2026 年 6 月改訂（第 18 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25mg
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 30.46 mg （エンシトレルビルとして 25 mg） 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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠 25 mg	2026 年 6 月 19 日	薬価基準未収載	
	錠 125 mg	2022 年 11 月 22 日 （緊急承認） 2024 年 3 月 5 日 （通常承認）	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）
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 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/			

本 IF は 2026 年 6 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 2
3. 製品の製剤学的特性 2
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 3
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 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
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 10
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

Ⅴ．治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 16
5. 臨床成績 17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 55
2. 薬理作用 55

Ⅶ．薬物動態に関する項目 81
1. 血中濃度の推移 81
2. 薬物速度論的パラメータ 93
3. 母集団（ポピュレーション）解析 94
4. 吸収 95
5. 分布 96
6. 代謝 98
7. 排泄 100
8. トランスポーターに関する情報 101
9. 透析等による除去率 101
10. 特定の背景を有する患者 102
11. その他 105

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 106
1. 警告内容とその理由 106
2. 禁忌内容とその理由 106
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 107
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 107
5. 重要な基本的注意とその理由 107
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 108
7. 相互作用 111
8. 副作用 119
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 132
10. 過量投与 132
11. 適用上の注意 132
12. その他の注意 132

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 133
1. 薬理試験 133
2. 毒性試験 134

Ⅹ．管理的事項に関する項目 142
1. 規制区分 142
2. 有効期間 142
3. 包装状態での貯法 142
4. 取扱い上の注意 142
5. 患者向け資材 142
6. 同一成分・同効薬 142
7. 国際誕生年月日 143
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 143
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 143
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 143
11. 再審査期間 143
12. 投薬期間制限に関する情報 143
13. 各種コード 144
14. 保険給付上の注意 144

ⅩⅠ．文献 146
1. 引用文献 146
2. その他の参考文献 148

ⅩⅡ．参考資料 149
1. 主な外国での発売状況 149
2. 海外における臨床支援情報 149

ⅩⅢ．備考 150
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 150
2. その他の関連資料 151

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	乳がん耐性蛋白質（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）
BMI	体格指数（body mass index）
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）
EC_{90}	90%有効濃度（90% effective 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）
LCAT	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（lecithin cholesterol acyltransferase）
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%になる濃度を血清蛋白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 糖蛋白質（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）
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription polymerase chain reaction）
S9 mix	代謝活性化系（metabolic activation system）

略語	略語内容
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）
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、感染拡大を続けていたが、2023 年 5 月 8 日に SARS-CoV-2 感染症は 2 類感染症からインフルエンザと同じ 5 類感染症の扱いとなった。しかし、SARS-CoV-2 は変異を繰り返しながら流行を続けており、依然として猛威を振るっている。

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 による感染症の治療」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。

2026 年 3 月に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能・効果にて追加承認を取得した。

「SARS-CoV-2 による感染症の治療」の 6 歳以上 12 歳未満の小児における用法・用量について、ゾコーバ錠 125mg は承認事項一部変更承認申請を、同錠 25 mg は剤形追加の申請を行い、2026 年 6 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相試験（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) 国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）において、SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者に本剤を 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、投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合（例数）は、本剤群ではプラセボ群と比較して有意に低かった。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(4) 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）

(5) 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®「「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」 （「Ⅻ. 2. その他の関連資料」の項参照） 患者向け資材 ・ゾコーバ®を処方された女性とご家族のみなさまへ （「Ⅻ. 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	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和 8 年 6 月 19 日保医発 0619 第 1 号） （「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2026 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®「「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®を処方された女性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 25mg

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）

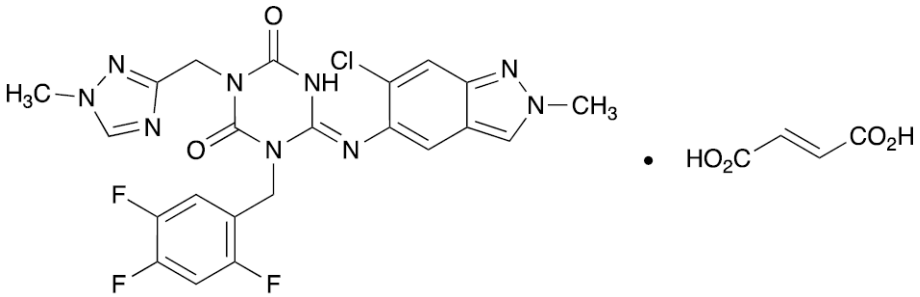
(2) 洋名（命名法）

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）　製剤の外観及び性状

販売名		ゾコーバ錠25mg
性状・剤形		白色～淡黄白色の六角形の素錠である。
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ		長径 約 5.5 mm、短径 約 5.0 mm、厚さ 約 2.6 mm
質量		約 69 mg

表Ⅳ－1（2）　製剤の外観及び性状

販売名		ゾコーバ錠125mg※1	ゾコーバ錠125mg※2
性状・剤形		白色～淡黄白色の円形の素錠である。	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	直径 約 9.0 mm 厚さ 約 4.4 mm
質量		約 346 mg	約 346 mg

※1：国購入品、一般流通品
※2：一般流通品

(3) 識別コード

表Ⅳ－2　識別コード

販売名	ゾコーバ錠25mg	ゾコーバ錠125mg
識別コード	ⓘ 717：25	ⓘ 711：125
記載場所	錠、PTP シート	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25mg	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 30.46 mg （エンシトレルビルとして 25 mg）	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	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（25 mg 錠）

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	24 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

表Ⅳ－5　製剤の安定性（125 mg 錠）

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	48 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

＜ゾコーバ錠 25mg＞

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：75 rpm

界面活性剤：使用

分析法：HPLC

＜ゾコーバ錠 125mg＞

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

＜ゾコーバ錠 25mg＞

18 錠［18 錠（PTP）×1］

＜ゾコーバ錠 125mg＞

6 錠［6 錠（PTP）×1］

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 による感染症の治療及びその予防

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

〈効能共通〉

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、17.1.2、17.1.3 参照］

〈治療〉

5.3 12 歳未満の小児については、重症化リスク因子がなく臨床症状が軽い患者の多くは自然に症状が改善することも踏まえ、高熱・強い咳症状・強い咽頭痛等を複数有する患者に投与する等、本剤の使用の必要性を特に慎重に検討すること。［9.7、17.1.2 参照］

5.4 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。

※　SpO_2 が 93%以下で酸素投与が必要である者、ICU に入室又は人工呼吸器が必要である者

〈予防〉

5.5 本剤は SARS-CoV-2 による感染症患者との接触後に投与するものであり、原則として、SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者のうち、重症化リスク因子※を有する者に投与すること。

※ 最新のガイドラインを参考にすること。

5.6 過去 6 ヵ月間に SARS-CoV-2 陽性になった者、過去 3 ヵ月間に抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体を投与されたことがある者、過去 6 ヵ月以内に SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者における本剤の有効性は確認されていない。［17.1.3 参照］

5.7 本剤を投与した場合であっても、SARS-CoV-2 の感染及び SARS-CoV-2 による感染症の発症を完全には防ぐことができず、SARS-CoV-2 に感染している可能性及び他者に感染させる可能性があることを服用者に十分に説明すること。

（解　説）

5.1、5.2 本剤の適正使用のために設定した。

5.3 国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）での 6 歳以上 12 歳未満の小児患者では、ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる多くの集団で 12 歳以上の小児及び成人患者と同程度以上の臨床症状改善効果が示唆された。このことから、6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対しては、病態や患者の臨床症状等を踏まえて本剤の使用の必要性を特に慎重に検討することが適切と考え設定した。

5.4 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 及び国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）では、軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染症患者を対象とした。また、重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者の定義を明記した。（「Ⅴ.

5.(4) 検証的試験」の項参照)

5.5 国際共同第Ⅲ相予防試験(T1331 試験)では SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者に対して、重症化リスク因子の有無を問わず本剤の曝露後予防効果が示された。ただし、予防投与の必要性が高い集団として、原則として、SARS-CoV-2 感染症患者の同居家族又は共同生活者のうち、重症化リスク因子を有する者を投与対象とすることとした。

5.6 有効性を確認していない集団として、国際共同第Ⅲ相予防試験(T1331 試験)から除外した集団では、有効性を確認していないことを明記した。

5.7 適正使用の観点から服用者への注意喚起を記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈治療〉

通常、エンシトレルビルとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

年齢	体重	用量	
		1 日目	2 日目から 5 日目
成人及び 12 歳以上の小児	—	375 mg	125 mg
6 歳以上 12 歳未満の小児	40 kg 以上	375 mg	125 mg
	30 kg 以上 40 kg 未満	250 mg	125 mg
	20 kg 以上 30 kg 未満	150 mg	75 mg

〈予防〉

通常、成人及び 12 歳以上の小児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

〈治療(成人及び 12 歳以上の小児)〉

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、本剤の治療投与での用法・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。

〈治療（6 歳以上 12 歳未満の小児）〉

一般的に、ウイルス感染症はウイルスが生体に侵入及び増殖し、感染部位で過剰な炎症反応を惹起することで発症するため、その成因及び病態は成人と小児で同様と考えられる。抗ウイルス薬による化学療法は病原ウイルスの感染機構、増殖機構を阻害するものであり、作用機序も成人と小児で同様である。したがって、成人で有効性が確認されている血漿中曝露と類似するよう小児の用量を設定することで、成人における有効性を外挿できると考えた。

健康成人対象第 I 相試験（T1211 試験）及び T1221 試験（Phase 2a Part、Phase 2b Part、及び Phase 3 Part）の結果を用いた母集団薬物動態解析から算出した 12 歳以上 70 歳未満の母集団パラメータに、クリアランスが体重の 0.75 乗、分布容積が体重の 1 乗に比例すると仮定して 6 歳以上 12 歳未満の小児（小児集団）の薬物動態を体重区分別（20 kg 以上 30 kg 未満、30 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 65 kg 未満）に予測した。当該予測に基づき、12 歳以上の小児及び成人（参照集団）における 375/125 mg 投与時の曝露（最高血漿中薬物濃度［C_{max}］及び曲線下面積［AUC］）と類似し、投与後 24 時間及び 120 時間の血漿中薬物濃度（C_{24} 及び C_{120}）が参照集団における 375/125 mg 投与時の C_{24} 及び C_{120} を大きく下回らない投与量として、国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）では 1 日 1 回 5 日間の経口投与（体重 20 kg 以上 30 kg 未満では 1 日目は 150 mg、2～5 日目は 75 mg、体重 30 kg 以上 40 kg 未満では 1 日目は 250 mg、2～5 日目は 125 mg、体重 40 kg 以上では 1 日目は 375 mg、2～5 日目は 125 mg）を設定した。そのとき、小児集団の各体重区分での曝露は、参照集団における 750/250 mg 投与時の曝露（C_{max} 及び AUC）と同程度以下であった。

T1231 試験で得られた血漿中薬物濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果から、T1231 試験で設定した体重区分ごとの用法用量を小児集団に投与した時の本剤の曝露は、T1221 試験 Phase 3 Part で参照集団に対する有効性が示された 375/125 mg 投与時の曝露と類似していると考えられた。安全性に関しても、死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、小児集団に対する新たな懸念はないと考えられた。

以上のことから，T1231 試験で設定した用量の 1 日 1 回 5 日間の経口投与を小児集団に対する SARS-CoV-2 感染症の治療を目的とした本剤の用法・用量に設定した。

〈予防〉

非臨床試験で、ヒト鼻腔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 オミクロン BA.1 株（Pango Lineage: B.1.1.529/BA.1）を感染させ、抗ウイルス活性を評価した結果、EC_{90} は 0.160 μmol/L であった。ヒトの血清中蛋白結合率 97.7%を考慮すると、蛋白結合率で調節した 90%有効濃度（EC_{90}）は 3.70 μg/mL であった。また、マウスに SARS-CoV-2 を感染させる前に本剤を皮下投与し、本剤の予防投与の効果を検討した非臨床試験の結果から、SARS-CoV-2 感染に対する予防効果を発揮するための血漿中本剤濃度は 2.99 μg/mL 若しくはそれ以上と考えられた。したがって、非臨床試験の結果から、3.70 μg/mL 及び 2.99 μg/mL をヒトでの曝露後予防投与の目標血漿中濃度と設定した。

国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）の計画当時、本剤（錠剤）を 1 日 1 回 5 日間投与したときの薬物動態の結果は、第 I 相試験（T1211 試験）の日本人健康成人女性コホート、日本人健康高齢者コホート及び白人コホートでのみ得られていた。T1331 試験は国際共同治験として実施予定であったため、これらのデータのうち、日本人健康成人女性コホート及び白人コホー

トの結果から T1331 試験の用法・用量を検討した。本剤を 1 日 1 回 5 日間経口投与（Day 1 は 375 mg、Day 2～5 は 125 mg）したときの薬物動態解析の結果から、日本人健康成人女性では、Day 1 及び 5 の血漿中本剤濃度は投与後 24 時間（C_{24hr}）でそれぞれ 14.0 及び 17.7 μg/mL であり、本剤の初回投与後 192 時間（C_{192hr}）では 6.56 μg/mL、最終消失半減期（$t_{1/2,z}$）は 51.4 時間であった。また、白人では、Day 1 及び 5 の C_{24hr} はそれぞれ 12.2 μg/mL 及び 16.9 μg/mL、C_{192hr} は 6.86 μg/mL、$t_{1/2,z}$ は 57.6 時間であった。これらの結果から、ヒトでの血漿中本剤濃度が蛋白結合率調整済み EC_{90}（3.70 μg/mL）を上回る期間は、日本人女性及び白人（以下同順）で約 234 時間及び約 243 時間（約 10 日）、目標血漿中濃度（2.99 μg/mL）を上回る期間は約 250 時間及び約 261 時間（約 11 日）と考えられた。大半の家庭内二次感染は、初発患者の発症日から 10 日以内に発生するため、本用法・用量で家庭内感染を防ぐことができると考えられた。このため、T1331 試験では想定臨床用法・用量として、1 日 1 回 5 日間の経口投与（Day 1 は 375 mg、Day 2～5 は 125 mg）を設定した。

T1331 試験の結果から、初発患者の 12 歳以上の家庭内同居者に対する本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与（1 日目は 375 mg、2 日目から 5 日目は 125 mg）での曝露後予防効果が示された。薬物動態／薬力学解析では、血漿中濃度と曝露後予防効果の相関関係が確認された。安全性についても、死亡及び副作用と判断された重篤な有害事象はなく、有害事象及び副作用の発現率も本剤群とプラセボ群で同程度であり、大きな問題はないと考えられた。

以上のことから、T1331 試験で設定した用法・用量である 1 日 1 回 5 日間の経口投与（Day 1 は 375 mg、Day 2～5 は 125 mg）を本剤の予防投与での用法・用量に設定した。

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

〈治療〉

7.1 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、17.1.2 参照］

〈予防〉

7.2 SARS-CoV-2 による感染症患者に接触後 72 時間以内に投与を開始すること。臨床試験において、接触後 72 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.3 参照］

7.3 本剤を服用開始した日から 10 日を超えた期間の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防効果は確立していない。［17.1.3 参照］

（解　説）

7.1 第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）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 時間未満の患者において、本剤の有効性が確認されたため設定した。

また、国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）では、COVID-19 発症から 72 時間以内の 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を評価対象としたため設定した。

7.2 国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）では SARS-CoV-2 感染症患者の発症から 72 時間以内に家庭内同居者を無作為化し、本剤の曝露後予防効果が示された。発症から 72 時間経過後の家庭内同居者に対する有効性データは得られていないため設定した。

7.3 T1331 試験の主要評価時点は Day 10 であり、それを超えた期間の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防効果は検証していないため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈治療（成人及び 12 歳以上の小児）〉

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。

〈治療（6 歳以上 12 歳未満の小児）〉

表Ⅴ－2　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Ⅲ相	T1231	6 歳以上 12 歳未満の SARS-CoV 2 感染症患者対象国内第Ⅲ相試験	日本人 SARS-CoV-2 感染者 117 例	日本	◎	◎	◎	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照
第Ⅱ／Ⅲ相	T1221	12 歳以上の軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染症患者を対象国際共同第Ⅱ／第Ⅲ相試験	Phase 2a Part： 日本人 [a] 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：無症候の SARS-CoV-2 感染症患者も組入れ対象に含んだ。
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。

〈予防〉

表Ⅴ－3　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Ⅲ相	T1331	SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第Ⅲ相予防試験	日本人、外国人 SARS-CoV-2 感染症患者の 12 歳以上の家庭内同居者 2387 例	5 ヵ国 [a]	◎	◎	◎	多施設共同、 無作為化、二重盲検、プラセボ対照
	T1224	SARS-CoV-2 感染症患者対象国際共同第Ⅲ相試験	日本人、外国人 18 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者 2085 例	16 ヵ国 [b]	—	—	○	多施設共同、 無作為化、二重盲検、プラセボ対照

◎：評価資料、○：参考資料、—：非検討若しくは評価の対象とせず
a：日本、米国、ベトナム、南アフリカ、アルゼンチン
b：日本、米国、インド、ブラジル、アルゼンチン、南アフリカ、パキスタン、フィリピン、カンボジア、メキシコ、ポーランド、タイ、ウガンダ、ガーナ、マラウイ、ケニア

(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

〈治療（成人及び 12 歳以上の小児）〉

① 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：倦怠感（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：倦怠感（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－4　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（kg/m^2）	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：体格指数

＊：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〉

主要評価項目

COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

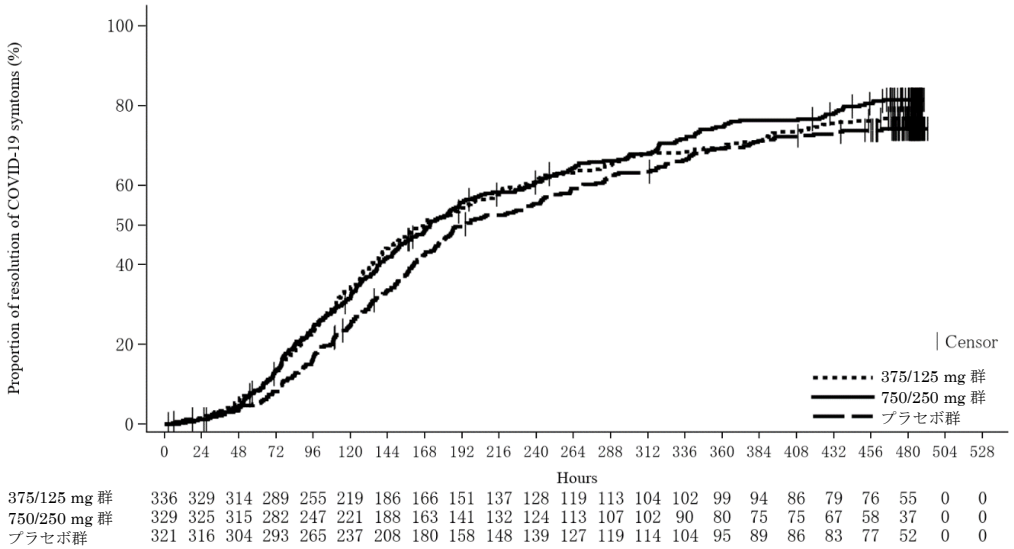
軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者（ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団）での COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間*は、中央値（COVID-19 の 5 症状が快復した被験者の割合が 50%となるまでの時間）（95%信頼区間）として、375/125 mg 群 167.9（145.0, 197.6）時間、プラセボ群 192.2（174.5, 238.3）時間であった。COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で中央値として 24.3 時間（約 1 日）の短縮がみられた。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、倦怠感（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－5　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
快復数	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

主要な副次評価項目

(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－6　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

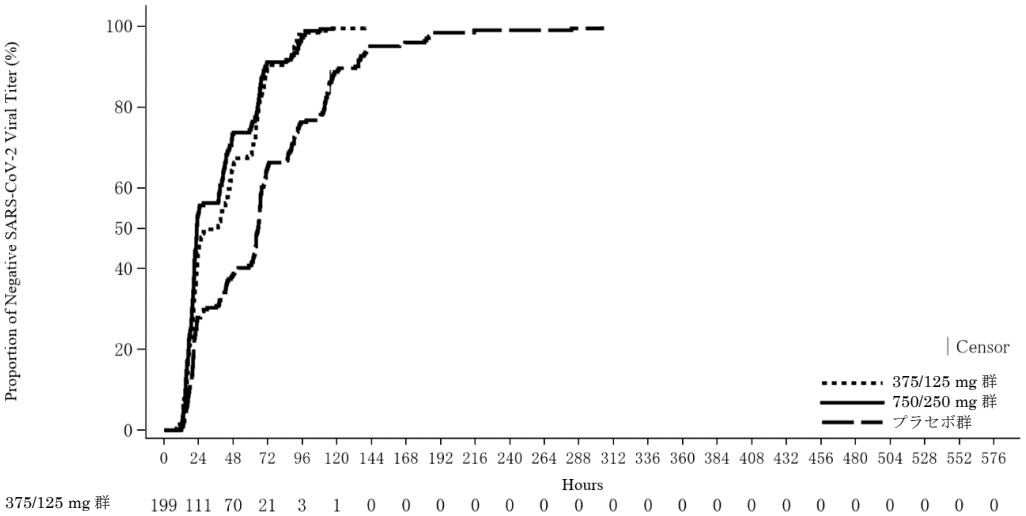
(2) ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間

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－7　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
快復数	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	 375/125 mg 群 199 111 70 21 3 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 750/250 mg 群 183 85 48 16 5 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 プラセボ群 211 152 129 73 50 23 10 8 3 2 2 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 **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

その他の副次評価項目

(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。

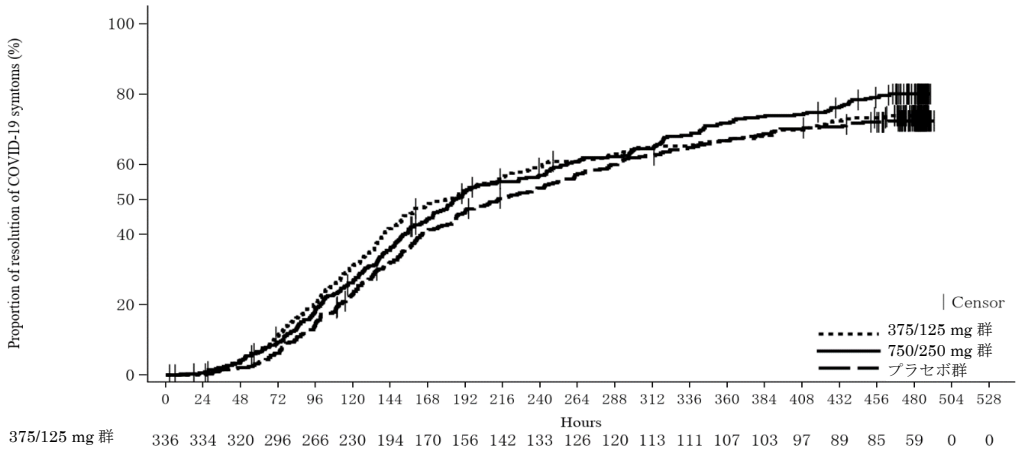
＊：COVID-19 の 12 症状〔倦怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）、吐き気、嘔吐、下痢〕の各症状を 4 段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で被験者が評価し、12 症状のスコアがすべて 0、又は既存症状の場合は、ベースラインのスコアから改善、若しくはベースラインのスコアを維持し、その状態が 24 時間持続したとき、快復と判断した。

表Ⅴ－8　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
快復数	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。

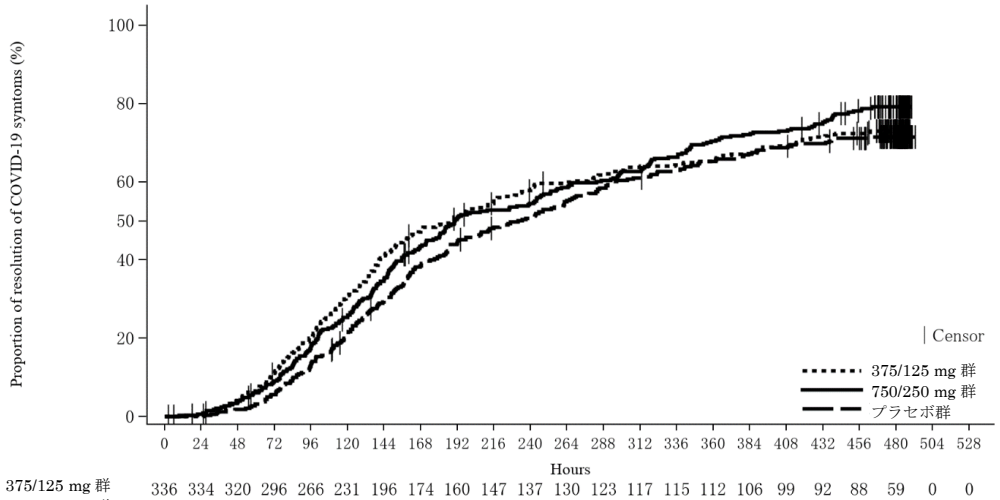
＊：COVID-19 の症状のうち、12 症状〔倦怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）、吐き気、嘔吐、下痢〕については、各症状を 4 段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で、味覚異常及び嗅覚異常については、各症状を 3 段階（0：通常どおり、1：通常に比べて感じない、2：全く感じない）で評価し、14 症状のスコアがすべて 0、又は既存症状の場合は、ベースラインのスコアから改善、若しくはベースラインのスコアを維持し、その状態が 24 時間持続したとき、快復と判断した。

結果

表Ｖ－9　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
快復数	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－10　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－11　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。

〈予防〉

② SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第Ⅲ相予防試験 [4]（T1331 試験）

目的	家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者（初発患者）の 12 歳以上の家庭内同居者を対象に、本剤を 1 日 1 回 5 日間経口投与（Day 1 は 375 mg、Day 2～5 は 125 mg）したときの、Day 10 までの SARS-CoV-2 感染症の予防効果及び安全性を評価し、プラセボと比較した。
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	家庭内で最初の SARS-CoV-2 感染者（初発患者）の 12 歳以上の家庭内同居者 2387 例（無作為割付された被験者）
主な 選択基準	<u>初発患者（SARS-CoV-2 感染者）</u> 1) 年齢を問わない。 2) 初発患者の同意取得前 24 時間以内に以下に記載する COVID-19 症状が 1 つ以上認められること。COVID-19 症状は、現在の SARS-CoV-2 感染と関連あり（基礎疾患と関連なし）と治験責任医師が判断するか、既存症状であるが SARS-CoV-2 感染により悪化したと判断されること。 ・発熱（鼓膜又は直腸体温計で 38.0℃以上、あるいは腋窩、口腔、額・側頭体温計で 37.5℃以上と定義） ・息切れ（呼吸困難） ・咳 ・喉の痛み ・鼻水又は鼻づまり ・悪寒 ・倦怠感 ・筋肉痛又は体の痛み ・頭痛 ・吐き気 ・嘔吐 ・下痢 ・味覚異常 ・嗅覚異常 3) 被験者の無作為化の 72 時間前までに採取された気道検体（例：口腔咽頭、鼻咽頭又は鼻腔のぬぐい液、若しくは唾液）において、SARS-CoV-2 陽性（核酸増幅検査又は抗原検査）であること。 4) 本治験に組入れられた各家庭内同居者のうち唯一の初発患者であること。家庭内の複数の同居者で SARS-CoV-2 感染が確認された場合、SARS-CoV-2 検査（核酸増幅検査又は抗原検査）で最初に陽性となったか、又は最初に COVID-19 症状を発症した同居者を初発患者とする。SARS-CoV-2 検査陽性又は COVID-19 様症状*のあるその他の同居者は治験参加に不適格とする。 ＊：合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す。 5) 初発患者の発症から 72 時間以内に被験者の割付が可能と考えられる者。 <u>被験者</u> 同じ家庭内から複数の被験者を本治験に組入れてよい。無作為化は、被験者単位で実施した。 1) 同意取得時の年齢が 12 歳以上の者。 2) 実施医療機関での気道検体（例：口腔咽頭、鼻咽頭又は鼻腔のぬぐい液、若しくは唾液）を用いた SARS-CoV-2 検査（核酸増幅検査又は抗原検査）によって、スクリーニング時に SARS-CoV-2 陰性である者。 3) 初発患者と同居して食事をする部屋やトイレなどの空間を共有しており、同じ同居家族と試験終了まで生活を共にする者。

主な 選択基準	4) 治験責任（分担）医師によって SARS-CoV-2 に感染していると判断されず、かつ ・スクリーニング時に発熱（鼓膜又は直腸体温計で 38.0℃以上、あるいは腋窩、口腔、額・側頭体温計で 37.5℃以上と定義）が認められない者 ・スクリーニング時に COVID-19 様症状*が認められない者（基礎疾患に起因する既存の COVID-19 様症状*が認められる場合、1 つのみ可とする） ＊：合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す 5) 初発患者の COVID-19 症状の発症から 72 時間以内に無作為化が可能と考えられる者。
主な 除外基準	<u>初発患者（SARS-CoV-2 感染者）</u> 1) スクリーニング来院前 14 日間に COVID-19 以外の呼吸器感染症（例：インフルエンザウイルス感染症）が確認された者。 <u>被験者</u> 1) スクリーニング来院前 14 日間に COVID-19 以外の呼吸器感染症（例：インフルエンザウイルス感染症）が確認された者。 2) 過去 6 ヵ月間で SARS-CoV-2 陽性になった者。 3) 全身副腎皮質ステロイド（外用を除く）又は解熱剤/鎮痛剤の投与を必要とする基礎疾患を有する者。 4) Cockcroft Gault 式による CLcr＜30 mL/min 又は透析を必要とする既知の腎機能障害を有する者。 5) 肝硬変又は肝代償不全（腹水、静脈瘤出血、肝性脳症等）の既往歴を有する等、重度の肝機能障害を有する者。 6) スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に、回復期患者血漿又は抗 SARS-CoV-2 生物学的製剤を投与された者。 7) 過去 3 ヵ月間に抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体を投与されたことがある者。 8) スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者、又は、治験終了時までに、SARS-CoV-2 ワクチンや他の曝露後の予防治療を受ける見込みである者。 9) 10 名以上の家庭内同居者と居住している者。
試験方法	被験者を本剤群又はプラセボ群に 1：1 の比率で無作為に割付け、本剤を 1 日 1 回 5 日間経口投与（Day 1 は 375 mg、Day 2～5 は 125 mg）した。治験期間は 28 日間で、Day 28 までの有効性及び安全性、並びに Day 6 までの薬物動態を評価した。
評価項目	有効性 主要評価項目 ・mITT 集団での、Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染〔中央検査機関で逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）陽性確認〕し、COVID-19 症状を発症*した被験者の割合 主要評価項目の主要な副次解析 ・ITT 集団での、Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し、COVID-19 症状を発症*した被験者の割合 ＊：COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が 48 時間以上持続して認められた、又は既存の COVID-19 様症状（合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す）の悪化（ベースラインから症状スコアが上昇した）が 48 時間以上持続して認められた。

ITT 集団　：治験薬に無作為に割付けられた被験者からなる集団（気道検体に基づく実施医療機関での RT-PCR 又は抗原検査結果から、スクリーニング時に SARS-CoV-2 感染陰性が確認されている）

mITT 集団：ITT 集団のうち、中央検査機関での RT-PCR の結果から、スクリーニング時の被験者の SARS-CoV-2 感染陰性かつ初発患者の陽性が確認された被験者からなる集団

評価項目	主要評価項目の補足的解析 ・mITT 集団及び ITT 集団での、Day 15、Day 21 及び Day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）し、COVID-19 症状を発症*した被験者の割合 有効性の副次評価項目 ・Day 10、Day 15、Day 21 及び Day 28 のそれぞれの時点までに、COVID-19 症状の有無を問わず、SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）した被験者の割合 等 ＊：COVID-19 の 14 症状のうち 1 つ以上が 48 時間以上認められた、又は既存の COVID-19 様症状（合併症の症状が COVID-19 の 14 症状と重なる場合を指す）の悪化（ベースラインから症状スコアが上昇した）が 48 時間以上認められた。 安全性 副作用 等

結果

〈被験者背景〉

表Ⅴ－12　被験者背景（mITT 集団）

		本剤群 1030例	プラセボ群 1011例	合計 2041例
年齢 例数（%）	平均値（標準偏差）	41.8（16.95）	43.0（16.13）	42.4（16.56）
	中央値［範囲］	41.0［12～91］	44.0［12～88］	43.0［12～91］
	＜18	64（6.2）	54（5.3）	118（5.8）
	18～64	867（84.2）	867（85.8）	1734（85.0）
	≧65	99（9.6）	90（8.9）	189（9.3）
性別 例数（%）	男性	446（43.3）	384（38.0）	830（40.7）
	女性	584（56.7）	627（62.0）	1211（59.3）
人種 例数（%）	白人	632（61.4）	615（60.8）	1247（61.1）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	51（5.0）	56（5.5）	107（5.2）
	アジア人	325（31.6）	321（31.8）	646（31.7）
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2（0.2）	4（0.4）	6（0.3）
	その他	20（1.9）	15（1.5）	35（1.7）
身長（cm）	平均値（標準偏差）	165.5（9.60）	164.8（9.16）	165.1（9.39）
	中央値［範囲］	165.0［137～195］	164.0［140～192］	16.50［137～195］
体重（kg）	平均値（標準偏差）	72.68（17.873）	72.53（17.243）	72.61（17.560）
	中央値［範囲］	71.10［32.0～177.5］	70.50［34.0～150.0］	70.70［32.0～177.5］
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	26.44（5.671）	26.56（5.306）	26.50（5.492）
	中央値［範囲］	25.96［15.0～57.9］	26.07［14.7～48.8］	26.05［14.7～57.9］
初発患者の発症から被験者が登録されるまでの時間 例数（%）	＜48	732（71.1）	720（71.2）	1452（71.1）
	≧48	298（28.9）	291（28.8）	589（28.9）
地域別 例数（%）	北米	692（67.2）	683（67.6）	1375（67.4）
	南米	7（0.7）	4（0.4）	11（0.5）
	アフリカ	6（0.6）	5（0.5）	11（0.5）
	アジア （日本を除く）	59（5.7）	49（4.8）	108（5.3）
	日本	266（25.8）	270（26.7）	536（26.3）
集計地域 例数（%）	日本	266（25.8）	270（26.7）	536（26.3）
	北米	692（67.2）	683（67.6）	1375（67.4）
	その他の地域*	72（7.0）	58（5.7）	130（6.4）

＊：南米、欧州、アフリカ及びアジア（日本を除く）からの参加者が含まれる。

結果

〈有効性〉

主要評価項目

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合（mITT 集団、発症定義：48 時間以上）

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症*した被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 2.9%（30/1030 例）及び 9.0%（91/1011 例）であった。プラセボ群に対する本剤群のリスク比［95%信頼区間］は 0.33［0.22, 0.49］であり、統計学的に有意な差が示された（p＜0.0001）。

＊：14 症状（① 倦怠感、② 筋肉痛又は体の痛み、③ 頭痛、④ 悪寒、⑤ 発熱、⑥ 鼻水又は鼻づまり、⑦ 喉の痛み、⑧ 咳、⑨ 息切れ（呼吸困難）、⑩ 吐き気、⑪ 嘔吐、⑫ 下痢、⑬ 味覚異常、⑭ 嗅覚異常）のうち、いずれか 1 つ以上の症状（既存症状の場合は悪化）が 48 時間以上認められること。

表Ⅴ－13　Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合（mITT 集団）

	本剤群 1030 例	プラセボ群 1011 例	合計 2041 例
発症なし被験者（割合）	1000（97.1）	920（91.0）	1920（94.1）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	30（2.9） ［1.97, 4.13］	91（9.0） ［7.31, 10.94］	121（5.9） ［4.94, 7.04］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.33 ［0.22, 0.49］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－

※1：Clopper-Pearson 法
※2：vs プラセボ群
※3：初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間（48 時間未満、48 時間以上）及び地域（北米、日本、その他の地域）を共変量としたポアソン回帰モデルに基づく一般化推定方程式。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。両側有意水準 5%。

主要評価項目の主要な副次解析

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合（ITT 集団、発症定義：48 時間以上）

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症*した被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 4.4%（52/1194 例）及び 10.2%（122/1193 例）であった。プラセボ群に対する本剤群のリスク比［95%信頼区間］は 0.43［0.32, 0.59］であり、統計学的に有意な差が示された（p＜0.0001）。

＊：14 症状（① 倦怠感、② 筋肉痛又は体の痛み、③ 頭痛、④ 悪寒、⑤ 発熱、⑥ 鼻水又は鼻づまり、⑦ 喉の痛み、⑧ 咳、⑨ 息切れ（呼吸困難）、⑩ 吐き気、⑪ 嘔吐、⑫ 下痢、⑬ 味覚異常、⑭ 嗅覚異常）のうち、いずれか 1 つ以上の症状（既存症状の場合は悪化）が 48 時間以上認められること。

表Ⅴ－14　Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合（ITT 集団）

	本剤群 1194 例	プラセボ群 1193 例	合計 2387 例
発症なし被験者（割合）	1142（95.6）	1071（89.8）	2213（92.7）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	52（4.4） ［3.27, 5.67］	122（10.2） ［8.56, 12.09］	174（7.3） ［6.28, 8.41］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.43 ［0.32, 0.59］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－

※1：Clopper-Pearson 法
※2：vs プラセボ群
※3：初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間（48 時間未満、48 時間以上）及び地域（北米、日本、その他の地域）を共変量としたポアソン回帰モデルに基づく一般化推定方程式。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。両側有意水準 5%。

結果

主要評価項目の補足的解析

Day 15、Day 21 及び Day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合（mITT 集団及び ITT 集団、発症定義：48 時間以上）

mITT 集団について、本剤群及びプラセボ群（以下同順）での、SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症*被験者の割合は、Day 15 まででそれぞれ 4.0%（41/1030 例）及び 10.6%（107/1011 例）、Day 21 まででそれぞれ 5.0%（52/1030 例）及び 11.4%（115/1011 例）、Day 28 まででそれぞれ 5.8%（60/1030 例）及び 12.2%（123/1011 例）であった。プラセボ群に対する本剤群のリスク比［95%信頼区間］は、Day 15 までで 0.39［0.28, 0.54］、Day 21 までで 0.45［0.33, 0.61］、Day 28 までで 0.48［0.36, 0.64］であった。また、ITT 集団でも同様の結果であった。

＊：14 症状（① 倦怠感、② 筋肉痛又は体の痛み、③ 頭痛、④ 悪寒、⑤ 発熱、⑥ 鼻水又は鼻づまり、⑦ 喉の痛み、⑧ 咳、⑨ 息切れ（呼吸困難）、⑩ 吐き気、⑪ 嘔吐、⑫ 下痢、⑬ 味覚異常、⑭ 嗅覚異常）のうち、いずれか 1 つ以上の症状（既存症状の場合は悪化）が 48 時間以上認められること。

表Ⅴ－15　Day 15、Day 21 及び Day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合（mITT 集団）

	本剤群 1030 例	プラセボ群 1011 例	合計 2041 例
Day 15			
発症なし被験者（割合）	989（96.0）	904（89.4）	1893（92.7）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	41（4.0） ［2.87, 5.36］	107（10.6） ［8.75, 12.65］	148（7.3） ［6.16, 8.46］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.39 ［0.28, 0.54］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－
Day 21			
発症なし被験者（割合）	978（95.0）	896（88.6）	1874（91.8）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	52（5.0） ［3.79, 6.57］	115（11.4） ［9.48, 13.49］	167（8.2） ［7.03, 9.46］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.45 ［0.33, 0.61］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－
Day 28			
発症なし被験者（割合）	970（94.2）	888（87.8）	1858（91.0）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	60（5.8） ［4.47, 7.43］	123（12.2） ［10.21, 14.34］	183（9.0） ［7.76, 10.29］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.48 ［0.36, 0.64］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－

※1：Clopper-Pearson 法
※2：vs プラセボ群
※3：初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間（48 時間未満、48 時間以上）及び地域（北米、日本、その他の地域）を共変量としたポアソン回帰モデルに基づく一般化推定方程式。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。名目上の 95%信頼区間及び p 値（未調整）。

結果

表Ⅴ－16　Day 15、Day 21 及び Day 28 のそれぞれの時点までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合（ITT 集団）

	本剤群 1194 例	プラセボ群 1193 例	合計 2387 例
Day 15			
発症なし被験者（割合）	1127（94.4）	1054（88.3）	2181（91.4）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	67（5.6） ［4.37, 7.07］	139（11.7） ［9.89, 13.61］	206（8.6） ［7.53, 9.83］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.49 ［0.38, 0.64］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－
Day 21			
発症なし被験者（割合）	1115（93.4）	1044（87.5）	2159（90.4）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	79（6.6） ［5.27, 8.18］	149（12.5） ［10.67, 14.50］	228（9.6） ［8.40, 10.80］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.53 ［0.42, 0.68］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－
Day 28			
発症なし被験者（割合）	1104（92.5）	1033（86.6）	2137（89.5）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	90（7.5） ［6.10, 9.18］	160（13.4） ［11.53, 15.48］	250（10.5） ［9.27, 11.77］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.56 ［0.45, 0.71］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－

※1：Clopper-Pearson 法
※2：vs プラセボ群
※3：初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間（48 時間未満、48 時間以上）及び地域（北米、日本、その他の地域）を共変量としたポアソン回帰モデルに基づく一般化推定方程式。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。名目上の 95%信頼区間及び p 値（未調整）。

結果

部分集団解析（被験者の重症化リスク因子の有無別[注]）

mITT 集団での被験者の COVID-19 の重症化リスク因子の有無別の Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比を表Ⅴ－17 に示す。重症化リスク因子を有する被験者は 756 例〔本剤群で 382 例、プラセボ群で 374 例（以下同順）〕、有さない被験者は 1285 例（648 例、637 例）であった。Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者の割合は、重症化リスク因子を有する被験者では 2.4%（9/382 例）、9.9%（37/374 例）、有さない被験者では 3.2%（21/648 例）、8.5%（54/637 例）であり、いずれもプラセボ群に対して本剤群で低かった。プラセボ群に対する本剤群のリスク比［95%信頼区間］は、重症化リスク因子を有する被験者で 0.24［0.12, 0.49］、有さない被験者で 0.39［0.24, 0.62］であった。いずれもリスク比は 1 未満であり、全体集団と同じ傾向がみられた。

注：重症化リスク因子はアメリカ疾病対策予防センターの Higher Risk for Severe COVID-19 を参考に、65 歳以上、又は 18 歳以上かつ以下の項目のうち 1 つ以上該当する場合、重症化リスク因子ありとした。
BMI が 29.5 を超える、1 型又は 2 型糖尿病、脳卒中又は脳神経障害の既往歴、処方された治療が日常的に必要な心血管疾患又は先天性心疾患、慢性肺疾患、嚢胞性線維症、慢性肝疾患、慢性腎臓病、認知症又は他の精神神経疾患、喫煙（現在又は過去）、ダウン症候群、鎌状赤血球症、免疫不全の状態、治験責任（分担）医師が SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子とみなしたその他の病歴

表Ⅴ－17　重症化リスク因子の有無別の Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し、COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比（mITT 集団）

	本剤群 1030 例	プラセボ群 1011 例	合計 2041 例
重症化リスク因子ありの被験者	382	374	756
発症なし被験者（割合）	373（97.6）	337（90.1）	710（93.9）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	9（2.4） ［1.08, 4.43］	37（9.9） ［7.06, 13.38］	46（6.1） ［4.49, 8.03］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.24 ［0.12, 0.49］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－
重症化リスク因子なしの被験者	648	637	1285
発症なし被験者（割合）	627（96.8）	583（91.5）	1210（94.2）
発症あり被験者（割合） ［95%信頼区間］※1	21（3.2） ［2.02, 4.91］	54（8.5） ［6.43, 10.92］	75（5.8） ［4.62, 7.26］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.39 ［0.24, 0.62］	－	－
p 値※3	0.0001	－	－

※1：Clopper-Pearson 法
※2：vs プラセボ群
※3：ポアソン回帰モデルに基づく一般化推定方程式。割付群を共変量とした。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。名目上の 95%信頼区間及び p 値（未調整）

結果

副次評価項目

Day 10、Day 15、Day 21 及び Day 28 のそれぞれの時点までに、COVID-19 の症状の有無を問わず、SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合（mITT 集団）

mITT 集団について、本剤群及びプラセボ群（以下同順）での、COVID-19 の症状の有無を問わず、SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関で RT-PCR 陽性確認）した被験者の割合は、Day 10 まででそれぞれ 14.0%（144/1030 例）及び 21.5%（217/1011 例）、Day 15 まででそれぞれ 17.8%（183/1030 例）及び 25.8%（261/1011 例）、Day 21 まででそれぞれ 21.5%（221/1030 例）及び 29.0%（293/1011 例）、Day 28 まででそれぞれ 24.6%（253/1030 例）及び 31.5%（318/1011 例）であった。プラセボ群に対する本剤群のリスク比［95%信頼区間］は Day 10 までで 0.66［0.55, 0.79］、Day 15 までで 0.69［0.59, 0.81］、Day 21 までで 0.74［0.64, 0.86］、Day 28 までで 0.78［0.68, 0.90］であった。

表Ⅴ－18　Day 10、Day 15、Day 21 及び Day 28 のそれぞれの時点までに、COVID-19 の症状の有無を問わず、SARS-CoV-2 に感染した被験者の割合（mITT 集団）

	本剤群 1030 例	プラセボ群 1011 例	合計 2041 例
Day 10			
RT-PCR 陽性確認（症状の有無を問わない）なし	886（86.0）	794（78.5）	1680（82.3）
RT-PCR 陽性確認（症状の有無を問わない）あり ［95%信頼区間］※1	144（14.0） ［11.92, 16.25］	217（21.5） ［18.97, 24.13］	361（17.7） ［16.05, 19.41］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.66 ［0.55, 0.79］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－
Day 15			
RT-PCR 陽性確認（症状の有無を問わない）なし	847（82.2）	750（74.2）	1597（78.2）
RT-PCR 陽性確認（症状の有無を問わない）あり ［95%信頼区間］※1	183（17.8） ［15.48, 20.24］	261（25.8） ［23.14, 28.63］	444（21.8） ［19.98, 23.61］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.69 ［0.59, 0.81］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－
Day 21			
RT-PCR 陽性確認（症状の有無を問わない）なし	809（78.5）	718（71.0）	1527（74.8）
RT-PCR 陽性確認（症状の有無を問わない）あり ［95%信頼区間］※1	221（21.5） ［18.99, 24.09］	293（29.0） ［26.20, 31.89］	514（25.2） ［23.31, 27.13］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.74 ［0.64, 0.86］	－	－
p 値※3	＜0.0001	－	－
Day 28			
RT-PCR 陽性確認（症状の有無を問わない）なし	777（75.4）	693（68.5）	1470（72.0）
RT-PCR 陽性確認（症状の有無を問わない）あり ［95%信頼区間］※1	253（24.6） ［21.96, 27.31］	318（31.5） ［28.60, 34.42］	571（28.0） ［26.04, 29.98］
リスク比［95%信頼区間］※2、※3	0.78 ［0.68, 0.90］	－	－
p 値※3	0.0004	－	－

※1：Clopper-Pearson 法
※2：vs プラセボ群
※3：初発患者の症状発症から被験者組入れ時までの時間（48 時間未満、48 時間以上）及び地域（北米、日本、その他の地域）を共変量としたポアソン回帰モデルに基づく一般化推定方程式。
世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。名目上の 95%信頼区間及び p 値（未調整）。

結果	〈安全性〉 副作用は、本剤群では、1190 例中 19 例（1.6%）に認められ、下痢 4 例（0.3%）、頭痛 3 例（0.3%）であった。プラセボ群では、1187 例中 21 例（1.8%）に認められ、頭痛 6 例（0.5%）、下痢 3 例（0.3%）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本剤群で臍ヘルニアが 1 例、肺炎及び尿路感染が 1 例（同一被験者にそれぞれ 1 件）、プラセボ群で大腸炎及び肝酵素上昇がそれぞれ 1 例認められたが、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、本剤群で 1 例に中等度の薬疹が認められ、治験薬の投与中止後に回復した。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

6 歳以上 12 歳未満の SARS-CoV 2 感染症患者対象国内第Ⅲ相試験 [5]（T1231 試験）

目的	6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の安全性、忍容性及び PK を確認する。
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	6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者 117 例（安全性解析対象集団）
主な選択基準	1) 代諾者からの同意取得時、年齢が 6 歳以上 12 歳未満の者。 2) 無作為割付前 72 時間以内に SARS-CoV-2 陽性と診断された者。 3) COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間以内の者。 4) スクリーニング時に 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、スクリーニング時に中等度（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又は保護者が判断した既存症状を 1 項目以上有する者。 ・ 全身症状：倦怠感（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) スクリーニング時の体重が 20 kg 以上の者。
主な除外基準	1) 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) 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) 小児 COVID-19 関連 MIS-C/PIMS と診断された者又はその疑いがある者。 7) Schwartz 式による CrCl＜30 mL/min 又は透析を必要とする既知の腎機能障害を有する者。 8) 肝硬変又は肝代償不全（腹水、静脈瘤出血、肝性脳症など）の病歴を有する等、重度の肝機能障害を有する者。 9) 熱性けいれん又はてんかんの病歴がある者。
試験方法	6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者を体重別（20 kg 以上 30 kg 未満、30 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上）に 3 つの用量を設定し、各体重区分で被験者を本剤群又はプラセボ群に 2：1 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。 以下の用法及び用量で、Day 1～5 に 1 日 1 回 5 日間服用した。 ・ 体重 20 kg 以上 30 kg 未満： Day 1 にエンシトレルビルを 150 mg（25 mg 錠×6 錠）又はプラセボ錠を 6 錠、 Day 2～5 にエンシトレルビルを 75 mg（25 mg×3 錠）又はプラセボ錠を 3 錠。 ・ 体重 30 kg 以上 40 kg 未満： Day 1 にエンシトレルビルを 250 mg（125 mg 錠×2 錠）又はプラセボ錠を 2 錠、 Day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg（125 mg × 1 錠）又はプラセボ錠を 1 錠。 体重 40 kg 以上： Day 1 にエンシトレルビルを 375 mg（125 mg×3 錠）又はプラセボ錠を 3 錠、 Day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg（125 mg × 1 錠）又はプラセボ錠を 1 錠。

評価項目	有効性 • COVID-19 症状（2 症状※1 及び熱）が快復※2, 3 するまでの時間 • COVID-19 症状（5 症状）※1 が快復※3 するまでの時間 • 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 • 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 ※1：評価対象の COVID-19 症状は以下の通り表記する。 • 2 症状：鼻水又は鼻づまり、咳 • 5 症状：倦怠感（疲労感）、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳 • ※2：以下のいずれも満たした場合、COVID-19 症状（2 症状及び熱）が快復したとする。 • 鼻水又は鼻づまり、咳がいずれも快復する • 腋窩体温が 37.5℃未満の状態が 24 時間持続 ※3：COVID-19 症状を 0～3（0：無し、1：軽度、2：中等度、3：重度）の 4 段階で評価し、治験薬投与開始時点から評価対象の全ての症状が以下の条件を満たすまでの時間を COVID-19 症状が快復するまでの時間と定義する。 • COVID-19 発症前から存在した既存症状で、ベースライン（投与前検査）時点で悪化していると被験者又は保護者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ改善又は維持した状態が 24 時間持続 • COVID-19 発症前から存在した既存症状で、ベースライン（投与前検査）時点で悪化していないと被験者又は保護者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ維持又は改善した状態が 24 時間持続 • 上記以外の症状（COVID-19 発症前には存在していない症状）：無しの状態が 24 時間持続 薬物動態 エンシトレルビルの血漿中濃度（Day 2、4、5、及び 6） 安全性 副作用 等

結果

〈被験者背景〉

表Ⅴ－19 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*）

		エンシトレルビル群 77例	プラセボ群 37例
性別 例数（%）	男性	41（53.2）	17（45.9）
	女性	36（46.8）	20（54.1）
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	9.3（1.7）	9.4（1.6）
	中央値［範囲］	10.0［6～11］	10.0［6～11］
身長（cm）	平均値（標準偏差）	136.47（11.85）	136.80（11.52）
	中央値［範囲］	137.40［111.9～161.8］	137.00［114.6～158.7］
体重（kg）	平均値（標準偏差）	33.54（9.55）	33.12（10.02）
	中央値［範囲］	31.30［20.1～61.0］	30.60［20.2～63.0］
BMI（kg/m²）	平均値（標準偏差）	17.63（2.49）	17.32（2.95）
	中央値［範囲］	17.00［13.6～25.8］	16.40［12.9～25.0］
被験者の状態 例数（%）	入院	0	0
	外来	75（97.4）	36（97.3）
	その他	2（ 2.6）	1（ 2.7）
病原体検査方法 例数（%）	核酸検出検査	3（ 3.9）	3（ 8.1）
	抗原検査（定量分析）	4（ 5.2）	2（ 5.4）
	抗原検査（定性分析）	70（90.9）	32（86.5）
	その他	0	0
発症から 無作為割付までの時間 例数（%）	＜24 時間	36（46.8）	17（45.9）
	24 時間以上 48 時間未満	35（45.5）	16（43.2）
	48 時間以上 72 時間未満	6（ 7.8）	4（10.8）
SARS-CoV-2 の ワクチン接種 例数（%）	あり	32（41.6）	15（40.5）
	なし	45（58.4）	22（59.5）
SARS-CoV-2 の ワクチン接種回数 回数（%）	0	45（58.4）	22（59.5）
	1	2（ 2.6）	2（ 5.4）
	2	14（18.2）	5（13.5）
	3	12（15.6）	5（13.5）
	4 回以上	4（ 5.2）	3（ 8.1）
ワクチン名*	COMIRNATY 筋肉注射 （Pfizer/BioNTech）	30（39.0）	15（40.5）
	モデルナ社製 COVID-19 筋肉注射 （Moderna/NIAID）	2（ 2.6）	0
	その他	0	0
既往歴 例数（%）	あり	13（16.9）	6（16.2）
	なし	64（83.1）	31（83.8）
併存疾患 例数（%）	あり	36（46.8）	20（54.1）
	なし	41（53.2）	17（45.9）
以前の薬 例数（%）	あり	31（40.3）	16（43.2）
	なし	46（59.7）	21（56.8）
併用薬 例数（%）	あり	61（79.2）	27（73.0）
	なし	16（20.8）	10（27.0）
以前の治療法 例数（%）	あり	0	0
	なし	77（100.0）	37（100.0）
併用療法 例数（%）	あり	0	0
	なし	77（100.0）	37（100.0）

BMI：体格指数

＊：参加者が異なるワクチン接種を使用した経験がある場合は、該当する各ワクチン接種に参加者をカウントした。

結果

〈有効性〉

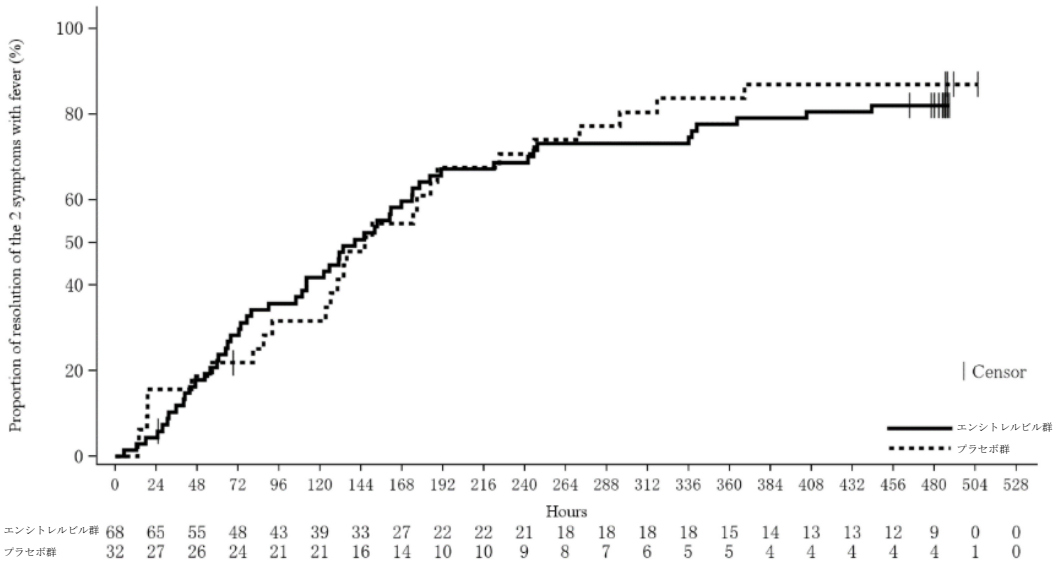
(1) COVID-19 症状（2 症状及び熱）が快復するまでの時間（ITT 集団）

COVID-19 症状（2 症状及び熱）が快復するまでの時間（ITT 集団）を表Ⅴ－20 及び図Ⅴ－5 に示す。COVID-19 症状（2 症状及び熱）が快復するまでの時間の中央値（95% CI）は、エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 140.5［109.4, 174.1］及び 146.2［92.0, 188.9］時間であり、中央値として、エンシトレルビル群で 5.7 時間の短縮がみられた。

表Ⅴ－20　COVID-19 症状（2 症状及び熱）が快復するまでの時間（ITT 集団）

	エンシトレルビル群 77 例	プラセボ群 37 例
例数	68	32
快復数	55 (80.9)	27 (84.4)
打ち切り数	13 (19.1)	5 (15.6)
Kaplan-Meier 推定量（hr）		
中央値［95%信頼区間］	140.5 ［109.4, 174.1］	146.2 ［92.0, 188.9］
群間差［95%信頼区間］	−5.7 ［−73.6, 43.4］	－
25, 75 パーセンタイル	64.7, 338.0	80.8, 271.8
最小, 最大※	5.1, 488.8 +	13.0, 505.4 +
21 日まで		
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	201.3 ［160.2, 242.3］	190.4 ［136.3, 244.5］
群間差［95%信頼区間］	10.9 ［−57.0, 78.8］	－
log-rank 検定		
両側 p 値	0.8153	－
Peto-Prentice の一般化 Wilcoxon 検定		
両側 p 値	0.9267	－
Cox 比例ハザードモデル		
ハザード比［95%信頼区間］	0.95 ［0.60, 1.50］	－
両側 p 値	0.8153	－

※+：最大には、打ち切りデータを含む。



図Ⅴ－5　COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

結果

・部分集団解析

（ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別）

ITT 集団でのベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間を表Ｖ－21 に、Kaplan-Meier 曲線を図Ｖ－6 に示す。

COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の中央値のプラセボ群と本剤群の差（本剤群−プラセボ群）（95% CI）は、3 個以上の集団及び 3 個未満の集団でそれぞれ −23.4（−172.2, 161.1）時間及び 6.5（−73.4, 68.9）時間であった。3 個未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが、3 個以上の集団では本剤群で全体集団（−5.7 時間）よりも大きな中央値の短縮がみられた。

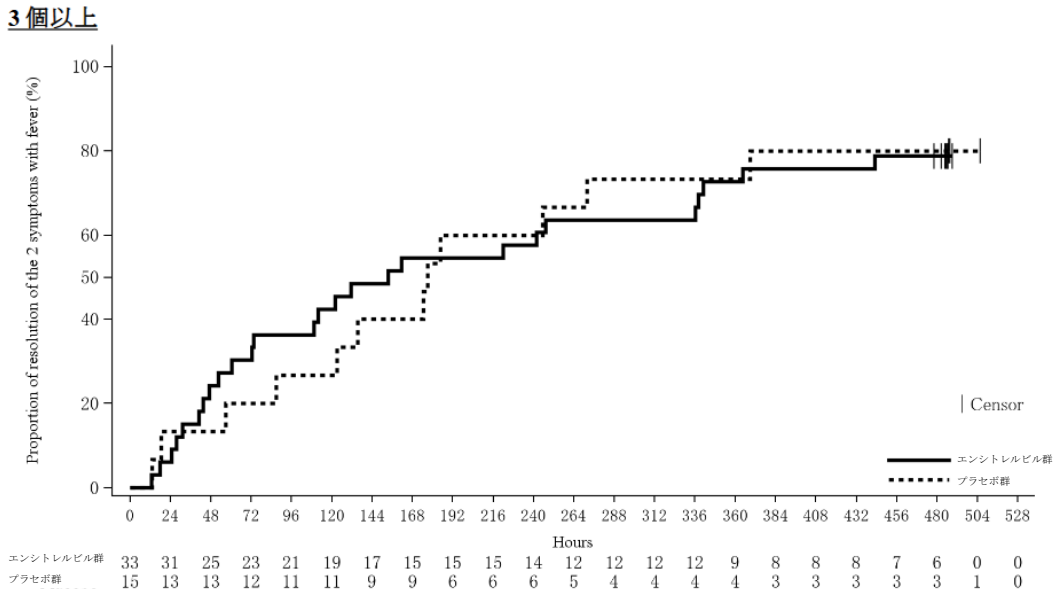
表Ｖ－21 ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間（T1231 試験、ITT 集団）

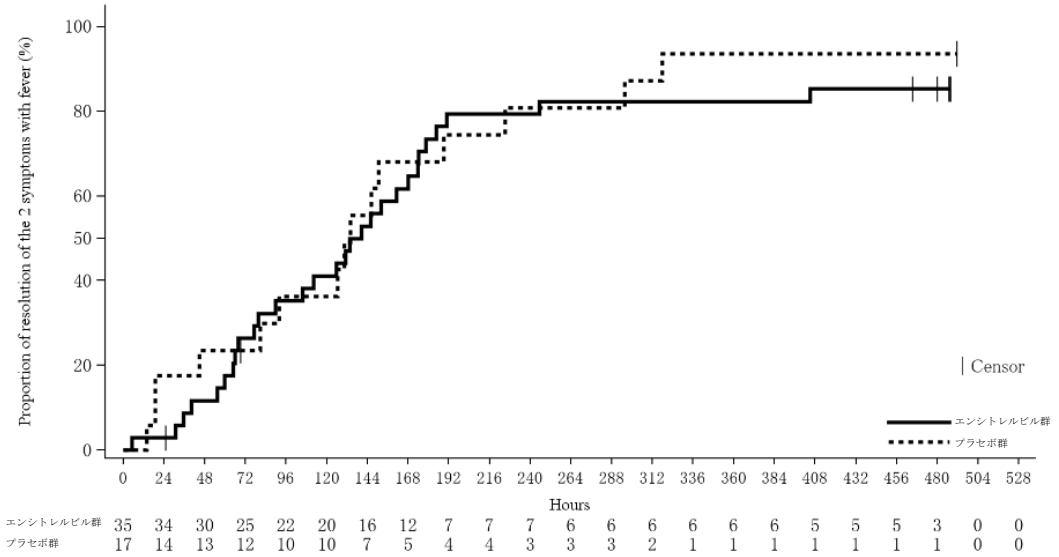
3 個以上	エンシトレルビル群 36 例	プラセボ群 16 例
例数	33	15
快復数	26 (78.8)	12 (80.0)
打ち切り数	7 (21.2)	3 (20.0)
Kaplan-Meier 推定量（hr）		
中央値［95%信頼区間］	153.5 ［72.6, 336.1］	176.9 ［56.7, 271.8］
群間差［95%信頼区間］	−23.4 ［−172.2, 161.1］	―
25, 75 パーセンタイル	52.5, 364.5	86.9, 368.8
最小, 最大※	12.6, 488.8 +	13.0, 505.4 +
21 日まで		
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	222.9 ［159.0, 286.8］	224.5 ［136.4, 312.6］
群間差［95%信頼区間］	−1.6 ［−110.5, 107.2］	―

3 個未満	エンシトレルビル群 35 例	プラセボ群 20 例
例数	35	17
快復数	29 (82.9)	15 (88.2)
打ち切り数	6 (17.1)	2 (11.8)
Kaplan-Meier 推定量（hr）		
中央値［95%信頼区間］	140.5 ［79.7, 173.8］	134.0 ［44.9, 188.9］
群間差［95%信頼区間］	6.5 ［−73.4, 68.9］	―
25, 75 パーセンタイル	67.8, 184.4	80.8, 225.3
最小, 最大※	5.1, 487.8 +	13.7, 491.4 +
21 日まで		
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	180.1 ［127.9, 232.3］	158.1 ［94.4, 221.8］
群間差［95%信頼区間］	22.0 ［−60.3, 104.4］	―

※+：最大には、打ち切りデータを含む。

結果





図Ⅴ－6　ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（T1231 試験、ITT 集団）

結果

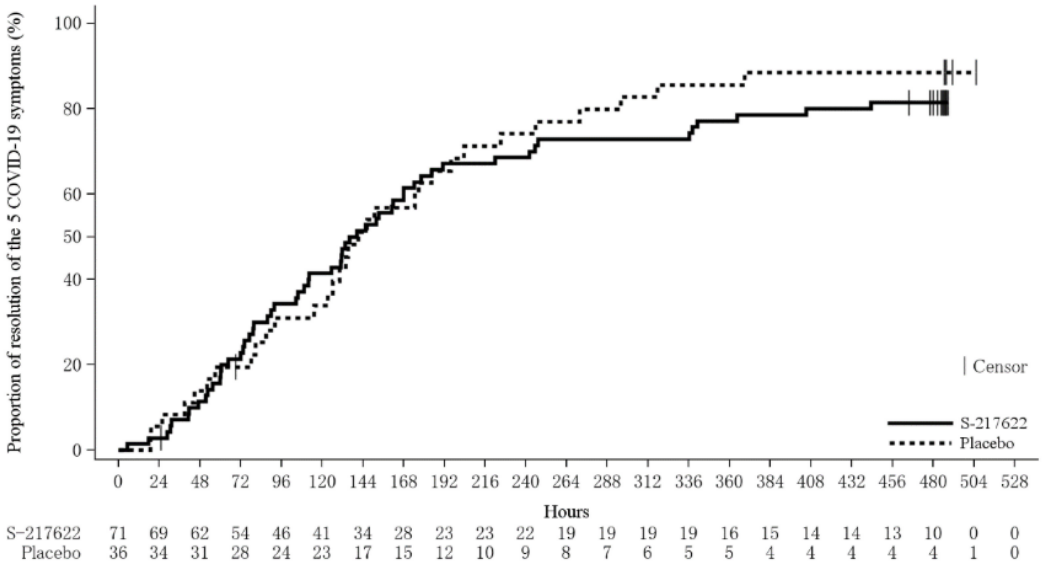
(2) COVID-19 症状（5 症状）が快復するまでの時間（ITT 集団）

COVID-19 症状（5 症状）が快復するまでの時間（ITT 集団）を表Ｖ－22 及び図Ｖ－7 に示す。COVID-19 症状（5 症状）が快復するまでの時間の中央値（95% CI）は、エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 140.5［109.4, 168.0］及び 141.3［115.0, 195.8］時間であり、プラセボ群に対するエンシトレルビル群の中央値の差は－0.8 時間であった。

表Ｖ－22　COVID-19 症状（5 症状）が快復するまでの時間（ITT 集団）

	エンシトレルビル群 77 例	プラセボ群 37 例
例数	71	36
快復数	57（80.3）	31（86.1）
打ち切り数	14（19.7）	5（13.9）
Kaplan-Meier 推定量（hr）		
中央値［95%信頼区間］	140.5 ［109.4, 168.0］	141.3 ［115.0, 195.8］
群間差［95%信頼区間］	−0.8 ［−62.4, 41.7］	−
25, 75 パーセンタイル	74.1, 338.0	80.8, 245.5
最小, 最大※	5.3, 488.8 +	18.9, 505.4 +
21 日まで		
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	206.1 ［166.3, 245.8］	186.0 ［138.2, 233.7］
群間差［95%信頼区間］	20.1 ［−42.0, 82.2］	−
log-rank 検定		
両側 p 値	0.6093	−
Peto-Prentice の一般化 Wilcoxon 検定		
両側 p 値	0.9389	−
Cox 比例ハザードモデル		
ハザード比［95%信頼区間］	0.89 ［0.58, 1.38］	−
両側 p 値	0.6095	−

※+：最大には、打ち切りデータを含む。



図Ｖ－7　COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

結果

・部分集団解析

（ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別）

ITT 集団でのベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間を表Ｖ－23 に、Kaplan-Meier 曲線を図Ｖ－8 に示す。

COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値のプラセボ群と本剤群の差（本剤群−プラセボ群）（95% CI）は、3 個以上の集団及び 3 個未満の集団でそれぞれ −36.1（−150.3, 101.4）時間及び 6.8（−35.6, 78.4）時間であった。3 個未満の集団では本剤群で中央値の短縮がみられなかったが、3 個以上の集団では本剤群で全体集団（−0.8 時間）よりも大きな中央値の短縮がみられた。

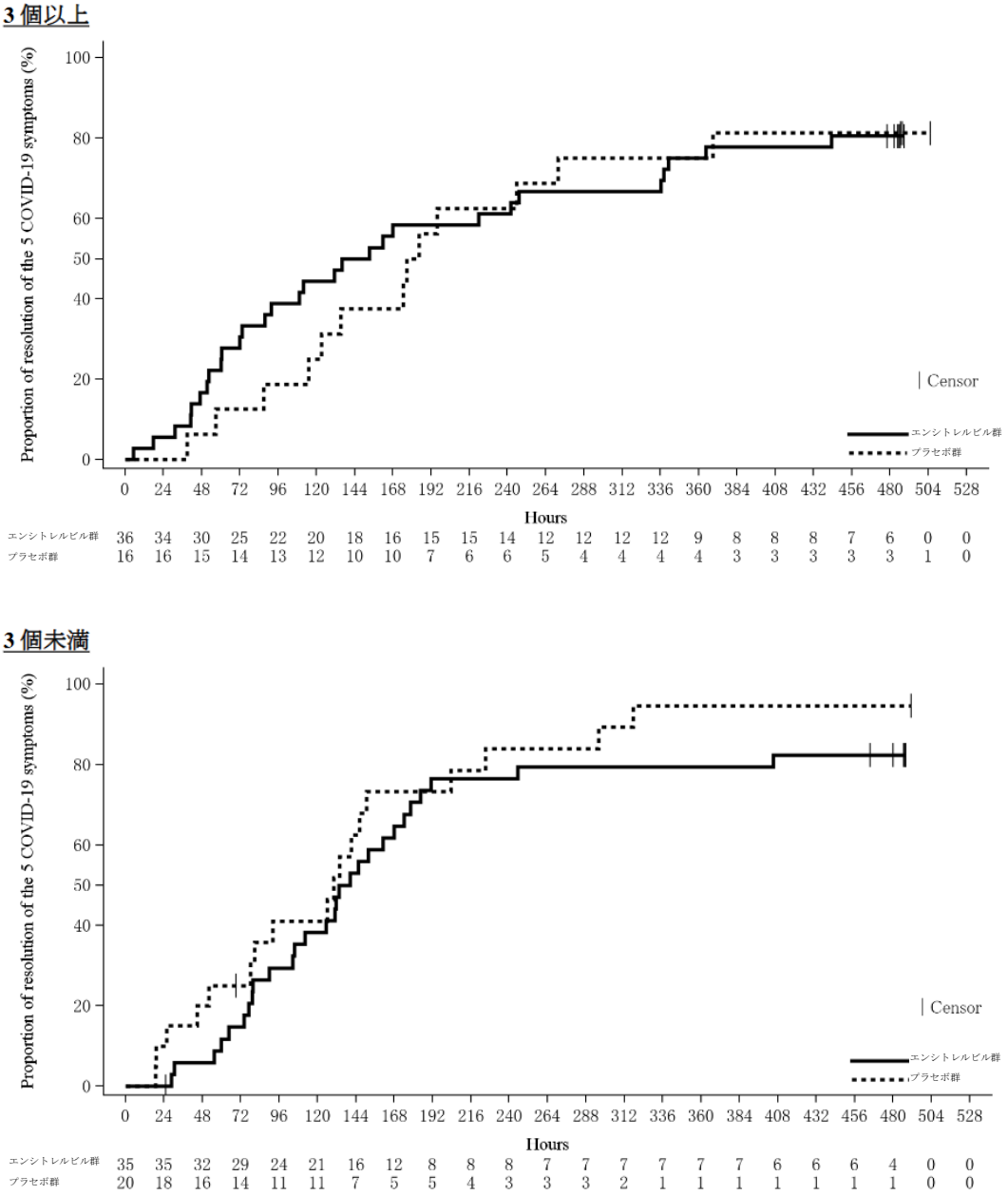
表Ｖ－23　ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間（T1231 試験、ITT 集団）

3 個以上	エンシトレルビル群 36 例	プラセボ群 16 例
例数	36	16
快復数	29 (80.6)	13 (81.3)
打ち切り数	7 (19.4)	3 (18.8)
Kaplan-Meier 推定量（hr）		
中央値［95%信頼区間］	144.7 ［73.3, 247.2］	180.7 ［115.0, 271.8］
群間差［95%信頼区間］	−36.1 ［−150.3, 101.4］	−
25, 75 パーセンタイル	60.5, 352.7	119.1, 320.3
最小, 最大※	5.3, 488.8 +	39.0, 505.4 +
21 日まで		
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	215.7 ［156.9, 274.6］	230.4 ［152.2, 308.6］
群間差［95%信頼区間］	−14.7 ［−112.5, 83.2］	−

3 個未満	エンシトレルビル群 35 例	プラセボ群 20 例
例数	35	20
快復数	28 (80.0)	18 (90.0)
打ち切り数	7 (20.0)	2 (10.0)
Kaplan-Meier 推定量（hr）		
中央値［95%信頼区間］	136.9 ［104.5, 174.1］	130.2 ［52.2, 150.7］
群間差［95%信頼区間］	6.8 ［−35.6, 78.4］	−
25, 75 パーセンタイル	79.7, 190.9	65.1, 203.5
最小, 最大※	25.0, 487.8 +	18.9, 491.4 +
21 日まで		
境界内平均生存時間 ［95%信頼区間］	195.6 ［141.7, 249.6］	148.7 ［93.8, 203.5］
群間差［95%信頼区間］	47.0 ［−30.0, 123.9］	−

※+：最大には、打ち切りデータを含む。

結果



図Ⅴ－8　ベースライン時の COVID-19 の 12 症状のうち中等度以上の症状が 3 個以上/未満別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（T1231 試験、ITT 集団）

結果

(3) 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）

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）を表Ⅴ－24 に示す。

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（$\log_{10}$[copies/mL]）の平均値（SD）は、エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ−3.338（1.230）及び−2.392（1.259）であった。また、Day 4 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エンシトレルビル群で 0.96 $\log_{10}$[copies/mL]の減少を示した。

表Ⅴ－24　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）

	エンシトレルビル群 77 例	プラセボ群 37 例
ベースライン		
例数	76	37
平均値（標準偏差）	6.466（1.217）	6.535（1.168）
中央値	6.720	6.670
最小, 最大	2.72, 8.36	1.97, 8.13
Day 4（ベースラインからの変化量）		
例数	74	36
平均値（標準偏差）	−3.338（1.230）	−2.392（1.259）
中央値	−3.195	−2.320
最小, 最大	−7.50, 1.08	−5.35, 0.07
両側 p 値（共分散分析）※1、※2	0.0002	−
両側 p 値（Wilcoxon の順位和検定）※1	0.0002	−

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 0 及び 1.97 $\log_{10}$[copies/mL]とした。

※1：vs プラセボ群

※2：ベースライン時の SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量を共変量とする共分散分析。

結果

(4) 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）

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）を表Ｖ－25 に示す。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中央値（95% CI）は，エンシトレルビル群及びプラセボ群でそれぞれ 32.6（21.7, 42.7）及び 63.6（40.4, 66.4）時間であり、中央値として、プラセボ群と比較してエンシトレルビル群で 30.9 時間の短縮がみられた。

表Ｖ－25　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）

	エンシトレルビル群 42 例	プラセボ群 24 例
例数	42	24
快復数	42（100.0）	23（95.8）
打ち切り数	0（0.0）	1（ 4.2）
Kaplan-Meier 推定量（hr）		
中央値［95%信頼区間］	32.6［ 21.7, 42.7］	63.6［40.4, 66.4］
群間差［95%信頼区間］※1	−30.9［−43.8, −6.0］	−
25, 75 パーセンタイル	20.5, 45.9	24.1, 69.5
最小，最大※2	13.5, 96.5	18.7, 317.5
21 日まで		
境界内平均生存時間［95%信頼区間］	37.4［31.2, 43.7］	64.8［40.4, 89.3］
群間差［95%信頼区間］※1	−27.4［−52.6, −2.1］	−
log-rank 検定※1		
両側 p 値	0.0063	−
Peto-Prentice の一般化 Wilcoxon 検定※1		
両側 p 値	0.0034	−
Cox 比例ハザードモデル※1		
ハザード比［95%信頼区間］	2.06［1.21, 3.48］	−
両側 p 値	0.0074	−

※1：vs プラセボ群
※2：最大には、打ち切りデータを含む。

〈薬物動態〉

「Ⅶ. 10. (3) 小児患者」の項参照

〈安全性〉

副作用は、エンシトレルビル群では、19.2%（78 例中 15 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 11 例（14.1%）、及び嘔吐 3 例（3.8%）であった。プラセボ群では、2.6%（39 例中 1 例）に下痢が認められた。

エンシトレルビル群及びプラセボ群（以下同順）の体重区分別の副作用発現率は、体重 20 kg 以上 30 kg 未満でそれぞれ 16.1%（31 例中 5 例）及び 6.3%（16 例中 1 例）、体重 30 kg 以上 40 kg 未満でそれぞれ 24.1%（29 例中 7 例）及び 0%（0/14 例）、体重 40 kg 以上でそれぞれ 16.7%（18 例中 3 例）及び 0%（0/9 例）であった。

また、死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(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 [6]	
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 を鋳型に蛋白質が翻訳され、このうち非構造蛋白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蛋白質となる [7]。

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 [8]、ウイルスの複製を阻害することが示された [9]。

(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 [8]

SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ蛋白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 [9] [10] [11] [12]

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 0.137～0.99 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）、アルファ株（hCoV-19/Japan/QK002/2020、hCoV-19/Japan/QHN001/2020、hCoV-19/Japan/QHN002/2020）、ベータ株（hCoV-19/Japan/TY8-612/2021）、ガンマ株（hCoV-19/Japan/TY7-501/2021、hCoV-19/Japan/TY7-503/2021）、デルタ株（hCoV 19/Japan/TY11-927-P1/2021）、シータ株（hCoV-19/Japan/TY28-444/2021）、ラムダ株（hCoV-19/Japan/TY33-456/2021）、ミュー株（hCoV-19/Japan/TY26-717/2021）及びオミクロン株（hCoV-19/Japan/TY38-873/2021、hCoV-19/Japan/TY38-871/2021、hCoV-19/Japan/TY40-385/2022、hCoV-19/Japan/TY41-721/2022、hCoV-19/Japan/TY41-716/2022、hCoV-19/USA/MI-UM-10052670540/2023、hCoV-19/Japan/TY41-703/2022、hCoV-19/Japan/TY41-763/2022、hCoV-19/Japan/TY41-704/2022、hCoV-19/Japan/TY41-702/2022、hCoV-19/Japan/TY41-820/2022、hCoV-19/Japan/TY41-828/2022、hCoV-19/Japan/TY41-796/2022、hCoV-19/Japan/TY41-832/2022、hCoV-19/Japan/RB23-006-81/2023、hCoV-19/Japan/RB24-001-48/2024、hCoV-19/France/IDF-RELAB-IPP03956/2025、hCoV-19/France/IDF-RELAB-IPP14356/2024、hCoV-19/France/GES-RELAB-IPP04823/2025、hCoV-19/France/BRE-RELAB-IPP06405/2024、hCoV-19/Japan/TY41-795/2022、hCoV-19/Japan/23-018/2022、hCoV-19/Japan/TY41-951/2023、hCoV-19/Japan/TY41-984/2023、hCoV-19/Japan/TY41-831/2022、hCoV-19/Japan/TY41-686/2022、hCoV-19/France/IDF-RELAB-IPP09137/2024、hCoV-19/France/GES-RELAB-IPP04557/2025）並びにマウス馴化株（SARS-CoV-2 MA-P10）

＊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/USA/MI-UM-10052670540/2023 （オミクロン株）[a]	BA.2.86	0.261±0.021	0.877±0.022
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/RB23-006-81/2023 （オミクロン株）[a]	EG.5.1	0.612±0.066	1.59±0.27
hCoV-19/Japan/RB24-001-48/2024 （オミクロン株）[a]	JN.1	0.196±0.101	0.879±0.085
hCoV-19/France/IDF-RELAB-IPP03956/2025 （オミクロン株）[b]	LF.7.6.2	0.469±0.045	1.040±0.068
hCoV-19/France/IDF-RELAB-IPP14356/2024 （オミクロン株）[b]	LP.8.1	0.137±0.048	0.557±0.340
hCoV-19/France/GES-RELAB-IPP04823/2025 （オミクロン株）[b]	NB.1.8.1	0.446±0.002	1.030±0.215
hCoV-19/France/BRE-RELAB-IPP06405/2024 （オミクロン株）[a]	KP.3.1.1	0.387±0.206	1.090±0.200
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.1.5.19[c]	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
hCoV-19/France/IDF-RELAB-IPP09137/2024 （オミクロン株）[a]	XEC	0.309±0.091	0.946±0.121
hCoV-19/France/GES-RELAB-IPP04557/2025 （オミクロン株）[b]	XFG.11	0.200±0.032	0.727±0.119
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。

a：2026 年 3 月の一部変更申請承認時に追加したデータ

b：2026 年 6 月の一部変更申請承認時に追加したデータ

c：2023 年 6 月の製造販売承認申請時は XBB.1.5 と命名されていたが、名称が XBB.1.5.19 に変更された

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）又はオミクロン株（hCoV-19/Japan/TY38-873/2021、hCoV-19/Japan/TY41-702/2022、hCoV-19/Japan/23-018/2022）〕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。

ウイルス非感染の細胞に、50 μmol/L のエンシトレルビル　フマル酸を 3 日間処置したとき、エンシトレルビル　フマル酸非処置群に対し、細胞生存率の低下は 1.75％であり、細胞障害は示さなかった。

以上より、エンシトレルビル　フマル酸は、hAEC において、オミクロン株に対し、細胞障害を起こす濃度より極めて低い濃度で抗 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
	hCoV-19/Japan/23-018/2022 （オミクロン株） ［XBB.1.5.19 [a]］	3	EC_{90}（μmol/L）	0.0784±0.0362
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）

a：予防申請時に追加したデータ

③ SARS-CoV-2 耐性分離試験 [13]

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 [14]

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（エンシトレルビルに対する *in vitro* 耐性変異の機能的解析） [15]

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。

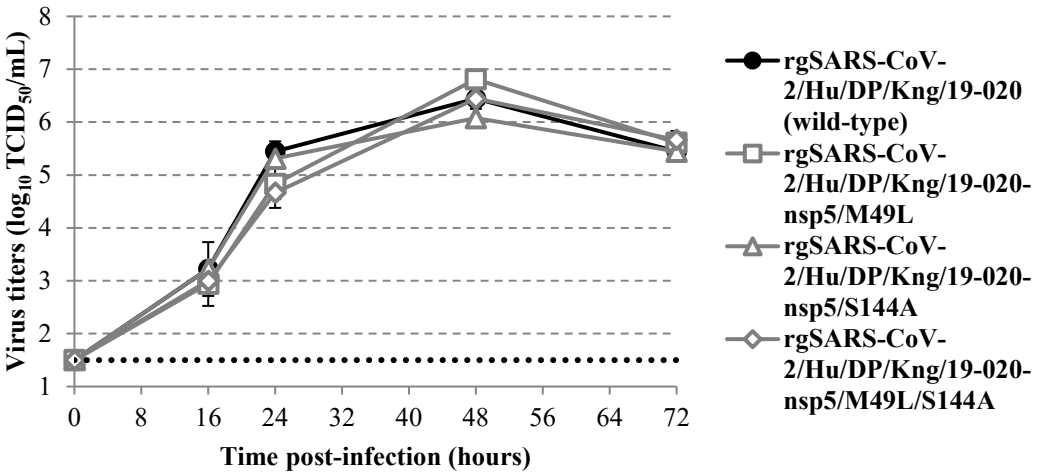
更に、ヒト鼻腔由来細胞の MucilAir™ に対し、野生型又は変異ウイルスを 1：1 又は 1：9 の比率で感染させ、競合増殖性を評価した。nsp5 領域の D48G、M49L 及び S144A のアミノ酸置換を持つウイルスの競合増殖能は、野生型ウイルスと同等であった。一方で、nsp5 領域の P52S 及び M49L/S144A のアミノ酸置換を持つウイルスは、野生型ウイルスと比較

して、競合増殖能は低かった。

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



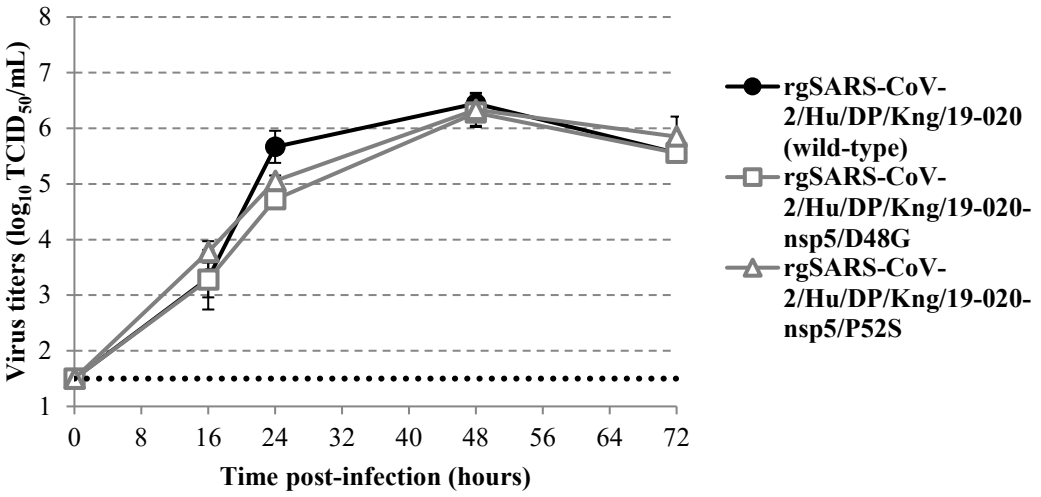
平均値±標準偏差
検出できないウイルス力価は、1.50 log_{10} $TCID_{50}$/mL と定義した。

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）

⑥ リバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体に対する薬剤感受性試験（COVID-19 治療薬に対する耐性変異およびエンシトレルビルの臨床試験で観察された変異の包括的検討） [16]

エンシトレルビル　フマル酸の標的酵素である 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異を有する 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　フマル酸の抗 SARS-CoV-2 活性を評価した。薬剤感受性試験では、VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いて、エンシトレルビル　フマル酸の SARS-CoV-2 変異体及び野生型 SARS-CoV-2 による細胞変性抑制効果を検討した。

第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）及び国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）では、エンシトレルビル　フマル酸投薬後、3CL プロテアーゼ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た。第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）で認められた、T25A、N 末端側から 25 番目のトレオニンがイソロイシンに置換（T25I）、N 末端側から 48 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換（D48Y）、M49I、及び国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）で認められた、T25N 及び E166A を有する SARS-CoV-2 変異体に対し、エンシトレルビル　フマル酸の抗 SARS-CoV-2 活性を評価した。

表Ⅵ－7、表Ⅵ－8 のとおり、T25A、T25I、D48Y、M49I、T25N 及び E166A のアミノ酸置換を有する変異体に対するエンシトレルビル　フマル酸の EC_{50} は野生型と比較して、それぞれ 14.4 倍、2.86 倍、2.22 倍、5.25 倍、4.84 倍及び 3.39 倍となり、T25A、M49I、T25N 及び E166A に対し、3 倍以上感受性が低下した。

ニルマトレルビル耐性に関連する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　フマル酸の抗 SARS-CoV-2 活性を評価した。

表Ⅵ－7、表Ⅵ－8 のとおり、ニルマトレルビルに対する感受性低下責任変異である E166V を伴う、T21I＋E166V、N 末端側から 50 番目のロイシンがフェニルアラニンに置換（L50F）/E166V では、エンシトレルビル　フマル酸の EC_{50} は野生型と比較して、それぞれ、2.76 倍、2.81 倍となり、明らかな感受性の低下は認められなかった。T21I＋S144A では、エンシトレルビル　フマル酸の EC_{50} は、野生型と比較して 7.29 倍となった。S144A は、エンシトレルビル　フマル酸に対する感受性低下責任変異であることから、T21I＋S144A もエンシトレルビル　フマル酸に対する感受性が低下していると判断した。野生型と比較してエンシトレルビルの感受性が EC_{50} で 3 倍以上低下したアミノ酸置換として、L167F、L50F＋N 末端側から E166A、L50F＋E166A＋L167F が認められた。これらのアミノ酸置換では、エンシトレルビル　フマル酸の EC_{50} は野生型と比較して、それぞれ、3.57 倍、6.16 倍、59.5 倍となった。その他の変異では、EC_{50} の変化は野生型と比較して 3 倍未満となり、エンシトレルビル　フマル酸に対する感受性の明らかな低下は認められなかった。

表Ⅵ－7　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）	119±14	N/A
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I	132±22	1.11
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25A	1710±340	14.4
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25I	340±92	2.86
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/D48Y	264±46	2.22
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49I	625±154	5.25
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F	140±40	1.18
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/E166A	403±141	3.39
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/H172Y	92.9±37.0	0.781
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/P252L	129±20	1.08
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+E166V	328±173	2.76
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166V	334±144	2.81
レムデシビル	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	2010±51	N/A
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I	2300±262	1.14
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25A	2630±443	1.31
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25I	1490±642	0.741
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/D48Y	1950±330	0.970
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49I	1470±110	0.731
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F	1150±358	0.572
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/E166A	1560±448	0.776
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/H172Y	834±313	0.415
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/P252L	1830±321	0.910
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+E166V	1760±118	0.876
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166V	1350±156	0.672
ニルマトレルビル	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	2970±401	N/A
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I	5420±1530	1.82
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25A	3150±429	1.06
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25I	1860±361	0.626
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/D48Y	3570±441	1.20
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/M49I	738±134	0.248
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F	3970±356	1.34
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/E166A	3590±835	1.21
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/H172Y	1710±347	0.576
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/P252L	3420±352	1.15
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+E166V	107000±39900	36.0
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166V	129000±11800	43.4

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
N/A：該当なし

表Ⅵ－8　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）	64.9±26.2	N/A
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25N	314±138	4.84
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/F140L	＜34.4 注	＜0.530
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L167F	232±107	3.57
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/A173V*	25.3±19.2	0.390
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T304I	55.1±25.0	0.849
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+S144A	473±253	7.29
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+A173V	30.4±18.3	0.468
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+T304I	86.2±37.4	1.33
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166A	400±171	6.16
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/F140L+A173V	28.3±12.6	0.436
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/A173V+T304I	＜11.3 注	＜0.174
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+A173V+T304I	＜20.9 注	＜0.322
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166A+L167F	3860±2970	59.5
レムデシビル	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	1770±211	N/A
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25N	486±110	0.275
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/F140L	262±35	0.148
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L167F	2000±39	1.13
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/A173V*	1700±288	0.960
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T304I	1910±332	1.08
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+S144A	2070±80	1.17
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+A173V	1690±235	0.955
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+T304I	2160±181	1.22
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166A	1780±250	1.01
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/F140L+A173V	400±282	0.226
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/A173V+T304I	474±43	0.268
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+A173V+T304I	2040±101	1.15
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166A+L167F	1180±223	0.667
ニルマトレルビル	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020（wild-type）	2280±526	N/A
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T25N	485±184	0.213
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/F140L	654±427	0.287
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L167F	3020±474	1.32
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/A173V*	2830±868	1.24
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T304I	2410±478	1.06
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+S144A	6800±1480	2.98
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+A173V	3000±856	1.32
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+T304I	4800±622	2.11
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166A	7230±1050	3.17
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/F140L+A173V	2480±2010	1.09
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/A173V+T304I	966±537	0.424
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T21I+A173V+T304I	3330±863	1.46
	rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L50F+E166A+L167F	22300±8070	9.78

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

N/A：該当なし

＊：Sanger シーケンス解析により、T21T/I が A173V ウイルスの nsp5 配列に導入されたことが明らかになった。

注：エンシトレルビル　フマル酸の EC_{50} が 3 回の独立した実験のうち 1 回で 9.14 nmol/L 未満であった場合、平均値のみ算出し、標準偏差は算出しなかった。

⑦ SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼの遺伝子多型解析 [11]

これまで、SARS-CoV-2 臨床分離株を用いた *in vitro* 検討では、SARS-CoV-2 のエンシトレルビル　フマル酸に対する感受性低下の責任変異であるアミノ酸置換として、3CL プロテアーゼの酵素活性中心近くに位置するアミノ酸の単数置換 D48G、M49L、P52S、S144A、及び複数置換（M49L＋S144A）が認められている。

SARS-CoV-2 遺伝子データベースである GISAID*のデータ（2024 年 12 月 31 日時点）を用いて 3CL プロテアーゼの D48、M49、P52、S144 及び 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 以内に位置するアミノ酸の置換割合を月ごとで解析したところ、日本においてのみ M49L が 2023 年 10 月及び 11 月で 1%を超えたものの、2023 年 12 月以降では 1%未満に減少し、その後変異割合の上昇は認められていない。また、その他のアミノ酸では 1%を超える変異は認められていない。

＊：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）

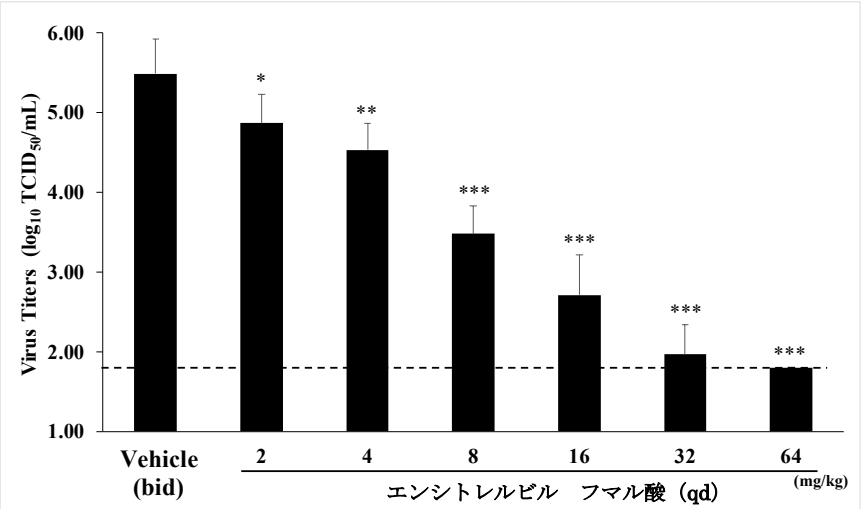
2) *In vivo* 試験

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）[17]

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。

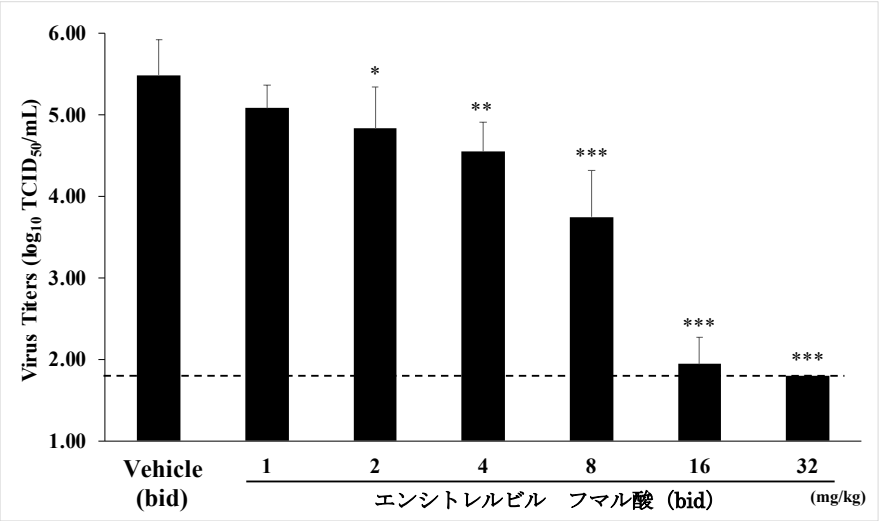
図Ⅵ－3、図Ⅵ－4、図Ⅵ－5 のとおり、エンシトレルビル　フマル酸投与群では、いずれの投与においても、それぞれ用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が認められ、マウスでのウイルス複製を阻害することが示唆された。

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。



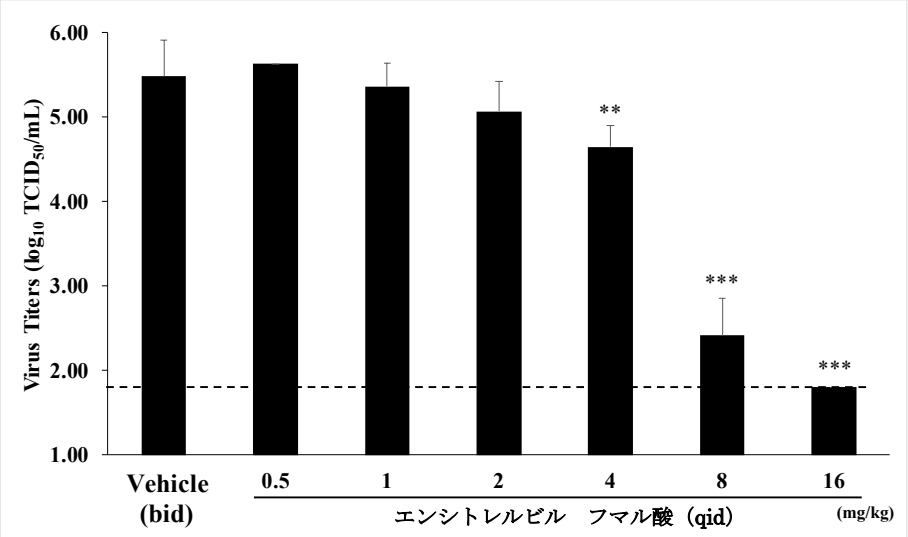
平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　*：p＜0.05、**：p＜0.001、***：p＜0.0001（vs Vehicle）

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）

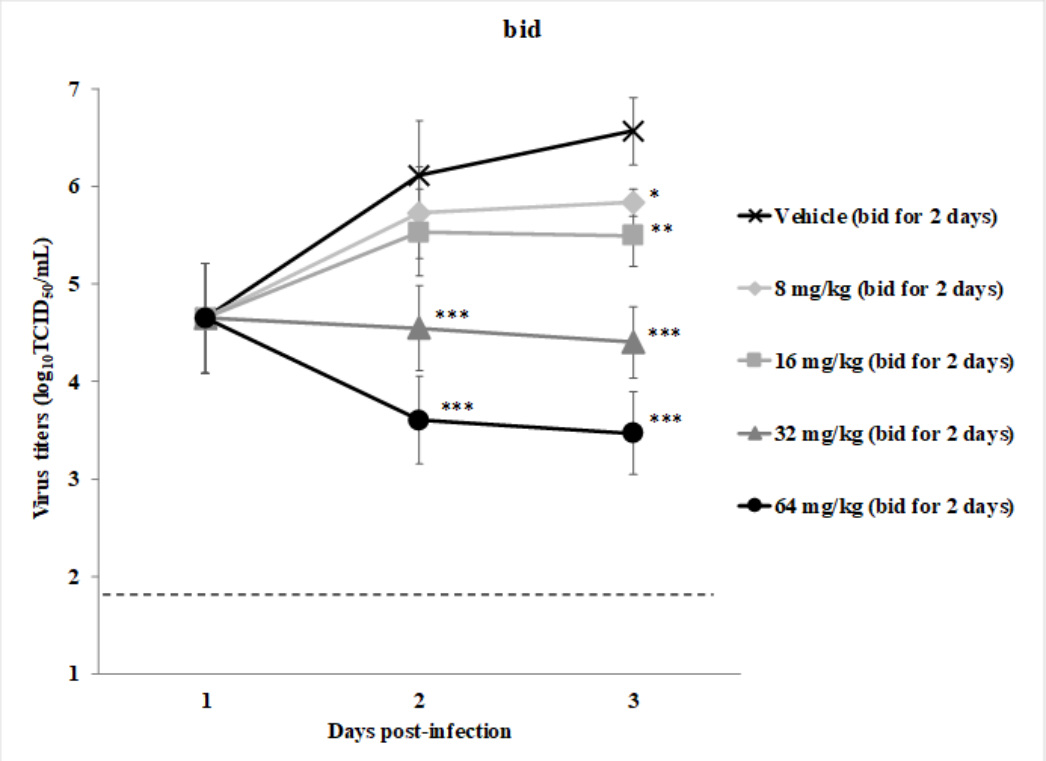
図Ⅵ－5　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染直後より投与したときの肺内ウイルス力価への影響（qid）

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） [17]

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。

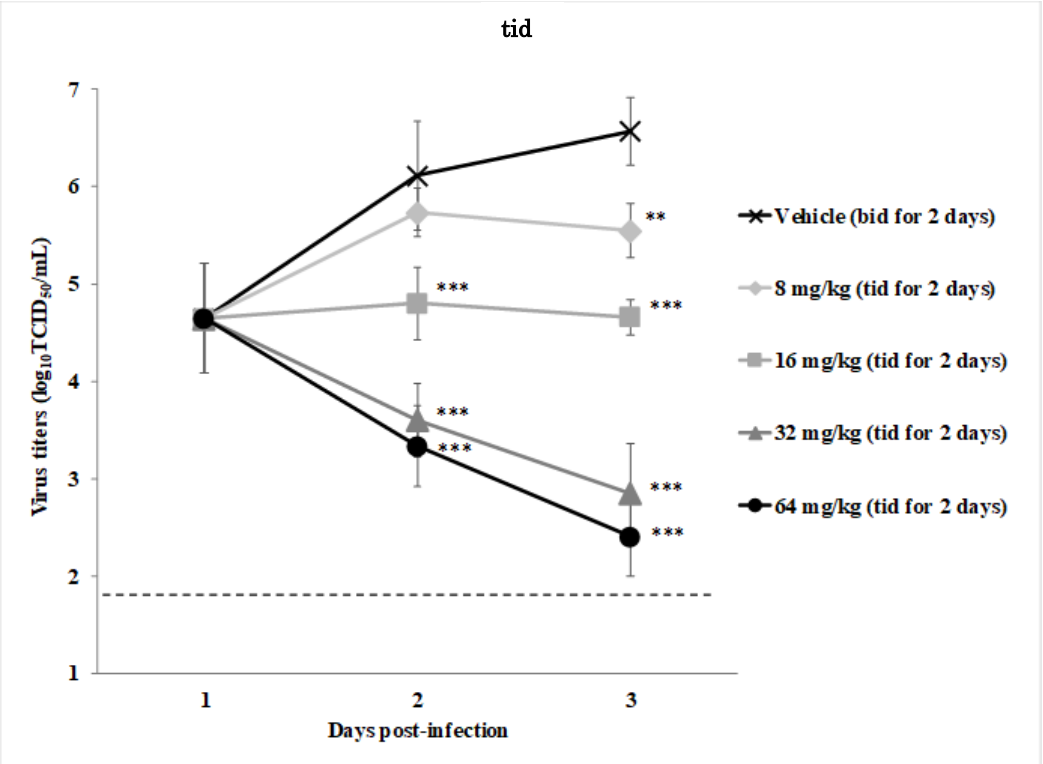
図Ⅵ－6、図Ⅵ－7、図Ⅵ－8 のとおり、エンシトレルビル　フマル酸投与群では、用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が認められた。単日投与群を除くすべてのエンシトレルビル　フマル酸投与群において、持続的な肺内ウイルス力価の抑制効果が認められ、初回投与 48 時間後における肺内ウイルス力価は、媒体対照群よりも有意に低値を示した。

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。



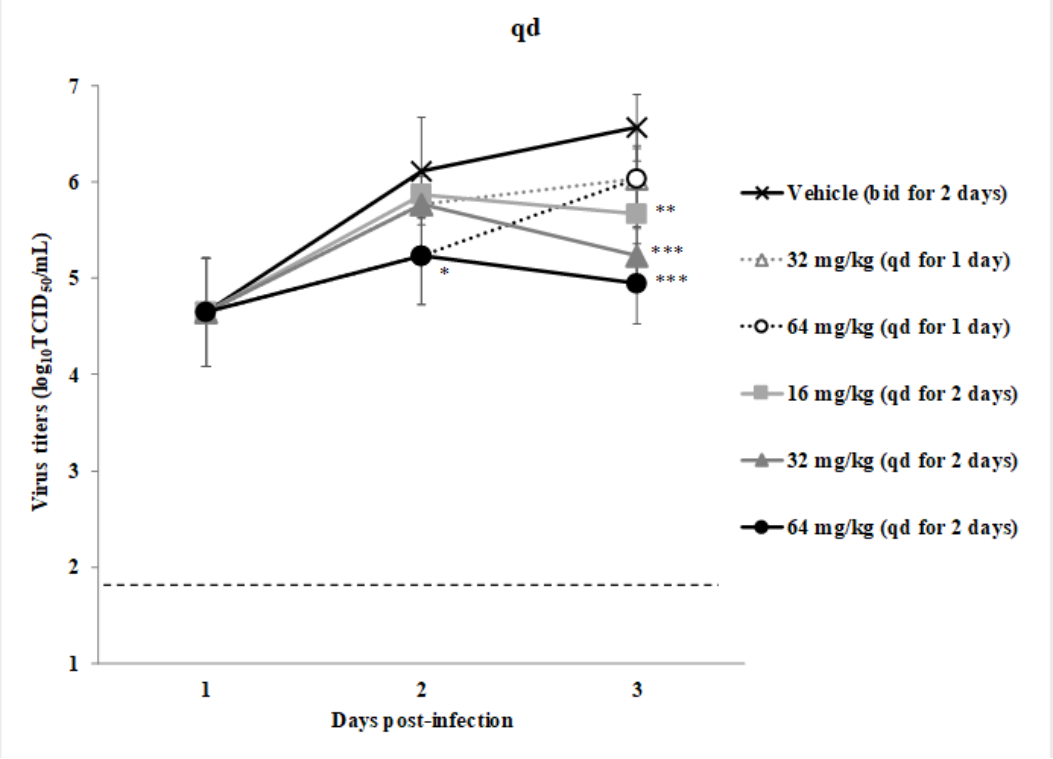
平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 log_{10} $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　*：p＜0.05、**：p＜0.01、***：p＜0.0001（vs Vehicle）

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）



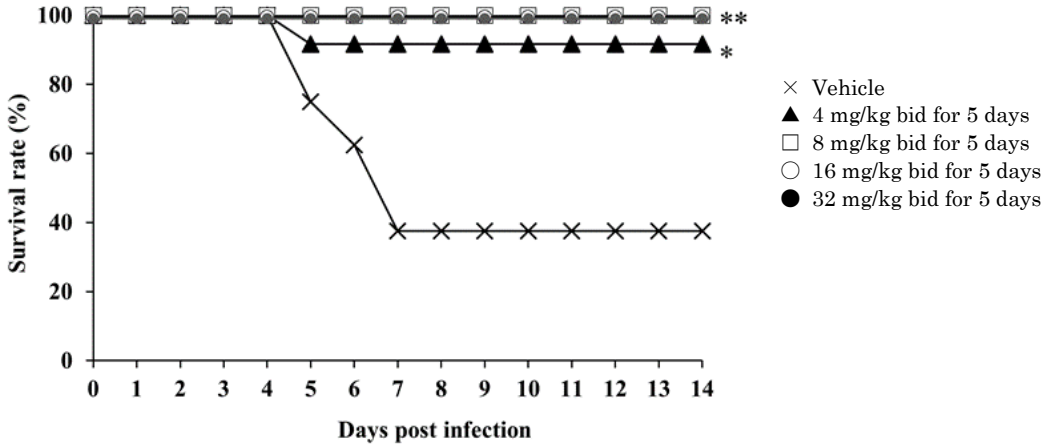
平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）を表す
Dunnett's 検定　*：p＜0.05、**：p＜0.01、***：p＜0.0001（vs Vehicle）

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 [17]

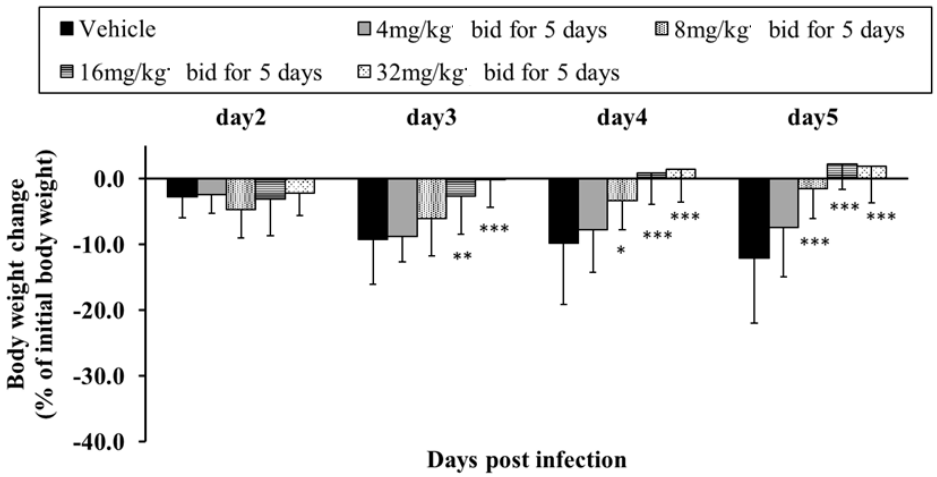
雌性 BALB/c マウスに SARS-CoV-2 MA-P10 株（mouse-adapted hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株）を 1.00×10^3 $TCID_{50}$/マウスで経鼻接種した 24 時間後より、エンシトレルビル　フマル酸を 4、8、16 及び 32 mg/kg の用量で 12 時間ごとに bid の 5 日間経口投与を実施し、感染から 14 日間の体重変化率（感染当日の体重を 100%としたときの、感染後の体重変化率）、生存率及び生存期間を確認した。図Ⅵ－9 のとおり、感染 14 日後における生存率は、媒体対照群では 37.5%、4 mg/kg 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

④ SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおけるエンシトレルビル予防投与による治療効果 [18]

SARS-CoV-2 マウス馴化株（mouse-adapted hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 [SARS-CoV-2 MA-P10]）を接種させた、致死的感染モデルに対する、エンシトレルビルの予防的効果を評価した。

雌性 BALB/c マウスに、SARS-CoV-2 MA-P10 株を 3.00×10^2 組織細胞感染価（$TCID_{50}$）/マウスで経鼻接種する 24 時間前に、エンシトレルビルを 32、64、96 及び 128 mg/kg の用量で単回皮下投与し、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。

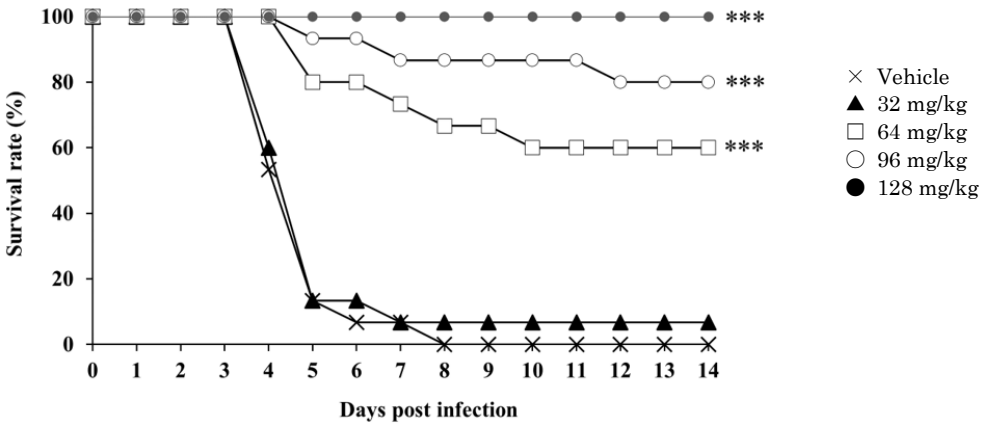
図Ⅵ－11 のとおり、媒体対照群では、感染 8 日後までにすべてのマウスが死亡した。エンシトレルビルを 32、64、96 及び 128 mg/kg の用量でマウスに投与した場合、感染 14 日後の生存率は、それぞれ、6.7%、60%、80%及び 100%となり、用量の増加に伴って生存率が改善し、生存期間が延長した。更に、図Ⅵ－12 のとおり、エンシトレルビルを、32、64、96 及び 128 mg/kg の用量でマウスに投与した場合、感染 3～7 日目で、媒体対照群と比較して、ウイルス感染による体重減少を有意に抑制した。

以上より、感染 24 時間前にエンシトレルビルを 64、96 及び 128 mg/kg の用量で投与した場合、媒体対照群と比較して生存期間が有意に延長し、体重減少が抑制した。

雌性 BALB/c マウスにエンシトレルビルを 32、64、96 及び 128 mg/kg の用量で単回皮下投与後、投与 168 時間までの血漿中エンシトレルビル濃度を測定した。

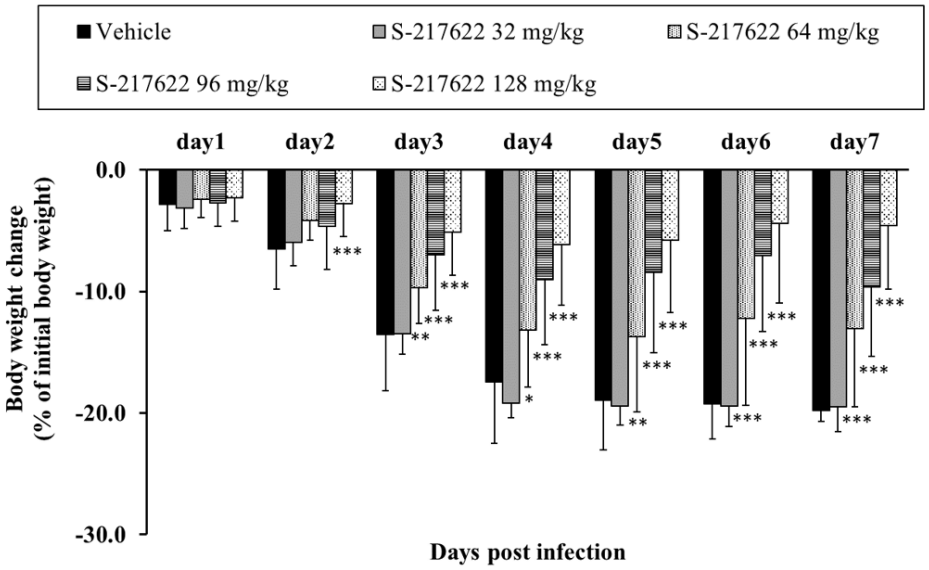
表Ⅵ－9 のとおり、エンシトレルビルの 32～128 mg/kg の単回皮下投与の範囲において、血漿中エンシトレルビルの濃度は用量比以下で増加し、投与後 24 時間の血漿中濃度（C_{24hr}）は、投与量 32、64、96 及び 128 mg/kg の用量で、それぞれ 1740、2990、3110 及び 3370 ng/mL であることが示された。

以上から、SARS-CoV-2 感染時点で有意な予防効果を発揮するために必要なエンシトレルビルの最小血漿中濃度は 2990 ng/mL であると考えられた。



log-rank 検定（多重度は固定シーケンス手順によって調整）　***：p＜0.001（vs Vehicle）

図Ⅵ－11　エンシトレルビルを感染 24 時間前に単回皮下投与したときの 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＜0.001（vs Vehicle）

解析時点前にマウスが死亡した場合、又は初期体重に対する体重の割合が 80%未満であった場合、その時点以降のすべての時点でマウスの体重の割合を 80%とみなした。

図Ⅵ－12　エンシトレルビルを感染 24 時間前に単回皮下投与したときの SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける感染後の体重変化率

表Ⅵ－9　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおけるエンシトレルビルの単回皮下投与後の血漿中エンシトレルビルの血漿中濃度

時間（h）	エンシトレルビルの血漿中濃度（ng/mL）			
	投与量（mg/kg）			
	32	64	96	128
0.5	425±167	570±88	610±114	689±91
2	1820±760	3150±1020	3390±460	4000±960
4	3100±1070	4550±1390	5490±960	6050±1030
8	3560±1060	4750±980	6510±1130	6710±810
24	1740±670	2990±550	3110±820	3370±900
48	1130±240	1720±520	1400±400	1840±470
72	946±306	1310±390	951±185	1230±230
168	584±59	1100±260	1110±290	1250±170

n＝4/群（平均値±標準偏差）

⑤ SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおけるエンシトレルビル予防投与による肺内ウイルス力価への影響 [18]

SARS-CoV-2 株を接種させた致死的感染モデルに対する、エンシトレルビルのウイルス増加抑制効果を検討した。雌性 BALB/c マウスに、SARS-CoV-2 MA-P10 株を 3.00×10^2 $TCID_{50}$/マウスで経鼻接種する 24 時間前に、エンシトレルビルを 64 及び 128 mg/kg の用量で単回皮下投与し、感染 1、2、4 及び 9 日後の肺ウイルス力価を測定した。

表Ⅵ－10 のとおり、肺内ウイルス力価は、感染 2 日後に最大に達し、9 日後には、媒体対照群及びエンシトレルビル投与群で、定量下限（1.80 $\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）付近まで減少した。感染 9 日後、媒体対照群でのマウスの生存率は 50%以下であった。エンシトレルビル投与群の肺内ウイルス力価は、感染後に評価したすべての時点において、媒体対照群より減少、又は減少する傾向があった。エンシトレルビルの 64 mg/kg 投与群の肺内ウイルス力価は、感染 1 日後に、媒体対照群と比較して有意に低下した。エンシトレルビルの 128 mg/kg 投与群の肺内ウイルス力価は、感染 1、2 及び 4 日後に、媒体対照群と比較して有意に低下した。

表Ⅵ－10　SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいてエンシトレルビルを感染 24 時間前に単回皮下投与したときの肺内ウイルス力価への影響

採取時点（投与後の日数）	投与群	投与量（mg/kg）	*n*/群	肺内ウイルス力価（$\log_{10}$ $TCID_{50}$/mL）
1	媒体対照群	–	10	6.90±0.31
	エンシトレルビル群	64	10	6.13±0.43**
		128	10	5.50±0.48**
2	媒体対照群	–	10	7.30±0.29
	エンシトレルビル群	64	10	6.97±0.33
		128	10	6.78±0.47*
4	媒体対照群	–	10	5.94±0.41
	エンシトレルビル群	64	10	5.60±0.41
		128	10	5.26±0.34*
9	媒体対照群	–	3	1.80±0.00
	エンシトレルビル群	64	8	1.80±0.00
		128	9	1.84±0.11

（平均値±標準偏差）

ANOVA 検定（統計検定の多重度は Dunnett 法を用いて調整）
*：$p<0.01$、**：$p<0.001$（vs 媒体対照群）

感染 9 日後の観察データは、媒体対照群では 10 匹中 3 匹が感染 9 日後に生存したため、分散分析モデルの解析対象から除外した。

3) 臨床試験

〈治療〉

第Ⅱ／Ⅲ相試験（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、本剤群においてのみ 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）であった [19]。6 歳以上 12 歳未満の患者を対象にした国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）の ITT 集団の本剤群 77 例中、本剤投与前後の塩基配列解析が可能であった被験者 27 例のうち 3 例で、本剤投与後のいずれかの時点において SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域のアミノ酸置換が認められた。本剤群で検出されたアミノ酸置換は、M49L、P96H、C128R が各 1 例であった [20]。

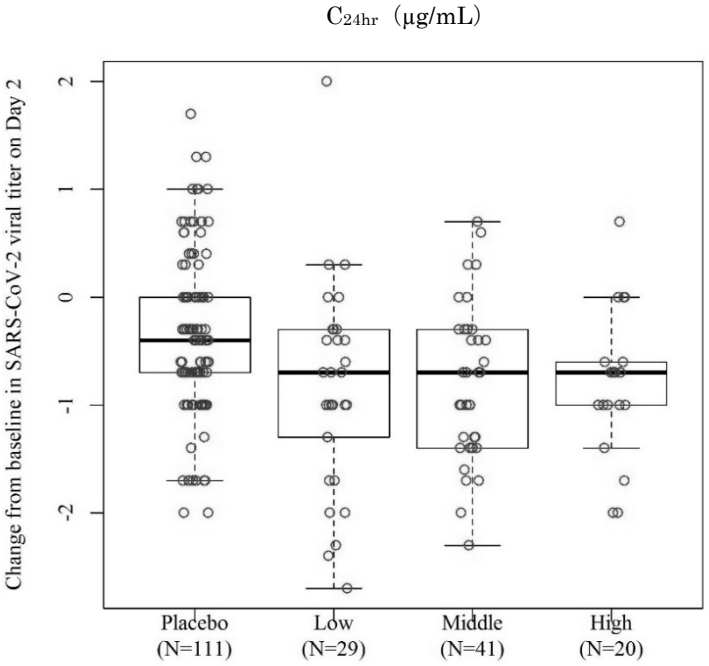
〈予防〉

国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）において、本剤群 1030 例中、本剤投与後にウイルスが検出された被験者 243 例のうち、51 例で塩基配列解析が可能であった。そのうち、27 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、本剤群においてのみ 2 例以上認められたアミノ酸変異は、M49L（10 例）、T25A（4 例）、M49I（3 例）、P52S（3 例）、T25I（2 例）であった [21]。

4) PK／PD 解析

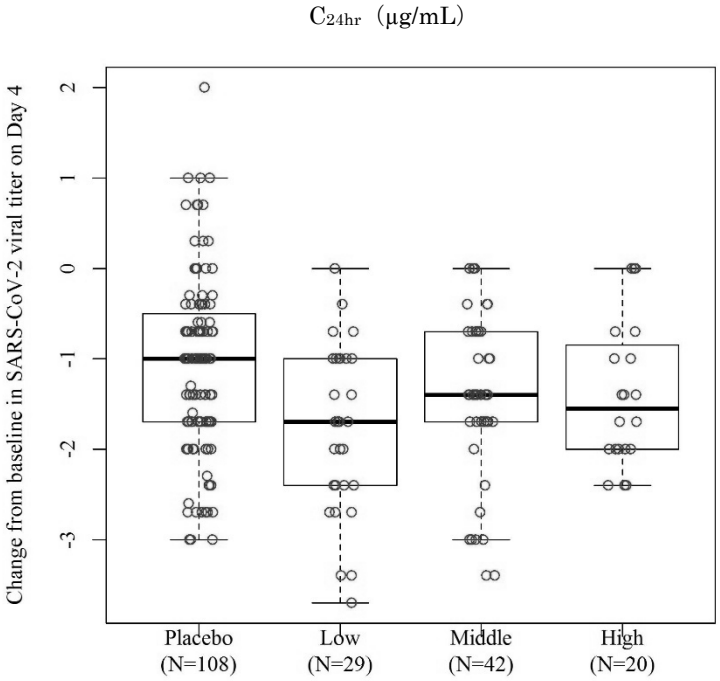
〈治療〉

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－13、図Ⅵ－14、図Ⅵ－15 及び図Ⅵ－16 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 [22]。



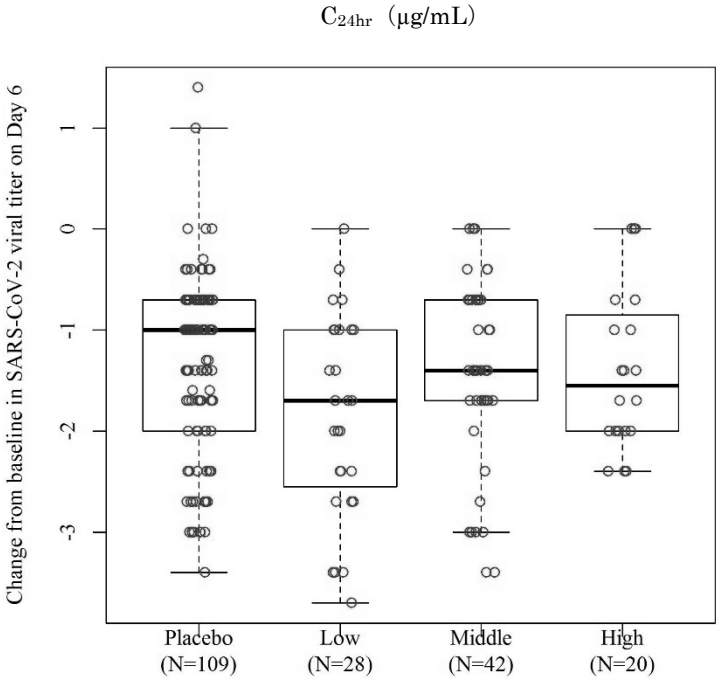
縦軸の単位：$\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）。Low：C_{24hr}＜20 μg/mL。Middle：C_{24hr} 20 -＜40 μg/mL。High：C_{24hr}≧40 μg/mL。

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 2）



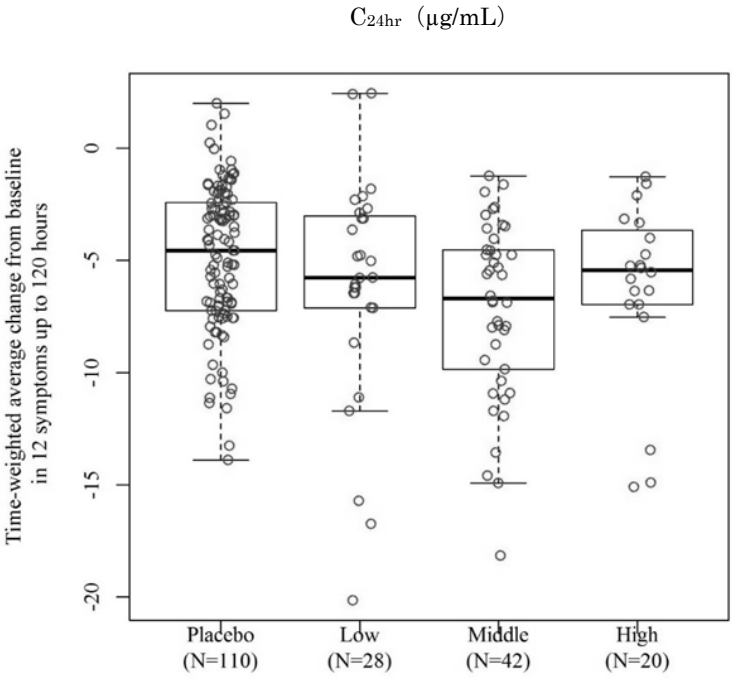
縦軸の単位：$\log_{10}$（$TCID_{50}$/mL）。Low：C_{24hr}＜20 μg/mL。Middle：C_{24hr} 20 -＜40 μg/mL。High：C_{24hr}≧40 μg/mL。

図Ⅵ－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－15　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－16　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。

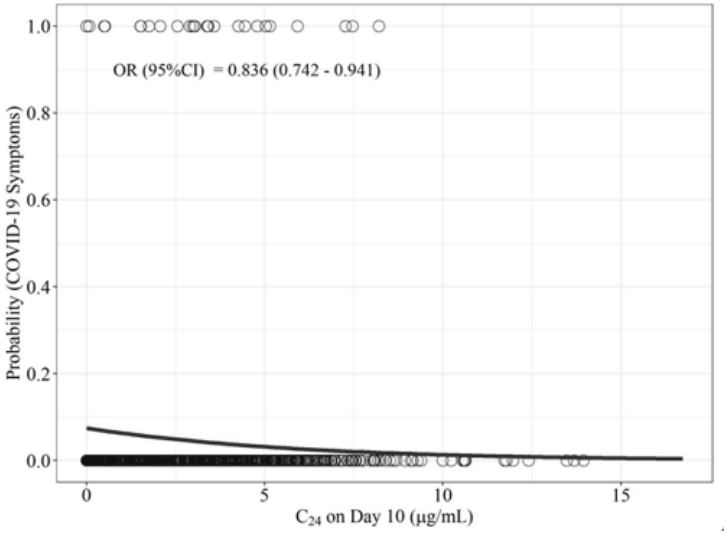
・Day 2 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
・Day 4 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
・Day 2 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
・Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
・Day 6 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
・投与開始 120 時間後までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
・投与開始 120 時間後までの COVID-19 の呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
・投与開始 120 時間後までの 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

〈予防〉

T1331 試験で得られた初回投与から 10 日目の予測血漿中トラフ濃度（C_{24} on Day 10）と COVID-19 症状発症の有無の関係を評価するためロジスティック回帰分析を実施した。その結果を図Ⅵ－17 に示す。オッズ比［95%信頼区間］は 0.836［0.742-0.941］であり、C_{24} on Day 10 は発症率に有意に関連していた（$p<0.05$）[23]。



黒線：ロジスティック回帰分析より得られた回帰曲線

図Ⅵ－17　T1331 試験での 10 日目の予測血漿中トラフ濃度（C_{24} on Day 10）と COVID-19 症状発症の関係

(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

〈治療〉

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、ヒト血清蛋白結合率 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} 及びヒト血清蛋白結合率で補正した EC_{90} を十分に超えていた [24]。

〈予防〉

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

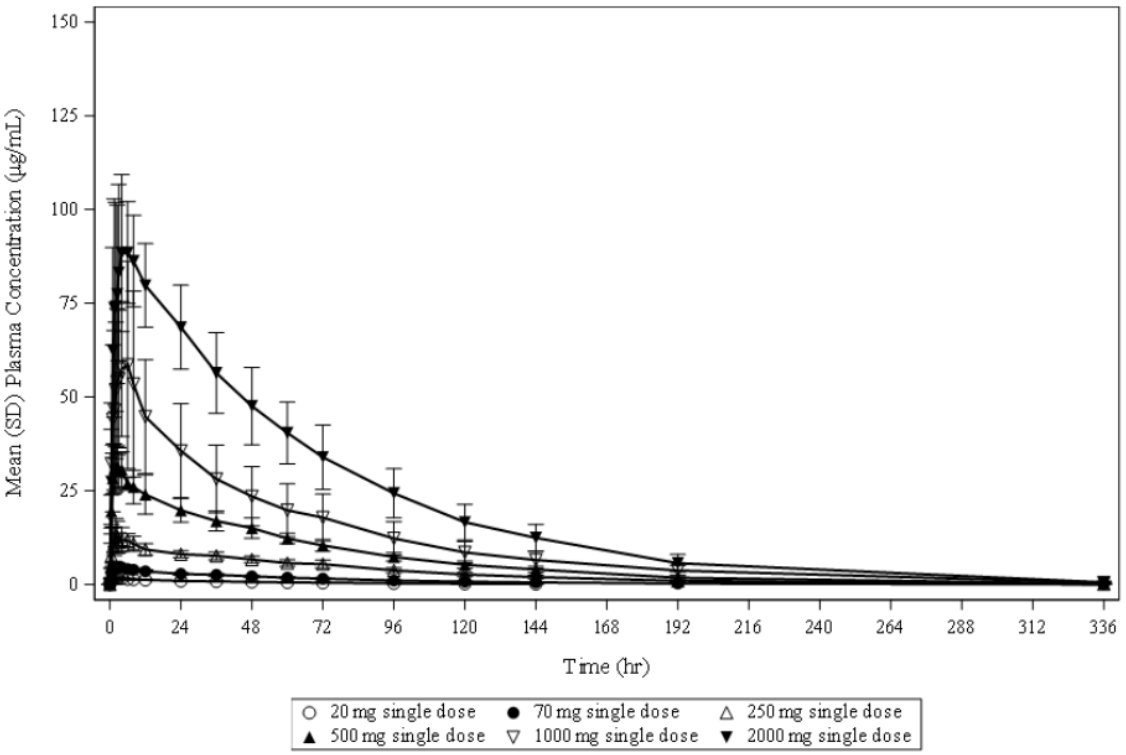
1) 単回経口投与 [1]

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。

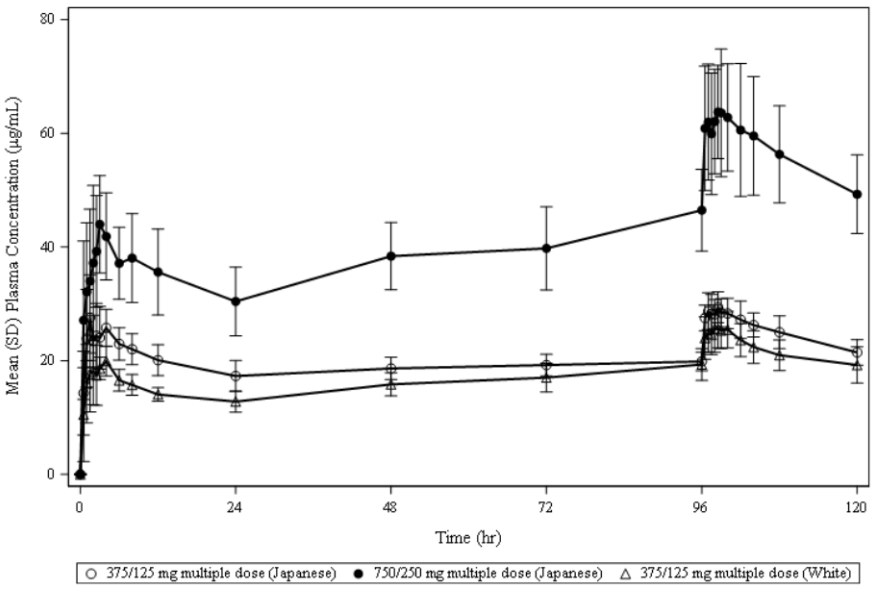
日本人健康成人男性において、C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は概ね用量に比例して増大した。また、日本人及び白人健康成人男性において、反復投与 5 日目の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は 1 日目と比べてやや増大した。

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。

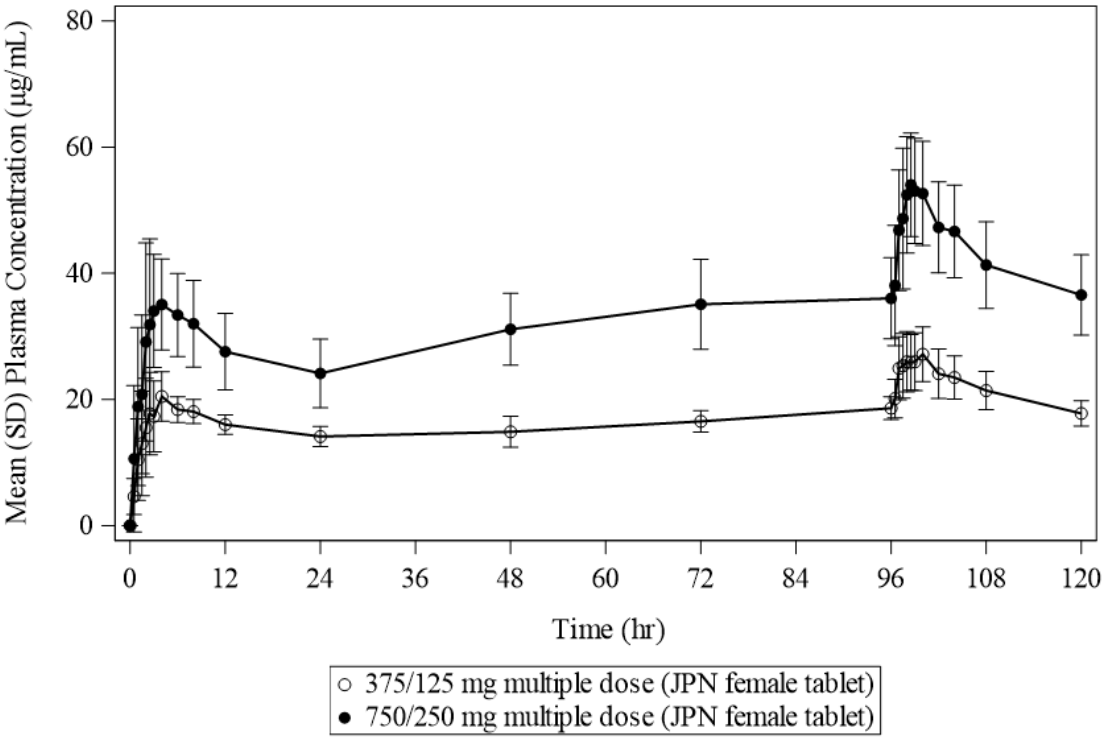
初回投与時に負荷用量、その後負荷用量の 3 分の 1 の量を維持用量として投与することにより、投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められた。

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。

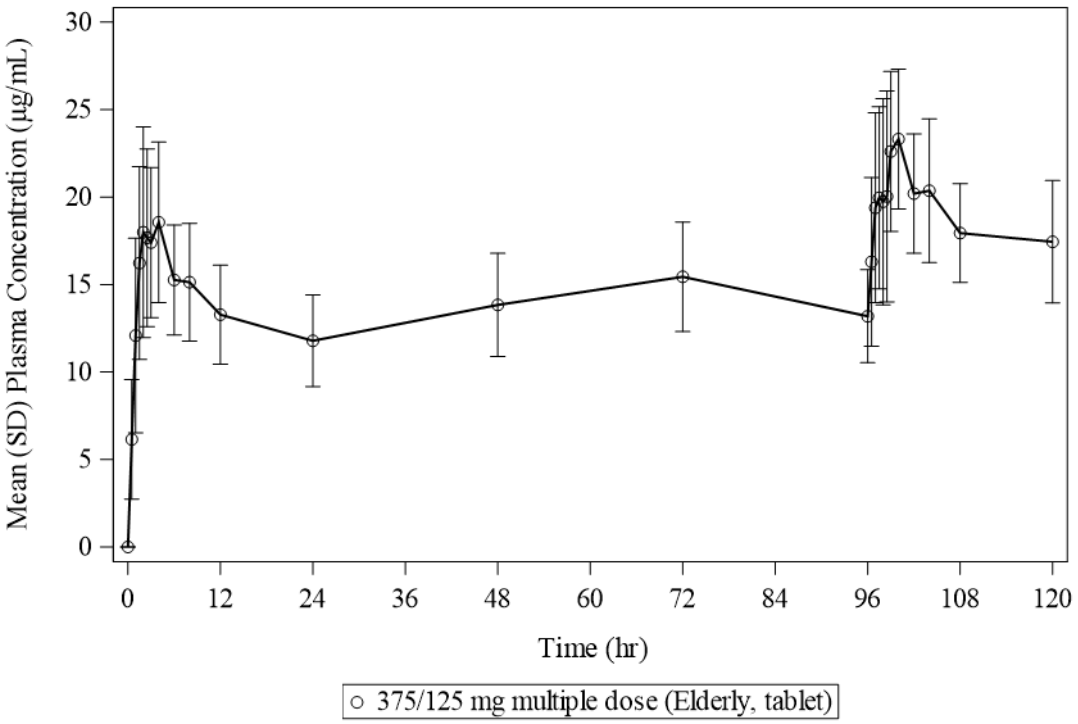
初回投与時に負荷用量、その後負荷用量の３分の１の量を維持用量として投与することにより、投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められた。

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 糖蛋白質（P-gp）基質〕、ロスバスタチン〔乳がん耐性蛋白質（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 [25]。（「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コプロポルフィリン I の血漿中濃度を測定した。その結果、エンシトレルビル非併用投与時に対する併用投与時のコプロポルフィリン I（OATP1B1 及び OATP1B3 の内因性バイオマーカー）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96}$ [26]の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.15（1.11, 1.20）及び 1.11（1.07, 1.16）であった。コプロポルフィリン I の血漿中濃度は、エンシトレルビル　フマル酸併用投与によって影響を受けなかったことから、エンシトレルビル　フマル酸は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した薬物相互作用の懸念は小さく、ロスバスタチンの血中濃度増加は BCRP を介した薬物相互作用によるものと考えられた。

したがって、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 及び BCRP の弱い阻害剤であることが示された。

※：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－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）

エンシトレルビルとドロスピレノン・エチニルエストラジオール（経口避妊薬）との薬物相互評価を実施した。

ドロスピレノン 3 mg 及びエチニルエストラジオール 0.02 mg を 1 日目から 24 日目まで投与し、エンシトレルビル　フマル酸は 20 日目に 375 mg を、21 日目から 24 日目に 125 mg を投与した。評価日は 24 日目とした。

その結果、表Ⅶ－13 に示すとおり、エンシトレルビルは、ドロスピレノン・エチニルエストラジオールの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった [27]。

表Ⅶ－13　ドロスピレノン・エチニルエストラジオール（経口避妊薬）*の薬物動態パラメータ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}	$AUC_{0\text{-}\tau}$
ドロスピレノン 3 mg とエンシトレルビル　フマル酸併用/ドロスピレノン 3 mg 単独投与	例数	23	23
	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.50（1.38, 1.63）	1.80（1.69, 1.93）
エチニルエストラジオール 0.02 mg とエンシトレルビル　フマル酸併用/エチニルエストラジオール 0.02 mg 単独投与	例数	23	23
	幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）	1.12（1.04, 1.21）	1.07（0.98, 1.18）

＊：外国人データ。国内において、「避妊」に関する効能又は効果は承認されていない。

④ CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用試験[25]（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－14 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 $AUC_{0-\tau}$ 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 $AUC_{0-\tau}$ 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－14　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}	$AUC_{0-\tau}$	C_{max}	$AUC_{0-\tau}$
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 [28] [29] [30]

(2) パラメータ変動要因

〈治療〉

1) 成人及び 12 歳以上小児集団に対する母集団薬物動態解析

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、見かけの中央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 [28]。

2) 小児集団に対する母集団薬物動態解析 [30]

国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）から得られた小児集団の血漿中濃度（73 例、228 点）に対して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 1-コンパートメントモデルを選択し，小児では体重の範囲が広いこと及び見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vd/F）には体重が影響すると知られているため、CL/F 及び Vd/F に対して体重の影響を設定した。個体間変動は比例誤差モデル、個体内変動は絶対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）、年齢、性別、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）、アルブミン（ALB）、クレアチニンクリアランス（CrCL）、推定糸球体ろ過量（eGFR）、総ビリルビ（T.Bil）及び体表面積未補正推定糸球体ろ過量（eGFRabs）を候補として検討した。その結果、これらの共変量は選択されず、CL/F 及び Vd/F に対して体重が共変量として選択された。

なお、T1231 試験から得られた小児集団母集団薬物動態のいずれの体重別のいずれの時点の C_{max}、C_{trough} 及び AUC も、T1221 試験の 375/125 mg（既承認用法用量）投与時と同程度であり、その 2 倍の用法用量であり忍容性が確認されている 750/250 mg 投与時を上回らなかった。また、小児集団母集団薬物動態のいずれの体重別のいずれの時点の C_{trough} も、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濃度に相当するヒト血漿中濃度（6.09 μg/mL）を大部分で上回った。

〈予防〉

治療適応目的でこれまで実施した臨床試験（T1211 試験、T1213 試験、T1214 試験、T1215 試験、T1218 試験、T1221 試験及び T1224 試験）から得られた 12 歳以上の被験者の血漿中濃度（2320 例、10449 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）、体重、年齢、AST、ALT、T.BIL、ALB、CrCL、eGFR、eGFRabs 及び健康状態（健康被験者、標準リスク患者及びハイリスク患者）を候補として検討した。その結果、CL/F に対して体重が、Vc/F に対して体重が、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。

国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）で得られた血漿中濃度の一部がこれまでの試験結果と比較して低かったことから、上述した試験に加え、T1331 試験から得られた 12 歳以上の被験者の血漿中濃度（3325 例、12493 点）に対し、上述で構築した母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態パラメータを再推定した。その結果、上述したパラメータ推定値から大きく変化しなかった [29]。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ（ラット） [31]

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） [32]

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 [33]。

(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 [33]。

(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 [34]。

(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 [35]。

表Ⅶ－15　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 [36]（*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蛋白を検討した結果、主結合蛋白はアルブミンであることが明らかとなった [37]（*in vitro*）。

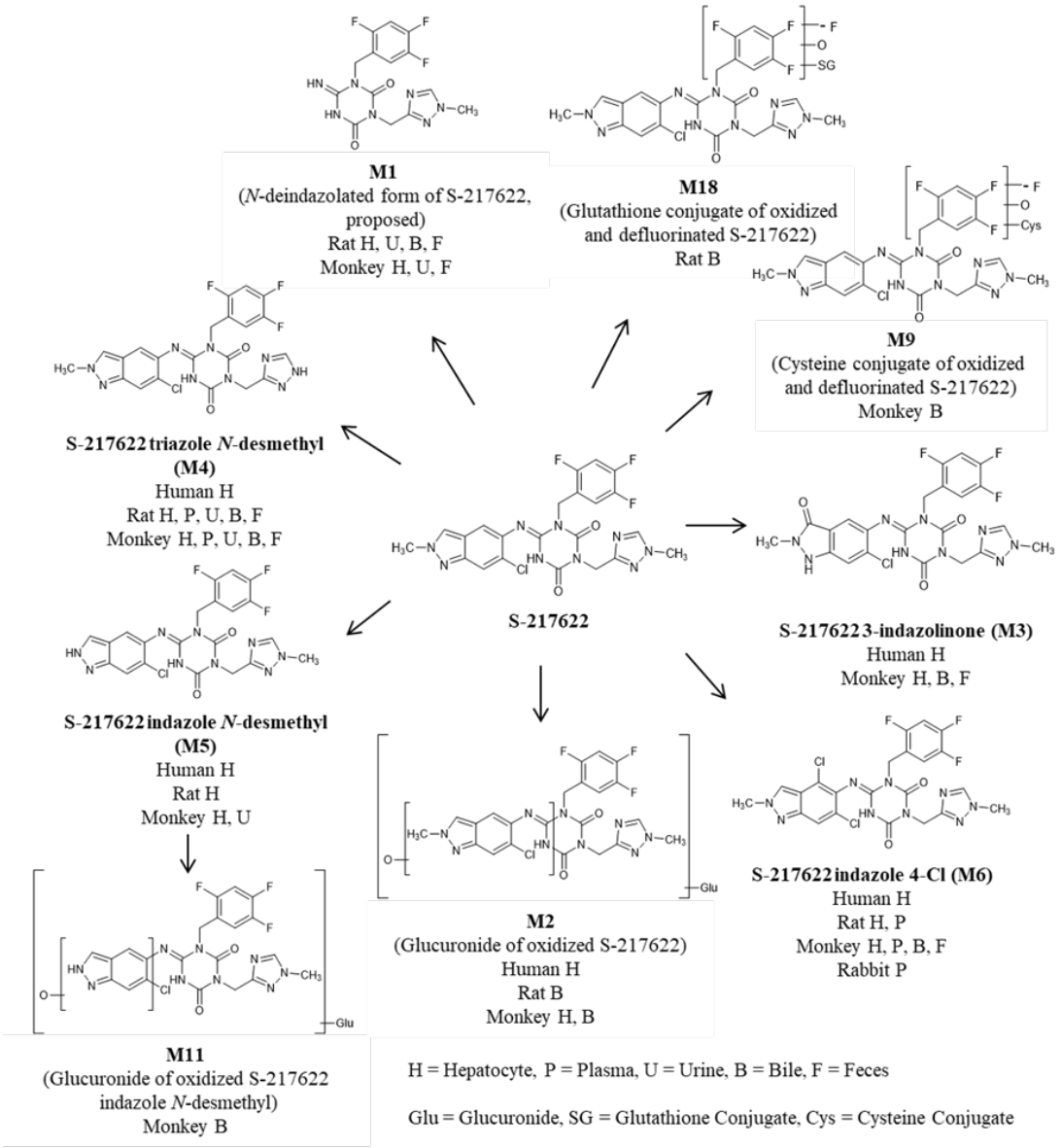
6. 代謝

(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 [38]。

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 [39]（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 [38]。



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 [40]。

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 [41]。

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 [41]。

2) 静的薬物速度論モデルによるシミュレーション [41]

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 [42]。

※：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[39]（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[32]

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－16 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 [41]。（「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－16　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[43]（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－17 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－17　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[44]（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－18 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－18　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）

(3) 小児患者 [5] [30]

6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染者を体重別（20 kg 以上 30kg 未満、30 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上）に 3 つの用量を設定し、各体重区分別に、エンシトレルビル（錠剤）を以下の用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。

- 体重 20 kg 以上 30 kg 未満：
  Day 1 にエンシトレルビルを 150 mg（25 mg 錠×6 錠）、Day 2～5 にエンシトレルビルを 75 mg（25 mg×3 錠）。
- 体重 30 kg 以上 40 kg 未満：
  Day 1 にエンシトレルビルを 250 mg（125 mg 錠×2 錠）、Day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg（125 mg×1 錠）。
- 体重 40 kg 以上：
  Day 1 にエンシトレルビルを 375 mg（125 mg×3 錠）、Day 2～5 にエンシトレルビルを 125 mg（125 mg×1 錠）。

そのときの Day 2 及び Day 6 の採血時間が投与後 24 時間（投与後 20～28 時間）経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度、並びに Day 4 及び Day 5 の採血時間が投与後 4 時間（投与後 2～6 時間）経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度を評価した。

Day 2 及び Day 6 の採血時間が投与後 24 時間経過した時点の血漿中濃度を表Ⅶ－19 に、Day 4 及び Day 5 の採血時間が投与後 4 時間経過した時点の血漿中濃度を表Ⅶ－20 に示す。また、各時点の血漿中濃度を図Ⅶ－6 に示す。

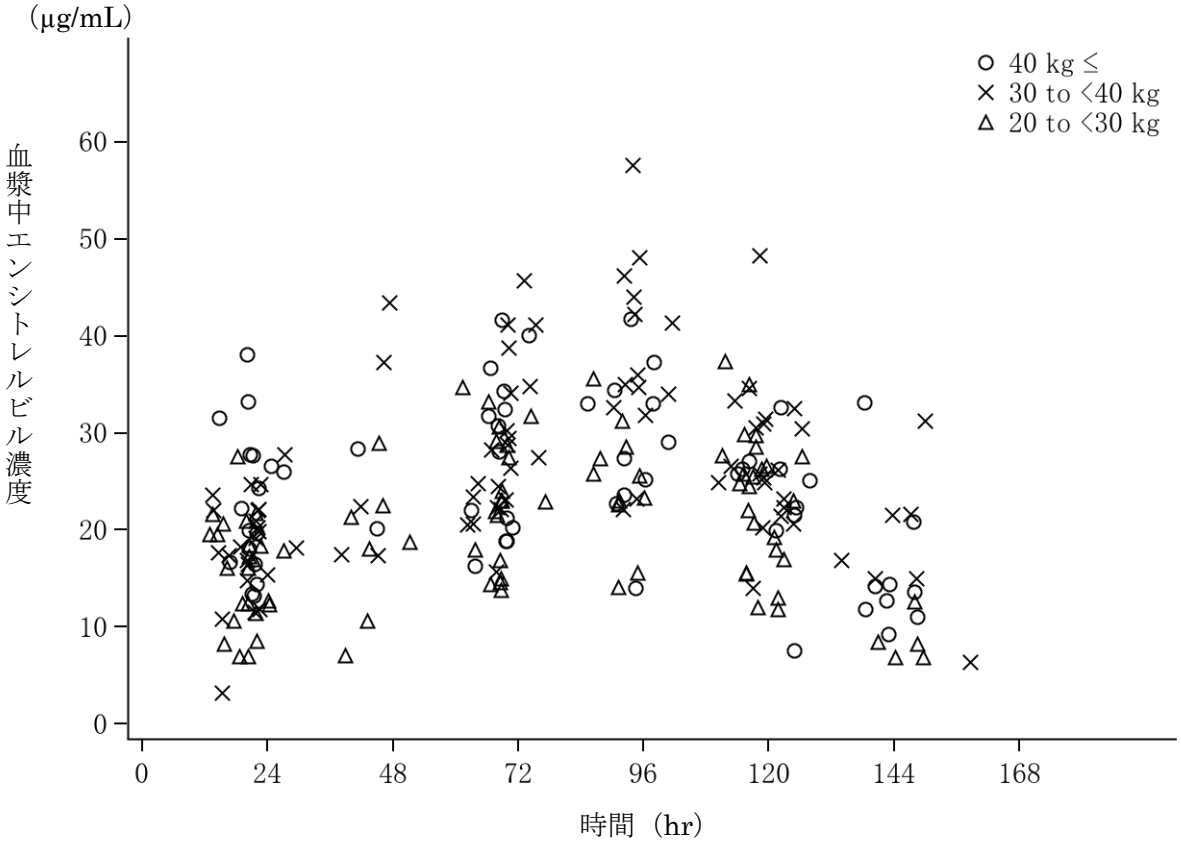
Day 2 及び Day 6 の採血時間が投与後 24 時間経過した時点の平均血漿中濃度は、体重 20 kg 以上 30 kg 未満でそれぞれ 13.8 及び 22.8 μg/mL、体重 30 kg 以上 40 kg 未満でそれぞれ 18.1 及び 28.7 μg/mL、体重 40 kg でそれぞれ 19.6 及び 25.2 μg/mL であり、体重区分間で大きな違いはなかった。Day 4 の採血時間が投与後 4 時間経過した時点の平均血漿中濃度は、体重 20 kg 以上 30 kg 未満で 30.3 μg/mL、体重 30 kg 以上 40 kg 未満で 36.4 μg/mL、体重 40 kg 以上で 36.4 μg/mL であり、体重区分間で大きな違いはなかった。Day 5 の採血時間が投与後 4 時間経過した時点の平均血漿中濃度は、全体で 36.4 μg/mL と同程度であった。また、服薬不順守例 5 例を除いた補足的な解析も実施したが、同程度の結果であった。

表Ⅶ－19　6 歳以上 12 歳未満の小児患者での Day 2 及び Day 6 の採血時間が投与後 24 時間経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度

体重	Day 2			Day 6		
	例数	平均値（標準偏差）	幾何平均値（%変動係数）	例数	平均値（標準偏差）	幾何平均値（%変動係数）
20 kg 以上 30 kg 未満	11	13.8（3.95）	13.2（28.7）	13	22.8（7.80）	21.4（34.2）
30 kg 以上 40 kg 未満	13	18.1（4.04）	17.7（22.3）	14	28.7（7.79）	27.7（27.2）
40 kg 以上	9	19.6（5.82）	18.9（29.6）	4	25.2（2.51）	25.1（10.0）
全体	33	17.1（5.05）	16.3（29.5）	31	25.8（7.67）	24.5（29.8）

表Ⅶ－20　6 歳以上 12 歳未満の小児患者での Day 4 及び Day 5 の採血時間が投与後 4 時間経過した時点の血漿中エンシトレルビル濃度

体重	Day 4			Day 5		
	例数	幾何平均値（%変動係数）	幾何平均値（%変動係数）	例数	幾何平均値（%変動係数）	幾何平均値（%変動係数）
20 kg 以上 30 kg 未満	7	30.3（4.02）	30.0（13.3）	0	—	—
30 kg 以上 40 kg 未満	6	36.4（6.86）	35.8（18.9）	2	—	—
40 kg 以上	6	36.4（3.83）	36.2（10.5）	2	—	—
全体	19	34.1（5.63）	33.7（16.5）	4	36.4（6.16）	36.0（16.9）



図Ⅶ－6　各時点の血漿中エンシトレルビル濃度

国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）から得られた小児集団の血漿中濃度（73 例、228 点）に対して母集団薬物動態解析を実施した。得られた母集団薬物動態パラメータに基づいて、ベイジアン法により T1231 試験における被験者ごとの初回投与（Day 1）及び最終投与（Day 5）後の最高血漿中濃度（C_{max}）、及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（それぞれ C_{max}_d1、C_{max}_d5、AUC_d1、AUC_d5）を推定した。T1231 試験の被験者ごとの推定薬物動態パラメータの要約を表Ⅶ－21 に示す [30]。なお、初回投与時（Day 1）に規定量を未服薬であった 5 例は解析から除外した。

表Ⅶ－21　6 歳以上 12 歳未満の小児患者でのエンシトレルビルの推定薬物動態パラメータ

体重	用法・用量	評価日	例数	Cmax※ (μg/mL)	AUC0-τ※ (μg・hr/mL)
40 kg 以上	1 日目 375 mg、2 日目～5 日目 125 mg を 1 日 1 回投与	1 日目	18	26.4（14.7）	507.6（16.4）
		5 日目	17	31.7（18.3）	731.8（26.2）
30 kg 以上 40 kg 未満	1 日目 250 mg、2 日目～5 日目 125 mg を 1 日 1 回投与	1 日目	27	23.2（14.1）	431.8（29.1）
		5 日目	27	36.6（19.1）	828.4（25.8）
20 kg 以上 30 kg 未満	1 日目 150 mg、2 日目～5 日目 75 mg を 1 日 1 回投与	1 日目	28	19.1（13.2）	363.4（21.4）
		5 日目	27	29.3（20.6）	648.7（24.1）

※：幾何平均値（%変動係数）、母集団薬物動態解析ソフト NONMEM に基づく薬物動態パラメータを用いたベイジアン推定値

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

1. 警告

〈予防〉

SARS-CoV-2 による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

（解　説）

適正使用の観点から、類薬の添付文書を参考に設定した。

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、ボルノレキサント水和物、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、パロバロテン、リバーロキサバン、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。本剤を予防に用いる場合は、SARS-CoV-2 による感染症患者への接触後に必ずしも SARS-CoV-2 による感染症を発症するとは限らないことを踏まえ、本剤投与の必要性を特に慎重に検討すること。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。妊娠する可能性のある女性に対して本剤を予防投与する際には、ベネフィット・リスクを踏まえて必要性を特に慎重に検討する必要がある。

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

6 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解　説）

国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）は、6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした試験であることから、本剤の臨床試験を実施していない年齢を更新した。

(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 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） ボルノレキサント水和物 （ボルズィ） ［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。	
パロバロテン （ソホノス） ［2.2 参照］	パロバロテンの血中濃度上昇により、副作用を増強するおそれがある。	
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。

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 イサブコナゾニウム硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。本剤との併用が必要な場合は、患者の状態に注意し、必要に応じてリオシグアトの減量を考慮すること。	
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 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。

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
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 及び BCRP 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（いずれも頻度不明）

（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 （16.4%）	ビリルビン上昇	トリグリセリド上昇、血中コレステロール低下、血清鉄上昇	

（解　説）

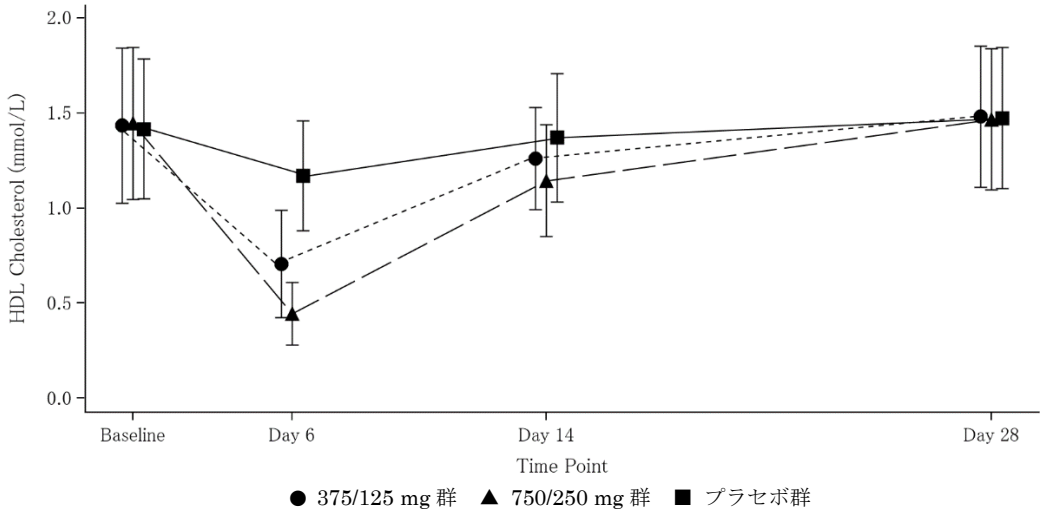
第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）の 3 つの Part（Phase 2a Part、Phase 2b Part、Phase 3 Part）、及び T1331 試験で認められた有害事象のうち、本剤の予測される副作用として注意喚起が必要な事象を記載した。

また、国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）の結果を加えた併合解析の結果に基づき、「HDL コレステロール低下」の副作用の頻度を記載した。

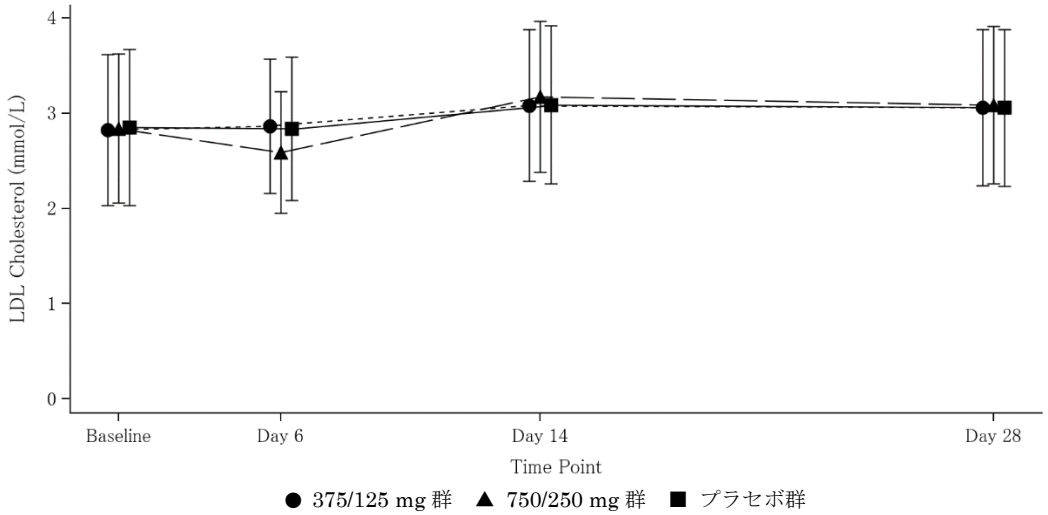
〔参　考〕

〈治療（成人及び 12 歳以上の小児）〉

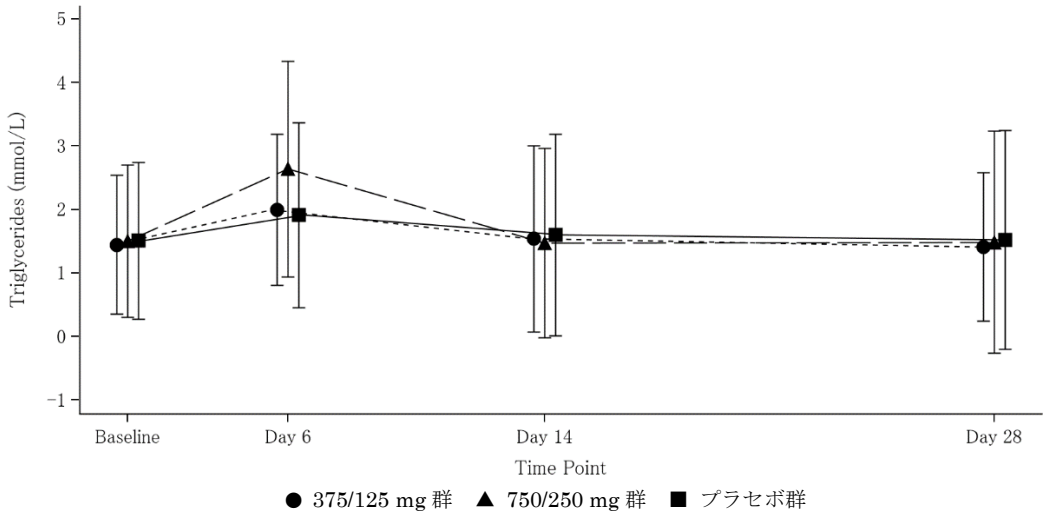
第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221 試験）の 3 つの Part（Phase 2a Part、Phase 2b Part、Phase 3 Part）での HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、直接ビリルビン、血清鉄及び不飽和鉄結合能（UIBC）の推移を以下、図Ⅷ－1～7 に示す。



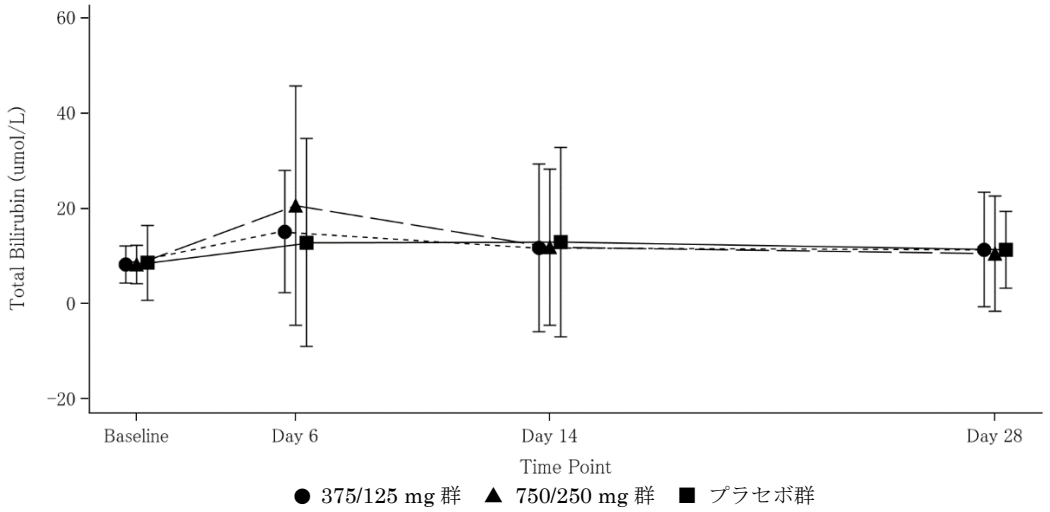
図Ⅷ－1　HDL コレステロールの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）（平均値±標準偏差）



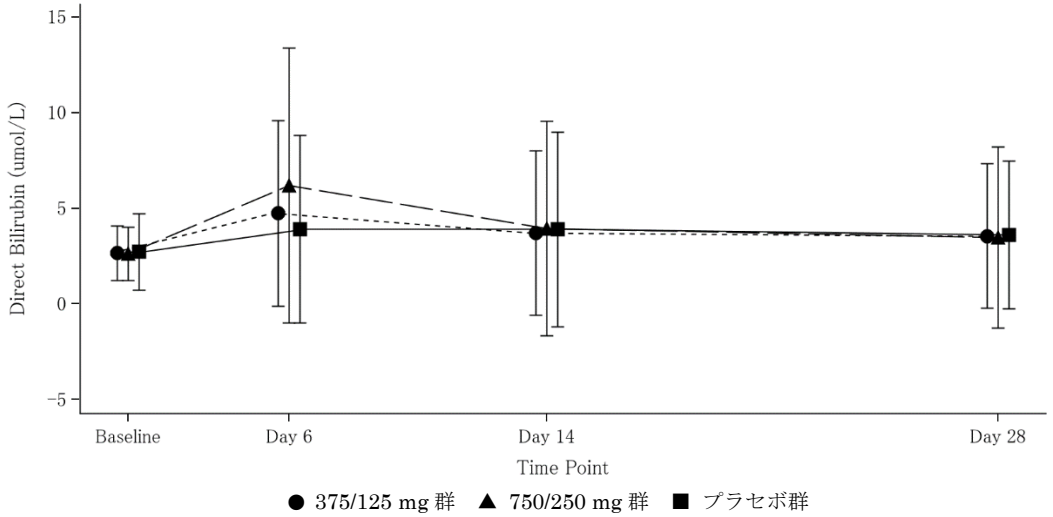
図Ⅷ－2　LDL コレステロールの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）（平均値±標準偏差）



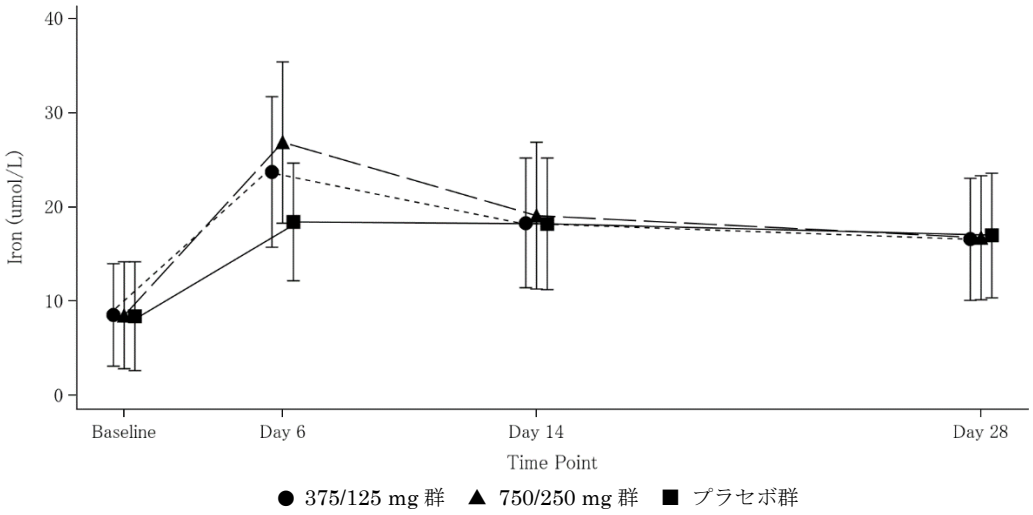
図Ⅷ－3　トリグリセリドの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



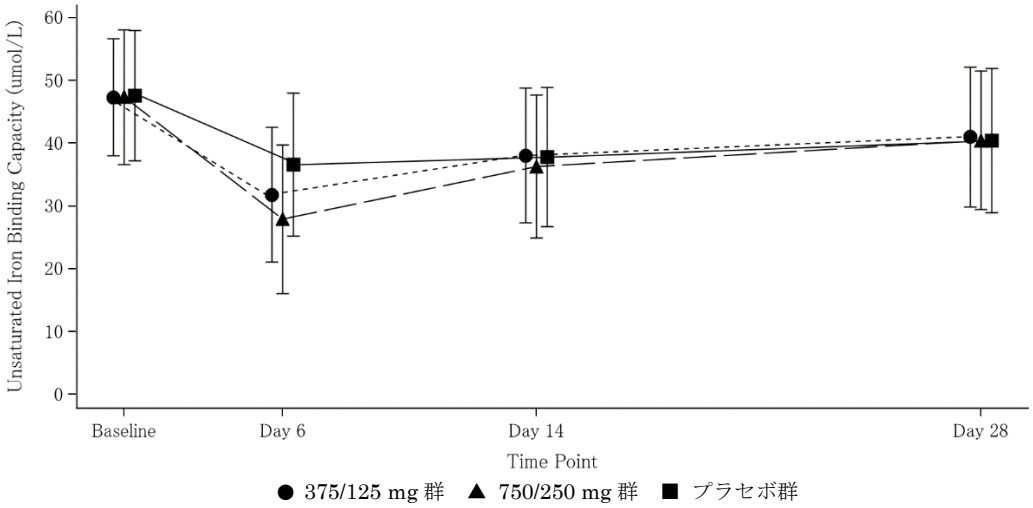
図Ⅷ－4　総ビリルビンの推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



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）



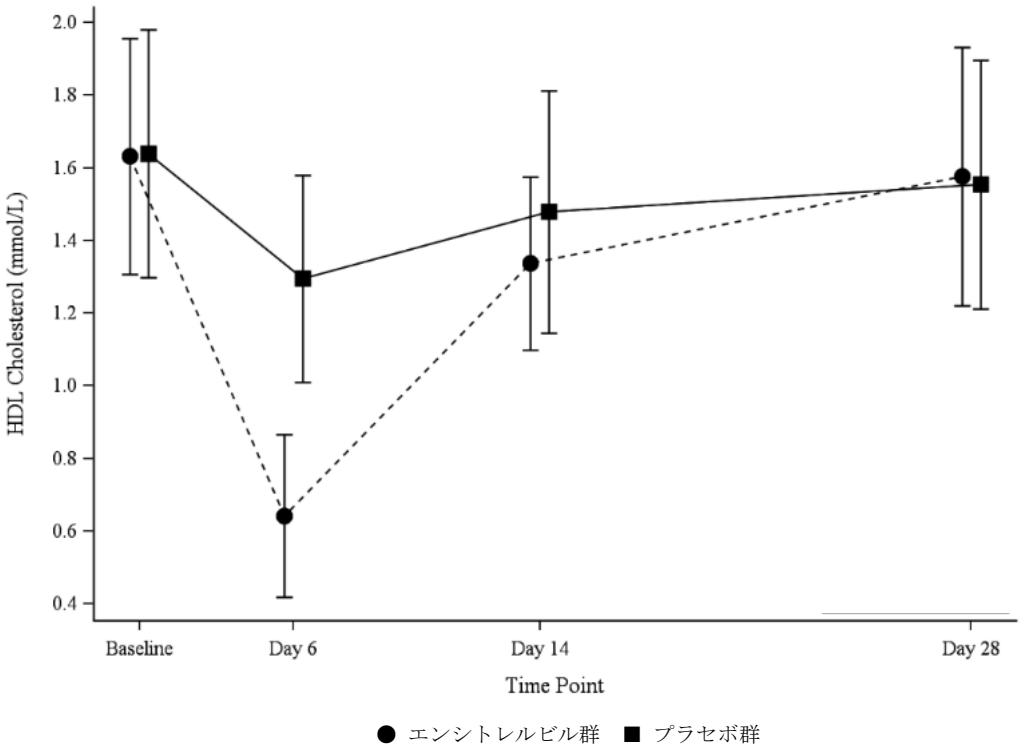
図Ⅷ－6　血清鉄の推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



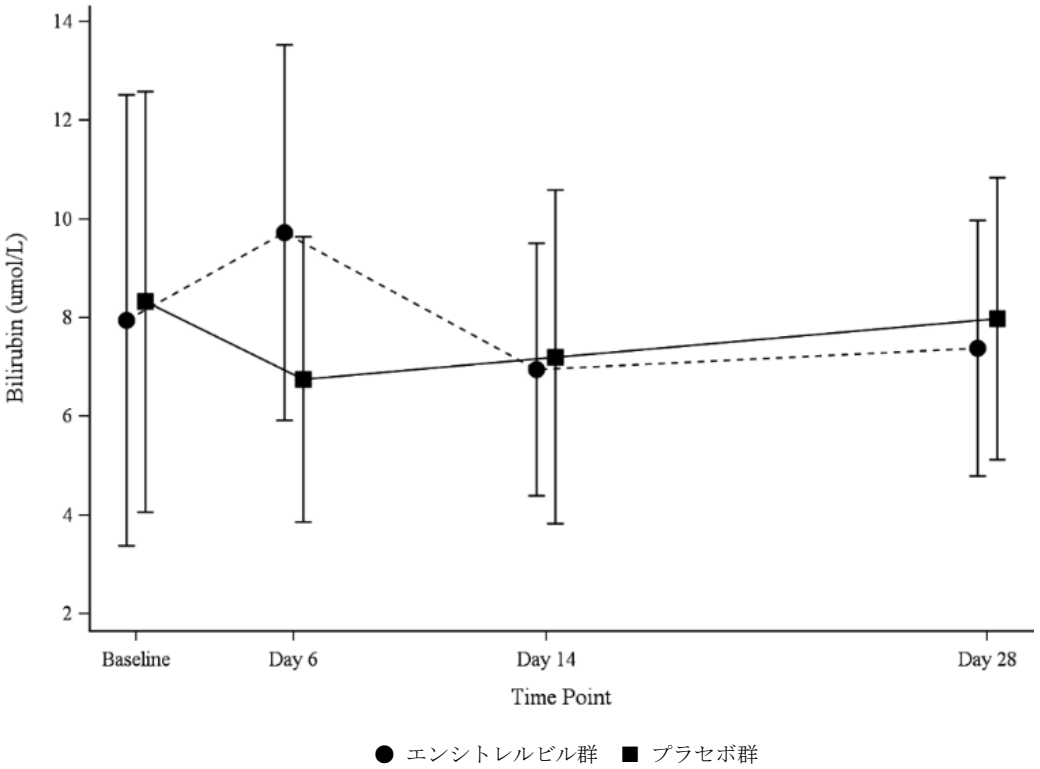
図Ⅷ－7　UIBC の推移（T1221 試験 3 Part 併合、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）

〈治療（6 歳以上 12 歳未満の小児）〉

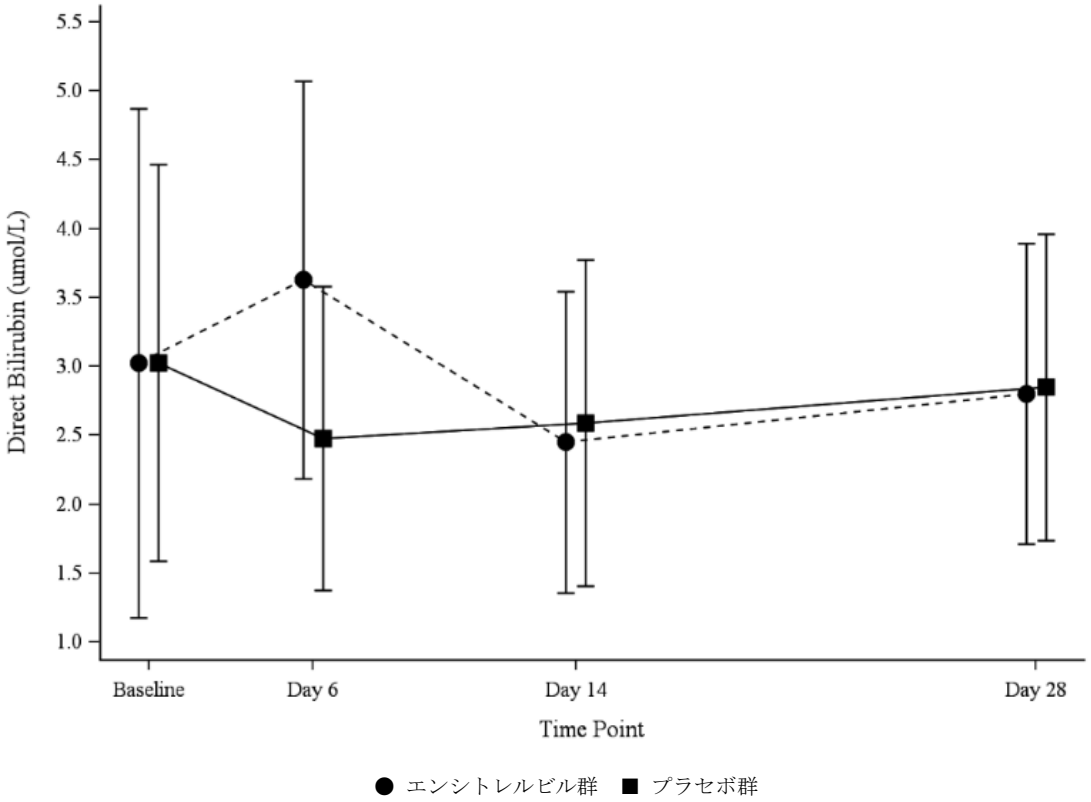
国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）の HDL コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビンの推移を以下、図Ⅷ－8～10 に示す。



図Ⅷ－8　HDLコレステロールの推移（T1231試験、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



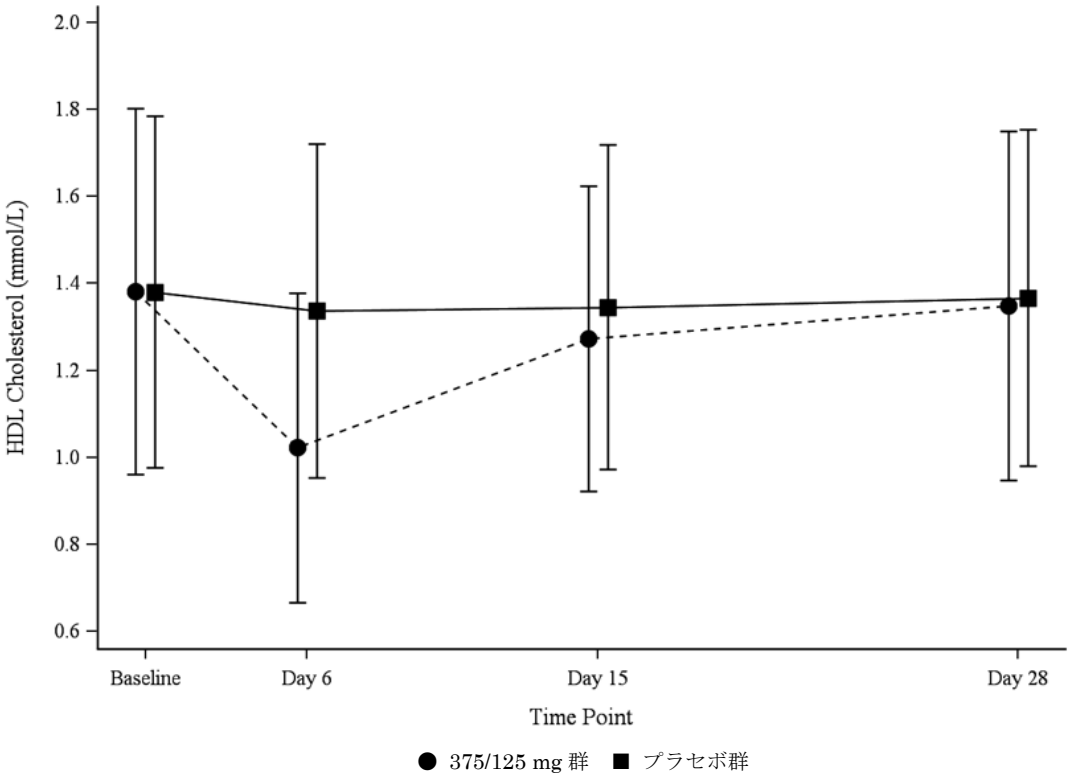
図Ⅷ－9　総ビリルビンの推移（T1231試験、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



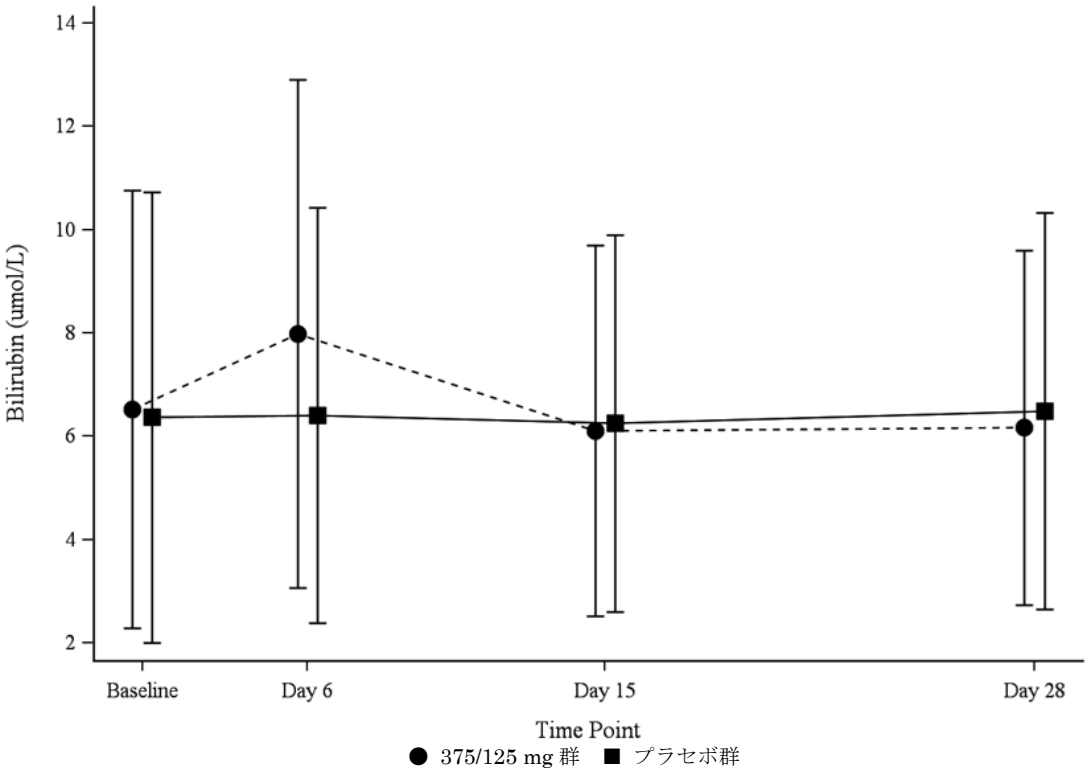
図Ⅷ－10　直接ビリルビンの推移（T1231試験、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）

〈予防〉

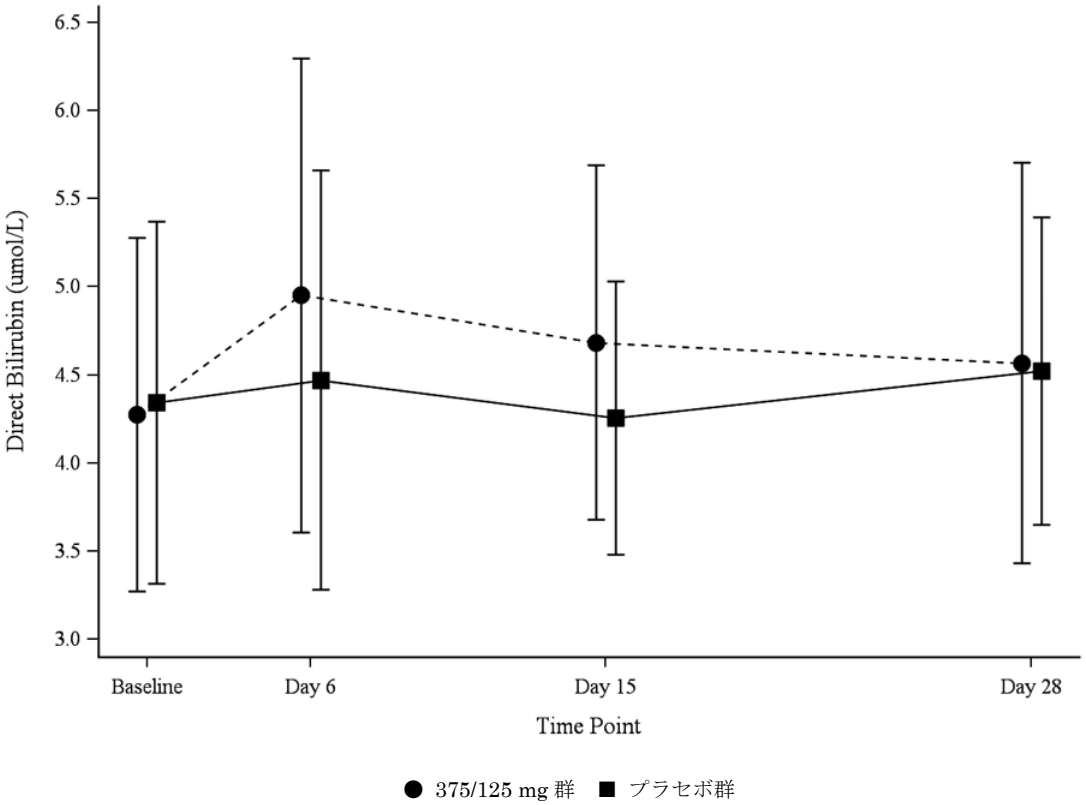
国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）の HDL コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビンの推移を以下、図Ⅷ－11～13 に示す。



図Ⅷ－11　HDLコレステロールの推移（T1331試験、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



図Ⅷ－12　総ビリルビンの推移（T1331試験、安全性解析対象集団）
（平均値±標準偏差）



図Ⅷ－13　直接ビリルビンの推移（T1331試験、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

〈治療（成人及び 12 歳以上の小児）〉

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		プラセボ群 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

副作用の種類	375/125 mg群 763例		750/250 mg群 759例		プラセボ群 766例	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
- 筋力低下	0	0	0	0	1（0.1）	1
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。

〈治療（成人及び 12 歳以上の小児）〉

国内第Ⅲ相試験（T1231 試験）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－2　副作用の発現状況（T1231 試験、安全性解析対象集団）

副作用の種類	本剤群 78例		プラセボ群 39例	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
副作用	15（19.2）	16	1（2.6）	1
胃腸障害	5（ 6.4）	5	1（2.6）	1
- 嘔吐	3（ 3.8）	3	0	0
- 下痢	1（ 1.3）	1	1（2.6）	1
- 吐き戻し	1（ 1.3）	1	0	0
臨床検査	11（14.1）	11	0	0
- 高比重リポ蛋白減少	11（14.1）	11	0	0

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.1 の器官別大分類及び基本語に読み替えて集計した。

〈予防〉

国際共同第Ⅲ相予防試験（T1331 試験）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－3　副作用の発現状況（T1331 試験、安全性解析対象集団）

副作用の種類	本剤群 1190例		プラセボ群 1187例	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
副作用	19（1.6）	23	21（1.8）	30
胃腸障害	8（0.7）	10	4（0.3）	4
- 下痢	4（0.3）	4	3（0.3）	3
- 悪心	2（0.2）	2	1（0.1）	1
- 腹部不快感	1（0.1）	1	0	0
- 軟便	1（0.1）	2	0	0
- 嘔吐	1（0.1）	1	0	0
臨床検査	5（0.4）	7	7（0.6）	12
- 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2（0.2）	2	1（0.1）	1
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1）	1	2（0.2）	2
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1）	1	2（0.2）	2
- 血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.1）	1	0	0
- 血中ビリルビン増加	1（0.1）	1	0	0
- 血中トリグリセリド増加	1（0.1）	1	0	0
- 出血時間延長	0	0	1（0.1）	1
- 血中フィブリノゲン減少	0	0	1（0.1）	1
- ヘマトクリット増加	0	0	1（0.1）	1
- 国際標準比増加	0	0	1（0.1）	1
- 平均赤血球容積増加	0	0	2（0.2）	2
- プロトロンビン時間延長	0	0	1（0.1）	1
神経系障害	3（0.3）	3	7（0.6）	7
- 頭痛	3（0.3）	3	6（0.5）	6
- 傾眠	0	0	1（0.1）	1
皮膚および皮下組織障害	2（0.2）	2	1（0.1）	1
- 薬疹	1（0.1）	1	0	0
- 蕁麻疹	1（0.1）	1	0	0
- 発疹	0	0	1（0.1）	1
血液およびリンパ系障害	1（0.1）	1	0	0
- 貧血	1（0.1）	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1（0.1）	1
- 倦怠感	0	0	1（0.1）	1
肝胆道系障害	0	0	1（0.1）	1
- 肝機能異常	0	0	1（0.1）	1
代謝および栄養障害	0	0	2（0.2）	2
- 脂質異常症	0	0	1（0.1）	1
- 高トリグリセリド血症	0	0	1（0.1）	1

副作用の種類	本剤群 1190例		プラセボ群 1187例	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2（0.2）	2
- 背部痛	0	0	1（0.1）	1
- 筋肉痛	0	0	1（0.1）	1

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 26.0 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）

PTP 包装の薬剤の一般的な注意事項として設定した。

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 4.9 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[45]。

（解　説）

6 歳以上 12 歳未満の小児患者での最大曝露量に基づき臨床曝露量を算出した。

「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 [46]

<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 [47]（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 [48]。

〔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 [48]。

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ－2　反復経口投与毒性試験 [45]

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 [45]。

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[49]（*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[49]（*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 [50]

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 [50]

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 [50]

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 [50]

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。

5) 幼若ラットにおける反復経口投与毒性試験 [51]

表Ⅸ－12　幼若ラットにおける反復経口投与毒性試験

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	コホート 1： 生後日齢 21～28 日 コホート 2： 生後日齢 29～36 日 コホート 3： 生後日齢 37～45 日 1 日 1 回反復経口投与	30, 90, 1000	コホート、雌雄別に、各 20/群	・コホート 1： 90 mg/kg/日 ・コホート 2： 1000 mg/kg/日 ・コホート 3： 1000 mg/kg/日	・コホート 1： 1000 mg/kg/日： 体重増加抑制，体重低値，及び摂餌量の減少（雌雄） 大腿骨長の短縮（雌） ・コホート 2： 毒性変化なし。 ・コホート 3： 毒性変化なし。 なお、各コホートにおいて、投与期間中または投与終了時に認められた被験物質に関連する変化は、休薬期間終了後に回復した。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験（*in vitro*） [52]

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。

2) 血漿中レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）活性に対する作用 [53]

サル血漿を用いて HDL によるコレステロールの内部取り込みに関与する酵素である血漿中 LCAT 活性に対するエンシトレルビル　フマル酸の作用を検証した。

サル血漿にエンシトレルビル　フマル酸を添加し、37℃で 24 時間インキュベーションした後に Roar LCAT Activity Assay Kit（Roar Biomedical 社）を用いて LCAT 活性を測定した（終濃度 0.206、0.617、1.85、5.56、16.7、50.0、150 又は 450 μg/mL）。

陰性対照として DMSO 用い、陽性対照として sodium iodoacetate を 80 mmol/L の濃度で用

いた。陰性対照群の LCAT 活性値に対する減弱率に基づいて、エンシトレルビル　フマル酸添加群の LCAT 活性阻害率を算出した。

サル血漿を用いた *in vitro* 試験では、エンシトレルビル　フマル酸は LCAT 活性を阻害した（IC_{50}＝22.1 μg/mL）。

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ゾコーバ錠 25mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　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：　25mg－3 年
　　125mg－5 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®を処方された女性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 下敷き
・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
・ゾコーバ®錠を服用される方へ PTP シートカバー

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
(1) SARS-CoV-2 による感染症
　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
(2) SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制
　カビゲイル注射液 300mg

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 25mg	2026 年 6 月 19 日	30800AMX00156000	薬価基準未収載	
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

一部変更承認年月日：2026 年 3 月 23 日

追加承認された内容

「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の効能又は効果の追加

一部変更承認年月日：2026 年 6 月 19 日

追加承認された内容

「SARS-CoV-2 による感染症に対する治療」における 6 歳以上 12 歳未満の小児の用法及び用量の追加

「Ｖ. 1. 効能又は効果」及び「Ｖ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

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

(1) 治療

10 年：2024 年 3 月 5 日～2034 年 3 月 4 日

(2) 予防

2026 年 3 月 23 日～2034 年 3 月 4 日（治療の再審査期間の残余期間）

(3) 治療（6 歳以上 12 歳未満の小児）

2026 年 6 月 19 日～2034 年 3 月 4 日（治療の再審査期間の残余期間）

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 25mg				
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

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和 8 年 6 月 19 日保医発 0619 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）（「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）」により改正）の記の 4 の (3) の①中「本製剤の効能又は効果に関連する注意において」を「本製剤については、SARS-CoV-2 による感染症の発症後の治療を目的とした場合に限り算定できるものであること。また、本製剤の効能又は効果に関連する注意において」に改める。

(3) ゾコーバ錠 125mg

① 本製剤については、SARS-CoV-2 による感染症の発症後の治療を目的とした場合に限り算定できるものであること。また、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。」及び「12 歳未満の小児については、重症化リスク因子がなく臨床症状が軽い患者の多くは自然に症状が改善することも踏まえ、高熱・強い咳症状・強い咽頭痛等を複数有する患者に投与する等、本剤の使用の必要性を特に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。

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. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第Ⅲ相予防試験（2026/3/23 承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.2、2.7.3.3.3.4、2.7.6.1） 202600040
5. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染小児対象第Ⅲ相試験（2026/6/19 承認、申請資料概要 2.7.6.1） 202600251
6. Hayashi N. et al.：J Infect Chemother. 2025；31：102574（PMID：39631674） 202500011
7. Boras, B. et al.：Nature Communications. 2021；12：6055（PMID：34663813） 202200367
8. 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
9. 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
10. 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 2（2026/3/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1） 202600041
11. 社内資料：エンシトレルビルの *in vitro* 薬理作用に関する試験（2026/3/23 承認、申請資料概要 2.4.2.1） 202600042
12. 社内資料：エンシトレルビルの *in vitro* 薬理作用に関する試験 2（2026/6/19 承認、申請資料概要 2.4.2.1） 202600252
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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 2（2026/3/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.3、2.6.3.2.5、2.6.3.2.6、2.6.3.2.7） 202600045
17. 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
18. 社内資料：エンシトレルビル予防投与の 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（2026/3/23 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2） 202600043
19. 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
20. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染小児対象第Ⅲ相試験のアミノ酸変異（2026/6/19 承認、申請資料概要 2.7.2.4.1） 202600253
21. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者の家庭内同居者対象第Ⅲ相試験のアミノ酸変異（2026/3/23 承認、申請資料概要 2.7.2.4.1） 202600044
22. 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
23. 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（2026/3/23 承認、申請資料概要 2.7.2.3.2） 202600047

24. 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
25. 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
26. Watari, R. et al.：J Pharm Sci. 2024；113：798-805（PMID：37742997） 202300251
27. 社内資料：エンシトレルビルの経口避妊薬との薬物相互作用試験 202600023
28. 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
29. 社内資料：エンシトレルビルの母集団薬物動態解析（2026/3/23 承認、申請資料概要 2.7.2.3.1） 202600046
30. 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染小児対象第Ⅲ相試験の薬物動態及び母集団薬物動態解析（2026/6/19 承認、申請資料概要 2.7.2.2.1、2.7.2.3.1、2.7.2.3.3） 202600250
31. 社内資料：ラットにおける[14C]-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
32. 社内資料：ラット及びサルにおける[14C]-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
33. 社内資料：有色ラットにおける[14C]-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
34. 社内資料：妊娠ラットにおける[14C]-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
35. 社内資料：授乳ラットにおける[14C]-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
36. 社内資料：[14C]-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
37. 社内資料：[14C]-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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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

50. 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
51. 社内資料：エンシトレルビルの幼若ラットにおける反復経口投与毒性試験
（2026/6/19 承認、申請資料概要 2.6.6.6.1.1） 202600254
52. 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
53. 社内資料：エンシトレルビルの血漿中レシチンコレステロールアシルトランス
フェラーゼ（LCAT）活性に対する作用（2026/3/23 承認、
申請資料概要 2.6.6.8.1.1） 202600048
54. 社内資料：ゾコーバ錠 125mg の粉砕後の安定性試験結果 202300227
55. 社内資料：ゾコーバ錠 125mg の簡易懸濁法試験成績 202600238

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。

（参考）米国にて「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の承認取得済（2026 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

本剤 125 mg の粉砕後の安定性試験結果を表XⅢ－1 に示す [54]。

表XⅢ－1　粉砕後の安定性

保存条件			包装形態	保存期間	試験結果
温度	湿度	光			
25℃	60%RH	暗所	褐色ガラス瓶（開栓）	1ヵ月	変化なし
40℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶（開栓）	1ヵ月	変化なし
25℃	60%RH	D65 ランプ（4000 lx）	シャーレ	120 万 lx・hr*	変化なし

＊：総近紫外放射エネルギー200 W・hr/m^2 以上

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤 125 mg の簡易懸濁法試験結果を表XⅢ－2 に示す [55]。

但し、本剤はフマル酸共結晶であり、水で溶解すると懸濁後 30 分でフリー体析出リスクがあり、有効性に影響を与える可能性がある。

【試験方法】

本試験は倉田式経管投与法を参考に実施した。

共栓付き三角フラスコに製剤を、成人通常 1 回服用量である 3 錠投入し、約 55℃の温湯（精製水）又は常温の精製水 20 mL を加え、5 分静置後に穏やかに 5 回振り混ぜた時の崩壊・懸濁性を確認した。

崩壊後、経管投与チューブの通過の可否及び常温の精製水の懸濁液の pH を測定した。

【使用した経管投与チューブ、シリンジ】

品名	規格	メーカー名
食道経由経腸栄養用チューブ	外径：8 Fr(外径：2.7 mm、内径：1.8 mm)、80 cm、栄養カテーテル 経鼻用 乳幼児用 非DEHP型	ニプロ
経腸栄養注入セット	50 mL、ENシリンジ	ニプロ

【試験結果】

温湯及び常温の精製水中で 5 分間静置後に振り混ぜた時、製剤は崩壊・懸濁し、8 Fr の経管投与チューブを通過した。

また、5 分間静置後に振り混ぜても製剤が崩壊しない場合は 10 分間静置後に振り混ぜた時の崩壊状態を確認する予定であったが、5 分間静置後に振り混ぜると製剤が崩壊したため、実施しなかった。

常温の精製水の懸濁液の pH は、pH5.500 であった。

表ＸⅢ―２　簡易懸濁法の結果

本剤	5 分間静置後の崩壊・懸濁性及び通過性		簡易懸濁法の適否	懸濁液の pH※
	温湯（精製水、約 55℃）	常温の精製水		
錠 125 mg	○	○	適合	pH5.500

○：5 分間静置後に振り混ぜた時、崩壊・懸濁し、8 Fr の経管投与チューブを通過した。

※：常温の精製水の懸濁液のみ、pH 測定を実施した。

注：ゾコーバ錠はフマル酸共結晶であり、水で溶解すると懸濁後 30 分でフリー体析出リスクがあり、有効性に影響を与える可能性がある。

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®「「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®を処方された女性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

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（R1）2026年6月作成