

令和4年11月22日（火）

【照会先】

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課
課長補佐 松倉 裕二（内線 2746）
審査調整官 荒川 裕司（内線 4233）
（電話代表）03-5253-1111
（直通電話）03-3595-2431

報道関係者各位

新型コロナウイルス治療薬の緊急承認について

本日、以下のとおり、新型コロナウイルス感染症に係る治療薬について、医薬品医療機器等法第14条の2の2に基づく緊急承認を行いました。
なお、添付文書は別添のとおりで。

販売名： ゾコーバ錠 125mg
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
申請日： 令和4年2月25日
効能・効果： SARS-CoV-2 による感染症

貯 法：室温保存
有効期間：2年

抗 SARS-CoV-2 剤
エンシトレルビル フマル酸錠
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

| | |
|------|---|
| 承認番号 | |
| 販売開始 | － |

ゾコーバ[®]錠 125mg

XOCOVA[®] Tablets

本剤は、本邦で緊急承認されたものであり、承認時において有効性及び安全性に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中である。そのため、本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること。



注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ペプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エブレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、トリアゾラム、アナモレリン塩酸塩、イバプラジン塩酸塩、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕、イブルチニブ、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼルニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシソミル、スポレキサント、タダラフィル（アドシルカ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサパン、リオシグアト、アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、ミトタン、フェントイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [10.1 参照]
- 2.3 腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者 [9.2.1、9.3.1、10.2 参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

| | | | |
|-------|---|---|---|
| 販売名 | ゾコーバ錠 125mg | | |
| 性状・剤形 | 白色～淡黄白色の円形の素錠である。 | | |
| 外形 |  |  |  |
| | 表面 | 裏面 | 側面 |
| 大きさ | 直径 約 9.0mm 厚さ 約 4.9mm | | |
| 質量 | 約 346mg | | |
| 識別コード | ⑦ 711 : 125 | | |

4. 効能・効果

SARS-CoV-2 による感染症

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。
- 5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。[17.1.1 参照]
- 5.3 重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は検討されていない。

6. 用法・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375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。本剤の有効性は症状発現から3日目までに投与開始された患者において推定された。[17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

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

9.3.2 重度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

9.3.3 中等度の肝機能障害患者（コルヒチンを投与中の患者を除く）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

ゾコーバ錠 (2)

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[2.4、9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
ウサギにおいて、臨床曝露量の 5.0 倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。[2.4、9.4 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は CYP3A の基質であり、強い CYP3A 阻害作用を有する。また、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、用量に留意して慎重に投与すること。[8、16.7.1、16.7.2 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| ピモジド (オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 ペブリジル塩酸塩水和物 (ペブリコール) [2.2 参照] | これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現するおそれがある。 | 本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 |
| チカグレロル (プリリント) [2.2 参照] | チカグレロルの血中濃度上昇により、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。 | |
| エプレレノン (セララ) [2.2 参照] | エプレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。 | |
| エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 (バルタン M) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [2.2 参照] | これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。 | |
| シンバスタチン (リポバス) [2.2 参照] | シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が発現するおそれがある。 | |
| トリアゾラム (ハルシオン) [2.2 参照] | トリアゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。 | |
| アナモレリン塩酸塩 (エドルミズ) [2.2 参照] | アナモレリン塩酸塩の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。 | |
| イバプラジン塩酸塩 (コララン) [2.2 参照] | 過度の徐脈があらわれることがある。 | |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕 (ベネクレクスタ) [2.2 参照] | ベネトクラクスの血中濃度が上昇し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強するおそれがある。 | 本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。 |
| イブルチニブ (イムブルピカ) [2.2 参照] | イブルチニブの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強するおそれがある。 | |
| プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツォダ) [2.2 参照] | これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。 | |
| アゼルニジピン (カルブロック) アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル (レザルタス配合錠) [2.2 参照] | アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。 | |
| スボレキサント (ベルソムラ) [2.2 参照] | スボレキサントの血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある。 | |
| タダラフィル (アドシルカ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) [2.2 参照] | これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。 | |
| ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.2 参照] | ロミタピドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。 | |
| リファブチン (ミコブティン) [2.2 参照] | リファブチンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある。 | |
| フィネレノン (ケレンディア) [2.2 参照] | フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある。 | |
| リバーロキサバン (イグザレルト) [2.2 参照] | リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある。 | 本剤の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる。 |
| リオシグアト (アデムバス) [2.2 参照] | リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。 | 本剤の CYP3A 及び P-gp/BCRP 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。 |
| アバルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレトール) [2.2 参照] | 本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 | これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|------------------------------------|---|
| エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オベプリム) フェニトイン (ヒダントール、アレ ピアチン) ホスフェニトインナトリ ウム水和物 (ホストイン) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セン ト・ジョーンズ・ワー ト) 含有食品 [2.2 参照] | 本剤の血中濃度が減少し、 作用が減弱するおそれがあ る。 | これらの薬剤の CYP3A 誘導作用に より、本剤の代謝 が促進される。 |

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| ミダゾラム [16.7.2 参照] | ミダゾラムの血中濃度 上昇により、過度の鎮 静や呼吸抑制が発現す るおそれがある。 | 本剤の CYP3A に対する 阻害作用により、これ らの薬剤の代謝が阻害 される。 |
| ブプレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素 酸塩 | これらの薬剤の血中濃 度を上昇させ、これら の薬剤の作用を増強す るおそれがある。 | |
| カルシウム拮抗剤 ニフェジピン、フェロ ジピン、ベラパミル塩 酸塩 | | |
| 抗精神病剤 ハロペリドール、アリ ピプラゾール、クエチ アピンフマル酸塩 | | |
| 抗凝固剤 ワルファリンカリウ ム、アピキサバン | | |
| ジソピラミド シロスタゾール | | |
| ピンカアルカロイド系抗 悪性腫瘍剤 ピンクリスチン硫酸 塩、ピンプラスチン硫 酸塩 | これらの薬剤の血中濃 度を上昇させ、筋神経 系の副作用を増強する おそれがある。 | |
| ベネトクラクス [再発又 は難治性の慢性リンパ性 白血病 (小リンパ球性リ ンパ腫を含む) の維持投 与期、急性骨髄性白血 病] | ベネトクラクスの副作 用が増強されるおそれ があるので、ベネトク ラクスを減量するとと もに、患者の状態を慎 重に観察し、副作用の 発現に十分注意すること。 | |
| PDE5 阻害剤 シルデナフィルクエン 酸塩、タダラフィル (シアリス、ザルティ ア) | これらの薬剤の血中濃 度を上昇させるおそれ がある。 | |
| コルヒチン [2.3、9.2.1、9.3.1 参 照] | コルヒチンの血中濃度 上昇により、作用が増 強されるおそれがある。 | |
| イトラコナゾール | イトラコナゾールの血 中濃度を上昇させるお それがある。 | 本剤とイトラコナゾ ールの CYP3A 阻害作用に より、相互に代謝が阻 害される。 |
| イリノテカン塩酸塩水和 物 | イリノテカンの活性代 謝物の血中濃度を上昇 させるおそれがある。 | 本剤の CYP3A 阻害作用 により、イリノテカンの 活性代謝物の無毒化 が阻害されと考えら れる。 |
| ダビガトランエテキシ ラートメタンシルホン酸 塩 | ダビガトランの血中濃 度を上昇させ、抗凝固 作用を増強するおそれ がある。 | 本剤の P-gp 阻害作用 により、これらの薬剤 の排出を遅延させる。 |
| ジゴキシン [16.7.2 参照] | 本剤との併用により、 ジゴキシンの血中濃度 の上昇が認められてお り、ジゴキシンの作用 を増強するおそれがあ る。 | |
| ロスバスタチンカルシウ ム [16.7.2 参照] | 本剤との併用により、 ロスバスタチンの血中 濃度の上昇が認められ ている。 | 本剤の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用 により、ロスバスタチ ンのクリアランスが低 下する。 |

ゾコーバ錠 (4)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| ボセンタン水和物 | 本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。 | ボセンタン水和物のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。また、本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。 |
| 中程度のCYP3A誘導剤 エファピレンツ、エトラピリン、フェノバルピタール、プリミドン等 | 本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。 |
| メトトレキサート | メトトレキサートの血中濃度を上昇させ、中毒症状（口内炎、汎血球減少）が発現するおそれがある。 | <i>in vitro</i> 試験より本剤はOAT3阻害作用を有することが示唆されており、メトトレキサートの尿中排出を遅延させるおそれがある。 |

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルに本薬を2又は4週間反復経口投与した毒性試験において、臨床曝露量の8倍相当以上で、肝臓門脈、胆嚢、肺/気管支等に単核細胞主体の炎症性細胞浸潤が認められている¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人女性8例に本剤を5日間空腹時反復経口投与した（エンシトレルビルとして1日目は375mg、2日目から5日目は125mg）ときの血漿中濃度推移を図16-1に、薬物動態パラメータ²⁾を表16-1に示す。

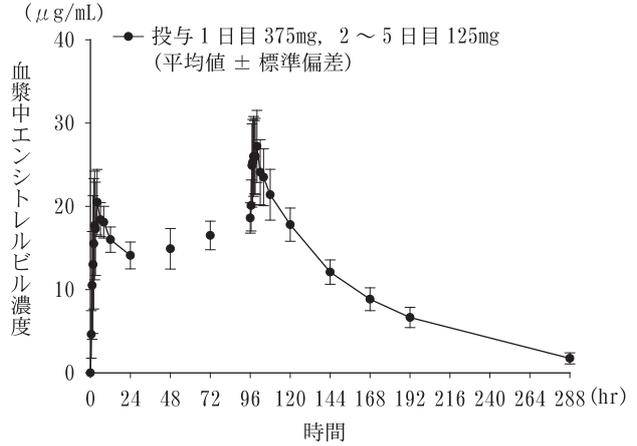


図16-1 反復投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

表16-1 反復投与時の薬物動態パラメータ

| 投与日 | 例数 | Cmax ^{※1} (μg/mL) | Tmax ^{※2} (hr) | AUC _{0-∞} ^{※1} (μg·hr/mL) | T _{1/2} ^{※1} (hr) |
|-----|----|-------------------------------|----------------------------|--|--|
| 1日目 | 8 | 22.3 (14.8) | 2.50 (1.50, 8.00) | 372.9 (12.0) | - |
| 5日目 | 7 | 28.1 (15.6) | 2.00 (1.00, 8.00) | 518.3 (13.0) | 51.4 (19.0) |

※1：幾何平均値 (%変動係数)
 ※2：中央値 (最小値, 最大値)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人14例に本剤（エンシトレルビルとして375mg）を空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与^注したときの薬物動態パラメータ³⁾を表16-2に示す。

表16-2 375mg単回投与時^注の薬物動態パラメータ

| 食事条件 | 例数 | Cmax ^{※1} (μg/mL) | Tmax ^{※2} (hr) | AUC _{0-inf} ^{※1} (μg·hr/mL) |
|------------------|----|-------------------------------|----------------------------|--|
| 空腹時 | 13 | 21.4 (23.5) | 2.50 (1.50, 4.00) | 1236 (23.2) |
| 食後 ^{※3} | 14 | 20.0 (16.4) | 6.00 (1.50, 16.00) | 1538 (15.8) |

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

16.3 分布

エンシトレルビルのヒト血清蛋白結合率は、97.7~98.7%であった⁴⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人にエンシトレルビル フマル酸（懸濁剤）を単回経口投与^注したとき、血漿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体が検出された。尿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体が検出された⁵⁾。

また、*in vitro* 代謝試験の結果、尿中の代謝物であるエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体は、CYP3Aを含む複数のCYP分子種により生成されると推定された⁶⁾。

16.5 排泄

健康成人男性20例にエンシトレルビル フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして250~1000mgで空腹時単回経口投与^注したときの、投与後144時間までの尿中排泄率は16.0~21.8%であった⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

エンシトレルビルはCYP3Aを時間依存的に阻害し、CYP2B6及びCYP3Aを誘導する。

また、エンシトレルビルはP糖蛋白質（P-gp）及び乳がん耐性蛋

白質 (BCRP) の基質であり、P-gp、BCRP、有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1 を阻害する⁷⁾。[8.、10. 参照]

16. 7. 2 臨床試験

健康成人を対象に薬物相互作用を評価した。併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルピルの影響を表 16-3 に示す⁸⁾。[8.、10.、10. 2 参照]

表 16-3 併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルピルの影響

| 併用薬 | 用法・用量 | | | 例数 | 併用薬の単独投与時に対する比 ^{※1} | |
|--------------------------------------|---|-----------|----------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 本薬 | 併用薬 | 評価日 | | Cmax | AUC _{0-inf} |
| ミダゾラム (CYP3A 基質) | 1 日目 375mg、 2~5 日目 125mg (本剤) | 2mg 単回 | 本薬投与 5 日目 | 14 | 2.80 (2.38, 3.30) | 6.77 (6.16, 7.44) |
| デキサメタゾン (合成副腎皮質ホルモン製剤) | 1 日目 750mg、 2~5 日目 250mg (錠剤) ^{※2, 注} | 1mg 単回 | 本薬投与 5 日目 | 14 | 1.47 (1.30, 1.67) | 3.47 (3.23, 3.72) ※3, ※4 |
| | | | 本薬最終投与から 5 日目 | 14 | 1.24 (1.09, 1.40) | 2.38 (2.23, 2.54) ※4 |
| | | | 本薬最終投与から 10 日目 | 14 | 1.17 (1.04, 1.33) | 1.58 (1.47, 1.70) ※3, ※4 |
| プレドニゾン (合成副腎皮質ホルモン製剤) | 250mg (錠剤) ^{※2, 注} | 10mg 単回 | 本薬投与 5 日目 | 14 | 1.11 (1.00, 1.24) | 1.25 (1.22, 1.28) |
| | | | 本薬最終投与から 5 日目 | 14 | 1.10 (0.99, 1.22) | 1.12 (1.10, 1.15) |
| | | | 本薬最終投与から 10 日目 | 14 | 0.99 (0.89, 1.10) | 1.04 (1.01, 1.07) |
| ジゴキシシン (P-gp 基質) | 0.25mg 単回 | 本薬投与 1 日目 | 14 | 2.17 (1.72, 2.73) | 1.31 (1.13, 1.52) ※3, ※4 | |
| ロスバスタチン (BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 基質) | 500mg 単回 (本剤) ^注 | 2.5mg 単回 | 本薬投与 1 日目 | 14 | 1.97 (1.73, 2.25) | 1.65 (1.47, 1.84) |
| メトホルミン (OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2 基質) | 500mg (塩酸塩として) 単回 | 本薬投与 1 日目 | 14 | 1.03 (0.91, 1.16) | 1.02 (0.94, 1.11) | |

※1：幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
 ※2：250mg 錠
 ※3：併用時 11 例
 ※4：非併用時 13 例

注) 本薬の承認された剤形は 125mg 錠であり、用法・用量は「通常、12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルピルとして 1 日目は 375mg を、2 日目から 5 日目は 125mg を 1 日 1 回経口投与する」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国際共同第 II/III 相試験 [T1221 試験] 第 III 相パート

12 歳以上 70 歳未満 (18 歳未満は体重 40kg 以上に限る) の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、1 日目は本剤 375mg を、2 日目から 5 日目は本剤 125mg を 1 日 1 回経口投与したときの、本剤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を実施した。主要評価項目は SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が回復するまでの時間 (※ 1) とした。

(※1) SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状 [①倦怠感又は疲労感、②熱っぽさ又は発熱、③鼻水又は鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳] の各症状を被験者本人が 4 段階 (0：なし、1：

軽度、2：中等度、3：重度) で評価し、回復の定義は 5 症状のすべてが以下の状態を少なくとも 24 時間持続した場合とされた。

- ・ 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については、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となること。
- ・ 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については、ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態となること。
- ・ 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] については、なしの状態となること。

無作為化された 1215 例 (日本人 662 例) のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体を用いた定性 RT-PCR により陽性と判断され、さらに COVID-19 の症状発現から無作為化割付までの時間が 72 時間未満であった 690 例における、主要評価項目の結果は表 17-1 及び図 17-1 のとおりであった⁹⁾。

表 17-1 主要評価項目の結果

| | 本剤群 | プラセボ群 |
|---|------------------|-------|
| 例数 ^{a)} | 336 | 321 |
| 回復数 | 254 | 233 |
| SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が回復するまでの時間 (hr) の中央値 | 167.9 | 192.2 |
| p 値 ^{b)} | 0.0407 | |
| ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)} | 1.14[0.95, 1.36] | |

- a) 5 症状のベースラインのスコアがすべて 0 又は一部欠測した被験者は解析から除外された。
- b) 有意水準両側 5%、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とする Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定。
- c) SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別 Cox ハザードモデル。

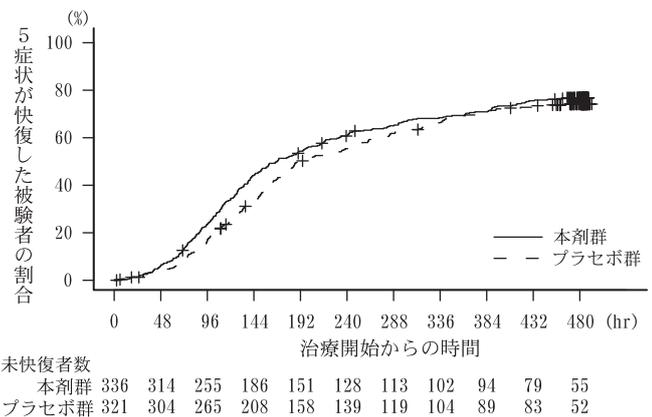


図 17-1 主要評価項目の結果のカプランマイヤー曲線
 なお、本試験の主な選択・除外基準は表 17-2 のとおりであった。
 [7. 参照]

表 17-2 主な選択・除外基準

| | |
|------|---|
| 選択基準 | <p>1. 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上又は 18 歳以上 70 歳未満</p> <p>2. 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）</p> <p>3. 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</p> <p>4. 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</p> <p>5. 治験薬投与開始～投与終了後少なくとも 10 日間避妊が可能な者</p> <p>6. (女性のみ) 妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者</p> |
| 除外基準 | <p>1. SpO₂ が 93% 以下（室内気）</p> <p>2. 酸素投与を要する</p> <p>3. 人工呼吸器を要する</p> <p>4. 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</p> <p>5. 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</p> |

- 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

副作用発現頻度は、24.5%（148/604 例）であり、主な副作用は、高比重リポ蛋白減少 18.4%（111/604 例）であった⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エンシトレルビルは SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼを阻害し、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルスの複製を抑制する¹⁰⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 *In vitro* ウイルス増殖抑制効果

エンシトレルビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2 臨床分離株〔従来株（A 系統）、alpha 株（B.1.1.7 系統）、beta 株（B.1.351 系統）、gamma 株（P.1 系統）、delta 株（B.1.617.2 系統）、theta 株（P.3 系統）、lambda 株（C.37 系統）、mu 株（B.1.621 系統）及び omicron 株（B.1.1.529/BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.75、BA.4、BA.5 及び XE 系統）〕に対して抗ウイルス活性を示し、50%有効濃度（EC₅₀ 値）は、VeroE6/TMPRSS2 細胞で 0.22～0.52 μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞で 0.026～0.064 μmol/L であった。初代ヒト鼻腔由来細胞のヒト気道上皮 3 次元器官培養モデルを用いた細胞培養系において、SARS-CoV-2 臨床分離株〔delta 株（B.1.617.2 系統）〕に対する EC₉₀ は 0.117 μmol/L であった¹¹⁾。

18.2.2 *In vivo* 抗ウイルス作用

SARS-CoV-2 臨床分離株を接種した感染マウスにおいて、エンシトレルビルは、ウイルス接種直後からの投与及びウイルス接種 24 時間後からの投与のいずれの場合でも、肺組織内ウイルス力価を用量依存的に減少させた。また、SARS-CoV-2 マウス馴化株を接種したマウス致死モデルにおいて、溶媒群と比較してエンシトレルビル群で生存率の改善、生存期間の延長及び体重減少の抑制が認められた¹²⁾。

18.3 耐性

18.3.1 臨床試験

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅱa 相パートにおいて、ベースライン前後の塩基配列解析が可能であった本薬群の被験者 34 例のうち、10 例で本薬投与後に SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域にアミノ酸変異が認められた。そのうち、4 例で 1 種のアミノ酸変異（A234S、L87F、H246Y、T198I：各 1 例）が認められ、6

例で本薬投与前に認められたアミノ酸残基とアミノ酸変異の混在（A94A/V、L272L/P、T45T/S、M130M/V、K100K/Stop と M130M/I、D263D/E：各 1 例）が認められた。

18.3.2 非臨床試験

SARS-CoV-2 臨床分離株を用いた *in vitro* 耐性発現試験において、4 代継代した結果、SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域に単一のアミノ酸変異（D48G、M49L、P52S 及び S144A）及び複数のアミノ酸変異（M49L/S144A）を有する株が認められた¹³⁾。D48G、M49L、P52S 又は S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して 3.7～17 倍の感受性低下を示し、M49L/S144A を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して 100 倍の感受性低下を示した¹⁴⁾。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅱa 相パートにおいて認められたアミノ酸変異である A234S、L87F、H246Y、又は T198I を導入した組換え SARS-CoV-2 は、エンシトレルビルに対して感受性変化を示さなかった¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エンシトレルビル フマル酸

(Ensitretevir Fumaric Acid) (JAN)

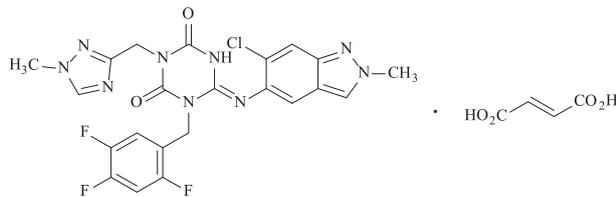
化学名：(6*E*)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式：C₂₂H₁₇ClF₃N₉O₂・C₄H₄O₄

分子量：647.95

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



融点：245.2°C

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。
- 21.3 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートから適切に有効性が確認された試験成績を取りまとめ速やかに提出すること。

22. 包装

28 錠 [14 錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) 社内資料：エンシトレルビルのラット及びサルの反復投与毒性試験（2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.6.3）[202200224]
- 2) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象Ⅰ相試験（薬物動態・安全性）（2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.5.3.1.1）[202200225]
- 3) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象Ⅰ相試験（食事の影響）（2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.5.2.3）[202200226]
- 4) 社内資料：[¹⁴C]-エンシトレルビルの *in vitro* 血清中タンパク結合試験（2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1.1）[202200227]
- 5) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象Ⅰ相試験（単回

- 投与パート) の代謝物検索 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.5.3.1.2.3) [202200228]
- 6) 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素同定試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1.2) [202200229]
- 7) 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用に関する試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4、2.6.4.7) [202200230]
- 8) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第 I 相試験 (薬物相互作用パート・ミダゾラム薬物相互作用パート)・エンシトレルビルの薬物相互作用試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.5.3.3.1.1) [202200231]
- 9) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 II/III 相試験 (Phase 3 Part) (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.5.5.2) [202200309]
- 10) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1) [202200234]
- 11) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染細胞における抗ウイルス活性試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2) [202200235]
- 12) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける *in vivo* 薬理作用に関する試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2) [202200236]
- 13) 社内資料：エンシトレルビルに対する SARS-CoV-2 耐性分離試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4) [202200237]
- 14) 社内資料：エンシトレルビルに対するリバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 1 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.6) [202200238]
- 15) 社内資料：エンシトレルビルに対するリバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 2 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.8) [202200311]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<https://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号