

注意－緊急承認医薬品

市販直後調査

2022年11月～2023年5月

2022年12月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗 SARS-CoV-2 剤 エンシトレルビル フマル酸錠 ゾコーバ[®]錠125mg XOCOVA[®] Tablets
--

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

本IFは2022年11月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	56
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	57
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	57
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	57
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	58
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	58
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	58
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	59
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	59
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	59
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	62
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	69
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	71
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	71
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	72
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	73
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	73
1. 剤形	7	2. 毒性試験	74
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	81
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	81
4. 力価	8	2. 有効期間	81
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	81
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	81
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	81
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	6. 同一成分・同効薬	81
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	81
10. 容器・包装	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	81
11. 別途提供される資材類	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	81
12. その他	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	82
V. 治療に関する項目	10	11. 再審査期間	82
1. 効能又は効果	10	12. 投薬期間制限に関する情報	82
2. 効能又は効果に関連する注意	10	13. 各種コード	82
3. 用法及び用量	10	14. 保険給付上の注意	82
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XI. 文献	83
5. 臨床成績	13	1. 引用文献	83
VI. 薬効薬理に関する項目	24	2. その他の参考文献	84
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24	XII. 参考資料	85
2. 薬理作用	24	1. 主な外国での発売状況	85
VII. 薬物動態に関する項目	40	2. 海外における臨床支援情報	85
1. 血中濃度の推移	40	XIII. 備考	86
2. 薬物速度論的パラメータ	50	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	86
3. 母集団（ポピュレーション）解析	51	2. その他の関連資料	86
4. 吸収	51		
5. 分布	52		
6. 代謝	54		
7. 排泄	56		

略語表

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

略語	略語内容
Time _{High}	目標を超える血漿中濃度を維持する時間 (total time above the target plasma concentration)
TK	トキシコキネティクス (toxicokinetic(s))
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (time to maximum plasma concentration)
TMPRSS2	II型膜貫通型セリンプロテアーゼ (transmembrane protease, serine 2)
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (uridine diphospho-glucuronosyl transferase)
ΔΔQTcF	プラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QTc 間隔 (placebo- and baseline-corrected Fridericia's QTc)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

2019年12月、新型のコロナウイルスの感染によって肺炎が発症していることが確認され、その原因ウイルスが重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)と命名された。SARS-CoV-2は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)と同様に、その外殻表面にあるスパイクタンパクが標的である宿主細胞の細胞膜表面に発現するアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)に特異的に結合することで、宿主細胞へと侵入する。ACE2は鼻粘膜上皮細胞、肺胞上皮細胞、小腸の腸上皮細胞などに発現している。SARS-CoV-2による感染症は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)と命名され、世界保健機関(WHO)は2020年1月30日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」を宣言した。その後、世界的な感染拡大の状況や重症度等から、2020年3月11日にCOVID-19をパンデミック(世界的な大流行)の状態であると表明した。本邦においては、2020年1月に1例目の感染者が確認されて以来、2022年5月現在、感染者(PCR陽性)は880万例以上、入院治療等を要する者は25万例以上(うち、重症例は93例)、退院又は療養解除となった者は850万例以上、死亡は3万例以上と報告されている。

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

2022年2月に「SARS-CoV-2による感染症」の効能・効果にて製造販売承認申請を行い、2022年11月に緊急承認医薬品として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、SARS-CoV-2遺伝子から翻訳されたポリタンパク質のプロセッシング及びウイルス複製に必須であるSARS-CoV-2 3CLプロテアーゼの阻害を介して、ウイルスの複製を阻害する。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 第II/III試験(T1221試験)において、軽症/中等症(Phase 3 Part)のSARS-CoV-2感染者に本剤を5日間経口投与(1日目は375 mg、2日目から5日目は125 mg)したとき、COVID-19の5症状が快復するまでの時間(中央値)は、プラセボ群と比較して有意に短縮した。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) エンシトレルビル フマル酸の3CLプロテアーゼ活性に対する阻害を介して、抗ウイルス作用が確認された。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	医療従事者向け資材 <ul style="list-style-type: none"> ・ゾコーバ®錠 125mg による治療に係る同意説明文書 ・ゾコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い」 (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) 患者向け資材 <ul style="list-style-type: none"> ・ゾコーバ®錠による治療を受ける患者さん・患者さんのご家族の方へ (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2022年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 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。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
- 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。(「V. 5. (6) 治療的使用 2)」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

表 I -1 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
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		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動		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 ・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"> ・市販直後調査による情報提供 ・投与に際しての患者への説明と理解の実施 (同意説明文書・患者ハンドブック) ・医療従事者向け資材(ゾコーバ[®]錠 125mg「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い) の作成と提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験 (T1221 試験)		

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

本剤は、2022年11月に医薬品医療機器等法第14条の2の2第1項に基づき緊急承認された。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゾコーバ®錠 125mg

(2) 洋名

XOCOVA® Tablets

(3) 名称の由来

XO (ノックアウト、～がない) + COVID-19 = Xocova

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エンシトレルビル フマル酸 (JAN)

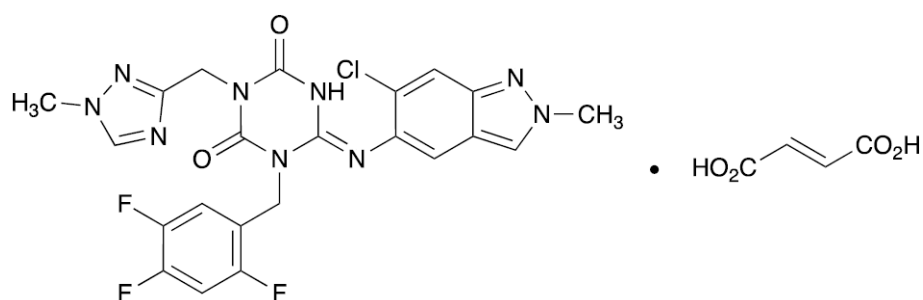
(2) 洋名 (命名法)

Ensitrelvir Fumaric Acid (JAN)

(3) ステム

抗ウイルス剤: -vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₂H₁₇ClF₃N₉O₂ · C₄H₄O₄

分子量: 647.95

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: S-217622

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 25℃)

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

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：245.2℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.1 (計算値)

(6) 分配係数

log P=1.06 (計算値)

(7) その他の主な示性値

pH：3.54 (本薬の飽和水溶液、23.1℃)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン袋（二重） +結束バンド +ファイバードラム	6ヵ月*1（継続中）	規格内
加速試験	40℃	75%RH	暗所		6ヵ月*1（継続中）	規格内
苛酷試験	加温	60℃	—	ガラス瓶・密栓	3ヵ月	規格内
	加湿	25℃	85%RH	シャーレ・開放	3ヵ月	規格内
	加温・加湿	40℃	75%RH		3ヵ月	規格内
光安定性試験	25℃	60%RH	D65 ランプ (4000 lx)	シャーレ・ポリ塩化 ビニリデンフィルム	120万 lx・hr*2	規格内

*1：3ロット中1ロットは3ヵ月

*2：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m²以上

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法
- 2) 液体クロマトグラフィー（HPLC）

(2) 定量法

HPLC

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

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 9.0 mm 厚さ 約 4.9 mm
質量	約 346 mg

(3) 識別コード

表IV-2 識別コード

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

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は分解生成物を認めず、製剤特有の不純物はない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-4 製剤の安定性

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP	12 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (加温・加湿)	40℃	75%RH	暗所	ガラス瓶・開栓	2 ヶ月	規格内
光安定性試験	25℃	60%RH	D65 ランプ (4000 lx)	シャーレ・ポリ塩化 ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr*	規格内

*：総近紫外放射エネルギーとして、200 W・hr/m² 以上
試験項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する。

試験液：溶出試験第 1 液溶液

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用

分析法：HPLC

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

28錠 [14錠 (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

PTPシート：ポリ塩化ビニル、ポリ三フッ化塩化エチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。

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

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

(解説)

5.1、5.2 本剤は、本邦で緊急承認されたものであり、本剤の適正使用のために設定した。

5.3 臨床試験での選択及び除外基準に基づき設定した。第Ⅱ／Ⅲ相試験 (T1221 試験) Phase 3 Part では、軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染症患者を対象とした。(「V.5.(4) 検証的試験」の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

非臨床薬理試験のヒトプライマリー気道上皮細胞 (hAEC) を用いた評価の結果、ヒトで SARS-CoV-2 ウイルス量を90%低下させるために必要な本剤の血漿中薬物濃度 (PA-EC₉₀) は、0.374 µg/mLであった。また、SARS-CoV-2 感染マウスを用いた薬物動態／薬力学 (PK/PD) 解析の結果、本剤投与により肺内ウイルス力価を低下させるためには、必要薬効濃度を上回る血漿中薬物濃度を、投与期間を通じて維持することが重要であると考えられた。肺内ウイルス力価を1 log₁₀、2 log₁₀及び3 log₁₀ (TCID₅₀/mL) 低下させるために必要なマウス血漿中薬物濃度 (C_{48hr}) はそれぞれ1.61、7.90及び30.7 µg/mLであり、Potency shift を考慮して計算すると、それらに対応するヒト血漿中薬物濃度は、それぞれ1.24、6.09及び23.7 µg/mLと推定された。

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

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

T1211 試験で、日本人健康成人男性にエンシトレルビル フマル酸 (懸濁剤) をエンシトレルビルとして 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間空腹時反復投与した結果、投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められ、設定した負荷用量と維持用量の適切性が確認された。さらに、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群ともに、投与期間を通じて、PA-EC₉₀ を十分に上回る血漿中薬物濃度を維持しており、さらに、マウス感染モデルにおいて肺内ウイルス力価を 2 log₁₀ (TCID₅₀/mL) 低下させるために必要な血漿中薬物濃度に相当するヒト血漿中薬物濃度 (6.09 µg/mL) を上回ることが示された。安全性及び忍容性については、安全性に大きな懸念はなく、忍容性は良好であった。これらの結果から、SARS-CoV-2 感染者を対象とした第 II/III 相試験 (T1221 試験) では、軽症/中等症及び無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの、エンシトレルビル フマル酸の有効性及び安全性を評価することとした。なお、T1211 試験における懸濁剤による食事の影響の検討により、食事によって臨床的に意味のある薬物動態への影響が認められなかったことから、食事条件の設定は不要とした。

T1221 試験の Phase 2b Part において、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認された。また、安全性及び忍容性については、T1221 試験の Phase 2b Part において、死亡を含む重篤な有害事象は報告されておらず、副作用の発現率は 375/125 mg 群で 13.6% (19/140 例)、750/250 mg 群で 22.1% (31/140 例) であった。いずれかの用量で 2% 以上に報告された副作用は 375/125 mg 群で高比重リポ蛋白減少 [9.3% (13/140 例)]、750/250 mg 群で高比重リポ蛋白減少 [15.7% (22/140 例)] 及び脂質異常症 [2.1% (3/140 例)] であり、安全性に大きな懸念はなく、忍容性は良好であった。さらに、PK/PD 解析から、評価した曝露範囲では投与後 20~28 時間の血漿中濃度 (C_{24hr}) のすべてのカテゴリー (20 µg/mL 未満、20 以上 40 µg/mL 未満、40 µg/mL 以上) で同程度の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認された。

T1221 試験において、現時点では 20 歳未満への投与経験が少ないものの、COVID-19 の流行拡大に伴い、小児の SARS-CoV-2 感染者が増加していることに鑑みると、小児の治療選択肢の 1 つとして、本剤を使用可能な状況にしておくことは有益であると考えた。本剤は 3CL プロテアーゼ阻害により SARS-CoV-2 の増殖を阻害する抗ウイルス剤であるため、薬理作用は成人と小児で同様であり、必要薬効濃度に差はないと考えられた。さらに、代謝経路は複数存在することが示唆されており、一部は尿中に排泄されるが、肝代謝によっても排泄されると考えられている。また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 歳以上の小児と成人で大きく異ならないと報告されており、10 歳以上の小児と成人で本剤の曝露に大きな差はないと考えられた。これらのことから、10 歳以上の小児においても、成人と同じ用法・用量を設定することが可能であると考え、T1221 試験に合わせ、12 歳以上の小児を対象とした。20 歳未満への投与経験として、Phase 2a Part の 375/125 mg 群の 1 例 (15 歳)、Phase 2b Part の 375/125 mg 群の 7 例 (13~19 歳)、750/250 mg 群の 7 例 (12~19 歳)、プラセボ群の 4 例 (16~19 歳) において、安全性に特段の懸念は認められなかった。また、母集団薬物動態解析において、年齢カテゴリー (12~14 歳、15~17 歳、18~64 歳及び 65 歳以上) 間

において大きな曝露の差は認められなかったことから、評価した年齢範囲では年齢による用量調節は不要と考えた。

以上より、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群ともに十分な抗ウイルス効果及び一定の臨床的有効性がみられ、安全性及び忍容性が確認された。PK/PD 解析の結果、曝露間で明確な差はなく、375/125 mg 群で十分な抗ウイルス効果が確認できた。

Phase 3 Part の結果として、ITT 集団あるいは mITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付けまでの時間が 72 時間未満の集団において、主要評価項目「COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間」及び主要な副次評価項目「Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量」で、プラセボ群に対して 375/125 mg 群で統計学的に有意な差が認められ、本剤の臨床症状改善効果及びウイルス RNA に基づく抗ウイルス効果が検証された（「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）。また、その集団におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で、Day 2 で約 0.5 log₁₀ copies/mL、Day4 で約 1.5 log₁₀ copies/mL、Day 6 で約 1.3 log₁₀ copies/mL の減少を示し、用量間に差はなかった。

これらの結果から、本剤の用法・用量は「通常、12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレビルとして 1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから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]

(解説)

臨床試験では、ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付けまでの時間が 72 時間未満の患者において、本剤の有効性が推定されたため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-1 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	試験内容	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第 I 相	T1211	単回漸増投与（懸濁剤）	日本人 健康成人 50 例	日本	—	◎	◎	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照
		食事の影響（懸濁剤）			—	◎	◎	
		反復漸増投与（懸濁剤）			—	◎	◎	
		CYP3A 基質との薬物相互作用（懸濁剤）	日本人 ^a 健康成人 55 例	日本	—	◎	◎	無作為化、 非盲検、 プラセボ対照
		反復漸増投与（錠剤）	白人 健康成人 24 例		—	◎	◎	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照
			日本人 高齢者 16 例		—	◎	◎	
		ステロイドとの薬物相互作用（錠剤）	日本人 健康成人 28 例	日本	—	◎	◎	単群、非盲検
	食事の影響（錠剤）	日本人 健康成人 14 例	日本	—	◎	◎		
	ミダゾラムとの薬物相互作用（錠剤）	日本人 健康成人 14 例 ^b	日本	—	◎	◎		
	T1215	トランスポーター基質との薬物相互作用試験（錠剤）	日本人 健康成人 14 例	日本	—	◎	◎	単群、非盲検
第 II / III 相	T1221	Phase 2a Part	日本人 SARS-CoV-2 感染者 69 例	日本	◎	◎	◎	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照
		Phase 2b Part	日本人、アジア人 SARS-CoV-2 感染者 428 例	日本 韓国	◎	◎	◎	
		Phase 3 Part	日本人、アジア人 SARS-CoV-2 感染者 1821 例	日本 韓国	◎	◎	◎	
		Phase 2b/3 Part	日本人、アジア人 SARS-CoV-2 感染者 495 例 ^{b,c}	日本 韓国 ベトナム	実施中 (Last Patient Out)			

◎：評価資料、—：非検討若しくは評価の対象とせず

a：反復漸増投与（懸濁剤）は、白人含む。

b：目標症例数

c：中間解析を実施しない場合、目標症例数は 480 例である。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回及び反復漸増投与 [1]

健康成人対象第 I 相試験 (T1211 試験) において、日本人健康成人男性 50 例にエンシトレルビル フマル酸 (懸濁剤) をエンシトレルビルとして単回投与 (20 mg、70 mg、250 mg、500 mg、1000 mg、2000 mg) ※した。また、健康成人男性 (日本人、白人: 33 例) にエンシトレルビル フマル酸 (懸濁剤) を、健康成人女性 (日本人: 22 例) にエンシトレルビル フマル酸 (錠剤) を、健康成人男性 (日本人: 28 例) にエンシトレルビル フマル酸 (錠剤) をエンシトレルビルとして 1 日 1 回 5 日間投与の反復投与 [1 日目は 375 mg、2 日目から 5 日目は 125 mg、又は 1 日目は 750 mg[※]、2 日目から 5 日目 (一部、2 日目から 6 日目) は 250 mg[※]] した。その結果、死亡を含め、重篤な有害事象及び高度な有害事象は認められなかった。エンシトレルビル フマル酸群で最も頻度の高い有害事象は高比重リポ蛋白減少 [60.5% (89/147 例)] であり、その他、エンシトレルビル フマル酸群で 10% 以上に発現した有害事象は、下痢 [10.9% (16/147 例)] 及び頭痛 [11.6% (17/147 例)] であった。

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

以上の結果から、本剤の忍容性は概ね良好であった。

2) QTc 間隔に及ぼす影響 [2]

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

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

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

※: 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

Phase 3 Part^[3] (T1221 試験)

目的	軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者に対する本剤の有効性と安全性を、プラセボと比較して評価した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	SARS-CoV-2 感染者 1808 例 (安全性解析対象集団)
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none">● SARS-CoV-2 の感染が確認され、軽症及び中等症 I に該当する臨床症状を有する 12 歳以上 70 歳未満の男女1) 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上又は 18 歳以上 70 歳未満の者。2) 無作為割付前 120 時間以内に、以下のいずれかの検査で SARS-CoV-2 陽性と診断された者。<ul style="list-style-type: none">・鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、又は唾液を用いた核酸検出検査・鼻咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、又は唾液を用いた抗原検査 (定量)・鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液を用いた抗原検査 (定性)3) COVID-19 発症*から無作為割付までの時間が 120 時間以内の者。<ul style="list-style-type: none">* : COVID-19 の 14 症状 [全身症状 : けん怠感 (疲労感)、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱、味覚異常、嗅覚異常。呼吸器症状 : 鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)。消化器症状 : 吐き気、嘔吐、下痢] のいずれか 1 項目以上を有したと判断した時点。4) 無作為割付時に COVID-19 による以下の症状 (COVID-19 の 12 症状) のうちいずれかで、中等度 (COVID-19 症状スコア : 2) 以上の症状を 1 項目以上 (COVID-19 発症前から存在した症状を除く) 有する者。 あるいは、無作為割付時に中等度 (COVID-19 症状スコア : 2) 以上かつ COVID-19 により悪化していると被験者が判断した既存症状 (COVID-19 発症前から存在した症状) を 1 項目以上有する者。<ul style="list-style-type: none">・全身症状 : けん怠感 (疲労感)、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱・呼吸器症状 : 鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)・消化器症状 : 吐き気、嘔吐、下痢5) 治験薬投与開始～投与終了後少なくとも 10 日間避妊が可能な者。6) (女性のみ) 妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者。

主な 選択基準	〔参 考〕 本邦での重症度分類			
	重症度	酸素飽和度	臨床状態	診断のポイント
	軽症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は原則として入院勧告の対象となる
	中等症 I 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難、肺炎所見	・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
	中等症 II 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の 2 分類 (L 型、H 型) が提唱 ・L 型：肺はやわらかく、換気量が増加 ・H 型：肺水腫で、ECMO の導入を検討 ・L 型から H 型への移行は判定が困難	
注				
<p>・COVID-19 の死因は、呼吸不全が多いため、重症度は呼吸器症状（特に呼吸困難）と酸素化を中心に分類した。</p> <p>・SpO₂ を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい。</p> <p>・呼吸不全の定義は PaO₂ ≤ 60 mmHg であり SpO₂ ≤ 90% に相当するが、SpO₂ は 3% の誤差が予測されるので SpO₂ ≤ 93% とした。</p> <p>・肺炎の有無を把握するために、院内感染対策を行い、可能な範囲で胸部 CT を撮影することが望ましい。</p> <p>・酸素飽和度と臨床状態で重症度に差がある場合、重症度の高い方に分類する。</p> <p>・重症の定義は厚生労働省の事務連絡に従った。ここに示す重症度は中国や米国 NIH の重症度とは異なっていることに留意すること。</p>				
出典：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第 6.2 版（試験計画時の最新版）				
主な 除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 覚醒時の経皮的酸素飽和度（SpO₂）が 93% 以下（室内気）の者。 2) 酸素投与が必要な者。 3) 人工呼吸器が必要な者。 4) 治験責任（分担）医師の見解により、無作為割付後 48 時間以内に、SARS-CoV-2 感染症の症状が悪化することが強く疑われる者。 5) 無作為割付時に治療を要する活動性で全身性の感染症が疑われる者（SARS-CoV-2 を除く）。 6) 中等度以上（CTCAE 第 5.0 版 Grade 2 以上）の肝疾患の現病歴又は慢性病歴を有する者。 7) 中等度以上（CTCAE 第 5.0 版 Grade 2 以上）の腎疾患の現病歴又は慢性病歴を有する者。 			
試験方法	軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者を 375/125 mg 群、750/250 mg 群*、プラセボ群の 3 群に 1：1：1 の比率で無作為に割付けた。各被験者の治験期間は 28 日間とし、21 日間の有効性及び 28 日間の安全性も確認した。			
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目 : COVID-19 の 5 症状が快復*するまでの時間</p> <p>主要な副次評価項目 : Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量</p> <p>その他の副次評価項目 : COVID-19 の 12 症状が快復*するまでの時間、各時点におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 等</p> <p>* : 治験薬投与開始時点から COVID-19 のうち評価対象の症状すべてが消失又は改善した時点を指し、その状態が少なくとも 24 時間持続したとき。</p> <p>安全性 副作用 等</p>			

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

〈被験者背景〉

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

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

BMI : Body Mass Index

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

結果

〈有効性〉

主要評価

COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

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

*: COVID-19 の 5 症状 [鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感 (疲労感)] の各症状を 4 段階 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) で被験者が評価し、5 症状のスコアがすべて 0、又は既存症状の場合は、ベースラインのスコアに戻る (ベースライン時点で悪化していない症状)、もしくはベースラインのスコアより下がり (ベースライン時点で悪化していた症状)、その状態を 24 時間維持したとき、快復と判断した。

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

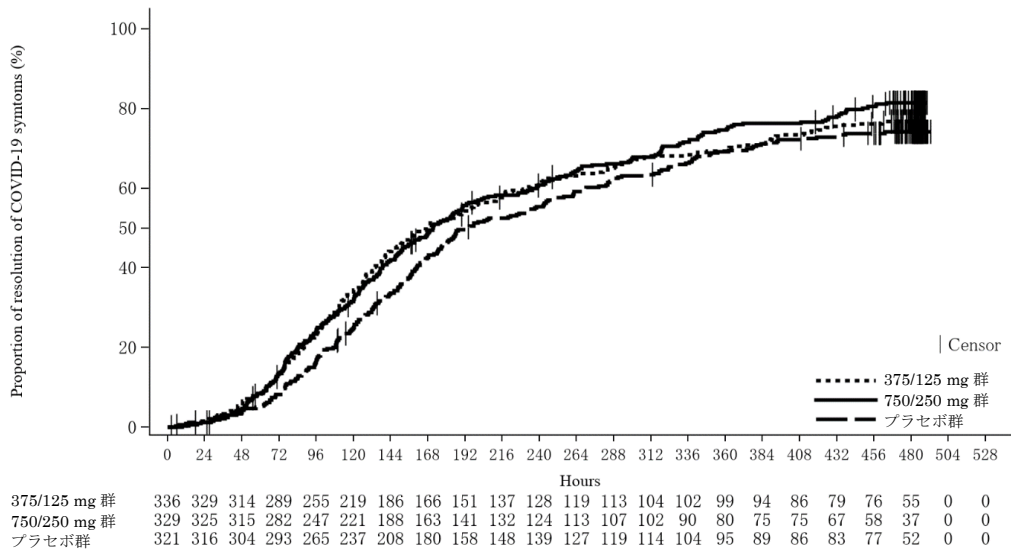
	375/125 mg 群 347 例	750/250 mg 群 340 例	プラセボ群 343 例
片側 p 値有意水準	0.025	—	—
例数	336	329	321
イベント数	254 (75.6)	262 (79.6)	233 (72.6)
打ち切り数	82 (24.4)	67 (20.4)	88 (27.4)
Kaplan-Meier 推定量 (hr)			
中央値 [95%信頼区間]	167.9 [145.0, 197.6]	171.2 [150.8, 190.3]	192.2 [174.5, 238.3]
群間差 [95%信頼区間] ※1	-24.3 [-78.7, 11.7]	-21.0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

※1: vs プラセボ群

※2+: 最大には、打ち切りデータを含む。

※3: 発症から無作為化までの時間、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴で調整。

結果



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

結果

主要な副次評価

Day 4におけるウイルスRNA量のベースラインからの変化量

軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者（ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団）におけるDay 4でのウイルスRNA量のベースラインからの変化量（ \log_{10} [copies/mL]）の平均値は、375/125 mg群-2.737（1.085）、プラセボ群-1.235（1.528）であった。Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量の変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で約1.5 \log_{10} (copies/mL)の減少を示し、有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

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

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

単位： \log_{10} (copies/mL)

SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量の検出下限は 2.08 \log_{10} (copies/mL) であり、検出下限未満の場合、2.27 及び 2.08 \log_{10} (copies/mL) とした。

※1：vs プラセボ群

※2：SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を応答、COVID-19 発症から無作為割付までの時間、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無、及びベースラインでの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量を共変量とする共分散分析。

※3：発症から無作為化までの時間、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴で調整。

その他の副次評価

(1) COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間

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

* : COVID-19 の 12 症状 [けん怠感 (疲労感)、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒/発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)、吐き気、嘔吐、下痢] の各症状を 4 段階 (0 : なし、1 : 軽度、2 : 中等度、3 : 重度) で被験者が評価し、12 症状のスコアがすべて 0、又は既存症状の場合は、ベースラインのスコアに戻る (ベースライン時点で悪化していない症状)、もしくはベースラインのスコアより下がり (ベースライン時点で悪化していた症状)、その状態を 24 時間維持したとき、快復と判断した。

表 V-5 COVID-19 の 12 症状が快復するまでの時間 (ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

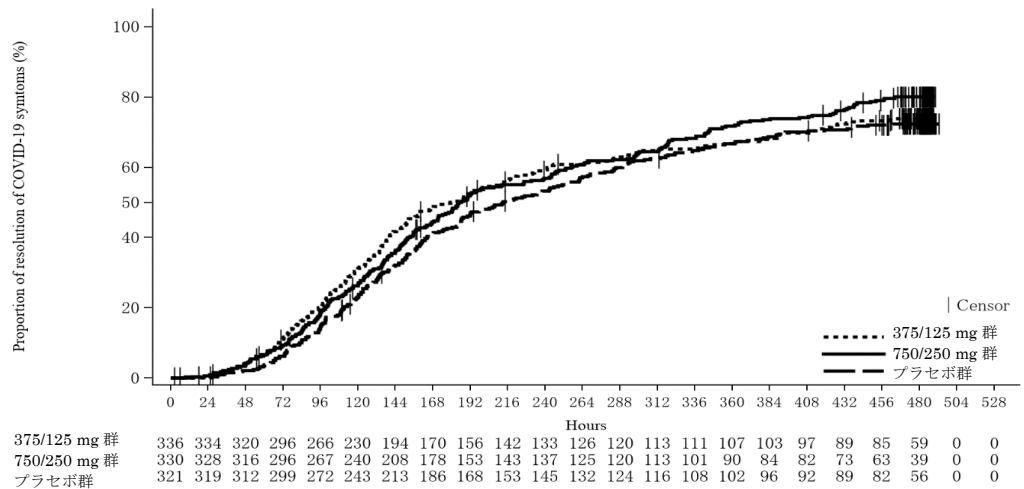
※1 : vs プラセボ群

※2 : 最大には、打ち切りデータを含む。

※3 : 発症から無作為化までの時間、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴で調整。

結果

結果



図V-2 COVID-19の12症状が快復するまでの時間のKaplan-Meier曲線（ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団）

(2) 各時点におけるウイルスRNA量のベースラインからの変化量

軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者（ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団）におけるウイルスRNA量のベースラインからの変化量（ \log_{10} [copies/mL]）の平均値は、Day 2で375/125 mg群 -0.699 (0.872)、プラセボ群 -0.191 (1.064)（以下同順）であり、Day 4で -2.737 (1.085)、 -1.235 (1.528)、Day 6で -3.718 (1.166)、 -2.398 (1.550)であった。Day 2、Day 4、Day 6におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量の変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して375/125 mg群でそれぞれ約 $0.5 \log_{10}$ (copies/mL)、約 $1.5 \log_{10}$ (copies/mL)、約 $1.3 \log_{10}$ (copies/mL)の減少を示した。

表 V-6 各時点における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 (ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団)

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

単位: log₁₀ (copies/mL)

SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量の検出下限は 2.08 log₁₀ (copies/mL) であり、検出下限未満の場合、2.27 及び 2.08 log₁₀ (copies/mL) とした。

※1: vs プラセボ群

※2: SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量を応答、COVID-19 発症から無作為割付までの時間、SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無、及びベースラインでの SARS-CoV-2 ウイルス RNA 量を共変量とする共分散分析。

※3: 発症から無作為化までの時間、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴で調整。

〈安全性〉

副作用は、375/125 mg 群では、24.5% (604 例中 148 例) に認められ、2%以上に報告されたものは、高比重リポ蛋白減少 111 例 (18.4%)、血中ビリルビン増加 17 例 (2.8%) 及び血中トリグリセリド増加 16 例 (2.6%) であった。750/250 mg 群では、599 例中 217 例 (36.2%) に認められ、2%以上に報告されたものは、高比重リポ蛋白減少 157 例 (26.2%)、血中トリグリセリド増加 37 例 (6.2%)、血中ビリルビン増加 35 例 (5.8%)、頭痛 13 例 (2.2%) 及び血中コレステロール減少 12 例 (2.0%) であった。プラセボ群では、605 例中 60 例 (9.9%) に認められ、2%以上に報告されたものは、血中トリグリセリド増加 17 例 (2.8%) のみであった。

また、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象として 375/125 mg 群で重度月経出血、プラセボ群で急性胆嚢炎がそれぞれ 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。投与中止に至った副作用は、375/125 mg 群で湿疹及び嘔吐、750/250 mg 群で発疹 (2 件)、プラセボ群で筋力低下及び感覚鈍麻が認められたが、いずれも治験薬の投与中止後に軽快又は回復した。

結果

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

一般使用成績調査

【目的】

使用実態下における本剤が投与された患者の安全性を確認する。また、有効性についても副次的に情報を収集する。

【実施計画】

実施期間：2022年11月から2023年12月

目標症例数：3000例

実施方法：連続調査方式

観察期間：本剤の投与開始から28日間

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（T1221試験）

承認前から実施している SARS-CoV-2 感染者対象の国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験を継続して実施する。

【目的】

- ・軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者に本剤を5日間反復投与したときの COVID-19 の5症状が快復するまでの時間に基づく臨床症状改善効果をプラセボと比較する。
- ・無症候／軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に本剤を5日間反復投与したときの発症又は症状悪化抑制効果をプラセボと比較する。

【実施計画】

実施期間：2022年1月～2022年8月

登録期間：2022年1月～2022年7月

目標症例数：軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者／1590例、
無症候／軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者／480例

観察期間：本剤の投与開始から28日間

評価項目：軽症／中等症の SARS-CoV-2 感染者に対して COVID-19 の5症状が快復するまでの時間、無症候／軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対して COVID-19 症状が発症／悪化した被験者の割合を主要評価項目とした。また、主要な副次評価項目は、軽症／中等症及び無症候／軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に対して Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及び SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間とした。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

3CL プロテアーゼ阻害剤

一般名：ニルマトレルビル・リトナビル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エンシトレルビル フマル酸の標的酵素である SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼは、SARS-CoV-2 遺伝子から翻訳されたポリタンパク質のプロセッシングを行うことでウイルス複製を進行させる。そのため、同酵素は SARS-CoV-2 ウイルスの複製に必須と考えられている。SARS-CoV-2 が細胞に侵入すると、ウイルス RNA を鋳型にタンパク質が翻訳され、このうち非構造タンパク質はポリタンパク質として翻訳される。その後、このポリタンパク質は、自身に含まれるパピイン様プロテアーゼ、3CL プロテアーゼによるプロセッシングを受け、ウイルスの複製や転写に必須である RNA 依存性 RNA ポリメラーゼやヘリカーゼ又は 3CL プロテアーゼそのもの、といったそれぞれ異なる機能を発揮する非構造タンパク質となる [4]。

In vitro 試験において、エンシトレルビル フマル酸は SARS-CoV-2 遺伝子から翻訳されたポリタンパク質のプロセッシング及びウイルス複製に必須である SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対し阻害活性を有することが示され [5]、ウイルスの複製を阻害することが示された [6]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

① SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害効果 [5]

SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼタンパク質を用いてエンシトレルビル フマル酸の 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害活性を検討した。エンシトレルビル フマル酸の SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する 50%阻害濃度 (IC₅₀) は、0.0132 μmol/L であった。また、G15S、T21I、L89F、K90R、P108S 及び P132H のアミノ酸置換を有する SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対しても wild-type と同等の酵素阻害活性を示し、IC₅₀ は 0.0080～0.0150 μmol/L であった。

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

アミノ酸置換	IC ₅₀ (nmol/L)	IC ₅₀ の倍率変化
wild-type	13.2±1.1	—
G15S	8.0±1.1	0.60±0.08
T21I	14.3±0.8	1.08±0.06
L89F	15.0±1.2	1.13±0.09
K90R	9.7±1.1	0.73±0.09
P108S	13.2±1.0	1.00±0.07
P132H	14.4±2.2	1.09±0.16

(平均値±標準偏差)

② SARS-CoV-2 感染細胞における抗ウイルス活性 [6]

SARS-CoV-2 臨床分離株*1 を VeroE6/TMPRSS2 細胞*2 及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞*3 に感染させ、3 日後の細胞生存率が 50%になるエンシトレルビル フマル酸の濃度 (EC₅₀) を測定した。

表VI-2、表VI-3のとおり、エンシトレルビル フマル酸の SARS-CoV-2 に対する EC₅₀ は、VeroE6/TMPRSS2 細胞では 0.22~0.52 μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞では 0.026~0.064 μmol/L であり、マウス馴化株に対する EC₅₀ は、VeroE6/TMPRSS2 細胞では 0.12 μmol/L であった。また、エンシトレルビル フマル酸の VeroE6/TMPRSS2 細胞及び HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞に対する 50%細胞障害濃度 (CC₅₀) は >100 μmol/L 及び 55 μmol/L であった。

以上の結果から、エンシトレルビル フマル酸はスパイクタンパク質に変異が認められている複数の臨床分離株及びマウス馴化株に対して株間の感受性差が小さく、CC₅₀ より極めて低い濃度 (>192 倍) で抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された。

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

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

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

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

ウイルス株 (WHO の呼称)	Pango 系統*	EC ₅₀ (μmol/L)	
		エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 (従来株)	A	0.37±0.060	1.9±0.14
hCoV-19/Japan/QK002/2020 (アルファ株)	B.1.1.7	0.33±0.050	0.87±0.027
hCoV-19/Japan/QHN001/2020 (アルファ株)	B.1.1.7	0.31±0.070	0.97±0.14
hCoV-19/Japan/QHN002/2020 (アルファ株)	B.1.1.7	0.46±0.044	0.99±0.18
hCoV-19/Japan/TY8-612/2021 (ベータ株)	B.1.351	0.40±0.048	1.2±0.30
hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 (ガンマ株)	P.1	0.50±0.048	2.1±0.39
hCoV-19/Japan/TY7-503/2021 (ガンマ株)	P.1	0.43±0.00085	1.0±0.16
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 (デルタ株)	B.1.617.2	0.41±0.014	1.6±0.22
hCoV-19/Japan/TY28-444/2021 (シータ株)	P.3	0.29±0.028	0.98±0.10
hCoV-19/Japan/TY33-456/2021 (ラムダ株)	C.37	0.27±0.048	3.2±0.61
hCoV-19/Japan/TY26-717/2021 (ミュー株)	B.1.621	0.43±0.069	3.9±0.41
hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 (オミクロン株)	B.1.1.529/ BA.1	0.29±0.054	1.1±0.28
hCoV-19/Japan/TY38-871/2021 (オミクロン株)	B.1.1.529/ BA.1.1	0.36±0.077	1.0±0.052
hCoV-19/Japan/TY40-385/2022 (オミクロン株)	B.1.1.529/ BA.2	0.52±0.091	1.0±0.23
hCoV-19/Japan/TY41-716/2022 (オミクロン株)	B.1.1.529/ BA.2.75	0.30±0.032	0.91±0.080
hCoV-19/Japan/TY41-703/2022 (オミクロン株)	B.1.1.529/ BA.4	0.22±0.072	0.65±0.19
hCoV-19/Japan/TY41-702/2022 (オミクロン株)	B.1.1.529/ BA.5	0.40±0.082	1.3±0.54
hCoV-19/Japan/TY41-686/2022 (オミクロン株)	B.1.1.529/ XE	0.44±0.037	1.1±0.36
SARS-CoV-2 MA-P10 (マウス馴化株)	—	0.12±0.040	1.6±0.11
細胞株	VeroE6/TMPRSS2	CC ₅₀ (μmol/L)	
		エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
		>100	>100

(平均値±標準偏差)

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

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

ウイルス株 (WHO の呼称)	Pango 系統	EC ₅₀ (μmol/L)	
		エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 (従来株)	A	0.027±0.0018	0.012±0.0020
hCoV-19/Japan/QK002/2020 (アルファ株)	B.1.1.7	0.044±0.0068	0.011±0.0024
hCoV-19/Japan/TY8-612/2021 (ベータ株)	B.1.351	0.038±0.0059	0.010±0.00045
hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 (ガンマ株)	P.1	0.026±0.0051	0.0061±0.0011
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 (デルタ株)	B.1.617.2	0.058±0.0073	0.0094±0.0022
hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 (オミクロン株)	B.1.1.529/ BA.1	0.064±0.033	0.015±0.0051
細胞株	HEK293T/ACE2-TMPRSS2	CC ₅₀ (μmol/L)	
		エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
		55±11	6.1±0.36

(平均値±標準偏差)

ヒト鼻腔由来細胞のヒト気道上皮 *in vitro* 3D モデル (MucilAir™) に SARS-CoV-2 デルタ株 (hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 株) を感染させ、一定期間培養後、気相側に培地を添加し、回収した培地中に含まれるウイルス量を指標として抗ウイルス活性を測定した。その結果、エンシトレルビル フマル酸の EC₅₀、EC₉₀、EC₉₉ 及び EC_{99.9} (気相側に培地を添加し、回収した培地中に含まれるウイルス量を 1/2、1/10、1/100 及び 1/1000 に低下させるエンシトレルビル フマル酸の濃度) は、感染 2 日後ではそれぞれ 0.0177、0.0514、0.121 及び 0.266 µmol/L、感染 3 日後ではそれぞれ 0.0570、0.117、0.207 及び 0.329 µmol/L を示し、hAEC においても抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された。

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

ウイルス株 (WHO の呼称) [Pango 系統]	Day		エンシトレルビル フマル酸
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 (デルタ株) [B.1.617.2]	2	EC ₅₀ (µmol/L)	0.0177±0.0098
		EC ₉₀ (µmol/L)	0.0514±0.0182
		EC ₉₉ (µmol/L)	0.121±0.005
		EC _{99.9} (µmol/L)	0.266±0.083
	3	EC ₅₀ (µmol/L)	0.0570±0.0307
		EC ₉₀ (µmol/L)	0.117±0.026
		EC ₉₉ (µmol/L)	0.207±0.071
		EC _{99.9} (µmol/L)	0.329±0.105

(平均値±標準偏差)

③ SARS-CoV-2 耐性分離試験 [7]

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

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

④ SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 [8]

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

⑤ リバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の複製能力及び薬剤感受性試験 [9]

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

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

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

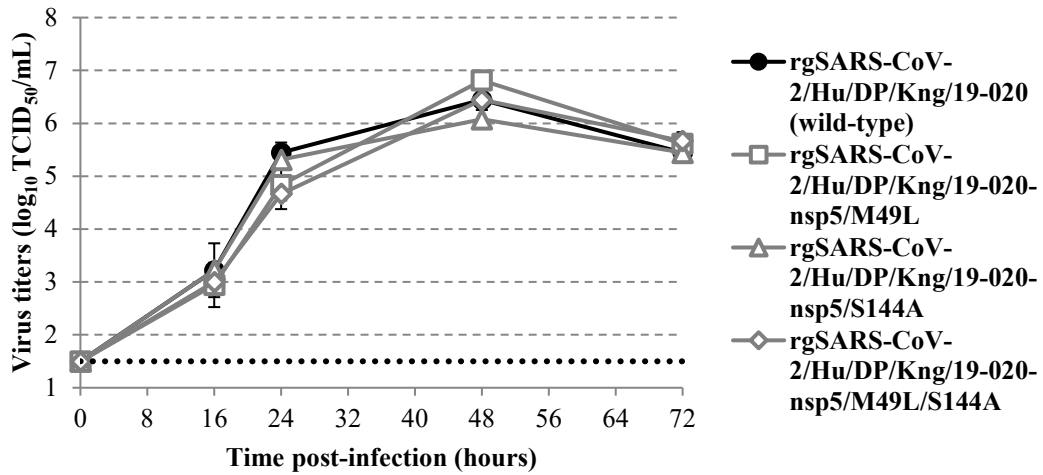
なお、SARS-CoV-2 遺伝子データベースである GISAIID のデータ（2022 年 5 月 27 日時点）を用いて、変異割合を解析した結果、上記アミノ酸変異を有するウイルスの割合は 0.001% 以下であった。

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

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

倍率変化＝各変異株に対する EC₅₀ 値/野生型株に対する EC₅₀ 値

データは実験 3 回の平均値 \pm 標準偏差



平均値±標準偏差

検出できないウイルス力価は、1.50 log₁₀ TCID₅₀/mL と定義した。

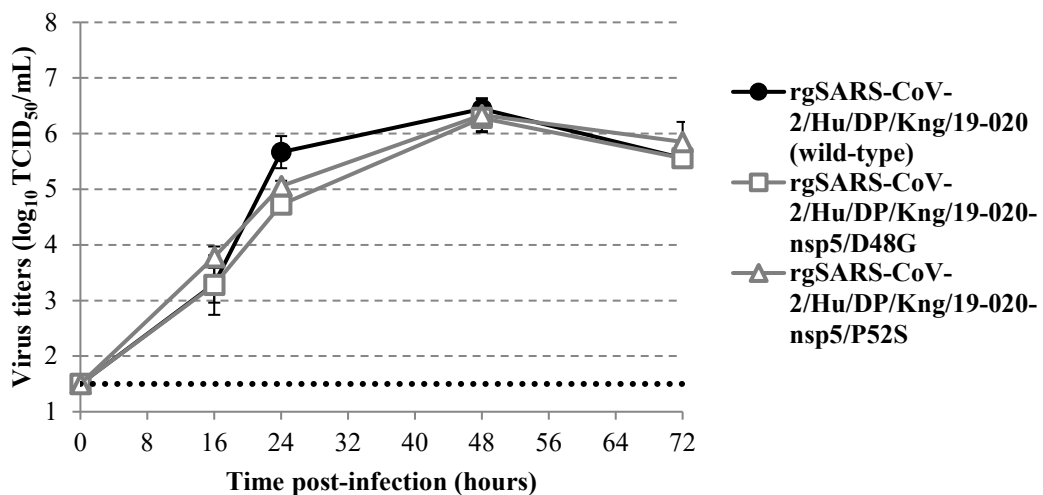
図VI-1 リバースジェネティクス由来の SARS-CoV-2 nsp5 変異体の増殖性 (1)

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

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

倍率変化=各変異株に対する EC₅₀ 値/野生型株に対する EC₅₀ 値

データは実験 3 回の平均値±標準偏差



平均値±標準偏差

検出できないウイルス力価は、1.50 log₁₀ TCID₅₀/mL と定義した。

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

⑥ リバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 [10]

T1221 試験の Phase 2a Part において、エンシトレルビル フマル酸投薬後に認められた nsp5 領域のアミノ酸置換 L87F、T198I、A234S 及び H246Y を有する SARS-CoV-2 変異体が確認された。（「VI. 2. (2) 3) 臨床試験」の項参照）

その変異体をリバースジェネティクス法により調製し、エンシトレルビル フマル酸、レムデシビルの抗 SARS-CoV-2 活性を評価した。L87F、T198I、A234S 及び H246Y のアミノ酸置換を有する変異体に対するエンシトレルビル フマル酸の EC₅₀ は野生型と比較して、それぞれ 0.92 倍、1.5 倍、1.7 倍及び 0.90 倍となり、感受性の変化は認められなかった。

表VI-7 リバースジェネティクス法により調製した SARS-CoV-2 nsp5 変異体に対する各薬剤の抗ウイルス活性

ウイルス株	倍率変化	
	エンシトレルビル フマル酸	レムデシビル
rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/L87F	0.92	0.47
rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/T198I	1.5	0.72
rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/A234S	1.7	1.2
rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020-nsp5/H246Y	0.90	0.93

倍率変化＝各変異株に対する EC₅₀ 値/野生型株に対する EC₅₀ 値

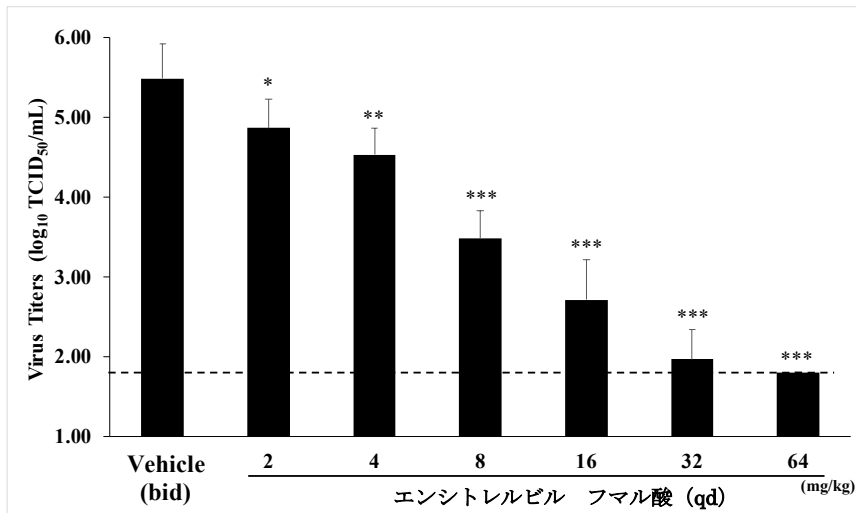
2) *In vivo* 試験 [11]

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

雌性 BALB/c マウス ($n=5\sim 10$) に SARS-CoV-2 ガンマ株 (hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株) を 1.00×10^4 50%組織細胞感染価 (TCID₅₀) /マウスで経鼻接種した。接種直後から、エンシトレルビル フマル酸を 1、2、4、8、16 及び 32 mg/kg の用量で 12 時間ごとに 1 日 2 回 (bid) の単日経口投与、0.5、1、2、4、8 及び 16 mg/kg の用量で 6 時間ごとに 1 日 4 回 (qid) の単日経口投与、又は 2、4、8、16、32 及び 64 mg/kg の用量で 1 日 1 回 (qd) の単日経口投与を実施し、初回投与から 24 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。

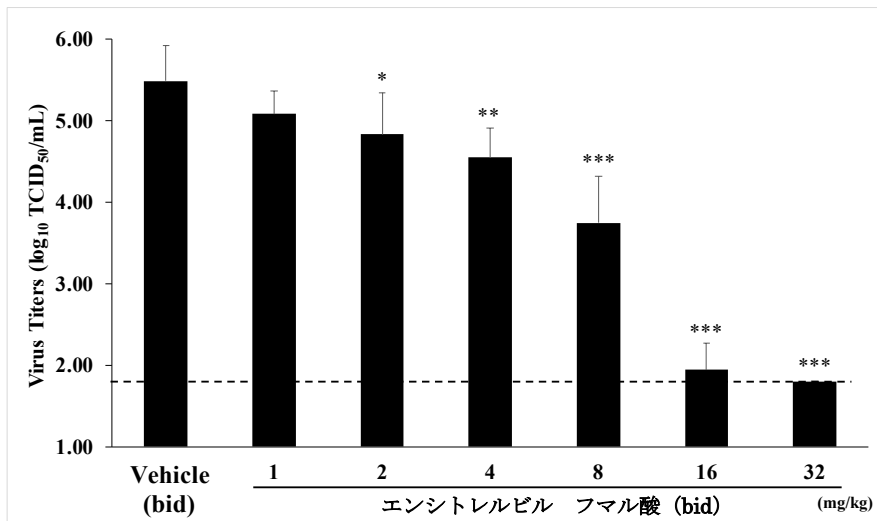
図VI-3、図VI-4、図VI-5 のとおり、エンシトレルビル フマル酸投与群では、いずれの投与においても、それぞれ用量依存的な肺内ウイルス力価の低下が認められ、マウスでのウイルス複製を阻害することが示唆された。

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



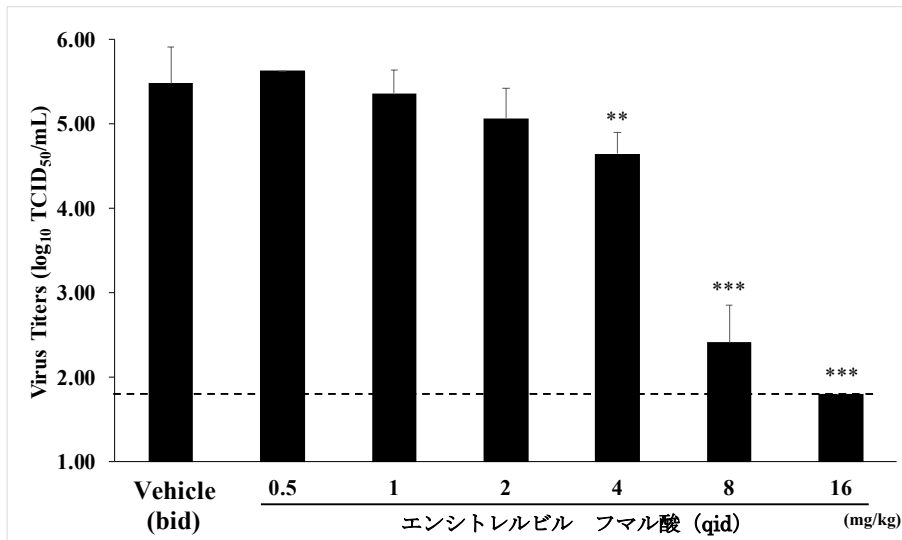
平均値±標準偏差、破線は定量下限 (1.80 log₁₀ TCID₅₀/mL) を表す
 Dunnett's 検定 * : p<0.05、** : p<0.001、*** : p<0.0001 (vs Vehicle)

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



平均値±標準偏差、破線は定量下限 (1.80 log₁₀ TCID₅₀/mL) を表す
 Dunnett's 検定 * : p<0.05、** : p<0.001、*** : p<0.0001 (vs Vehicle)

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



平均値±標準偏差、破線は定量下限 (1.80 log₁₀ TCID₅₀/mL) を表す
Dunnett's 検定 ** : p<0.001、*** : p<0.0001 (vs Vehicle)

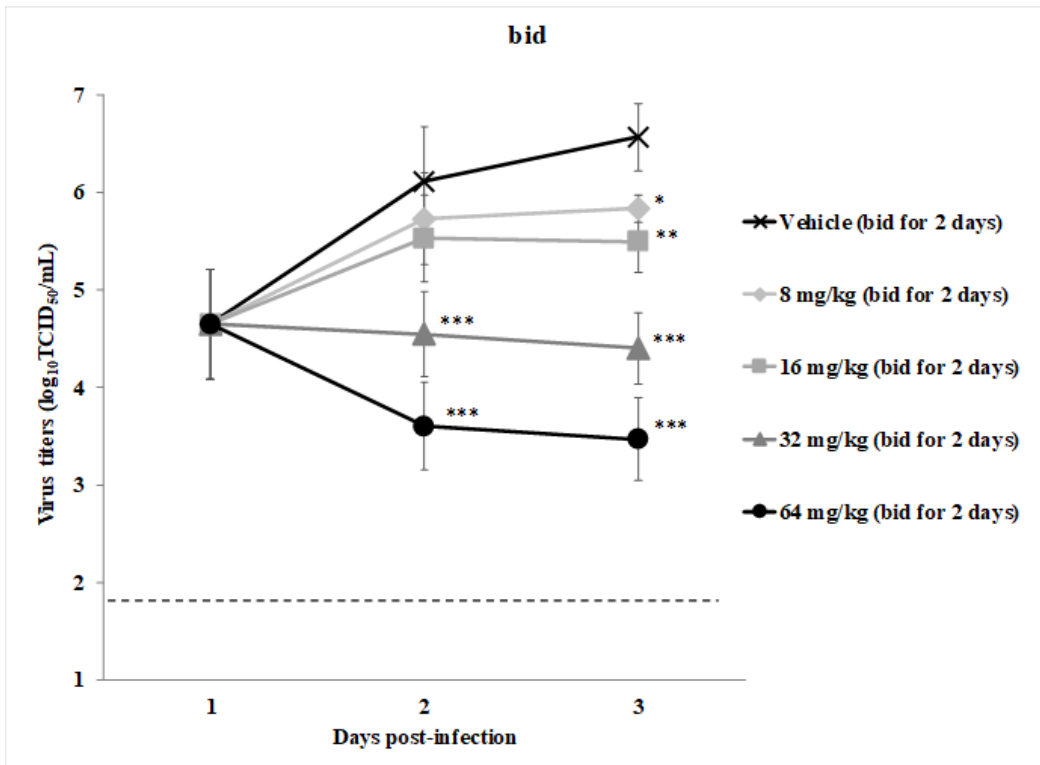
図VI-5 SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染直後より投与したときの肺内ウイルス力価への影響 (qid)

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

雌性 BALB/c マウス (n=5) に SARS-CoV-2 ガンマ株 (hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株) を 1.00×10⁴ TCID₅₀/マウスで経鼻接種した 24 時間後より、エンシトレルビル フマル酸を 8、16、32 及び 64 mg/kg の用量で 12 時間ごとに bid の 2 日間経口投与、8、16、32 及び 64 mg/kg の用量で 8 時間ごとに 1 日 3 回 (tid) の 2 日間経口投与、16、32 及び 64 mg/kg の用量で qd の 2 日間経口投与、又は 32 及び 64 mg/kg の用量で単回経口投与を実施し、初回投与から 24 時間後及び 48 時間後の肺内ウイルス力価を測定した。

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

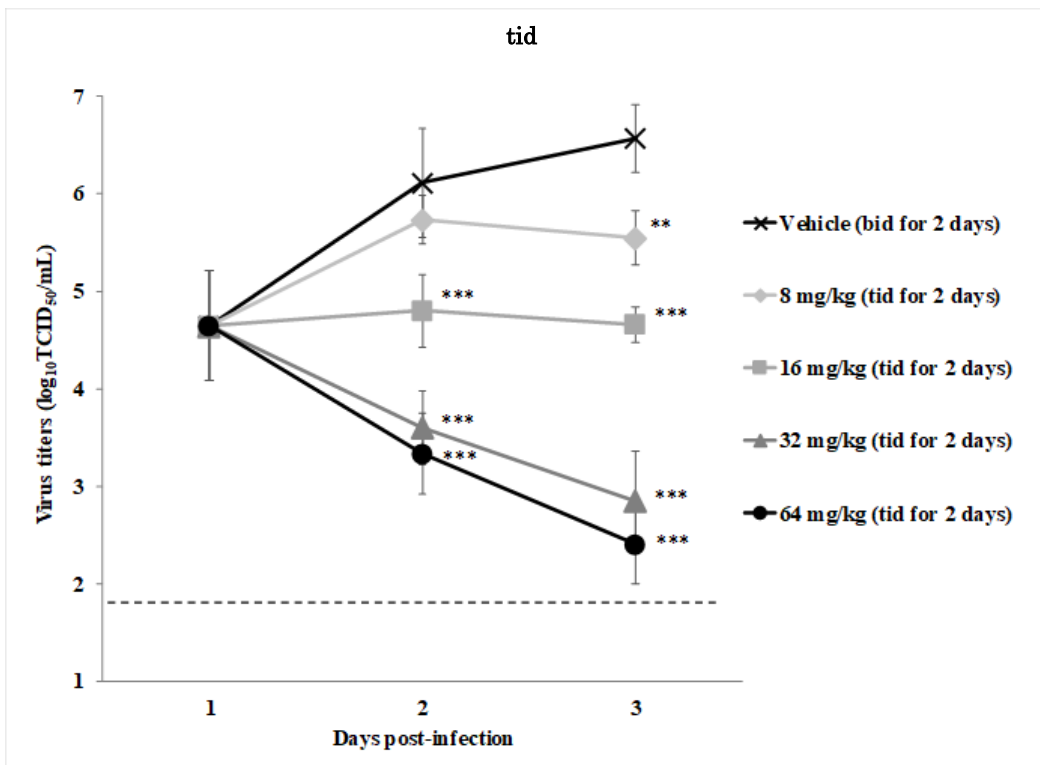
また、PK/PD 解析から、感染 24 時間後にエンシトレルビル フマル酸を投与開始したときの、初回投与から 48 時間後の肺内ウイルス力価の低下量を予測する PK パラメータは、AUC_{0-48hr}、C_{48hr} 及び Time_{High} (5×PA-EC₅₀、10×PA-EC₅₀) であった。



平均値±標準偏差、破線は定量下限 (1.80 log₁₀ TCID₅₀/mL) を表す

Dunnett's 検定 * : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.0001 (vs Vehicle)

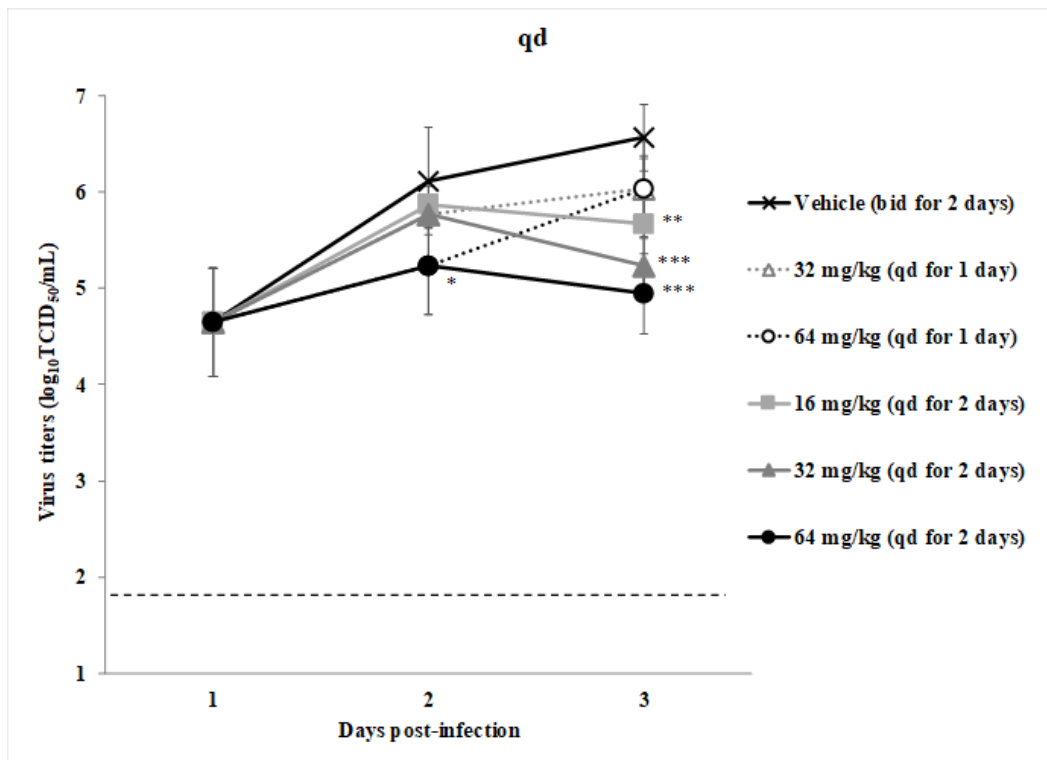
図VI-6 SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染 24 時間後より投与したときの肺内ウイルスカ価への影響 (bid)



平均値±標準偏差、破線は定量下限 (1.80 log₁₀ TCID₅₀/mL) を表す

Dunnett's 検定 ** : p<0.01、*** : p<0.0001 (vs Vehicle)

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

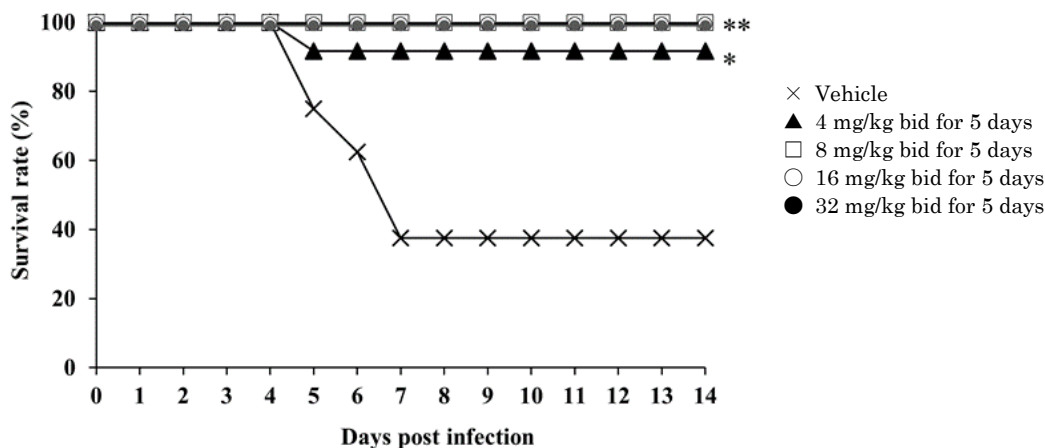


平均値±標準偏差、破線は定量下限（1.80 log₁₀ TCID₅₀/mL）を表す

Dunnett's 検定 * : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.0001 (vs Vehicle)

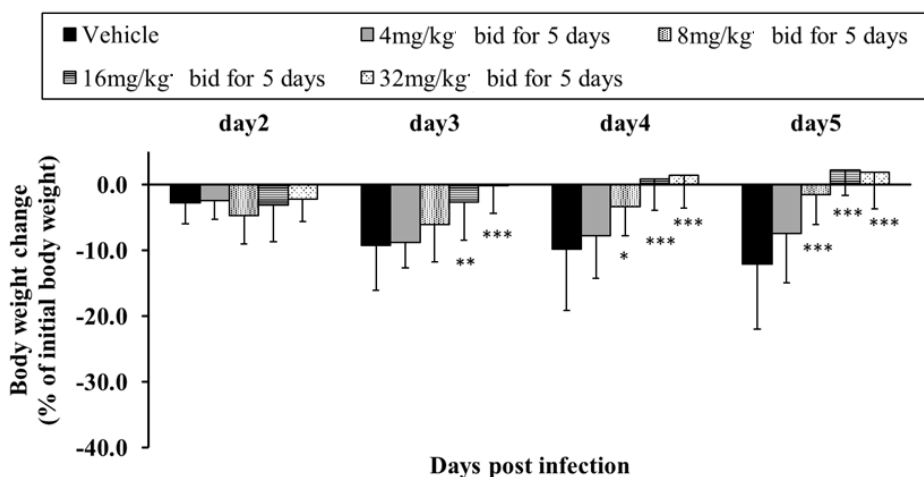
図VI-8 SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて感染 24 時間後より投与したときの肺内ウイルスカ価への影響 (qd)

- ③ SARS-CoV-2 感染マウスにおけるエンシトレルビル フマル酸遅延投与による治療効果
- 雌性 BALB/c マウスに SARS-CoV-2 MA-P10 株 (mouse-adapted hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株) を 1.00×10^3 TCID₅₀/マウスで経鼻接種した 24 時間後より、エンシトレルビル フマル酸を 4、8、16 及び 32 mg/kg の用量で 12 時間ごとに bid の 5 日間経口投与を実施し、感染から 14 日間の体重変化率 (感染当日の体重を 100%としたときの、感染後の体重変化率)、生存率及び生存期間を確認した。図VI-9 のとおり、感染 14 日後における生存率は、媒体対照群では 37.5%、4 mg/kg 投与群では 91.7%、8、16 及び 32 mg/kg 投与群では 100%であり、エンシトレルビル フマル酸投与群では、いずれの投与量においても生存率が改善し、媒体対照群と比べて有意に生存期間が延長した。さらに、感染 5 日後までの体重変化率をもとめ、それらの推移を媒体対照薬と比較した結果、図VI-10 のとおり、エンシトレルビル フマル酸投与群では、媒体対照群と比較して、用量依存的に抑制された。
- 以上の結果から、エンシトレルビル フマル酸はマウスにおいて SARS-CoV-2 感染に伴う病態進展を抑制し、生存率が改善するものと考えられた。



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

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



ANOVA 検定 (多重度は固定シーケンス手順によって調整)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.0001$ (vs Vehicle)

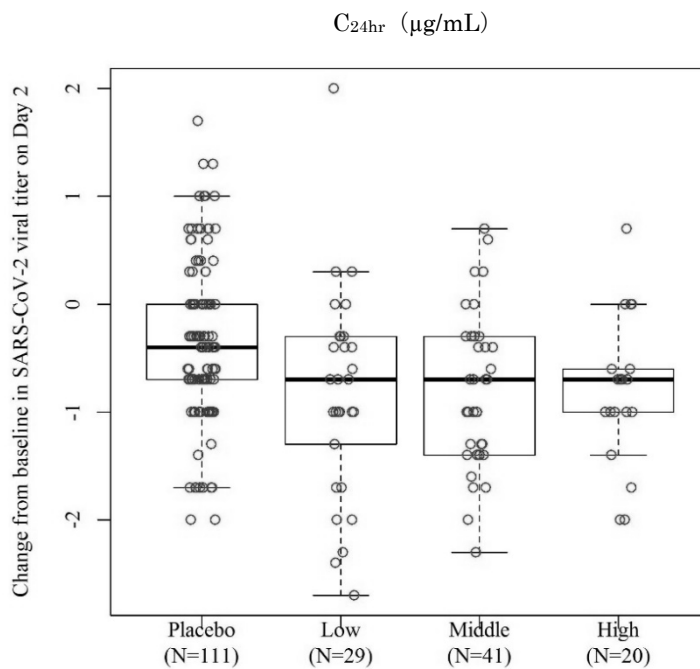
図VI-10 SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける感染後 5 日間の体重変化率

3) 臨床試験

T1221 試験の Phase 2a Part 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。(「VI. 2. (2) 1) *In vitro* 試験 ⑥」の項参照)

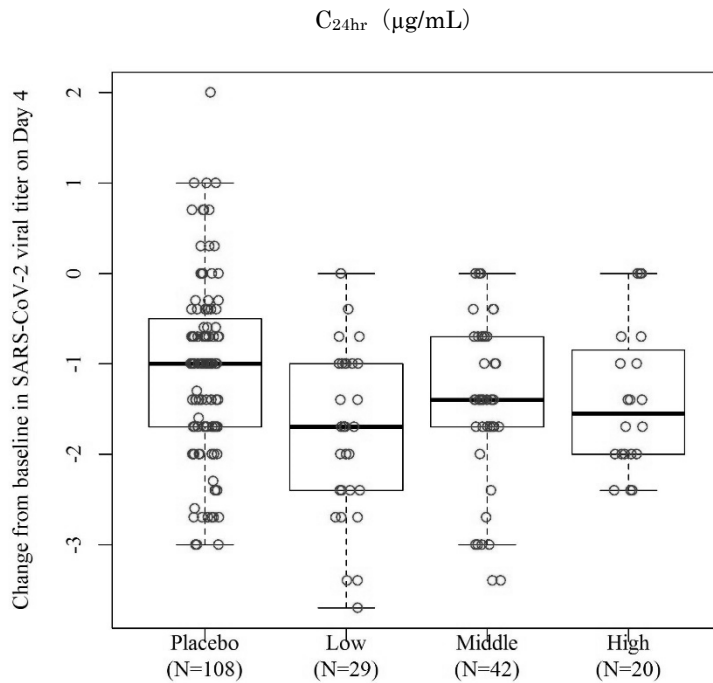
4) PK/PD 解析 [12]

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



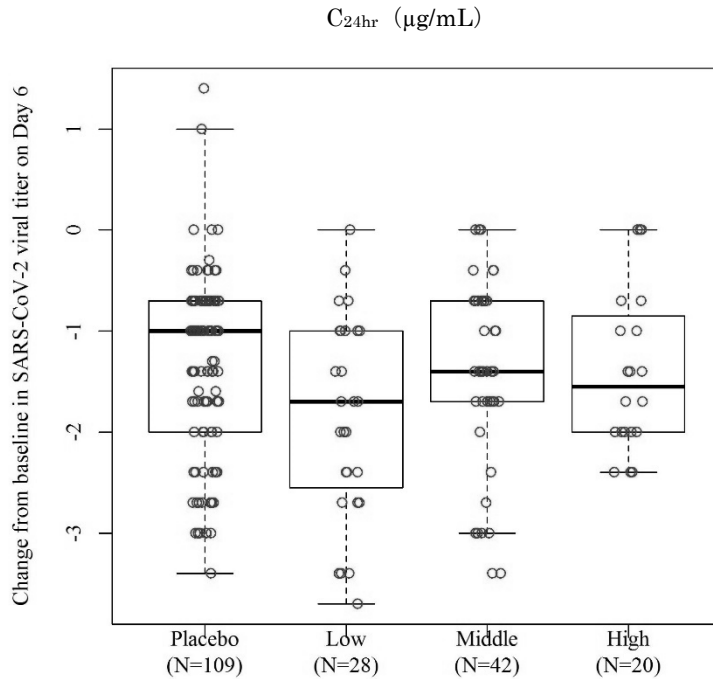
縦軸の単位： \log_{10} (TCID₅₀/mL)。Low： $C_{24hr} < 20 \mu\text{g/mL}$ 。Middle： $C_{24hr} 20 \sim < 40 \mu\text{g/mL}$ 。High： $C_{24hr} \geq 40 \mu\text{g/mL}$ 。

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



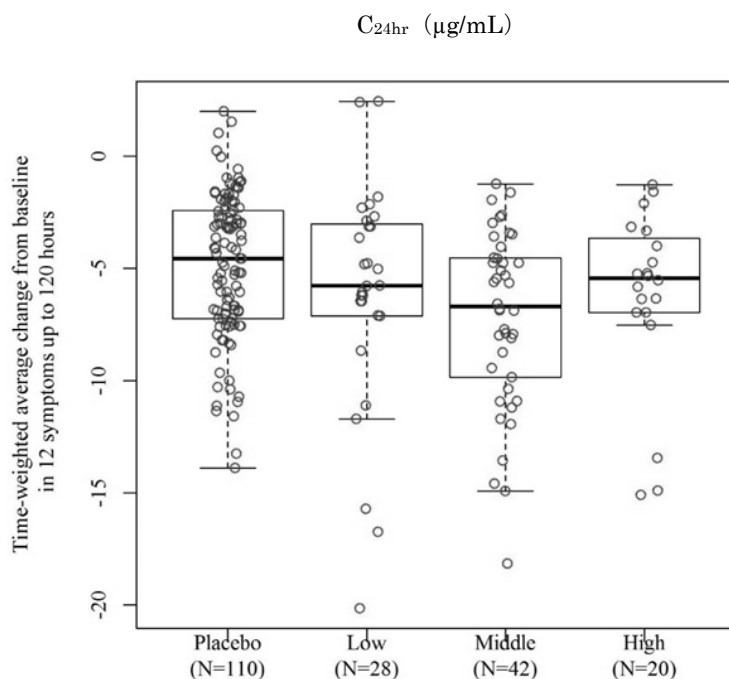
縦軸の単位：log₁₀ (TCID₅₀/mL)。Low：C_{24hr}<20 µg/mL。Middle：C_{24hr} 20 -<40 µg/mL。High：C_{24hr}≥40 µg/mL。

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



縦軸の単位：log₁₀ (TCID₅₀/mL)。Low：C_{24hr}<20 µg/mL。Middle：C_{24hr} 20 -<40 µg/mL。High：C_{24hr}≥40 µg/mL。

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



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

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

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

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

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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

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

本マウスモデルにおける PK/PD 解析結果から、初回投与から 48 時間後の肺内ウイルス力価を $1 \log_{10}$ 、 $2 \log_{10}$ 及び $3 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) 低下させるために必要な $C_{48hr}/\text{PA-}EC_{50}$ はそれぞれ、0.769、3.78 及び 14.7 であった。また、VeroE6/TMPRSS2 細胞から求めたヒト PA-EC₅₀ (1610 ng/mL [3.02 µmol/L]) を用いて計算した場合、ヒトにおいてウイルス力価を $1 \log_{10}$ 、 $2 \log_{10}$ 及び $3 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) 低下させるために必要な血漿中濃度は、それぞれ、1240、6090 及び 23700 ng/mL と算出された。

承認用法・用量 (1 日目は 375 mg を、2 日目から 5 日目に 125 mg を 1 日 1 回経口投与する) におけるヒトの C_{24hr} は 14000~17700 ng/mL であり、マウス感染モデルにおける $2 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の肺内ウイルス力価低下と同等以上の効果が期待できる。

また、hAEC を用いた検討では SARS-CoV-2 感染 3 日後の気相側に培地を添加し、回収した培地中に含まれるウイルス量を指標としたエンシトレルビル フマル酸の EC₉₀ は 0.117 µmol/L (62.3 ng/mL) であり、VeroE6/TMPRSS2 細胞から求めたヒト血清の potency shift を掛け合わせた PA-EC₉₀ は 0.702 µmol/L (374 ng/mL) であった。

承認用法・用量におけるヒトの C_{24hr} は 14000~17700 ng/mL であり、hAEC の PA-EC₉₀ を十分に (>37 倍) 超えていた [13]。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与 [1]

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

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

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

幾何平均値 (%変動係数)

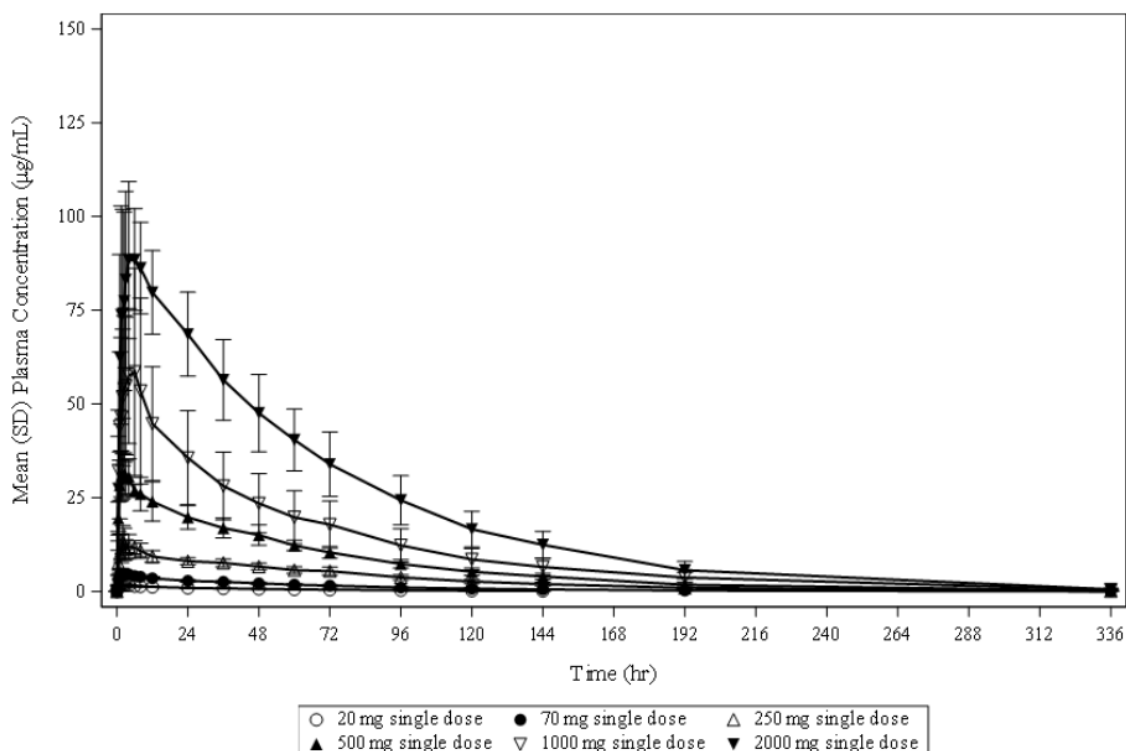
* : 中央値 (最小値, 最大値)

C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

AUC_{0-last} : 投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-inf} : 投与時から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2,z} : 終末相消失半減期

CL/F : 見かけの全身クリアランス、V_z/F : 見かけの終末相分布容積



算術平均値±標準偏差 6例/群、250 mg投与群は8例

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

※ : 承認外用法・用量(「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

2) 反復経口投与 [1]

① 日本人又は白人健康成人男性

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

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

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

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

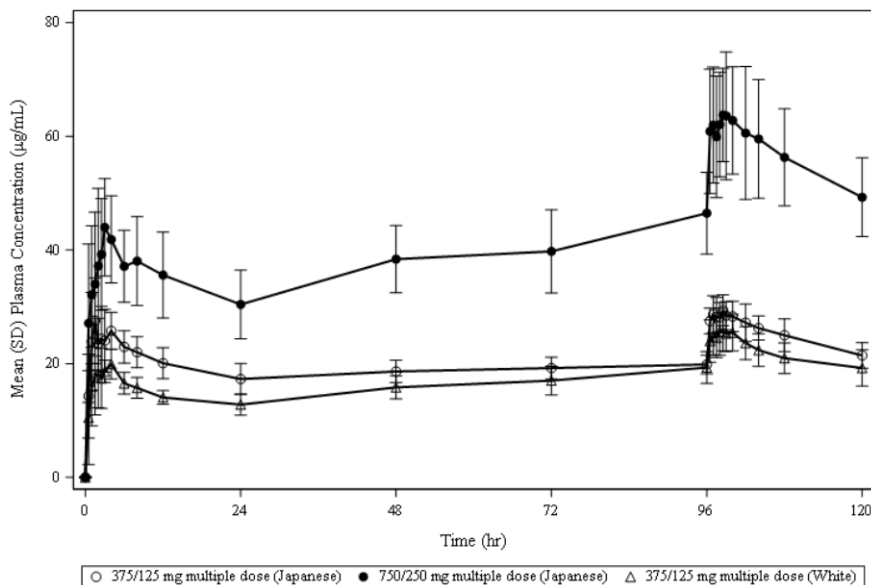
投与量 (人種)	Day	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}^* (hr)	C_{24hr} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
375/125 mg 反復投与 (日本人)	1	8	29.5 (18.6)	1.50 (1.50, 4.00)	17.1 (15.3)	484.5 (13.6)
	5	8	30.4 (8.0)	2.00 (1.00, 6.00)	21.3 (10.6)	597.4 (10.2)
750/250 mg 反復投与 (日本人)	1	8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

幾何平均値 (%変動係数)

* : 中央値 (最小値, 最大値)

C_{24hr} : 投与24時間後の血漿中濃度

$AUC_{0-\tau}$: 投与時から投与間隔時間 τ (24時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積



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

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

* : 承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

② 日本人健康成人女性

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

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

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

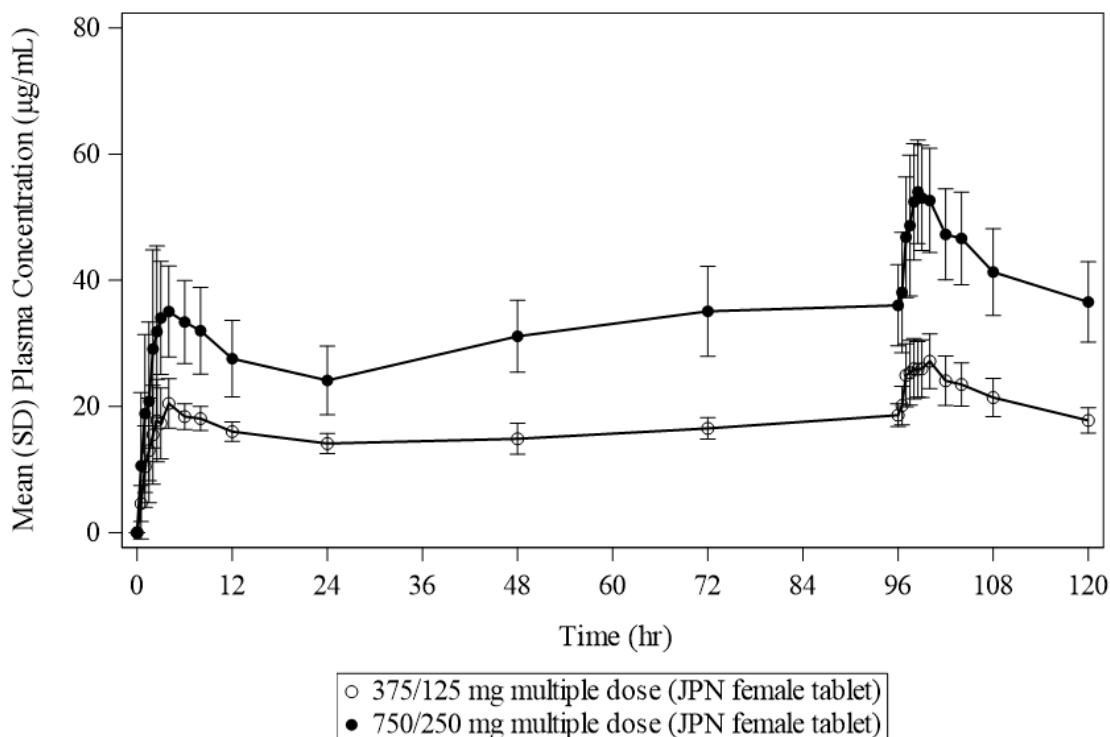
表Ⅶ-3 エンシトレルビル フマル酸（錠剤）の1日1回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人健康成人女性）

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

(測定法：LC/MS/MS)

幾何平均値（%変動係数）

*：中央値（最小値，最大値）



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

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

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

③ 日本人健康高齢者

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

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

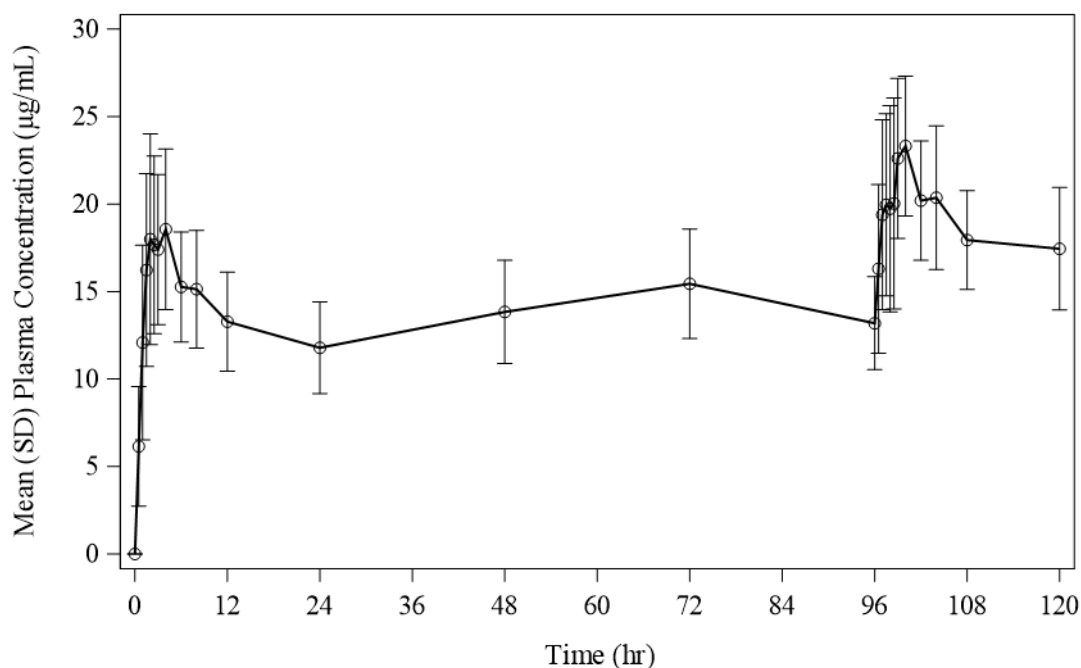
表Ⅶ-4 エンシトレルビル フマル酸（錠剤）の1日1回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（日本人健康高齢者）

投与量	Day	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} * (hr)	t _{1/2,z} (hr)	C _{24hr} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)
375/125 mg 反復投与	1	11	19.7 (24.0)	2.00 (1.00, 4.00)	—	11.5 (23.4)	319.2 (22.7)
	5	11	23.8 (17.1)	3.00 (1.00, 4.00)	58.9 (16.9)	17.1 (19.7)	446.1 (17.4)

(測定法：LC/MS/MS)

幾何平均値 (%変動係数)

*：中央値 (最小値, 最大値)



○ 375/125 mg multiple dose (Elderly, tablet)

算術平均値±標準偏差 11例

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 [14]

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

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

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

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

(測定法：LC/MS/MS)

幾何平均値（%変動係数）

*1：中央値（最小値，最大値）

*2：高脂肪・高カロリー食

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

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

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

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

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

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

(測定法：LC/MS/MS)

幾何平均値 (%変動係数)

*1：中央値 (最小値, 最大値)

*2：高脂肪・高カロリー食

2) 併用薬の影響 [15]

① ミダゾラムとの薬物相互作用

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

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

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

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

② ステロイド剤との薬物相互作用

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

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

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

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

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

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

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

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

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

* : 1日目は750 mgを、2日目から5日目は250 mgを1日1回空腹時反復経口投与

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

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

* : 1日目は750 mgを、2日目から5日目は250 mgを1日1回空腹時反復経口投与

③ その他薬剤との薬物相互作用

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

T1211 試験で得られた血漿試料の一部を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 の生体内バイオマーカーとして知られる coproporphyrin-I の血漿中濃度を測定した。プラセボ投与群に対するエンシトレルビル フマル酸 (懸濁剤) 500 mg 及び 1000 mg 投与群での coproporphyrin-I の AUC の比はそれぞれ 0.884~0.911 及び 0.926~1.00 であった。coproporphyrin-I の血漿中濃度に対し、エンシトレルビルによる影響はみられなかった。

※：承認外用法・用量 (「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

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

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

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

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

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

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

エンシトレルビル フマル酸の終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) の幾何平均値は 42.2～48.1 時間であった [16]。

(4) クリアランス

エンシトレルビル フマル酸の見かけの全身クリアランス (CL/F) の幾何平均値は 0.219～0.315 L/hr であった [16]。

(5) 分布容積

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

(6) その他

該当資料なし

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデル [17]

(2) パラメータ変動要因

T1211 試験〔白人反復漸増投与（錠剤）、高齢者（錠剤）、ミダゾラムとの薬物相互作用（錠剤）を除く〕及び T1221 試験（Phase 2a Part 及び Phase 2b Part）から得られたエンシトレルビルの血漿中濃度（T1211 試験 120 例、3026 点及び T1221 試験 323 例、637 点）に基づいて、母集団薬物動態解析により薬物動態を評価した。

母集団薬物動態モデルには、1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルを選択した。個体間変動は指数誤差モデル、個体内変動は比例誤差モデルを用いた。薬物動態に対する共変量は、食事の影響（空腹時投与又は食後投与）、製剤の影響（懸濁剤又は錠剤）、性別、人種（アジア人又は白人）、体重、BMI、年齢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、総ビリルビン（BIL）、アルブミン（ALB）、クレアチニンクリアランス（CrCL）、血清クレアチニン（Scr）、推定糸球体濾過量（eGFR）、体表面積未補正推定糸球体濾過量（eGFRabs）及び健康状態（健康被験者又は SARS-CoV-2 感染者）を候補として検討した。その結果、CL/F に対して体重及び健康状態が、見かけの中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）に対して体重が、吸収速度定数（Ka）に対して食事の影響及び製剤の影響が共変量として選択された [17]。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ（ラット） [18]

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

(2) 吸収率（ラット、サル） [19]

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

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

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

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

5. 分布

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

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

(1) 血液－脳関門通過性

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

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

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

(3) 乳汁への移行性

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

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

表Ⅶ-13 授乳ラットにおける^[14C]-エンシトレルビル フマル酸の
単回経口投与後の乳汁移行性

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

* : n=3 の結果

(平均値±標準偏差)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

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

(6) 血漿蛋白結合率

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

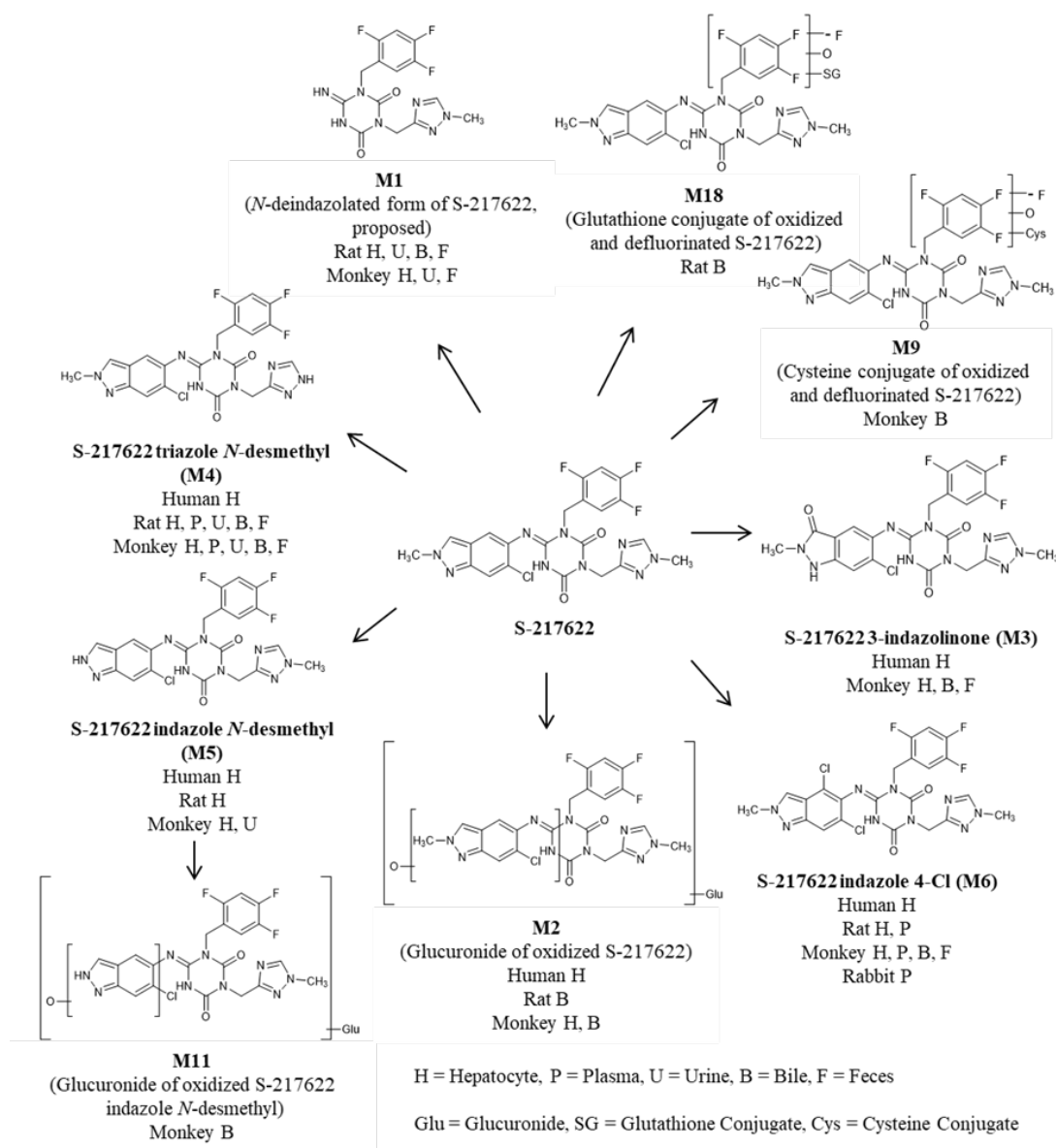
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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

健康成人男性 6 例にエンシトレルビル フマル酸 (懸濁剤) をエンシトレルビルとして 70 mg で空腹時単回経口投与[※]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 [16]。

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



図VII-5 エンシトレルビルの推定代謝経路

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) *In vitro* 試験

ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5）組み換え発現酵素及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、エンシトレルビルは代謝を受けにくく、代謝物の生成は微量であったが、CYP3A4/5 を含む複数の CYP 分子種によりエンシトレルビルは代謝されることが示唆された [26]。

凍結ヒト肝細胞（3 ドナー）を用いた *in vitro* 試験において、エンシトレルビルは、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して誘導能を持つと考えられた。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、エンシトレルビルは、CYP2C8 に対して可逆的阻害作用、CYP3A に対してエンシトレルビルの代謝を介した時間依存的阻害作用を示した [27]。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、エンシトレルビルは、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 に対する阻害作用はみられなかった [27]。

2) 静的薬物速度論モデルによるシミュレーション [27]

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

日本人健康成人男性にエンシトレルビル フマル酸（錠剤）をエンシトレルビルとして 1 日目は 750 mg を、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与^{*}したときの、エンシトレルビル未変化体に対するエンシトレルビルがクロル化された代謝物（Ensitrelvir indazole 4 -Cl）の Day 1 及び Day 5 における AUC_{0-τ} 比並びに Day 5 投与後の AUC_{0-inf} 比はいずれも 5%未満であった。また、エンシトレルビル フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして 250 mg で単回投与^{*}したときの、エンシトレルビル未変化体に対する Ensitrelvir indazole 4 -Cl の AUC_{0-inf} 比は 8.0%であった。

以上より、エンシトレルビルの血漿中総曝露に対して 10%を超える曝露を示す代謝物はないと判断した [16]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

7. 排泄

(1) 健康成人 [16]

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 250～1000 mg で空腹時単回経口投与^{*}した。投与終了後 0～144 時間までのエンシトレルビル未変化体の尿中排泄率の幾何平均値は 16.0%～21.8%であった。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(2) *In vivo* 試験 [19]

非絶食下の胆管カニューレションを施した又は無処置の SD 系雄ラットに、2 mg/kg の [14C]-エンシトレルビル フマル酸を単回経口投与したとき、無処置のラットでは、投与後 168 時間までの尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 2.9%、0.5%及び 94.1%であった。胆管カニューレションを施したラットでは、投与後 72 時間までの胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 60.1%、3.8%、0.3%及び 33.6%であった。また、非絶食下の胆管カニューレションを施した又は無処置の雄性カニクイザルに、2 mg/kg の [14C]-エンシトレルビル フマル酸を単回経口投与したとき、無処置のサルでは、投与後 168 時間までの尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 11.2%、1.5%及び 84.9%であった。胆管カニューレションを施したサルでは、投与後 72 時間までの胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は、それぞれ 57.5%、14.4%、1.6%及び 27.2%であった。

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

8. トランスポーターに関する情報

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

In vitro 試験において、エンシトレルビル フマル酸は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 に対して阻害作用を示した。得られた IC₅₀ を表 VII-14 に示す。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月）」に記載の *in vitro* データに基づくカットオフ基準による評価の結果、承認用法・用量でのエンシトレルビルは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 に対して阻害作用を示し、これらの基質薬の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された [27]。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

表 VII-14 ヒトトランスポーターに対するエンシトレルビル フマル酸の阻害評価

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

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

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

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

（解説）

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

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

(解説)

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

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

非臨床試験の結果に基づき設定した。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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]

(解説)

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

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。

(解 説)

9.3 肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の薬物動態や副作用発現状況への影響が不明である。なお、ラット／サルにおける排泄試験の結果から、本剤の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であることが推察される。また、臨床試験において、血中ビリルビン上昇が認められている。（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

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

9.3.2 重度の肝機能障害患者に対する投与経験はなく、主な消失過程が肝代謝であることを踏まえると、重度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が著しく上昇する可能性があり、反復投与時の安全性及び忍容性が確認されている血漿中曝露量を大きく超える可能性が考えられる。

9.3.3 中等度の肝機能障害患者に対する投与経験はなく、主な消失過程が肝代謝であることを踏まえると、中等度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

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]

(解 説)

ウサギにおいて、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の 5.0 倍相当以上）で胎児に軸骨格形態異常が認められるとともに、臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。また、ラットにおいて、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の 6.6 倍相当）で胎児の軽度発育遅延及び出産児の生存率の低下が認められている。

これらの情報を踏まえ、複数の避妊方法から適切な方法を選択するよう指導すること。（「VIII. 6. (5) 妊婦」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

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

(解 説)

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

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

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

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

(解 説)

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

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

(7) 小児等

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解 説)

臨床試験において、12 歳未満の小児等に対する使用経験はない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は 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]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド (オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 ベプリジル塩酸塩水和物 (ベプリコール) [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現するおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
チカグレロル (ブリリント) [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 (パルタン M) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [2.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	
シンバスタチン (リポバス) [2.2 参照]	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症が発現するおそれがある。	

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

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
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。	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。
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 (アデムパス) [2.2 参照]	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある。	本剤の CYP3A 及び P-gp/BCRP 阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる。
アパルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレトール) [2.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する。
エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オペプリム) フェニトイン (ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) リファンピシン (リファジン) セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [2.2 参照]	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

(解説)

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

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 ブデソニド、シクレソニド、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン [16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
オピオイド系鎮痛剤 フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、メサドン塩酸塩		
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ドセタキセル、エベロリムス、テムシロリムス、ゲフィチニブ、ダサチニブ水和物、エルロチニブ塩酸塩、ラパチニブトシル酸塩水和物、ボルテゾミブ、イマチニブメシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、ボスチニブ水和物、カバジタキセル、クリゾチニブ、シロリムス、パノビノスタット乳酸塩、ポナチニブ塩酸塩、ルキシロチニブリン酸塩、アキシチニブ、ニロチニブ塩酸塩水和物		

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
マラビロク アプレピタント ロペラミド塩酸塩 サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセト塩酸塩 アルブラゾラム 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	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。
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。	
ミダゾラム [16.7.2 参照]	ミダゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある。	
ブプレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン、フェロジピン、ベラパミル塩酸塩		
抗精神病剤 ハロペリドール、アリピプラザール、クエチアピンプマル酸塩		
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、アピキサバン		
ジソピラミド シロスタゾール		
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある。	

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
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。	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。
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ると考えられる。
ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩	ダビガトランの血中濃度を上昇させ、抗凝固作用を増強するおそれがある。	本剤の P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の排出を遅延させる。
ジゴキシン 〔16.7.2 参照〕	本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度の上昇が認められており、ジゴキシンの作用を増強するおそれがある。	
ロスバスタチンカルシウム 〔16.7.2 参照〕	本剤との併用により、ロスバスタチンの血中濃度の上昇が認められている。	本剤の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により、ロスバスタチンのクリアランスが低下する。
ボセンタン水和物	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ボセンタン水和物の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。また、本剤の CYP3A に対する阻害作用により、ボセンタン水和物の代謝が阻害される。

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
中程度の CYP3A 誘導剤 エファビレンツ、エトラピ リン、フェノバルビター ル、プリミドン等	本剤の血中濃度が減少し、作 用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導 作用により、本剤の代謝が促 進されるおそれがある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃 度を上昇させ、中毒症状（口 内炎、汎血球減少）が発現す るおそれがある。	<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。

（解 説）

本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇し、併用薬の作用が増強されたり、副作用が発現しやすくなる可能性がある。本剤は CYP3A の基質であり、本剤と CYP3A を中程度誘導する薬剤を併用した場合、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響 2」及び「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照）

また、本剤は T1215 試験において 500 mg 単回投与時にジゴキシシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 基質）の血漿中濃度を上昇させたことから、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を有し、*in vitro* 試験から OAT3 の阻害作用を有することが示唆されている。これらトランスポーターによって排出される薬剤と併用した場合、併用薬のクリアランスが低下する可能性がある。なお、OATP1B1 及び OATP1B3 のバイオマーカーである coproporphyrin-I の血漿中濃度に対しエンシトレルビルによる影響はみられていない。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響 2」及び「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

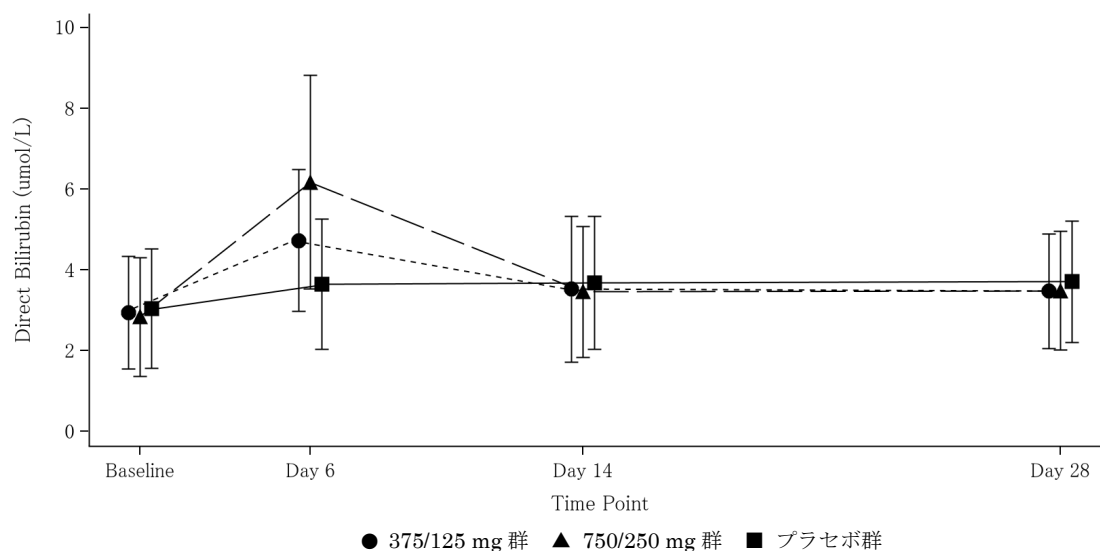
種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	そう痒
消化器			悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感	
精神神経系			頭痛	
代謝			脂質異常症	
その他	HDL コレステロール低下 (16.6%)	トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール低下	血清鉄上昇	

(解説)

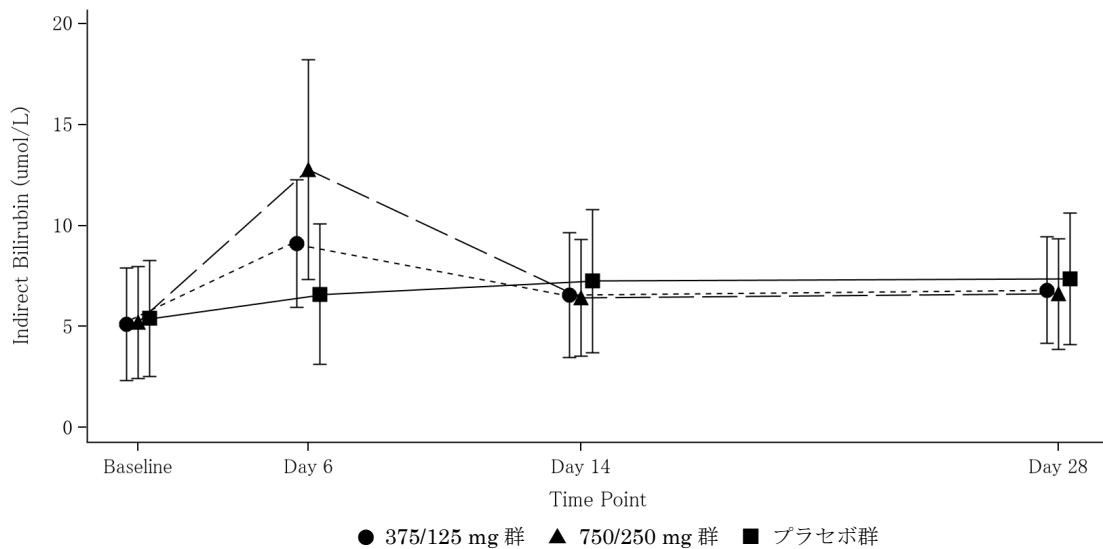
Phase 2a Part、Phase 2b Part、Phase 3 Part (T1221 試験) で認められた有害事象のうち、本剤の予測される副作用として注意喚起が必要な事象を記載した。

[参考]

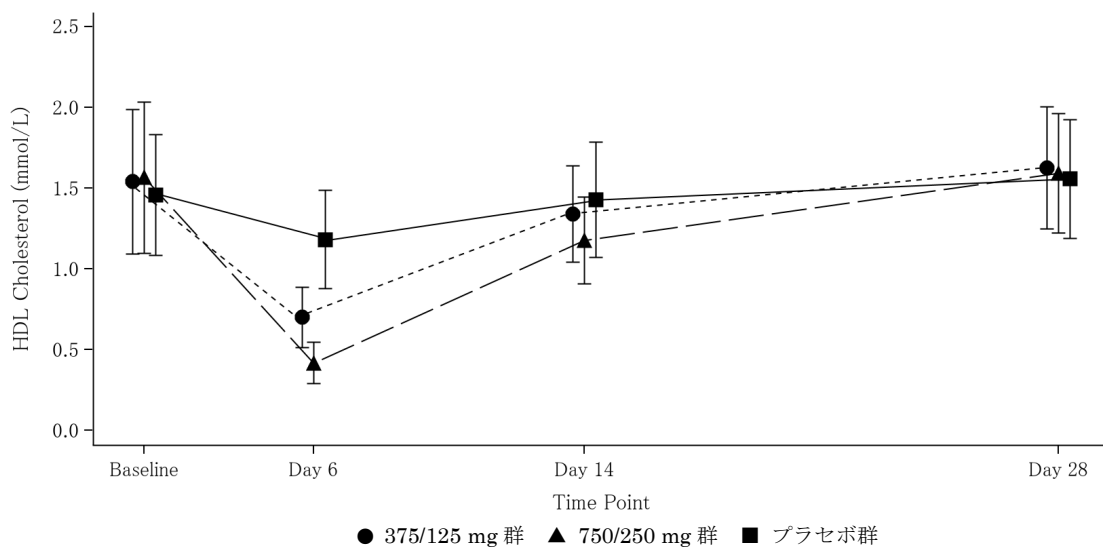
Phase 2b Part (T1221 試験) での直接ビリルビン、間接ビリルビン、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドの推移を以下、図Ⅷ-1~5 に示す。



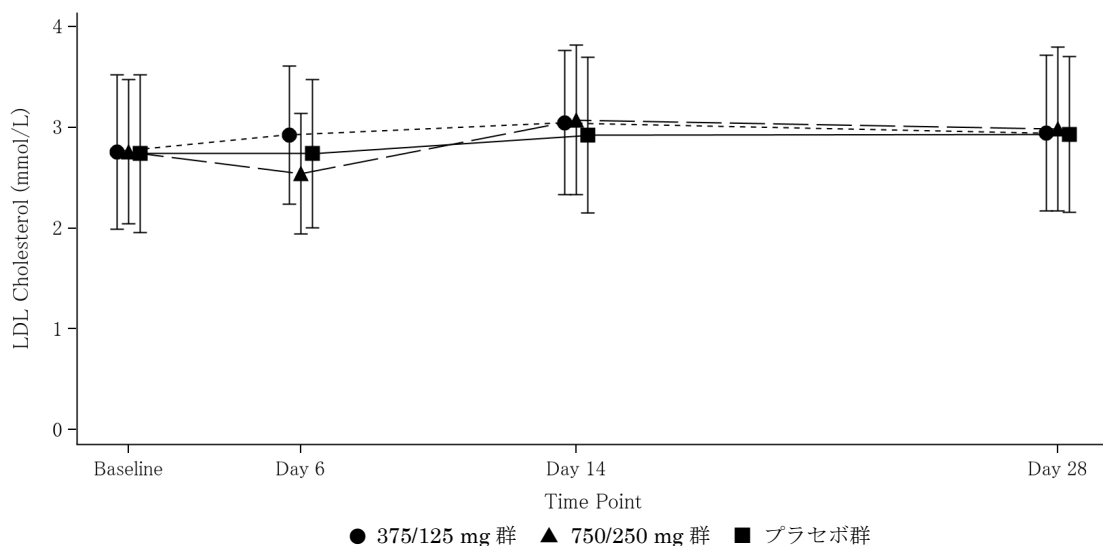
図Ⅷ-1 エンシトレルビル フマル酸投与時の直接ビリルビンの推移 (平均値±標準偏差)



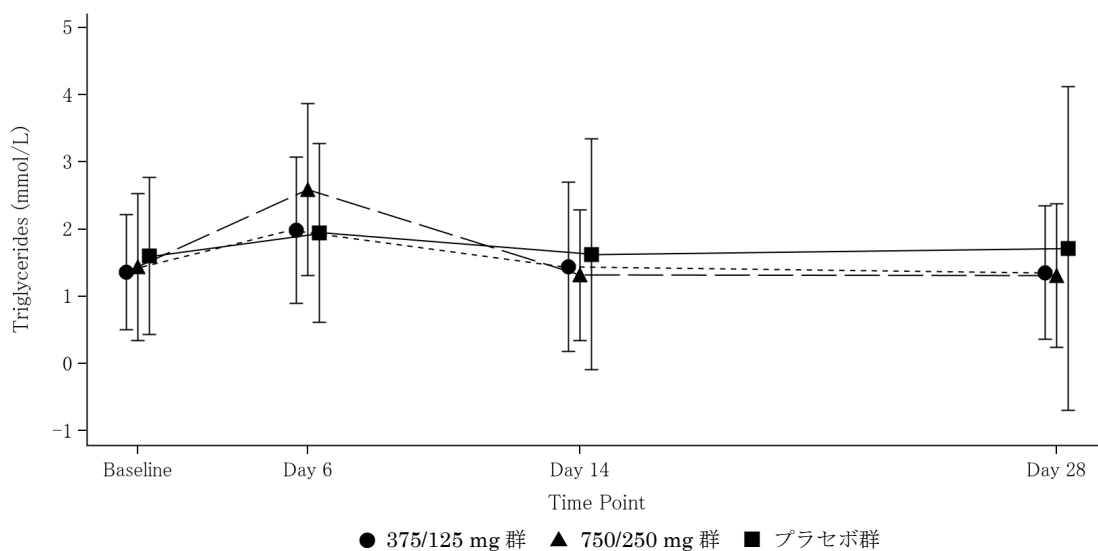
図Ⅷ-2 エンシトレルビル フマル酸投与時の間接ビリルビンの推移 (平均値±標準偏差)



図Ⅷ-3 エンシトレルビル フマル酸投与時のHDLコレステロールの推移 (平均値±標準偏差)



図Ⅷ-4 エンシトレルビル フマル酸投与時のLDLコレステロールの推移 (平均値±標準偏差)



図Ⅷ-5 エンシトレルビル フマル酸投与時のトリグリセリドの推移（平均値±標準偏差）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解説)

「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

[参考]

電子添文 主要文献

1) 社内資料：エンシトレルビルのラット及びサル反復投与毒性試験

(2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.6.3)

[202200224]

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 安全性薬理試験 [28]

評価項目	試験系/動物種・系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	性、n/群	主要所見・試験結果																
中枢神経系	ラット SD系	強制経口投与	20、100、 1000	雄 各6/群	中枢神経系：影響なし その他：1000 mg/kg；尿量の減少 ^a 糞便ペレット数の減少 ^b																
心臓血管系	hERG 導入 CHO 細胞	灌流	10、30、 100 μmol/L	各5/群	10、30、及び100 μmol/L： それぞれ8.92%、16.16%、38.98%の補 正抑制率でhERG電流が減少した。 IC ₅₀ は100 μmol/Lを超えると推定され た。																
心臓血管系 及び呼吸器 系 ^c	カニクイ ザル	強制経口投与	10 ^d 、50、 150	雄 各4/群 ^e	心臓血管系： 10 mg/kg：影響なし 50 mg/kg：心拍数の増加 [3/4] ^f 150 mg/kg：心拍数の増加 [3/4] ^f 呼吸器系：影響なし TK試験 (n=4、平均値)																
					<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>10</th> <th>50</th> <th>150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (μg/mL)</td> <td>43.8</td> <td>141</td> <td>326</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)</td> <td>732</td> <td>2760</td> <td>6190</td> </tr> <tr> <td>T_{max} (hr)</td> <td>3.5</td> <td>4.0</td> <td>5.5</td> </tr> </tbody> </table>	投与量 (mg/kg)	10	50	150	C _{max} (μg/mL)	43.8	141	326	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	732	2760	6190	T _{max} (hr)	3.5	4.0	5.5
投与量 (mg/kg)	10	50	150																		
C _{max} (μg/mL)	43.8	141	326																		
AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	732	2760	6190																		
T _{max} (hr)	3.5	4.0	5.5																		

hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子、CHO：チャイニーズハムスター卵巣、TK：トキシコキネティクス

a：投与直後（0時間）から1時間後、投与後0～8時間

b：投与後0～8時間

c：血圧（収縮期、拡張期、及び平均）、心拍数、心電図〔PR間隔、QRS期間、QT間隔、QTc間隔（個々の動物補正QT間隔）、及び異常波形の発生率〕、呼吸数、及び血液ガスパラメータ（動脈血のpH、動脈の酸素張力、動脈の二酸化炭素張力及びヘモグロビン酸素飽和度）

d：呼吸器系は10 mg/kgで評価せず。

e：同一個体に7日間隔で繰り返し投与。10 mg/kgでは、3匹で血圧を評価

f：括弧内の数字は、心拍数の増加した動物の数/動物の総数を記載

(3) その他の薬理試験

各種受容体への作用 [29]（参考情報）

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

各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用を評価したところ、アデノシントランスポーターによるアデノシン取り込み作用に対するIC₅₀は1.43 μmol/Lであった。また、ホスホジエステラーゼ（PDE）4A1A、PDE4B1、PDE4C1及びPDE4D2の酵素活性に対するIC₅₀は、それぞれ63.2、69.1、75.7及び73.4 μmol/Lであった。その他の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対して100 μmol/L（53.2 μg/mL）の濃度まで影響はなかった。

エンシトレルビルのアデノシントランスポーターに対するIC₅₀（1.43 μmol/L）は、承認用法・

用量 (375/125 mg) における非結合型 C_{max} [1.2 $\mu\text{mol/L}$; 総薬物濃度 (28.1 $\mu\text{g/mL}$)、分子量 (531.88) 及びヒト血漿中蛋白結合率 (97.7%) から算出] の 1.2 倍であった。他にエンシトレルビルによる 4 種のサブタイプの PDE4 阻害活性が認められたが、その IC_{50} 値 (63.2~75.7 $\mu\text{mol/L}$) は、承認用法・用量における非結合型 C_{max} (1.2 $\mu\text{mol/L}$) に対して 53~63 倍の乖離があった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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

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

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

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

以上の成績より、ラット及びサルの概略の致死量は、それぞれ 2000 mg/kg を超える量及び 1000 mg/kg を超える量と判断した [30]。

[参 考]

ラット 2 週間反復毒性試験において 1000 mg/kg/日のエンシトレルビル フマル酸を投与したときの投与初日の血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-24hr} (294~375 $\mu\text{g/mL}$ 及び 5400~6720 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は、375/125 mg をヒトに投与した時のエンシトレルビルの血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ (それぞれ 28.1 $\mu\text{g/mL}$ 及び 518.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と比較して、いずれも 10~13 倍であった。また、サル 2 週間反復毒性試験において雄性サルに 1000 mg/kg/日、雌性サルに 300 mg/kg/日を投与した際の投与初日の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} (433~520 $\mu\text{g/mL}$ 及び 8920~10700 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) は、375/125 mg (投与 1 日目のみ 375 mg、その後投与 2~5 日目に 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与) をヒトに投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ のそれぞれ 15~19 倍及び 17~21 倍であった [30]。

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-2 反復経口投与毒性試験 [31]

動物種・系統	投与期間・経路	性、n/群	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
ラット SD系	2週間経口	雌雄各10/群	20、100、1000	1000	・毒性変化なし
ラット SD系	4週間経口	雌雄各12/群	20、50、1000	1000	・毒性変化なし
カニクイザル	2週間経口	雌雄各3/群	(雄) 10、50、1000/300/100* ¹ (雌) 10、50、300/100* ²	10	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 50 mg/kg/日：脾臓及びリンパ節における組織球及び形質細胞の増加、肺及び精巣上体の血管周囲、並びに食道、涙腺、眼球（結膜）及び胆嚢の粘膜固有層における単核炎症細胞の浸潤、摂餌量及び体重減少、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値）と血小板数の減少 ・1000/300/100 mg/kg/日（雄）、300/100 mg/kg/日（雌）：嘔吐、全身状態の悪化が認められ、死亡又は瀕死が発生 ・生存例におけるすべての毒性変化は、2週間の休薬期間により回復
カニクイザル	4週間経口	雌雄各4/群	3、10、30	10	<ul style="list-style-type: none"> ・30 mg/kg/日：雌で赤血球パラメータの減少、摂餌量及び体重減少並びに子宮の筋層及び胆嚢の筋層における炎症性細胞浸潤 ・≥ 10 mg/kg/日：HDL及びLDLコレステロールの減少が認められたが、関連する器官・組織に退行性変化を伴わなかったため、毒性変化ではないと判断した ・30 mg/kg/日：間接ビリルビンの増加を主体とする総ビリルビンの増加、トリグリセリドの増加が認められたが、関連する器官・組織に退行性変化を伴わなかったため、毒性変化ではないと判断した

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

*2：9日目に300 mg/kg/日から100 mg/kg/日に減少させて投与した。

（「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照）

[参 考]

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

サル4週間反復経口投与毒性試験の無毒性量（10 mg/kg/日）におけるエンシトレルビルの血漿中曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-24hr} ）は、375/125 mgをヒトに投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} （28.1 $\mu\text{g/mL}$ 及び518.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）と比較して、それぞれ2.7～3.4倍及び2.3～3.6倍であった [31]。

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

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

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

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

c : 健康成人対象第 I 相試験 (T1211 試験) の 375/125 mg 投与 5 日目の AUC_{0-24hr} の比。

(3) 遺伝毒性試験

細菌 (ネズミチフス菌及び大腸菌) を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類の培養細胞 (ヒトリンパ芽球由来 TK6 培養細胞) を用いた小核試験において、エンシトレルビル フマル酸に遺伝毒性は認められなかった^[32] (*in vitro*)。

また、SD 系雄ラットを用いた小核試験においても、エンシトレルビル フマル酸に遺伝毒性は認められなかった^[32] (*in vivo*)。

表Ⅸ-4 復帰突然変異試験

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

表Ⅸ-5 ほ乳類の培養細胞を用いる小核試験

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

表Ⅸ-6 ラットを用いる小核試験

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

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [33]

表IX-7 ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

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

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 [33]

表IX-8 ラット胚・胎児発生に関する試験

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

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

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 [33]

表IX-9 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量 (mg/kg/日)	n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
妊娠ウサギ ニュージ ランドホ ワイト種	胚・胎児の着床 から硬口蓋閉鎖 までの期間（妊 娠6～19日） 1日1回反復 経口投与	30、100、 300	各17～ 18/群	母動物 一般毒性：30 生殖機能：30 胚・胎児 発生毒性：30	<ul style="list-style-type: none"> 母動物 100、300 mg/kg/日：低体重 及び摂餌量の低値、糞量の 減少及び無排便 100 mg/kg/日：流産（1例） 30 mg/kg/日：影響なし 胚・胎児 100、300 mg/kg/日：軸骨格 の形態異常及び短尾 300 mg/kg/日：胎児生存率 の低値 30 mg/kg/日：影響なし
妊娠ウサギ ニュージ ランドホ ワイト種	胚・胎児の着床 から硬口蓋閉鎖 までの期間を下 記のとおり4コ ホートに分け、1 日1回反復経口 投与 <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1： 妊娠6～9日 ・コホート2： 妊娠10～12日 ・コホート3： 妊娠13～15日 ・コホート4： 妊娠16～19日 	300	各17～ 20/群	—	<ul style="list-style-type: none"> 母動物 すべてのコホートで低体 重、摂餌量の低値、糞量の 減少及び無排便、コホート 3及び4の各1例で流産が 認められた 胚・胎児 コホート1、2及び3で軸 骨格の形態異常及び関連す る外表異常（短尾又は二分 脊椎）、コホート1で胎児 生存率の低値、コホート1、 3及び4で胎児体重の低値、 コホート4で胸骨分節骨化 数の減少が認められた

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

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 [33]

表区-10 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

動物種・系統	投与期間・経路	投与量 (mg/kg/日)	n/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見・試験結果
妊娠ラット SD 系	妊娠 6 日～分娩を経て哺育 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与	20、60、1000	各 18～20/群	母動物 一般毒性：60 生殖機能：60 胚・胎児 発生毒性：60	<ul style="list-style-type: none"> 母動物 1000 mg/kg/日：低体重及び体重増加抑制の傾向、投与初期及び授乳期間中の摂餌量の減少、5 例の母動物において哺育 3 日までに全児死亡が認められ、うち 4 例は分娩直後に著しい体重減少。 20、60 mg/kg/日：影響なし 胚・胎児 1000 mg/kg/日：母体毒性に伴う出生児数並びに出生時及び生後 4 日における生存率の低値（着床数に変化なし）、離乳まで継続した体重の低値（出生時：対照群比 -7%、離乳時：-25%～-24%、離乳後は回復傾向）、眼瞼開裂及び雌雄の性成熟の遅延（性成熟の完了時期は対照群と同程度） 20、60 mg/kg/日：影響なし

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

[参 考]

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

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

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

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

c : 健康成人対象第 I 相試験 (T1211 試験) の 375/125 mg 投与 5 日目の AUC_{0-τ}。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験^[34] (*in vitro*)

マウス線維芽細胞である BALB/c 3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験において、エンシトレルビル フマル酸を 0.781、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 又は 100 µg/mL の濃度で適用した。適用 1 時間後から、5 J/cm² の UV-A 及び 68.7 mJ/cm² の UV-B を含む疑似太陽光の照射下又は非照射下で 50 分間静置し、その後、細胞へのニュートラルレッドの取込みを指標に IC₅₀、光毒性係数 (PIF) 及び平均光作用 (MPE) を算出した。陰性対照としてジメチルスルホキシド (DMSO) を用いた。

細胞の生存率は、陰性対照と同等であり、疑似太陽光照射の有無に関わらずいずれの濃度においても、IC₅₀ を求めることができず、IC₅₀ を用いて算出する PIF も算出できなかった。MPE は 0.022 であり、経済開発協力機構 (OECD) のガイドライン (Test Guideline No.432 In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test) に定められた光毒性の判断基準である 0.15 より低い値であった。

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゾコーバ錠 125mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}、緊急承認医薬品

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エンシトレルビル フマル酸 劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

RMP のリスク最小化活動のために作成された資材(「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

・ゾコーバ[®]錠による治療を受ける患者さん・患者さんのご家族の方へ

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：パキロビッドパック、ラゲブリオカプセル 200mg、ベクルリー点滴静注用 100mg、ロナプリーブ注射液セット 300、1332、ゼビュディ点滴静注液 500mg、エバシエルド筋注セット 等

7. 国際誕生年月日

2022年11月22日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日*
ゾコーバ錠 125mg	2022年11月22日	30400AMX00205000	薬価基準未収載	2022年11月23日

*：医療機関への供給を開始した日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゾコーバ錠 125mg	薬価基準未収載	62500B8F1020	187858501	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第 I 相試験（薬物動態・安全性）
（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.3.1.1、2.5.5.1.5） 202200225
- 社内資料：エンシトレルビルの Concentration-QTc 解析（2022/11/22 承認、
申請資料概要 2.5.3.4） 202200356
- 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）（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.5.5.2） 202200309
- Boras, B. et al. : Nature Communications. 2021 ; 12 : 6055 (PMID : 34663813) 202200367
- 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（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1） 202200234
- 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
（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2） 202200235
- 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
（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4） 202200237
- 社内資料：エンシトレルビルに対する SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験
（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.5） 202200333
- 社内資料：エンシトレルビルに対するリバーシジェネティクス由来 SARS-CoV-2
変異体の薬剤感受性試験 1（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.6、
2.6.3.2.12、2.6.3.2.13） 202200238
- 社内資料：エンシトレルビルに対するリバーシジェネティクス由来 SARS-CoV-2
変異体の薬剤感受性試験 2（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.8） 202200311
- 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（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2） 202200236
- 社内資料：エンシトレルビルの薬物動態／薬力学解析（2022/11/22 承認、
申請資料概要 2.5.3.1.3.2） 202200357
- 社内資料：エンシトレルビルの臨床で有効性が期待できる血漿中濃度
（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.4.2.1.4） 202200355
- 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第 I 相試験（食事の影響）
（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.2.3） 202200226
- 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
（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.3.3.1.1） 202200231
- 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第 I 相試験（単回投与パート）の
代謝物検索（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.3.1.2.3） 202200228
- 社内資料：エンシトレルビルの母集団薬物動態解析（12 歳以上）
（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.5.3.1.3.1） 202200359
- 社内資料：ラットにおける¹⁴C-エンシトレルビル単回経口投与後の血液及び
血漿中放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度試験（2022/11/22 承認、
申請資料概要 2.6.4.3.1） 202200334
- 社内資料：ラット及びサルにおける¹⁴C-エンシトレルビルの単回経口投与後の
尿、胆汁及び糞中排泄（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.4.6.1.1、2.6.4.6.2.1） 202200342
- 社内資料：有色ラットにおける¹⁴C-エンシトレルビル単回経口投与後の
組織分布試験（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.4.4.2.1） 202200337
- 社内資料：妊娠ラットにおける¹⁴C-エンシトレルビル単回経口投与後の
胎盤透過性試験（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.4.4.2.2） 202200338
- 社内資料：授乳ラットにおける¹⁴C-エンシトレルビル単回経口投与後の
乳汁移行性試験（2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.4.6.1.2） 202200339
- 社内資料：¹⁴C-エンシトレルビルの *in vitro* 血球移行性試験（2022/11/22 承認、
申請資料概要 2.6.4.4.1.2） 202200340

24. 社内資料：[¹⁴ C]-エンシトレルビルの <i>in vitro</i> 血清中タンパク結合試験 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.4.4.1.1)	202200227
25. 社内資料：エンシトレルビルの代謝及び推定代謝経路 (2022/11/22 承認、 申請資料概要 2.6.4.5.1.1、2.6.4.5.2、2.6.4.5.3)	202200341
26. 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素同定試験 (2022/11/22 承認、 申請資料概要 2.6.4.5.1.2)	202200229
27. 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 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4、2.6.4.7、 2.6.4.8)	202200230
28. 社内資料：エンシトレルビルの安全性薬理試験 (2022/11/22 承認、 申請資料概要 2.6.3.4)	202200343
29. 社内資料：エンシトレルビルの副次的薬理試験 (2022/11/22 承認、 申請資料概要 2.4.2.2、2.6.2.3.1)	202200344
30. 社内資料：エンシトレルビルの単回投与毒性試験 (2022/11/22 承認、 申請資料概要 2.6.6.2、2.6.6.9.1)	202200345
31. 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 (2022/11/22 承認、申請資料概要 2.6.6.3.1、2.6.6.3.2、2.6.6.3.3、2.6.6.3.4、 2.6.6.9.2、2.6.6.9.5)	202200224
32. 社内資料：エンシトレルビルの遺伝毒性試験 (2022/11/22 承認、 申請資料概要 2.6.6.4、2.6.7.7、2.6.7.8)	202200347
33. 社内資料：エンシトレルビルの生殖発生毒性試験 (2022/11/22 承認、 申請資料概要 2.6.6.6、2.6.6.9.4)	202200348
34. 社内資料：エンシトレルビルの光毒性試験 (2022/11/22 承認、 申請資料概要 2.6.6.8.1)	202200349

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない (2022 年 11 月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

リスク最小化活動のために作成された資料

医療従事者向け資料

- ・ゾコーバ®錠 125mg による治療に係る同意説明文書
- ・ゾコーバ®錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関するお願い

患者向け資料

- ・ゾコーバ®錠による治療を受ける患者さん・患者さんのご家族の方へ

上記の資料については、以下のウェブサイトに掲載

<https://www.shionogi.co.jp/med/>

®：登録商標



SHIONOGI

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町3-1-8