

審査報告書

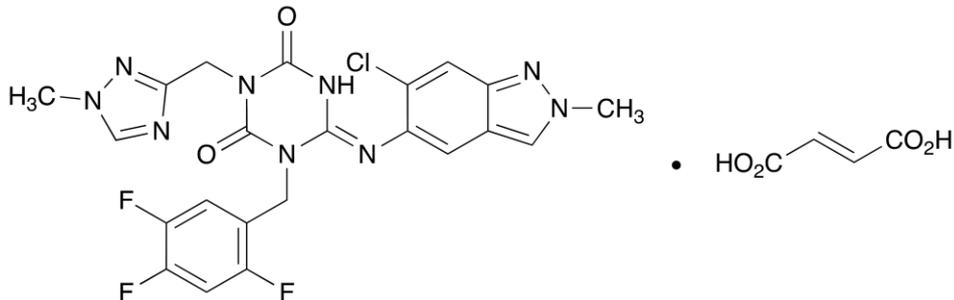
令和4年6月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ゴコーバ錠 125 mg
[一般名] エンシトレルビル フマル酸
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年2月25日
[剤形・含量] 1錠中にエンシトレルビル フマル酸 152.3 mg (エンシトレルビルとして 125 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



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

分子量: 647.95

化学名:

(日本名) (6E)-6-[(6-クロロ-2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)イミノ]-3-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-[(2,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン 一フマル酸

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

- [特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の2の2に基づく第14条の承認に該当する品目として取扱われる見込みがある品目として取扱われた [「緊急承認を求める申請への切替えが希望されている医薬品の取扱いについて (依頼)」 (令和4年5月26日付け薬生薬審発 0526 第16号)]

「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて（その2）」（令和3年6月17日付け薬生薬審0617第9号、薬生機審発0617第1号）に基づく優先審査

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの成績に基づき、本薬によりウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず、当該試験の第Ⅲ相パートの結果等を踏まえて改めて検討する必要があると考える。有効性の評価は上記のとおりであるものの、医療・社会的観点から、本剤をより早期に使用可能とすることの検討も可能と考える。ただし、現時点で得られている情報等を踏まえて本剤が承認される場合には、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの成績等に基づき有効性を再検討し、その結果に応じ、製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

本薬の安全性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相及び第Ⅱb 相パートの結果を踏まえると、安全性上の大きな懸念は認められず、一定の忍容性は示されていると考えるが、SARS-CoV-2 による感染症の患者に対する本薬の投与経験は限られており、本剤が製造販売後に多くの患者に使用された場合に、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は否定できないと考える。なお、現時点で得られている情報等を踏まえて、本剤が承認される場合には、添付文書において、催奇形性リスク及び薬物相互作用を含めて適切に注意喚起を行う必要がある。また、実施中の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱb/Ⅲ相及び第Ⅲ相パートの情報を含め、さらに安全性の検討を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症

[用法及び用量]

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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
3. 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートについて、終了後速やかに試験成績を提出すること。

審査報告(1)

令和4年6月9日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ゾコーバ錠 125 mg
[一般名] エンシトレルビル フマル酸
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年2月25日
[剤形・含量] 1錠中にエンシトレルビル フマル酸 152.3 mg (エンシトレルビルとして 125 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2による感染症

[申請時の用法・用量]

通常、12歳以上の患者には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日間経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	23
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	33
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	48
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	66
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	66

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

新型コロナウイルス感染症は SARS-CoV-2 による感染症であり、発症時の症状は発熱、呼吸器症状、倦怠感、頭痛、消化器症状、鼻汁、味覚異常、嗅覚異常、関節痛、筋肉痛の順に多く認められ、omicron 株による感染では、鼻汁、頭痛、倦怠感、咽頭痛等の感冒様症状の頻度が増加し、嗅覚、味覚障害の症状の頻度が減少したと報告されている（新型コロナウイルス感染症 診療の手引き第 7.2 版 2022 年 5 月 9 日）。2022 年 5 月 30 日現在、本邦における感染者（PCR 陽性）は 8,830,300 例、入院治療等を要する者は 254,935 例（うち、重症者は 93 例）、退院又は療養解除となった者は 8,530,400 例、死亡は 30,582 例と報告されている¹⁾。

本邦において、SARS-CoV-2 による感染症を効能・効果として、レムデシビル（販売名：ベクルリー点滴静注用 100mg）、カシリビマブ/イムデビマブ（販売名：ロナプリーブ注射液セット 300 他）、ソトロピマブ（遺伝子組換え）（販売名：ゼビュディ点滴静注液 500mg）、モルヌピラビル（販売名：ラゲプリオカプセル 200mg）及びニルマトレルビル/リトナビル（販売名：パキロビッドパック）が、SARS-CoV-2 による肺炎を効能・効果として、バリシチニブ（販売名：オルミエント錠 4mg 他）及びトシリズマブ（遺伝子組換え）（販売名：アクテムラ点滴静注用 80mg 他）が製造販売承認されている。また、SARS-CoV-2 による感染症に対する複数のワクチンが製造販売承認されている。

エンシトレルビル フマル酸は、北海道大学及び塩野義製薬株式会社の共同研究により創製された SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼ阻害剤であり、ポリタンパク質の切断を阻止することにより、ウイルス複製を抑制する。

今般、申請者は、SARS-CoV-2 による感染症患者等を対象とした国際共同第 II/III 相試験（T1221 試験）の第 II a 相パート及び第 II b 相パートの成績に基づき承認申請を行い、その後、令和 4 年 5 月 20 日の医薬品医療機器等法の改正に伴い、本品目は医薬品医療機器等法第 14 条の 2 の 2 に基づく第 14 条の承認に該当するとして、緊急承認制度の適用を希望した。

2022 年 5 月時点で、本剤はいずれの国又は地域においても承認されていない。

なお、本報告書は、「緊急承認制度における承認審査の考え方について」（令和 4 年 5 月 20 日付け薬生薬審発 0520 第 1 号）及び「緊急承認を求める申請への切替えが希望されている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 4 年 5 月 26 日付け薬生薬審発 0526 第 16 号）に基づき審査を行ったものである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、pH、酸解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には、少なくとも 2 種類 of フマル酸共結晶（① [REDACTED]、② [REDACTED]、[REDACTED]、並びに [REDACTED] の [REDACTED]）が認められているが、実生産における製造方法では① [REDACTED] のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）、粉末 X 線回折及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

¹⁾ 厚生労働省：<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>（最終確認日：2022 年 5 月 31 日）

2.1.2 製造方法

原薬は出発物質A*

出発物質B*

及び

出発物質C* を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA ^{a)}	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
同一性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
██████████	規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法

a) ██████████ について、原薬に対するリスクアセスメントの結果、██████████ を超えて残留する可能性はないと判断され、CQA に設定されていない。

重要工程として、中間体である 中間体D²⁾ 合成工程、中間体E*

合成工程及び ██████████

工程が設定されている。また、重要中間体として、中間体D* 及び中間体E*

が管理さ

れている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（エンシトレルビル及びフマル酸）、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）、類縁物質F³⁾（██████████）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分及び定量法〔エンシトレルビル（液体クロマトグラフィー）、フマル酸（液体クロマトグラフィー）〕が設定されている。

なお、審査の過程において、フマル酸は純度試験から定量法に変更され、含量に追加された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3ロット	25°C	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） +ファイバードラム	3カ月 ^{a)}
加速試験	パイロットスケール 3ロット	40°C	75%RH		3カ月 ^{a)}

a) パイロットスケール3ロットのうち、2ロットが6カ月目まで、1ロットが3カ月目までのデータが提出された。

²⁾ 中間体D*

³⁾ 変異原性不純物（クラス2）に対する管理として、原薬での規格及び試験方法が設定されている。

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインを参考とし、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに入れて室温保存するとき、6 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 152.3 mg (エンシトレルビルとして 125 mg) を含有する素錠である。製剤には 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、結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は []、 []、 []、 []、打錠、充てん、包装・表示、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、 [] 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
同一性	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (液体クロマトグラフィー及び紫外可視吸収スペクトル)、純度試験 [類縁物質 (液体クロマトグラフィー)]、製剤均一性 (質量偏差試験)、溶出性 (液体クロマトグラフィー) 及び定量法 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 1 ロット 小規模スケール 2 ロット	25°C	60%RH	PTP 包装 ([])	6 カ月
加速試験	パイロットスケール 1 ロット 小規模スケール 2 ロット	40°C	75%RH	[]	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインを参考とし、PTP () に包装し、室温保存するとき 12 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 共結晶原薬の管理戦略について

申請者は、原薬としてエンシトレルビルとフマル酸の共結晶（以下、「フマル酸共結晶」）を選択した経緯及び当該共結晶の管理戦略について、以下のように説明している。

エンシトレルビルのフリー体は、溶解度が低く、経口吸収性が低いため、塩及び共結晶のスクリーニングにおいて、溶解度、吸湿性及び予備的な固体安定性評価を考慮して候補原薬を選定し、結晶多形の制御の観点等も加味した上で、フマル酸共結晶を選択した。

フマル酸共結晶の管理戦略について、製造工程パラメータが結晶形に及ぼす影響を評価した結果、いずれの製造工程パラメータも影響せず、一貫してフマル酸共結晶の を得られることが確認できたことから、原薬の CQA には結晶形を設定せず、工程内試験及び原薬規格での結晶形の管理は不要と判断した。また、製造工程の開発時及び実生産スケールでの製造時のいずれのロットの原薬でも、エンシトレルビルの の (フマル酸共結晶との) に関する は認められていないこと、原薬規格に を規定することから、少なくとも、原薬 (フマル酸共結晶の) とエンシトレルビルの の は識別が可能であることも踏まえると、結晶形の管理は不要と考える。

機構は、フマル酸共結晶の管理戦略の適切性について、製造工程によってフマル酸共結晶の結晶形を担保し、工程内試験又は原薬規格での管理は不要との申請者の説明には、以下の点から潜在的なリスクが残されていることから、商用生産時には による結晶形の管理を行う必要があると考える。

- 製造工程パラメータが結晶形に及ぼす影響の許容範囲に関する検証実験はラボスケールで実施されており、現時点で、フマル酸共結晶原薬を商用スケールで製造した場合の影響について十分な知見が得られていないこと。
- 結晶形の管理について、フマル酸共結晶原薬の規格に設定された と開発時の特性解析等で用いられた について、分析感度の同等性等の詳細な説明がされていないこと。

申請者は、 で実施していた での による結晶形の管理を商用生産時にも承認事項として実施すると説明し、機構は了承した。

2.R.2 原薬及び製剤中に残存する 溶媒A* の管理戦略について

申請者は、原薬中に 溶媒A* が [] ppm 残留するロット分析結果が恒常的に得られていることについて、以下のように説明している。

以下の点を踏まえ、原薬は [] 結晶であると判断したことから、溶媒A* は付加物（溶媒和）ではなく残留溶媒として管理することが適切と考える。

- 開発初期段階からプロセスバリデーションまでに得られた原薬中の残留 溶媒A* 量は [] [] ppm（エンシトレルビルに対する当量に換算すると、 [] ）であり、ロット間のバラつきが大きいこと及び最大値であっても溶媒和を形成するには 溶媒A* が少量であること。
- 原薬の単結晶 X 線構造解析において、結晶中に溶媒が存在できる空間がなく、溶媒由来の残渣ピークも測定されていないこと。

また、残留溶媒としての 溶媒A* に関する管理戦略として、以下の点を踏まえ、原薬規格における残留溶媒の 溶媒A* 規格値は、ICH Q3C ガイドラインのクラス 3 溶媒に対するオプション 1 での限度値である 5,000 ppm 以下ではなく、オプション 2 に基づき [] ppm 以下と設定することが適切と考えた。

- 溶媒として 溶媒A* を使用し、かつ最後の晶析操作を実施する [] 中間体E* [] 合成工程の製造工程パラメータが残留 溶媒A* 量に及ぼす影響を開発時に評価した結果、いずれの製造工程パラメータも 溶媒A* 残留量に影響を与えないことが確認されていること。さらに、実生産スケールのロット分析でも、溶媒A* 残留量が再現されており、結晶形管理の堅牢性を考慮の上で使用溶媒に 溶媒A* が選択されていることを踏まえると、製造方法を変更して現在のレベルよりも 溶媒A* 残留量を低減することは原薬の管理戦略上困難であること。
- ICH Q3C ガイドラインのクラス 3 溶媒に関するオプション 2 に基づく製剤での管理において、原薬中に [] ppm の 溶媒A* が含まれる場合であっても、本剤の 1 日最大投与量（375 mg）から計算した 1 日の原薬由来の 溶媒A* 摂取量は約 [] mg であり、ICH Q3C ガイドラインで定められている PDE 値（許容一日曝露量）の 50 mg/日以下での管理が可能であること。さらに、製剤に用いられる添加剤には 溶媒A* が含まれないこと。

機構は、溶媒A* を原薬の付加物（溶媒和）ではなく残留溶媒とする管理戦略及び当該規格値は受入れ可能と判断した。また、これまでに得られている安定性試験成績において、溶媒A* が容器・施栓系に与える影響は認められていないものの、継続中の安定性試験等でも引き続き原薬及び製剤中に残存する 溶媒A* の挙動を把握し、容器・施栓系への影響を評価するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

2.R.3 原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間の設定について

本剤は新有効成分含有医薬品であることから、ICH Q1A ガイドラインに基づき、原薬及び製剤の正式な安定性試験において、長期保存試験では 3 ロットにつき最小で 12 カ月、加速試験では 3 ロットにつき最小で 6 カ月保存した場合の安定性確認が求められている。また、安定性試験の基準ロットとして製剤は 3 ロットのうち 2 ロットはパイロットスケール以上のスケールで製造されたものを用いて安定性試験を実施することが求められている。しかしながら、本剤の承認申請に際しては、上記のロット条件や最小保存期間を満していない安定性試験成績（2.1.4、2.2.4 参照）等に基づき、ICH Q1E ガイドラインを参考に、3 ロットの長期保存試験成績が得られている保存期間の 2 倍の期間として、原薬のリテスト期

間は6カ月、製剤の有効期間は12カ月と設定されている。なお、12カ月の長期保存試験成績及び6カ月の加速試験の追加成績を随時、機構へ提出することが予定されている。

機構は、以下の点から、申請者が設定した原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間は受入れ可能と判断した。

- 本剤は新興感染症である新型コロナウイルス感染症に対する医薬品として開発され、通常の医薬品開発と比べて著しく短い期間で開発が進められていることから、安定性試験成績が限定的なものにならざるを得ないこと。
- 原薬について、これまでに得られた安定性試験成績（2.1.4 参照）等において、安定であることが確認されていること。
- 製剤について、これまでに得られた安定性試験成績（2.2.4 参照）等において、安定であることが確認されていること。また、製剤の規格及び試験方法に設定されていない Δ について、苛酷試験（40℃/75%RH、暗所、ガラス瓶・開栓）において、1カ月目で Δ %まで増加したものの、2カ月目では Δ %のまま変動は認められなかったことから、長期間保存した際にも Δ の増加量は最大 Δ %程度と想定されること。また、製剤の当該苛酷試験の2カ月目において、 Δ 以外の試験項目は試験開始時から変化を認めなかったこと。
- 製剤について、プロセスバリデーションロット（実生産スケール）の3ロットに関して以下のデータが得られており、ロットサイズ依存的な製剤品質及び安定性への影響が認められていないこと。
 - ・ 実生産スケール3ロットのロット分析結果について、パイロットスケール1ロット及び小規模スケール2ロットと同等の結果が得られていること
 - ・ 実生産スケールの2ロットに関する加速試験（40℃/75%RH、遮光）の1カ月目の結果において、 Δ 以外の試験項目について試験開始時から明確な品質の変化は認められず、 Δ の増加傾向もパイロットスケール1ロット及び小規模スケール2ロットと同等であること

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本項で用いる値は平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する阻害活性（CTD 4.2.1.1-01、20）

SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する本薬の阻害活性が、各種アミノ酸変異を有する SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼとその基質の反応を利用して検討され、結果は表5のとおりであった。

表5 本薬の SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する阻害活性

SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼの アミノ酸変異	IC ₅₀ (nmol/L)
変異なし ^{a)}	13.2
G15S ^{b)}	8.0
T21I	14.3
L89F	15.0
K90R ^{c)}	9.7
P108S	13.2
P132H ^{d)}	14.4

- a) 従来株、alpha 株、gamma 株、delta 株等で認められているアミノ酸配列
b) lambda 株で認められているアミノ酸変異
c) beta 株及び組換え体 (XA 系統) で認められているアミノ酸変異
d) omicron 株 (BA.1、BA.2、BA.3、BA.4、BA.5 系統及びこれらの下位系統) 及び組換え体 (XD 及び XE 系統) で認められているアミノ酸変異

3.1.2 in vitro 抗ウイルス活性

3.1.2.1 in vitro 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-02~07、21)

SARS-CoV-2 の臨床分離株又はマウス馴化株を感染させた各種細胞を用いて、本薬の抗ウイルス活性が細胞変性を指標に検討され、結果は表 6 のとおりであった。

表6 in vitro における SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性

使用細胞	ウイルス株	ウイルス系統	EC ₅₀ (μmol/L)	
			本薬	レムデシビル
VeroE6/TMPRSS2	hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020	A (従来株)	0.37	1.9
	hCoV-19/Japan/QK002/2020	B.1.1.7 (alpha 株)	0.33	0.87
	hCoV-19/Japan/QHN001/2020		0.31	0.97
	hCoV-19/Japan/QHN002/2020		0.46	0.99
	hCoV-19/Japan/TY8-612/2021	B.1.351 (beta 株)	0.40	1.2
	hCoV-19/Japan/TY7-501/2021	P.1 (gamma 株)	0.50	2.1
	hCoV-19/Japan/TY7-503/2021		0.43	1.0
	hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021	B.1.617.2 (delta 株)	0.41	1.6
	hCoV-19/Japan/TY38-873/2021	B.1.1.529/BA.1 (omicron 株)	0.29	1.1
	hCoV-19/Japan/TY38-871/2021	B.1.1.529/BA.1.1 (omicron 株)	0.36	1.0
	hCoV-19/Japan/TY40-385/2022	B.1.1.529/BA.2 (omicron 株)	0.52	1.0
SARS-CoV-2 MA-P10 ^{a)}	A (従来株)	0.12	1.6	
HEK293T/ACE2-TMPRSS2	hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020	A (従来株)	0.027	0.012
	hCoV-19/Japan/QK002/2020	B.1.1.7 (alpha 株)	0.044	0.011
	hCoV-19/Japan/TY8-612/2021	B.1.351 (beta 株)	0.038	0.010
	hCoV-19/Japan/TY7-501/2021	P.1 (gamma 株)	0.026	0.0061
	hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021	B.1.617.2 (delta 株)	0.058	0.0094
	hCoV-19/Japan/TY38-873/2021	B.1.1.529/BA.1 (omicron 株)	0.064	0.015
初代ヒト鼻腔由来細胞の ヒト気管上皮 3 次元器官培養モデル	hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021	B.1.617.2 (delta 株)	0.0570 ^{b)}	—

— : 未検討

a) hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 のマウス馴化株

b) EC₉₀ は、0.117 μmol/L (0.0623 μg/mL)

また、VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞に対する本薬の 50%細胞障害濃度 (CC₅₀) が検討され、それぞれ 100 μmol/L 超及び 55 μmol/L であった。さらに、得られた本薬の細胞障害性 (CC₅₀) と抗ウイルス活性 (EC₅₀) の値を用いてその選択比 (CC₅₀/EC₅₀) が算出され、192 超⁴⁾ と判断された。

3.1.2.2 血清存在下における抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-08)

SARS-CoV-2 [hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株、P.1 系統 (gamma 株)] を感染させた VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いて、血清存在下における抗ウイルス活性が検討された。ヒト血清 (0~25%) 又はマウス血清 (0~12.5%) 存在下における EC₅₀ から、線形回帰で血清 100% 存在下での EC₅₀ が推定され、ヒト血清及びマウス血清 100% 存在下における EC₅₀ は、それぞれ 3.02 及び 3.93 μmol/L (推定値) であった。また、ヒト血清及びマウス血清いずれにおいても、血清 100% 存在下では血清非存在下と比べて EC₅₀ が約 6 倍高値を示した。

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 *in vitro* 耐性発現試験 (CTD 4.2.1.1-09~11)

本薬 (0.041~10 μmol/L) 存在下で、SARS-CoV-2 の臨床分離株を感染させた VeroE6/TMPRSS2 細胞を培養し、その培養上清を採取して 4 代継代し、培養上清中のウイルスの SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域の遺伝子配列が決定された。その結果、D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49 (M/L) /S144A のアミノ酸変異が認められ、当該変異株に対する本薬及びレムデシビルの抗ウイルス活性は表 7 のとおりであった。

表 7 変異株に対する本薬及びレムデシビルの抗ウイルス活性

親株 (系統)	3CL プロテアーゼ のアミノ酸変異	本薬		レムデシビル	
		EC ₅₀ (μmol/L)	感受性変化 ^{a)}	EC ₅₀ (μmol/L)	感受性変化 ^{a)}
hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 (A、従来株)	M49L	5.9	12	1.1	0.40
hCoV-19/Japan/QHN001/2020 (B.1.1.7、alpha 株)	M49L	12	26	1.6	0.58
	S144A	4.0	8.5	1.4	0.49
	D48G	1.8	3.7	2.0	0.71
hCoV-19/Japan/TY8-612/2021 (B.1.351、beta 株)	M49L	10	21	1.1	0.66
	P52S	2.6	5.5	1.4	0.86
hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 (P.1、gamma 株)	M49L	13	27	3.1	1.8
	M49 (M/L) /S144A ^{b)}	49	100	1.6	0.97
	S144A	5.4	11	3.0	1.8
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 (B.1.617.2、delta 株)	M49L	13	41	1.7	1.1
	D48G	2.0	6.5	2.7	1.7

使用細胞：VeroE6/TMPRSS2 細胞

a) 変異株に対する EC₅₀/親株に対する EC₅₀

b) 2 種のアミノ酸変異株 (S144A と M49L/S144A) が混在

3.1.3.2 SARS-CoV-2 変異導入株に対する抗ウイルス活性及び変異導入株の複製能 (CTD 4.2.1.1-12~13)

in vitro 耐性発現試験 (3.1.3.1 参照) において認められた SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異 (D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49L/S144A) を SARS-CoV-2 (rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020 株、A 系統) にリバーシジェネティクス法により導入して組換えウイルスが作製された。当該組換えウイルスに対する本薬、レムデシビル、ニルマトレルビル及びカシリビマブ/イムデビマブ併用⁵⁾ の抗ウイ

⁴⁾ VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いた際に EC₅₀ が最も高値であった hCoV-19/Japan/TY40-385/2022 株の EC₅₀ 値 (0.52 μmol/L) を用いて算出。

⁵⁾ Clone : REGN10933 及び Clone : REGN10987 (Cell Science 社)

ルス活性が検討され、結果は表 8 のとおりであった。また、当該組換えウイルスを VeroE6/TMPRSS2 細胞に感染させたときのウイルスの複製能が、ウイルス力価 (TCID₅₀) を指標として検討され、いずれの変異導入株も親株とウイルス力価の経時推移は同様であった。

表 8 変異導入株に対する抗ウイルス活性

導入変異	本薬		レムデシビル		ニルマトレルビル		カシリピマブ/イムデピマブ ^{a)}	
	EC ₅₀ (μmol/L)	感受性 変化 ^{b)}						
D48G	0.49	4.3	1.7	1.0	0.038	1.0	0.19	0.91
M49L	1.7	17	0.85	0.52	0.029	0.68	0.21	0.93
P52S	0.44	3.7	1.8	1.0	0.021	0.54	0.19	0.91
S144A	0.92	9.2	1.5	0.90	0.057	1.4	0.22	1.0
M49L/S144A	11	100	0.86	0.53	0.055	1.3	0.21	0.95

使用細胞：VeroE6/TMPRSS2

a) Clone：REGN10933 及び Clone：REGN10987 (Cell Science 社)

b) 各種変異導入株に対する EC₅₀/親株に対する EC₅₀

3.1.4 抗 SARS-CoV-2 薬との併用効果 (CTD 4.2.1.1-14~15)

本薬と抗 SARS-CoV-2 薬を併用したときの併用効果が検討され、結果は表 9 のとおりであった。

表 9 本薬及び抗 SARS-CoV-2 薬の併用効果

ウイルス株 (系統)	併用薬	Combination Index ^{a)}	判定 ^{b)}
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 (B.1.617.2, delta 株)	レムデシビル	1.11	相加
		1.06	相加
		1.03	相加
	カシリピマブ/イムデピマブ ^{c)}	0.913	相加
		0.742	相乗
		0.730	相乗
rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020 (A, 従来株) ^{e)}	N-ヒドロキシシチジン ^{d)}	1.07	相加
		1.19	相加
		1.12	相加
	ニルマトレルビル	1.08	相加
		1.12	相加
		1.15	相加

使用細胞：VeroE6/TMPRSS2

a) Chou-Talalay 法 (Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27-55) に基づき、併用する各薬剤の EC₅₀ に近い割合で混合し、2 剤のウイルス増殖抑制効果に対する寄与が概ね同等となる条件下で得られる阻害効果を基に算出。

b) CI ≤ 0.8 を相乗効果、0.8 < CI < 1.2 を相加効果、1.2 ≤ CI を拮抗効果として併用効果を判定。

c) Clone：REGN10933 及び Clone：REGN10987 (Cell Science 社)

d) モルヌピラビルの主要代謝物

e) レポーター遺伝子 XXXXXXXXXX を導入した組換えウイルス株

3.1.5 *in vivo* 抗ウイルス活性

3.1.5.1 SARS-CoV-2 感染マウスにおける本薬の抗ウイルス活性及び PK/PD 解析 (CTD 4.2.1.1-16)

BALB/c マウス (溶媒群雌 10 例、本薬群各雌 5 例) に SARS-CoV-2 [1.00 × 10⁴ TCID₅₀/個体、hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株 (gamma 株)] を経鼻接種した直後から、溶媒⁶⁾ 若しくは本薬 1~32 mg/kg を 1 日 2 回、本薬 0.5~16 mg/kg を 1 日 4 回又は本薬 2~64 mg/kg を単回経口投与したときの、投与開始 24 時間後の肺組織内ウイルス力価 (TCID₅₀) が評価され、いずれの用法においても、用量依存的な減少が認められた。

⁶⁾ 0.5% (w/v) メチルセルロース

また、BALB/c マウス (各群雌 4 例) に SARS-CoV-2 [1.00×10⁴ TCID₅₀/個体、hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株 (gamma 株)] を経鼻接種した直後から、本薬 2~64 mg/kg を単回経口投与したときの PK パラメータ (C_{max}/EC₅₀、AUC_{0-24h}/EC₅₀、C_{24h}/EC₅₀、Time_{High}⁷⁾)⁸⁾ と投与開始 24 時間後の肺組織内ウイルス力価 (TCID₅₀) の低下量の相関性が検討され、C_{max}/EC₅₀ 及び AUC_{0-24h}/EC₅₀ で他の PK パラメータよりも相関が高かった。

3.1.5.2 SARS-CoV-2 感染マウスにおける本薬遅延投与の抗ウイルス活性及び PK/PD 解析 (CTD 4.2.1.1-17)

BALB/c マウス (各群雌 5 例) に SARS-CoV-2 [1.00×10⁴ TCID₅₀/個体、hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株 (gamma 株)] を経鼻接種した 24 時間後から、溶媒⁶⁾ 若しくは本薬 8~64 mg/kg を 1 日 2 回、本薬 8~64 mg/kg を 1 日 3 回、本薬 16~64 mg/kg を 1 日 1 回 2 日間経口投与、又は接種した 24 時間後に本薬 32~64 mg/kg を単回経口投与したときの、投与開始 24 時間及び 48 時間後の肺組織内ウイルス力価 (TCID₅₀) が検討され、単回投与群を除き、投与開始 24 時間及び 48 時間後のいずれにおいても用量依存的な減少が認められた。

また、PK パラメータ [C_{max}/EC₅₀、AUC_{0-48h}/EC₅₀、C_{48h}/EC₅₀、Time_{High} (1×EC₅₀、3×EC₅₀、5×EC₅₀、10×EC₅₀)⁹⁾]⁸⁾ と投与開始 48 時間後の肺組織内ウイルス力価 (TCID₅₀) の低下量の相関性が検討され、C_{48h}/EC₅₀、Time_{High} (5×EC₅₀ 及び 10×EC₅₀)、AUC_{0-48h}/EC₅₀ で他の PK パラメータよりも相関が高く、申請者は、投与期間を通じて本薬の血漿中濃度を維持することの重要性が示唆されたと説明している。

本試験において、投与開始 48 時間後の肺組織内ウイルス力価 (TCID₅₀) を 1 log₁₀、2 log₁₀ 及び 3 log₁₀ 減少させたときの本薬の C_{48h}/EC₅₀ は、それぞれ 0.769、3.78 及び 14.7 であり、当該値とヒト又はマウス血清 100% 存在下における EC₅₀ [それぞれ 3.02 又は 3.93 µmol/L (推定値)] (3.1.2.2 参照) より算出された、肺内ウイルス力価を 1 log₁₀、2 log₁₀ 及び 3 log₁₀ 減少させるために必要な C_{48h} は、ヒトで 1.24、6.09 及び 23.7 µg/mL、マウスで 1.61、7.90 及び 30.7 µg/mL であった。

3.1.5.3 SARS-CoV-2 感染マウスにおける本薬遅延投与による治療効果 (CTD 4.2.1.1-18)

BALB/c マウス (溶媒群雌 8 例、本薬群各雌 12 例) に SARS-CoV-2 [1.00×10³ TCID₅₀/個体、SARS-CoV-2-MA-P10¹⁰⁾ 株] を経鼻接種した 24 時間後から、溶媒⁶⁾ 又は本薬 4~32 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間経口投与したときの、ウイルス接種から 14 日間の体重変化率、生存率及び生存期間が検討された。溶媒群と比較して、本薬群において用量依存的な体重減少の抑制が認められ、ウイルス接種 14 日後の体重は、溶媒群ではウイルス接種前の 86.4%であったのに対し、本薬群では、ウイルス接種前の 94.6~100.1%であった。また、溶媒群と比較して、本薬群のいずれの用量においても生存率の改善及び生存期間の延長が認められ、溶媒群のウイルス接種 14 日後における生存率は 37.5%であったのに対し、本薬群の 4 mg/kg 投与群では 91.7%であり、8、16 及び 32 mg/kg 投与群では 100%であった。

⁷⁾ EC₅₀ を超える血漿中本薬濃度を維持する時間

⁸⁾ EC₅₀ : マウス血清 100% 存在下における本薬の EC₅₀ (3.93 µmol/L、推定値) (3.1.2.2 参照) が用いられた。

⁹⁾ 1×EC₅₀、3×EC₅₀、5×EC₅₀、10×EC₅₀ を超える血漿中本薬濃度を維持する時間

¹⁰⁾ hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 のマウス馴化株

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 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及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-01)

In vitro において、108 種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬 (100 $\mu\text{mol/L}$) の影響が検討され、50%以上の阻害活性が認められたのは、PDE4A1A、PDE4B1、PDE4C1、PDE4D2、PDE7A、PDE7B、CCK₂受容体、ニコチン性 ACh 受容体サブユニット $\alpha 1$ 及びアデノシントランスポーターであった。

また、50%以上の阻害活性が認められた上記 9 種及びペプチダーゼ 10 種 (アンジオテンシン変換酵素、カスパーゼ 2、キモトリプシン、カテプシン B、カテプシン D、カテプシン G、カテプシン L、好中球エラスターゼ 2、HIV-1 プロテアーゼ及びトロンビン) に対する本薬 (0.03~100 $\mu\text{mol/L}$) の影響が検討され、50%以上の阻害活性が認められたのは、PDE4A1A、PDE4B1、PDE4C1、PDE4D2 及びアデノシンの取込みであり、その IC₅₀ はそれぞれ 63.2、69.1、75.7、73.4 及び 1.43 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他については、100 $\mu\text{mol/L}$ まで 50%以上の阻害活性は認められなかった。

3.2.2 ヒト初代培養細胞に対する細胞毒性 (CTD 4.2.1.2-02)

ヒト初代培養細胞 (ヒト肝細胞、正常ヒト腎上皮混合細胞及びヒト末梢血 CD4⁺T 細胞) の増殖期及び非増殖期に対する本薬 (0.55~135 $\mu\text{mol/L}$) の細胞毒性が細胞中 ATP 量を指標として検討され、いずれの細胞においても CC₅₀ は 135 $\mu\text{mol/L}$ (72 $\mu\text{g/mL}$) 超であった。

3.2.3 ヒト各種組織由来株化細胞に対する細胞毒性 (CTD 4.2.1.2-03)

ヒト組織由来株化細胞 [HepG2 細胞 (ヒト肝細胞癌細胞)、HK-2 細胞 (ヒト腎近位尿細管細胞)、HEK293 細胞 (ヒト胎児腎臓細胞)、SH-SY-5Y 細胞 (ヒト神経芽腫細胞)、SK-N-SH 細胞 (ヒト神経芽腫細胞)、Jurkat 細胞 (ヒト T 細胞白血病細胞)、E006AA-hT 細胞 (ヒト前立腺癌細胞)、HUVEC 細胞 (ヒト血管内皮細胞) 及び MRC-5 細胞 (ヒト肺線維芽細胞)] に対する本薬 (0.55~135 $\mu\text{mol/L}$) の細胞毒性が細胞中 ATP 量を指標として検討され、いずれの細胞においても CC₅₀ は 135 $\mu\text{mol/L}$ (72 $\mu\text{g/mL}$) 超であった。

3.2.4 ヒト細胞に対するミトコンドリア毒性 (CTD 4.2.1.2-04)

本薬 (0.18~564 $\mu\text{mol/mL}$) 存在下で、HepG2 細胞をグルコース又はガラクトース含有培地で培養したときの CC₅₀ を、細胞中 ATP 量を指標にそれぞれ算出し、ミトコンドリア毒性が評価された¹¹⁾。いずれの培地でも CC₅₀ は同様であり、ミトコンドリア毒性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響 (CTD 4.2.1.3-01)

SD ラット (各群雄 6 例) に本薬 20、100 又は 1,000 mg/kg を単回経口投与し、一般症状及び神経行動学的機能に対する本薬の影響が機能観察総合評価 (FOB) 法により検討された。その結果、1,000 mg/kg 投与群で糞量及び尿量の減少が認められたが、神経行動学的機能に関連する事象は認められず、中枢神経系への影響を及ぼさないと申請者は判断している。

¹¹⁾ グルコース含有培地を用いた場合には解糖系を介した細胞内 ATP が産生されるため、被験薬のミトコンドリア毒性に抵抗性を示すのに対し、ガラクトース含有培地を用いた場合では解糖系を介した細胞内 ATP 産生が制限されることにより、被験薬のミトコンドリア毒性に感受性を示すことを利用し、各培地で培養したときの細胞毒性を比較することでミトコンドリア毒性が評価された。

3.3.2 心血管系に対する影響

3.3.2.1 *in vitro* 試験

3.3.2.1.1 hERG カリウム電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3-02)

hERG チャンネルを発現させた CHO 細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法により本薬の hERG カリウム電流に対する影響が検討された。本薬 10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ における hERG カリウム電流抑制率はそれぞれ 9、16 及び 39% であり、hERG 電流に対する IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

3.3.2.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.1.3-03)

無麻酔のカニクイザル (各群雄 4 例¹²⁾) に本薬 10、50 及び 150 mg/kg を順次単回経口投与したときの血圧、心拍数及び心電図 [PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び補正 QT 間隔 (QTc)] に対する影響がテレメトリー法により検討された。本薬 50 及び 150 mg/kg 投与時に、心拍数の軽度な増加 (28%以内) が認められた。カニクイザルに対する無影響量は 10 mg/kg/回と判断され、このときの本薬の血漿中曝露量 (C_{max} : 43.8 $\mu\text{g/mL}$) は、ヒトにおける本剤投与時の本薬の血漿中曝露量¹³⁾ (C_{max} : 28.1 $\mu\text{g/mL}$) と比較して、約 1.6 倍であった。申請者は、本薬はヒトにおいて QT 間隔延長リスクは示されておらず (6.2.3 参照)、臨床試験において認められた心血管系リスクに関連する有害事象は、本薬 375/125 mg 群で動悸 (1 例) を認めたのみであり、ヒトへの明確な影響は示唆されていないことから、本薬の臨床使用に安全性上の問題が生じる可能性は低いと説明している。

3.3.3 呼吸系に対する影響 (CTD 4.2.1.3-03)

カニクイザル (各群雄 4 例) に本薬 50 及び 150 mg/kg を順次単回経口投与したときの呼吸数及び血液ガスパラメーター (動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧及びヘモグロビン酸素飽和度) に対する影響が検討され、本薬投与の影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性について

申請者は、本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 が細胞に侵入すると、ウイルス RNA を鋳型にタンパク質が翻訳される。このうち、非構造タンパク質はポリタンパク質として翻訳され、ポリタンパク質が SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ等によるプロセッシングを受け、ウイルスの複製等に必須である非構造タンパク質となる (Nat Commun 2021; 12: 6055)。本薬は SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する阻害活性を有し (3.1.1 参照)、ポリタンパク質のプロセッシングを阻害することにより SARS-CoV-2 の複製を阻害する。なお、SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ¹⁴⁾ と本薬の結合部位及び結合様式を X 線回折による共結晶構造解析で確認したところ、表 10 のとおりであった。

¹²⁾ 10 mg/kg 投与時の血圧のみ 3 例で評価

¹³⁾ 第 I 相試験 (T1211 試験) において、健康成人女性に 1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与したときの投与 5 日目の本薬の血漿中曝露量 (6.2.1.2 参照)

¹⁴⁾ 従来株 (hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020、A 系統) の SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼの配列を用いた。

表 10 本薬と 3CL プロテアーゼの結合部位及び結合様式

本薬の結合部位 ^{a)}	本薬と結合部位の結合様式
T25	主鎖 NH ドナーと水素結合
H41	側鎖と π - π 相互作用
M49	側鎖 ϵ 炭素と CH- π 相互作用
G143	主鎖 NH ドナーと水素結合
C145	主鎖 NH ドナーと水素結合
H163	側鎖 NH ドナーと水素結合
M165	側鎖 β 炭素と CH- π 相互作用
E166	主鎖 NH ドナーと水素結合、側鎖 β 炭素と CH- π 相互作用

a) 本薬から 5Å 未満に位置する SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸残基

本薬の抗ウイルス活性について、*in vitro* での検討において、従来株、alpha 株、beta 株、gamma 株、delta 株及び omicron 株 (BA.1、BA.1.1 及び BA.2 系統) に対して本薬は同程度の抗ウイルス活性が示されている (3.1.2.1 参照)。また、*in vitro* での抗ウイルス活性は検討されていないが、lambda 株、omicron 株 (BA.1、BA.2、BA.3、BA.4、BA.5 及びこれらの下位系統) 及び組換え体 (XA、XD 及び XE 系統) で認められているアミノ酸変異 [lambda 株 : G15S¹⁵⁾、omicron 株 : P132H¹⁶⁾、組換え体 (XA 系統) : K90R¹⁶⁾、組換え体 (XD 及び XE 系統) : P132H¹⁶⁾] を有する SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対して本薬は阻害活性を有すること (3.1.1 参照)、当該アミノ酸変異は本薬の結合部位ではないこと (表 10) から、これらの変異株に対して本薬は従来株と同程度の抗ウイルス活性を有すると推定される。また、omicron 株 (BA.1.1.2 系統) で認められている SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異 (P132H 及び T169S) のうち、P132H の変異を有する SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対して本薬は阻害活性を有すること、いずれのアミノ酸変異も本薬の結合部位ではないこと (表 10)、mu 株では SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼにアミノ酸変異が認められていないこと¹⁷⁾ から、これらの変異株に対して本薬は従来株と同程度の抗ウイルス活性を有すると推定される。

機構は、以下のように考える。

本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性に係る申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、新規変異株に対する本薬の抗ウイルス活性に関する情報は、有効性に関する重要な情報であることから、引き続き情報を収集し、本薬の抗ウイルス活性への影響について随時検討し、新たな知見が得られた場合には適切に対応する必要がある。なお、臨床試験に組み入れられた被験者の感染株については 7.1 に記載する。

3.1.3.2 SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性プロファイルについて

申請者は、SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

In vitro 耐性発現試験において、SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼの酵素活性中心部位の近傍にアミノ酸変異 [D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49 (M/L) /S144A] が認められ、当該変異を有する株では、本薬の感受性は親株と比較して 3.7~100 倍低下した (3.1.3.1、3.1.3.2 参照)。また、当該変異を導入した株は親株と同様のウイルス力価の経時推移を示し、増殖性には影響を及ぼさなかった (3.1.3.2 参照)。なお、2022 年 5 月 27 日時点の GISAID のデータベース¹⁸⁾ において、これらの単一変異を有する株の割

¹⁵⁾ GISAID (<https://www.gisaid.org/>) に登録されている hCoV-19/Japan/TY33-456/2021 株の配列を参照

¹⁶⁾ 2022 年 5 月 23 日時点で GISAID (<https://www.gisaid.org/>) に登録されている omicron 株の各下位系統及び各組換え体の配列を参照

¹⁷⁾ GISAID (<https://www.gisaid.org/>) に登録されている hCoV-19/Japan/TY26-717/2021 株の配列を参照

¹⁸⁾ <https://www.gisaid.org/>

合はいずれも 0.001%以下であり、M49L/S144A のアミノ酸変異は報告されていない。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅱa 相パートにおける本薬群の被験者（34 例）¹⁹⁾ の検体（本薬投与前後）を用いて SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸配列を解析²⁰⁾ したところ、10 例で本薬投与後にアミノ酸変異が認められた（表 11）。アミノ酸変異が認められた時点以降において、いずれの症例もウイルス力価及びウイルス RNA 量の再上昇は認められず、その後に塩基配列の解析が可能な RNA 量が得られた 2 症例（症例 7 及び 9）で、当該アミノ酸変異は認められなかった。なお、当該アミノ酸変異は、SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼの活性中心部位及び本薬の結合部位（3.R.1、表 10）の変異ではなく、*in vitro* 耐性発現試験で認められたアミノ酸変異とは異なる変異であった（3.1.3.1 参照）。第Ⅱb 相パートにおいても、同様の解析を行う計画としているが、現時点で解析は未着手であり、結果が得られる時期は未定である。

表 11 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅱa 相パートで本薬投与後に認められた SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異

症例	投与群	アミノ酸変異 ^{a)}
1	750/250 mg	A234S
2	375/125 mg	L87F
3	375/125 mg	H246Y
4	750/250 mg	T198I
5	375/125 mg	A94A/V
6	750/250 mg	L272L/P
7	750/250 mg	T45T/S
8	750/250 mg	M130M/V
9	750/250 mg	K100K/Stop M130M/I
10	375/125 mg	D263D/E

Stop：終止コドン

a) 症例 5～10 は未変異株及びアミノ酸変異株が混在

機構は、以下のように考える。

in vitro での検討において、本薬存在下で、SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼにアミノ酸変異（D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49L/S144A）が認められ、これらのアミノ酸変異を有する場合、本薬に対する感受性が低下することを確認した。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅱa 相パートにおいてアミノ酸変異が認められた症例で、ウイルス力価及びウイルス RNA 量の再上昇は認められていないが、アミノ酸変異と本薬の有効性との関連も含め、臨床試験における本薬に対する耐性変異に関する情報は極めて限られており、*in vitro* において本薬に対する感受性が低下した変異株が認められていることを踏まえると、本薬を臨床使用した場合に、耐性変異株が出現し、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅱb 相パートの解析結果が得られ次第、速やかに評価し、新たな知見が得られた場合には適切に対応する必要がある。加えて、耐性変異の発現の有無は本薬の有効性に関する重要な情報であることから、公表文献等も含めて引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に対応する必要がある。

3.R.3 アデノシン取込み阻害活性について

申請者は、副次的薬理試験で認められたアデノシンの取込み阻害活性について、以下のように説明している。

¹⁹⁾ 無作為化され、治験薬初回投与開始前に得られた鼻咽頭ぬぐい検体で RT-PCR が陽性の被験者（ITT 集団）の 30 例及び RT-PCR 陽性とは判断されなかったが塩基配列の解析に必要な RNA 量が存在した一部の被験者 4 例

²⁰⁾ ベースライン、Day 6 及び Day 9 はすべての検体、Day 14 及び Day 21 は定性 PCR にて陽性であった検体が用いられた。

アデノシンは、中枢神経系（鎮静作用や自発運動の低下）、心血管系（心拍数減少、冠動脈や末梢動脈の拡張による血圧低下）、腎臓機能（腎動脈収縮、糸球体ろ過率の低下）、細胞代謝系（脂肪分解の抑制、インスリン分泌抑制、グルカゴン放出）及び激しい運動や炎症性疾患時における抗炎症又は免疫抑制への作用が報告されている（Nat Rev Drug Discov 2013;12: 265-86）。本薬のアデノシンの取込み阻害活性に対する IC₅₀ (1.43 μmol/L) は、臨床曝露量（非結合型 C_{max} : 1.2 μmol/L²¹⁾）と近似しているものの、生体内のアデノシンの血中半減期は 30 秒以下と非常に短いこと（Eur J Pharmacol 2004; 495: 1-16）から、アデノシンの取込み阻害活性に対する IC₅₀ と血中アデノシン濃度を上昇させる濃度には一定の乖離があると考えられる。また、臨床試験において、アデノシンの取込み阻害に関連して直ちに安全性上の懸念となるような重篤な有害事象は認められていないこと（7.R.3 参照）を踏まえると、臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を現時点では受入れ可能と考えるが、IC₅₀ と臨床曝露量との差が小さく、臨床試験成績も限られているため、引き続き有害事象の発現状況に留意する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、ウサギ及びサルに本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体を投与したときの PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、血清タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に関する検討が行われた。

血漿中の本薬濃度の測定には LC-MS/MS 法 [定量下限 ラット:1.00 又は 100 ng/mL、ウサギ:100 ng/mL、サル:10.0 又は 100 ng/mL]、生体試料の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター（定量下限 バックグラウンド値又はバックグラウンド値の 2 倍）又は定量的全身オートラジオグラフィ（定量下限 0.015 μg Eq/g）が用いられた。

なお、本項では、本薬の用量及び濃度はエンシトレルビルとして示す。また、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-01～02）

ラット及びサルに本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体を単回投与（静脈内又は経口）したときの血漿中の PK パラメータ（本薬又は総放射能）は表 12 のとおりであった。ラットに本薬を単回経口投与したときの絶対的 BA は 85.5±7.1% であった。

表 12 本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体を単回投与（静脈内又は経口）したときの血漿中の本薬又は総放射能の PK パラメータ

動物種	測定対象	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)
ラット	本薬	静脈内	1	雄	4	7.11±1.85 ^{a)}	—	2.84±0.27	10.4±2.70
		経口	2 ^{b)}	雄	4	2.22±0.59	2.00 [1.00, 2.00]	3.61±0.56	17.8±1.50
	総放射能	経口	2 ^{b)}	雄	4	2.32±0.45 ^{c)}	2.00 [2.00, 2.00]	5.24±0.18	21.1±0.60 ^{d)}
サル	本薬	経口	2 ^{b)}	雄	3	3.68±0.30	8.00 [8.00, 8.00]	11.6±1.5	98.4±11.5
	総放射能	経口	2 ^{b)}	雄	3	4.12±0.36 ^{c)}	8.00 [8.00, 8.00]	14.1±1.5	119±17.0 ^{d)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、—：未算出

a) C_{0h}（ノンコンパートメント解析により算出）、b) 本薬の ¹⁴C 標識体、c) 単位：μg Eq/mL、d) 単位：μg Eq·h/mL

²¹⁾ ヒトにおける本薬投与時の本薬の血漿中曝露量（C_{max} : 28.1 μg/mL）（6.2.1.2 参照）及びヒト血清中タンパク結合率（97.7%）（4.2.2 参照）から算出

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-02~03、4.2.3.5-02~03)

ラット、ウサギ及びサルに本薬を1日1回反復経口投与したときの血漿中の本薬のPKパラメータは表13のとおりであった。

表13 本薬を1日1回反復経口投与したときの血漿中の本薬のPKパラメータ

動物種	用量 (mg/kg/日)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	20	雌雄各6	1日目	26.0±5.25	44.1±6.52	1.00 [1.00, 2.00]	1.00 [1.00, 2.00]	214±62.1	327±44.5
			28日目	39.6±7.25	51.6±5.90	2.00 [2.00, 2.00]	1.50 [1.00, 2.00]	388±93.1	500±66.4
	50	雌雄各6	1日目	68.4±8.92	114±12.6	2.00 [2.00, 2.00]	2.00 [1.00, 2.00]	758±187	1,110±139
			28日目	114±14.7	142±17.7	2.00 [2.00, 8.00]	1.00 [1.00, 2.00]	1,700±331	1,780±245
	1,000	雌雄各6	1日目	272±33.2	381±65.7	5.00 [1.00, 8.00]	2.00 [1.00, 24.0]	4,420±445	6,060±476
			28日目	263±28.5	359±28.1	6.00 [2.00, 8.00]	2.00 [1.00, 8.00]	4,270±571	5,380±692
妊娠ラット	20 ^{a)}	雌5	1日目	—	36.9±4.75	—	1.00 [1.00, 2.00]	—	368±89.8
			12日目	—	46.1±7.70	—	1.00 [1.00, 1.00]	—	618±187
	60 ^{a)}	雌5	1日目	—	125±14.7	—	1.00 [1.00, 2.00]	—	1,590±274
			12日目	—	134±12.7	—	1.00 [1.00, 1.00]	—	1,990±335
	1,000 ^{a)}	雌5	1日目	—	266±24.7	—	1.00 [1.00, 4.00]	—	4,070±294
			12日目	—	240±29.9	—	1.00 [1.00, 2.00]	—	3,400±918
妊娠ウサギ	30 ^{b)}	雌5	1日目	—	36.6±9.75	—	2.00 [1.00, 4.00]	—	450±122
			14日目	—	68.8±26.6	—	1.00 [1.00, 24.0]	—	1,260±872
	100 ^{b)}	雌4	1日目	—	123±27.1	—	4.00 [2.00, 8.00]	—	2,010±559
			14日目	—	167±53.4	—	4.00 [1.00, 8.00]	—	2,580±1,300
	300 ^{b)}	雌3	1日目	—	307±52.0	—	2.00 [1.00, 24.0]	—	6,010±676
			14日目	—	220±87.9	—	4.00 [4.00, 8.00]	—	3,840±1,660
サル	10	雌雄各3	1日目	37.1±2.85	36.1±0.721	2.00 [1.00, 2.00]	1.00 [1.00, 1.00]	550±65.0	503±83.2
			14日目	77.6±23.3	75.2±4.50	4.00 [4.00, 4.00]	1.00 [1.00, 1.00]	1,220±426	1,170±124
	50	雌雄各3	1日目	142±4.04	174±37.7	8.00 [4.00, 8.00]	4.00 [4.00, 4.00]	2,940±130	2,980±414
			14日目	404±90.6	378±77.5	4.00 [4.00, 4.00]	1.00 [1.00, 4.00]	7,810±1,750	7,390±1,970
	雄: 1,000/300/100 ^{c)} 雌: 300/100 ^{d)}	雌雄各5	1日目	520±112	433±87.5	8.00 [8.00, 24.0]	8.00 [4.00, 8.00]	10,700±2,220	8,920±1,900
			14日目	409±206 ^{e)}	430±72.3 ^{f)}	4.00 [1.00, 4.00] ^{e)}	2.00 [1.00, 4.00] ^{f)}	7,840±4,000 ^{e)}	8,170±1,590 ^{f)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、—: 該当なし

a) 妊娠6日目から妊娠17日目の12日間、反復投与

b) 妊娠6日目から妊娠19日目の14日間、反復投与

c) 1,000 mg/kg/日で投与を開始し、全身状態の悪化に伴い、投与3日目から300 mg/kg/日に、投与8日目から100 mg/kg/日に減量して投与。

d) 300 mg/kg/日で投与を開始し、全身状態の悪化に伴い投与9日目に100 mg/kg/日に減量して投与。

e) 3例

f) 4例

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-01)

有色ラット (雄 9 例、1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 840 時間後までの放射能の組織分布²²⁾が検討された。放射能は、その大部分が消化管内容物に認められた他、広範な組織への分布が認められた。検討された大部分の組織において、投与 4 時間後に放射能濃度が最高値を示し、血漿中の放射能濃度 (1.92 $\mu\text{g Eq/g}$) よりも高い放射能濃度を示した組織 (消化管内容物を除く) は、大腸粘膜 (3.69 $\mu\text{g Eq/g}$)、肝臓 (3.33 $\mu\text{g Eq/g}$) 及び小腸粘膜 (2.51 $\mu\text{g Eq/g}$) であった。その後、各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し、大部分の組織において投与 72 時間後に定量下限未満となった。なお、鼻粘膜、肝臓及びぶどう膜において、投与 168 時間後まで放射能が検出されたが、投与 336 時間後までに定量下限未満となった。メラニンを含有するぶどう膜や有色皮膚中の放射能の濃度推移は、他の組織と明らかな違いは認められず、本薬及び代謝物のメラニンに対する親和性は低いことが示唆された。

4.2.2 血清タンパク結合 (CTD 5.3.2.1-01~02)

ラット、ウサギ、サル及びヒトの血清に本薬の ^{14}C 標識体 (0.5、5 又は 50 $\mu\text{g/mL}$) を添加したときの血清タンパク結合率 (限外ろ過法) は、それぞれ 98.3~98.8%、97.4~98.9%超、98.3~98.9%及び 97.7~98.7%であった。

血清アルブミン、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク及び γ -グロブリンに本薬の ^{14}C 標識体 (0.5、5 又は 50 $\mu\text{g/mL}$) を添加したときのタンパク結合率 (平衡透析法) は、それぞれ 94.7~94.8%、3.7~9.4%及び 6.8~14.7%であり、ヒト血清中における本薬の主な結合タンパクはアルブミンであることが示された。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.2-01~02、5.3.2.1-02)

ラット、サル及びヒトの血液に本薬の ^{14}C 標識体 (0.5、5 又は 50 $\mu\text{g/mL}$) を添加したときの血球移行率は、それぞれ 5.6%~12.9%、9.0%~10.4%及び 5.2%~8.0%であった。

ラット及びサルに本薬の ^{14}C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 48 時間後までの放射能の血球移行率は、それぞれ 10.3~25.7%及び 1.1~10.2%であった。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-01)

ラット (妊娠 17 日齢) (6 例、1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 48 時間後までの母動物及び胎児における組織中放射能濃度が測定された。放射能は、検討された胎児組織²³⁾のうち、脳、血液 (心臓内)、肝臓、肺に分布し、母動物の血漿中濃度と同様、投与 4 時間後に放射能濃度が最高値を示し、その後、投与 24 時間後に定量下限未満となった。投与 4 時間後における、母動物の血漿中放射能濃度に対する胎児組織中の放射能濃度の比は、脳 0.01、血液 (心臓内) 0.04、肝臓 0.05、肺 0.03 であった。本薬及び代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆された。

²²⁾ 検討された生体内組織は以下のとおり。

盲腸内容物、盲腸粘膜、大腸内容物、大腸粘膜、食道、直腸粘膜、小腸内容物、小腸粘膜、胃内容物、前胃粘膜、腺胃粘膜、小脳、大脳、脈絡叢、髄膜、脊髄、骨表面、骨膜、有色皮膚、非有色皮膚、副腎皮質、副腎髄質、松果体、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓 (皮質)、腎臓 (髄質)、腎臓 (全体)、膀胱内容物、膀胱壁、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、ハーダー腺、睪臓、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、眼 (毛様体及び虹彩)、眼 (水晶体)、眼 (ぶどう膜)、眼 (全体)、尿道球腺、精巣上体、包皮腺、前立腺、精囊、精巣、肺、鼻粘膜、気管、大動脈壁、骨格筋、心筋、舌、大静脈壁、血漿、血液 (心臓内)、骨髄、下顎リンパ節、リンパ節、脾臓、胸腺、歯髄

²³⁾ 脳、血液 (心臓内)、眼球、肝臓、肺における放射能濃度が検討された。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 における検討を踏まえ、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定された。

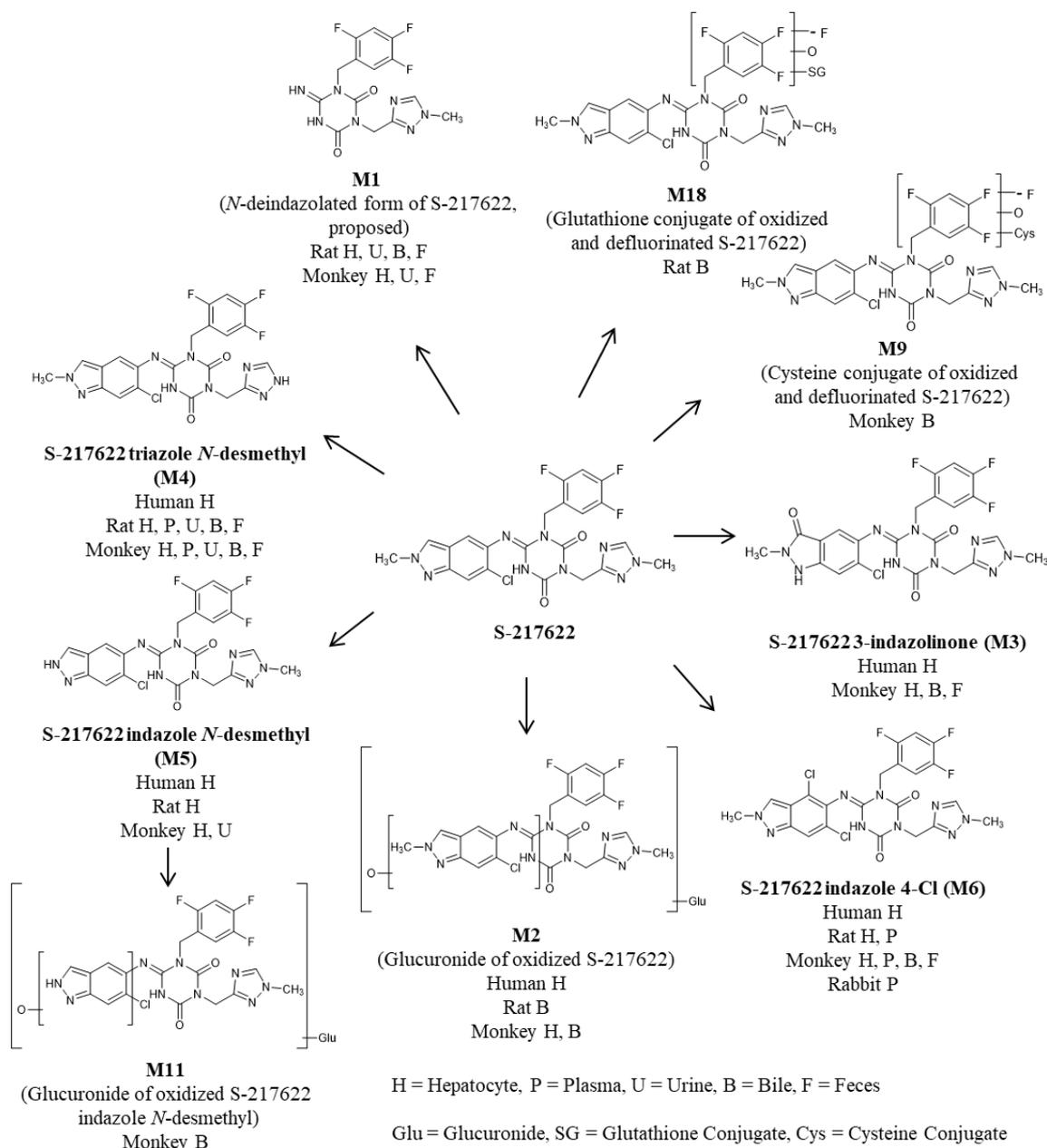


図 1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図 2.6.4.5-1 引用)

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 5.3.2.2-01~02)

ラット、サル及びヒトの肝細胞に本薬の ^{14}C 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、4 時間インキュベートしたとき、いずれの動物種においても主に未変化体(総放射能に対する割合:ラットで 72.3%、サルで 79.8%、ヒトで 75.1~79.2%) が検出され、代謝物として、M1 がラット及びサルで、M2 及び M3 がサル及びヒトで、M4、M5 及び M6 がラット、サル及びヒトで検出されたが、いずれも総放射能に対する割合は 3.5% 以下であった。

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) 発現系に本薬の ¹⁴C 標識体 (50 µmol/L) を添加して 90 分間インキュベートしたとき、総放射能に対する未変化体の割合は 94.9 ~ 97.7%²⁴⁾ であった。代謝物の生成はわずかであり、M3 (0.11~0.15%)²⁵⁾、M4 (0.10~0.54%)²⁵⁾ 及び M5 (0.03~1.08%)²⁵⁾ が認められた。

ヒト肝ミクロソームに本薬の ¹⁴C 標識体 (50 µmol/L) を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4/5) に対する阻害剤²⁶⁾ の存在下又は非存在下で、60 分間インキュベートしたときの M3、M4 及び M5 の生成阻害率が検討された。その結果、M3 の生成は CYP3A4/5 阻害剤で 6.3%、M4 の生成は CYP3A4/5 阻害剤で 38.1%、M5 の生成は CYP3A4/5 阻害剤で 50.0%、CYP2B6 阻害剤で 10.2%、CYP2C8 阻害剤で 14.1%、CYP2C9 阻害剤で 7.7%、CYP2D6 阻害剤で 2.6% 阻害され、その他の阻害剤による生成阻害は認められなかった。本薬の代謝物 (M3、M4 及び M5) の生成について、各 CYP 分子種の阻害剤による生成阻害作用は部分的であり、複数の CYP 分子種が関与することが示唆された。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-01~03)

胆管カニュレーション施行又は未施行のラット、ウサギ及びサルに本薬の ¹⁴C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの血漿中の総放射能に対する本薬及び代謝物の割合は表 14、尿、糞及び胆汁中における投与放射能に対する本薬及び代謝物の割合は表 15 のとおりであり、血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 16 のとおりであった。

表 14 本薬の ¹⁴C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの血漿中の総放射能に対する本薬及び代謝物の割合

動物種	胆管カニュレーション	性別	例数/時点	測定試料	測定時点 (h)	血漿中の総放射能に対する割合 (%)	
						本薬	代謝物
ラット	未施行	雄	2	血漿	2	85.1	1.3
					8	83.2	3.9
					24	43.6	3.7
ウサギ	未施行	雌	1	血漿	4	86.0	—
					24	74.2	1.5
サル	未施行	雄	3	血漿	4	91.0	1.7
					24	81.5	5.4
					48	54.6	9.7

平均値、—：検出されず

表 15 本薬の ¹⁴C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの尿、糞及び胆汁中における投与放射能に対する本薬及び代謝物の割合

動物種	胆管カニュレーション	性別	例数	測定試料	測定時点 (h)	投与放射能に対する割合 (%)	
						本薬	代謝物
ラット	未施行	雄	4	尿	0~24	0.3	1.4
				糞	0~48	36.7	13.1
	施行	雄	4	胆汁	0~48	4.5	28.1
サル	未施行	雄	3	尿	0~72	0.8	6.7
				糞	0~96	24.5	16.2
	施行	雄	2	胆汁	0~72	4.9	26

²⁴⁾ コントロールの発現系と本薬の ¹⁴C 標識体をインキュベートしたときの総放射能に対する本薬及び代謝物の割合は次のとおり。

本薬 (未変化体) 97.0%、M3 : 0.10%、M4 : 0.07%、M5 : 0.02%

²⁵⁾ 総放射能に対する代謝物の割合

²⁶⁾ 検討に用いられた各 CYP 分子種に対する阻害剤 (Thio-TEPA : 10 µmol/L、ケトコナゾール : 1 µmol/L、それ以外はいずれも 5 µmol/L) CYP1A2 : Furafylline、CYP2B6 : Thio-TEPA、CYP2C8 : モンデルカスト、CYP2C9 : Sulfaphenazole、CYP2C19 : S-(+)-N-3-Benzylmivranol、CYP2D6 : キニジン、CYP3A4/5 : ケトコナゾール

表 16 本薬の ¹⁴C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物プロフィール

動物種	胆管 カニューレション	性別	測定試料			
			血漿	尿	糞	胆汁
ラット	未施行	雄	未変化体、M4、M6	未変化体、M1、M4、 M8、M10、M13、 M14、M15、M17	未変化体、M1、M4、 M8、M20	—
	施行	雄	—	—	—	未変化体、M1、M2、 M4、M8、M15、M16、 M17、M18、M19、M20
ウサギ	未施行	雌	未変化体、M6	—	—	—
サル	未施行	雄	未変化体、M4、M6	未変化体、M1、M4、 M5、M8、M10	未変化体、M1、M3、 M4	—
	施行	雄	—	—	—	未変化体、M2、M3、 M4、M9、M11、M12

—：未検討

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-01~02)

胆管カニューレション施行又は未施行のラット及びサルに本薬の ¹⁴C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの尿、糞及び胆汁中への排泄率が検討され、結果は以下のとおりであった。

- 胆管カニューレション未施行ラット (雄 4 例) における投与放射能に対する投与 168 時間後までの尿、糞及びケージ洗浄液中の放射能の割合 (平均値) は、それぞれ 2.9%、94.1% 及び 0.5% であった。
- 胆管カニューレション施行ラット (雄 4 例) における投与放射能に対する投与 72 時間後までの尿、糞、胆汁及びケージ洗浄液中の放射能の割合 (平均値) は、それぞれ 3.8%、33.6%、60.1% 及び 0.3% であった。
- 胆管カニューレション未施行サル (雄 3 例) における投与放射能に対する投与 168 時間後までの尿、糞及びケージ洗浄液中の放射能の割合 (平均値) は、それぞれ 11.2%、84.9% 及び 1.5% であった。
- 胆管カニューレション施行サル (雄 2 例) における投与放射能に対する投与 72 時間後までの尿、糞、胆汁及びケージ洗浄液中の放射能の割合 (平均値) は、それぞれ 14.4%、27.2%、57.5% 及び 1.6% であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-01)

ラット (分娩後 11 日目) (5 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 (2 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 48 時間後までの乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後に最高値 (1.75 ± 0.25 µg Eq/mL、血漿中放射能濃度の 1.25 ± 0.21 倍) を示し、その後、経時的に低下した (母体の血漿及び乳汁中の放射能の t_{1/2} : 5.71 ± 0.84 時間及び 5.95 ± 0.68 時間)。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 5.3.2.2-04~05)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) の基質の代謝活性²⁷⁾ に対する本薬の阻害作用が以下のとおり検討された。

²⁷⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

CYP1A2 : Phenacetin (90 µmol/L)、CYP2B6 : エファビレンツ (5 µmol/L)、CYP2C8 : Amodiaquine (2 µmol/L)、CYP2C9 : ジクロフェナク (12 µmol/L)、CYP2C19 : S-Mephenytoin (60 µmol/L)、CYP2D6 : デキストロメトトルファン (10 µmol/L)、CYP3A : テストステロン (60 µmol/L) 及びミダゾラム (3 µmol/L)

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種の基質及び NADPH 存在下でインキュベートし、基質の代謝活性に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 の代謝活性に対して阻害作用を示した (IC_{50} : 35 $\mu\text{mol/L}$) 一方、検討された他の分子種の基質の代謝に対して、明確な阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 超)。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でプレインキュベート後、CYP 分子種の基質とインキュベートし、基質の代謝活性に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A4/5 の代謝活性に対して時間依存的阻害作用を示し、 k_{inact} 及び K_{I} 値は、ミダゾラムの代謝に対しては 0.046 min^{-1} 及び 84 $\mu\text{mol/L}$ 、テストステロンの代謝に対しては 0.055 min^{-1} 及び 86 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討されたその他の分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームと本薬を、UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 又は 2B15) の基質及び UDPGA 存在下でインキュベートし、基質の代謝活性²⁸⁾ に対する本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの分子種に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 5.3.2.2-03)

ヒト初代培養肝細胞を用いて、本薬による各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) に対する誘導作用が検討された。ヒト初代培養肝細胞に本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) を添加し 72 時間インキュベートしたときの mRNA 発現量について、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 では、本薬添加により媒体対照 (0.1%DMSO) に対して最大 2 倍以上の増加が認められ、CYP2C19 では陽性対照²⁹⁾ であるリファンピシンと同程度の mRNA 発現量の増加 (リファンピシン : 最大 1.70 倍、本薬 : 最大 1.80 倍) が認められた³⁰⁾。また、酵素活性について、CYP1A2 では、本薬添加により媒体対照 (0.1%DMSO) に対して最大 2 倍以上の増加が認められた。

以上より、本薬は検討されたいずれの CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) に対しても誘導作用を示すことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 5.3.2.2-06)

Caco-2 細胞を用いて、P-gp 又は BCRP 阻害剤³¹⁾ 存在下及び非存在下における本薬の ¹⁴C 標識体 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数の比 (Efflux 比) が検討された。本薬の ¹⁴C 標識体 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の efflux 比は、

²⁸⁾ 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

UGT1A1 : 17 β -Estradiol (12 $\mu\text{mol/L}$)、UGT1A3 : ケノデオキシコール酸 (160 $\mu\text{mol/L}$)、UGT1A4 : trifluoperazine (20 $\mu\text{mol/L}$)、UGT1A6 : 1-naphthol (2 $\mu\text{mol/L}$)、UGT1A9 : プロポフォール (16 $\mu\text{mol/L}$)、UGT2B7 : モルヒネ (400 $\mu\text{mol/L}$)、UGT2B15 : oxazepam (100 $\mu\text{mol/L}$)

²⁹⁾ 検討に用いられた陽性対照 (濃度) は以下のとおり。

CYP1A2 : オメプラゾール (50 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2B6 : フェノバルビタール (1,000 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 : リファンピシン (20 $\mu\text{mol/L}$)

³⁰⁾ CYP2C19 の mRNA 発現量の媒体対照 (0.1%DMSO) に対する増加倍率が、陽性対照であるリファンピシンでも 2 倍未満であったことについて、pregnane X 受容体を介した CYP2C19 の mRNA 発現量の増加倍率は、CYP2C8、2C9 及び 3A4 と比較して弱いことが知られており (Drug Metab Dispos 2001; 29: 242-51)、当該検討においても同様の傾向が認められていること、CYP2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量の媒体対照 (0.1%DMSO) に対する増加倍率は 2 倍を超えていることから、当該検討結果に基づき本薬の CYP2C19 の誘導作用を検討することは可能である、と申請者は説明している。

³¹⁾ 検討に用いられた阻害剤 (濃度) は以下のとおり。

P-gp : ペラパミル (30 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP : Ko143 (1 $\mu\text{mol/L}$)

阻害剤非存在下で 5.5 及び 4.7、P-gp 阻害剤の存在下で 2.3 及び 2.0、BCRP 阻害剤の存在下で 3.5 及び 3.1 であり、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬の ¹⁴C 標識体 (1 及び 10 µmol/L) の輸送が検討された。本薬の ¹⁴C 標識体の細胞内への取込み量は、いずれのトランスポーターを発現した HEK293 細胞においても、対照細胞と同程度であり、各トランスポーターに対する阻害剤³²⁾ による取込み量の低下は認められなかったことから、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質にはならないことが示唆された。

4.5.4 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 5.3.2.2-06)

Caco-2 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP の基質³³⁾ の取込みに対する本薬 (0.3~250 µmol/L) の阻害作用が、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各薬物トランスポーターの基質³⁴⁾ の取込みに対する本薬 (0.3~250 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬の P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 及び MATE1 に対する IC₅₀ は、それぞれ 11.5、8.71、13.2、3.51、7.24、202、47.7、8.37 及び 82.3 µmol/L であり、MATE2-K に対する IC₅₀ は 250 µmol/L 超であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。なお、*in vitro* 薬物相互作用試験の結果から、「『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』について」(平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号)等を踏まえ、本薬の臨床使用時に薬物相互作用が生じる可能性があると考えられる CYP3A、P-gp 若しくは BCRP 阻害薬又は CYP3A 誘導薬との併用に係る薬物相互作用、並びに本薬の CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OAT3 に対する阻害作用を介した薬物相互作用については、6.R.6 で引き続き議論する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験(光毒性試験、不純物に関する試験及び HDL コレステロール減少の発現機序に関する試験)の成績が提出された。

なお、本項では、本薬の用量及び濃度はエンシトレルビルとしての値を示す。また、特に記載のない限り、溶媒は 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット及びサルを用いた探索単回 TK 試験 (CTD 4.2.3.1-01~02)、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) 及びラットを用いた小核試験 (5.3 参照)

³²⁾ 検討に用いられた阻害剤(濃度)は以下のとおり。

OATP1B1 及び OATP1B3: リファンピシン (10 µmol/L)、OAT1 及び OAT3: プロベネシド (100 µmol/L)、OCT1: キニジン (100 µmol/L)、OCT2: キニジン (300 µmol/L)、MATE1: シメチジン (10 µmol/L)、MATE2-K: シメチジン (100 µmol/L)

³³⁾ 検討に用いられた基質(濃度)は以下のとおり。

P-gp: ジゴキシンの ³H 標識体 (1 µmol/L)、BCRP: Estrone sulfate の ³H 標識体 (0.1 µmol/L)

³⁴⁾ 検討に用いられた基質(濃度)は以下のとおり。

OATP1B1 及び OATP1B3: Estradiol 17β-D-glucuronide の ³H 標識体 (0.05 µmol/L)、OAT3: Estrone sulfate の ³H 標識体 (0.05 µmol/L)、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: メトホルミンの ¹⁴C 標識体 (10 µmol/L)、OAT1: 4-aminohippuric acid の ³H 標識体 (1 µmol/L)

において急性毒性が評価された。いずれの試験においても初回投与時に死亡例は認められず、概略の致死量は、ラットで 2,000 mg/kg 超、サルで 1,000 mg/kg 超と判断された。主な急性症状として、雄性サルへの 1,000 mg/kg 投与で嘔吐が認められた。サルにおいて PDE4 阻害剤による嘔吐作用が報告されていること (Toxicol Pathol 2004; 32: 295-308) 及び副次的薬理試験 (3.2.1 参照) において本薬による PDE 阻害が認められていることから、申請者は、嘔吐の発生機序について本薬の PDE4 阻害が関与する可能性がある」と説明している。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 2 週間及び 4 週間の反復投与毒性試験が実施された (表 17)。主な異常所見として血中直接及び間接ビリルビン濃度の低値が認められたが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、申請者は毒性とは判断していない。その他の溶媒群と比較して有意な変動が認められた検査値は、関連する病理組織学的変化が認められない又は試験施設の背景値内であったことから、申請者は毒性学的意義は低いと判断している。ラットを用いた 4 週間の反復投与毒性試験における無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}、雄：4,270 µg・h/mL、雌：5,380 µg・h/mL) は、ヒトにおける本剤投与時の本薬の血漿中曝露量³⁵⁾ (AUC_{tau}：518.3 µg・h/mL) と比較して、雄で約 8.2 倍、雌で約 10 倍であった。

表 17 ラットを用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	2 週間 (1 回/日) + 回復 2 週間	0、20、100、1,000	1,000：摂餌量低値、血中総ビリルビン低値 (雌雄)、血中直接ビリルビン低値、体重・体重増加量低値、血中グルコース低値 (雄) 回復期間：なし	1,000	4.2.3.2-01
雌雄ラット (SD)	強制経口	4 週間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0、20、50、1,000	1,000：血中直接・間接ビリルビン低値 (雌雄)、リンパ球数高値 (雄) 回復期間：なし	1,000	4.2.3.2-02

サルを用いた 2 週間及び 4 週間の反復投与毒性試験が実施された (表 18)。主な毒性又は異常所見として、脱水、無摂餌、摂餌量減少又は体重低下等が認められた後に一般状態悪化に起因する死亡、血中直接・総ビリルビン濃度上昇、血中コレステロール減少、赤血球系パラメータ及び血小板数低値、ストレスに伴う二次的な変化として血中リンパ球数及び免疫系組織のリンパ球密度減少等の免疫抑制を示唆する所見、血液凝固系異常、全身の器官・組織における出血性変化、低カルシウム・低カリウム血症に伴う QT/QTc 間隔延長が認められた。また、死亡例のみに、一般状態の悪化によるストレスに起因したリンパ球系パラメータの低下 (Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614) に伴う免疫抑制に関連すると考えられる日和見感染 (Toxicol Pathol 2021; 49: 397-407、J Immunotoxicol 2010; 7: 128-37)、感染に伴う炎症反応と関連する二次的な変化、並びに骨髓造血細胞減少が認められた。生存例では、細菌感染による炎症反応と関連しない脾臓とリンパ節における組織球及び形質細胞の増加、並びにその他複数の器官・組織における単核細胞主体の炎症性細胞浸潤、血中炎症性マーカーの変動及び炎症性変化に関連する二次的な変化が認められた。溶媒群と比較して有意な変動が認められた尿検査値及び血中電解質の低下、血中 CD3+CD8+細胞・CD3+CD4+比率低下、血中 ALP 及び LDH 活性上昇、脾臓重量高値、肝細胞肥大、心臓・皮

³⁵⁾ 第 I 相試験 (T1211 試験) において、健康成人女性に 1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与したときの投与 5 日目の血漿中曝露量 (6.2.1.2 参照)。

下組織の脂肪組織萎縮、副腎束状帯脂肪滴減少、門脈周囲単核細胞浸潤は、関連する変化が認められない又は試験実施施設の背景値内であることから、申請者は毒性学的意義は低いと判断している。カニクイザルを用いた4週間反復投与毒性試験における無毒性量は10 mg/kg/日と判断され、このときの血漿中曝露量 (AUC_{0-24h} 、雄：1,170 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌：1,850 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、ヒトにおける本剤投与時の本薬の血漿中曝露量³⁵⁾ (AUC_{tau} ：518.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して、雄で約2.3倍、雌で約3.6倍であった。

表 18 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	強制経口	2週間 (1回/日) +回復 2週間	雄：0、10、50、 1,000/300/100 ^{a)} 雌：0、10、50、 300/100 ^{b)}	<p><u>死亡例^{c)}</u> 1,000/300/100^{a)}：2/5例(雄) 300/100^{b)}：1/5例(雌) 嘔吐、横臥位、体温低下、接触反応性低下、自発運動減少、坐位、脱水兆候、摂餌量低値、無摂餌、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・リンパ球数低値、PT・APTT・フィブリノーゲン高値、血中グルコース高値又は低値、血中LDH・CK・総ビリルビン・直接ビリルビン・トリグリセリド・尿素窒素・クレアチニン・カリウム高値、血中総タンパク・アルブミン・A/G比、カルシウム・ナトリウム・クロール低値、副腎腫大、気管・気管支白色泡沫液貯留、心臓赤色巣、盲腸・結腸拡張、肺浮腫、顎下リンパ節周辺組織硬結、顎下腺両側性白色巣、顎下腺・顎下リンパ節水腫、肺水腫、肺胞滲出液、副腎・肺・肝臓・腎臓重量高値、副腎皮質出血・びまん性肥大、骨髄・肺・顎下リンパ節・マクロファージ/好中球中細菌様粒子、骨髄・心臓(血管内)・肝臓類洞・肺(血管内)・顎下リンパ節・下垂体・顎下腺炎症性細胞浸潤、骨髄造血細胞減少、巨核球増加、眼角膜上皮萎縮、結腸・胆嚢・心臓・肝臓動脈壁変性、肝臓肝細胞腫大(門脈周囲含)・肝細胞限局性壊死、腎臓遠位尿管拡張、フィブリン様浸出物、腸間膜・顎下リンパ節・パイエル板・脾臓白脾髄リンパ球減少、顎下リンパ節組織球増加、副腎皮質・胆嚢動脈壁・心臓脂肪組織・心内膜/外膜・顎下リンパ節・肺胞多巣性・膵臓膵島・下垂体後葉・十二指腸漿膜下・脾臓白脾髄・胸腺・子宮内膜下出血、結腸動脈壁壊死(限局性)、膵臓腺房細胞分泌低下、骨格筋線維萎縮、大動脈・心臓・皮下脂肪組織萎縮、十二指腸ブルネル腺萎縮、脾臓うっ血、顎下腺間質浮腫、胸腺萎縮・tingible body マクロファージ増加・皮質単細胞壊死増加、舌粘膜上皮萎縮</p> <p><u>生存例</u> ≥50：血中総・直接ビリルビン高値、肺/気管支血管周囲単核細胞浸潤、顎下リンパ節組織球・形質細胞増加、脾臓うっ血(雌雄)、体重・摂餌量低値、尿中pH・クロール低値、尿中ウロビリノーゲン・タンパク高値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、単球数・フィブリノーゲン高値、血中トリグリセリド高値、血中カルシウム・ナトリウム低値、副腎暗調化、肝臓重量高値、骨髄造血充進・脂肪組織漿液性萎縮、精巣上体血管周囲・食道粘膜上皮・涙腺単核細胞球浸潤、心臓脂肪組織萎縮、肝臓門脈周囲肝細胞腫大、顎下リンパ節・パイエル板・脾臓白脾髄リンパ球減少、膵臓腺房細胞分泌低下、十二指腸ブルナー腺萎縮、胸腺萎縮(雄)、血中総コレステロール高値、脾臓重量高値、脾臓白脾髄組織球増加(雌) 1,000/300/100^{a)}：脱水、接触反応性低下、嘔吐、下痢、尿中カリウム低値、血小板数低値、網状赤血球数/比率・高値、血中総タンパク・アルブミン・グルコース・無機リン低値、混濁淡赤色腹水貯留、心臓赤色巣、胃・大腸粘膜多巣性赤色巣、肺淡色化、脾臓黒色化、膵臓重量高値、胸腺重量低値、副腎皮質びまん性肥大、大動脈脂肪組織・胆嚢粘膜固有層・心臓脂肪組織・心内/外膜壁・腎臓乳頭脂肪/粘膜下組織・胃/小腸/大腸粘膜固有層・肺/気管支・精巣出血、骨髄巨核球増加、食道粘膜萎縮、眼球結膜・胆嚢粘膜固有層・皮膚/皮下組織・口腔粘膜・舌下腺・顎下腺単核細胞球浸潤、大腸膿瘍・粘膜限局性びらん、肝臓動脈壁変性、肝臓門脈炎症性細胞浸潤、腸間膜リンパ節リンパ球減少、顎下リンパ節類洞好中球浸潤、下垂体後葉形質細胞浸潤、骨格筋線維萎縮、脾臓髓外造血充進、舌下腺粘液細胞腫大、舌粘膜上皮萎縮(雄) 300/100^{b)}：脱水、接触反応性低下、摂餌量低値、嘔吐、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球数/比率・好中球数・単球数・フィブリノーゲン高値、血中トリグリセリド高値、血中カルシウム低値、肺淡色化、副腎皮質びまん性肥大、骨髄造血充進、心臓脂肪組織萎縮・炎症性細胞浸潤、腸間膜リンパ節組織球・形質細胞増加、顎下リンパ節類洞好中球浸潤、膵臓腺房細胞分泌低下、パイエル板・脾臓白脾髄形質細胞増加、胃粘膜固有層出血、胸腺萎縮(雌) 50：脾臓腫大、副腎束状帯脂肪滴減少(雌雄)、顎下腺・脾臓・肺重量高値、肝臓門脈周囲肝細胞腫大、皮下脂肪組織萎縮、脾臓白脾髄組織球・形質細胞増加(雄)、顎下リンパ節・脾臓白脾髄リンパ球減少、子宮粘膜下組織出血(雌)</p> <p>回復性あり</p>	10	4.2.3.2-03

a) 1,000 mg/kg/日で投与を開始し、全身状態の悪化に伴い、投与3日目から300 mg/kg/日に、投与8日目から100 mg/kg/日に減量投与。

b) 300 mg/kg/日で投与を開始し、全身状態の悪化に伴い投与9日目に100 mg/kg/日に減量投与

c) 主な全身毒性所見のみ記載

表 18 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験成績の概略 (続き)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	強制経口	4週間 (1回/日) +回復 4週間	0、3、10、30	<p><u>全身毒性評価</u> ≥10：血中 HDL・LDL・総コレステロール低値 (雌雄) 30：血中総・直接ビリルビン高値、肝臓重量高値、副腎束状帯脂肪滴減少 (雌雄)、体重・摂餌量低値、QT/QTc 間隔延長、尿 pH 低値、尿ケトン体・ビリルビン・ウロビリノーゲン・タンパク・グルコース・白血球数高値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球比率/数・リンパ球数・好中球数・単球数・好塩基球数・フィブリノーゲン高値、血中 ALP・LDH・トリグリセリド・フェリチン・C 反応性タンパク高値、血中アルブミン・A/G 比・グルコース・カルシウム・ナトリウム・クロール低値、心嚢水貯留、脾臓重量高値、骨髄造血細胞増加、胆嚢筋層炎症性細胞浸潤、心膜・大腸・皮膚/皮下組織・膀胱脂肪組織壊死/肉芽腫性炎、肝臓クッパー細胞赤血球貪食・髓外造血亢進・肝細胞肥大・門脈単核細胞浸潤・門脈周囲肝細胞空胞化、顎下リンパ節リンパ球減少、膵臓腺房拡張・分泌低下、耳下腺分泌減少、脾臓うっ血・髓外造血亢進、子宮筋層血管周囲単核細胞浸潤 (雌)</p> <p><u>免疫毒性評価</u> 30：血中 CD3⁺CD8⁺細胞比率低値 (雌雄)、血中 CD3⁺CD8⁺細胞数低値 (雄)、血中 CD3⁺細胞比率・CD3⁺CD4⁺細胞比率・CD3⁺CD20⁺細胞比率低値 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	10	4.2.3.2-04

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒトリンパ芽球由来 TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた小核試験が実施された (表 19)。いずれの試験においても結果が陰性であったことから、申請者は本薬は遺伝毒性を有しないと判断している。

表 19 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験 ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、156、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3-01
			0 ^{a)} 、39.1、78.1、156、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate		
	ネズミチフス菌：TA1537				
<i>in vitro</i>	小核試験 ヒトリンパ芽球由来 TK6 細胞	S9-/+(3時間)	0 ^{a)} 、150、200、250 µg/mL	陰性	4.2.3.3-03
		S9-(24時間)	0 ^{a)} 、75、100、125 µg/mL		
<i>in vivo</i>	ラット小核試験 雄ラット (SD) 骨髄細胞		0、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (強制経口、3日間)	陰性	4.2.3.3-05

a) 溶媒：DMSO

5.4 がん原性試験

本剤の投与期間は通常 5 日間であること及び遺伝毒性を有しないことから (5.3 参照)、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された (表 20)。主な毒性所見として、ラットにおいて胎児の骨格変異及びウサギにおいて胚・胎児死亡、胎児の軸骨格に奇形・変異、外表に奇形所見として短尾及び二分脊椎が認められた。ラットの出生児に

において、全児死亡、生存率・出生率低下及び離乳後の性成熟遅延等の発育遅延に関連する変化が認められた。雄ラットにおいて、精巣上体の精子数減少及び精子活性・運動能低下等が認められたが、受胎能に影響しなかったことから、申請者は毒性と判断していない。ラット胚・胎児並びに出生児及びウサギ胚・胎児に対する無毒性量は、ラットで 60 mg/kg/日、ウサギで 30 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}、ラット：1,990 µg・h/mL、ウサギ：1,260 µg・h/mL) は、ヒトにおける本剤投与時の本薬の血漿中曝露量³⁵⁾ (AUC_{tau}：518.3 µg・h/mL) と比較して、ラットで約 3.8 倍及びウサギで約 2.4 倍であった。

表 20 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	強制経口	雄：交配 28 日前～剖検前日 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日目 (1 回/日)	0、20、60、1,000	親動物 (雄) 1,000：精巣上体尾部重量・精子活力・運動精子率・精巣上体総精子数低値 (雌) なし 受胎能 なし 初期胚発生 なし	親動物 (一般毒性・生殖能)：1,000 初期胚発生：1,000	4.2.3.5-01
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	強制経口	妊娠 6～17 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日目	0、20、60、1,000	母動物 1,000：体重増加量・摂餌量低値 胚・胎児発生 1,000：体重低値、骨格変異胎児有母動物・胎児発現率高値、胸骨分節骨化数減少 ^{b)} ・短小過剰肋骨 ^{b)}	母動物 (一般毒性)：60 母動物 (生殖能)：1,000 胚・胎児発生：60	4.2.3.5-02
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 6～19 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 28 日目	0、30、100、300	母動物 ≥100：糞便量減少、体重・体重増加量・摂餌量低値 胚・胎児発生 ≥100：胎盤重量高値、短尾 ^{a)} 、骨格異常胎児を有する母動物発現率高値、骨格変異を有する胎児発現率高値、胸骨分節癒合 ^{a)} 、分岐肋 ^{a)} 、尾椎体癒合 ^{a)} 、完全過剰肋骨 ^{b)} 300：胎児生存率・生存胎児数低値、胚・着床後胚死亡率・胎児死亡数高値、骨格異常を有する胎児発現率高値、肋骨癒合 ^{a)} 、肋骨欠損 ^{a)} 、頸椎体癒合 ^{a)} 、過剰胸椎 ^{a)} 、胸椎弓小型化 ^{a)} ・癒合 ^{a)} 、胸椎体癒合 ^{a)} ・配列異常 ^{a)} 、腰椎配列異常 ^{a)} 、尾椎体配列異常 ^{a)} 、仙・尾椎配列異常 ^{a)} 、腰椎過剰 ^{b)}	母動物 (一般毒性・生殖能)：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.5-03

a) 奇形所見、b) 変異所見

表 20 生殖発生毒性試験成績の概略 (続き)

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 6～9 日目、 10～12 日目、 13～15 日目、 又は 16～19 日目 (1 回/日) 帝王切開 妊娠 28 日目	0、300	【妊娠 6～9 日目投与】 母動物 300：糞便量減少、体重・体重増加量・摂餌量低値、単球数・リンパ球数低値、血中トリグリセリド・クレアチニン高値 胚・胎児発生 300：着床後胚死亡率高値、胎児生存率・胎児体重低値、短尾 ^{a)} 、二分脊椎 ^{a)} 、骨格異常を有する胎児発現率・骨格異常胎児を有する母動物発現率高値、胸骨分節配列異常 ^{a)} 、肋骨欠損 ^{a)} 、分岐肋骨 ^{a)} 、肋骨癒合 ^{a)} 、頸椎配列異常 ^{a)} 、胸椎弓癒合 ^{a)} 、胸椎体欠損・癒合 ^{a)} ・ダンベル状骨化 ^{b)} 、胸椎半椎体 ^{a)} 、胸椎半脊椎 ^{a)} 、過剰胸椎 ^{a)} 、仙椎体癒合 ^{a)} 、仙椎半椎体 ^{a)} 、尾椎体癒合 ^{a)} 、仙・尾椎配列異常 ^{a)}	—	4.2.3.5-08
					【妊娠 10～12 日目投与】 母動物 300：糞便量減少、体重・体重増加量・摂餌量低値、血小板数高値、白血球数・好中球数・リンパ球数・好酸球数・単球数・好塩基球数・APTT 低値、血中クレアチニン・トリグリセリド高値 胚・胎児発生 300：胸骨分節癒合 ^{a)} 、胸骨分節位置異常 ^{a)} 、肋骨欠損 ^{a)} 、仙・尾椎配列異常 ^{a)}		
					【妊娠 13～15 日目投与】 母動物 300：糞便量減少、流産、体重・体重増加量・摂餌量低値、白血球数・リンパ球数低値、血中クレアチニン高値 胚・胎児発生 300：胸骨分節癒合 ^{a)} 、分岐肋骨 ^{a)} 、胸椎半椎体 ^{a)} 、仙・尾椎弓欠損 ^{a)} 、仙・尾椎配列異常 ^{a)}		
					【妊娠 16～19 日目投与】 母動物 300：糞便量減少、流産、体重増加量・摂餌量低値、網状赤血球比率・白血球数・リンパ球数・単球数・好塩基球数低値、血中トリグリセリド・クレアチニン高値 胚・胎児発生 300：胎児体重低値、骨化胸骨分節数減少 ^{b)}		
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	強制経口	妊娠 6 日～哺育 20 日目 (1 回/日)	0、20、60、1,000	母動物 1,000：体重・体重増加量・摂餌量低値、全児死亡 F ₁ 出生児 1,000：同腹あたり出生児数・生存出生児数・出生率・出生後 4 日生存率、出生児体重・眼瞼開裂完了率・包皮分離率・臍開口率低値	母動物 (一般毒性・生殖能)：60 F ₁ 出生児発育：60	4.2.3.5-05

—：算出されず

a) 奇形所見、b) 変異所見

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬は波長 290～700 nm の範囲において光吸収を示したことから、マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され (表 21)、申請者は光毒性の懸念は低いと判断している。

表 21 光毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 ^{a)} 、0.781、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、100 µg/mL UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (68.7 mJ/cm ²) を 50 分間照射	PIF : ND ^{b)} 、MPE : 0.022 光毒性なし	4.2.3.7-02

a) 溶媒 : DMSO

b) 細胞毒性が認められないことから算出されず。

5.6.2 不純物の安全性評価 (CTD 4.2.3.7-05~16)

ICH-M7 ガイドラインに基づき、原薬又は製剤中に存在する、又はその製造工程中や保管中に発生する可能性がある不純物である不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、不純物K*、不純物L* 及び 不純物M* について、Ames 試験が実施された。その結果、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、不純物K* 及び 不純物L* は変異原性を有すると判断されている。申請者は、変異原性が認められた不純物について、ヒトへの曝露量が毒性学的懸念の閾値 (TTC) に基づく許容摂取量未満となるよう原薬中の残留量を管理すると説明している (2.1.2、2.1.3 参照)。

5.6.3 HDL コレステロール減少の発現機序に関する試験

国内第 I 相試験 (T1211 試験) において、本薬投与により血中 HDL コレステロールの減少が認められたことから、その発現機序を検討するための試験が実施された (表 22)。ラット血漿を用いて、HDL によるコレステロールの内部取込みに関与する酵素である血漿中 LCAT 活性に対する本薬の影響が検討され、阻害活性は認められなかった。マクロファージ様細胞を用いて、HDL のコレステロール回収能に対する本薬の作用が検討され、最高濃度 (200 µg/mL) まで阻害活性は認められなかった。国内第 I 相試験 (T1211 試験) の一部の被験者の血漿について脂質解析が実施され、中型 HDL のコレステロール減少が認められた。以上を踏まえ、申請者は、HDL コレステロールの減少は、HDL がコレステロールを末梢組織から回収した以降の過程に影響したことに起因すると推察されたが、明確な発生機序は不明であると説明している。

表 22 HDL コレステロール減少の発現機序に関する概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ラット血漿中 LCAT 活性に対する 影響	ラット 血漿	ラット血漿に本薬の最終濃度が 0 ^{a)} 、0.206、0.617、1.85、5.56、16.7、50.0、150 及び 450 µg/mL とするよう添加し、LCAT 活性を測定。	LCAT 活性に対する本薬の阻害作用は認められなかった。 IC ₅₀ 値 : 450 µg/mL 超	4.2.3.7-03
マクロファージ 様細胞からのコ レステロール排 出に対する影響	THP-1 細胞	THP-1 細胞にコレステロール排出トランスポーター (ABCA1) 発現誘導剤 ^{b)} 及びマクロファージ様細胞分化誘導剤 ^{c)} を処理して分化誘導後、本薬の最終濃度が 0 ^{a)} 、6.25、12.5、25.0、50.0、100 及び 200 µg/mL とするよう添加し、細胞内及び培養液中のコレステロール濃度を測定。	HDL のコレステロール回収能に対する影響は認められなかった。 IC ₅₀ 値 : 200 µg/mL 超	5.3.2.3-01
ヒト血漿 脂質解析	ヒト 血漿	第 I 相試験 (T1211 試験) のコホート G (1 日目は 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与) の被験者の血漿を用いてリポタンパク質の画分 [主要 4 画分 (CM、VLDL、LDL 及び HDL)、詳細 20 画分 (CM : 2 画分、VLDL : 5 画分、LDL : 6 画分、HDL : 7 画分)] を測定。	本薬投与群 (4 例) においてプラセボ投与群 (2 例) と比較して、中型 HDL 及び小型 LDL のコレステロール減少、大型 LDL 及び小型 VLDL のトリグリセリド増加が認められた。	5.3.2.3-02

a) 溶媒 : DMSO

b) 9-*cis*-retinoic acid

c) phorbol 12-myristate 13-acetate

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 血中コレステロールの減少への影響について

機構は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた血中総コレステロール、HDL 及び LDL コレステロールの減少について、以下のように考える。

反復投与毒性試験において、血中コレステロール減少に関連した組織傷害を示唆する所見や生理機能障害は認められていないものの、臨床試験において、脂質関連の有害事象が認められており（7.2.1、7.2.2 参照）、ヒトでの忍容性については、臨床試験における脂質関連の有害事象の発現状況を踏まえて検討する必要があると考える（7.R.3 参照）。

5.R.2 赤血球系パラメータの低下への影響について

申請者は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において認められた赤血球系パラメータの低下について、以下のように説明している。

赤血球容積及び赤血球中ヘモグロビン濃度に変動がないこと、脾臓のうっ血が認められたこと及び血液生化学検査及び尿検査において血管内溶血を示唆する所見が認められていないことから血管外溶血に起因する可能性がある。また、臨床試験において、貧血等の当該所見に関連する有害事象は認められていないこと（7.1.1、7.1.2 参照）から、臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、当該毒性所見のヒトでの安全性について、臨床試験における貧血等の有害事象の発現状況を踏まえ検討する必要があると考える（7.R.3 参照）。

5.R.3 血中ビリルビン上昇への影響について

申請者は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において認められた血中ビリルビン上昇について、血管外溶血、並びに本薬の OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用による当該トランスポーターを介した間接ビリルビンの肝臓への取込み阻害が関与した可能性があるとして説明している。

機構は、当該毒性所見について、非臨床試験において、血中ビリルビン上昇に関連する有害性は認められないものの、安全域が狭く（5.2 参照）、臨床試験において、申請用量において血中ビリルビン増加が認められ（7.1.1、7.1.2 参照）、発生機序についてもヒトへの外挿性が否定出来ないことから、ヒトでの忍容性については、臨床試験における血中ビリルビン上昇に関連する有害事象の発現状況も踏まえて検討する必要があると考える（7.R.3 参照）。

5.R.4 免疫系への影響について

申請者は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた脾臓とリンパ節における組織球及び形質細胞の増加並びに複数の器官・組織における単核細胞主体の炎症性細胞浸潤について、以下のように説明している。

生存例の炎症性変化が認められたいずれの器官・組織においても、実質細胞や血管壁に病理組織学的な変性病変は認められず、炎症性変化は外来異物によって炎症が起りやすい器官・組織に認められたことから、炎症性変化は細胞傷害に対する反応ではなく、免疫機能の亢進によって誘発されたと考えられる。

機構は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた当該毒性所見について、以下のように考える。

カニクザイルに当該毒性所見に対する本薬の無毒性量を投与した場合の本薬の血漿中曝露量とヒトにおける本剤投与時の本薬の血漿中曝露量を比較した場合、一定の安全域を有していること（5.2 参照）、臨床試験において、炎症に関連する臨床検査マーカーの変動が認められていないことを踏まえ、現時点でただちに安全性上の懸念となる状況ではないと考える。ただし、本薬投与による当該毒性所見の発現機序は不明であり、通常の臨床試験では全身の器官・組織を対象とした組織学的な検査は実施できないことから、ヒトへの外挿性を正確に検討することは困難であり、本剤が承認される場合には、認められた毒性所見について添付文書にて情報提供を行う必要がある。

5.R.5 血液凝固及び易出血性への影響について

申請者は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた PT 及び APTT の延長、血小板数減少及び全身の器官・組織における出血性病変のヒトへの安全性について以下のように説明している。

PT 及び APTT の延長について、死亡例で変化が認められていることから、一般状態の悪化等による摂餌量減少に伴うビタミン K 不足や肝臓における血液凝固系因子産生障害等により生じた可能性が考えられる。さらに、副次的薬理試験（3.2.1 参照）において、PT 及び APTT 延長に関連する変化は認められていない。血小板数減少について、本薬投与に関連する毒性所見であると考えられるが、その発現機序は不明である。一方、臨床試験において、本薬投与に関連した PT 及び APTT 延長及び血小板数減少は認められず、全身性の多発性出血を示唆する有害事象の発現は認められていないことから（7.1.1、7.1.2 参照）、臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬による PT 及び APTT の延長の発現機序に関する申請者の説明は理解可能である。血小板数減少及び出血性病変は、一般状態の悪化を示さない個体でも認められ、その発生機序が不明であることを踏まえ、当該毒性所見のヒトでの安全性については、臨床試験における出血に関連する有害事象の発現状況を踏まえて検討する必要があると考える（7.R.3 参照）。

5.R.6 胚・胎児への影響について

申請者は、胚・胎児への影響について、以下のように説明している。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において認められた軸骨格の奇形について、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では当該毒性所見は認められておらず、3CL プロテアーゼ阻害作用による影響を示唆する情報はないことから、ヒトへの影響が明確ではない。海外のガイドライン³⁶⁾に基づくと「妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与しないことが望ましい」に該当することから、添付文書において、その旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

³⁶⁾ GUIDELINE ON RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS ON HUMAN REPRODUCTION AND LACTATION: FROM DATA TO LABELLING : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinalproducts-human-reproduction-lactation-data-labelling_en.pdf（最終確認日：2022年6月7日）

本薬は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の軸骨格及び外表に奇形を示唆する所見が認められたことから、潜在的な催奇形性リスクを有する。ウサギ胚・胎児において当該毒性所見に対する本薬の無毒性量を投与した場合と、ヒトにおける本剤投与時の本薬の血漿中曝露量との曝露比は約 2.4 倍であり、十分な安全域を有しておらず（5.5 参照）、また、臨床試験の除外基準として、妊娠している可能性のある女性及び妊婦が設定されていたことから、妊婦への投与に関する安全性情報は得られておらず、ヒト胎児に対する安全性は確立していない。また、本邦において、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬で妊婦に対して投与可能な薬剤も承認されていることを考慮すると、本剤が承認される場合には、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌に設定することが適切である。

5.R.7 出生児発育への影響について

申請者は、ラットを用いた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において認められた、全児死亡、出生児の出生率及び生存率の低下、並びに離乳後発育及び性成熟の遅延について、以下のように説明している。

本薬は胎盤を通じて胎児へ移行すること（4.2.4 参照）及び乳汁中に移行すること（4.4.2 参照）から、胎盤又は母乳を介して本薬に曝露されたことによる影響である可能性は否定できないが、以下の点から母動物への毒性による影響が大きいと考える。

- ・ 当該試験において、哺育 0～4 日目の体重増加量が低値を示した母動物では、生後 4 日目に出生児生存率の低値傾向が認められ、全児死亡が認められた母動物では哺育期間中に著しい体重減少を伴っていた。母動物の摂餌量減少は、胎児栄養に悪影響を及ぼし、生存率を低下させることから（Reproductive Toxicology 2009; 28: 489-94）、出生児生存率の低下は、母動物の毒性により生じたと考えられること。
- ・ 当該試験では、哺育期間中において、母動物摂餌量と出生児の体重増加量との間に関連性が認められ、母動物の摂餌量減少は出生児体重の低値を示すことが報告されている（日本栄養・食糧学会誌 2011; 64: 011-17）ことから、出生児の体重低値は母動物の毒性に起因すると考えられること。
- ・ 出生児の体重低値が発育及び性成熟の遅延と関連することが知られており（順天堂医学 2009; 55: 27-3、Biology of Reproduction 2003; 68: 390-400）、当該試験の出生児においても、体重低値を示した個体において発育・性成熟遅延が観察される傾向があることから、摂餌量低下等の母動物の毒性による出生児の体重低値に関連する変化であると考えられること。

機構は、本薬の出生児発育への影響について、母動物の毒性発現との関連性に関する申請者の説明は理解可能であるが、現時点において、本薬を授乳婦へ投与した場合のリスクは不明であることから、本剤が承認される場合には、非臨床試験で認められた毒性所見について添付文書において情報提供する必要があると考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床試験では、本薬の懸濁剤及び錠剤（125 又は 250 mg 錠）が使用され、125 mg 錠が市販予定製剤とされた。各製剤を用いた臨床試験は表 23 のとおりであった。

表 23 臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類		臨床試験
懸濁剤		国内第 I 相試験 (T1211 試験 コホート A~H 及び J)
錠剤	125 mg 錠 ^{a)}	国内第 I 相試験 (T1211 試験 コホート N) 国際共同第 II/III 相試験 (T1221 試験)
	250 mg 錠 ^{b)}	国内第 I 相試験 (T1211 試験 コホート L、M 及び O) 国際共同第 II/III 相試験 (T1221 試験)

a) 市販予定製剤

b) 250 mg 錠は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正)に従った溶出試験により、市販予定製剤である 125 mg 錠との同等性が確認されている。

血漿及び尿中の本薬及び M6 (主要代謝物) の血漿中及び尿中濃度測定には、LC-MS/MS 法 (定量下限本薬 : 血漿及び尿 10.0 ng/mL、M6 : 血漿 5.00 ng/mL) が用いられた。

なお、本項では、本薬の用量及び濃度はエンシトレルビルとして示す。また、特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均値 (CV%) で示す。

6.1.1 食事の影響に関する検討 (CTD 5.3.3.1-01 : T1211 試験<2021 年 7 月~継続中 (2022 年 2 月データカットオフ) >コホート C)

日本人健康成人 (PK 評価例数 : 8 例) に、本薬 250 mg (懸濁剤) を空腹時又は高脂肪食 (863 kcal、脂肪 58.1%) 摂取後に単回経口投与したときの本薬の PK が 2 群 2 期クロスオーバー試験にて検討された。

空腹時投与に対する食後投与における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比 (食後/空腹時) [90%信頼区間] は、0.8508 [0.7507, 0.9644] 及び 1.0470 [1.0061, 1.0895] であった。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者を対象とした PK 試験、PPK 解析及び曝露-応答解析等の結果が提出された。なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 4.2.2、4.2.3 及び 4.3.2 項に記載する。

6.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-01 : T1211 試験<2021 年 7 月~継続中 (2022 年 2 月データカットオフ) >)

6.2.1.1 日本人健康成人における単回投与 (コホート A、B、C、D、E、J)

日本人健康成人男性に、本薬懸濁剤を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータが検討され、結果は表 24 のとおりであった。

表 24 日本人健康成人男性に本薬（懸濁剤）を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)	Feu _{0-144h} (%)
20	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)	12.9 (14.6)
70	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)	14.7 (27.4)
250	8	15.2 (23.6)	2.50 [1.00, 12.0]	906.8 (15.8)	913.7 (16.2)	43.1 (20.2)	0.274 (16.2)	17.0 (8.8)	16.0 (16.6)
500	6	32.6 (19.0)	2.00 [1.00, 4.00]	1,975 (15.9)	1,987 (16.1)	42.2 (14.6)	0.252 (16.1)	15.3 (13.5)	21.8 (15.4)
1,000	6	63.8 (39.1)	2.75 [1.00, 6.00]	3,341 (35.2)	3,370 (35.5)	48.1 (11.3)	0.297 (35.5)	20.6 (26.2)	19.4 (29.5)
2,000	6	96.9 (16.5)	4.00 [1.50, 8.00]	6,311 (22.0)	6,346 (22.2)	43.1 (15.6)	0.315 (22.2)	19.6 (21.7)	—

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max} は中央値 [範囲]、—：未検討

Feu_{0-144h}：時間 0 から 144 時間までの投与量に対する尿中未変化体排泄率

日本人健康成人男性に本薬懸濁剤 70 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中の代謝物が検討³⁷⁾され、その結果、血漿中における主な本薬由来成分は未変化体であり、検出された代謝物は、主に M6 であった。

6.2.1.2 日本人及び外国人健康成人における反復投与（コホート F、G、H、L、N、O）

日本人及び外国人（白人）の健康成人に本薬（懸濁剤又は錠剤）を①1 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 回経口投与（375/125 mg）又は②1 日目は 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回経口投与（750/250 mg）したときの本薬の PK パラメータが検討され、結果は表 25 のとおりであった。

日本人健康成人における本薬の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{tau}）について、外国人健康成人における血漿中曝露量と比較してやや高値を示した。当該被験者における体重（平均値）は、日本人及び外国人でそれぞれ 66.58 kg 及び 74.68 kg であり、体重の差異が影響した可能性があると考え、申請者は説明している。

表 25 日本人及び外国人健康成人に本薬（懸濁剤又は錠剤）を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

製剤	用量 (mg)	人種	性別	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	C _{24h} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)
懸濁剤	375/125 ^{a)}	日本人	男性	8	1 日目	29.5 (18.6)	1.50 [1.50, 4.00]	17.1 (15.3)	484.5 (13.6)
				8	5 日目	30.4 (8.0)	2.00 [1.00, 6.00]	21.3 (10.6)	597.4 (10.2)
		白人		8	1 日目	22.7 (10.9)	1.75 [0.50, 4.00]	12.7 (15.3)	350.8 (10.2)
				8	5 日目	26.3 (15.3)	1.50 [0.50, 4.00]	19.0 (19.2)	516.5 (14.6)
	750/250 ^{b)}	日本人	8	1 日目	44.8 (21.4)	3.00 [2.00, 3.00]	29.9 (19.6)	818.4 (20.8)	
			7	5 日目	66.3 (16.0)	2.50 [0.50, 6.00]	48.9 (13.8)	1,337 (15.0)	
錠剤	375/125 ^{a)}	日本人	女性	8	1 日目	22.3 (14.8)	2.50 [1.50, 8.00]	14.0 (11.3)	372.9 (12.0)
				7	5 日目	28.1 (15.6)	2.00 [1.00, 8.00]	17.7 (10.7)	518.3 (13.0)
	男性		14	1 日目	32.4 (20.0)	2.50 [1.00, 8.00]	—	545.2 (16.3)	
			14	5 日目	43.9 (14.7)	4.00 [1.00, 8.00]	—	852.8 (16.6)	
	750/250 ^{b)}		女性	8	1 日目	39.9 (18.3)	3.50 [2.00, 8.00]	23.6 (23.1)	644.4 (21.0)
				8	5 日目	55.8 (15.2)	2.25 [1.50, 4.00]	36.1 (17.3)	1,019 (16.3)

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max} は中央値 [範囲]、—：未算出

a) 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 回経口投与

b) 1 日目は 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回経口投与

³⁷⁾ 血漿検体を液体クロマトグラフィーで分離して得られたクロマトグラムを用いて代謝物の探索が行われた。

日本人健康成人男性に本薬錠剤を、1日目は750 mgを1日1回、2日目から5日目は250 mgを1日1回経口投与したとき、未変化体に対するM6のAUCの幾何平均値の比は、1日目のAUC_{tau}が0.00397、5日目のAUC_{tau}が0.00866、5日目のAUC_{inf}が0.0448であった。本薬単回経口投与時の血漿中の主な代謝物はM6であった(6.2.1.1参照)ことから、本薬の血漿曝露に対して10%を超える曝露を示す代謝物はないと考える、と申請者は説明している。

6.2.2 薬物相互作用の検討 (CTD 5.3.3.1-01 : T1211 試験<2021年7月~継続中(2022年2月データカットオフ)>コホートG、L、M)

本薬が併用薬のPKに及ぼす影響が検討され、本薬非併用時に対する併用時の併用薬の血漿中PKパラメータの最小二乗幾何平均値の比(併用時/非併用時) [90%信頼区間]は、表26のとおりであった。

表26 併用薬のPKパラメータに及ぼす本薬の影響

本薬の用法・用量	併用薬			例数 ^{a)}	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
	薬剤名	用法・用量	投与日		C _{max}	AUC _{inf}
750/250 mg ^{b)} (懸濁剤)	ミダゾラム (経口)	2 mg 単回	6日目	7 ^{c)} / 8	2.78 [2.33, 3.30]	8.80 [6.71, 11.5]
750/250 mg ^{d)} (錠剤)	デキサメタゾン (経口)	1 mg 単回	5日目	14 ^{e)} / 14 ^{f)}	1.47 [1.30, 1.67]	3.47 [3.23, 3.72]
			9日目	14/14 ^{d)}	1.24 [1.09, 1.40]	2.38 [2.23, 2.54]
			14日目	14 ^{e)} / 14 ^{f)}	1.17 [1.04, 1.33]	1.58 [1.47, 1.70]
750/250 mg ^{d)} (錠剤)	プレドニゾン (経口)	10 mg 単回	5日目	14/14	1.11 [1.00, 1.24]	1.25 [1.22, 1.28]
			9日目	14/14	1.10 [0.99, 1.22]	1.12 [1.10, 1.15]
			14日目	14/14	0.99 [0.89, 1.10]	1.04 [1.01, 1.07]

a) 併用時の例数/非併用時の例数

b) 1日目は本薬750 mgを1日1回、2日目から6日目は本薬250 mgを1日1回経口投与

c) AUC_{inf}は5例

d) 1日目は本薬750 mgを1日1回、2日目から5日目は本薬250 mgを1日1回経口投与

e) AUC_{inf}は11例

f) AUC_{inf}は13例

6.2.3 血漿中薬物濃度-反応解析によるQT/QTc間隔延長リスクの評価 (CTD 5.3.4.1-01)

国内第I相試験(T1211試験)において、日本人健康成人に本薬20、70、250、500、1000又は2000 mgを単回経口投与したときの本薬の血漿中濃度(6.2.1.1参照)及び心電図データに基づき、線形混合効果モデルを用いて、本薬の血漿中濃度とFridericia式による補正QTc間隔のベースラインからの変化量(以下、「ΔQTcF」)の関係が検討された。

本薬2,000 mg単回投与時とプラセボ投与時のΔQTcFの差(以下、「ΔΔQTcF」)の最小二乗平均[90%信頼区間]は、1.79 [-1.97, 5.54] msと予測され、90%信頼区間の上限は10 msを下回った。また、検討された血漿中濃度[C_{max}(幾何平均値)1.70~96.9 μg/mL]の範囲において、ΔΔQTcFは0 ms付近であり、QT/QTc間隔延長リスクは示されなかった。

6.2.4 薬物動態解析

6.2.4.1 PPK解析 (CTD 5.3.3.5-01)

本薬の懸濁剤及び錠剤を用いた臨床試験2試験[国内第I相試験(T1211試験)及び国際共同第II/III相試験(T1221試験)の第IIa相パート及び第IIb相パート]の443例[性別(男性:283例、女性:160例)、製剤(懸濁剤:78例、錠剤:365例)、健康状態(健康被験者:120例、SARS-CoV-2感染者:323

例)、人種(アジア人:435例、白人:8例)]から得られた3663点の本薬の血漿中濃度データを用いてPPK解析(使用ソフトウェア:NONMEM version 7.4以上)が実施された³⁸⁾。

本解析では、本薬のKaに対して食事の影響(空腹時投与又は食後投与)及び製剤の影響(懸濁剤又は錠剤)が、相対的BA(FI)に対して食事の影響(空腹時投与又は食後投与)、製剤の影響(懸濁剤又は錠剤)及び健康状態(健康被験者又はSARS-CoV-2感染者)が、CL/Fに対して体重、BMI、年齢、性別、人種(アジア人又は白人)、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、CrCL³⁹⁾、Scr、eGFR⁴⁰⁾、体表面積未補正eGFR及び健康状態(健康被験者又はSARS-CoV-2感染者)が、Vc/Fに対して体重、BMI、年齢、性別、人種(アジア人又は白人)、アルブミン及び健康状態(健康被験者又はSARS-CoV-2感染者)が、それぞれ共変量として検討された。

その結果、最終モデルは、個体間変動に指数誤差モデル、個体内変動に比例誤差モデルを用いた、1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルで記述され、CL/Fに対して体重及び健康状態(健康成人又はSARS-CoV-2感染者)が、Vc/Fに対して体重が、Kaに対して食事の影響(空腹時投与又は食後投与)及び製剤の影響(懸濁剤又は錠剤)が、それぞれ共変量として選択された。

最終モデルを用いて、当該共変量が本薬のPKパラメータ(CL/F、Vc/F及びKa)に与える影響を推定した結果は、図2のとおりであった。

³⁸⁾ PPK解析の対象とされた被験者の各背景項目(中央値[範囲])は、以下のとおり。

体重:63.0 [35.0,115.0] kg、BMI:22.0 [14.2,37.3] kg/m²、年齢:32 [12,69] 歳、AST:21 [12,215] U/L、ALT:19 [5,287] U/L、アルブミン:4.5 [3.2,5.5] g/dL、総ビリルビン:0.5 [0.1,1.8] mg/dL、CrCL:118.0 [50.3,322.3] mL/min、Scr:0.76 [0.37,1.26] mg/dL、eGFR:90.5 [49.9,156.8] mL/min/1.73 m²、体表面積未補正eGFR:87.4 [47.9,184.6] mL/min

³⁹⁾ 以下の式を用いて算出された。

CrCL (mL/min) = (体重) × (140-年齢) / (72×Scr) × (0.85 (女性の場合))

⁴⁰⁾ 以下の式を用いて算出された。

アジア人:eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × (年齢)^{-0.287} × (Scr)^{-1.094} × (0.739 (女性の場合))

非アジア人:eGFR (mL/min/1.73 m²) = 175 × (年齢)^{-0.203} × (Scr)^{-1.154} × (0.742 (女性の場合)) × (1.212 (アフリカ系アメリカ人の場合))

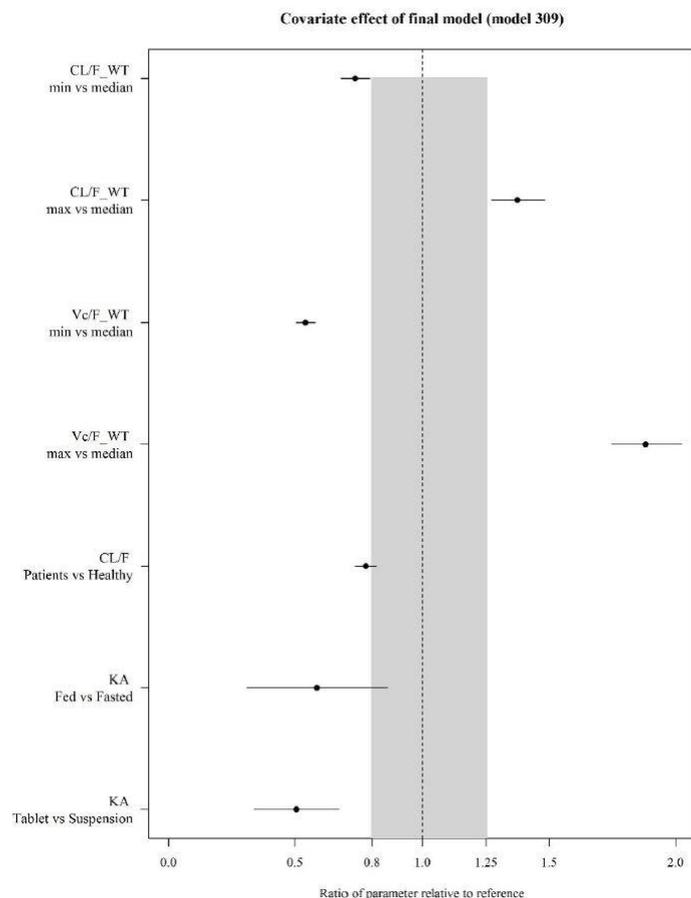


図2 最終モデルを用いて推定した、各共変量が本薬のPKパラメータに与える影響
 黒の点：同種の共変量のサブグループにおける参照集団に対するパラメータの比の中央値、
 黒の実線：同種の共変量のサブグループにおける参照集団に対するパラメータの比の95%信頼区間、
 中央の破線：同種の共変量のサブグループにおける参照集団に対するパラメータの比が1となる点、
 灰色の網掛け：同種の共変量のサブグループにおける参照集団に対するパラメータの比が0.8から1.25となる区間。

最終モデルを用い、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートの被験者における本薬のPKパラメータが推定され、結果は表27のとおりであった。

表27 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートの被験者における本薬のPKパラメータ（推定値）

用量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	C _{24h} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
375/125 ^{a)}	161	1日目	19.7±4.09	16.5±3.16	387.0±89.62
	154	5日目	25.8±4.53	20.8±3.45	698.6±207.7
750/250 ^{b)}	162	1日目	40.6±7.79	34.4±6.34	788.2±170.3
	161	5日目	54.4±9.32	44.2±7.21	1,491±499.9

平均値±標準偏差

a) 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回経口投与

b) 1日目は750 mgを1日1回、2日目から5日目は250 mgを1日1回経口投与

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 市販予定製剤における食事の影響について

申請者は、実施中の国内第Ⅰ相試験（T1211試験）のコホートPのPK解析結果を踏まえ、市販予定製剤における食事の影響について、以下のように説明している。

日本人健康成人（PK評価例数：14例）に、本薬375 mg（市販予定製剤125 mg錠を3錠）を空腹時又

は高脂肪食（863 kcal、脂肪 58.1%）摂取後に単回経口投与したときの本薬の PK が 2 群 2 期クロスオーバー法にて検討された。その結果、空腹時投与に対する食後投与における本薬の血漿中 C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）[90%信頼区間] は、0.9320 [0.8134, 1.0679] 及び 1.2447 [1.1396, 1.3596] であり、臨床的に意味のある差はなかったことから、本薬の用法における食事の規定は不要と考える。なお、本試験の総括報告書は今後提出予定である。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、本剤が承認される場合には、本試験の総括報告書が作成され次第、当該試験結果を適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

6.R.2 成人患者における用法・用量の設定根拠

申請者は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートにおける、成人患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

国内第Ⅰ相試験（T1211 試験）において、本薬を単回投与した場合の血漿中本薬濃度推移及び消失半減期から（6.2.1.1 参照）、投与開始後から速やかに効果発現に必要な血漿中薬物濃度に到達させるために負荷用量と維持用量を組み合わせることが妥当であり、投与 1 日目に維持用量の 3 倍の用量を投与することで、投与 1 日目から本薬の血漿中濃度が定常状態と同程度となると考えた。また、国内第Ⅰ相試験（T1211 試験）において、本薬の懸濁剤について 1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与（以下、「375/125 mg」）又は 1 日目は本薬 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 250 mg を 1 日 1 回経口投与（以下、「750/250 mg」）した場合のトラフ濃度（ C_{24h} ）（6.2.1.2 参照）は、いずれの用量においても、投与 1 日目から投与期間を通じて、*in vitro* の検討における本薬の SARS-CoV-2 に対するヒト血清 100% 存在下における EC_{90} （0.374 $\mu\text{g/mL}$ ）⁴¹⁾ 及び SARS-CoV-2 感染マウスの検討から推定した肺組織内ウイルス力価を 2 \log_{10} 減少させるのに必要な血漿中曝露量（ C_{48h} : 6.09 $\mu\text{g/mL}$ ）（3.1.5.2 参照）を超えていたことから、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートにおける用法・用量を、375/125 mg 及び 750/250 mg と設定した。

その結果、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの被験者における本薬投与 1 日目及び 5 日目のトラフ濃度（ C_{24h} ）の推定値（平均値±標準偏差）は、375/125 mg 投与で 16.5±3.16 及び 20.8±3.45 $\mu\text{g/mL}$ 、750/250 mg 投与で 34.4±6.34 及び 44.2±7.21 $\mu\text{g/mL}$ であり（6.2.4.1 参照）、いずれの用量においても、投与 1 日目から当該目標曝露量を上回っていた。

機構は、臨床薬理の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、申請用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえて、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.5 で引き続き議論する。

6.R.3 12 歳以上の小児患者における用法・用量の設定根拠

申請者は、12 歳以上の小児患者における申請用法・用量を成人患者と同様に、1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与（以下、「375/125 mg」）と設定した理由を以下のように説明している。

⁴¹⁾ ヒト血清 100% 存在下では血清非存在下と比べて本薬の EC_{50} が約 6 倍高値を示したことから（3.1.2.2 参照）、初代ヒト鼻腔由来細胞のヒト気管上皮 3 次元器官培養モデルにおける本薬の SARS-CoV-2 [hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 (B.1.617.2 系統、delta 株)] に対する EC_{90} : 0.117 $\mu\text{mol/L}$ (0.0623 $\mu\text{g/mL}$)（3.1.2.1 参照）を 6 倍することで算出された。

本薬は、SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼを阻害することによりウイルスの複製を阻害することから、成人と小児で効果発現に必要な本薬の血漿中曝露量に差はないと考えたこと、一般的に、主な薬物代謝酵素及びトランスポーターの発現量並びに腎機能は 10 歳以上の小児では成人と大きく異ならないと報告されていること（Pharmaceutics 2011; 3: 53-72）から、10 歳以上の小児では成人と同じ用法・用量で成人と同様の本薬曝露量が得られると考えた。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートにおいて、12 歳以上の小児に対して成人と同一の用法・用量を設定した結果、小児患者において特有の安全性上の懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。

また、当該試験において、12 歳以上の小児患者は、体重 40 kg 以上の場合に組入れ可能としていたが、以下の検討を踏まえ、体重 40 kg 未満の患者では安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考え、12 歳以上の小児患者における申請用法・用量に体重の規定は不要と考えた。

- ・ 日本人の 12 歳の男女における平均体重（41.5～43.4 kg）⁴²⁾ よりも低体重の体重 30 kg の患者に対して、375/125 mg を投与したときの本薬の PK について、PPK 解析の最終モデル（6.2.4.1 参照）を用いて予測したところ、体重 63 kg（PPK 解析における体重の母集団中央値）の患者に対する体重 30 kg の患者における投与 5 日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値の比はそれぞれ 1.65 倍及び 1.59 倍であり、2 倍を下回ると推定されたこと。
- ・ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）において、申請用量の 2 倍の用量が投与された本薬 750/250 mg 群で、本薬の安全性は忍容可能であることが確認されていること（7.R.3 参照）。
- ・ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートにおいて、体重 40 kg 未満の成人患者 2 例 [本薬 375/125 mg 群 1 例（体重 35 kg）及び本薬 750/250 mg 群 1 例（体重 38.5 kg）] に本薬が投与され、これらの被験者において有害事象の発現は認められなかったこと。また、PPK 解析の最終モデル（6.2.4.1 参照）を用いて推定した投与 1 日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{tau} の、母集団の平均値（推定値）に対する当該被験者 2 例の個別推定値の比は、体重 35 kg の被験者ではそれぞれ 1.46 倍及び 1.53 倍、体重 38.5 kg の被験者ではそれぞれ 1.45 倍及び 1.14 倍であり、母集団と比較して曝露量は 2 倍を超えなかったこと。

以上の検討を踏まえ、12 歳以上の小児における申請用法・用量を成人と同一とすることが適切と考えた。

機構は、申請者の説明のうち、体重 40 kg 未満の患者における PK の推定に用いた PPK 解析の最終モデル（6.2.4.1 参照）について、モデル構築に用いた PK データは、主に成人のデータであること、体重 40 kg 未満の被験者の PK データは 2 例のみと非常に限られていることを踏まえると、当該データから推定された CL/F 及び Vc/F と体重の関係を表すための係数であるアロメトリック係数⁴³⁾（それぞれ 0.528 及び 1.05）を用いて予測された体重 30 kg の患者における PK パラメータを、小児患者にも適用することには不確実性があると考え。そのため、より保守的な条件として、小児における PK を検討する上で経験的に用いられる CL/F 及び Vc/F に対する体重のアロメトリック係数（ CL/F に対して 0.75、 Vc/F に対して 1）を用いた場合の予測値についても提示を求め、当該結果においても本薬 750/250 mg 群の曝

⁴²⁾ 厚生労働省 厚生統計要覧（令和 2 年度）（https://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_2_1.html）

⁴³⁾ CL/F 及び Vc/F に対する体重の影響は以下の式で示される。

$$CL/F = a \times (\text{体重}/63 \text{ kg (母集団平均体重)})^b$$

$$Vc/F = c \times (\text{体重}/63 \text{ kg (母集団平均体重)})^d$$

a 又は c : CL/F 又は Vc/F の固定効果、b 又は d : CL/F 又は Vc/F の固定効果と体重との関係を表すアロメトリック係数

露量を超えないことを確認した (C_{max} 及び AUC_{tau} の比⁴⁴⁾ は投与 1 日目でそれぞれ 0.69 倍及び 0.56 倍、投与 5 日目でそれぞれ 0.86 倍及び 0.74 倍)。

追加の検討を含めた申請者の説明を踏まえ、機構は、体重 40 kg 未満を含む 12 歳以上の小児患者における用法・用量を、1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与 (375/125 mg) と設定することについて、臨床薬理の観点から受入れ可能と判断した。ただし、12 歳以上の小児患者における本薬の投与経験は限定的であり、特に体重 40 kg 未満の小児患者に対する投与経験はないことから、本剤が承認される場合には、安全性について、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

なお、申請用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえて、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.5 で引き続き議論する。

6.R.4 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、以下の点から、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について特段の懸念はないと考える。

- ・ PPK 解析の最終モデルにおいて、肝機能に係る臨床検査値である AST、ALT、アルブミン及びビリルビンは本薬の CL/F に対して有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.4.1 参照)。
- ・ 国際共同第 II/III 相試験 (T1221 試験) において、本薬群で軽度の肝機能障害を有する被験者⁴⁵⁾ で認められた有害事象の発現割合は、第 II a 相パートで本薬 375/125 mg 群 0/1 例、本薬 750/250 mg 群 1/2 例 (高比重リポ蛋白減少)、第 II b 相パートで本薬 375/125 mg 群 1/4 例 [AST 上昇、ALT 上昇、血中乳酸脱水素酵素増加、高比重リポ蛋白減少各 1 例 (重複あり)]、本薬 750/250 mg 群 1/2 例 (高比重リポ蛋白減少) であり、いずれの有害事象も非重篤で、転帰は回復であり、全体集団と比較して有害事象の発現状況は異ならなかったこと。

なお、軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を 2022 年 7 月から開始し、2023 年 6 月に総括報告書が完成する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえ、軽度の肝機能障害を有する患者への本薬の投与において、特段の懸念が生じる可能性は示唆されていないと考える。

一方で、本薬について得られている以下の情報を踏まえ、中等度の肝機能障害を有する患者においては、一定程度の肝機能が残存していることを加味すると、臨床的に重大な問題が生じるほど著しく本薬の血漿中曝露量が上昇する可能性は低いと考えるが、中等度の肝機能障害患者に対する本薬の投与経験がないことも踏まえ、本剤が承認される場合には、本薬の曝露量が上昇する可能性がある旨、添付文書において注意喚起する必要がある。

⁴⁴⁾ 体重 30 kg の SARS-CoV-2 感染者における予測値/本薬 750/250 mg 群の中央値 (事後推定値)

⁴⁵⁾ MedDRA SOC 「肝胆道系障害」に合致する合併症を有する被験者。また、CTCAE 分類で Grade 2 以上の肝機能障害を有する被験者は除外基準に設定されたため、いずれも Grade 1 の肝機能障害であった。

- ・ 本薬の主な消失経路は肝代謝である（4.3.3 参照）が、本薬単回投与時の尿中未変化体排泄率は、投与量の 12.9～21.8%（6.2.1.1 参照）であり、一部は未変化体として腎排泄により消失すると考えられること。
- ・ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）において、申請用量の 2 倍の用量が投与された本薬 750/250 mg 群で、本薬の安全性は忍容可能であることが確認されていること（7.R.3 参照）。

また、重度の肝機能障害を有する患者においては、肝機能が大きく低下していることから、本薬の忍容性が確認されている血漿中曝露量を超えて本薬の曝露が上昇する可能性が否定できないこと、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験がないことから、本剤が承認される場合には、添付文書において、本薬の投与は推奨されない旨、注意喚起する必要がある。

なお、本剤が承認される場合には、実施予定の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験の成績を含め、製造販売後において、肝機能障害を有する患者における本薬投与時の安全性について引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

6.R.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

本薬の主な消失経路は肝代謝である（4.3.3 参照）が、本薬は CYP3A の基質であるとともに CYP3A に対する時間依存的阻害作用を有することから、本薬を反復投与した場合、CYP3A による本薬の代謝が阻害され、本薬の消失全体に対する腎排泄の寄与率が上昇する可能性が考えられることを踏まえ、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、以下の点から、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について特段の懸念はないと考える。

- ・ PPK 解析の最終モデルにおいて、腎機能に係る臨床検査値である CrCL、Scr、eGFR 及び体表面積未補正 eGFR は本薬の CL/F に対して有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.4.1 参照）。
- ・ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの被験者について、PPK 解析の最終モデル（6.2.4.1 参照）を用いて、腎機能の程度別 [eGFR (mL/min/1.73m²)、正常：90 以上、軽度障害：60 以上 90 未満、中等度障害：30 以上 60 未満] に本薬の血漿中 C_{max} 及び AUC_{tau} の事後推定値の分布を確認した結果（図 3）、腎機能の程度別で明らかな差異は認められなかったこと。

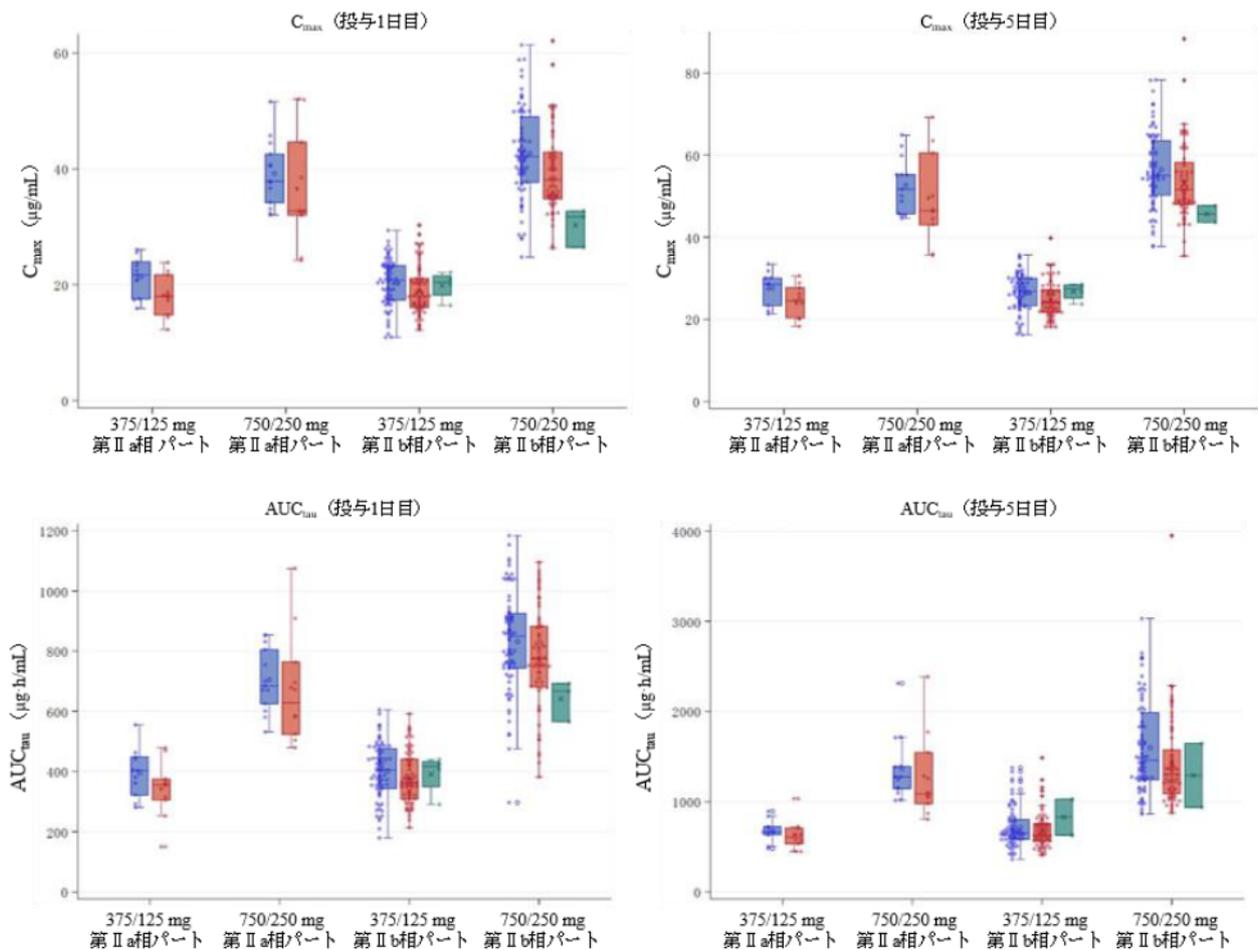


図3 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートの被験者における腎機能の程度別の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{tau} の分布）

青色：正常腎機能被験者〔第Ⅱa相パート（本薬375/125mg群：11例、本薬750/250mg群：13例）、第Ⅱb相パート（本薬375/125mg群：69例、本薬750/250mg群：74例）〕、赤色：軽度腎機能障害被験者〔第Ⅱa相パート（本薬375/125mg群：10例、本薬750/250mg群：10例）、第Ⅱb相パート（本薬375/125mg群：67例、本薬750/250mg群：62例）〕、緑色：中等度腎機能障害被験者〔第Ⅱa相パート（本薬375/125mg群及び本薬750/250mg群：0例）、第Ⅱb相パート（本薬375/125mg群：4例、本薬750/250mg群：3例）〕。箱の下端、中央、上端はそれぞれ25パーセンタイル値、中央値、75パーセンタイル値を示す。ひげの下端、上端はそれぞれ箱の両端から四分位範囲の1.5倍の範囲を超えた値を除外した場合の下限値と上限値を示す。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の本薬群で、軽度腎機能障害被験者は第Ⅱa相パートで本薬375/125mg群10例、本薬750/250mg群10例、第Ⅱb相パートで本薬375/125mg群67例、本薬750/250mg群63例、及び中等度腎機能障害被験者は第Ⅱa相パートで0例、第Ⅱb相パートで本薬375/125mg群4例、本薬750/250mg群3例が組み入れられ、安全性が評価されていること（7.R.3参照）。

なお、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験を2022年6月から開始し、2022年12月に総括報告書が完成する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）において、申請用量の2倍の用量が投与された本薬750/250mg群で、本薬の安全性は忍容可能であることが確認されていること（7.R.3参照）を踏まえると、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、特段の懸念が生じる可能性は示

唆されていないと考える。ただし、本剤が承認される場合には、実施予定の腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験の成績を含め、製造販売後において、腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性について引き続き情報を収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考えます。

6.R.6 薬物相互作用

6.R.6.1 併用薬が本薬の PK に与える影響

申請者は、*in vitro* の検討から、本薬は主に CYP3A で代謝され、P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆されたこと (4.3.2 及び 4.5.3 参照) を踏まえ、併用薬が本薬の PK に与える影響について、以下のよう

<CYP3A 阻害薬との併用について>

- ・ 本薬は主に CYP3A により代謝されると共に CYP3A を阻害し、CYP3A に対する時間依存的阻害作用を有する (4.5.1 参照)。また、本薬 750/250 mg⁴⁶⁾ とミダゾラム (CYP3A の典型基質) との併用により、本薬投与 6 日目において、ミダゾラムの AUC_{inf} が 8.80 倍に上昇し、強い CYP3A 阻害作用が示されている (6.2.2 参照)。
- ・ 本薬の CYP3A に対する時間依存的阻害作用を考慮せず、本薬単回投与時の消失半減期 (6.2.1.1 参照) から定常状態時の蓄積比を推定したところ、1 日目は本薬 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 250 mg を 1 日 1 回経口投与 (以下、「750/250 mg」) における投与 1 日目と投与 5 日目の本薬の AUC_{tau} は同程度となると予測された。
- ・ しかしながら、国内第 I 相試験 (T1211 試験) において、実際に 750/250 mg を投与したときの AUC_{tau} は、投与 1 日目に対して、投与 5 日目で 1.56~1.80 倍であったこと (6.2.1.2 参照) を踏まえると、本薬投与 1 日目に対する投与 5 日目の当該曝露量比 (1.56~1.80 倍) は、本薬の反復投与による CYP3A の時間依存的阻害作用に起因するものと推定された。
- ・ 上記の推定結果を踏まえると、本薬自身による CYP3A の時間依存的阻害作用が十分に発揮されていないと考えられる本薬の投与 1 日目に他の強い CYP3A 阻害薬を併用した場合においても、曝露量の上昇の程度は上記の曝露量比 (1.56~1.80 倍) と同程度と予想される。また、投与 5 日目には本薬自身による CYP3A に対する強い時間依存的阻害作用が生じているため、他の強い CYP3A 阻害薬との併用による影響を受ける可能性は低いと予想されることから、本薬の申請用量 (375/125 mg) と CYP3A 阻害薬と併用したときに想定される血漿中曝露量は 1.80 倍より高くないと考えた。
- ・ 国際共同第 II/III 相試験 (T1221 試験) において、申請用量の 2 倍の用量が投与された本薬 750/250 mg 群で、本薬の安全性は忍容可能であることが確認されていること (7.R.3 参照) も踏まえると、CYP3A 阻害薬との併用について、臨床的に問題となる薬物相互作用を示す可能性は低いと考えることから添付文書における注意喚起は不要と考える。

<P-gp 又は BCRP の阻害薬との併用について>

以下の検討から、ヒトにおける本薬の BA は高いことが想定され、消化管での吸収過程において本薬は P-gp 又は BCRP の阻害の影響を受けにくいと考えられる。

⁴⁶⁾ 1 日目は本薬 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 6 日目は本薬 250 mg を 1 日 1 回経口投与

- ・ ラットにおいて、本薬の BA が高かったこと（4.1.1 参照）。
- ・ Caco-2 細胞を用いた検討で本薬の頂端膜側から基底膜側への吸収方向の見かけの透過係数 ($P_{app A \rightarrow B}$) は 4.24×10^{-6} cm/ms であり、 $P_{app A \rightarrow B}$ が 1×10^{-6} cm/ms 以上を示す医薬品はヒトにおける経口吸収性が良好であることが報告されていること（Adv Drug Deliv Rev 2001; 46: 27-43）。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートにおいて、本薬と P-gp 阻害作用を有する薬剤⁴⁷⁾ が併用された 4 例において、有害事象は 2 例 [高比重リポ蛋白減少、高ビリルビン血症及び筋肉痛各 1 例（重複あり）] に認められ、本薬と P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用時に特有の有害事象は認められなかった。

したがって、P-gp 又は BCRP 阻害薬との併用について、臨床的に問題となる薬物相互作用を示す可能性は低いことから添付文書における注意喚起は不要と考える。

<CYP3A 誘導薬との併用について>

本薬の主要代謝酵素が CYP3A であることを踏まえると、本薬と CYP3A 誘導薬を併用することで本薬の血漿中濃度が低下し、本薬の有効性に懸念が生じる可能性があることから、影響の大きさを勘案し、強い CYP3A 誘導薬は併用禁忌、中程度の CYP3A 誘導薬は併用注意として添付文書において注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明は許容可能と考える。ただし、CYP3A、P-gp 及び BCRP の阻害薬並びに CYP3A 誘導薬と本薬の相互作用に関する知見は限定的であることから、本剤が承認される場合には、製造販売後において、本薬投与時の薬物相互作用に係る情報は、公表文献等も含め、引き続き収集を行い、新たな知見が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

6.R.6.2 本薬が併用薬の PK に与える影響

6.R.6.2.1 本薬と CYP3A の基質薬との併用について

申請者は、本薬とミダゾラムの臨床薬物相互作用試験において、本薬併用時にミダゾラムの AUC_{inf} が、非併用時の 8.80 倍に上昇し、本薬が強い CYP3A 阻害作用を示したこと（6.2.2 参照）を踏まえ、申請用法・用量 [本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与（以下、「375/125 mg」）] における CYP3A に対する阻害作用について、以下のように説明している。

当該試験で用いられた本薬の用法・用量 [1 日目は本薬 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 250 mg を 1 日 1 回経口投与（以下、「750/250 mg」）] は、申請用法・用量（375/125 mg）よりも高用量であることから、申請用法・用量（375/125 mg）におけるミダゾラムとの薬物相互作用を PBPK モデ

⁴⁷⁾ クラシスロマイシン 2 例、アジスロマイシン 1 例、シクロスポリン 1 例

ル⁴⁸⁾を用いて検討した。その結果、本薬併用時にミダゾラムの AUC_{inf} が、非併用時の 3.83 倍に上昇すると推定されたことから、本薬は中等度の CYP3A 阻害薬に相当すると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬と併用薬の薬物相互作用の検討に用いられる PBPK モデル解析については、主に以下の理由から、高い予測性能が示される必要があると考える。

- ・ 750/250 mg 投与における薬物相互作用試験において、本薬併用時にミダゾラムの AUC_{inf} が、非併用時の 8.80 倍に上昇しており、本薬が強い CYP3A 阻害作用を示したこと（6.2.2 参照）。
- ・ 申請用法・用量（375/125 mg）における本薬と CYP3A の基質薬との薬物相互作用の検討は、当該 PBPK モデル解析のみで検討されていること。
- ・ 当該 PBPK モデルは、本薬との併用を禁忌とすべき CYP3A の基質薬の設定という非常にリスクの高い意思決定に使用されること。

しかしながら、当該解析に用いられたパラメータ及び仮定には表 28 に示す懸念があることから、当該 PBPK モデルを用いた予測結果のみに基づき、申請用法・用量における CYP3A に対する阻害の程度について説明することには限界があると考ええる。

⁴⁸⁾ PBPK モデルを用いた解析には、SimCYP version 20 が使用された。本薬の吸収モデルには First-order モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。fa は国内第 I 相試験（T1211 試験）における本薬懸濁剤及び本薬錠剤投与時の成績（6.2.1.2 参照）から、懸濁剤は 1、錠剤は 0.7 と設定された。腸細胞中の遊離型薬分率 ($f_{u, gut}$) は 0.000001（SimCYP による予測値）と設定された。消失に対する CYP3A4 の寄与率は、本薬単回投与及び反復投与時の蓄積率を用いた検討（6.R.6.1 参照）に基づき 40% と設定された。本薬の CL_r は、国内第 I 相試験（T1211 試験）における本薬単回投与時の成績（6.2.1.1 参照）から 0.0498 L/h と設定された。In vitro 試験（4.5.1 参照）の成績から CYP3A4/5 に対する本薬の K_i 及び k_{inact} は、それぞれ 84 $\mu\text{mol/L}$ 及び 2.76 1/h と設定された。ミクロソーム中の遊離型薬物分率 ($f_{u, mic}$) は、本薬懸濁剤 750/250 mg とミダゾラムとの併用時におけるミダゾラムの AUC_{inf} の上昇率（8.80 倍、6.2.2 参照）に基づき、0.5 と設定された。本薬と CYP3A 基質薬併用投与時のモデルの検証は、本薬とデキサメタゾンを用いた臨床薬物相互作用試験〔国内第 I 相試験（T1211 試験）におけるコホート L〕の成績に基づき行われ、本薬単独投与時の PBPK モデルの検証は、国内第 I 相試験（T1211 試験）におけるコホート F、G、H、L、M、N、O の成績、ミダゾラム及びデキサメタゾン単独投与時のモデルの検証は、国内第 I 相試験（T1211 試験）におけるコホート G 及び L の成績に基づき行われた。

表 28 本薬と CYP3A の基質薬との薬物相互作用の検討に用いられた PBPK モデル解析における主な懸念点

- 本薬についてはヒトでのマスバランス試験の結果が得られておらず、ヒトにおける本薬の経口吸収率や本薬の消失に対する代謝の寄与率等の情報が限定的であること。
- 本薬とミダゾラムの臨床薬物相互作用試験における本薬の剤形は懸濁剤であるが、市販予定製剤は錠剤であることから、当該 PBPK モデルでは剤形の違いを考慮して、本薬の f_a を、本薬懸濁剤及び本薬錠剤投与時の成績 (6.2.1.2 参照) から、懸濁剤は 1、錠剤は 0.7 と設定している一方で、PPK 解析の最終モデル (6.2.4.1 参照) では本薬の f_a に対する剤形の影響を考慮する必要がないと判断されていること。
- 本薬の消失に対する CYP3A4 の寄与率について、反復投与時の蓄積率から推定した値 (6.R.6.1 参照) が用いられており、強力な CYP3A 阻害薬との臨床薬物相互作用試験は実施されておらず、本薬の消失に対する CYP3A4 の寄与率を検討するためのデータは限定的である。また、PPK 解析においては、時間依存的阻害作用を考慮しないモデルが最終モデルとされ、時間依存的阻害作用を考慮しないモデルでも本薬の反復投与後の血漿中濃度推移は記述可能であったとの説明もされており、当該設定値については不確実性が伴うと考えられること。
- CYP3A4/5 に対する本薬の K_i 及び k_{inact} は、*in vitro* 試験 (4.5.1 参照) の成績に基づき設定されている。一方で、本薬は *in vitro* 試験において CYP3A4 に対する誘導作用も認められている (4.5.2 参照) もの、本薬の CYP3A4/5 に対する誘導作用について、当該 PBPK モデルでは考慮されていないこと。
- 本薬と CYP3A 基質薬併用投与時の PBPK モデルの検証について、本薬の申請用法・用量 (375/125 mg) よりも高用量 (750/250 mg) で投与したときの臨床薬物相互作用試験成績に基づき行われており、本薬を申請用法・用量で投与したときの血漿中本薬曝露域における本薬の CYP3A 阻害作用に係るモデルの検証は十分に行われていないこと。
- 本薬 750/250 mg 投与時の検討ではあるが、感度分析としてマイクロソーム中の遊離型薬物分率 ($f_{u,mic}$)⁴⁹⁾ を 0.4~1.0 に変動させた場合のミダゾラムの AUC_{inf} の予測上昇率は 5.12~10.5 倍と大きく変動すること。
- 本薬 750/250 mg を併用投与した場合のミダゾラム又はデキサメタゾンの血漿中濃度推移の予測において、ミダゾラム及びデキサメタゾンの血漿中濃度推移の実測値と予測値が一致していない傾向が認められており⁵⁰⁾、当該不一致が本薬錠剤を申請用法・用量 (375/125 mg) で併用投与した場合のミダゾラムの PK の推定結果に与える影響も十分に検討されていないこと。
- 本薬の $f_{u,gut}$ は 0.000001 と設定されたが、当該パラメータの適切性については十分に説明されておらず、当該パラメータが他のパラメータの設定や本薬錠剤を申請用法・用量 (375/125 mg) で併用投与した場合のミダゾラムの PK の推定結果に与える影響が検討されていないこと。

申請者は、以下のように説明した。

機構の意見を踏まえ、本薬を申請用法・用量で投与した場合のミダゾラムとの臨床薬物相互作用試験を新たに実施する。本薬と CYP3A の基質薬との併用に係る注意喚起については、現時点では、併用時に想定される最大のリスクを勘案し、750/250 mg とミダゾラムの臨床薬物相互作用試験におけるミダゾラムの AUC_{inf} の上昇率 (8.80 倍、6.2.2 参照) 及び他の強い CYP3A 阻害薬の添付文書も参考に併用禁忌及び併用注意を設定し、当該試験結果が得られた後に再検討することとしたい。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.6.2.2 本薬と P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OAT3 の基質薬との併用について

申請者は、*in vitro* の検討において、本薬の P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OAT3 阻害作用が、「『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』について」(平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号) で規定されている臨床薬物相互作用試験の実施が考慮されるカットオフ基準を超えたことを踏まえ、本薬と当該トランスポーターの基質薬との薬物相互作用について、以下のように説明している。

本薬と P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質薬との薬物相互作用を検討するため、カクテル基質を用いた臨床薬物相互作用試験 (T1215 試験) を実施した。総括報告書は未完成であるが、PK 解析結果が得られており、本薬非併用時に対する本薬併用時の併用薬 (ジゴキシシン、ロスバスタチ

⁴⁹⁾ $f_{u,mic}$ は本薬 750/250 mg 投与とミダゾラムとの併用時におけるミダゾラムの AUC_{inf} の上昇率 (8.80 倍、6.2.2 参照) の成績に基づき、0.5 と推定されている。

⁵⁰⁾ 当該不一致が生じた理由について、申請者は、臨床薬物相互作用試験 (6.2.2 参照) で使用されたミダゾラム及びデキサメタゾンの製剤 [ミダゾラム：シロップ剤、デキサメタゾン：錠剤 (国内市販製剤)] と、ミダゾラム及びデキサメタゾンの PBPK モデルの構築に使用された製剤 [ミダゾラム：錠剤 (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 653-61)、デキサメタゾン：錠剤 (海外市販製剤) (Eur Clin Respir J 2017;4:1353395)] が異なるためと説明している。

ン、メトホルミン) の血漿中 PK パラメータの最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は表 29 のとおりであった。ジゴキシン及びロスバスタチンにおいては、本薬併用時に曝露量の上昇が認められたことから、併用薬の安全域及び発現する可能性のある副作用の重篤性も考慮して、P-gp の基質薬であるジゴキシン及びダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩、並びに BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質薬であるロスバスタチンカルシウムとの併用は併用注意とし、これらの薬剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがある旨を、添付文書において注意喚起する。

表 29 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

本薬の 用法・用量	併用薬		例数 ^{a)}	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
	薬剤名	用法・用量 ^{a)}		C _{max}	AUC _{inf}
500 mg 単回 ^{b)}	ジゴキシン (経口)	0.25 mg 単回	14 ^{c)} / 14 ^{d)}	2.17 [1.72, 2.73]	1.31 [1.13, 1.52]
	ロスバスタチン (経口)	2.5 mg 単回	14/14	1.97 [1.73, 2.25]	1.65 [1.47, 1.84]
	メトホルミン (経口)	500 mg 単回	14/14	1.03 [0.91, 1.16]	1.02 [0.94, 1.11]

a) 併用時の例数/非併用時の例数

b) 錠剤

c) AUC_{inf} は 11 例

d) AUC_{inf} は 13 例

本薬と OAT3 の基質薬の臨床薬物相互作用試験は実施しておらず、本薬との併用により OAT3 の基質薬の血漿中濃度を上昇させる可能性は否定できないことから、安全域の狭い OAT3 の基質薬であるメトトレキサートとの併用は併用注意とし、血漿中濃度を上昇されるおそれがある旨を、添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、本薬が OAT3 の基質薬の血漿中濃度に与える影響の程度については情報が得られていないことから、本薬と OAT3 の基質薬の併用に関する情報は、公表文献等も含め引き続き収集を行う必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な資料として、表 30 に示す臨床試験成績が提出された。

表 30 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	T1221	II/III ^{a)}	<第IIa相パート> 無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者及び SARS-CoV-2 による感染症患者 <第IIb相パート> SARS-CoV-2 による感染症患者	<第IIa相パート> ①22例 ②23例 ③24例 <第IIb相パート> ①142例 ②143例 ③143例	<全パート> ①1日目は本薬 375 mg を 1日1回、2日目～5日目は本薬 125 mg を 1日1回経口投与 ②1日目は本薬 750 mg を 1日1回、2日目～5日目は本薬 250 mg を 1日1回経口投与 ③プラセボを 1日1回5日間経口投与	有効性 安全性

a) 本試験には第III相パート及び第IIb/III相パートが含まれるが、これらのパートの結果は提出されていない。

7.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01：T1221 試験＜2021年9月～継続中＞）

7.1.1 第Ⅱa相パート＜2021年9月～2022年1月＞

無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者及び SARS-CoV-2 による感染症患者〔目標例数 69 例（各群 23 例）〕を対象に、本薬の抗ウイルス活性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 56 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 31 のとおりであった。

表 31 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 12 歳以上 20 歳未満かつ体重 40 kg 以上又は 20 歳以上 70 歳未満^{a)} SARS-CoV-2 陽性（無作為化前 120 時間以内に採取された検体を用いた PCR 検査等により確認） SARS-CoV-2 による感染症の症状について、以下のいずれかを満たす <ol style="list-style-type: none"> ①症状あり（SARS-CoV-2 による感染症患者）：以下をいずれも満たす <ul style="list-style-type: none"> ・ SARS-CoV-2 による感染症の症状（14 症状^{b)}のうち 1 つ以上）発現が無作為化前 120 時間以内 ・ 無作為化時点において、SARS-CoV-2 による感染症の症状（12 症状^{c)}のうち、中等度（スコア 2）^{d)}以上の症状が 1 つ以上認められる。ただし、SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した症状である場合は、SARS-CoV-2 による感染症により悪化したと被験者が判断した症状に限る^{e)} ②症状なし（無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者） <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為化前 2 週間以内に SARS-CoV-2 による感染症の症状（14 症状^{b)}がない。ただし、SARS-CoV-2 感染前から存在した症状のうち、ベースライン時点で感染により悪化している症状がない場合は登録可能 治験薬投与開始～投与終了後少なくとも 10 日間避妊が可能なる者 （女性のみ）妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者
除外基準 ^{f)}	<ol style="list-style-type: none"> SpO₂ が 93% 以下（室内気）^{g)} 酸素投与を要する 人工呼吸器を要する 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 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

a) プロトコル第 5 版（2021 年 10 月 19 日）で、20 歳以上 70 歳未満から 12 歳以上 70 歳未満（ただし、20 歳未満の場合は体重 40 kg 以上の者に限る）に変更された。

b) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、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

c) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、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

d) 症状のスコアを被験者本人が 4 段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で評価

e) プロトコル第 5 版（2021 年 10 月 19 日）で「SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した症状を除く」から変更された。

f) プロトコル第 5 版（2021 年 10 月 19 日）で「肺炎が強く疑われる者」が削除された。

g) プロトコル第 5 版（2021 年 10 月 19 日）で SpO₂ が 96% 以下（室内気）から 93% 以下（室内気）に変更された。

用法・用量は、①1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与（以下、「本薬 375/125 mg 群」）、②1 日目は本薬 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 250 mg を 1 日 1 回経口投与（以下、「本薬 750/250 mg 群」）、又は③プラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与することとされた。

無作為化された 69 例（本薬 375/125 mg 群 22 例、本薬 750/250 mg 群 23 例、プラセボ群 24 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 68 例（本薬 375/125 mg 群 21 例、本薬 750/250 mg 群 23 例、プラセボ群 24 例）が安全性解析対象集団とされた。無作為化された 69 例のうち、投与開始日（治験薬投与前）の鼻咽頭ぬぐい検体で RT-PCR が陽性かつベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体⁵¹⁾において SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された 43 例（本薬 375/125 mg 群 15 例、本薬 750/250 mg 群 14 例、プラセボ群 14 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が抗ウイルス活性の解析対象集団とされた。なお、mITT 集団のうち、選択基準の症状なし（表 31 参照）に該当した被験者は各群 2 例であった。

試験中止例は 4 例（本薬 375/125 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例）であり、中止理由の内訳は、疾患進行 1 例（プラセボ群）及び被験者の申し出 3 例（本薬 375/125 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）であった。

⁵¹⁾ 治験薬初回投与開始前に得られた最終検体

抗ウイルス活性について、主要評価項目である各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量（鼻咽頭ぬぐい検体）は、表 32 及び図 4 のとおりであった。

表 32 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価（鼻咽頭ぬぐい検体）のベースラインからの変化量
（第 IIa 相パート：mITT 集団）

評価時点	本薬 375/125 mg 群			本薬 750/250 mg 群			プラセボ群		
	例数	ウイルス力価	ベースラインからの変化量	例数	ウイルス力価	ベースラインからの変化量	例数	ウイルス力価	ベースラインからの変化量
ベースライン	15	3.36±1.35	—	14	3.66±1.18	—	14	3.29±1.19	—
Day 2	15	2.31±1.24	-1.05±1.17	14	1.64±0.88	-2.03±1.21	14	2.42±1.52	-0.86±0.93
Day 4	15	0.94±0.29	-2.42±1.42	14	0.85±0.19	-2.81±1.21	14	1.74±1.17	-1.54±0.74
Day 6	15	0.80±0.00	-2.56±1.35	14	0.90±0.25	-2.76±1.19	13	1.04±0.57	-2.08±0.91
Day 9	14	0.85±0.19	-2.69±1.27	13	0.80±0.00	-2.78±1.18	13	0.91±0.26	-2.21±1.11

平均値±標準偏差

ウイルス力価：log₁₀ TCID₅₀/mL

検出限界（0.8 log₁₀ TCID₅₀/mL）未満の場合は、0.8 log₁₀ TCID₅₀/mL とされた。

欠測値は補完されていない。

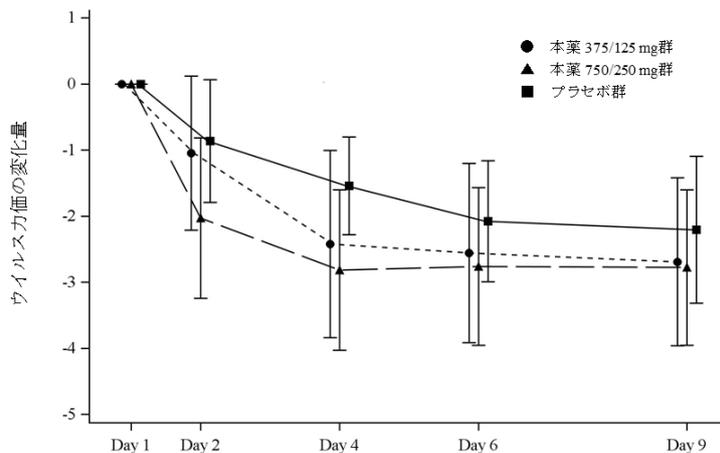


図 4 SARS-CoV-2 のウイルス力価 (log₁₀ TCID₅₀/mL)（鼻咽頭ぬぐい検体）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）

また、被験者の SARS-CoV-2 感染株（ITT 集団⁵²⁾）は、delta 株 [本薬 375/125 mg 群：81.3%（13/16 例）、本薬 750/250 mg 群：92.9%（13/14 例）、プラセボ群 94.1%（16/17 例）] 及び omicron 株 [本薬 375/125 mg 群：18.8%（3/16 例）、本薬 750/250 mg 群：7.1%（1/14 例）、プラセボ群 5.9%（1/17 例）] であった。

安全性⁵³⁾ について、有害事象及び副作用⁵⁴⁾ は、本薬 375/125 mg 群で 52.4%（11/21 例）及び 23.8%（5/21 例）、本薬 750/250 mg 群で 69.6%（16/23 例）及び 43.5%（10/23 例）、プラセボ群で 37.5%（9/24 例）及び 0%（0/24 例）に認められた。いずれかの群で 1 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 33 のとおりであった。

⁵²⁾ 無作為化され、治験薬初回投与開始前に得られた鼻咽頭ぬぐい検体で RT-PCR が陽性の被験者

⁵³⁾ 治験薬投与終了後 23 日目までに認められた有害事象及び副作用

⁵⁴⁾ 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 33 いずれかの群で 1 例以上に認められた有害事象及び副作用 (第 II a 相パート : 安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 375/125 mg 群 (21 例)	本薬 750/250 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (24 例)	本薬 375/125 mg 群 (21 例)	本薬 750/250 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (24 例)
全体	11 (52.4)	16 (69.6)	9 (37.5)	5 (23.8)	10 (43.5)	0
高比重リポ蛋白減少	3 (14.3)	12 (52.2)	2 (8.3)	3 (14.3)	8 (34.8)	0
上咽頭炎	2 (9.5)	0	0	0	0	0
鼻痛	2 (9.5)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (4.8)	3 (13.0)	0	0	0	0
AST 増加	1 (4.8)	1 (4.3)	2 (8.3)	0	0	0
悪心	1 (4.8)	1 (4.3)	0	1 (4.8)	0	0
ALT 増加	1 (4.8)	0	2 (8.3)	0	0	0
γ-GTP 増加	1 (4.8)	0	1 (4.2)	0	0	0
好中球減少症	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
腹部不快感	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
上腹部痛	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
不眠症	1 (4.8)	0	0	0	0	0
羞明	1 (4.8)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0
疲労	1 (4.8)	0	0	0	0	0
発熱	1 (4.8)	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (4.8)	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	3 (13.0)	0	0	2 (8.7)	0
血中ビリルビン増加	0	2 (8.7)	0	0	1 (4.3)	0
白血球数増加	0	1 (4.3)	1 (4.2)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
血中鉄増加	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
痛風	0	1 (4.3)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (4.3)	0	0	0	0
結膜充血	0	1 (4.3)	0	0	0	0
下痢	0	1 (4.3)	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (4.3)	0	0	0	0
発疹	0	1 (4.3)	0	0	0	0
関節痛	0	1 (4.3)	0	0	0	0
血中コレステロール減少	0	1 (4.3)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	0
血中免疫グロブリン G 減少	0	1 (4.3)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (4.2)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (4.2)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0
湿疹	0	0	1 (4.2)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0
月経困難症	0	0	1 (4.2)	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (4.2)	0	0	0

例数 (%)、MedDRA ver.24.0

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 第Ⅱb相パート<2022年1月～3月>

SARS-CoV-2による感染症患者〔目標例数435例（各群145例）⁵⁵⁾〕を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本及び韓国の2カ国88施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表34のとおりであった。

表34 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 12歳以上20歳未満かつ体重40kg以上又は20歳以上70歳未満 SARS-CoV-2陽性（無作為化前120時間以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認） SARS-CoV-2による感染症の症状（14症状^{a)}のうち1つ以上）発現が無作為化前120時間以内 無作為化時点において、SARS-CoV-2による感染症の症状（12症状^{b)}のうち、中等度（スコア2）^{c)}以上の症状が1つ以上認められる。ただし、SARS-CoV-2による感染症の発症前から存在した症状である場合は、SARS-CoV-2による感染症により悪化したと被験者が判断した症状に限る 治験薬投与開始～投与終了後少なくとも10日間避妊が可能なる者 （女性のみ）妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> SpO₂が93%以下（室内気） 酸素投与を要する 人工呼吸器を要する 中等度以上（CTCAE第5.0版Grade2以上）の肝疾患の現病歴又は慢性病歴を有する 中等度以上（CTCAE第5.0版Grade2以上）の腎疾患の現病歴又は慢性病歴を有する

- a) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、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
- b) ①倦怠感（疲労感）、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、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
- c) 症状のスコアを被験者本人が4段階（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）で評価

用法・用量は、①1日目は本薬375mgを1日1回、2日目から5日目は本薬125mgを1日1回経口投与（以下、「本薬375/125mg群」）、②1日目は本薬750mgを1日1回、2日目から5日目は本薬250mgを1日1回経口投与（以下、「本薬750/250mg群」）、又は③プラセボを1日1回5日間経口投与することとされた。

無作為化された428例（本薬375/125mg群142例、本薬750/250mg群143例、プラセボ群143例）のうち、治験薬が1回以上投与された421例（本薬375/125mg群140例、本薬750/250mg群140例、プラセボ群141例）が安全性解析対象集団とされた。無作為化された428例のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体⁵¹⁾においてSARS-CoV-2のウイルス力価が検出された341例（本薬375/125mg群114例、本薬750/250mg群116例、プラセボ群111例）がITT1集団とされ、ITT1集団が有効性の解析対象集団とされた。

試験中止例は19例（本薬375/125mg群8例、本薬750/250mg群7例、プラセボ群4例）であり、中止理由の内訳は、被験者の申し出11例（本薬375/125mg群4例、本薬750/250mg群4例、プラセボ群3例）、追跡不能4例（本薬375/125mg群2例、本薬750/250mg群1例、プラセボ群1例）、有害事象1例（本薬375/125mg群）、SARS-CoV-2陰性が判明1例（本薬750/250mg群）、疾患進行1例（本薬750/250mg群）、その他⁵⁶⁾1例（本薬375/125mg群）であった。

⁵⁵⁾ 主要評価項目のSARS-CoV-2による感染症の12症状合計スコアの治験薬投与開始（Day1）から120時間（Day6）までの単位時間当たりの変化量について、各本薬群とプラセボ群の間の期待群間差を-1、各投与群の想定される標準偏差を2.6と仮定し、有意水準片側2.5%の下、検出力80%とするために必要な例数として1群108例と算出され、ウイルス力価未検出による脱落を25%と想定し、目標例数は435例（各群145例）とされた。なお、もう1つの主要評価項目であるDay4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について、各本薬群とプラセボ群の間の期待群間差を $-0.5 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 、各投与群の想定される標準偏差を0.7と仮定し、有意水準片側2.5%、例数を435例（各群145例）としたとき、各本薬群とプラセボ群の各比較における検出力は99.9%となる。

⁵⁶⁾ 合併症の治療を優先するため。

有効性について、主要評価項目は SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状合計スコアの治験薬投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間当たりの変化量⁵⁷⁾ 及び Day 4 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の co-primary endpoint とされた。結果は表 35 のとおりであり、事前に規定された本試験の成功基準は満たさなかった。

表 35 主要評価項目の結果 (第 II b 相パート: ITT1 集団)

	本薬 375/125 mg 群 (114 例)	本薬 750/250 mg 群 (116 例)	プラセボ群 (111 例)
12 症状合計スコアの治験薬投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間当たりの変化量	-5.95±4.02 (109 例) ^{a)}	-5.42±3.70 (113 例) ^{a)}	-4.92±3.25 (110 例) ^{a)}
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{b) c)}	-0.24 [-0.83, 0.34] 0.4171	-0.04 [-0.62, 0.53] —	—
Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価 (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) のベースラインからの変化量 ^{d)}	-1.69±0.84 (106 例) ^{a)}	-1.43±0.83 (112 例) ^{a)}	-1.06±0.99 (107 例) ^{a)}
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{e) e)}	-0.41 [-0.51, -0.31] <0.0001	-0.41 [-0.51, -0.31] —	—

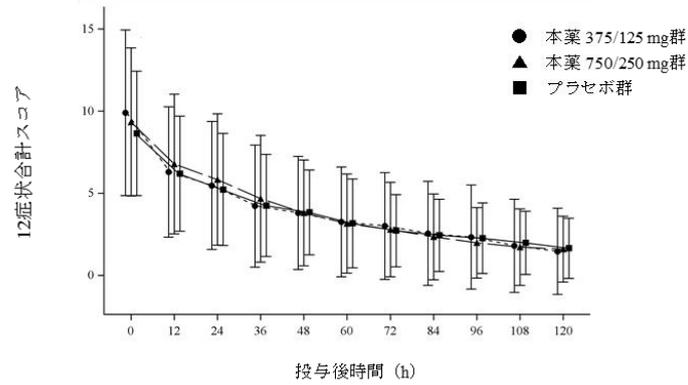
平均値±標準偏差

- a) ベースライン又は投与開始後のスコアが得られなかった被験者及び Day 4 のウイルス力価が得られなかった被験者は解析から除外された。
- b) ベースラインの 12 症状合計スコア、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現からランダム化までの時間 (72 時間未満、72 時間以上)、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種歴の有無を共変量とした ANCOVA (Analysis of Covariance) モデル
- c) 試験全体の有意水準は両側 5%。仮説検定の多重性の調整方法として、本薬 375/125 mg 群とプラセボ群の比較において 2 つの主要評価項目で共に統計的に有意であった場合に、本薬 750/250 mg 群とプラセボ群の比較が実施される計画とされた。
- d) 検出下限 (1.1 log₁₀ TCID₅₀/mL) 未満の場合は、1.1 log₁₀ TCID₅₀/mL とされた。
- e) ベースラインの SARS-CoV-2 のウイルス力価、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現からランダム化までの時間 (72 時間未満、72 時間以上)、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種歴の有無を共変量とした ANCOVA モデル

なお、12 症状合計スコア及びそのベースラインからの変化量の推移は図 5、12 症状の各スコアの推移は図 6 のとおりであった。

⁵⁷⁾ SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状 (①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、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) の各症状を 4 段階 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) で被験者が評価したものを合計した 12 症状合計スコアについて、各時点のベースラインからの変化量について治験薬投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの AUC を台形法で計算し、AUC 算出時の評価期間 (単位: 時間) で割った値。

(a) 12症状合計スコアの推移 (平均値±標準偏差)



(b) 12症状合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値±標準偏差)

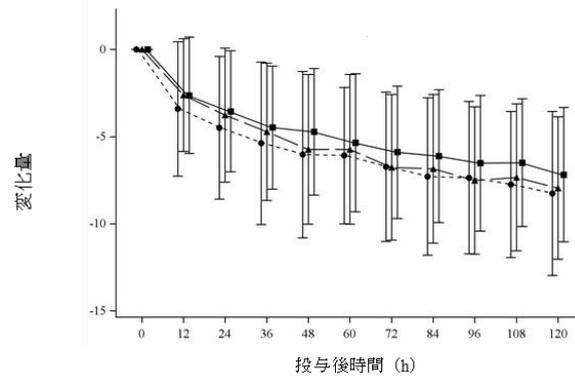


図5 SARS-CoV-2による感染症の12症状合計スコア及びそのベースラインからの変化量の推移 (第IIb相パート: ITT1 集団)

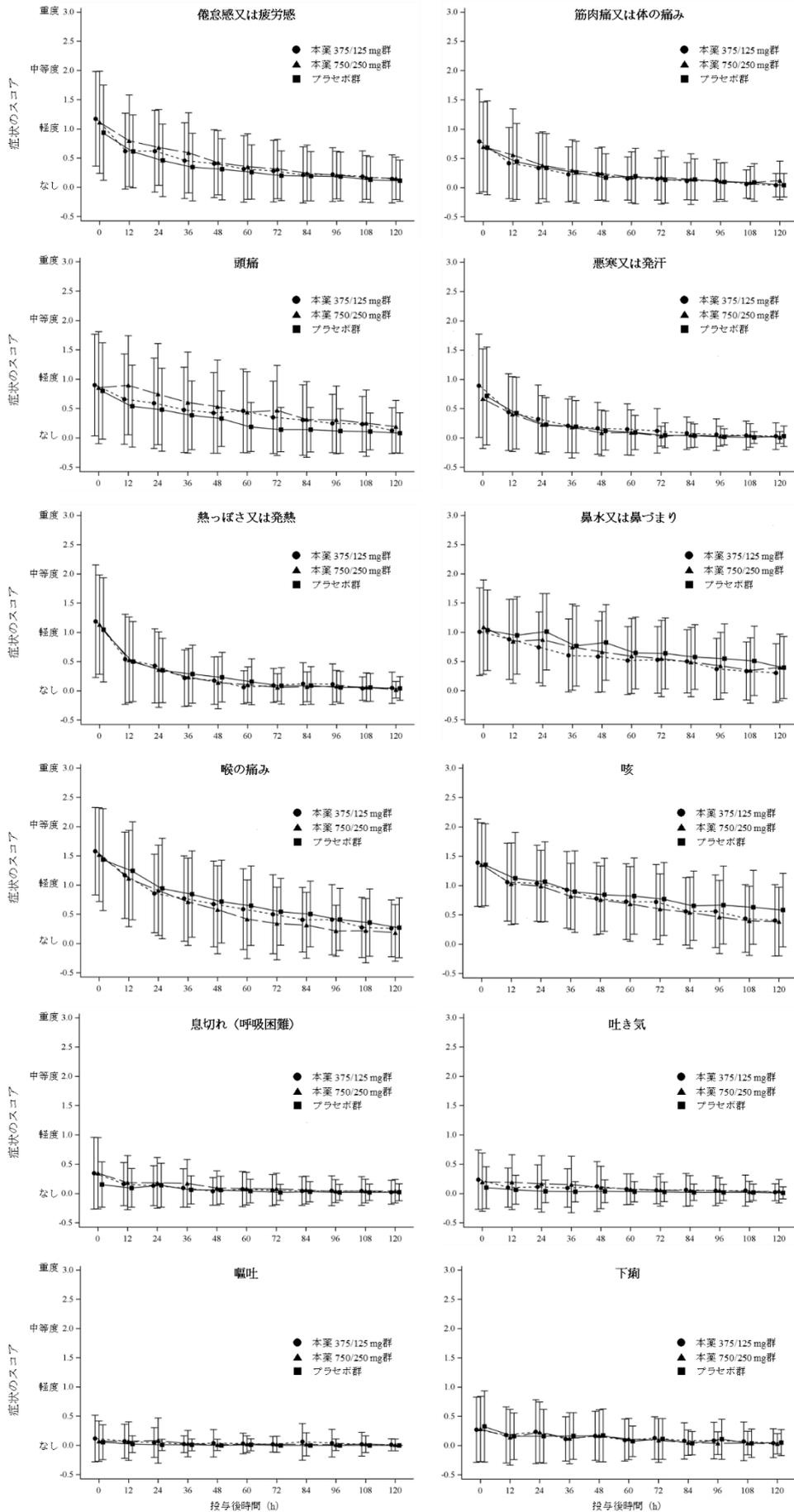


図6 SARS-CoV-2による感染症の12症状の各スコアの推移(第IIb相パート: ITT1 集団)

無作為化された 428 例のうち、419 例の被験者が本邦で組み入れられ、当該症例登録期間に本邦で認められた SARS-CoV-2 の株は、約 94% が omicron 株であった⁵⁸⁾。

安全性⁵³⁾ について、有害事象及び副作用⁵⁴⁾ は、本薬 375/125 mg 群で 34.3% (48/140 例) 及び 13.6% (19/140 例)、本薬 750/250 mg 群で 42.9% (60/140 例) 及び 22.1% (31/140 例)、プラセボ群で 31.2% (44/141 例) 及び 5.0% (7/141 例) に認められた。本薬群で 1 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 36 のとおりであった。

⁵⁸⁾ 国立感染症研究所 新型コロナウイルス ゲノムサーベイランスによる国内の系統別検出状況：
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage_00061.html (最終確認日：2022 年 5 月 30 日)

表 36 本薬群で1例以上に認められた有害事象及び副作用（第Ⅱb相パート：安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 375/125 mg 群 (140 例)	本薬 750/250 mg 群 (140 例)	プラセボ群 (141 例)	本薬 375/125 mg 群 (140 例)	本薬 750/250 mg 群 (140 例)	プラセボ群 (141 例)
全体	48 (34.3)	60 (42.9)	44 (31.2)	19 (13.6)	31 (22.1)	7 (5.0)
高比重リポ蛋白減少	31 (22.1)	40 (28.6)	5 (3.5)	13 (9.3)	22 (15.7)	0
頭痛	3 (2.1)	3 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
下痢	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
発疹	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
ALT 増加	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
AST 増加	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	9 (6.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
背部痛	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0
悪心	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
血中铁増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
不眠症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
動悸	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
湿疹	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
喀血	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (0.7)	0	0	0	0	0
便秘	1 (0.7)	0	0	0	0	0
関節痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
顎の骨折	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.7)	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	3 (2.1)	0	0	3 (2.1)	0
口腔ヘルペス	0	2 (1.4)	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	2 (1.4)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
上咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
鼻出血	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
皮膚乾燥	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
椎間板突出	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
そう痒症	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
血中尿酸増加	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
レンサ球菌感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7)	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中コレステロール減少	0	1 (0.7)	0	0	0	0

例数 (%)、MedDRA ver.24.0

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群2例（胸椎骨折及び顔面麻痺各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本薬 375/125 mg 群 2例〔湿疹、悪心及び頭痛各1例（重複あり）〕に認められ、いずれも治験薬との因果関係はありとされ、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の試験計画について

申請者は、本剤の有効性及び安全性に係る主な臨床試験として実施中の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）について、以下のように説明している。

本試験は、表 37 のとおり、4 つのパートから構成され、第Ⅲ相パート及び第Ⅱb/Ⅲ相パートは実施中であり、本申請に際し、第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの成績に基づき、本剤の有効性及び安全性について検討を行った。

表 37 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の構成

パート	主目的
第Ⅱa 相パート	軽症～中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者及び無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者を対象として本薬の抗ウイルス活性を確認すること
第Ⅱb 相パート	軽症～中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象として本薬の臨床症状の改善及び抗ウイルス活性を確認すること
第Ⅲ相パート	軽症～中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象として本薬の有効性を検証すること
第Ⅱb/Ⅲ相パート	無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者及び軽度の症状のみを有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象として本薬の有効性を検証すること

なお、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）のプロトコル第 6 版（2021 年 12 月 28 日作成）までは軽症～中等症の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相パート（以降、旧第Ⅱb/Ⅲ相パート）が計画されていたが、旧第Ⅱb/Ⅲ相パートの実施中にプロトコル第 7 版（2022 年 2 月 7 日作成）へ改訂し、新たに第Ⅱb 相パートを設け、旧第Ⅱb/Ⅲ相パートは第Ⅲ相パートと変更した。

国内外で SARS-CoV-2 による感染症の疾患定義、診断方法及び治療法に大きな違いはなく、軽症～中等症の患者には抗ウイルス薬や中和抗体が重症化リスク因子を有する患者を中心に使用されていること、日本人と外国人の間で本薬の PK に明らかな差異は認められなかったこと（6.2.1.2 参照）、非臨床試験において SARS-CoV-2 の複数の株に対する本薬の抗ウイルス活性が示されており、流行株の影響は小さいと考えたこと（3.1.2.1 参照）等から本剤の評価に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因の影響は低いと考え、本試験を国際共同試験として実施した。

第Ⅱb 相パートの主要評価項目は、第Ⅱa 相パートの結果も参考に、以下の点を踏まえ「SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状合計スコアの治験薬投与開始（Day 1）から 120 時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量及び Day 4 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」の co-primary endpoint と設定した。

- 臨床症状の評価項目について、治験薬投与終了翌日の Day 6 時点におけるベースラインからの変化量で評価した場合、Day 6 以前の治療効果を表す変化量の情報を間接的にしか考慮できないこと、他の SARS-CoV-2 による感染症の治療薬において症状合計スコアの変化量の AUC を副次評価項目にしていること⁵⁹⁾、各症状の累積が患者にとっての臨床上的負担であり、その負担を軽減することに臨床的意義があると考えたこと、12 症状合計スコアが早期に低下することが症状回復までの時間を短縮することに寄与すると考えたことから、12 症状合計スコアの各時点のベースラ

⁵⁹⁾ JAMA 2022; 327: 1236-46

インからの変化量について治験薬投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの AUC を台形法で計算し、AUC 算出時の評価期間 (単位: 時間) で割った値で評価することとした。

- ・ 第 II a 相パートのプラセボ群のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状を有する被験者において、Day 6 時点で多くの被験者でウイルス力価が検出限界未満であったこと等を踏まえ、ウイルス力価の評価時点は Day 4 と設定した。また、ウイルス RNA を測定する場合、感染性を失ったウイルスのゲノム断片まで捉えてしまうことから、感染力を有するウイルスを定量的に測定するウイルス力価の方が臨床的意義が高いと考え、ウイルス RNA ではなくウイルス力価を指標とし、さらに、変化量を指標とすることで、ウイルス力価の検出有無よりも抗ウイルス効果を定量的に感度よく評価可能と考えた。
- ・ 本剤の有効性評価として、抗ウイルス効果を示し、それが臨床的な効果に反映されていることを示せるように、薬理的エンドポイントと臨床的エンドポイントの両者を主要評価項目として設定した。

機構は、本試験を国際共同試験として実施したことについて、申請者の説明は受入れ可能と考えるが、主要評価項目の適切性は、7.R.2 で議論する。なお、本試験の実施中に第 II b 相パートを設定したことについて、検証的試験の実施中に大きな計画変更を行ったことは適切ではなかったと考えるが、SARS-CoV-2 による感染症の流行状況の変化を踏まえると、試験計画の変更について一定の理解はでき、また、二重盲検下での変更であったことから、当該変更後の結果を評価することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 II/III 相試験 (T1221 試験) の第 II a 相パートにおいて、主要評価項目である各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (鼻咽頭ぬぐい検体、mITT 集団⁶⁰⁾) について、Day 4 時点で、変化量 (平均値) が本薬 375/125 mg 群で $0.88 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 、本薬 750/250 mg 群で $1.27 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ であり、プラセボ群と比較して大きく、ウイルス力価が減少する傾向が認められた (7.1.1 参照)。

国際共同第 II/III 相試験 (T1221 試験) の第 II b 相パートの主要評価項目は、「SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状合計スコアの治験薬投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間当たりの変化量及び Day 4 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」を co-primary endpoint とした (ITT1 集団⁶¹⁾)。その結果、ウイルス力価について、本薬 375/125 mg 群とプラセボ群、本薬 750/250 mg 群とプラセボ群の間で、仮説検定の多重性が調整された結果ではないが、統計学的に有意な差が認められ、いずれの本薬群でもプラセボ群と比較して変化量 (最小二乗平均値) が $0.41 \log_{10} \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 大きく、ウイルス力価が減少する傾向が認められた。一方で、SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状合計スコアの変化量について、プラセボ群と比較していずれの本薬群でも統計学的な有意差は認められず、本パートの主要目的は達成されなかった。

⁶⁰⁾ 無作為化され、投与開始日 (治験薬投与前) の鼻咽頭ぬぐい検体で RT-PCR が陽性かつベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体において SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された被験者

⁶¹⁾ 無作為化され、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体において SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された被験者

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱb 相パートの副次評価項目の一つである、SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状の分類別⁶²⁾ スコアの治験薬投与開始（Day 1）から 120 時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量のうち、omicron 株に特徴的な呼吸器症状〔鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）〕の結果は表 38 のとおりであり、仮説検定の多重性は調整されていないものの、プラセボ群と比較して、本薬 375/125 mg 群及び本薬 750/250 mg 群のいずれにおいても統計学的に有意な差が認められた（それぞれ両側 p 値は $p=0.0153$ 、 $p=0.0033$ ）。

表 38 呼吸器症状の治験薬投与開始（Day 1）から 120 時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量（第Ⅱb 相パート：ITT1 集団）

	本薬 375/125 mg 群 (114 例)	本薬 750/250 mg 群 (116 例)	プラセボ群 (111 例)
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）〕の治験薬投与開始（Day 1）から 120 時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量	-2.28±1.54 (106 例) ^{b)}	-2.33±1.58 (111 例) ^{b)}	-1.67±1.44 (109 例) ^{b)}
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-0.37 [-0.67, -0.07]	-0.44 [-0.74, -0.15]	-

平均値±標準偏差

a) ベースラインの 12 症状合計スコア、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現からランダム化までの時間（72 時間未満、72 時間以上）、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種歴の有無を共変量とした ANCOVA モデル

b) ベースライン又は投与開始後のスコアが得られなかった被験者は解析から除外された。

また、omicron 株に特徴的な症状に対する臨床症状改善効果を確認するために、事後解析として、SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状のうち、ベースラインにおけるスコアの平均値が 1 以上であった症状（鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱）に、SARS-CoV-2 による感染症の重症度分類の指標の一つである息切れ（呼吸困難）を加えた 5 症状について、治験薬投与開始（Day 1）から 120 時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量（平均値±標準偏差）を確認したところ、本薬 375/125 mg 群で -3.17 ± 1.79 、本薬 750/250 mg 群で -3.26 ± 1.81 、プラセボ群で -2.49 ± 1.66 であり、本薬 375/125 mg 群とプラセボ群、本薬 750/250 mg 群とプラセボ群の群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] はそれぞれ $-0.40 [-0.73, -0.07]$ 、 $-0.48 [-0.80, -0.15]$ であり、仮説検定の多重性は調整されていないもののプラセボ群と比較していずれの本薬群においても統計学的に有意な差が認められた（それぞれ両側 p 値は $p=0.0164$ 、 $p=0.0039$ ）。

加えて、第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートのいずれにおいても、Day 4 のウイルス RNA 量 (RT-PCR) のベースラインからの変化量の平均値が、プラセボ群と比較して本薬群において約 $1 \log_{10}$ (copies/mL) 減少する傾向が認められた。

以上を総合的に勘案すると、本剤の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認されたと考える。

機構は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの成績について、以下のように考える。

- 第Ⅱb 相パートにおいて事前に規定した本試験の有効性の主要評価項目について、成功基準は満た

⁶²⁾ 以下の分類が用いられた。

- 急性症状：喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱
- 主な臨床症状：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、悪寒又は発汗、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）
- 全身症状：倦怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒又は発汗、熱っぽさ又は発熱
- 消化器症状：吐き気、嘔吐、下痢

さなかった。なお、第Ⅱb相パートでは2つの主要評価項目を co-primary endpoint と位置付けており、2つの主要評価項目の間で仮説検定の多重性の調整は計画されていなかった。したがって、「12 症状合計スコアの治験薬投与開始 (Day 1) から 120 時間 (Day 6) までの単位時間当たりの変化量」について統計学的な有意差が認められていないため、「Day 4 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」についての統計学的な有意差についての評価はできない。

- 本薬による臨床症状の改善効果について、第Ⅱb相パートの主要評価項目の一つとして「SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状合計スコアの単位時間当たりの変化量⁵⁷⁾ (AUC を 120 時間で割った値)」が設定されているが、最終評価時点の転帰と評価が一致しない可能性もあり、症状スコアの推移を AUC により評価することの意義は不明である。なお、12 症状合計スコアの推移は本薬群とプラセボ群で概ね同様であった (7.1.2、図 5 参照)。
- 申請者は、12 症状のうち、omicron 株に特徴的な症状と考えられる「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)] の合計スコア」及び「ベースラインにおけるスコアの平均値が 1 以上であった症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱) に、重症度分類の指標の一つである息切れ (呼吸困難) を加えた 5 症状の合計スコア」は単位時間当たりの変化量がプラセボ群と比較して本薬群で大きかったと説明しているが、以下の点を踏まえると臨床症状の改善効果が確認できたと判断できない。
 - 多様な症状を呈する SARS-CoV-2 による感染症において、一部の症状スコアの結果から臨床症状の改善効果を解釈することには限界があること。
 - 単位時間当たりの変化量の比較ではプラセボ群と比較して本薬群の変化量が大きい傾向が認められているが、群間差の推定値は各症状スコアの最小単位である 1 を下回り、これらの症状について意義のある群間差が認められているとは解釈できないこと。
- 臨床症状に係るいずれの副次評価項目⁶³⁾についても、プラセボ群と本薬群の結果に明らかな相違は認められていない。
- 申請者は、第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートにおいて、Day 4 のウイルス力価のベースラインからの変化量の平均値が、プラセボ群と比較して本薬群において減少したと説明している。臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群でウイルス RNA 量やウイルス力価が低下すること (又は早期に低下すること) を確認することは重要であると考えられるものの、以下の点を踏まえると当該ウイルス力価の減少の臨床的意義を評価することは困難である。
 - SARS-CoV-2 による感染症は、通常は、自然経過においても比較的短期間でウイルス量が減少すること。

⁶³⁾ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅱb相パートにおける臨床症状に係る副次評価項目

- 各時点及び追跡評価期間中における 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 となった被験者の割合
- 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 となるまでの時間
- 各時点における SpO₂
- EQ-5D-5L のベースラインからの変化量
- SARS-CoV-2 による感染症の症状が回復するまでの時間
- SARS-CoV-2 による感染症の症状が回復するまでの時間 (回復状態の持続: 72 時間以上)
- SARS-CoV-2 による感染症の症状が回復するまでの時間 (回復状態の持続: 120 時間以上)
- SARS-CoV-2 による感染症の各症状が回復するまでの時間
- 各時点における SARS-CoV-2 による感染症の症状合計スコアのベースラインからの変化量
- 各時点における SARS-CoV-2 による感染症の症状及び各症状が回復した被験者の割合
- 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合
- 平熱に回復するまでの時間

- ・ プラセボに対するウイルス量の減少が、どのような株の場合に、どの部位、採取方法及び測定方法で得られた検体において、どの時点で、どの程度の差をもって確認できた場合に、薬剤投与による意義のある臨床効果が得られるかについて十分な知見の集積には至っていないこと。また、同様の理由により、試験実施時期やウイルスの測定条件等が異なる他剤の臨床試験で認められたウイルス減少の程度との単純比較にも限界があること。
- ・ 前述のとおり、本試験の第Ⅱb相パートにおいてウイルス力価の減少に伴う臨床的に意義のある臨床症状の変化は確認されていないこと。なお、各国の規制当局における議論において、SARS-CoV-2による感染症治療薬の評価では、生存や患者の状態等において臨床的意義がある効果が示されることが重要であるとされている⁶⁴⁾。

以上より、機構は、本薬の有効性について、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートの成績に基づき、本薬によりウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず、当該試験の第Ⅲ相パートの結果等を踏まえて改めて検討する必要があると考える。有効性の評価は上記のとおりであるものの、医療・社会的観点から、本剤をより早期に使用可能とすることの検討も可能と考える。ただし、現時点で得られている情報等を踏まえて本剤が承認される場合には、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅲ相パートの成績等に基づき有効性を再検討し、その結果に応じ、製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートにおける安全性の概要は表39のとおりであった。

表39 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	第Ⅱa相パート			第Ⅱb相パート		
	本薬 375/125 mg 群 (21例)	本薬 750/250 mg 群 (23例)	プラセボ群 (24例)	本薬 375/125 mg 群 (140例)	本薬 750/250 mg 群 (140例)	プラセボ群 (141例)
有害事象	11 (52.4)	16 (69.6)	9 (37.5)	48 (34.3)	60 (42.9)	44 (31.2)
副作用	5 (23.8)	10 (43.5)	0	19 (13.6)	31 (22.1)	7 (5.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2 (1.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	2 (1.4)	0	0

例数 (%)

有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群より本薬群で高い傾向が認められ、また、本薬375/125 mg 群より本薬750/250 mg 群で高かった。本薬群において、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。第Ⅱb相パートの本薬375/125 mg 群において、投与中止に至った有害事象

⁶⁴⁾ ICMRA SARS-CoV-2 治療薬及び臨床試験ワークショップ： <http://www.icmra.info/drupal/news/20july2020/summary>（最終確認日：2022年6月2日）

が2例〔湿疹、悪心及び頭痛各1例（重複あり）〕に認められ、いずれも治験薬との因果関係はありとされ、転帰は回復であった。

なお、安全性解析対象において、20歳未満の被験者は、第Ⅱa相パートにおいて、本薬375/125mg群1例、本薬750/250mg群0例、プラセボ群1例、第Ⅱb相パートにおいて、本薬375/125mg群7例、本薬750/250mg群7例、プラセボ群4例、65歳以上の被験者は、第Ⅱa相パートにおいて、0例、第Ⅱb相パートにおいて、本薬375/125mg群1例、本薬750/250mg群2例、プラセボ群1例が含まれ、小児や高齢者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、患者における本薬の安全性情報は限定的であるものの、安全性に特段の懸念は認められておらず、本薬の安全性は認容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートにおいて、本薬群では重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められていないことを確認した。一方で、プラセボ群と比較して本薬群で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められており、特に高比重リポ蛋白減少（HDLコレステロール減少）が本薬群で高頻度に認められている（表40）。また、本薬750/250mg群では、他の脂質関連事象の発現割合もプラセボ群より高い傾向が認められている。いずれの脂質関連事象も非重篤であり、転帰は、Day14及びDay28の検体が回収できず未回復であった5例〔本薬750/250mg群3例（高比重リポ蛋白減少3例、血中トリグリセリド増加1例）（重複あり）、プラセボ群2例（高比重リポ蛋白減少2例）〕及び軽快1例（血中トリグリセリド増加：本薬750/250mg群1例）を除き回復であったことから、現時点では、臨床上の大きな懸念となる可能性は低いと考えるものの、本剤が承認される場合には、申請用量（375/125mg）でプラセボ群と比較して高頻度に発現している高比重リポ蛋白減少について添付文書において注意喚起する必要がある。

表40 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）において本薬群で1例以上認められた脂質関連の有害事象（安全性解析対象集団）

第Ⅱa相パート	事象名	有害事象			副作用		
		本薬 375/125 mg 群 (21例)	本薬 750/250 mg 群 (23例)	プラセボ群 (24例)	本薬 375/125 mg 群 (21例)	本薬 750/250 mg 群 (23例)	プラセボ群 (24例)
	全体 ^{a)}	11 (52.4)	16 (69.6)	9 (37.5)	5 (23.8)	10 (43.5)	0
	高比重リポ蛋白減少	3 (14.3)	12 (52.2)	2 (8.3)	3 (14.3)	8 (34.8)	0
	血中トリグリセリド増加	0	3 (13.0)	0	0	2 (8.7)	0
	血中コレステロール減少	0	1 (4.3)	0	0	0	0
第Ⅱb相パート	事象名	有害事象			副作用		
		本薬 375/125 mg 群 (140例)	本薬 750/250 mg 群 (140例)	プラセボ群 (141例)	本薬 375/125 mg 群 (140例)	本薬 750/250 mg 群 (140例)	プラセボ群 (141例)
	全体 ^{a)}	48 (34.3)	60 (42.9)	44 (31.2)	19 (13.6)	31 (22.1)	7 (5.0)
	高比重リポ蛋白減少	31 (22.1)	40 (28.6)	5 (3.5)	13 (9.3)	22 (15.7)	0
	血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	9 (6.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
	低比重リポ蛋白増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
	脂質異常症	0	3 (2.1)	0	0	3 (2.1)	0
	血中コレステロール減少	0	1 (0.7)	0	0	0	0

例数（%）、MedDRA ver.24.0

a) 脂質関連に関わらないすべての事象の発現状況

なお、非臨床試験で認められた所見及び薬理作用（血中コレステロールの減少、赤血球系パラメータ低下、血中ビリルビン上昇、血液凝固延長及び易出血性、アデノシン取込み阻害活性）（5.R.1～3、5及

び 3.R.3 参照) について、現時点で直ちに安全性上の懸念となるような重篤な有害事象の発現は認められていないが、本薬の患者に対する投与経験は限られていることから、関連事象の発現状況には引き続き留意する必要がある。

本薬の安全性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅱa 相及び第Ⅱb 相パートの結果を踏まえると、安全性上の大きな懸念は認められず、一定の忍容性は示されていると考えるが、SARS-CoV-2 による感染症の患者に対する本薬の投与経験は限られており、本剤が製造販売後に多くの患者に使用された場合に、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は否定できないと考える。したがって、本薬の安全性について、実施中の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅱb/Ⅲ相及び第Ⅲ相パートの情報を含め、さらに検討する必要がある。

なお、現時点で得られている情報等を踏まえて、本剤が承認される場合には、以下の点に対応する必要がある。

- 非臨床試験において胎児に奇形を示唆する所見が認められており、本薬は潜在的な催奇形性リスクを有すること等を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌とする (5.R.6 参照)。
- 本薬は CYP3A の阻害作用を有する等、他の薬剤との相互作用が生じる可能性があることから、適切に注意喚起を行う (6.R.6 参照)。
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートにおいて本薬が投与された患者は 324 例と限られていることから、安全性情報を確実に収集できる体制を確保する (7.R.6 参照)。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者及び酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症患者を対象として実施した国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの結果から、本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認されており (7.R.2 参照)、安全性上の特段の懸念は認められていないことから (7.R.3 参照)、ウイルス感染後早期に本剤の投与を開始することで、ウイルス増殖を速やかに抑制し、ウイルス感染に起因する過剰な炎症や免疫反応を抑えて臨床症状を改善し、さらには、入院又は宿泊療養等による隔離期間を短縮することで、ウイルス感染による患者への負担及び医療資源の逼迫の軽減にもつながると考える。また、当該試験の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートにおいて、SARS-CoV-2 に対するワクチンを 1 回以上接種済みであった被験者の割合は約 8 割であったこと、第Ⅱb 相パートにおける、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する被験者の割合は約 3 割⁶⁵⁾ であったことを踏まえると、本剤はワクチン接種の有無や SARS-CoV-2

⁶⁵⁾ 被験者 (ITT1 集団) で認められた主な重症化リスク因子は以下のとおり。

- ・ 喫煙 [本薬 375/125 mg 群 23.7% (27/114 例)、本薬 750/250 mg 群 17.2% (20/116 例)、プラセボ群 27.0% (30/111 例)]
- ・ 脂質異常症 [本薬 375/125 mg 群 8.8% (10/114 例)、本薬 750/250 mg 群 6.9% (8/116 例)、プラセボ群 11.7% (13/111 例)]
- ・ 高血圧 [本薬 375/125 mg 群 7.9% (9/114 例)、本薬 750/250 mg 群 7.8% (9/116 例)、プラセボ群 11.7% (13/111 例)]
- ・ BMI 30 kg/m² 以上 [本薬 375/125 mg 群 6.1% (7/114 例)、本薬 750/250 mg 群 6.0% (7/116 例)、プラセボ群 8.1% (9/111 例)]
- ・ 糖尿病 [本薬 375/125 mg 群 4.4% (5/114 例)、本薬 750/250 mg 群 0.9% (1/116 例)、プラセボ群 5.4% (6/111 例)]

による感染症の重症化リスク因子の有無にかかわらず、無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者及び酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症患者に対して広く使用される抗ウイルス薬として新たな治療選択肢となり得ると考える。

また、効能・効果は、SARS-CoV-2 による感染症とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱb 相パートの成績に基づき、本剤の有効性が推定できるとは判断できず（7.R.2 参照）、現時点では、本剤が SARS-CoV-2 による感染症の治療選択肢になるとは判断できない。

なお、現時点で得られている情報に基づき、本剤が承認される場合には、効能・効果及び適用対象は、既承認の経口治療薬と同様に、SARS-CoV-2 による感染症及び SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、治療薬の投与が必要と考えられる患者とし、他の治療薬が使用できない場合に限り本剤を使用することが妥当と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験及び第Ⅰ相試験（T1211 試験）の成績に基づく検討を踏まえ、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの用法・用量を、①1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与及び②1 日目は本薬 750 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 250 mg を 1 日 1 回経口投与と設定し（6.R.2 参照）、いずれの用量においても、本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認され、安全性上の特段の懸念は認められなかった（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

一方、本薬 750/250 mg の投与は CYP3A に対して強い阻害作用を有することから（6.R.6.2.1 参照）、よりリスク管理が容易となる可能性のある本薬 375/125 mg を申請用法・用量とした。

また、臨床薬理における検討を踏まえ（6.R.3 参照）、12 歳以上の小児における用法・用量は成人と同じとすることが適切と考える。

機構は、本剤が承認される場合には、12 歳以上の小児及び成人患者における用法・用量を 1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与とすることは妥当と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について（使用成績調査）

申請者は、製造販売後に高齢者における本剤投与時の安全性を確認するための特定使用成績調査（目標症例数：300 例）の実施を計画している。

機構は、SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の投与経験は限られていること等を踏まえ、本剤が承認される場合には、調査対象を高齢者に限定しない使用成績調査を計画する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

有効性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの成績に基づき、本薬によりウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず、当該試験の第Ⅲ相パートの結果等を踏まえて改めて検討する必要があると考える。有効性の評価は上記のとおりであるものの、医療・社会的観点から、本剤をより早期に使用可能とすることの検討も可能と考える。ただし、現時点で得られている情報等を踏まえて本剤が承認される場合には、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの成績等に基づき有効性を再検討し、その結果に応じ、製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

安全性について、本剤が承認される場合には、添付文書において、催奇形性リスク及び薬物相互作用を含めて適切に注意喚起を行う必要がある。また、SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の投与経験が限られており、本剤が製造販売後に多くの患者に使用された場合に、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は否定できないことから、引き続き、情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

なお、審査報告（1）に対して、申請者から別添の意見が提出された。

以上

審査報告 (1) に対する、申請者の意見を以下に示す。

「7.R.2 有効性について」関係

申請者は、本剤の有効性について、「7.R.2 有効性について」の記載に加え、以下のとおり考える。

まず、SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状合計スコアの変化量について有意差が認められなかった原因として、実施時期の流行株の影響を受けたことが考えられる。delta 株による感染が主流であった時期に実施した第 II a 相パートの結果を基に本評価項目を設定したものの、第 II b 相パートを実施した期間は omicron 株による感染が主流であった。

また、SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状のうち、ベースラインのスコアの平均値が 1 (軽度) 以上であったのは、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱であり、これらの症状は omicron 株に特徴的な症状と一致していた⁶⁶⁾。

一方で、その他の全身症状及び消化器症状においては、ベースラインの各症状のスコアの平均値が 1 (軽度) 未満であり、症状がほとんど認められない又はその程度は軽かったため、臨床症状の変化を感度良く適切に捉えることは難しいと考えられた。したがって、事前に規定していた SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状では、これらの症状も含めた評価であったことから、本剤による臨床症状の改善効果を捉えることが難しく、統計学的な有意差を確認することができなかったと考える。

また、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬の開発においては、頻繁なウイルス変異による流行株の遷移、及びワクチン接種による集団免疫の獲得状況など、臨床試験の評価対象となる集団や医療提供体制・公衆衛生体制が変わりゆく中で、抗ウイルス薬としての有効性を確認・検証していくことが求められている。そのため、事前に規定した項目で評価して、プラセボに対する優越性を示すこと以上に、ウイルス学的に意義のある抗ウイルス効果を臨床試験実施中の流行株で確認することに加え、臨床症状改善効果を流行株の特徴にあわせて評価することが重要であると考えた。特に、omicron 株の特徴は従来株と大きく異なり、従来株と同様の評価項目を使用することは困難である。

海外規制当局のガイダンスでは、症状消失までの時間を評価することが推奨されており⁶⁷⁾、XXXXXXXXXXを推奨された。そこで、評価する 12 症状⁶⁸⁾ の全てのスコアが発症前の状態に戻る又は消失するまでの時間⁶⁹⁾ を表す「SARS-CoV-2 による感染症の症状が快復するまでの時間」を定義し、第 II b 相パートの結果でさらなる事後解析を実施した。第 II b 相パートの ITT1 集団における SARS-CoV-2 による感染症の症状が快復するまでの時間につ

⁶⁶⁾ 国立感染症研究所：SARS-CoV-2 B.1.1.529 系統 (オミクロン株) 感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査 (第 5 報)：疫学的・臨床的特徴 (令和 4 年 2 月 18 日)：<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10969-covid19-72.html>

⁶⁷⁾ FDA：COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. Guidance for Industry. February 2021

⁶⁸⁾ SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状 (①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、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) 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

⁶⁹⁾ COVID-19 症状の快復は、治験薬投与開始時点から COVID-19 の 12 症状全てが下記の通りに消失、改善又は維持した時点を指し、その状態が少なくとも 24 時間持続しているとき、当該被験者は本評価項目を達成したとする。

- ・ 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が判断した症状については、ベースライン時点の重症度を改善又は維持する必要がある。
- ・ 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) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要がある。
- ・ 上記以外の症状、すなわち COVID-19 発症前には存在しておらず、ベースライン (投与前検査) 時点あるいはそれ以降に発現した症状については、症状が無くなる必要がある。

いて、プラセボ群と比較して本薬 375/125 mg 群及び本薬 750/250 mg 群の両群で、中央値として 74 時間（約 3 日）の短縮がみられた（層別 log-rank 検定で、本薬 375/125 mg 群 $p=0.0939$ 、本薬 750/250 mg 群 $p=0.0406$ ）。このように、本剤投与により SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状の消失において明確な短縮が確認できたものの、統計学的に検証するためには大規模臨床試験の実施が必要であるため、現在、「SARS-CoV-2 による感染症の症状が快復するまでの時間」を主要評価項目として設定した第Ⅲ相パートを実施中である。

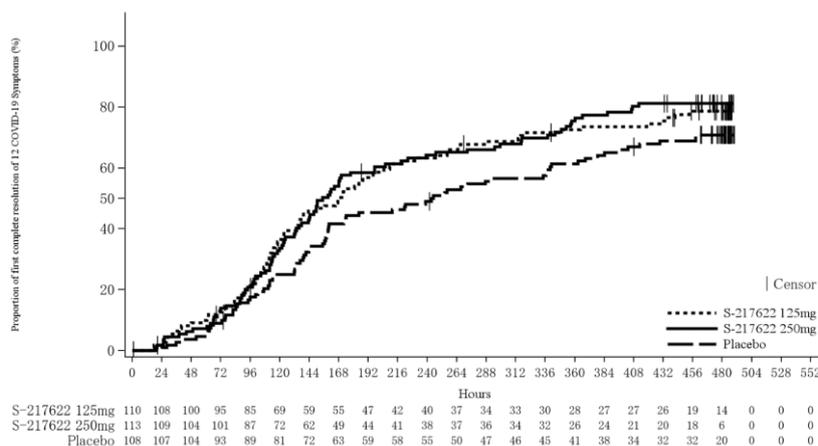


図 SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（第Ⅱb 相パート：ITT1 集団）

なお、海外において、投与開始から 10～14 日後でのウイルス RNA 量の再上昇あるいは症状の再燃が問題となっている^{70) 71)}。一方、本薬については、第Ⅱa 相パートの本薬群でアミノ酸変異が認められた被験者において、ウイルス力価及びウイルス RNA 量の再上昇は認められていない。また、第Ⅱb 相パートでも、プラセボ群と比べて本薬群での明確なウイルス力価及びウイルス RNA 量の再上昇及び症状の再燃は認められていない。

これらを踏まえ、「7.R.2 有効性について」における機構の見解を受けて、申請者は以下のように考える。

本薬でこれまでに実施した国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パートは delta 株流行期の患者を対象として実施し、第Ⅱb 相パートは omicron 株流行期の患者を対象として実施した。まず、delta 株流行期に実施した本薬の第Ⅱa 相パートでは、ウイルス力価及びウイルス RNA 量の両指標で統計学的に有意な減少が確認でき、omicron 株流行以前に特徴的とされた SARS-CoV-2 による感染症の主要症状である 12 症状の合計スコアにおいても、本薬の投与後 120 時間までの推移がプラセボと比較して速やかに低下することが確認された。一方で、本試験の対象患者は、重症化リスク因子やワクチン接種歴の有無にかかわらず、登録可能としていることから、海外でも緊急使用許可の該当性基準として考えられてきた、重症化リスク因子を有する患者での入院率や死亡率を評価項目として統計学的な観点で検証することは困難である。また、既にリスク因子を有する人の殆どはワクチン接種を済ませており、本邦のみならず、世界的にもワクチン未接種の重症化リスク因子を有する患者を対象とした臨床試験で入院や死亡率の低下を統計学的に示すことは困難であることから、代替の評価項目の設定が必要な状況であった。そうしたことから、中等度以上の症状を早期に回復することが患者への負担軽減の観点では重要と

⁷⁰⁾ FDA : Emergency Use Authorization for Paxlovid Center for Drug Evaluation and Research Review. 22 December 2021

⁷¹⁾ Preprint doi : <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1588371/v3>

考えられていたことから、早期のウイルス減少による症状の改善効果を評価することを目的として、delta株流行期に実施した本薬の第Ⅱa相パートのデータを参照し、本薬の投与後120時間までの12症状合計スコアの単位時間当たりの変化量を臨床学的な主要評価項目として設定し、第Ⅱb相パートを実施した。その結果、第Ⅱb相パートにおいては、流行株がomicron株となり特徴が従来株と大きく異なったことから、第Ⅱa相パートのデータに基づいて設定した12症状に基づく有効性が検証できなかった。一方で、omicron株で特徴的な症状として報告されている呼吸器4症状や、呼吸器4症状に発熱を加えた5症状において、本薬の投与後120時間までの12症状合計スコアの単位時間当たりの変化量はプラセボと比較して統計学的に有意な差が認められた。なお、12症状合計スコアの単位時間当たりの変化量であるAUC（単位時間当たりの変化量に120時間を掛けた値）については、他社のCOVID試験やRSVウイルス感染症の臨床試験においても用いられているエンドポイントであり、急性感染症の治療効果を評価する上でのエンドポイントとして用いられ始めている⁷²⁾ ⁷³⁾。第Ⅱb相パートにおいては、感染後初期の症状の速やかな改善の評価に重きを置いて、投与後120時間までの12症状の合計スコアの単位時間当たりの変化量を主要評価項目に設定して評価し、一定の有効性を示唆する評価結果が得られた。特にomicron株では症状が軽く、軽い状態のまま症状が遷延することがあり、完全に回復するまでに時間がかかる特徴があることから、症状消失までを評価した臨床エンドポイントで評価することも重要である。

そこで、グローバルで実施する第Ⅲ相試験における主要評価項目として海外規制当局が推奨している、症状消失までの時間を評価するため解析した。その結果、症状消失までの時間においても、プラセボと比較して臨床的效果を示唆する短縮が確認された。また、Kaplan-Meier曲線の推移からも、120時間程度で本薬群とプラセボ群の罹病期間に差が確認され、その傾向が120時間以降も維持されていることから、症状スコアを120時間で評価することは可能と考える。

以上のことから、omicron株の特徴は従来株とは大きく異なり⁶⁶⁾、重症化率が低く、さらにワクチン接種により重症化率が低下している状況において、入院率や死亡率で有効性を評価することは困難であり、第Ⅱb相パートでの流行株であるomicron株で症状の改善傾向が認められたことから、本剤の有効性が推定されたものとする。

「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」関係

「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」における機構の見解を受け、申請者は以下のよう
に考える。

オミクロン株の感染者は重症化率が低く、さらにワクチン接種により重症化率が低下している状況において、入院率や死亡率で有効性を評価することは困難な状況である。特に、omicron株の臨床学的特徴は従来株とは大きく異なることから⁶⁶⁾、従来株の特徴を参照して設定した12症状での評価以上に、omicron株に特徴的な症状に対する評価が重要であるとする。第Ⅱb相パートでは、ワクチン接種や重症化リスク因子の有無を問わず対象とした上で、omicron株感染により特徴的に起こる症状に関する改善傾向が見られたことの臨床的意義は大きいと考える。

また、本薬の高い抗ウイルス効果により罹患後症状のリスク低減、重症化抑制及び伝播抑制が期待で

⁷²⁾ RSウイルス阻害薬 EDP-938 のヒトウイルス感染試験における検討（日本語アブストラクト）（The New England Journal of Medicine 日本国内版）<https://www.nejm.jp/abstract/vol386.p655>

⁷³⁾ Antivir Ther 2000; 5:205-13

き、本剤は公衆衛生の観点からも非常に有益な薬剤になりうると考える。それぞれの観点について以下で説明する。

- 感染性が消失し主な症状が回復したにも関わらず、罹患後症状に悩む患者が一定数存在し、1 つでも存在すると QOL が低下するため社会的な問題になっている。その病態機序は不明な点が多いが、ウイルスの残存やウイルスに感染した組織への直接的な障害、ウイルス感染後の免疫調整不全による炎症の進行などが考えられている⁷⁴⁾。第 II b 相パートでは、罹患後症状として知られている味覚異常及び嗅覚異常のスコアにおいて、投与開始から複数時点でプラセボ群と比較して有意な低下がみられ、味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合もプラセボ群より低かった。これらの結果から、本剤は感染直後の症状改善だけでなく、罹患後症状のリスクも低減する治療薬になりうると考える。
- COVID-19 発症初期の病態形成の原因はウイルス増殖による炎症反応であり⁷⁵⁾、SARS-CoV-2 の感染後早期に抗ウイルス薬による薬物治療を開始することで、ウイルス増殖を速やかに抑制し、ウイルス感染に起因する過剰な炎症や免疫反応を抑えることが SARS-CoV-2 による感染症の治療に有益である。そして、早期のウイルス消失が症状回復に繋がり、重症化を抑制する可能性も示唆されている⁷⁶⁾。国際共同第 II/III 相試験 (T1221 試験) の第 II a 相パート及び第 II b 相パートの結果から、本薬の優れた抗ウイルス効果が確認されていることから、本薬投与による早期のウイルス消失が重症化抑制に繋がるのが期待できる。
- omicron 株では、従来株よりも伝播性が高いことが報告されており⁷⁷⁾、ワクチン接種後のブレイクスルー感染が問題となっている。感染者のウイルス量の推移をモデリングし、伝播が発生した世帯内同居人との接触時のウイルス量を予測した結果、接触時のウイルス量が高くなるにつれて伝播する確率が増加することが示された⁷⁸⁾。このシミュレーションに基づくと、ウイルス量を速やかに減少させることで、伝播を抑制することが可能であると考えられることから、本薬の抗ウイルス効果により、伝播抑制も期待できる。伝播抑制は、濃厚接触者の二次感染や家庭内感染のリスク低減に有益であり、感染者増大による医療の逼迫を防ぐことが可能となる。また、一定期間の隔離を要することで労働力の損失が問題となっており、伝播抑制により隔離期間の短縮や感染の制御が期待できる。

ICMRA のステートメントにもあるように、初期軽度から中等症含め COVID-19 のあらゆる重症度や対象患者に対する治療薬の開発は、新しいベネフィットとなり得ると期待される⁷⁹⁾。一方、現在、軽症から中等症 I の患者が大多数を占めるなかで、これらの患者への治療薬及び治療法は限られている。現在承認されている治療薬には、軽症から中等症 I の患者へ使用されるものはあるが、原則として重症化リスク因子を有する患者に限定されている。さらに、一部の治療薬では、omicron 株に対して有効性が減弱するおそれがあることから、投与が推奨されていないなどの課題もある。したがって、実臨床で大多数を占める軽症から中等症 I の患者へ使用できる薬剤は存在するものの、対象患者が限定的であり、治療法として十分であると言い難いと考えられる。また、既存の医薬品は、ワクチン未接種の患者や現在

⁷⁴⁾ 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント (暫定版) 2021 年 12 月 1 日

⁷⁵⁾ 日本感染症学会 COVID-19 に対する薬物治療の考え方・第 13.1 版

⁷⁶⁾ Int J Infect Dis 2021; 105: 532-9

⁷⁷⁾ Nature 2022 doi: 10.1038/d41586-022-00632-3.

⁷⁸⁾ Elife 2021; 10: e69302

⁷⁹⁾ ICMRA SARS-CoV-2 治療薬及び臨床試験ワークショップ : <http://www.icmra.info/drupal/news/20july2020/summary>

流行している omicron 株以前の株の流行期での臨床試験成績に基づき承認されているが、本剤の臨床評価は delta 株流行期（第Ⅱa パート）だけではなく、omicron 株流行期（第Ⅱb パート）にも実施しており、現在の流行株を対象に有効性を検討したエビデンスを有する唯一の薬剤である。

本邦でのワクチン接種が広く進んではいるが⁸⁰⁾、ワクチン接種後のブレイクスルー感染が認められること⁸¹⁾ ⁸²⁾、ワクチンの追加接種が進むにつれて接種率は低下すると考えられること、ワクチン接種を希望しない一定数が存在することなどから、ワクチンによる対策にも限界がある。このようなワクチンに関する課題に加え、既存の医薬品が使用できない場合や軽症であっても罹患後症状に苦しむ場合があるなどの課題もあり、現在の医療ニーズや次の感染拡大、さらなる感染拡大時を見据えて、国民生活及び国民経済に及ぼす甚大な影響を回避し、国民が安心して暮らせるように、治療薬の選択肢を増やすことは公衆衛生上の重要な点であると考えられる。

以上のことから、本剤はワクチン接種の有無や SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子の有無にかかわらず、無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者及び酸素投与を要しない SARS-CoV-2 による感染症患者に対して広く使用可能と考える。なお、緊急承認後は、患者登録センターを使用した全処方患者の管理を行うことから、その情報を活用し、市販直後調査中に全処方患者を対象として副作用の有無及び詳細情報を収集のうえ迅速に評価することにより、患者の安全性を確保することを計画している。また、本調査で得られた副作用を集計し、毎週、当局へ報告及び医療従事者に情報提供すると共に、重大な副作用が発現した場合には、直ちに安全対策を実施できる体制を整えている。更に、現在実施中の日本を中心とした第Ⅲ相パートが完了次第、速やかに本薬の承認申請を行う。また、世界的に流行し、経時的に変わりゆく多様なウイルス株に対する有効性を確認するために、米国を含むグローバル各国において国際共同第Ⅲ相試験を実施し、有効性、安全性データの分析に真摯に取り組み続けると共に、データが得られ次第速やかに提出、公開する。こうして、今後も継続して得られるデータに基づいて、本剤の位置付けの見直しに関して相談し、本薬の育薬を通じての SARS-CoV-2 による感染症医療対策に貢献する努力を継続する。

⁸⁰⁾ 首相官邸 新型コロナウイルスワクチンについて：<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>

⁸¹⁾ 国立感染症研究所 ブレイクスルー感染者を含む医療機関、福祉施設等でのクラスター調査から得られた知見（簡略版）2021年12月8日：<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/10834-covid19-22.html>

⁸²⁾ Lancet 2022; 399: 625-6

審査報告 (2)

令和4年6月17日

申請品目

[販売名] ゾコーバ錠 125 mg
[一般名] エンシトレルビル フマル酸
[申請者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年2月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告(1)及びその別添を踏まえ、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について（使用成績調査）」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討を行った。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)及びその別添を踏まえ、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関して、有効性が推定できるものとは判断できないものの、医療・社会的観点から本剤をより早期に使用可能とすることの検討も可能との機構の判断は専門委員から概ね支持された一方、1名の専門委員から有効性が推定されるものであることを否定することはできないとの意見も出された。主な意見は以下のとおりであった。

- ・ 提示された結果の解釈には、多様な症状の一部症状スコアの結果から臨床症状の改善を解釈することは限界があること、群間差の推定値は各症状スコアの最小単位である1を下回り意義を解釈しづらいことも考慮すべきであるが、一方で、delta株からomicron株に置き換わり臨床症状も変化しており、さらなる変異を続けるSARS-CoV-2による感染症の治療薬を開発するにあたり臨床症状の改善を検証することの困難さも考慮せざるを得ないことを勘案すると、申請に係る効能又は効果を有すると推定されるものであることを否定することはできない。
- ・ 医療・社会的観点からの要望に応えるため早期に使用可能とすることの重要性は否定しないが、一方で、臨床の有効性を期待する根拠が全くないまま使用可能としてしまうことは、単に不要な治療法かもしれないといったことだけでなく、他治療法を受ける機会を奪ったり、リスクに対してベネフィットが大きく下回ったりする治療法を、広く使用可能としてしまう潜在的危険性もあ

り、医療・社会的観点からもその期待に大きく反することになりかねないことも考慮すべきである。

- ・ 有効性が示されていない状況で、本剤が承認される場合には、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、治療薬の投与が必要と考えられる患者を対象とし、禁忌等に該当する場合や供給量の関係で入手できない場合等で他の治療薬が使用できない場合に限り本剤を使用することが妥当である。

機構は、以下のように考える。

緊急承認制度においては、検証的試験の成績が得られていない状況においても、探索的な臨床試験の成績に基づき早期に有効性の評価を行うことが可能とされている。探索的な臨床試験成績に基づく有効性の推定評価に当たっては、情報が不確実な探索段階での評価であるからこそ、検証的試験の主要評価項目と同一の主要評価項目を設定し、その他の評価項目と含め一貫した有効性が示唆される若しくは検証的試験の主要評価項目のサロゲートエンドポイントとして明確に位置付けられた指標で有効性が示されるなど、適切に計画・実施された臨床試験において、試験の成功基準を満たす又はそれに準じた成績が得られていることが重要であると考ええる。

本薬の有効性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの成績に基づき、本薬によりウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず、当該試験の第Ⅲ相パートの結果等を踏まえて改めて検討する必要があると考える。有効性の評価は上記のとおりであるものの、専門協議における議論も踏まえ、治療薬の安定供給などに係る医療・社会的観点から、本剤をより早期に使用可能とするものの検討も可能と考える。ただし、現時点で得られている情報等を踏まえて本剤が承認される場合には、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの成績等に基づき有効性を再検討し、その結果に応じ、製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤が承認される場合、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、通常的安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表 41 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 42、表 43 及び表 44 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	催奇形性	中等度以上の肝機能障害患者での安全性
有効性に関する検討事項		
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートでの有効性		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験） 	<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験〔国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）〕 	<ul style="list-style-type: none"> ・投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書） ・医療従事者向け資材（催奇形性） ・市販直後調査による情報提供

表 43 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートの概要

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	SARS-CoV-2 による感染症患者
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ①1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目～5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与 ②1 日目は本薬 750 mg を 1 日 1 回、2 日目～5 日目は本薬 250 mg を 1 日 1 回経口投与 ③プラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与
目標例数	1,785 例（各群 595 例）
主要評価項目	SARS-CoV-2 による感染症の症状 ^{a)} が快復するまでの時間 ^{b)}

- a) SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状（①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、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）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
- b) SARS-CoV-2 による感染症の症状の快復は、治験薬投与開始時点から全ての症状が以下の条件を満たすまでの時間。
- ・ SARS-CoV-2 による感染症の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重症度が改善又は維持した状態が 24 時間持続
 - ・ SARS-CoV-2 による感染症の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、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態が 24 時間持続
 - ・ 上記以外の症状（SARS-CoV-2 による感染症の発症前には存在しておらず、ベースライン（投与前検査）時点以降に発現した症状）：無しの状態が 24 時間持続

表 44 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性を確認する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤が投与された患者
観察期間	投与開始日から 14 日間
予定症例数	3,000 例

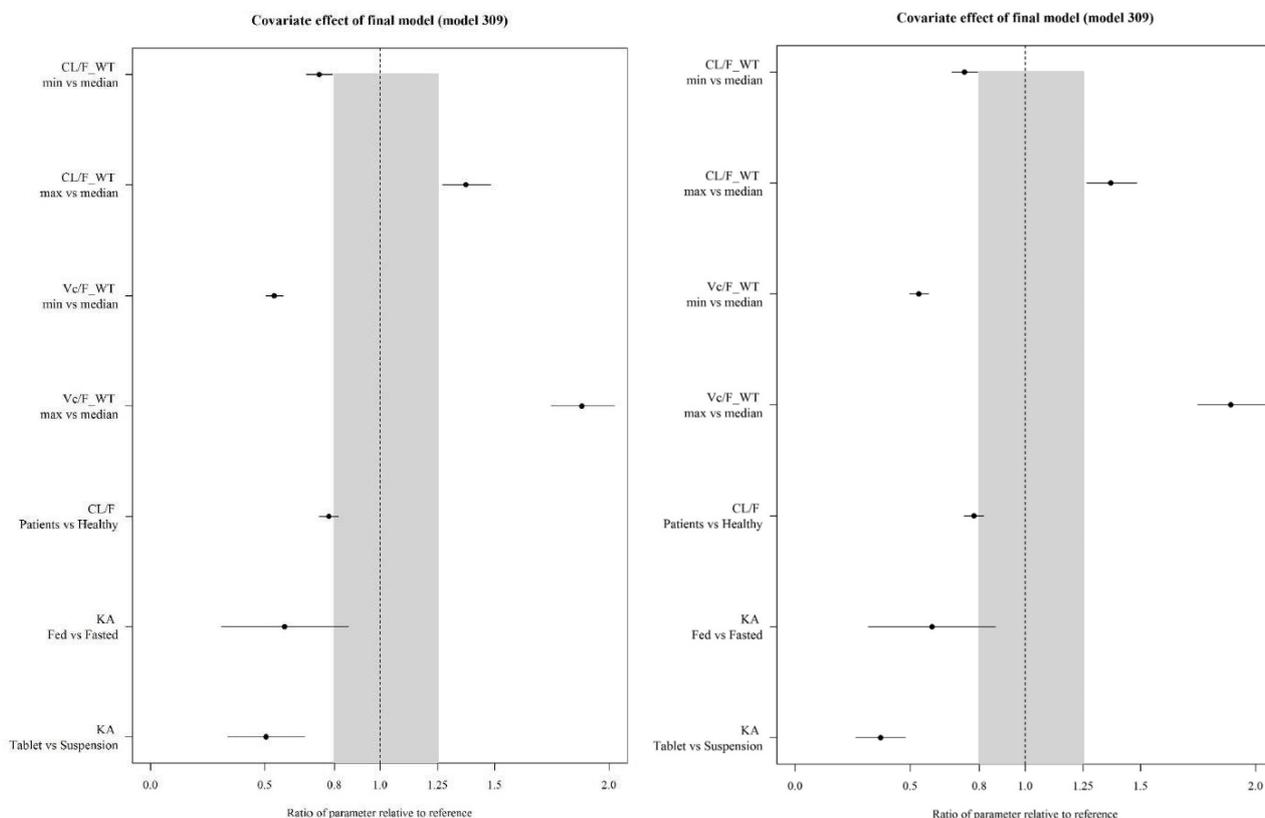
2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、申請者より数値の誤りがあったとの申し出があり、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

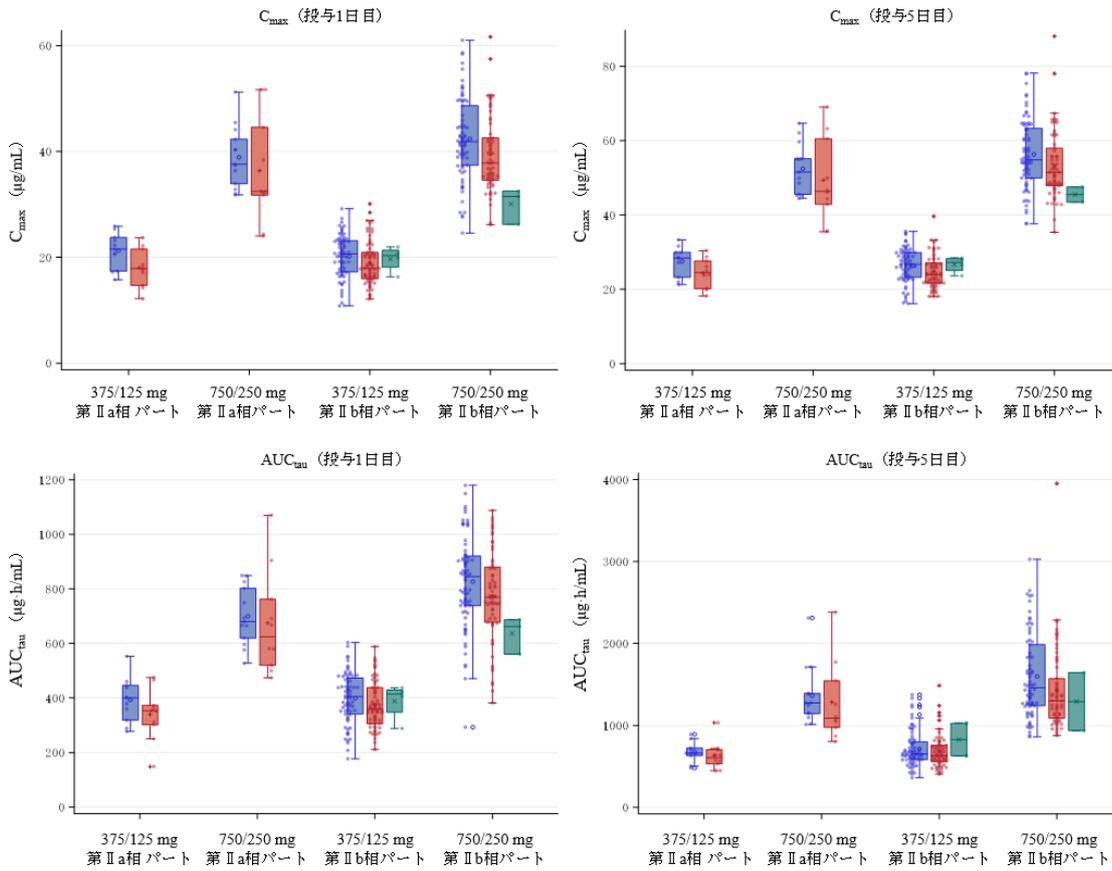
頁	行	訂正前	訂正後																																																								
36	23	製剤（懸濁剤：78例、錠剤：365例）、	製剤（懸濁剤：62例、錠剤：381例）、																																																								
37	脚注 38	eGFR：90.5 [49.9, 156.8] mL/min/1.73 m ² 、 体表面積未補正 eGFR：87.4 [47.9, 184.6] mL/min	eGFR：90.9 [49.9, 156.8] mL/min/1.73 m ² 、 体表面積未補正 eGFR：87.9 [47.9, 184.6] mL/min																																																								
38	図2	下記参照	下記参照																																																								
38	表 27	<table border="1"> <thead> <tr> <th>用量 (mg)</th> <th>例数</th> <th>測定日</th> <th>C_{max} (µg/mL)</th> <th>C_{24h} (µg/mL)</th> <th>AUC_{tau} (µg·h/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">375/125^{a)}</td> <td>161</td> <td>1日目</td> <td>19.7±4.09</td> <td>16.5±3.16</td> <td>387.0±89.62</td> </tr> <tr> <td>154</td> <td>5日目</td> <td>25.8±4.53</td> <td>20.8±3.45</td> <td>698.6±207.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">750/250^{b)}</td> <td>162</td> <td>1日目</td> <td>40.6±7.79</td> <td>34.4±6.34</td> <td>788.2±170.3</td> </tr> <tr> <td>161</td> <td>5日目</td> <td>54.4±9.32</td> <td>44.2±7.21</td> <td>1,491±499.9</td> </tr> </tbody> </table>	用量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	C _{24h} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	375/125 ^{a)}	161	1日目	19.7±4.09	16.5±3.16	387.0±89.62	154	5日目	25.8±4.53	20.8±3.45	698.6±207.7	750/250 ^{b)}	162	1日目	40.6±7.79	34.4±6.34	788.2±170.3	161	5日目	54.4±9.32	44.2±7.21	1,491±499.9	<table border="1"> <thead> <tr> <th>用量 (mg)</th> <th>例数</th> <th>測定日</th> <th>C_{max} (µg/mL)</th> <th>C_{24h} (µg/mL)</th> <th>AUC_{tau} (µg·h/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">375/125^{a)}</td> <td>161</td> <td>1日目</td> <td>19.6±4.07</td> <td>16.5±3.17</td> <td>384.6±89.63</td> </tr> <tr> <td>154</td> <td>5日目</td> <td>25.7±4.51</td> <td>20.8±3.44</td> <td>697.7±207.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">750/250^{b)}</td> <td>162</td> <td>1日目</td> <td>40.4±7.76</td> <td>34.4±6.36</td> <td>783.6±170.2</td> </tr> <tr> <td>161</td> <td>5日目</td> <td>54.3±9.30</td> <td>44.2±7.20</td> <td>1,489±499.8</td> </tr> </tbody> </table>	用量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	C _{24h} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	375/125 ^{a)}	161	1日目	19.6±4.07	16.5±3.17	384.6±89.63	154	5日目	25.7±4.51	20.8±3.44	697.7±207.5	750/250 ^{b)}	162	1日目	40.4±7.76	34.4±6.36	783.6±170.2	161	5日目	54.3±9.30	44.2±7.20	1,489±499.8
		用量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	C _{24h} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)																																																				
		375/125 ^{a)}	161	1日目	19.7±4.09	16.5±3.16	387.0±89.62																																																				
			154	5日目	25.8±4.53	20.8±3.45	698.6±207.7																																																				
		750/250 ^{b)}	162	1日目	40.6±7.79	34.4±6.34	788.2±170.3																																																				
			161	5日目	54.4±9.32	44.2±7.21	1,491±499.9																																																				
用量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	C _{24h} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)																																																						
375/125 ^{a)}	161	1日目	19.6±4.07	16.5±3.17	384.6±89.63																																																						
	154	5日目	25.7±4.51	20.8±3.44	697.7±207.5																																																						
750/250 ^{b)}	162	1日目	40.4±7.76	34.4±6.36	783.6±170.2																																																						
	161	5日目	54.3±9.30	44.2±7.20	1,489±499.8																																																						
39	23~25	その結果、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートの被験者における本薬投与1日目及び5日目のトラフ濃度（C _{24h} ）の推定値（平均値±標準偏差）は、375/125 mg 投与で 16.5±3.16 及び 20.8±3.45 µg/mL、750/250 mg 投与で 34.4±6.34 及び 44.2±7.21 µg/mL であり	その結果、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートの被験者における本薬投与1日目及び5日目のトラフ濃度（C _{24h} ）の推定値（平均値±標準偏差）は、375/125 mg 投与で 16.5±3.17 及び 20.8±3.44 µg/mL、750/250 mg 投与で 34.4±6.36 及び 44.2±7.20 µg/mL であり																																																								
40	13~15	体重 63 kg（PPK 解析における体重の母集団中央値）の患者に対する体重 30 kg の患者における投与 5 日目の本薬の C _{max} 及び AUC _{tau} の平均値の比はそれぞれ 1.65 倍及び 1.59 倍であり、2 倍を下回ると推定されたこと。	体重 63 kg（PPK 解析における体重の母集団中央値）の患者に対する体重 30 kg の患者における投与 5 日目の本薬の C _{max} 及び AUC _{tau} の平均値の比はそれぞれ 1.64 倍及び 1.59 倍であり、2 倍を下回ると推定されたこと。																																																								
40	21~24	また、PPK 解析の最終モデル（6.2.4.1 参照）を用いて推定した投与 1 日目の本薬の C _{max} 及び AUC _{tau} の、母集団の平均値（推定値）に対する当該被験者 2 例の個別推定値の比は、体重 35 kg の被験者ではそれぞれ 1.46 倍及び 1.53 倍、体重 38.5 kg の被験者ではそれぞれ 1.45 倍及び 1.14 倍であり、母集団と比較して曝露量は 2 倍を超えなかったこと。	また、PPK 解析の最終モデル（6.2.4.1 参照）を用いて推定した投与 1 日目の本薬の C _{max} 及び AUC _{tau} の、母集団の平均値（推定値）に対する当該被験者 2 例の個別推定値の比は、体重 35 kg の被験者ではそれぞれ 1.45 倍及び 1.53 倍、体重 38.5 kg の被験者ではそれぞれ 1.45 倍及び 1.14 倍であり、母集団と比較して曝露量は 2 倍を超えなかったこと。																																																								
40	30~31	アロメトリック係数 ⁴³⁾ （それぞれ 0.528 及び 1.05）	アロメトリック係数 ⁴³⁾ （それぞれ 0.524 及び 1.06）																																																								
43	図3	下記参照	下記参照																																																								

【図2 訂正前】

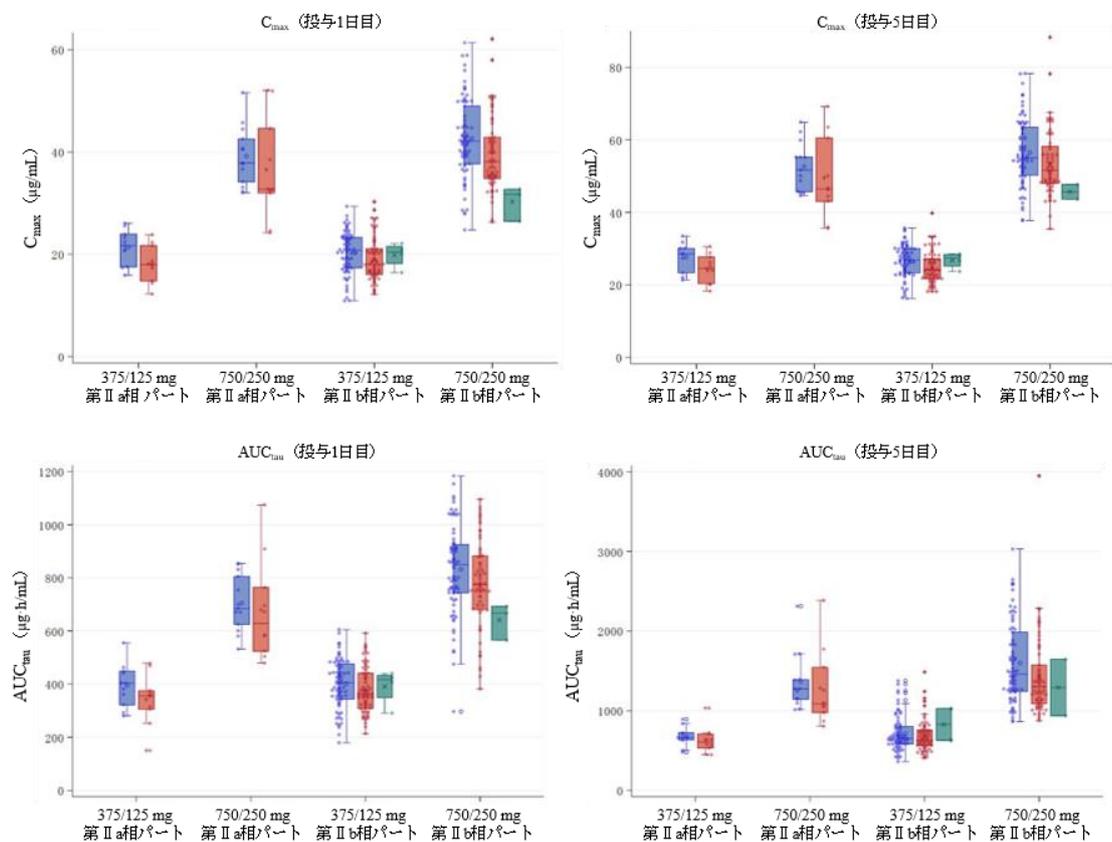
【図2 訂正後】



【図 3 訂正前】



【図 3 訂正後】



3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は別途報告する。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は別途報告する。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、有効性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱa 相パート及び第Ⅱb 相パートの成績に基づき、本薬によりウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず、当該試験の第Ⅲ相パートの結果等を踏まえて改めて検討する必要があると考える。有効性の評価は上記のとおりであるものの、医療・社会的観点から、本剤をより早期に使用可能とすることの検討も可能と考える。ただし、現時点で得られている情報等を踏まえて本剤が承認される場合には、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの成績等に基づき有効性を再検討し、その結果に応じ、製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。なお、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの総括報告書の提出可能時期(予定)は 2022 年 11 月であると申請者が説明していること等を踏まえ、医薬品医療機器等法第 14 条の 2 の 2 第 1 項における緊急承認の期間は 1 年が適当と考える。

また、本剤が承認される場合には、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備する必要がある。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症

(変更なし)

[用法・用量]

通常、12 歳以上の患者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 ~~1 日 1 回~~、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回、~~計 5 日間~~経口投与する。

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
3. 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートについて、終了後速やかに試験成績を提出すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACh	Acetylcholine	アセチルコリン
A/G	Albumin/Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine tri-phosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from time 0 to the last observed concentration	時間 0 から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t h}	Area under the concentration-time curve from time 0 to t hours post-dose	時間 0 から投与 t 時間後までの濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
CC ₅₀	Concentration achieving 50% of cytotoxicity	50%細胞障害濃度
CCK	Cholecystokinin	コレシストキニン
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
3CL	3C-like	3C 様
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{t h}	The concentration at t hours post dose	投与 t 時間後の血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
EC ₉₀	90% effective concentration	90%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
GISAID	Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data	- (該当なし)
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク質

略語	英語	日本語
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1A ガイドライン	— (該当なし)	「安定性試験ガイドラインの改定について」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号)
ICH Q1E ガイドライン	— (該当なし)	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3C ガイドライン	— (該当なし)	「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」 (平成 10 年 3 月 30 日付け医薬審第 307 号)
K _a	First order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K _i	Half-maximal inactivation concentration	最大不活化速度の 50%の速度をもたらす濃度
k _{intact}	Maximal inactivation rate constant	最大不活化速度定数
LCAT	Lecithin:cholesterol acyltransferase	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク質
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排泄トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MPE	Mean photo effect	平均光作用
NZW	New Zealand White	— (該当なし)
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app A→B}	Apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側への見かけの透過係数
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PIF	Photo irritation factor	光毒性係数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
Scr	Serum creatinine concentration	血清クレアチニン濃度
SD	Sprague dawley	— (該当なし)
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織細胞感染価

略語	英語	日本語
Time _{High}	Total time above the target plasma concentration	目標を超える血漿中濃度を維持する時間
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TMPRSS2	Transmembrane protease, serine 2	II型膜貫通型セリンプロテアーゼ
UGT	UDP glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
UV	Ultra violet	紫外線
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
V _c /F	Apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントにおけるみかけの分布容積
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポタンパク質
医薬品医療機器等法	－（該当なし）	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（昭和35年法律第145号）
イムデビマブ	－（該当なし）	イムデビマブ（遺伝子組換え）
カシリビマブ	－（該当なし）	カシリビマブ（遺伝子組換え）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
T1211 試験	－（該当なし）	2102T1211 試験
T1215 試験	－（該当なし）	2130T1215 試験
T1221 試験	－（該当なし）	2108T1221 試験
本剤	－（該当なし）	ゾコーバ錠 125 mg