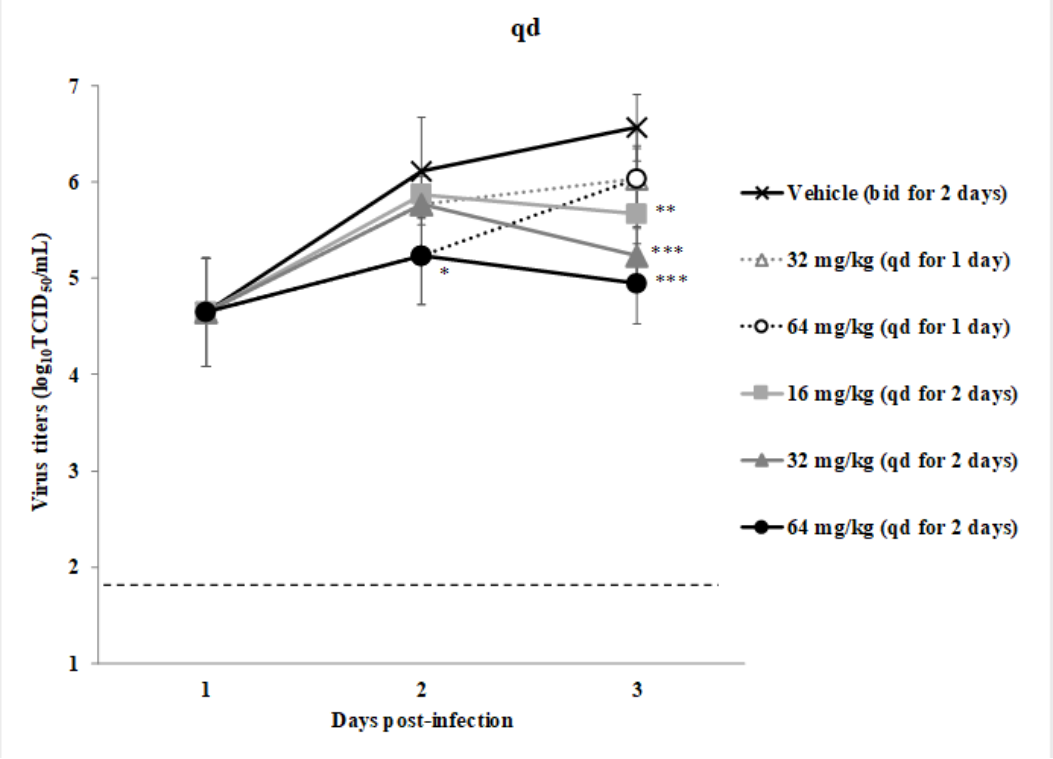
平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 log_{10} $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　*：p＜0.05、**：p＜0.01、***：p＜0.0001（vs Vehicle）

図Ⅵ－6　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染 24 時間後より投与したときの肺内ウイルス力価への影響（bid）



平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　**：p＜0.01、***：p＜0.0001（vs Vehicle）

図Ⅵ－7　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染 24 時間後より投与したときの肺内ウイルス力価への影響（tid）



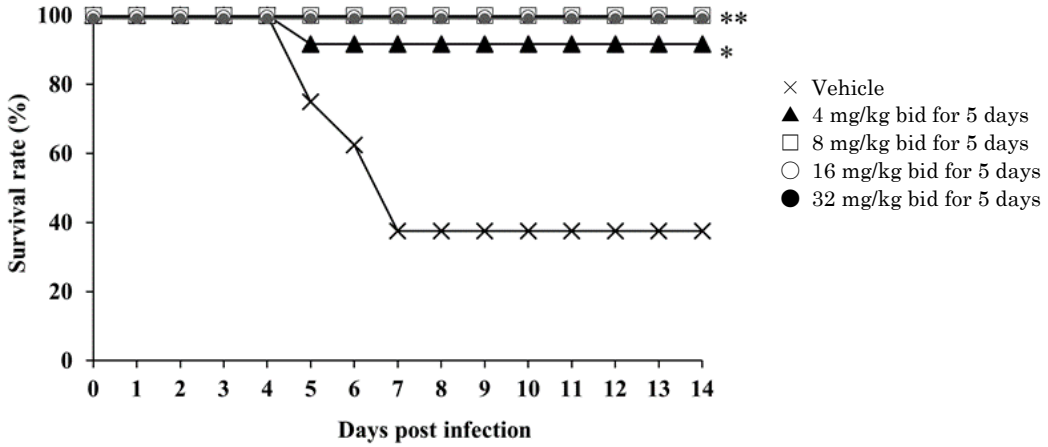
平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　*：p＜0.05、**：p＜0.01、***：p＜0.0001（vs Vehicle）

図Ⅵ－8　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染 24 時間後より投与したときの肺内ウイルス力価への影響（qd）

③ SARS-CoV-2 感染マウスにおけるエンシトレルビル　フマル酸遅延投与による治療効果

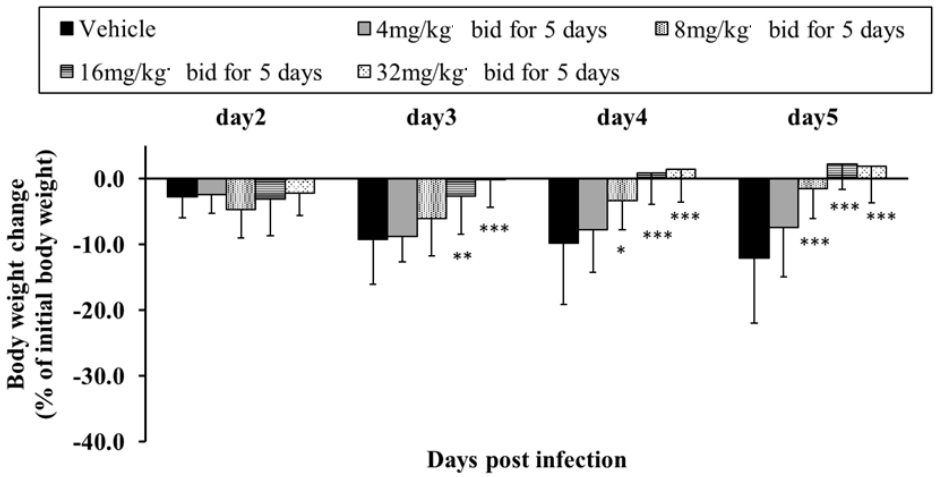
雌性 BALB/c マウスに SARS-CoV-2 MA-P10 株（mouse-adapted hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株）を 1.00×10^3 $TCID_{50}$/マウスで経鼻接種した 24 時間後より、エンシトレルビル　フマル酸を 4、8、16 及び 32 mg/kg の用量で 12 時間ごとに bid の 5 日間経口投与を実施し、感染から 14 日間の体重変化率（感染当日の体重を 100%としたときの、感染後の体重変化率）、生存率及び生存期間を確認した。図Ⅵ－9 のとおり、感染 14 日後における生存率は、媒体対照群では 37.5%、4 mg/kg 投与群では 91.7%、8、16 及び 32 mg/kg 投与群では 100%であり、エンシトレルビル　フマル酸投与群では、いずれの投与量においても生存率が改善し、媒体対照群と比べて有意に生存期間が延長した。更に、感染 5 日後までの体重変化率を求め、それらの推移を媒体対照薬と比較した結果、図Ⅵ－10 のとおり、エンシトレルビル　フマル酸投与群では、媒体対照群と比較して、用量依存的に抑制された。

以上の結果から、エンシトレルビル　フマル酸はマウスにおいて SARS-CoV-2 感染に伴う病態進展を抑制し、生存率が改善するものと考えられた。



log-rank 検定（多重度は固定シーケンス手順によって調整）　＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01（vs Vehicle）

図Ⅵ－9　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける感染後 14 日間の生存率



ANOVA 検定（多重度は固定シーケンス手順によって調整）
＊：p＜0.05、＊＊：p＜0.01、＊＊＊：p＜0.0001（vs Vehicle）

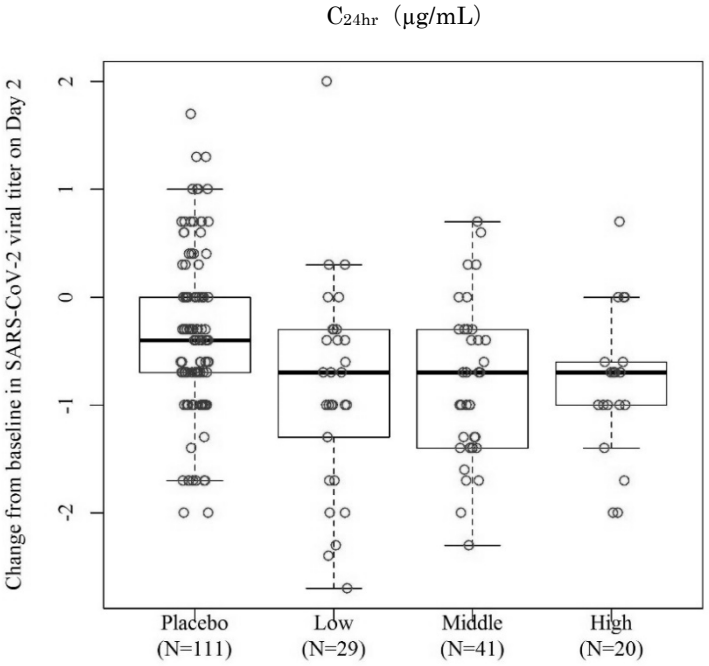
図Ⅵ－10　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける感染後 5 日間の体重変化率

3) 臨床試験 [12]

T1221 試験の Phase 3 Part において、本剤群 345 例中、ベースライン前後で塩基配列解析が可能であった被験者 204 例のうち、19 例で本剤投与後に SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域にアミノ酸変異が認められた。そのうち、本剤群において 2 例以上認められたアミノ酸変異は M49L（12 例）、M49I（3 例）、S144A（2 例）であり、M49L 又は S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して、それぞれ 17 倍又は 9.2 倍の感受性低下を示した。

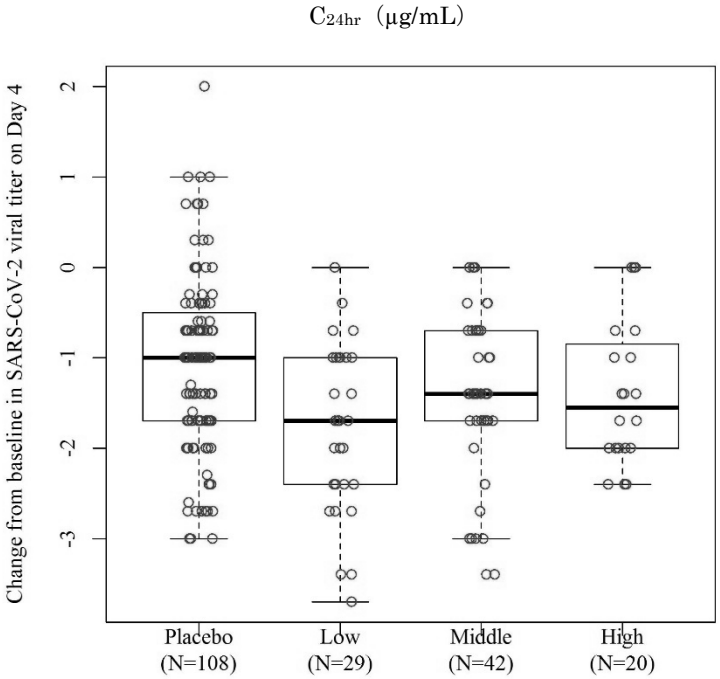
4) PK／PD 解析 [13]

T1221 試験の Phase 2b Part のプラセボ及び本剤投与群での、C_{24hr} とウイルス力価のベースラインからの変化量との関係及び投与開始 120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量との関係を解析した。なお、本剤の承認用法用量（375/125 mg）は Phase 2b Part までの有効性・安全性及び本解析結果に基づいて選択した。それぞれ図Ⅵ－11、図Ⅵ－12、図Ⅵ－13 及び図Ⅵ－14 に示す。このとき、軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（ITT1 集団）のうち、Day 2 及び Day 6 のウイルス力価評価例である 90 例又は Day 4 のウイルス力価評価例である 91 例から得られた C_{24hr} を 20 μg/mL 未満、20 以上 40 μg/mL 未満、40 μg/mL 以上の 3 つのカテゴリーに分類した。いずれの評価日においても、プラセボ群より本剤投与群においてウイルス力価がベースラインから低下する傾向が認められ、今回評価した曝露範囲ではすべてのカテゴリーで同程度のウイルス力価低下効果が認められた。また、投与開始 120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアについても同様に、プラセボ群より本剤投与群においてベースラインからの単位時間あたりの変化量が大きくなる傾向が認められ、今回評価した曝露範囲ではすべてのカテゴリーで同程度の 12 症状合計スコアに対する低下効果が認められた。



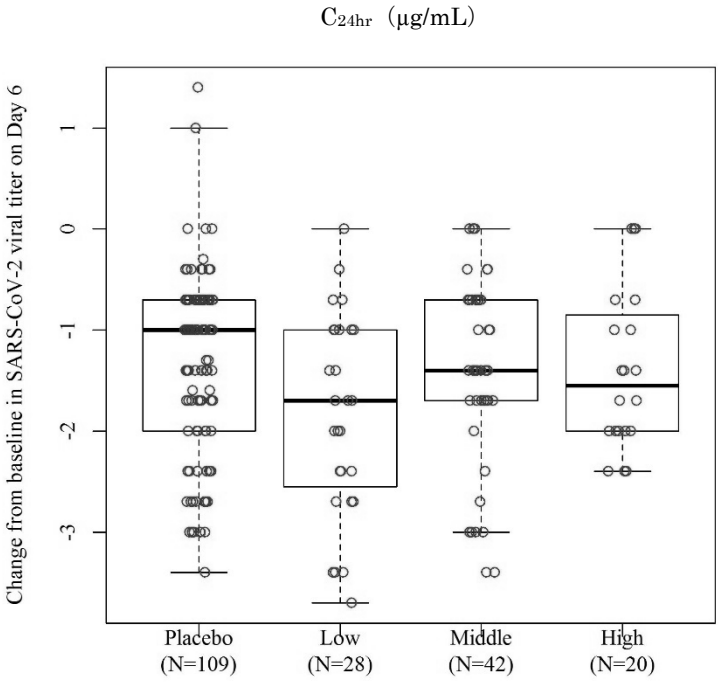
縦軸の単位：$\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）。Low：C_{24hr}＜20 μg/mL。Middle：C_{24hr} 20 -＜40 μg/mL。High：C_{24hr}≧40 μg/mL。

図Ⅵ－11　T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与 20～28 時間後の血漿中濃度（C_{24hr}）とウイルス力価のベースラインからの変化量の関係（Day 2）



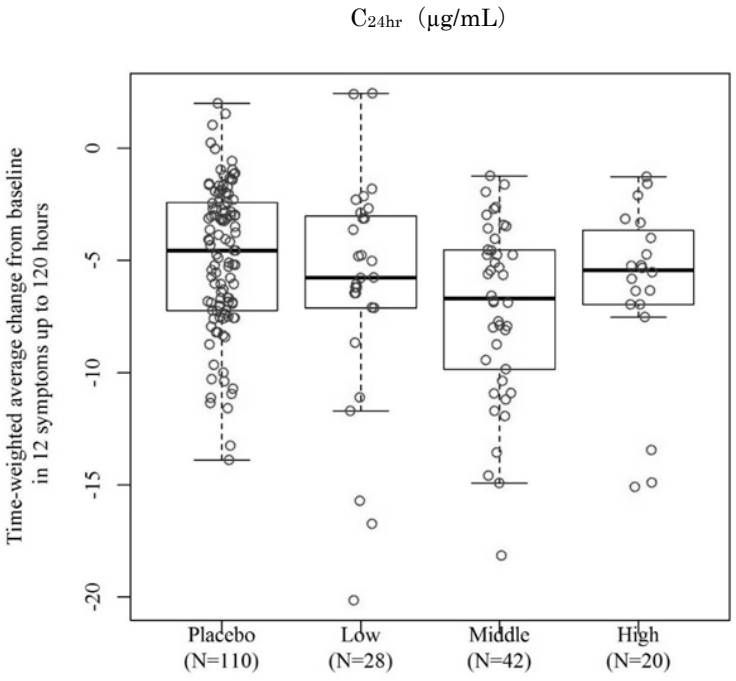
縦軸の単位：$\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）。Low：C_{24hr}＜20 μg/mL。Middle：C_{24hr} 20 -＜40 μg/mL。High：C_{24hr}≧40 μg/mL。

図Ⅵ－12　T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与 20～28 時間後の血漿中濃度（C_{24hr}）とウイルス力価のベースラインからの変化量の関係（Day 4）



縦軸の単位：$\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）。Low：C_{24hr}＜20 μg/mL。Middle：C_{24hr} 20 -＜40 μg/mL。High：C_{24hr}≧40 μg/mL。

図Ⅵ－13　T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与 20～28 時間後の血漿中濃度（C_{24hr}）とウイルス力価のベースラインからの変化量の関係（Day 6）



Low：C_{24hr}＜20 μg/mL。Middle：C_{24hr} 20 -＜40 μg/mL。High：C_{24hr}≧40 μg/mL。

図Ⅵ－14　T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与 20～28 時間後の血漿中濃度（C_{24hr}）と投与開始 120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量の関係

また、T1221 試験の Phase 2b Part により得られたデータを用いて、エンシトレルビルの C_{24hr} と各有効性の評価項目について線形モデルを用いて解析した結果、以下の項目については C_{24hr} と統計的に有意な相関関係が認められた。

・Day 2 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
・Day 4 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
・Day 2 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
・Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
・Day 6 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
・投与開始 120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
・投与開始 120 時間後までの COVID-19 の呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
・投与開始 120 時間後までの COVID-19 の呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
・投与 48 時間後における呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量
・投与 48 時間後における呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量
・投与 120 時間後における呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量

一方、以下の項目については C_{24hr} と統計的に有意な相関関係が認められなかった。

・Day 6 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
・投与 120 時間後における呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

SARS-CoV-2 感染 24 時間後のマウスにエンシトレルビル　フマル酸を投与開始した際、用量依存的に肺内ウイルス力価の低下が認められた。PK／PD 解析から、初回投与から 48 時間後の肺内ウイルス力価の低下量と良好に相関するエンシトレルビル　フマル酸の PK パラメータは、$AUC_{0\text{-}48hr}$、C_{48hr} 及び $Time_{High}$（5×protein-adjusted-EC_{50}[PA-EC_{50}]、10×PA-EC_{50}）であった。SARS-CoV-2 感染 24 時間後に投与開始したマウス感染モデルでは、抗 SARS-CoV-2 活性を発揮するために必要なエンシトレルビルの血漿中濃度を、投与期間を通じて維持することが肺内ウイルス力価を低下するために重要であることが示唆された。

本マウスモデルにおける PK／PD 解析結果から、初回投与から 48 時間後の肺内ウイルス力価を 1 log_{10}、2 log_{10} 及び 3 log_{10}（$TCID_{50}$/mL）低下させるために必要な C_{48hr}/PA-EC_{50} はそれぞれ、0.769、3.78 及び 14.7 であった。また、VeroE6/TMPRSS2 細胞から求めたヒト PA-EC_{50}（1610 ng/mL [3.02 μmol/L]）を用いて計算した場合、ヒトにおいてウイルス力価を 1 log_{10}、2 log_{10} 及び 3 log_{10}（$TCID_{50}$/mL）低下させるために必要な血漿中濃度は、それぞれ、1240、6090 及び 23700 ng/mL と推定された。

承認用法・用量（1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する）におけるヒトの C_{24hr} は 14000～17700 ng/mL であり、マウス感染モデルにおける 2 log_{10}（$TCID_{50}$/mL）の肺内ウイルス力価低下と同等以上の効果が期待できる。

また、hAEC を用いた検討では SARS-CoV-2 感染 3 日後に気相側に培地を添加し、回収した培地中に含まれるウイルス量を指標としたエンシトレルビル　フマル酸の EC_{90} は 0.0514～0.195 μmol/L（27.4～104 ng/mL）であり、VeroE6/TMPRSS2 細胞から求めたヒト血清の potency shift を掛け合わせた PA-EC_{90} は 0.308～1.17 μmol/L（164～624 ng/mL）、デルタ株に対する EC_{90}（0.117 μmol/L）とヒト血清の Potency shift を掛け合わせた PA-EC_{90} は 0.702 μmol/L（374 ng/mL）となった。また、ヒト血清タンパク結合率 97.7%で補正した EC_{90} は、2.23～8.48 μmol/L（1190～4520 ng/mL）であった。

承認用法・用量におけるヒトの C_{24hr} は 14000～17700 ng/mL であり、hAEC の PA-EC_{90} 及びヒト血清タンパク結合率で補正した EC_{90} を十分に超えていた [14]。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

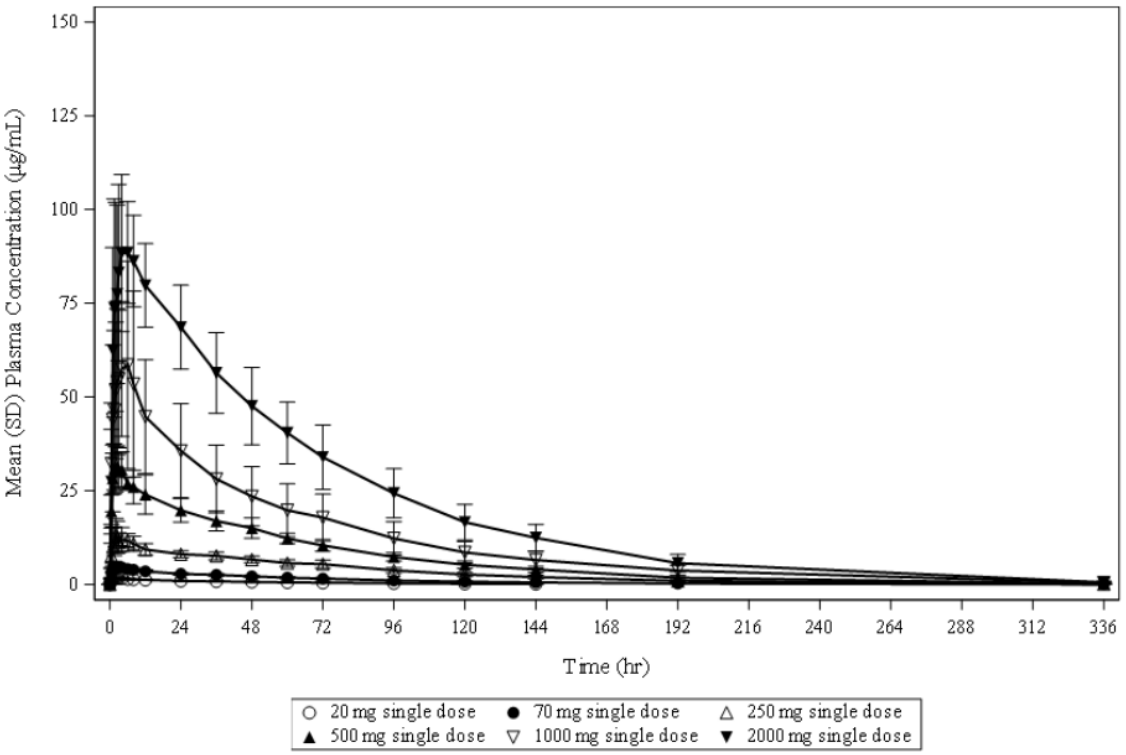
1) 単回経口投与 [1]

日本人健康成人男性にエンシトレルビル　フマル酸(懸濁剤)をエンシトレルビルとして 20 mg、70 mg、250 mg、500 mg、1000 mg、2000 mg で空腹時単回経口投与※したとき、C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増大した。

表Ⅶ－1　エンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）の 20～2000 mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人健康成人男性）

投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}* (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg・hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (μg・hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
20 mg	6	1.70 (15.0)	2.50 (1.00, 4.00)	82.00 (19.5)	91.44 (24.3)	42.6 (18.6)	0.219 (24.3)	13.5 (10.2)
70 mg	6	5.20 (18.5)	1.50 (1.00, 4.00)	289.1 (15.4)	291.0 (15.7)	45.7 (11.9)	0.241 (15.7)	15.9 (9.0)
250 mg	8	15.2 (23.6)	2.50 (1.00, 12.00)	906.8 (15.8)	913.7 (16.2)	43.1 (20.2)	0.274 (16.2)	17.0 (8.8)
500 mg	6	32.6 (19.0)	2.00 (1.00, 4.00)	1975 (15.9)	1987 (16.1)	42.2 (14.6)	0.252 (16.1)	15.3 (13.5)
1000 mg	6	63.8 (39.1)	2.75 (1.00, 6.00)	3341 (35.2)	3370 (35.5)	48.1 (11.3)	0.297 (35.5)	20.6 (26.2)
2000 mg	6	96.9 (16.5)	4.00 (1.50, 8.00)	6311 (22.0)	6346 (22.2)	43.1 (15.6)	0.315 (22.2)	19.6 (21.7)

幾何平均値（%変動係数）
＊：中央値（最小値, 最大値）
C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$AUC_{0\text{-last}}$：投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$：投与時から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、$t_{1/2,z}$：終末相消失半減期
CL/F：見かけの全身クリアランス、Vz/F：見かけの終末相分布容積



算術平均値±標準偏差　6例/群、250 mg投与群は8例

図Ⅶ－1　エンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）20～2000 mg空腹時単回経口投与時の平均血漿中濃度推移（日本人健康成人男性）

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 反復経口投与 [1]

① 日本人又は白人健康成人男性

日本人及び白人健康成人男性にエンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg、2 日目から 5 日目は 125 mg、又は日本人健康成人男性に 1 日目は 750 mg、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与※した。

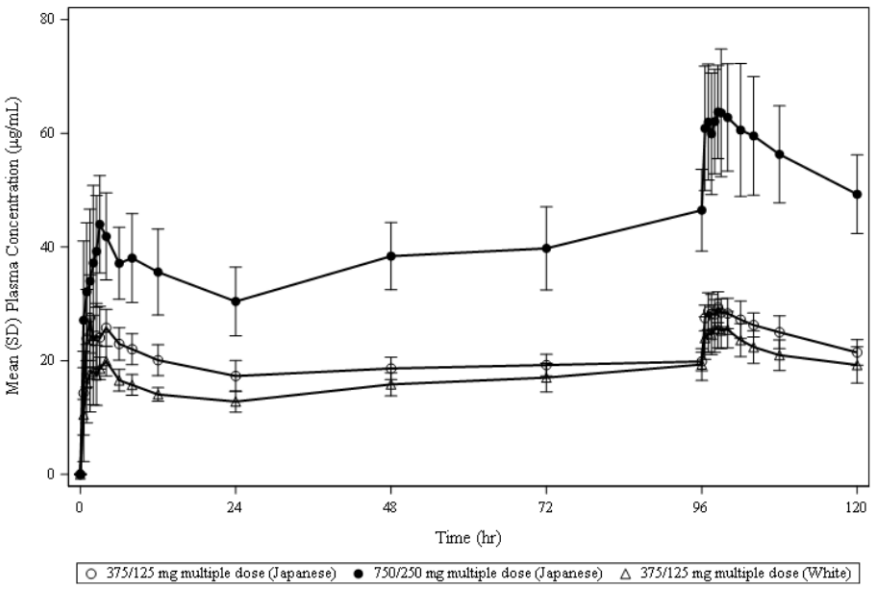
日本人健康成人男性において、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は概ね用量に比例して増大した。また、日本人及び白人健康成人男性において、反復投与 5 日目の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 1 日目と比べてやや増大した。

初回投与時に負荷用量、その後負荷用量の 3 分の 1 の量を維持用量として投与することにより、投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められた。

表Ⅶ－2　エンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人又は白人健康成人男性）

投与量（人種）	Day	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}* (hr)	C_{24hr} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・hr/mL)
375/125 mg 反復投与（日本人）	1	8	29.5 (18.6)	1.50 (1.50, 4.00)	17.1 (15.3)	484.5 (13.6)
	5	8	30.4 (8.0)	2.00 (1.00, 6.00)	21.3 (10.6)	597.4 (10.2)
750/250 mg 反復投与（日本人）	1	8	44.8 (21.4)	3.00 (2.00, 3.00)	29.9 (19.6)	818.4 (20.8)
	5	7	66.3 (16.0)	2.50 (0.50, 6.00)	48.9 (13.8)	1337 (15.0)
375/125 mg 反復投与（白人）	1	8	22.7 (10.9)	1.75 (0.50, 4.00)	12.7 (15.3)	350.8 (10.2)
	5	8	26.3 (15.3)	1.50 (0.50, 4.00)	19.0 (19.2)	516.5 (14.6)

幾何平均値（%変動係数）
＊：中央値（最小値, 最大値）
C_{24hr}：投与 24 時間後の血漿中濃度
$AUC_{0-\tau}$：投与時から投与間隔時間 τ （24 時間）までの血漿中濃度−時間曲線下面積



算術平均値±標準偏差　8例/群、750/250 mg群では投与後48時間以降7例

図Ⅶ－2　エンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）空腹時反復経口投与時の 1 日目から 5 日目までの平均血漿中濃度推移（日本人又は白人健康成人男性）

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

② 日本人健康成人女性

日本人健康成人女性に本剤をエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg、2 日目から 5 日目は 125 mg、又は 1 日目は 750 mg、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与※した。

日本人健康成人女性において、1 日目及び 5 日目の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大した。

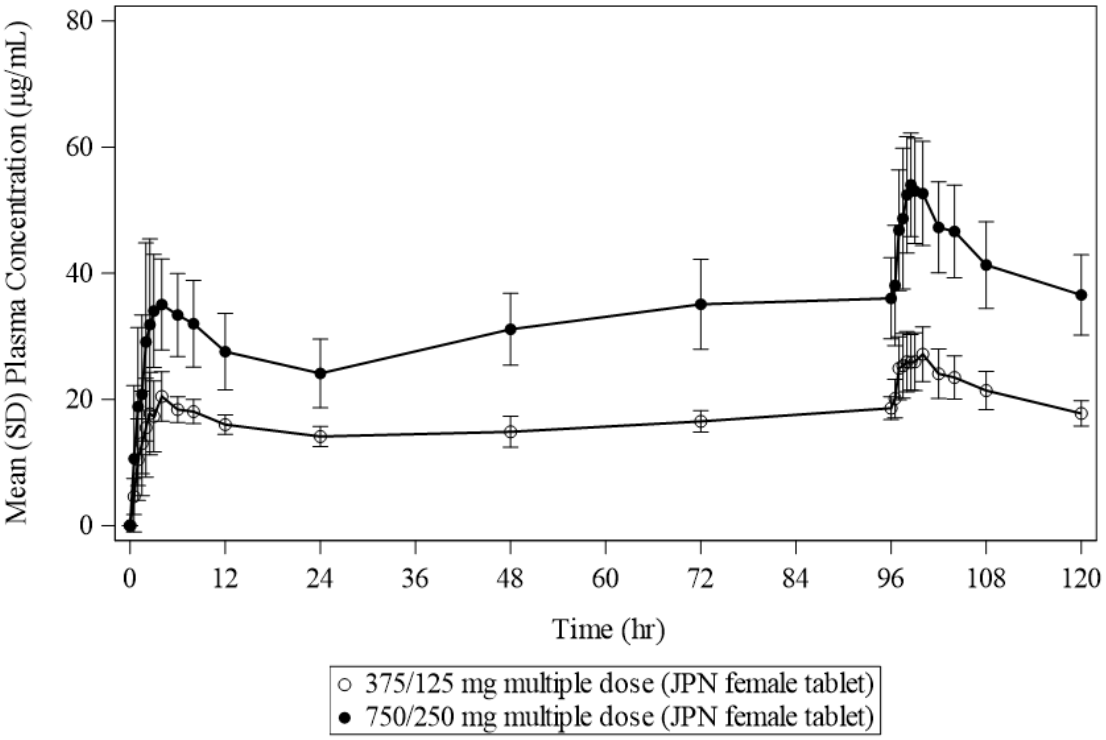
初回投与時に負荷用量、その後負荷用量の 3 分の 1 の量を維持用量として投与することにより、投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められた。

表Ⅶ－3　エンシトレルビル　フマル酸（錠剤）の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人健康成人女性）

投与量	Day	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}* (hr)	$t_{1/2,z}$ (hr)	C_{24hr} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・hr/mL)
375/125 mg 反復投与	1	8	22.3 (14.8)	2.50 (1.50, 8.00)	—	14.0 (11.3)	372.9 (12.0)
	5	7	28.1 (15.6)	2.00 (1.00, 8.00)	51.4 (19.0)	17.7 (10.7)	518.3 (13.0)
750/250 mg 反復投与	1	8	39.9 (18.3)	3.50 (2.00, 8.00)	—	23.6 (23.1)	644.4 (21.0)
	5	8	55.8 (15.2)	2.25 (1.50, 4.00)	48.7 (18.6)	36.1 (17.3)	1019 (16.3)

（測定法：LC/MS/MS）

幾何平均値（%変動係数）
＊：中央値（最小値，最大値）



算術平均値±標準偏差　8例/群、375/125 mg群では投与後96時間以降7例

図Ⅶ－3　エンシトレルビル　フマル酸（錠剤）空腹時反復経口投与時の1日目から5日目までの平均血漿中濃度推移（日本人健康成人女性）

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

③ 日本人健康高齢者

日本人健康高齢者に本剤をエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの曝露は、日本人健康成人女性に同じ用法・用量で投与したときと同程度であった。

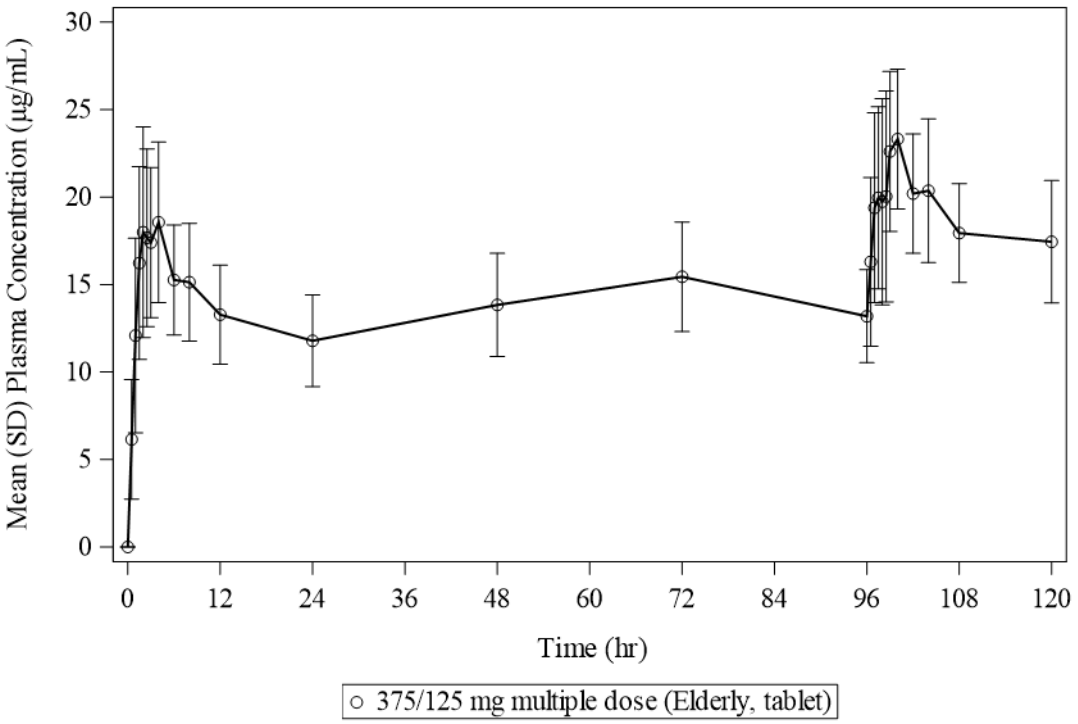
初回投与時に負荷用量、その後負荷用量の 3 分の 1 の量を維持用量として投与することにより、投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められた。

表Ⅶ－4　エンシトレルビル　フマル酸（錠剤）の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人健康高齢者）

投与量	Day	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}* (hr)	$t_{1/2,z}$ (hr)	C_{24hr} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・hr/mL)
375/125 mg 反復投与	1	11	19.7 (24.0)	2.00 (1.00, 4.00)	―	11.5 (23.4)	319.2 (22.7)
	5	11	23.8 (17.1)	3.00 (1.00, 4.00)	58.9 (16.9)	17.1 (19.7)	446.1 (17.4)

（測定法：LC/MS/MS）

幾何平均値（%変動係数）
＊：中央値（最小値, 最大値）



算術平均値±標準偏差　11例

図Ⅶ－4　エンシトレルビル　フマル酸（錠剤）空腹時反復経口投与時の1日目から 5 日目までの平均血漿中濃度推移（日本人健康高齢者）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 [1]

健康成人 8 例にエンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして 250 mg で空腹時及び食後（高脂肪・高カロリー食）に単回経口投与※し、2 群 2 期クロスオーバーデザインにて食事の影響を検討した。

空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max} の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は 0.8508（0.7507～0.9644）であった。空腹時投与時に対する食後投与時の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は、いずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれた。また、食後投与時の T_{max} は 8.00 時間であり、空腹時投与では 2.50 時間であった。食後投与において、エンシトレルビル　フマル酸の C_{max} は 15%低下し、T_{max} は 2.50 時間から 8.00 時間に遅延したが、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ に影響はなかった。食事によって T_{max} の遅延が認められたものの、全身曝露に対して臨床的に意味のある薬物動態の影響は認められなかった。

表Ⅶ－5　エンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）250 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の食事の影響

投与量	食事条件	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}*1 (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg・hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (μg・hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
250 mg	空腹時	8	15.2 (23.6)	2.50 (1.00, 12.00)	906.8 (15.8)	913.7 (16.2)	43.1 (20.2)
	食後*2		13.0 (8.5)	8.00 (6.00, 12.00)	949.4 (16.1)	955.7 (16.6)	40.5 (23.4)
幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) 食後投与/空腹時投与			0.8508 (0.7507, 0.9644)	－	1.0470 (1.0061,1.0895)	1.0460 (1.0047,1.0891)	－

（測定法：LC/MS/MS）

幾何平均値（%変動係数）
＊1：中央値（最小値, 最大値）
＊2：高脂肪・高カロリー食

健康成人 14 例に本剤をエンシトレルビルとして 375 mg で空腹時及び食後（高脂肪・高カロリー食）に単回経口投与※し、2 群 2 期クロスオーバーデザインにて食事の影響を検討した。

空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.9320（0.8134～1.0679）、1.2435（1.1400～1.3564）及び 1.2447（1.1396～1.3596）であった。食後投与によってエンシトレルビル　フマル酸の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ はそれぞれ 24.4%及び 24.5%増大したが、C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は 0.8000～1.2500 の範囲に含まれた。また、食後投与時のエンシトレルビル　フマル酸の T_{max} は 6.00 時間であり、空腹時投与では 2.50 時間であった。

以上の結果から、食事によって T_{max} の遅延が認められたものの、全身曝露に対して臨床的に意味のある差は認められなかった。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表Ⅶ－6　エンシトレルビル　フマル酸（錠剤）375 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の食事の影響

投与量	食事条件	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max}*1 (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
375 mg	空腹時	13	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 4.00)	1222 (22.6)	1236 (23.2)	48.2 (22.3)
	食後*2	14	20.0 (16.4)	6.00 (1.50, 16.00)	1519 (14.8)	1538 (15.8)	48.5 (20.8)
幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) 食後投与/空腹時投与			0.9320 (0.8134, 1.0679)	－	1.2435 (1.1400, 1.3564)	1.2447 (1.1396, 1.3596)	－

（測定法：LC/MS/MS）

幾何平均値（%変動係数）
＊1：中央値（最小値, 最大値）
＊2：高脂肪・高カロリー食

2) 併用薬の影響

① ミダゾラムとの薬物相互作用 [1]

日本人健康成人 14 例に、本剤をエンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与し、ミダゾラム 2 mg を本剤反復投与開始前に空腹時単独投与（Day−2）、本剤反復投与 5 日目（Day 5）に空腹時併用投与した。その結果、ミダゾラムの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を、単独投与時と比較してそれぞれ 2.80、6.90 及び 6.77 倍に増大したことから、エンシトレルビル　フマル酸はこの用法・用量において CYP3A の強い阻害剤であることが示された。

表Ⅶ－7　ミダゾラムの薬物動態パラメータ及びミダゾラムの薬物動態に及ぼすエンシトレルビル　フマル酸併用投与*の影響

		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr/mL)
ミダゾラム単独投与	例数	14	14	14
	幾何最小二乗平均	12.6	23.35	24.08
ミダゾラムとエンシトレルビル　フマル酸併用	例数	14	14	14
	幾何最小二乗平均	35.2	161.1	163.0
ミダゾラムとエンシトレルビル　フマル酸併用/ミダゾラム単独投与	幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)	2.8012 (2.3798, 3.2971)	6.9011 (6.2722, 7.5931)	6.7685 (6.1572, 7.4404)

＊：1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与

② ステロイド剤との薬物相互作用 [1]

COVID-19 の治療に使用されるコルチコステロイドは CYP3A の基質であることから、エンシトレルビル　フマル酸がデキサメタゾン及びプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

エンシトレルビル　フマル酸（錠剤）をエンシトレルビルとして日本人健康成人男性 14 例に 1 日目は 750 mg を、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与※し、デキサメタゾン 1 mg 又はプレドニゾロン 10 mg をエンシトレルビル　フマル酸反復投与開始前に空腹時単独投与（Day−2）、エンシトレルビル　フマル酸反復投与 5 日目（Day 5）に空腹時併用投与、エンシトレルビル　フマル酸の投与終了から 5 日目（Day 9）及び 10 日目（Day 14）に空腹時単独投与した。

エンシトレルビル　フマル酸併用投与時におけるデキサメタゾンの C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は、単独投与時（Day−2）と比較して、併用投与（Day 5）ではそれぞれ 1.47、3.18 及び 3.47 倍、エンシトレルビル　フマル酸反復投与終了後 5 日目（Day 9）ではそれぞれ 1.24、2.45 及び 2.38 倍、エンシトレルビル　フマル酸反復投与終了後 10 日目（Day 14）ではそれぞれ 1.17、1.56 及び 1.58 倍増大した。（「表Ⅶ−8　エンシトレルビル　フマル酸 5 日間反復投与がデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす影響」参照）

エンシトレルビル　フマル酸との併用投与によってデキサメタゾンの薬物曝露は増大したものの、その影響はエンシトレルビル　フマル酸の投与終了から時間の経過とともに低下した。

また、エンシトレルビル　フマル酸併用投与時におけるプレドニゾロンの C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は、単独投与時（Day−2）と比較して、併用投与（Day 5）ではそれぞれ 1.11、1.24 及び 1.25 倍、エンシトレルビル　フマル酸の反復投与終了後 5 日目（Day 9）ではそれぞれ 1.10、1.11 及び 1.12 倍、エンシトレルビル　フマル酸の反復投与終了後 10 日目（Day 14）ではそれぞれ 0.99、1.03 及び 1.04 倍増大した。（「表Ⅶ−9　エンシトレルビル　フマル酸 5 日間反復投与がプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響」参照）

プレドニゾロンの AUC のみエンシトレルビル　フマル酸と併用投与時（Day 5）に若干増大したものの、それ以降はほとんど影響がみられず、エンシトレルビル　フマル酸反復投与によるプレドニゾロンの薬物曝露への臨床的に意味のある影響はないことが示唆された。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表Ⅶ－8　エンシトレルビル　フマル酸 5 日間反復投与*がデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす影響

		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr/mL)
エンシトレルビル　フマル酸と併用投与（Day 5）/デキサメタゾン単独投与（Day－2）	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.4737（1.3037, 1.6660）	3.1840（2.9607, 3.4240）	3.4666（3.2318, 3.7184）
エンシトレルビル　フマル酸の最終投与から 5 日目（Day 9）/デキサメタゾン単独投与（Day－2）	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.2376（1.0948, 1.3991）	2.4480（2.2764, 2.6326）	2.3769（2.2263, 2.5377）
エンシトレルビル　フマル酸の最終投与から 10 日目（Day 14）/デキサメタゾン単独投与（Day－2）	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.1725（1.0372, 1.3255）	1.5608（1.4514, 1.6785）	1.5792（1.4704, 1.6960）

＊：1 日目は 750 mg を、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与
〔承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）〕

表Ⅶ－9　エンシトレルビル　フマル酸 5 日間反復投与*がプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響

		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr/mL)
エンシトレルビル　フマル酸と併用投与（Day 5）/プレドニゾロン単独投与（Day－2）	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.1141（1.0035, 1.2369）	1.2408（1.2073, 1.2752）	1.2476（1.2176, 1.2784）
エンシトレルビル　フマル酸の最終投与から 5 日目（Day 9）/プレドニゾロン単独投与（Day－2）	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.0953（0.9865, 1.2160）	1.1142（1.0842, 1.1451）	1.1243（1.0973, 1.1521）
エンシトレルビル　フマル酸の最終投与から 10 日目（Day 14）/プレドニゾロン単独投与（Day－2）	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	0.9927（0.8941, 1.1021）	1.0267（0.9990, 1.0552）	1.0396（1.0146, 1.0653）

＊：1 日目は 750 mg を、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与
〔承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）〕

③ その他薬剤との薬物相互作用

T1215 試験において、ジゴキシン〔P 糖タンパク質（P-gp）基質〕、ロスバスタチン〔乳がん耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 基質〕及びメトホルミン〔有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び multidrug and toxin extrusion（MATE）1 基質〕との薬物相互作用評価を実施した。エンシトレルビル　フマル酸（錠剤）を承認用法・用量（1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目は 125 mg で 1 日 1 回経口投与する）で投与した 5 日目と同程度の曝露を示したエンシトレルビル　フマル酸（錠剤）500 mg を単回空腹時経口投与※したとき、ジゴキシン（0.25 mg 単回投与）の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ をそれぞれ 2.17、1.30 及び 1.31 倍、ロスバスタチン（2.5 mg 単回投与）の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ をそれぞれ 1.97、1.64 及び 1.65 倍、メトホルミン〔500 mg（塩酸塩として）単回投与〕の C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ をそれぞれ 1.03、1.02 及び 1.02 倍に増大したことから、エンシトレルビル　フマル酸はこの用法・用量において、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の弱い阻害剤であることが示された [15]。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

また、T1215 試験の血漿試料の一部を用い、OATP1B のバイオマーカーとして知られる coproporphyrin-I の血漿中濃度を測定した。Coproporphyrin-I の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}96}$ について、Day 1（エンシトレルビル投与なし）に対する Day 11（エンシトレルビル投与）の比の幾何平均（90%信頼区間）は、それぞれ、1.14（1.09～1.18）、1.11（1.07～1.16）であり、coproporphyrin-I の血漿中濃度は、エンシトレルビルの投与によって影響を受けなかった [16]。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表Ⅶ－10　ジゴキシンの薬物動態パラメータ及びジゴキシンの薬物動態に及ぼす エンシトレルビル　フマル酸併用投与の影響

		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng・hr/mL)
ジゴキシン単独投与	例数	14	14	13
	幾何最小二乗平均	1.09	14.23	16.85
ジゴキシンとエンシトレルビル　フマル酸併用	例数	14	14	11
	幾何最小二乗平均	2.37	18.56	22.09
ジゴキシンとエンシトレルビル　フマル酸併用/ジゴキシン単独投与	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	2.1682（1.7212, 2.7313）	1.3038（1.1482, 1.4804）	1.3110（1.1314, 1.5190）

表Ⅶ－11　ロスバスタチンの薬物動態パラメータ及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼす エンシトレルビル　フマル酸併用投与の影響

		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng・hr/mL)
ロスバスタチン単独投与	例数	14	14	14
	幾何最小二乗平均	4.09	37.28	37.92
ロスバスタチンとエンシトレルビル　フマル酸併用	例数	14	14	14
	幾何最小二乗平均	8.07	61.30	62.41
ロスバスタチンとエンシトレルビル　フマル酸併用/ロスバスタチン単独投与	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.9729（1.7269, 2.2538）	1.6443（1.4686, 1.8411）	1.6460（1.4709, 1.8418）

表Ⅶ－12　メトホルミンの薬物動態パラメータ及びメトホルミンの薬物動態に及ぼすエンシトレルビル　フマル酸併用投与の影響

		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr/mL)
メトホルミン単独投与	例数	14	14	14
	幾何最小二乗平均	1040	6504	6672
メトホルミンとエンシトレルビル　フマル酸併用	例数	14	14	14
	幾何最小二乗平均	1070	6660	6809
メトホルミンとエンシトレルビル　フマル酸併用/メトホルミン単独投与	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.0291 (0.9143, 1.1583)	1.0240 (0.9386, 1.1171)	1.0206 (0.9363, 1.1124)

④ CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用試験 [15]（T1218 試験）

健康成人を対象として本剤 5 日間反復経口投与時(エンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg、2 日目から 5 日目は 125 mg）にイトラコナゾール（CYP3A 阻害薬）又はカルバマゼピン（CYP3A 誘導薬）を併用投与したときの本剤投与 1 日目及び 5 日目のエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を表Ⅶ－13 に示す。

単独投与時と比較したときのイトラコナゾール併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は、本剤反復投与 1 日目ではそれぞれ約 1.05 倍及び 1.10 倍であり、本剤反復投与 5 日目ではそれぞれ約 1.24 倍及び 1.31 倍であった。この結果から、イトラコナゾールはエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

また、単独投与時と比較したときのカルバマゼピン併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は、本剤反復投与 1 日目ではそれぞれ約 8%及び 21%減少し、本剤反復投与 5 日目ではそれぞれ約 38%及び 46%減少した。この結果から、カルバマゼピンはエンシトレルビルの薬物動態に対し臨床的に意味のある影響を及ぼすことが示された。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

表Ⅶ－13　エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	投与量		例数	本薬の単独投与時に対する比 [a]			
				本薬投与 1 日目		本薬投与 5 日目	
	併用薬	本薬		C_{max}	$AUC_{0\text{-}\tau}$	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\tau}$
イトラコナゾール	200 mg 1 日 1 回 [b]	1 日目 375 mg、2～5 日目 125 mg（本剤）	14	1.05 (0.98, 1.14) [d]	1.10 (1.03, 1.18) [d]	1.24 (1.18, 1.30) [d]	1.31 (1.26, 1.38) [d]
カルバマゼピン	300 mg 1 日 2 回 [c]		14	0.92 (0.66, 1.28) [e]	0.79 (0.63, 0.99) [e]	0.62 (0.55, 0.69) [e]	0.54 (0.50, 0.59) [e]

a：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）
b：イトラコナゾールは投与 1 日目のみ 1 日 2 回投与
c：カルバマゼピンは 1～3 日目は 100 mg を 1 日 2 回投与、4～7 日目は 200 mg を 1 日 2 回投与し、8 日目から 300 mg を 1 日 2 回投与
d：併用時 13 例
e：併用時 3 例

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人健康成人男性にエンシトレルビル　フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして 20～2000 mg で空腹時に単回経口投与※したときのエンシトレルビル　フマル酸の薬物動態をモデルに依存しない解析法で評価した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

エンシトレルビル　フマル酸の終末相消失半減期（$t_{1/2,z}$）の幾何平均値は 42.2～48.1 時間であった [1]。

(4) クリアランス

エンシトレルビル　フマル酸の見かけの全身クリアランス（CL/F）の幾何平均値は 0.219～0.315 L/hr であった [1]。

(5) 分布容積

エンシトレルビル　フマル酸の見かけの終末相分布容積（Vz/F）の幾何平均値は 13.5～20.6 L であった [1]。

(6) その他

該当資料なし

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル [17]

(2) パラメータ変動要因

T1211 試験、T1215 試験及び T1221 試験から得られた 12 歳以上の被験者の血漿中濃度（2060 例、8034 点）に対し母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態モデルには、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した。個体間変動は指数誤差モデル、個体内変動は等誤差モデル及び比例誤差モデルの混合誤差モデルを用いた。薬物動態に対する共変量は、食事の影響（食後 2 時間以内、その他）、製剤の影響（懸濁剤、錠剤）、性別、人種（アジア人、白人、その他）、試験実施国（日本、韓国、ベトナム）、体重、BMI、年齢、年齢区分（12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、総ビリルビン（T.Bil）、アルブミン（ALB）、クレアチニンクリアランス（CrCL）、血清クレアチニン（Scr）、推算糸球体ろ過量（eGFR）、体表面積未補正推算糸球体ろ過量（eGFRabs）及び健康状態（健康被験者又は SARS-CoV-2 感染者）を候補として検討した。その結果、CL/F に対して体重が、見かけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）に対して体重が、吸収速度定数（Ka）に対して食事の影響及び製剤の影響が共変量として選択された [17]。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ（ラット） [18]

非絶食下の SD 系雄ラットに、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与及び 1 mg/kg のエンシトレルビル　フマル酸を単回静脈投与し、血漿中濃度を測定した。その結果、$AUC_{0\text{-}inf}$ との比で算出されるエンシトレルビルの絶対的バイオアベイラビリティは 85.5%であった。

(2) 吸収率（ラット、サル） [19]

1) 非絶食下の胆管カニュレーションを施した SD 系雄ラットに、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与したときの尿、胆汁及び糞中放射能を測定した。

投与後 72 時間までの胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 60.1%、3.8%、0.3%及び 33.6%であった。投与後 72 時間までの放射能の総回収率（消化管内容物を含む）は、投与された放射能の 97.9%であった。これらの結果から、尿中排泄（ケージ洗浄液を含む）及び胆汁中排泄の和から推定される吸収率は約 64%であった。

2) 非絶食下の胆管カニュレーションを施した雄カニクイザルに、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与したときの尿、胆汁及び糞中放射能を測定した。

投与後 72 時間までの胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 57.5%、14.4%、1.6%及び 27.2%であった。投与後 72 時間までの放射能の総回収率（消化管内容物を含む）は、投与された放射能の 101.0%であった。これらの結果から、尿中排泄（ケージ洗浄液を含む）及び胆汁中排泄の和から推定される吸収率は約 74%であった。

5. 分布

非絶食下の Long Evans 系雄ラットに、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度及び放射能の組織（メラニン含有組織含む）分布を測定した。血漿中放射能濃度は、投与後 4 時間に C_{max}（1.92 μg/g）に達した後、投与後 72 時間には検出下限まで減少した。血漿中放射能濃度と同様に多くの組織中放射能濃度は投与後 4 時間で C_{max} に到達した。移行性は、多くの組織において良好であり、その放射能濃度は、肝臓（3.33 μg/g）が最も高く、続いて毛様体／虹彩（1.15 μg/g）、歯髄（0.989 μg/g）、ブドウ膜（0.942 μg/g）の順であった。大脳、小脳及び脊髄などの中枢神経系組織中放射能濃度は、測定したいずれの時点でも定量下限未満（BLQ：＜0.015 μg/g）であった。各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し、投与後 72 時間で大部分の組織が BLQ まで減少した。ブドウ膜中及び肝臓中放射能濃度の消失半減期は長かった（それぞれ 44.3 及び 42.0 時間）が、いずれの組織中放射能濃度も投与後 168 時間には BLQ 付近まで減少し、投与後 336 時間には BLQ まで減少した。メラニンを含有するブドウ膜や有色皮膚中の放射能濃度は投与後 4 時間に 0.307～0.942 μg/g に到達し、投与後 24 又は 336 時間には BLQ となった。

これらの結果から、いずれの組織（メラニン含有組織含む）も残留性はないと判断した [20]。

(1) 血液－脳関門通過性

非絶食下の Long Evans 系雄ラットに、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与したとき、大脳、小脳及び脊髄などの中枢神経系組織中放射能濃度は、測定したいずれの時点でも BLQ（＜0.015 μg/g）であった [20]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

非絶食下の妊娠 17 日齢の SD 系雌ラットに、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与したとき、母動物の組織中放射能濃度は投与後 4 時間に C_{max}（3.82 μg/g）に到達し、投与後 24 時間で大部分の組織が BLQ まで減少した。

胎児の組織中に放射能が検出されたが、その濃度は脳を除き母動物の各組織中放射能濃度と比べて低値であり、脳では母動物での放射能濃度と同程度であったことから、エンシトレルビルフマル酸由来の放射能は胎盤を通過し、胎児に移行するが、胎児の各組織への移行性は母動物と比べて低い傾向にあると考えられた。いずれの組織においても、投与後 24 時間に BLQ まで減少したことから、胎児の各組織における残留性はないと考えられた [21]。

(3) 乳汁への移行性

非絶食下の SD 系授乳雌ラット（n＝5/群）に、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与したときの放射能の乳汁移行性を検討した。

授乳ラットの乳汁中放射能濃度は、投与後 4 時間に C_{max} に到達し（1750 ng/mL）、その後 5.95 時間の $t_{1/2,z}$ で消失し、投与後 48 時間には C_{max} の約 0.6%まで低下した。血漿中放射能及び乳汁中放射能の $t_{1/2,z}$ は同程度であり、投与後 8～48 時間における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 1.42～1.91 とほぼ一定であることから、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行に推移し、乳汁中への残留性はないと考えられた [22]。

表Ⅶ－14　授乳ラットにおける[^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸の単回経口投与後の乳汁移行性

	0.25 hr	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
乳汁中 放射能濃度 （ng/mL）	390±64	1610±500	1750±250	1210±360	80.7±20.6	11.1±5.1
血漿中 放射能濃度 （ng/mL）	2160±440	2050±400	1430±310	640±164	57.9±11.1	5.00±5.49*
乳汁/血漿 放射能濃度比	0.18±0.04	0.79±0.28	1.25±0.21	1.91±0.37	1.45±0.57	1.42±0.10*

＊：n=3 での結果　　（平均値±標準偏差）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

絶食下の成人男性から採取した血清に [^{14}C]-エンシトレルビル（濃度 0.5、5 及び 50 μg/mL）を添加したときの血球移行性を検討した。その結果、血球移行率は 5.2%～8.0%であり、0.5～50 μg/mL の範囲において血球移行率に濃度依存的な変化は認められなかった [23]（*in vitro*）。

(6) 血漿蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白結合率は評価していないが、絶食下の成人男性から採取した血清に [^{14}C]-エンシトレルビル（濃度 0.5、5 又は 50 μg/mL）を添加したときの血清蛋白結合率を限外ろ過法により検討した。その結果、血清蛋白結合率は 97.7%～98.7%であり、0.5～50 μg/mL の範囲で濃度依存的変化は認められなかった。また、ヒト血清における主結合タンパクを検討した結果、主結合タンパクはアルブミンであることが明らかとなった [24]（*in vitro*）。

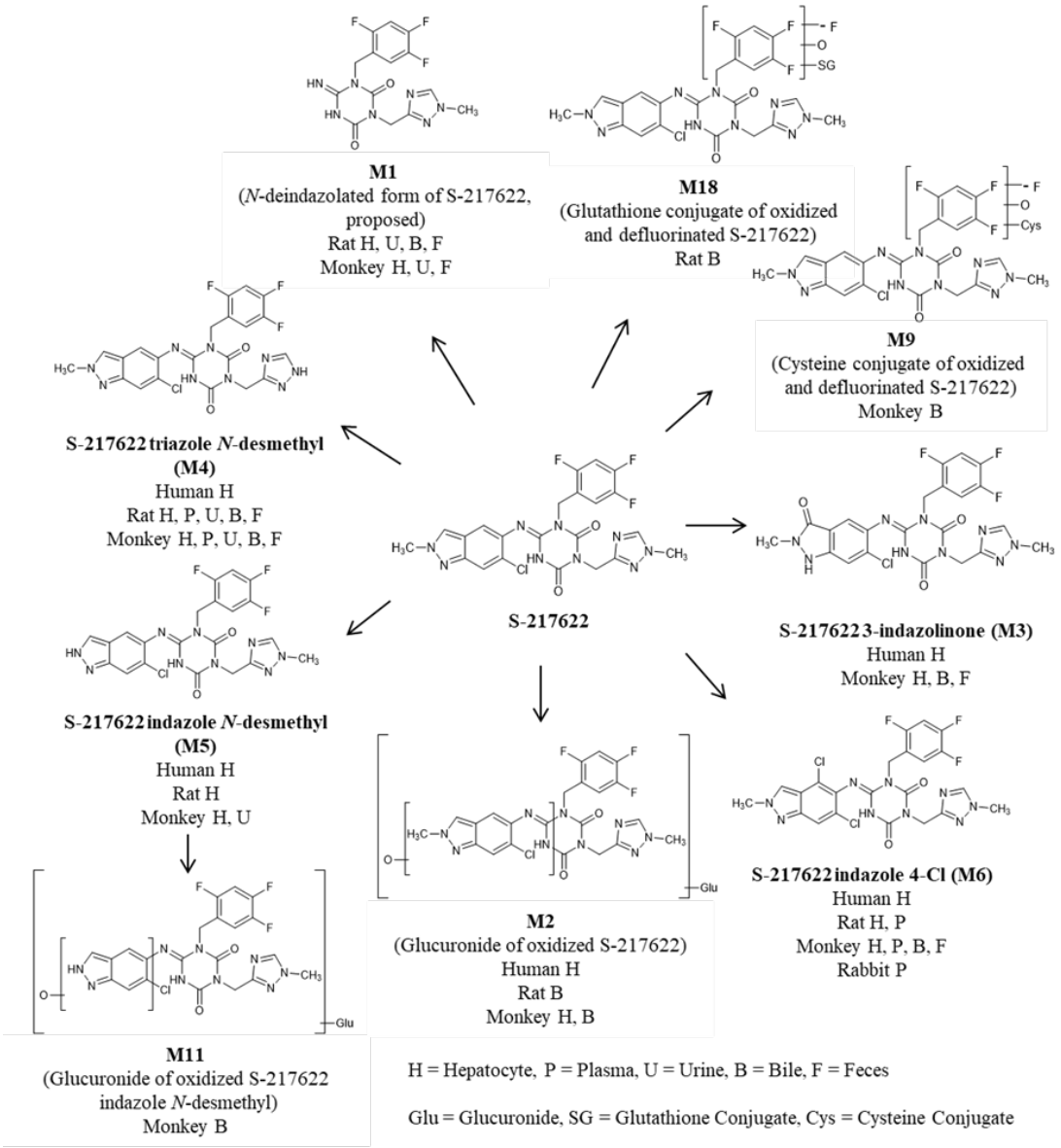
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[^{14}C]-エンシトレルビルを 5 μmol/L の濃度で凍結ヒト肝細胞を用いて 37℃で 4 時間反応させた。その結果、試料中放射能の主成分は、未変化のエンシトレルビル（75.1～79.2%）であった。エンシトレルビルのヒト肝細胞における主な代謝経路は、酸化、酸化に続くグルクロン酸抱合化、脱メチル化であり、クロル化も認められた [25]。

健康成人男性 6 例に [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸 375 mg を空腹時単回投与※したとき、血漿中では主に未変化体が検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体が検出された。尿中及び糞便中では主に未変化体が検出された [26]（外国人データ）。

また、ヒト、ラット及びサルにおける *in vitro* 代謝物、ラット、ウサギ及びサルにおける *in vivo* 代謝物の検索結果から推定したエンシトレルビルの主な代謝経路を図Ⅶ－5 に示す [25]。



図Ⅶ－5　エンシトレルビルの推定代謝経路

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) *In vitro* 試験

ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5）組換え発現酵素及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、エンシトレルビルは代謝を受けにくく、代謝物の生成は微量であったが、CYP3A4/5 を含む複数の CYP 分子種によりエンシトレルビルは代謝されることが示唆された [27]。

凍結ヒト肝細胞（3 ドナー）を用いた *in vitro* 試験において、エンシトレルビルは、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して誘導能を持つと考えられた。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、エンシトレルビルは、CYP2C8 に対して可逆的阻害作用、CYP3A に対してエンシトレルビルの代謝を介した時間依存的阻害作用を示した [28]。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、エンシトレルビルは、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 に対する阻害作用はみられなかった [28]。

2) 静的薬物速度論モデルによるシミュレーション [28]

エンシトレルビルとして 1 日目は 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回、計 5 日間経口投与したときの CYP2C8 の阻害作用について検討した結果、阻害薬とはならないと推定された。同様に、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導作用について検討した結果、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導薬ではないと推定され、一方、CYP2B6 の弱い誘導薬である（基質 AUC の変動は 0.7 倍から 0.9 倍）と推定された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

T1211 試験において、健康成人男性にエンシトレルビル（錠剤）を 1 日目は 750 mg を、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与※したときの、エンシトレルビルに対する主代謝物である ensitrelvir indazole4-Cl の Day 1 及び Day 5 における $AUC_{0-\tau}$ 比並びに Day 5 投与後の AUC_{0-inf} 比はいずれも 5%未満であった。

また、T1216 試験において [^{14}C]-エンシトレルビル（懸濁剤）を外国人健康成人に 375 mg で空腹時単回経口投与したとき、血漿中には主にエンシトレルビルが検出され、血漿中総放射能の 95.6%であった。ヒト肝細胞による検討から、エンシトレルビルの代謝については CYP3A を含む複数の代謝酵素が関与しており、その中では CYP3A の寄与が比較的大きいことが示唆された。

これらの結果から、エンシトレルビルの血漿中総曝露に対して 10%を超える曝露を示す代謝物はなかった [29]。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

7. 排泄

(1) 健康成人[26]（外国人データ）

健康成人男性 6 例に [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸 375 mg を空腹時単回投与※したとき、投与量の 64.8%及び 25.8%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄された。未変化のエンシトレルビルの糞便中排泄率は投与量の 50.7%、尿中排泄率は投与量の 19.0%であり、投与量の 18.7%（糞便中に投与量の 12.0%、尿中に投与量の 6.8%）が代謝物として排泄された。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(2) *In vivo* 試験[19]

非絶食下の胆管カニュレーションを施した又は無処置の SD 系雄ラットに、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与したとき、無処置のラットでは、投与後 168 時間までの尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 2.9%、0.5%及び 94.1%であった。胆管カニュレーションを施したラットでは、投与後 72 時間までの胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 60.1%、3.8%、0.3%及び 33.6%であった。

また、非絶食下の胆管カニュレーションを施した又は無処置の雄性カニクイザルに、2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビル　フマル酸を単回経口投与したとき、無処置のサルでは、投与後 168 時間までの尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 11.2%、1.5%及び 84.9%であった。胆管カニュレーションを施したサルでは、投与後 72 時間までの胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 57.5%、14.4%、1.6%及び 27.2%であった。

以上の結果から、ラット及びサルにおけるエンシトレルビルの主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であり、尿排泄も認められた。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験において、エンシトレルビルは P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。また、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質でないことが示された。

In vitro 試験において、エンシトレルビル　フマル酸は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 に対して阻害作用を示した。得られた IC_{50} を表Ⅶ－15 に示す。「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（平成 30 年 7 月）」に記載の *in vitro* データに基づくカットオフ基準による評価の結果、承認用法・用量でのエンシトレルビルは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 に対して阻害作用を示し、これらの基質薬の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された [28]。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

表Ⅶ－15　ヒトトランスポーターに対するエンシトレルビル　フマル酸の阻害評価

トランスポーター	IC_{50}（μmol/L）	トランスポーター	IC_{50}（μmol/L）
P-gp	11.5	OAT1	47.7
BCRP	8.71	OAT3	8.37
OATP1B1	13.2	MATE1	82.3
OATP1B3	3.51	MATE2-K	＞250
OCT1	7.24	BSEP	＞150
OCT2	202		

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者[30]（外国人データ）

軽度（60≦eGFR＜90 mL/min）、中等度（30≦eGFR＜60 mL/min）、重度（eGFR＜30 mL/min）の腎機能障害患者各 8 例に本剤（エンシトレルビルとして 375 mg）を単回経口投与※したときの薬物動態の比較を表Ⅶ－16 に示す。

軽度、中等度及び重度腎機能障害患者のエンシトレルビルの AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 1.44 倍、1.49 倍及び 1.60 倍であった。（「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

表Ⅶ－16　腎機能障害患者と健康成人との薬物動態比較

投与群		例数	C_{max}*1 (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$*1 (μg・hr/mL)	健康成人に対する比*2	
					C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
健康成人		8	15.5 (34.7)	996.0 (26.0)	－	－
腎機能障害	軽度	8	20.5 (18.9)	1432 (20.8)	1.32 (1.04, 1.68)	1.44 (1.17, 1.76)
	中等度	8	20.5 (12.6)	1483 (26.0)	1.33 (1.06, 1.66)	1.49 (1.19, 1.86)
	重度	8	17.2 (19.8)	1596 (26.1)	1.11 (0.87, 1.42)	1.60 (1.28, 2.01)

＊1：幾何平均値（%変動係数）
＊2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

(2) 肝機能障害患者[31]（外国人データ）

軽度（Child-Pugh 分類 A）肝機能障害患者各 9 例及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害患者 8 例に本剤（エンシトレルビルとして 375 mg）を単回経口投与※したときの薬物動態の比較を表Ⅶ－17 に示す。

軽度及び中等度肝機能障害患者のエンシトレルビルの AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 1.03 倍及び 0.87 倍であった。（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

表Ⅶ－17　肝機能障害患者と健康成人との薬物動態比較

投与群		例数	C_{max}*1 (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$*1 (μg・hr/mL)	健康成人に対する比*2	
					C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
健康成人		8	20.5 (15.1)	1150 (24.4)	－	－
肝機能障害	軽度	9	18.2 (17.0)	1180 (30.1)	0.89 (0.77, 1.02)	1.03 (0.81, 1.29)
	中等度	8	15.3 (30.4)	1003 (24.6)	0.74 (0.60, 0.91)	0.87 (0.71, 1.08)

＊1：幾何平均値（%変動係数）
＊2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解　説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を引き起こすおそれがあるため、このような患者には本剤を投与しないこと。

2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ベプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕、イブルチニブ、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキソミル、スボレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、タダラフィル（アドシルカ）、マシテンタン・タダラフィル、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、ボクロスポリン、ロナファルニブ、マバカムテン、リバーロキサバン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、ミトタン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品［10.1 参照］

（解　説）

本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。また、本剤は CYP3A の基質であり、T1218 試験において CYP3A を強く誘導する薬剤を併用した場合、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性が示唆された。（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響 2)」、「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」及び「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者［9.2.1、9.3.1、10.2 参照］

（解　説）

本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と併用した場合、コルヒチンの血中濃度が上昇し、腎機能又は肝機能障害がある患者で重篤な副作用があらわれるおそれがあることから設定した。（「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」、「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」及び「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［8.2、9.4、9.5 参照］

（解　説）

非臨床試験の結果に基づき設定した。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服薬中のすべての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること。［10.、16.7.1、16.7.2 参照］

8.2 妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、本剤投与の必要性を十分に検討すること。また、投与が必要な場合には、次の注意事項に留意すること。［2.4、9.4、9.5 参照］

8.2.1 本剤投与開始前に十分な問診により患者が妊娠していないこと及び妊娠している可能性がないことを確認すること。

8.2.2 次の事項について、本剤投与開始前に患者に説明すること。

・妊娠中に本剤を服用した場合、胎児に影響を及ぼす可能性があること。

・本剤服用中に妊娠が判明した又は疑われる場合は、直ちに服用を中止すること。

・本剤服用中及び最終服用後 2 週間における妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに医師、薬剤師等に相談すること。

（解　説）

8.2　妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、本剤の「禁忌」に該当する「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与を回避するために、十分な確認が必要である。

8.2.1 本剤の「禁忌」に該当する「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への投与を回避す

るため、妊娠していないことの確認、並びに処方時点で妊娠を自覚していない場合においても、妊娠している可能性がないことの十分な確認が必要である。

8.2.2 「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は本剤の「禁忌」に該当するため、妊娠する可能性がある女性への投与に際して、本剤が胎児に影響を及ぼす可能性の説明と、万が一服用中に妊娠が判明した又は疑われる場合の対応についての説明が必要である。

（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.6.(4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ.6.(5) 妊婦」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。［2.3、10.2 参照］

（解　説）

本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と併用した場合、コルヒチンの血中濃度が上昇し、腎臓に障害がある患者で重篤な副作用があらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。［2.3、10.2 参照］

9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

（解　説）

9.3.1 本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と併用した場合、コルヒチンの血中濃度が上昇し、肝臓に障害がある患者で重篤な副作用があらわれるおそれがある。

9.3.2 重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の薬物動態や副作用発現状況への影響が不明である。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［2.4、8.2、9.5 参照］

（解　説）

ウサギにおいて、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の 5.0 倍相当以上）で胎児に軸骨格の形態異常が認められるとともに、臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。また、ラットにおいて、母

動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の 6.6 倍相当）で胎児の軽度発育遅延及び出生児の生存率の低下が認められている。

これらの情報を踏まえ、本剤投与中及び最終投与後 2 週間※において避妊する必要性及び複数の避妊方法から適切な方法を選択するよう指導すること。

※：最終投与後の避妊期間（2 週間）は、健康成人女性を対象とした試験における本剤の半減期の中央値（51.4 時間）及び最大値（66.4 時間）の 5 倍に相当する。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」及び「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

ウサギにおいて、臨床曝露量の 5.0 倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。［2.4、8.2、9.4 参照］

（解　説）

本剤の妊娠中の使用の安全性を検討する臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、臨床試験において、妊娠症例は報告されていない。

動物試験の結果に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

ラットにおいて、乳汁への移行が認められるとともに、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の 6.6 倍相当）で出生児の生後 4 日生存率低下及び発育遅延が認められている。

（解　説）

ヒトにおける本剤の乳汁移行性は不明であるが、ラットで乳汁中への移行が報告されている。

（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」及び「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解　説）

臨床試験において、12 歳未満の小児等に対する使用経験はない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はチトクローム P450 3A（CYP3A）の基質であり、強い CYP3A 阻害作用を有する。また、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。［8.1、16.7.1、16.7.2 参照］

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド （オーラップ） キニジン硫酸塩水和物 ベプリジル塩酸塩水和物 （ベプリコール） ［2.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現するおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
チカグレロル （ブリリンタ） ［2.2 参照］	チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	
エプレレノン （セララ） ［2.2 参照］	エプレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン） エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （パルタン M） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ［2.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	
シンバスタチン （リポバス） ［2.2 参照］	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が発現するおそれがある。	

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム （ハルシオン） ［2.2 参照］	トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
アナモレリン塩酸塩 （エドルミズ） ［2.2 参照］	アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
イバブラジン塩酸塩 （コララン） ［2.2 参照］	過度の徐脈があらわれることがある。	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕 （ベネクレクスタ） ［2.2 参照］	ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。	
イブルチニブ （イムブルビカ） ［2.2 参照］	イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。	
ブロナンセリン （ロナセン） ルラシドン塩酸塩 （ラツーダ） ［2.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
アゼルニジピン （カルブロック） アゼルニジピン・オルメサルタン　メドキソミル （レザルタス配合錠） ［2.2 参照］	アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。	
スボレキサント （ベルソムラ） ダリドレキサント塩酸塩 （クービビック） ［2.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。	

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル （アドシルカ） マシテンタン・タダラフィル （ユバンシ配合錠） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ） ［2.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ロミタピドメシル酸塩 （ジャクスタピッド） ［2.2 参照］	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
リファブチン （ミコブティン） ［2.2 参照］	リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
フィネレノン （ケレンディア） ［2.2 参照］	フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。	
ボクロスポリン （ルプキネス） ［2.2 参照］	ボクロスポリンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。	
ロナファルニブ （ゾキンヴィ） ［2.2 参照］	ロナファルニブの血中濃度上昇により、副作用を増強するおそれがある。	
マバカムテン （カムザイオス） ［2.2 参照］	マバカムテンの副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	
リバーロキサバン （イグザレルト） ［2.2 参照］	リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。
リオシグアト （アデムパス） ［2.2 参照］	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤の CYP3A 及び P-gp/BCRP 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アパルタミド （アーリーダ） カルバマゼピン （テグレトール） ［2.2 参照］	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤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。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。
エンザルタミド （イクスタンジ） ミトタン （オペプリム） フェニトイン （ヒダントール、アレビアチン） ホスフェニトインナトリウム水和物 （ホストイン） リファンピシン （リファジン） セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［2.2 参照］	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

（解　説）

本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。また、本剤は CYP3A の基質であり、T1218 試験において CYP3A を強く誘導する薬剤を併用した場合、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性が示唆された。（「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」及び「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 ブデソニド、シクレソニド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩		
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル、エベロリムス、テムシロリムス、ゲフィチニブ、ダサチニブ水和物、エルロチニブ塩酸塩、ラパチニブトシル酸塩水和物、ボルテゾミブ、イマチニブメシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、ボスチニブ水和物、カバジタキセル、クリゾチニブ、シロリムス、パノビノスタット乳酸塩、ポナチニブ塩酸塩、ルキソリチニブリン酸塩、アキシチニブ、ニロチニブ塩酸塩水和物		
マラビロク アプレピタント ロペラミド塩酸塩 サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセト塩酸塩 アルプラゾラム ゾピクロン トルテロジン酒石酸塩 オキシブチニン塩酸塩 グアンファシン塩酸塩 ジエノゲスト		

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンの血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症やミオパチーが発現するおそれがある。	本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ミダゾラム ［16.7.2参照］	ミダゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	
ブプレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン、フェロジピン、ベラパミル塩酸塩		
抗精神病剤 ハロペリドール、アリピプラゾール、クエチアピンフマル酸塩		
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、アピキサバン		
ジソピラミド シロスタゾール		
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〕	ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル（シアリス、ザルティア）	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン ［2.3、9.2.1、9.3.1 参照］	コルヒチンの血中濃度上昇により、作用が増強されるおそれがある。	本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
イリノテカン塩酸塩水和物	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を上昇させるおそれがある。	本剤のCYP3A阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる。
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	ダビガトランの血中濃度を上昇させ、抗凝固作用を増強するおそれがある。	本剤の P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の排出を遅延させる。
ジゴキシン ［16.7.2 参照］	本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度の上昇が認められており、ジゴキシンの作用を増強するおそれがある。	
ロスバスタチンカルシウム ［16.7.2 参照］	本剤との併用により、ロスバスタチンの血中濃度の上昇が認められている。	本剤の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、ロスバスタチンのクリアランスが低下する。
ボセンタン水和物	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和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。	ボセンタン水和物の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。
中程度の CYP3A 誘導剤 エファビレンツ、エトラビリン、フェノバルビタール、プリミドン等	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度を上昇させ、中毒症状（口内炎、汎血球減少）が発現するおそれがある。	*in vitro* 試験より本剤は OAT3 阻害作用を有することが示唆されており、メトトレキサートの尿中排出を遅延させるおそれがある。

（解　説）

本剤はCYP3A阻害作用を有し、本剤とCYP3Aで代謝される薬剤を併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇し、併用薬の作用が増強されたり、副作用が発現しやすくなる可能性がある。（「Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響 2)」及び「Ⅶ.6.(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項参照）

本剤はCYP3Aの基質であり、T1218試験においてCYP3Aを強く誘導する薬剤を併用した場合、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性が示唆されており、CYP3Aを中程度誘導する薬剤を併用した場合にも、作用が減弱する可能性がある。また、本剤はT1215試験においてP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の阻害作用を有することが確認されており、*in vitro*試験でOAT3の阻害作用を有することが示唆されている。これらトランスポーターによって排出される薬剤と併用した場合、併用薬のクリアランスが低下する可能性がある。（「Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響 2)」及び「Ⅶ.8. トランスポーターに関する情報」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

（解　説）

「ショック」：国内において、本剤との因果関係が否定できない「アナフィラキシーショック」の症例が集積されたことから、「重大な副作用」の「アナフィラキシー」の項に「ショック」を追記した。以下に代表的な症例の概要を提示する。

症例の概要（ショック）

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置
女・30代	COVID-19 （なし）	375 mg 1日間	アナフィラキシーショック 投与開始1日前　COVID-19発症。 発熱・咽頭痛のため受診。PCR検査後帰宅。 投与開始日 （投与中止日）　09:00：PCR検査陽性であったため、来院し、本剤を処方される。本剤375 mg/日を服用。 10:00前：発疹が出現。 10:20：来院。SpO_2 93%であり、酸素投与を開始。顔面紅潮、浮腫、喘鳴があり、血圧72/45 mmHg。d-クロルフェニラミンマレイン酸塩を静注、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを点滴静注。 11:40：SpO_2 100%となり、酸素投与を中止。 （アナフィラキシーショックは回復）
併用薬：なし			

略語：PCR；ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction）

「アナフィラキシー」：国内市販後においてアナフィラキシー関連（MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー反応」狭域）の重篤症例が複数集積され、本剤による発現が疑われたことから、本剤の予測される重大な副作用として注意喚起を図った。以下に代表的な症例の概要を提示する。

症例の概要（アナフィラキシー反応）

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置
男・30代	COVID-19 （なし）	375 mg 1日間	アナフィラキシー反応 投与開始日（投与中止日）：COVID-19 発症 12:00 と 18:00：COVID-19 による発熱に対し、アセトアミノフェン 400 mg/回を 2 回頓用で服用。 21:00：本剤を服用。 約 5 分後：顔面-前胸部にかけてそう痒を伴う膨疹が出現。 約 30 分後：両下肢、指先を含む全身に発疹、膨疹が拡大。一時的に失神したが、意識は自然に回復。嘔気持続。 約 50 分後：救急搬送。搬送中に一時的に意識消失。 搬送先到着時：血圧 90/60 と低下。 アドレナリンの筋注と副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤の点滴投与により症状は速やかに改善。 遅発性アレルギー反応出現の可能性もあり、経過観察目的に入院。 投与中止 1 日後：退院。（アナフィラキシー反応は回復）
併用薬：アセトアミノフェン			

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

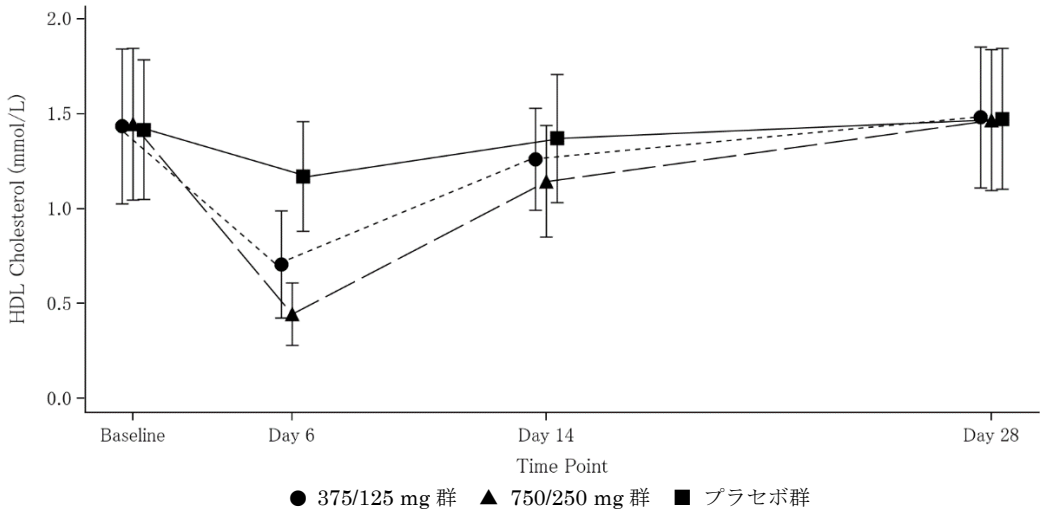
種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	そう痒
消化器			悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感	
精神神経系			頭痛	
代謝			脂質異常症	
その他	HDL コレステロール低下（16.6%）	トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール低下	血清鉄上昇	

（解　説）

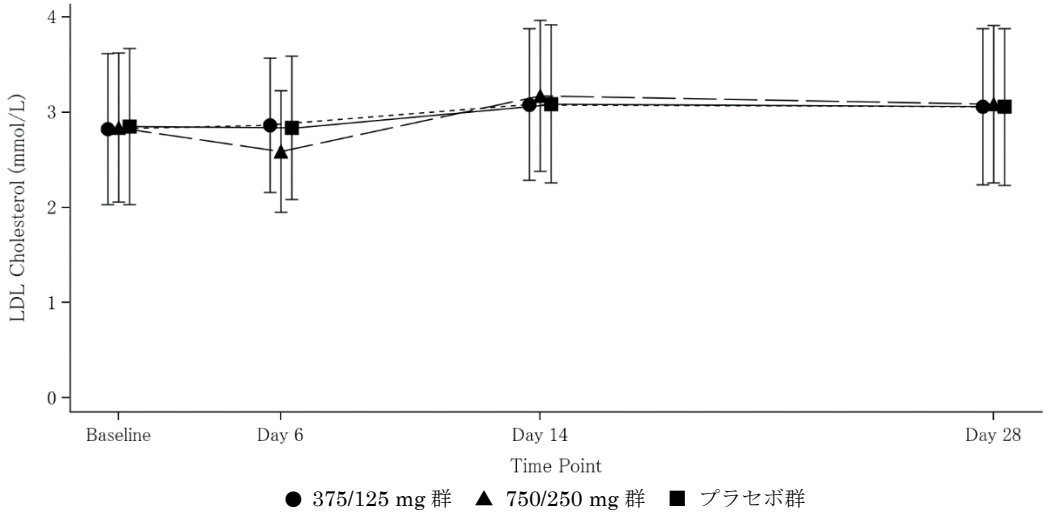
第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）の 3 つの Part（Phase 2a Part、Phase 2b Part、Phase 3 Part）で認められた有害事象のうち、本剤の予測される副作用として注意喚起が必要な事象を記載した。

〔参　考〕

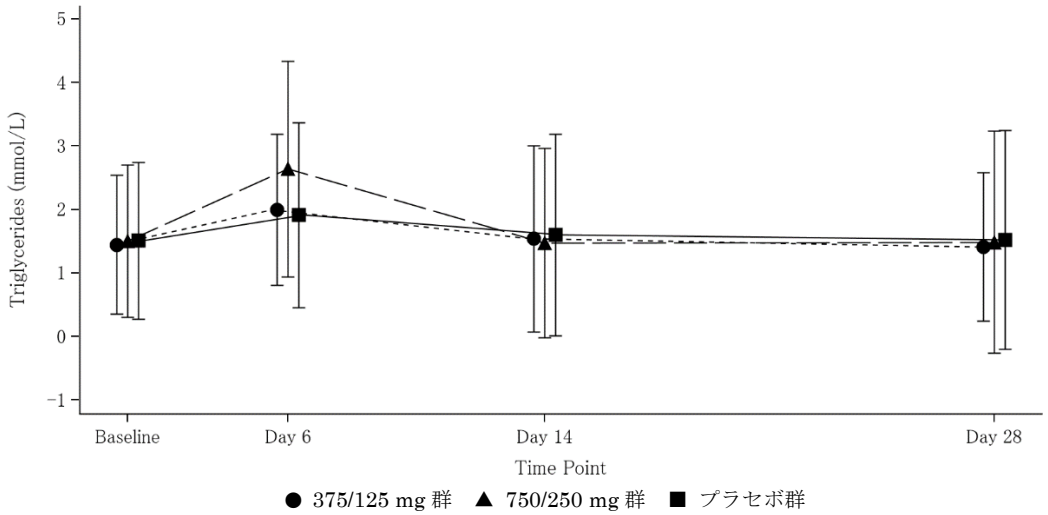
第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）の 3 つの Part（Phase 2a Part、Phase 2b Part、Phase 3 Part）での HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、直接ビリルビン、血清鉄及び不飽和鉄結合能（UIBC）の推移を以下、図Ⅷ－1～7 に示す。



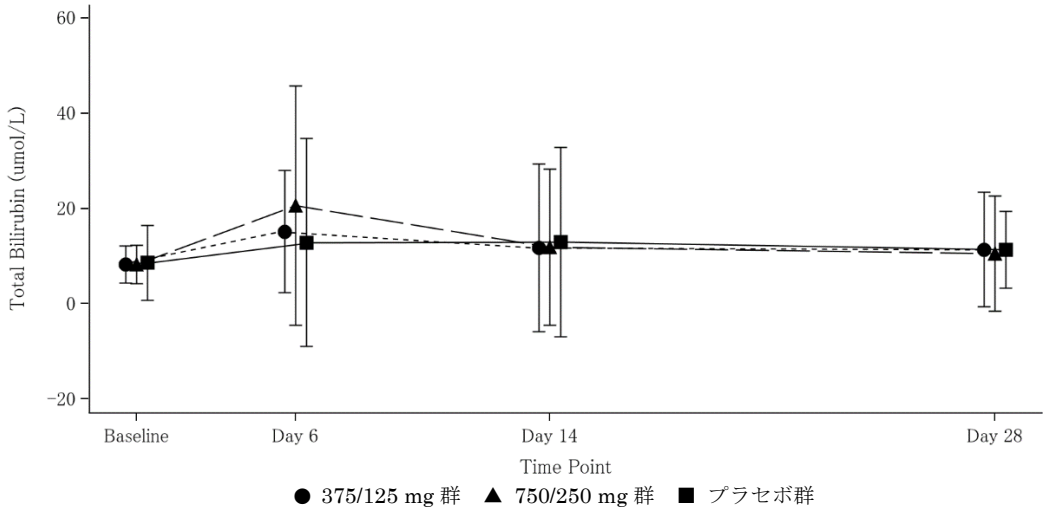
図Ⅷ－1　HDL コレステロールの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



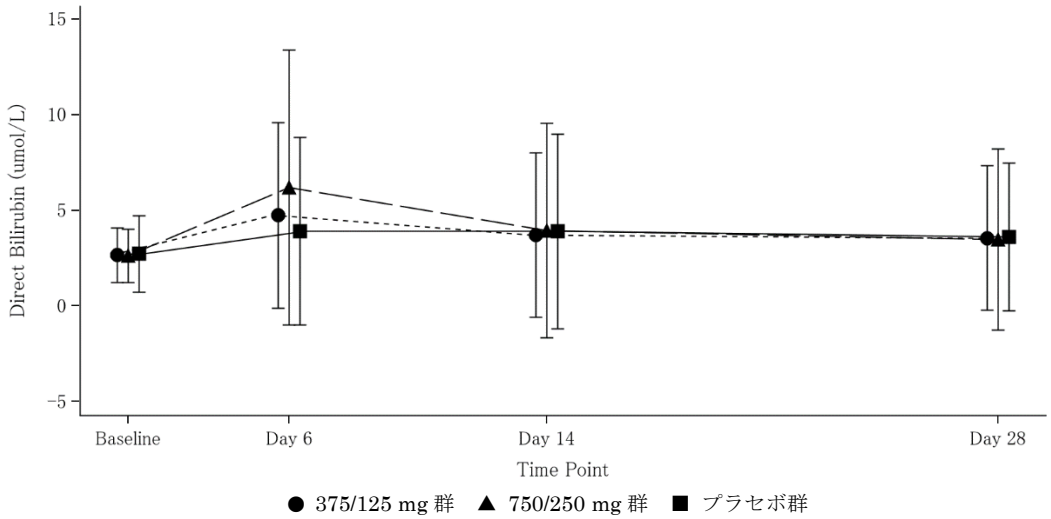
図Ⅷ－2　LDL コレステロールの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



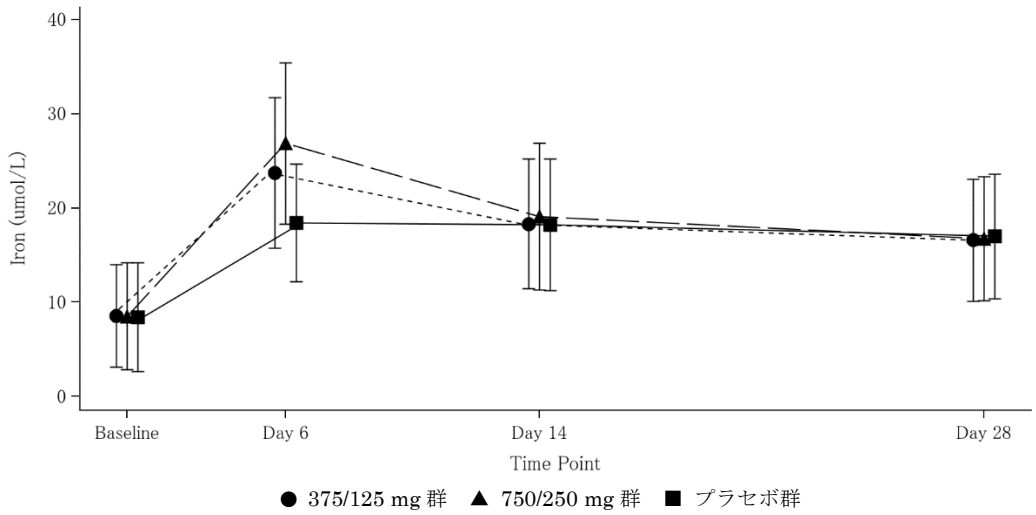
図Ⅷ－3　トリグリセリドの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



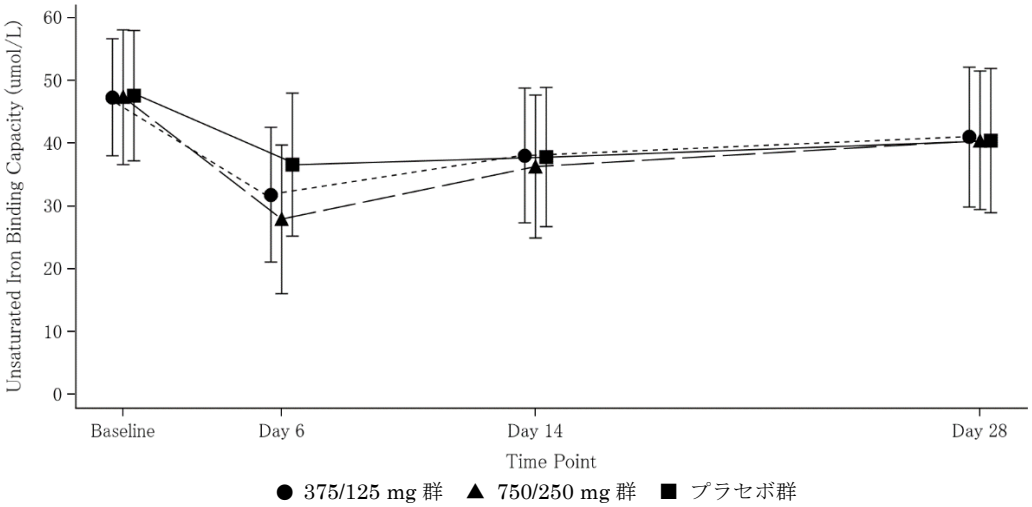
図Ⅷ－4　総ビリルビンの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



図Ⅷ－5　直接ビリルビンの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



図Ⅷ－6　血清鉄の推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



図Ⅷ－7 UIBC の推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）

◆ 副作用頻度一覧表等

第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）の 3 つの Part（Phase 2a Part、Phase 2b Part、Phase 3 Part）における副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況は以下のとおりであった。

表Ⅷ－1　副作用の発現状況（T1221 試験　3 Part 併合、安全性解析対象集団）

副作用の種類	375/125 mg群 763例		750/250 mg群 759例		プラセボ 766例	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
副作用	172 (22.5)	238	255 (33.6)	373	67 (8.7)	95
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 好中球減少症	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 血小板障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1
代謝および栄養障害	4 (0.5)	4	5 (0.7)	5	2 (0.3)	2
- 脂質異常症	2 (0.3)	2	3 (0.4)	3	0	0
- 高トリグリセリド血症	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 高尿酸血症	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
精神障害	0	0	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 不眠症	0	0	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
神経系障害	12 (1.6)	15	16 (2.1)	17	6 (0.8)	6
- 頭痛	5 (0.7)	5	14 (1.8)	14	2 (0.3)	2
- 浮動性めまい	4 (0.5)	5	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 傾眠	3 (0.4)	3	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 錯感覚	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
耳および迷路障害	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 回転性めまい	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心臓障害	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 動悸	2 (0.3)	2	0	0	0	0
胃腸障害	16 (2.1)	16	21 (2.8)	23	10 (1.3)	10
- 下痢	6 (0.8)	6	10 (1.3)	10	7 (0.9)	7
- 悪心	4 (0.5)	4	7 (0.9)	7	1 (0.1)	1
- 嘔吐	2 (0.3)	2	4 (0.5)	4	0	0
- 腹部不快感	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 上腹部痛	2 (0.3)	2	0	0	1 (0.1)	1
- 消化不良	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	4 (0.5)	4	10 (1.3)	11	4 (0.5)	4
- 発疹	1 (0.1)	1	6 (0.8)	6	1 (0.1)	1
- 湿疹	2 (0.3)	2	0	0	1 (0.1)	1
- 蕁麻疹	0	0	2 (0.3)	3	0	0
- 接触皮膚炎	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 薬疹	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- そう痒症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 水疱	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 筋肉痛	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 変形性関節症	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 関節痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 筋力低下	0	0	0	0	1 (0.1)	1

副作用の種類	375/125 mg群 763例		750/250 mg群 759例		プラセボ 766例	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 胸部不快感	0	0	1 (0.1)	1	0	0
臨床検査	148 (19.4)	196	222 (29.2)	310	46 (6.0)	68
- 高比重リポ蛋白減少	127 (16.6)	127	185 (24.4)	185	9 (1.2)	9
- 血中トリグリセリド増加	17 (2.2)	17	39 (5.1)	39	17 (2.2)	17
- 血中ビリルビン増加	18 (2.4)	18	36 (4.7)	36	4 (0.5)	4
- 血中コレステロール減少	8 (1.0)	8	12 (1.6)	12	1 (0.1)	1
- 血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.5)	4	8 (1.1)	8	4 (0.5)	4
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	4	6 (0.8)	6	8 (1.0)	8
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	2	5 (0.7)	5	7 (0.9)	7
- 血中尿酸増加	2 (0.3)	2	4 (0.5)	4	1 (0.1)	1
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.5)	4	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1
- 抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1
- 低比重リポ蛋白増加	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	3 (0.4)	3
- 血中リン増加	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2
- 血中非抱合ビリルビン増加	2 (0.3)	2	0	0	0	0
- 血中鉄増加	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	0	0
- 血中コレステロール増加	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	1	0	0	0	0
- 血中カリウム減少	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1
- 血中トリグリセリド減少	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.3)	2
- 低比重リポ蛋白減少	0	0	1 (0.1)	1	2 (0.3)	2
- 総蛋白増加	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中リン減少	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.1)	1	0	0
- C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	2 (0.3)	2
- フィブリンDダイマー増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 の器官別大分類及び基本語に読み替えて集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

> **14. 適用上の注意**
>
> **14.1 薬剤交付時の注意**
>
> PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解　説）

日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日）「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」に基づく注意喚起である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

> **15.2 非臨床試験に基づく情報**
>
> カニクイザルに本薬を 2 又は 4 週間反復経口投与した毒性試験において、臨床曝露量の 8 倍相当以上で、肝臓門脈、胆嚢、肺／気管支等に単核細胞主体の炎症性細胞浸潤が認められている[32]。

（解　説）

「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ－1　安全性薬理試験 [33]

<table>
<tr><th>評価項目</th><th>試験系／動物種・系統</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>性、n/群</th><th>主要所見・試験結果</th></tr>
<tr><td>中枢神経系</td><td>ラット
SD 系</td><td>強制経口投与</td><td>20, 100,
1000 mg/kg</td><td>雄
各 6/群</td><td>中枢神経系：影響なし
その他：1000 mg/kg；尿量の減少 [a]
糞便ペレット数の減少 [b]</td></tr>
<tr><td>心臓血管系</td><td>hERG 導入
CHO 細胞</td><td>灌流</td><td>10, 30,
100 μmol/L</td><td>各 5/群</td><td>10, 30 及び 100 μmol/L：
それぞれ 8.92%、16.16%、38.98%の補正抑制率で hERG 電流が減少した。
IC_{50} は 100 μmol/L を超えると推定された。</td></tr>
<tr><td>心臓血管系及び呼吸器系 [c]</td><td>カニクイザル</td><td>強制経口投与</td><td>10 [d], 50,
150 mg/kg</td><td>雄
各 4/群 [e]</td><td>心臓血管系：
10 mg/kg：影響なし
50 mg/kg：心拍数の増加 [3/4] [f]
150 mg/kg：心拍数の増加 [3/4] [f]
呼吸器系：影響なし
TK 試験（n＝4、平均値）
<table>
<tr><th>投与量
(mg/kg)</th><th>10</th><th>50</th><th>150</th></tr>
<tr><td>C_{max}
(μg/mL)</td><td>43.8</td><td>141</td><td>326</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}24hr}$
(μg・hr/mL)</td><td>732</td><td>2760</td><td>6190</td></tr>
<tr><td>T_{max}（hr）</td><td>3.5</td><td>4.0</td><td>5.5</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子、CHO：チャイニーズハムスター卵巣、TK：トキシコキネティクス
a：投与直後（0 時間）から 1 時間後、投与後 0～8 時間
b：投与後 0～8 時間
c：血圧（収縮期、拡張期、及び平均）、心拍数、心電図〔PR 間隔、QRS 期間、QT 間隔、QTc 間隔（個々の動物補正 QT 間隔）、及び異常波形の発生率〕、呼吸数、及び血液ガスパラメータ（動脈血の pH、動脈の酸素張力、動脈の二酸化炭素張力及びヘモグロビン酸素飽和度）
d：呼吸器系は 10 mg/kg で評価せず。
e：同一個体に 7 日間隔で繰り返し投与。10 mg/kg では、3 匹で血圧を評価
f：括弧内の数字は、心拍数の増加した動物の数/動物の総数を記載

(3) その他の薬理試験

各種受容体への作用 [34]（参考情報）

エンシトレルビルの各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用を評価した。

各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用を評価したところ、アデノシントランスポーターによるアデノシン取込み作用に対する IC_{50} は 1.43 μmol/L であった。また、ホスホジエステラーゼ（PDE）4A1A、PDE4B1、PDE4C1 及び PDE4D2 の酵素活性に対する IC_{50} は、それぞれ 63.2、69.1、75.7 及び 73.4 μmol/L であった。その他の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対して 100 μmol/L（53.2 μg/mL）の濃度まで影響はなかった。

エンシトレルビルのアデノシントランスポーターに対する IC_{50}（1.43 μmol/L）は、承認用法・

用量（375/125 mg）における非結合型 C_{max}〔1.2 μmol/L ; 総薬物濃度（28.1 μg/mL）、分子量（531.88）及びヒト血漿中蛋白結合率（97.7%）から算出〕の 1.2 倍であった。

他にエンシトレルビルによる 4 種のサブタイプの PDE4 阻害活性が認められたが、その IC_{50} 値（63.2～75.7 μmol/L）は、承認用法・用量における非結合型 C_{max}（1.2 μmol/L）に対して 53～63 倍の乖離があった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

エンシトレルビル　フマル酸の独立した単回投与毒性試験は実施せず、ラット及びサル探索単回トキシコキネティクス（TK）試験、ラット及びサル 2 週間反復経口投与毒性試験並びにラットを用いる小核試験の投与初日の成績を基に急性毒性を評価した。

ラット及びサルの単回 TK 試験（投与量：100、300 及び 1000 mg/kg）ではラット、サル共にいずれの用量においても投与初日に死亡又は瀕死例は発生しなかった。サルでは、1000 mg/kg の用量で、嘔吐、摂餌量減少が認められた。また、いずれの用量においても総ビリルビン（T.Bil）及び直接ビリルビン（D.Bil）の高値が認められた。

ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（投与量：20、100 及び 1000 mg/kg/日）及びサル 2 週間反復経口投与毒性試験〔投与量：10、50 及び 1000 mg/kg/日（雄）、10、50 及び 300 mg/kg/日（雌）〕において、いずれの用量においても投与初日に死亡又は瀕死例は発生しなかったが、サルでは 1000 mg/kg/日投与群の雄で嘔吐及び摂餌量の減少が認められた。

ラットを用いた小核試験〔投与量：250、500、1000 及び 2000 mg/kg/日（雄）〕では、いずれの用量においても投与初日に死亡及び瀕死は発生せず、一般状態及び体重に影響は認められなかった。

以上の成績より、ラット及びサルの概略の致死量は、それぞれ 2000 mg/kg を超える量及び 1000 mg/kg を超える量と判断した [35]。

〔参　考〕

ラット 2 週間反復毒性試験において 1000 mg/kg/日のエンシトレルビル　フマル酸を投与したときの投与初日の血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$（294～375 μg/mL 及び 5400～6720 μg· hr/mL）は、375/125 mg をヒトに投与したときのエンシトレルビルの血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$（それぞれ 28.1 μg/mL 及び 518.3 μg· hr/mL）と比較して、いずれも 10～13 倍であった。また、サル 2 週間反復毒性試験において雄性サルに 1000 mg/kg/日、雌性サルに 300 mg/kg/日を投与した際の投与初日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$（433～520 μg/mL 及び 8920～10700 μg· hr/mL）は、375/125 mg（投与 1 日目のみ 375 mg、その後投与 2～5 日目は 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与）をヒトに投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ のそれぞれ 15～19 倍及び 17～21 倍であった [35]。

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ－2　反復経口投与毒性試験 [32]

動物種・系統	投与期間・経路	性、*n*/群	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・試験結果
ラット SD 系	2 週間 経口	雌雄 各 10/群	20, 100, 1000	1000	・毒性変化なし
ラット SD 系	4 週間 経口	雌雄 各 12/群	20, 50, 1000	1000	・毒性変化なし
カニクイザル	2 週間 経口	雌雄 各 3/群	（雄）10, 50, 1000/300/100*1 （雌）10, 50, 300/100*2	10	・≧50 mg/kg/日：脾臓及びリンパ節における組織球及び形質細胞の増加、肺及び精巣上体の血管周囲、並びに食道、涙腺、眼球（結膜）及び胆嚢の粘膜固有層における単核炎症細胞の浸潤、摂餌量及び体重減少、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値）と血小板数の減少 ・1000/300/100 mg/kg/日（雄）、300/100 mg/kg/日（雌）：嘔吐、全身状態の悪化が認められ、死亡又は瀕死が発生 ・生存例におけるすべての毒性変化は、2 週間の休薬期間により回復
カニクイザル	4 週間 経口	雌雄 各 4/群	3, 10, 30	10	・30 mg/kg/日：雌で赤血球パラメータの減少、摂餌量及び体重減少並びに子宮の筋層及び胆嚢の筋層における炎症性細胞浸潤 ・≧10 mg/kg/日：HDL 及び LDL コレステロールの減少が認められたが、関連する器官・組織に退行性変化を伴わなかったため、毒性変化ではないと判断した ・30 mg/kg/日：間接ビリルビンの増加を主体とする総ビリルビンの増加、トリグリセリドの増加が認められたが、関連する器官・組織に退行性変化を伴わなかったため、毒性変化ではないと判断した

＊1：3 日目は 1000 mg/kg/日から 300 mg/kg/日、8 日目は 300 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に減少させて投与した。
＊2：9 日目は 300 mg/kg/日から 100 mg/kg/日に減少させて投与した。

（「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照）

〔参　考〕

ラット 4 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量（1000 mg/kg/日）におけるエンシトレルビルの血漿中曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、375/125 mg をヒトに投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$（28.1 μg/mL 及び 518.3 μg· hr/mL）と比較して、それぞれ 9～13 倍及び 8～10 倍であった。

サル 4 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量（10 mg/kg/日）におけるエンシトレルビルの血漿中曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、375/125 mg をヒトに投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$（28.1 μg/mL 及び 518.3 μg· hr/mL）と比較して、それぞれ 2.7～3.4 倍及び 2.3～3.6 倍であった [32]。

表Ⅸ－3　エンシトレルビル　フマル酸の反復経口投与毒性試験における無毒性量とエンシトレルビルの血漿中曝露量及び臨床との曝露比

動物種（投与期間）	投与量（mg/kg/日）	性別	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	曝露比	
					C_{max} [a]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [b]
ラット（2 週間）	1000	雄	269	3850	9.6	7.4
		雌	319	3940	11	7.6
ラット（4 週間）	1000	雄	263	4270	9.4	8.2
		雌	359	5380	13	10
サル（2 週間）	10	雄	77.6	1220	2.8	2.4
		雌	75.2	1170	2.7	2.3
サル（4 週間）	10	雄	76.8	1170	2.7	2.3
		雌	95.9	1850	3.4	3.6
ヒト（5 日間）	375/125 mg	女性	28.1	518.3	－	－

a：健康成人対象第 I 相試験（T1211 試験）の 375/125 mg（投与 1 日目のみ 375 mg、その後投与 2～5 日目は 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与）投与 5 日目の C_{max}（28.1 μg/mL）に対する各毒性試験における投与最終日の C_{max} の比。

b：健康成人対象第 I 相試験（T1211 試験）の 375/125 mg 投与 5 日目の $AUC_{0\text{-}\tau}$（518.3 μg· hr/mL）に対する各毒性試験における投与最終日の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の比。

(3) 遺伝毒性試験

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類の培養細胞（ヒトリンパ芽球由来 TK6 培養細胞）を用いた小核試験において、エンシトレルビル　フマル酸に遺伝毒性は認められなかった [36]（*in vitro*）。

また、SD 系雄ラットを用いた小核試験においても、エンシトレルビル　フマル酸に遺伝毒性は認められなかった [36]（*in vivo*）。

表Ⅸ－4　復帰突然変異試験

菌株	試験方法	用量	試験結果
ネズミチフス菌及び大腸菌	プレインキュベーション法：37℃、20 分 インキュベーション法：37℃、48 時間	20.6～5000 μg/プレート	陰性

表Ⅸ－5　ほ乳類の培養細胞を用いる小核試験

細胞	試験方法	用量	試験結果
ヒトリンパ芽球由来 TK6 培養細胞	代謝活性化系（＋S9 mix）　：3 時間処理 非代謝活性化系（－S9 mix）：3 時間処理 非代謝活性化系（－S9 mix）：24 時間処理	＋S9 mix 又は－S9 mix、3 時間： 62.5, 125, 250 μg/mL －S9 mix、24 時間： 31.3, 62.5, 125 μg/mL	陰性

表Ⅸ－6　ラットを用いる小核試験

動物種・系統	性、*n*/群	投与時間・経路	投与量（mg/kg/日）	試験結果
ラット SD 系	雄 各 5/群	0, 24, 45 時間後 経口	500, 1000, 2000	陰性

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [37]

表Ⅸ－7　ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・試験結果
ラット SD 系	雄：交配の 28 日前から、交配期間を経て剖検の前日までの 57～58 日間 1 日 1 回反復経口投与 雌：交配の約 14 日前から、交配期間を経て妊娠 7 日まで 1 日 1 回反復経口投与	20, 60, 1000	各 20/群	雌雄親動物 一般毒性：1000 生殖機能：1000 初期胚 発生毒性：1000	・雌雄親動物 エンシトレルビルフマル酸投与に起因する毒性変化なし ・胚 エンシトレルビルフマル酸投与に起因する影響なし

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 [37]

表Ⅸ－8　ラット胚・胎児発生に関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・試験結果
妊娠ラット SD 系	胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 6～17 日） 1 日 1 回反復経口投与	20, 60, 1000	各 20/群	母動物 一般毒性：60 生殖機能：1000 胚・胎児 発生毒性：60	・母動物 1000 mg/kg/日：低体重及び体重増加抑制の傾向、投与初期には摂餌量の減少 20, 60 mg/kg/日：影響なし ・胚・胎児 1000 mg/kg/日：胎児体重の低値、胸骨分節の骨化数減少及び短小過剰肋骨の増加 20, 60 mg/kg/日：影響なし

（「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 [37]

表Ⅸ－9　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・試験結果
妊娠ウサギニュージーランドホワイト種	胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 6～19 日） 1 日 1 回反復経口投与	30, 100, 300	各 17～18/群	母動物 一般毒性：30 生殖機能：30 胚・胎児 発生毒性：30	・母動物 100, 300 mg/kg/日：低体重及び摂餌量の低値、糞量の減少及び無排便 100 mg/kg/日：流産（1 例） 30 mg/kg/日：影響なし ・胚・胎児 100, 300 mg/kg/日：軸骨格の形態異常及び短尾 300 mg/kg/日：胎児生存率の低値 30 mg/kg/日：影響なし
妊娠ウサギニュージーランドホワイト種	胚・胎児の着床から硬口蓋閉鎖までの期間を下記のとおり 4 コホートに分け、1 日 1 回反復経口投与 ・コホート 1：妊娠 6～9 日 ・コホート 2：妊娠 10～12 日 ・コホート 3：妊娠 13～15 日 ・コホート 4：妊娠 16～19 日	300	各 17～20/群	—	・母動物 すべてのコホートで低体重、摂餌量の低値、糞量の減少及び無排便、コホート 3 及び 4 の各 1 例で流産が認められた ・胚・胎児 コホート 1, 2 及び 3 で軸骨格の形態異常及び関連する外表異常（短尾又は二分脊椎）、コホート 1 で胎児生存率の低値、コホート 1, 3 及び 4 で胎児体重の低値、コホート 4 で胸骨分節骨化数の減少が認められた

（「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 [37]

表Ⅸ－10　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量（mg/kg/日）	*n*/群	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見・試験結果
妊娠ラット SD 系	妊娠 6 日～分娩を経て哺育 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与	20, 60, 1000	各 18～20/群	母動物 一般毒性：60 生殖機能：60 胚・胎児 発生毒性：60	・母動物 1000 mg/kg/日：低体重及び体重増加抑制の傾向、投与初期及び授乳期間中の摂餌量の減少、5 例の母動物において哺育 3 日までに全児死亡が認められ、うち 4 例は分娩直後に著しい体重減少。 20, 60 mg/kg/日：影響なし ・胚・胎児 1000 mg/kg/日：母体毒性に伴う出生児数並びに出生時及び生後 4 日における生存率の低値（着床数に変化なし）、離乳まで継続した体重の低値（出生時：対照群比−7％、離乳時：−25％～−24%、離乳後は回復傾向）、眼瞼開裂及び雌雄の性成熟の遅延（性成熟の完了時期は対照群と同程度） 20, 60 mg/kg/日：影響なし

（「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

〔参　考〕

表Ⅸ－11　エンシトレルビル　フマル酸の生殖発生毒性試験における エンシトレルビルの血漿中曝露量及び臨床との曝露比

動物種（投与期間）	投与量（mg/kg/日）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	曝露比	
				C_{max} [a]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [b]
妊娠ラット	20	46.1	618	1.6	1.2
	60（無毒性量）	134	1990	4.8	3.8
	1000	240	3400	8.5	6.6
妊娠ウサギ	30（無毒性量）	68.8	1260	2.4	2.4
	100	167	2580	5.9	5.0
	300	220	3840	7.8	7.4
ヒト（5 日間）	375/125 mg	28.1	518.3	—	—

a：健康成人対象第 I 相試験（T1211 試験）の 375/125 mg（投与 1 日目のみ 375 mg、その後投与 2～5 日目は 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与）投与 5 日目の C_{max}（28.1 μg/mL）に対する各毒性試験における投与最終日の C_{max} の比。

b：健康成人対象第 I 相試験（T1211 試験）の 375/125 mg 投与 5 日目の $AUC_{0\text{-}\tau}$（518.3 μg· hr/mL）に対する各毒性試験における投与最終日の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の比。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験[38]（*in vitro*）

マウス線維芽細胞である BALB/c 3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験において、エンシトレルビル　フマル酸を 0.781、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 又は 100 μg/mL の濃度で適用した。適用 1 時間後から、5 J/cm^2 の UV-A 及び 68.7 mJ/cm^2 の UV-B を含む疑似太陽光の照射下又は非照射下で 50 分間静置し、その後、細胞へのニュートラルレッドの取込みを指標に IC_{50}、光毒性係数（PIF）及び平均光作用（MPE）を算出した。陰性対照としてジメチルスルホキシド（DMSO）を用いた。

細胞の生存率は、陰性対照と同等であり、疑似太陽光照射の有無に関わらずいずれの濃度においても、IC_{50} を求めることができず、IC_{50} を用いて算出する PIF も算出できなかった。MPE は 0.022 であり、経済開発協力機構（OECD）のガイドライン（Test Guideline No.432 In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test）に定められた光毒性の判断基準である 0.15 より低い値であった。

以上の結果より、エンシトレルビル　フマル酸は BALB/c 3T3 細胞に対して光毒性は陰性であり、ヒトで光毒性を生じる懸念は低いと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ゾコーバ錠 125mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エンシトレルビル　フマル酸　劇薬

2. 有効期間

有効期間：4 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド　：あり
くすりのしおり　　：あり
RMP のリスク最小化活動のために作成された資材（「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

・ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ

その他の患者向け資材

・ゾコーバ®錠を服用される方へ
・ゾコーバ®錠を服用される患者さんとそのご家族の方へ
・ゾコーバ®錠 併用禁忌・併用注意一覧表
・ゾコーバ®錠による治療を受ける患者さんとそのご家族の方へ

https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/xocova.html

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：パキロビッドパック、パキロビッドパック 600、300、ラゲブリオ錠 400mg、ラゲブリオカプセル 200mg、ベクルリー点滴静注用 100mg、ロナプリーブ注射液セット 300、1332、ゼビュディ点滴静注液 500mg 等

7. 国際誕生年月日

2022 年 11 月 22 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表Ｘ－1　承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ゾコーバ錠 125mg	2022 年 11 月 22 日 （緊急承認） 2024 年 3 月 5 日 （通常承認）	30400AMX00205000	2023 年 3 月 15 日	2022 年 11 月 23 日 （医療機関への供給を開始した日） 2023 年 3 月 31 日 （一般流通による供給を開始した日）

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2024 年 3 月 5 日～2034 年 3 月 4 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表Ｘ－2　各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゾコーバ錠 125mg	一般流通品			
	6250052F1023	6250052F1023	187858501	628785801
	国購入品			
	―	6250052F1023	187858501	―

14. 保険給付上の注意

「ゾコーバ錠 125mg の保険適用に係る留意事項の一部改正について（令和 6 年 3 月 22 日保医発 0322 第 1 号）」

「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和 5 年 3 月 14 日付け保医発第 0314 号第 4 号）の記の 4 の（3）を次のように改める。

(3) ゾコーバ錠 125mg

① 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。」及び「「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。」とされており、本通知発出時点における最新のガイドラインである「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版」において、「一般に、重症化リスク因子のない軽症例の多くは自然に改善することを念頭に、対症療法で経過を見ることができる」、本製剤の投与時の注意点として、「高熱・強い咳症状・強い咽頭痛などの臨床症状がある者に処方を検討すること。」及び「一般に、重症化リスク因子のない軽症例では薬物治療は慎重に判断すべきということに留意して使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、本製剤の投与が必要な患者に限り投与すること。

② 本製剤の添付文書に基づき、併用薬剤の投与の有無、妊娠の可能性の有無等の禁忌事項について確認を行い、本製剤の投与が適切な患者に限り投与すること。

③ これまで本製剤は、製造販売業者から厚生労働省が提供を受け、各医療機関・薬局に配分していたところであり、厚生労働省より配分された本製剤の費用は請求できないものであること。

「新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ゾコーバ錠 125mg）の薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（周知）（その 2）（令和 5 年 3 月 22 日事務連絡）」（以下本剤に関する記載の抜粋）

1. 「ゾコーバ登録センター」を通じた方法による国が購入した本剤の配分について

(1) 本剤を扱える医療機関、薬局の登録

「ゾコーバ登録センター」に登録し、同センターを通じた現在の方法による、国が購入した本剤（以下「国購入品」という。）の配分にあたっての新規の医療機関・薬局登録のリストの提出日については、これまで毎週月曜日及び木曜日としていましたが、3 月 22 日以降 27 日までの平日については、毎日 17 時まで受け付けます。なお、リストの最終受付は、3 月 27 日 17 時必着となります。

(2) 国購入品の配分

国購入品については、3 月 30 日 15 時まで（島しょ部については、3 月 29 日 15 時まで）に「ゾコーバ登録センター」に発注した分について配分することとし、以降の配分は終了します。

また、本剤を必要とする患者に速やかに投与できるよう、適切な在庫の確保など、状況に応じた本剤の配分依頼をお願いします。

2. 3 月 31 日以降の一般流通品の購入について

3 月 31 日以降は、一般流通品が医療機関及び薬局に納入可能となります。一般流通品の注文手続き及び可能時期については、製造販売業者又は卸売販売業者にお問い合わせください。

一般流通品を患者に投与した場合には、通常の手続きに従って、当該薬剤費を含めて診療報酬請求を行ってください。なお、原則として同一患者に国購入品と一般流通品を混在させて使用することは避けてください。

3. 一般流通品を含めた本剤の適正使用の徹底について

一般流通における初回流通品には、国購入品同様、直接の被包に緊急承認医薬品である旨の記載がありません。

本剤は、本邦で緊急承認されたものであり、承認時において有効性及び安全性に係る情報は限られており、引き続き情報収集中となっています。そのため、本剤のご使用にあたっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明いただき、文書による同意を得てから投与いただけますようお願いします。

XI．文献

（文献請求番号）

1. 引用文献

1. 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第Ⅰ相試験（薬物動態・安全性）（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.1） 202200225
2. 社内資料：エンシトレルビルの Concentration-QTc 解析（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.2.2.5） 202200356
3. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第Ⅱ／Ⅲ相試験（Phase 3 Part）（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.4） 202200309
4. Hayashi N. et al.：J Infect Chemother. 2025；31：102574（PMID：39631674） 202500011
5. Boras, B. et al.：Nature Communications. 2021；12：6055（PMID：34663813） 202200367
6. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1） 202200234
7. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染細胞における抗ウイルス活性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2） 202200235
8. 社内資料：エンシトレルビルに対する SARS-CoV-2 耐性分離試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4） 202200237
9. 社内資料：エンシトレルビルに対する SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.5） 202200333
10. 社内資料：エンシトレルビルに対するリバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.6、2.6.3.2.26、2.6.3.2.27、2.6.3.2.28、2.6.3.2.29） 202200238
11. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける *in vivo* 薬理作用に関する試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2） 202200236
12. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第Ⅱ／Ⅲ相試験（Phase 3 Part）のアミノ酸変異（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.2.4.1.2） 202400031
13. 社内資料：エンシトレルビルの母集団薬物動態／薬力学解析（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.2.3.4） 202200357
14. 社内資料：エンシトレルビルの臨床で有効性が期待できる血漿中濃度（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.4.2.1.4） 202200355
15. 社内資料：エンシトレルビルの薬物相互作用試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.3、2.7.6.7） 202200231
16. Watari, R. et al.：J Pharm Sci. 2024；113：798-805（PMID：37742997） 202300251
17. エンシトレルビルの母集団薬物動態解析（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.2.3.3） 202200359
18. 社内資料：ラットにおける[^{14}C]-エンシトレルビル単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.3.1） 202200334
19. 社内資料：ラット及びサルにおける[^{14}C]-エンシトレルビルの単回経口投与後の尿、胆汁及び糞中排泄（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.6.1.1、2.6.4.6.2.1） 202200342
20. 社内資料：有色ラットにおける[^{14}C]-エンシトレルビル単回経口投与後の組織分布試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.4.2.1） 202200337
21. 社内資料：妊娠ラットにおける[^{14}C]-エンシトレルビル単回経口投与後の胎盤透過性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.4.2.2） 202200338
22. 社内資料：授乳ラットにおける[^{14}C]-エンシトレルビル単回経口投与後の乳汁移行性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.6.1.2） 202200339
23. 社内資料：[^{14}C]-エンシトレルビルの *in vitro* 血球移行性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1.2） 202200340
24. 社内資料：[^{14}C]-エンシトレルビルの *in vitro* 血清中タンパク結合試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1.1） 202200227

25. 社内資料：エンシトレルビルの代謝及び推定代謝経路（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1.1、2.6.4.5.2、2.6.4.5.3） 202200341
26. 社内資料：エンシトレルビルのマスバランス試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.2、2.7.2.2.1.2） 202200228
27. 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素同定試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1.2） 202200229
28. 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用に関する試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4、2.6.4.7、2.6.4.8） 202200230
29. 社内資料：エンシトレルビルの代謝及び排泄（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.5.3.1.1.3） 202400028
30. 社内資料：エンシトレルビルの腎機能障害患者対象薬物動態試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.6） 202400029
31. 社内資料：エンシトレルビルの肝機能障害患者対象薬物動態試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.7.6.5） 202400030
32. 社内資料：エンシトレルビルのラット及びサルの反復投与毒性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.6.3.1、2.6.6.3.2、2.6.6.3.3、2.6.6.3.4、2.6.6.9.2、2.6.6.9.6） 202200224
33. 社内資料：エンシトレルビルの安全性薬理試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.3.4） 202200343
34. 社内資料：エンシトレルビルの副次的薬理試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.4.2.2、2.6.2.3.1） 202200344
35. 社内資料：エンシトレルビルの単回投与毒性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.6.2、2.6.6.9.1） 202200345
36. 社内資料：エンシトレルビルの遺伝毒性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.6.4、2.6.7.7、2.6.7.8） 202200347
37. 社内資料：エンシトレルビルの生殖発生毒性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.6.6、2.6.6.9.5） 202200348
38. 社内資料：エンシトレルビルの光毒性試験（2024/3/5 承認、申請資料概要 2.6.6.8.1） 202200349

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2025 年 6 月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

リスク最小化活動のために作成された資材

医療従事者向け資材

・ゾコーバ®錠 125mg「「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い」

患者向け資材

・ゾコーバ®錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ

上記の資材については、以下のウェブサイトに掲載

https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/xocova.html

®：登録商標

製造販売元
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町３-１-８
SHIONOGI

XCV-D-50（N1）2025年6月作成