

審査報告書 (3)

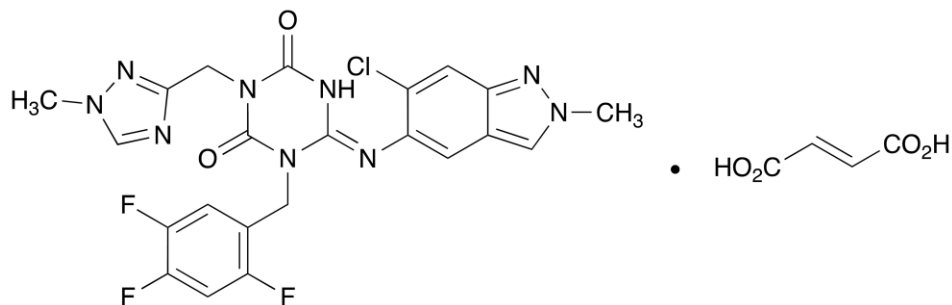
令和4年11月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

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



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

分子量: 647.95

化学名:

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

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

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

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

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性について、検討可能な情報に限りがある上での、現時点での結論であることに留意する必要があるが、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートにおいて、症状発現から無作為化までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 による感染症患者に対して、プラセボ群と比較して本薬 375/125 mg 群において 5 症状の快復までの時間が短くなることが示され、12 症状でも快復までの時間が短くなる傾向が認められたことも踏まえると、本品目が SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性を有すると推定するに足る情報は得られたと判断した。なお、有効性に関する追加解析等によって、推定された本剤の有効性の妥当性を再検討し、その結果に応じて製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

本薬の安全性について、催奇形性リスク及び薬物相互作用を含めて適切に注意喚起を行うことで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。ただし、小児患者における本薬の投与経験は限られており、特に体重 40 kg 未満の小児における投与経験はないことから、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症

[用法及び用量]

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

[承認条件]

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

審査報告 (3)

令和4年10月25日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査の経緯

本品目については、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅱa相パート及び第Ⅱb相パートの成績に基づき、令和4年6月22日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会並びに令和4年7月20日開催の薬事・食品衛生審議会薬事分科会及び医薬品第二部会（合同開催）において、本品目の緊急承認に係る審議が行われ、得られている情報から本薬の有効性が推定されるとは判断できず、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅲ相パートの結果を踏まえて、改めて審議する必要があるとされた。

今般、申請者より、SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目に係る速報値が提出されたことから、機構において審査を行った。また、前述の速報値提出に前後して、品質及び非臨床薬理試験について追加資料が提出されたため、あわせて審査を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 製剤

2.1.1 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表1のとおりであり、結果は安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：1ロット 小規模スケール：2ロット	25℃	60%RH	PTP包装 (XXXXXXXXXX)	12カ月 ^{a)}
加速試験	パイロットスケール：1ロット 小規模スケール：2ロット	40℃	75%RH	(XXXXXXXXXX)	6カ月

a) 審査報告(1)時点では6カ月であったが、9カ月及び12カ月の保存期間の追加資料が提出された。

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号、ICH Q1E ガイドライン）を参考とし、PTP（XXXXXXXXXX）に包装し、室温保存するとき24カ月と設定された。

機構は、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されていることを確認した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-22~24)

SARS-CoV-2 の臨床分離株を感染させた VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いて、本薬及びレムデシビルの抗ウイルス活性が細胞変性を指標に検討され、結果は表 2 のとおりであった。各臨床分離株に対する本薬の平均 EC₅₀ は従来株¹⁾ と同程度であり、機構は、各臨床分離株に対して本薬が抗ウイルス活性を有していることを確認した。

表 2 *in vitro* における SARS-CoV-2 に対する本薬及びレムデシビルの抗ウイルス活性

ウイルス株	ウイルス系統	平均 EC ₅₀ (μmol/L)	
		本薬	レムデシビル
hCoV-19/Japan/TY28-444/2021	P.3 (theta)	0.29	0.98
hCoV-19/Japan/TY33-456/2021	C.37 (lambda)	0.27	3.2
hCoV-19/Japan/TY26-717/2021	B.1.621 (mu)	0.43	3.9
hCoV-19/Japan/TY41-716/2022	B.1.1.529/BA.2.75 (omicron)	0.30	0.91
hCoV-19/Japan/TY41-703/2022	B.1.1.529/BA.4 (omicron)	0.22	0.65
hCoV-19/Japan/TY41-702/2022	B.1.1.529/BA.5 (omicron)	0.40	1.3
hCoV-19/Japan/TY41-686/2022	B.1.1.529/XE ^{a)} (omicron)	0.44	1.1

a) B.1.1.529/BA.1 及び B.1.1.529/BA.2 の組換え体

4. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

4.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01 : T1221 試験、jRCT2031210350<2021年9月~継続中>)

4.1.1 第Ⅲ相パート<2022年8月データカットオフ、速報値>

SARS-CoV-2 による感染症患者 [目標例数 780 例 (各群 260 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検証することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ベトナム及び韓国の 3 カ国で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 3 のとおりであった。なお、第Ⅲ相パートの試験中に行われた主な試験計画の変更は 6.1 に記載した。

表 3 主な選択・除外基準

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

a) 体重 40 kg 以上に限る年齢について、プロトコル第 9 版 (2022 年 7 月 8 日) で、12 歳以上 20 歳未満から 12 歳以上 18 歳未満に変更された。

b) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ (呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢、⑬味覚異常、⑭嗅覚異常

c) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ (呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢

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

用法・用量は、本薬を 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 (以下、

¹⁾ EC₅₀ : 0.37 μmol/L [審査報告 (1) 3.1.2.1、表 6 参照]

「本薬 375/125 mg 群」) 若しくは 1 日目は 750 mg を、2 日目から 5 日目は 250 mg を 1 日 1 回経口投与 (以下、「本薬 750/250 mg 群」)、又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与することとされた。

第Ⅲ相パートは、第Ⅱb 相パートの症例登録完了後に開始することとされ、2022 年 2 月 10 日より開始し、2022 年 8 月 8 日にすべての被験者の観察期間 [追跡期: 治験薬投与開始日 (Day 1) ~ Day 28] が完了した。2022 年 9 月 20 日に改訂 [開鍵 (2022 年 9 月 23 日) 前の最終改訂] されたプロトコル第 10 版において、有効性の検証対象の用量、主要評価項目、有効性の主要な解析対象集団、必要被験者数及び主要解析の方法等 (表 4) が変更された後、第Ⅲ相パートの解析が実施された。

表 4 プロトコルの主な変更点 [下線部: 各版で異なる箇所。試験中の主な試験計画の変更内容は 6.1 参照]

	変更前 第 9 版 (2022 年 7 月 8 日改訂)	変更後 第 10 版 (2022 年 9 月 20 日改訂)
有効性の 検証対象の用量	・本薬 375/125 mg ・本薬 750/250 mg	・本薬 375/125 mg
主要評価項目	治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状が快復するまでの時間 <12 症状> ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、 ④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻 づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ (呼吸困難)、 ⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢	治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間 <5 症状> ①倦怠感又は疲労感、②熱っぽさ又は発熱、③鼻水又 は鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳
有効性の 主要な解析対象集団	ITT 集団	ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現 が無作為化前 72 時間未満の被験者
必要被験者数	1,590 例 (各群 530 例)	780 例 (各群 260 例)
主要解析の方法	層別 log-rank 検定	Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定

無作為化された 1,821 例 (本薬 375/125 mg 群 607 例、本薬 750/250 mg 群 606 例及びプラセボ群 608 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1,808 例 (本薬 375/125 mg 群 604 例、本薬 750/250 mg 群 599 例及びプラセボ群 605 例) が安全性解析対象集団とされた。無作為化された 1,821 例のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体²⁾を用いた RT-PCR 検査結果が SARS-CoV-2 陽性であった 1,798 例 (本薬 375/125 mg 群 603 例、本薬 750/250 mg 群 595 例及びプラセボ群 600 例) が ITT 集団とされ、ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満であった 1,030 例 (本薬 375/125 mg 群 347 例、本薬 750/250 mg 群 340 例及びプラセボ群 343 例) が有効性の主要な解析対象集団とされた。

試験中止例は 52 例 (本薬 375/125 mg 群 11 例、本薬 750/250 mg 群 21 例及びプラセボ群 20 例) であり、中止理由の内訳は、被験者の申し出 24 例 (本薬 375/125 mg 群 3 例、本薬 750/250 mg 群 11 例及びプラセボ群 10 例)、プロトコル違反 5 例 (本薬 375/125 mg 群 3 例、本薬 750/250 mg 群 1 例及びプラセボ群 1 例)、有害事象 4 例 (本薬 750/250 mg 群 2 例及びプラセボ群 2 例)、疾患進行 1 例 (プラセボ群)、その他 18 例 (本薬 375/125 mg 群 5 例、本薬 750/250 mg 群 7 例及びプラセボ群 6 例) であった。

有効性について、主要評価項目は、治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間とされ、快復の定義は、5 症状のすべてが以下の状態を少なくとも 24 時間持続した場合とされた。

- SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度³⁾ が重度のものは中等度以

²⁾ 治験薬投与開始日又はその前日の検体

³⁾ 重症度は、各症状のスコアを被験者本人が 4 段階 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) で評価することとされた。

下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態となること。

- SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン（投与前検査）時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度³⁾が重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態となること。
- 上記以外の症状 [SARS-CoV-2 による感染症の発症前には存在しておらず、ベースライン（投与前検査）時点以降に発現した症状] については、症状なしの状態となること。

主要評価項目の結果は、表 5 及び図 1 のとおりであり、本薬 375/125 mg 群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められた。なお、ITT 集団において、Day 28 時点で、いずれの投与群においても死亡又は入院していた被験者は認められなかった。

また、症例登録期間に実施国で認められた SARS-CoV-2 は、主に BA.1、BA.2 及び BA.5 であった⁴⁾。

表 5 SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間（主要評価項目）の結果
（第Ⅲ相パート：ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者）

		本薬 375/125 mg 群	本薬 750/250 mg 群	プラセボ群
全体集団	例数 ^{a)}	336	329	321
	快復数	254	262	233
	SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	167.9	171.2	192.2
	p 値 ^{b)}	0.0407	—	
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.14 [0.95, 1.36]	1.22 [1.03, 1.46]	
日本人部分集団	例数 ^{a)}	179	154	163
	快復数	134	123	120
	SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	165.8	151.6	172.1
	p 値 ^{b)}	—	—	
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.04 [0.81, 1.33]	1.27 [0.98, 1.63]	

a) ベースライン時の 5 症状のスコアがすべて 0 又は一部欠測した被験者は解析から除外された。

b) 有意水準両側 5%、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とする Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定

c) SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル

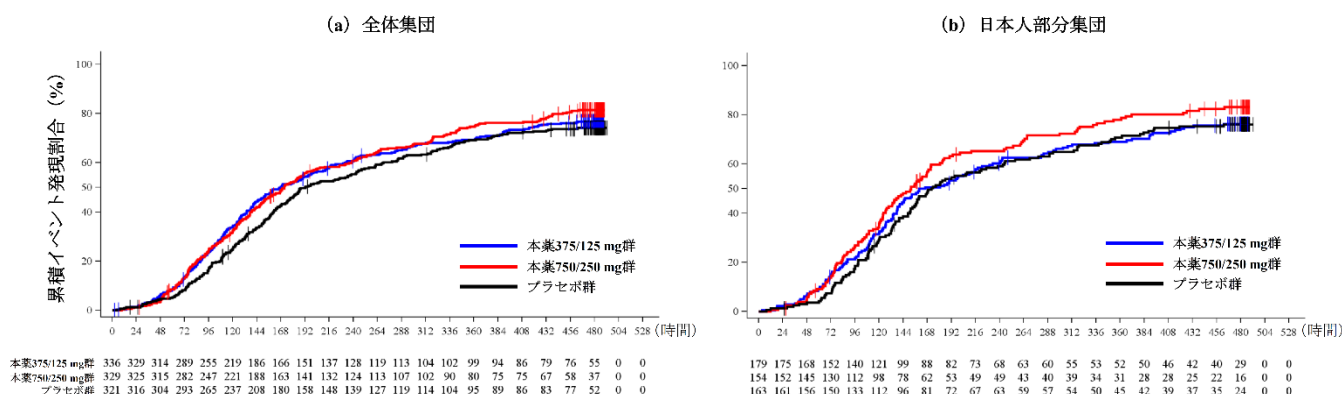


図 1 SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間（主要評価項目）の累積快復割合
（第Ⅲ相パート：ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者）

安全性⁵⁾ について、有害事象及び副作用⁶⁾ は、本薬 375/125 mg 群で 44.2% (267/604 例) 及び 24.5%

⁴⁾ CoVariants. Overview of Variants in Countries : <https://covariants.org/>

⁵⁾ Day 28 までに認められた有害事象及び副作用

⁶⁾ 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

(148/604 例)、本薬 750/250 mg 群で 53.6% (321/599 例) 及び 36.2% (217/599 例)、プラセボ群で 24.8% (150/605 例) 及び 9.9% (60/605 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。

表6 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用（第Ⅲ相パート：安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 375/125 mg 群 (604 例)	本薬 750/250 mg 群 (599 例)	プラセボ群 (605 例)	本薬 375/125 mg 群 (604 例)	本薬 750/250 mg 群 (599 例)	プラセボ群 (605 例)
全体	267 (44.2)	321 (53.6)	150 (24.8)	148 (24.5)	217 (36.2)	60 (9.9)
高比重リボ蛋白減少	188 (31.1)	231 (38.6)	23 (3.8)	111 (18.4)	157 (26.2)	9 (1.5)
血中トリグリセリド増加	49 (8.1)	74 (12.4)	32 (5.3)	16 (2.6)	37 (6.2)	17 (2.8)
血中ビリルビン増加	36 (6.0)	56 (9.3)	6 (1.0)	17 (2.8)	35 (5.8)	3 (0.5)
血中コレステロール減少	20 (3.3)	28 (4.7)	3 (0.5)	8 (1.3)	12 (2.0)	1 (0.2)
抱合ビリルビン増加	15 (2.5)	20 (3.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (2.3)	8 (1.3)	11 (1.8)	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	13 (2.2)	20 (3.3)	14 (2.3)	4 (0.7)	13 (2.2)	2 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (1.0)	15 (2.5)	6 (1.0)	4 (0.7)	8 (1.3)	4 (0.7)
ALT 増加	6 (1.0)	11 (1.8)	11 (1.8)	3 (0.5)	6 (1.0)	7 (1.2)
下痢	6 (1.0)	9 (1.5)	12 (2.0)	5 (0.8)	8 (1.3)	7 (1.2)
浮動性めまい	6 (1.0)	1 (0.2)	4 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)
血中カリウム減少	6 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
低比重リボ蛋白増加	5 (0.8)	3 (0.5)	4 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)
悪心	4 (0.7)	11 (1.8)	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.8)	0
AST 増加	4 (0.7)	9 (1.5)	12 (2.0)	1 (0.2)	5 (0.8)	7 (1.2)
嘔吐	4 (0.7)	8 (1.3)	0	2 (0.3)	4 (0.7)	0
血中尿酸増加	4 (0.7)	6 (1.0)	4 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)
血中リン増加	3 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)
傾眠	3 (0.5)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	0
季節性アレルギー	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
錯感覚	3 (0.5)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
発疹	2 (0.3)	7 (1.2)	5 (0.8)	0	5 (0.8)	1 (0.2)
蕁麻疹	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0
血中コレステロール増加	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	0	1 (0.2)	0
背部痛	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	0	0	0
上咽頭炎	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)
消化不良	2 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血中鉄増加	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0
便秘	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
高血圧	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0
胸痛	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0
脂質異常症	2 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	0	0
好酸球数増加	2 (0.3)	0	0	0	0	0
白血球数減少	2 (0.3)	0	0	0	0	0
扁桃炎	2 (0.3)	0	0	0	0	0
貧血	2 (0.3)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	1 (0.2)	0
湿疹	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0	0
γ-GTP 増加	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	2 (0.3)
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)
重度月経出血	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0	0
そう痒症	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0	0
発熱	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	3 (0.5)	0	0	1 (0.2)	0
血中コリンエステラーゼ増加	0	2 (0.3)	0	0	0	0
血中尿素増加	0	2 (0.3)	0	0	0	0
歯痛	0	2 (0.3)	0	0	0	0
低比重リボ蛋白減少	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.3)
好中球数減少	0	0	2 (0.3)	0	0	1 (0.2)
四肢痛	0	0	2 (0.3)	0	0	0

例数（%）、MedDRA ver.24.0

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬 375/125 mg 群 1 例（重度月経出血）及びプラセボ群 1 例（急性胆嚢炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本薬 375/125 mg 群 4 例（湿疹、嘔吐、発疹及び高血圧各 1 例）、本薬 750/250 mg 群 6 例〔発疹 2 例、悪心、頭痛、腹痛、失神寸前の状態及び嘔吐各 1 例（重複あり）〕及びプラセボ群 2 例〔感覚鈍麻、筋力低下及び頭痛各 1 例（重複あり）〕に認められ、本薬 375/125 mg 群 2 例（湿疹及び嘔吐各 1 例）、本薬 750/250 mg 群 2 例（発疹 2 例）及びプラセボ群 1 例〔感覚鈍麻及び筋力低下各 1 例（重複あり）〕は治験薬との因果関係はありとされ、転帰は回復又は軽快であった。

日本人部分集団において、有害事象及び副作用は、本薬 375/125 mg 群で 52.8%（179/339 例）及び 23.9%（81/339 例）、本薬 750/250 mg 群で 64.6%（201/311 例）及び 38.6%（120/311 例）、プラセボ群で 25.3%（81/320 例）及び 5.0%（16/320 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 7 のとおりであった。

表 7 日本人部分集団においていずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（第Ⅲ相パート：安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 375/125 mg 群 (339 例)	本薬 750/250 mg 群 (311 例)	プラセボ群 (320 例)	本薬 375/125 mg 群 (339 例)	本薬 750/250 mg 群 (311 例)	プラセボ群 (320 例)
全体	179 (52.8)	201 (64.6)	81 (25.3)	81 (23.9)	120 (38.6)	16 (5.0)
高比重リポ蛋白減少	142 (41.9)	171 (55.0)	17 (5.3)	68 (20.1)	104 (33.4)	4 (1.3)
血中トリグリセリド増加	29 (8.6)	36 (11.6)	15 (4.7)	1 (0.3)	7 (2.3)	4 (1.3)
血中ビリルビン増加	18 (5.3)	25 (8.0)	2 (0.6)	0	6 (1.9)	1 (0.3)
抱合ビリルビン増加	14 (4.1)	16 (5.1)	1 (0.3)	0	0	0
血中コレステロール減少	13 (3.8)	16 (5.1)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	10 (2.9)	10 (3.2)	12 (3.8)	1 (0.3)	3 (1.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.1)	5 (1.6)	7 (2.2)	0	0	1 (0.3)
悪心	4 (1.2)	10 (3.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.3)	0
下痢	4 (1.2)	5 (1.6)	7 (2.2)	3 (0.9)	4 (1.3)	3 (0.9)
嘔吐	4 (1.2)	4 (1.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0
ALT 増加	3 (0.9)	5 (1.6)	4 (1.3)	1 (0.3)	0	2 (0.6)
AST 増加	3 (0.9)	3 (1.0)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.6)
季節性アレルギー	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
発疹	2 (0.6)	4 (1.3)	3 (0.9)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
蕁麻疹	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
背部痛	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0
上咽頭炎	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
血中鉄増加	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
便秘	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0
胸痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
脂質異常症	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	0
白血球数減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
扁桃炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
γ-GTP 増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
緊張性頭痛	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
トランスアミンナーゼ上昇	0	3 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0
消化不良	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (0.6)	0	0	0	0
歯痛	0	2 (0.6)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白減少	0	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)
発熱	0	0	2 (0.6)	0	0	0

例数（%）、MedDRA ver.24.0

死亡に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬 375/125 mg 群で 1 例（重度月経出血）に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本薬 375/125 mg 群で 3 例（湿疹、嘔吐及び発疹各 1 例）、本薬 750/250 mg 群で 5 例〔発疹、悪心、頭痛、腹痛、失神寸前の状態及び嘔吐各 1 例（重複あり）〕及びプラセボ群 1 例（頭痛）に認められ、本薬 375/125 mg 群 2 例（湿疹及び嘔吐各 1 例）及び本薬 750/250 mg 群 1 例（発疹）は治験薬との因果関係はありとされ、転帰は回復であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の試験計画について

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートにおいて、開鍵直前に盲検下で主要評価項目及び有効性の主要な解析対象集団等の変更（4.1.1、表 5 参照）が行われており、申請者はその理由を以下のように説明している。

第Ⅲ相パートの症例集積時期に流行していたウイルス株の特性を踏まえ、医学専門家等との協議を行い、以下の検討を行った上で、有効性の主要評価項目及び主要な解析対象集団を変更した上で有効性を検討することが適切との結論に至った。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱb 相パート及び第Ⅲ相パートは、SARS-CoV-2 の omicron 株流行時期に実施しており、ベースライン時における症状スコアが「なし又は通常どおり」の被験者の割合が少ない上位 5 つの症状（図 2、赤枠内）は、同時期の国内の入院患者での情報⁷⁾において、身体所見で比較的多く認められた症状（呼吸器症状、発熱、全身倦怠感）と重複していたため、これら 5 つの症状の快復までの時間を評価することには臨床的意義があると考えた。

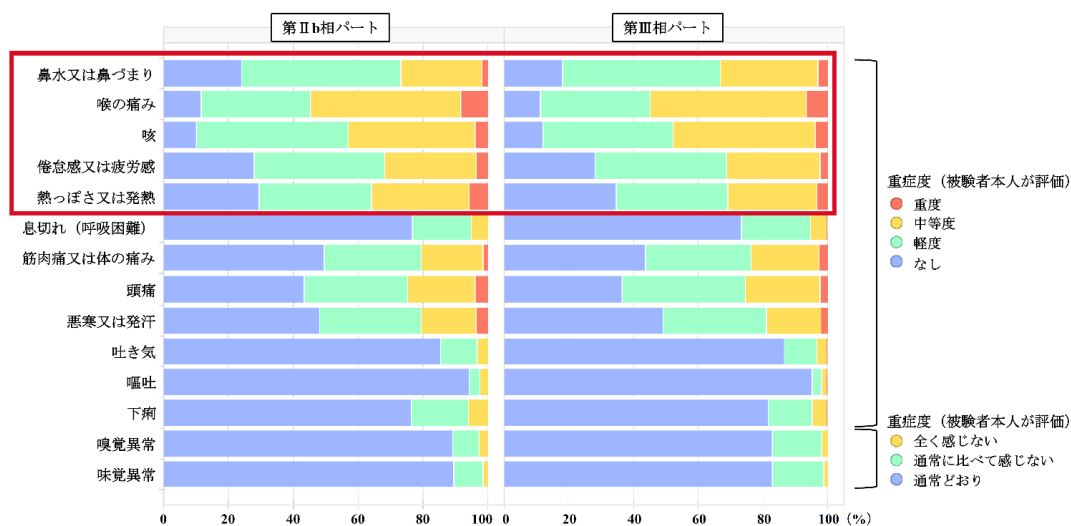


図 2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅱb 相パート a) 及び第Ⅲ相パート b) のベースライン時における症状スコア
a) ITT1 集団（無作為化され、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体において SARS-CoV-2 のウイルスカ価が検出された被験者）のうち、ベースライン時の症状スコアが記録された被験者 333 例（本薬 375/125 mg 群 110 例、本薬 750/250 mg 群 113 例及びプラセボ群 110 例）
b) 無作為化され、ベースライン時の症状スコアが記録された被験者 1768 例（2022 年 8 月 15 日時点のカットオフデータ、開鍵前であったため投与群別の内訳不明）

⁷⁾ 第 94 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード（令和 4 年 8 月 10 日）広島県提出資料 広島県新型コロナウイルス感染症版 J-SPEED データ等からの知見：<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000975398.pdf>（最終確認日：2022 年 10 月 25 日）

- 本薬は症状悪化前に投与することで治療効果が最大と考えられたことに加え、前述の国内情報⁷⁾において、入院患者の発症から症状悪化までの日数が3日以内である患者が約6割を占めたこと等から、有効性の主要な解析対象をSARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化⁸⁾前72時間未満の被験者とするのが適切と考えられた。

以上の有効性の主要評価項目及び解析対象集団の変更に伴い必要被験者数を変更した(4.1.1参照)。また、第IIb相パートの結果を踏まえて、以下の変更を行った。

- 第IIb相パートの結果から用量間で有効性に明確な差はなく、低用量でも十分な抗ウイルス効果が確認でき、本薬の催奇形性リスクや薬物相互作用のリスクに対するマージンを大きくすることも考慮し、本薬375/125mgのみを有効性の検証対象に変更した。
- 第IIb相パートの本薬375/125mg群におけるSARS-CoV-2による感染症の5症状⁹⁾が快復する被験者の割合を検討した結果、治験薬投与開始から早期の時点でプラセボ群との群間差が大きく、観察終了時は小さくなっていた点を考慮し、すべての時点を通じて等しい重みを用いる層別log-rank検定より、早期の時点でのイベントに大きな重みを与えるPeto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定を用いることが適当との考えに基づき、検定方法を変更した。

機構は、以下のように考える。

開鍵直前に主要評価項目や有効性の主要な解析対象集団等(4.1.1、表4参照)の変更を行ったことは、盲検下であっても試験結果の信頼性を低下させる行為であり、適切ではなかったと考え、変更後の試験結果に加えて、変更前の条件での解析結果も確認した上で、本剤の有効性について検討することとした(4.R.2参照)。

ただし、本薬の開発がSARS-CoV-2の感染拡大が繰り返す中で行われ、治療薬開発の速度に関する国内の関心の高さに加え、以下の点を踏まえると、有効性の主要評価項目及び解析対象集団の変更は否定されるものではないと考える。

- 評価対象となる症状に関して、変更後の5症状は、変更前の12症状¹⁰⁾にも含まれており、新たに出現したSARS-CoV-2による感染症に特徴的な症状ではないこと等を考慮すると、多様な症状が発現する疾患として12症状による評価を行うことにも臨床的に一定の合理性があったと考えるものの、発現割合の多い5症状で評価することにも一定の意義はあるとする考えを否定するものではない。
- ワクチン接種の進捗や流行株の変異により重症化する患者の割合が低下した状況下であって、抗ウイルス作用が主たる作用機序である本薬の開発において、発症初期の患者を対象に症状緩和を有効性の評価指標とすることには、一定の論理性があると考えられる。

4.R.2 有効性について

申請者は、SARS-CoV-2による感染症患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。国際共同第II/III相試験(T1221試験)の第III相パートにおいて、主要評価項目である治験薬投与開始時点からSARS-CoV-2による感染症の5症状⁹⁾が快復するまでの時間(ITT集団のうち、SARS-CoV-2によ

⁸⁾ 無作為化はDay 1(許容幅-1日)、治験薬投与開始日はDay 1と設定された。

⁹⁾ 申請者は、第III相パートにおいて、以下のSARS-CoV-2による感染症の5症状を用いて有効性を評価することとしたと説明している。
①倦怠感又は疲労感、②熱っぽさ又は発熱、③鼻水又は鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳

¹⁰⁾ SARS-CoV-2による感染症の12症状：①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ(呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢

る感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者) について、本薬 375/125 mg 群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められた (4.1.1、表 5 参照)。なお、中央値はプラセボ群と比較して本薬 375/125 mg 群で 24.3 時間 (プラセボとの群間差の 95%信頼区間: -78.7, 11.7 時間) 短かった。また、ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者において、治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状¹⁰⁾ が快復するまでの時間 (中央値) は、プラセボ群 (213.2 時間) と比較して本薬 375/125 mg 群 (179.2 時間) で 34.0 時間 (プラセボとの群間差の 95%信頼区間: -85.9, 8.3 時間) 短くなる傾向が認められた (表 8 及び図 3)。加えて、ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者において、Day 4 における SARS-CoV-2 RNA 量のベースラインからの変化量は、プラセボ群と本薬 375/125 mg 群で 1.47 log₁₀ copies/mL の差があり、本薬 375/125 mg 群でプラセボ群より減少した (表 9)。以上を踏まえ、本薬 375/125 mg の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は示されたと考える。

表 8 治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の症状快復までの時間
(第Ⅲ相パート: ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者)

		本薬 375/125 mg 群	本薬 750/250 mg 群	プラセボ群
5 症状	例数 ^{a)}	336	329	321
	快復数	254	262	233
	SARS-CoV-2 による感染症の症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	167.9	171.2	192.2
	p 値 ^{b)}	0.0407	—	
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.14 [0.95, 1.36]	1.22 [1.03, 1.46]	
12 症状	例数 ^{a)}	336	330	321
	快復数	244	258	227
	SARS-CoV-2 による感染症の症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	179.2	184.9	213.2
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.11 [0.93, 1.33]	1.19 [1.00, 1.42]	

a) ベースライン時の症状のスコアがすべて 0 又は一部欠測した被験者は解析から除外された。

b) 有意水準両側 5%、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とする Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定

c) SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル

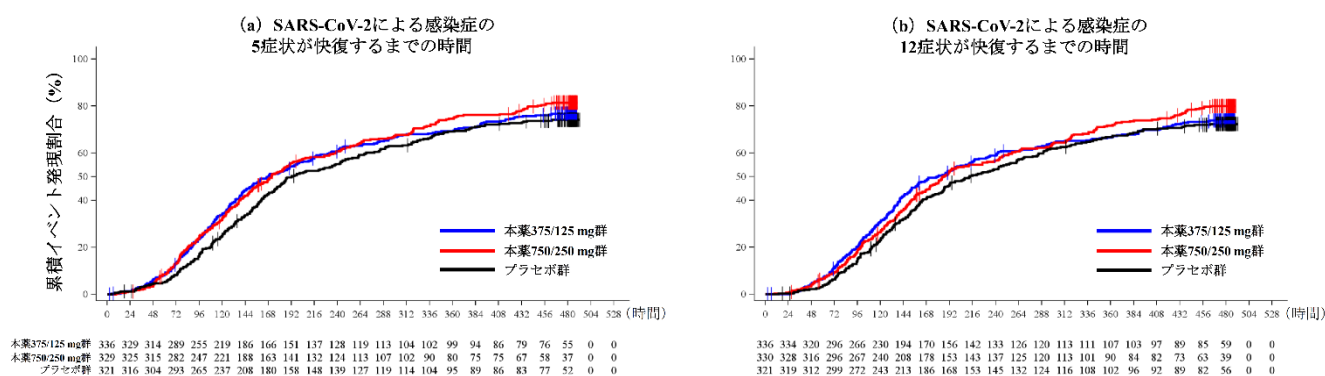


図 3 治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の症状快復までの時間の累積快復割合
(第Ⅲ相パート: ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者)

表9 Day 4におけるSARS-CoV-2 RNA量 (log₁₀ copies/mL) のベースラインからの変化量 (第Ⅲ相パート)

	ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者 ^{a)}			SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 120 時間以内の被験者 (ITT 集団) ^{a)}		
	本薬 375/125 mg 群 (340 例)	本薬 750/250 mg 群 (333 例)	プラセボ群 (337 例)	本薬 375/125 mg 群 (592 例)	本薬 750/250 mg 群 (579 例)	プラセボ群 (589 例)
Day 4 における SARS-CoV-2 RNA 量 (log ₁₀ copies/mL) のベースラインからの変化量	-2.737±1.085	-2.690±0.974	-1.235±1.528	-2.646±1.097	-2.594±1.010	-1.419±1.423
プラセボ群との群間差 [95% 信頼区間]	-1.47 ^{b)} [-1.63, -1.31]	-1.48 ^{b)} [-1.64, -1.32]	—	-1.20 ^{c)} [-1.32, -1.08]	-1.20 ^{c)} [-1.32, -1.08]	—

平均値±標準偏差

定性 PCR が陽性の場合には定量 PCR の結果を用い、定性 PCR が陰性の場合には陽性判定の下限である 2.27 log₁₀ copies/mL として扱った。定量 PCR で RNA 量が定量下限 (2.08 log₁₀ copies/mL) 未満の場合は 2.08 log₁₀ copies/mL とされた。

a) ベースライン又は Day 4 のウイルス RNA 量が得られなかった被験者は解析から除外された。

b) ベースライン時の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を共変量とした共分散分析

c) SARS-CoV-2 による感染症の症状発現から無作為化までの時間 (72 時間未満、72 時間以上)、ベースライン時の SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量、SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を共変量とした共分散分析

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅲ相パートについて、これまでに得られている主な結果は以下のとおりである。

- 主要評価項目である治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が快復するまでの時間 (ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者) において、プラセボ群と比較して本薬 375/125 mg 群で統計学的に有意な差が認められた (4.1.1、表 5 参照)。一方、日本人部分集団では、全体集団と比較して本薬 375/125 mg 群とプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められた (4.1.1、表 5 参照)。
- 変更前 (4.1.1、表 4 参照) の条件での解析結果は表 10 及び図 4 のとおりであり、変更前の主要評価項目である ITT 集団における治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状が快復するまでの時間では、プラセボ群と本薬 375/125 mg 群で統計学的な有意差は認められなかった。なお、ITT 集団においては、5 症状とした場合でも、プラセボ群と本薬 375/125 mg 群の間で症状快復までの時間に大きな差は認められなかった (表 10)。

表 10 治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の症状快復までの時間 (第Ⅲ相パート : ITT 集団)

		本薬 375/125 mg 群	本薬 750/250 mg 群	プラセボ群
12 症状	例数 ^{a)}	582	577	572
	快復数	401	423	403
	SARS-CoV-2 による感染症の症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	200.0	192.1	221.5
	p 値 ^{b) c)}	0.7830	0.2903	
	ハザード比 [95% 信頼区間] ^{d)}	0.98 [0.85, 1.12]	1.08 [0.94, 1.23]	
5 症状	例数 ^{a)}	582	575	572
	快復数	425	433	412
	SARS-CoV-2 による感染症の症状が快復するまでの時間 (hr) の中央値	189.7	177.3	200.3
	ハザード比 [95% 信頼区間] ^{d)}	1.03 [0.90, 1.18]	1.11 [0.97, 1.27]	

a) ベースライン時の症状のスコアがすべて 0 又は一部欠測した被験者は解析から除外された。

b) SARS-CoV-2 による感染症の症状発現から無作為化までの時間 (72 時間未満、72 時間以上) 及び SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とする層別 log-rank 検定

c) 試験全体の有意水準は両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として Bonferroni の方法が用いられ、本薬 375/125 mg 群とプラセボ群の比較、本薬 750/250 mg 群とプラセボ群の比較における有意水準はそれぞれ両側 2.5%

d) SARS-CoV-2 による感染症の症状発現から無作為化までの時間 (72 時間未満、72 時間以上) 及び SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別 Cox 比例ハザードモデル

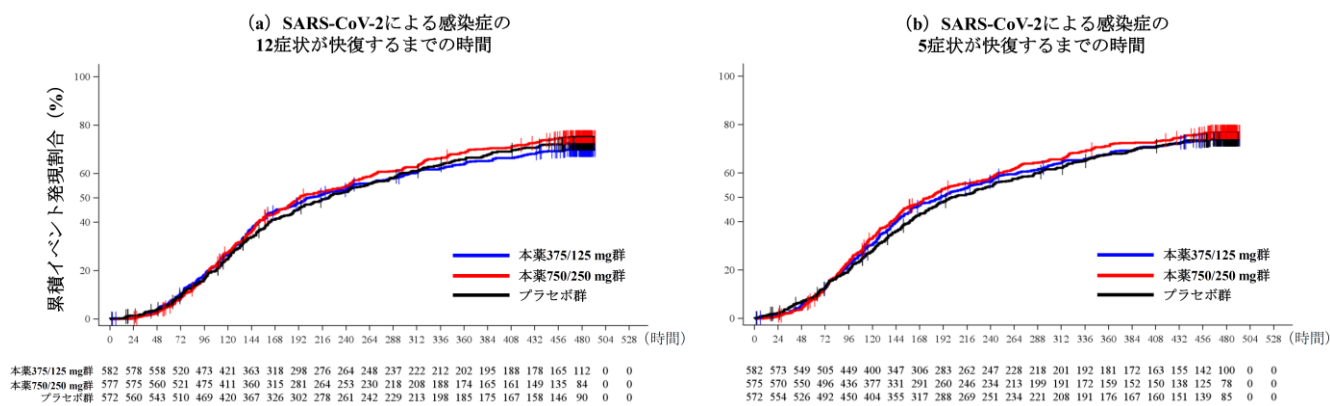


図4 治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の症状快復までの時間の累積快復割合 (第Ⅲ相パート: ITT 集団)

主要評価項目について、全体集団と比較して日本人部分集団で本薬 375/125 mg 群とプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたこと及び変更前の主要評価項目の結果において本薬 375/125 mg 群とプラセボ群で統計学的な有意差が認められなかったことの要因について、現時点で、一定の考察ができる可能性はあると考えるものの、評価・考察を行うための情報には限りがあることから、今後作成される予定の本試験の総括報告書等の内容も踏まえ、改めて評価する必要がある。

現時点では、本剤の有効性について検討可能な情報に限りがある状況での結論であることに留意する必要はあるが、症状発現から無作為化までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 による感染症患者に対して、プラセボ群と比較して本薬 375/125 mg 群において 5 症状の快復までの時間が短くなることが示され、12 症状でも快復までの時間が短くなる傾向が認められたことも踏まえると、本剤が SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性を有すると推定するに足る情報は得られたと判断した。なお、本試験の総括報告書等の有効性に関する新たな情報に基づき本剤の有効性については再検討を行い、その結果に応じ、製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

4.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) における安全性の概要は表 11 のとおりであった。

表 11 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	第Ⅱa 相パート ^{a)}			第Ⅱb 相パート			第Ⅲ相パート		
	本薬 375/125 mg 群 (21 例)	本薬 750/250 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (24 例)	本薬 375/125 mg 群 (140 例)	本薬 750/250 mg 群 (140 例)	プラセボ群 (141 例)	本薬 375/125 mg 群 (604 例)	本薬 750/250 mg 群 (599 例)	プラセボ群 (605 例)
全体									
有害事象	11 (52.4)	16 (69.6)	9 (37.5)	48 (34.3)	60 (42.9)	44 (31.2)	267 (44.2)	321 (53.6)	150 (24.8)
副作用	5 (23.8)	10 (43.5)	0	19 (13.6)	31 (22.1)	7 (5.0)	148 (24.5)	217 (36.2)	60 (9.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	2 (1.4)	0	0	4 (0.7)	6 (1.0)	2 (0.3)
日本人部分集団									
	本薬 375/125 mg 群 (21 例)	本薬 750/250 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (24 例)	本薬 375/125 mg 群 (138 例)	本薬 750/250 mg 群 (137 例)	プラセボ群 (138 例)	本薬 375/125 mg 群 (339 例)	本薬 750/250 mg 群 (311 例)	プラセボ群 (320 例)
有害事象	11 (52.4)	16 (69.6)	9 (37.5)	48 (34.8)	59 (43.1)	44 (31.9)	179 (52.8)	201 (64.6)	81 (25.3)
副作用	5 (23.8)	10 (43.5)	0	19 (13.8)	30 (21.9)	7 (5.1)	81 (23.9)	120 (38.6)	16 (5.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.3)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	2 (1.4)	0	0	3 (0.9)	5 (1.6)	1 (0.3)

例数 (%)

a) 第Ⅱa 相パートは本邦で実施されたため、全体集団と日本人部分集団での各事象の数値は同一である。

いずれのパートにおいても、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群より本薬群で高い傾向が認められ、また、本薬 375/125 mg 群より本薬 750/250 mg 群で高かった。

重篤な有害事象は、第Ⅲ相パートの本薬 375/125 mg 群 1 例 (重度月経出血) に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡に至った有害事象は、いずれのパートにおいても認められなかった。投与中止に至った有害事象は、第Ⅱb 相パートの本薬 375/125 mg 群 2 例 [湿疹、悪心及び頭痛各 1 例 (重複あり)]、第Ⅲ相パートの本薬 375/125 mg 群 4 例 (湿疹、嘔吐、発疹及び高血圧各 1 例)、本薬 750/250 mg 群 6 例 [発疹 2 例、悪心、頭痛、腹痛、失神寸前の状態及び嘔吐各 1 例 (重複あり)] に認められた。このうち、第Ⅱb 相パートの本薬 375/125 mg 群 2 例 [湿疹、悪心及び頭痛各 1 例 (重複あり)] 及び第Ⅲ相パートの本薬 375/125 mg 群 2 例 (湿疹及び嘔吐各 1 例)、本薬 750/250 mg 群 2 例 (発疹 2 例) は治験薬との因果関係がありとされ、転帰は回復又は軽快であった。

なお、安全性解析対象集団において、18 歳未満の被験者は、本薬 375/125 mg 群 11 例、本薬 750/250 mg 群 16 例、プラセボ群 22 例が含まれ、本薬群において、18 歳未満のみで認められた有害事象や重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、日本人における安全性について、第Ⅱa 相パートはすべての被験者が日本人、第Ⅱb 相パートは 98.1% (413/421 例) の被験者が日本人であったため、第Ⅲ相パートの結果を用いて検討したところ、本薬群の有害事象の発現割合が全体集団と比較して日本人部分集団で高い傾向が認められたが、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は全体集団と日本人部分集団で大きく異ならなかった。

なお、第Ⅱb 相パートのデータベースロック後に、本薬 750/250 mg 群 1 例 (頸部痛) 及びプラセボ群 2 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胸部不快感各 1 例) の有害事象の EDC への入力漏れが確認されたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定されたことから、本薬の安全性評価に大きく影響するものではないと判断した。

以上より、安全性に特段の懸念は認められておらず、本薬の安全性は忍容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）において、プラセボ群と比較して本薬群で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められており、特に高比重リポ蛋白減少（HDL コレステロール減少）が本薬群で高頻度に認められている（表 12）。高比重リポ蛋白減少を含めた脂質関連事象の発現状況は表 12 のとおりであり、いずれも非重篤であり、臨床上的大きな懸念となる可能性は低いと考えるものの、発現状況を踏まえ、高比重リポ蛋白減少について添付文書において注意喚起する必要がある。

表 12 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）^{a)}において本薬群で 1 例以上認められた脂質関連の有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本薬 375/125 mg 群 (763 例)	本薬 750/250 mg 群 (759 例)	プラセボ群 (766 例)	本薬 375/125 mg 群 (763 例)	本薬 750/250 mg 群 (759 例)	プラセボ群 (766 例)
全体 ^{b)}	325 (42.6)	395 (52.0)	205 (26.8)	172 (22.5)	255 (33.6)	67 (8.7)
高比重リポ蛋白減少	222 (29.1)	281 (37.0)	30 (3.9)	127 (16.6)	185 (24.4)	9 (1.2)
血中トリグリセリド増加	50 (6.6)	85 (11.2)	33 (4.3)	17 (2.2)	39 (5.1)	17 (2.2)
血中コレステロール減少	20 (2.6)	30 (4.0)	3 (0.4)	8 (1.0)	12 (1.6)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	6 (0.8)	3 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.4)
脂質異常症	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	0
血中コレステロール増加	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.4)	0	1 (0.1)	0
高トリグリセリド血症	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白減少	0	1 (0.1)	2 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.3)
血中トリグリセリド減少	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0

例数（%）、MedDRA ver.24.0

- a) 第Ⅱa相、第Ⅱb相及び第Ⅲ相パートの併合。なお、第Ⅱa相パートの安全性解析対象集団のうち、SARS-CoV-2による感染症の症状がない被験者 9 例〔本薬 375/125 mg 群 2 例、750/250 mg 群 3 例及びプラセボ群 4 例〕は当該解析から除外されたが、本薬 750/250 mg 群 2 例に脂質関連有害事象〔高比重リポ蛋白減少 2 例、血中トリグリセリド増加 1 例（重複あり）〕が認められた。
- b) 脂質関連に関わらないすべての事象の発現状況

なお、非臨床試験で認められた所見及び薬理作用（血中コレステロールの減少、赤血球系パラメータ低下、血中ビリルビン上昇、血液凝固延長及び易出血性、アデノシン取込み阻害活性）〔審査報告（1）5.R.1～3、5 及び 3.R.3 参照〕について、直ちに安全性上の懸念となるような重篤な有害事象の発現は認められていないことを確認した。

以上の検討及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の有害事象の発現状況を踏まえると、SARS-CoV-2による感染症の患者における本薬の安全性に大きな懸念は認められておらず、全体集団及び日本人部分集団で発現割合の高い主な有害事象は高比重リポ蛋白減少であったことから、忍容性は許容可能と考える。また、本試験から得られた情報を踏まえて適切に添付文書において注意喚起を行うとともに、以下の点について対応することで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。ただし、小児患者における本薬の投与経験は限られており、特に体重 40 kg 未満の小児における投与経験はないことから、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。

- 非臨床試験において胎児に奇形を示唆する所見が認められており、本薬は潜在的な催奇形性リスクを有すること等を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌とする〔審査報告（1）5.R.6 参照〕。
- 本薬は CYP3A の阻害作用を有する等、他の薬剤との相互作用が生じる可能性があることから、適切に注意喚起を行う〔審査報告（1）6.R.6 及び審査報告書（2）1.R 参照〕。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

4.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

重症化リスク因子の有無によらず SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とし、結果的に SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する被験者の割合は約 3 割¹¹⁾であった国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅲ相パートの結果から、本薬 375/125 mg の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性が示されており (4.R.2 参照)、本剤はワクチン接種の有無¹²⁾ や SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子の有無にかかわらず SARS-CoV-2 による感染症患者に投与可能な経口抗ウイルス薬であると考えられる。また、効能・効果は、SARS-CoV-2 による感染症とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅲ相パートにおいて、軽症～中等症 I¹³⁾ に相当する患者が組入れ可能とされていたことから、本剤はこれらの患者における治療選択肢の一つになると考える。また、本剤はワクチン接種歴の有無や SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子の有無にかかわらず投与可能と考えるが、添付文書において、本薬は SARS-CoV-2 による感染症の症状への効果について検討された薬剤である旨を情報提供する必要がある。なお、4.R.2 の検討を踏まえ、本薬 375/125 mg の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は症状発現から投与開始までが 72 時間未満の患者において確認された旨を添付文書において注意喚起を行う必要がある。また、効能・効果は、SARS-CoV-2 による感染症とすることは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

4.R.5 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) 6.R.2 及び 6.R.3 の検討に加え、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅲ相パートの結果を踏まえた有効性及び安全性に関する検討 (4.R.2 及び 4.R.3 参照) を踏まえ、12 歳以上の小児及び成人患者における用法・用量を 1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

5. 審査報告 (3) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の有効性について検討可能な情報に限りがある上での、現時点での結論であることに留意する必要があるが、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅲ相パートにおいて、症状発現から無作為化までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 による感染症患者に対して、プラセボ群と比較して本薬 375/125 mg 群において 5 症状の快復までの時間が短くなることが示され、12 症状でも快復まで

¹¹⁾ 被験者 (ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者) で認められた主な重症化リスク因子は以下のとおり。

- ・喫煙 [本薬 375/125 mg 群 15.9% (55/347 例)、本薬 750/250 mg 群 16.5% (56/340 例) 及びプラセボ群 14.0% (48/343 例)]
- ・脂質異常症 [本薬 375/125 mg 群 8.4% (29/347 例)、本薬 750/250 mg 群 5.0% (17/340 例) 及びプラセボ群 7.6% (26/343 例)]
- ・BMI 30 kg/m² 以上 [本薬 375/125 mg 群 6.6% (23/347 例)、本薬 750/250 mg 群 4.4% (15/340 例) 及びプラセボ群 3.5% (12/343 例)]
- ・高血圧 [本薬 375/125 mg 群 6.3% (22/347 例)、本薬 750/250 mg 群 2.9% (10/340 例) 及びプラセボ群 4.1% (14/343 例)]

¹²⁾ ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者の約 9 割がワクチン接種者。

¹³⁾ 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 8.1 版

の時間が短くなる傾向が認められたことも踏まえると、本品目が SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性を有すると推定するに足る情報は得られたと判断した。なお、本試験の総括報告書等の有効性に関する新たな情報に基づき有効性を再検討し、その結果に応じ、製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

安全性について、催奇形性リスク及び薬物相互作用を含めて適切に注意喚起を行うことで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。ただし、小児患者における本薬の投与経験は限られており、特に体重 40 kg 未満の小児における投与経験はないことから、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。

6. その他

6.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの試験中の主な試験計画の変更内容について

本試験の第Ⅲ相パートの試験中に行われた主な試験計画の変更内容は以下のとおりである。

プロトコル第7版（2022年2月7日改訂）	
有効性の検証対象の用量	本薬 375/125 mg 及び本薬 750/250 mg
主要評価項目	治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状 ^{a)} が回復 ^{b)} するまでの時間
有効性の主要な解析対象集団	ITT2 集団（無作為化され、かつ Visit 1（投与前）と Visit 2 のいずれかで鼻咽頭ぬぐい検体で RT-PCR が陽性）のうち中等度の症状が 3 個以上の集団
必要被験者数	1,260 例（各群 420 例）
被験者数の設定根拠	症状が回復するまでの時間の中央値としてプラセボ群は 7 日、各本薬群は共に 5.5 日と仮定し（プラセボ群に対するハザード比として 1.27 を仮定）、有意水準両側 2.5% の下、log-rank 検定で検出力 80% を確保するために必要な被験者数として、登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落率を約 10% と想定し、中等度の症状が 3 個以上の SARS-CoV-2 感染症患者の 3 群合計で 1,128 例（各群 376 例）と算出された。
主要評価項目の解析方法	層別 log-rank 検定
仮説検定の多重性の調整方法	Bonferroni の方法が用いられ、主要評価項目の解析の各本薬群とプラセボ群の比較における有意水準はそれぞれ両側 2.5%
中間解析	目標被験者数に対する 50% の症例数で追跡が完了した時点において早期有効中止を目的とした中間解析を実施。中間解析における仮説検定の多重性の調整方法として O'Brien-Fleming 型の α 消費関数
プロトコル第8版（2022年4月5日改訂）	
有効性の検証対象の用量	本薬 375/125 mg 及び本薬 750/250 mg
主要評価項目	治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状 ^{a)} が快復 ^{c)} するまでの時間
有効性の主要な解析対象集団	ITT1 集団（無作為化され、かつベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体において SARS-CoV-2 のウイルス力価が検出された被験者）
必要被験者数	1,785 例（各群 595 例）
被験者数の設定根拠	症状が快復するまでの時間の中央値としてプラセボ群は 10 日、各本薬群は共に 8 日と仮定し（プラセボ群に対するハザード比として 1.25 を仮定）、有意水準両側 2.5% の下、log-rank 検定で検出力 80% を確保するために必要な被験者数として、Visit 1（投与前）での SARS-CoV-2 のウイルス力価未検出による脱落を 20% と想定し、SARS-CoV-2 感染症患者の 3 群合計で 1,785 例（各群 595 例）と算出された。
主要評価項目の解析方法	層別 log-rank 検定
仮説検定の多重性の調整方法	Bonferroni の方法が用いられ、主要評価項目の解析の各本薬群とプラセボ群の比較における有意水準はそれぞれ両側 2.5%
中間解析	症例登録状況から、中間解析よりも前に目標被験者数（1,785 例）の登録が完了すると予想されたことから、中間解析に関する記載が削除された。
プロトコル第9版（2022年7月8日改訂）	
有効性の検証対象の用量	本薬 375/125 mg 及び本薬 750/250 mg
主要評価項目	治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状 ^{a)} が快復 ^{c)} するまでの時間
有効性の主要な解析対象集団	ITT 集団
必要被験者数	1,590 例（各群 530 例）
被験者数の設定根拠	症状が快復するまでの時間の中央値としてプラセボ群は 10 日、各本薬群は共に 8 日と仮定し（プラセボ群に対するハザード比として 1.25 を仮定）、有意水準両側 2.5% の下、log-rank 検定で検出力 80% を確保するために必要な被験者数として、登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落を 10% と想定し、SARS-CoV-2 感染症患者の 3 群合計で 1,590 例（各群 530 例）と算出された。
主要評価項目の解析方法	層別 log-rank 検定
仮説検定の多重性の調整方法	Bonferroni の方法が用いられ、主要評価項目の解析の各本薬群とプラセボ群の比較における有意水準はそれぞれ両側 2.5%
プロトコル第10版（2022年9月20日改訂）	
有効性の検証対象の用量	本薬 375/125 mg
主要評価項目	治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状 ^{d)} が快復 ^{e)} するまでの時間

有効性の主要な解析対象集団	ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者
必要被験者数	780 例 (各群 260 例)
被験者数の設定根拠	第 II b 相パートの SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者集団における、症状が快復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を参考に、ワイブル分布を想定し (想定したワイブル分布の中央値としては、本薬 375/125 mg で 8.3 日、プラセボ群で 11.1 日に対応)、有意水準両側 5% の下、Peto-Prentice の一般化 Wilcoxon 検定で検出力 80% を確保するために必要な被験者数として、登録直前の検査における RT-PCR 陰性による脱落を 10% と想定し、発症から無作為化までの時間が 72 時間未満である SARS-CoV-2 による感染症患者の 3 群合計で 780 例 (各群 230 例) と算出された。
主要評価項目の解析方法	Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定
仮説検定の多重性の調整方法	用量を本薬 375/125 mg のみとしたため、仮説検定の多重性の調整は実施しない

- a) SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状：①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ (呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢
- b) 回復の定義は、12 症状のすべてが以下の状態を少なくとも 24 時間持続した場合とされた。
- SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していると被験者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下へ重症度が改善した状態
 - SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状：ベースライン時の重症度が重度のものは重度以下、中等度のものは中等度以下へ重症度が維持又は改善した状態
 - 上記以外の症状 [SARS-CoV-2 による感染症の発症前には存在しておらず、ベースライン (投与前検査) 時点以降に発現した症状]：軽度又はなしの状態
- c) 回復の定義は、4.1.1 参照
- d) SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状：①倦怠感又は疲労感、②熱っぽさ又は発熱、③鼻水又は鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳

以上

審査報告 (4)

令和 4 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ゾコーバ錠 125 mg
[一 般 名] エンシトレルビル フマル酸
[申 請 者] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 2 月 25 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議において、審査報告 (3) に記載した「4.R.2 有効性について」、「4.R.3 安全性について」及び「4.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告 (3) に記載した「4.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持され、追加で以下の意見が出された。

- 添付文書における投与開始時期に関する記載は、安全性の懸念によるものではなく、症状発現（0 日目）から 3 日目までに投与開始された患者において有効性が推定された旨の注意喚起であることを明確にすることが肝要である。
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの対象患者（重症化リスク因子の有無によらない軽症～中等症Ⅰ相当の患者）等を踏まえると、本剤は SARS-CoV-2 による感染症患者に広く使用される可能性がある。現時点で本薬に対する耐性化や重篤な有害事象に係る具体的な懸念はないものの、広く使用された場合に、これらの懸念が顕在化する可能性は否定できない。また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目や得られた成績を医師が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よう注意喚起するべきである。
- 本剤の使用実態下における重症化（死亡や入院）の有無についても、使用成績調査において情報収集することは重要である。

機構は、以上の専門協議における議論を踏まえ、添付文書に以下の注意喚起を追記すること、また使用成績調査において重症化に関する情報を収集することを申請者に指示し、申請者は了解した。

[効能・効果に関連する注意]

「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。

[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。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告書、審査報告書（2）及び審査報告（3）における検討並びに専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、通常的安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表 13 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 14 及び表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	催奇形性	中等度以上の肝機能障害患者での安全性
有効性に関する検討事項		
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートでの有効性		

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

表 15 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性を確認する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤が投与された患者
観察期間	投与開始日から 28 日間 ^{a)}
予定症例数	3,000 例
主な調査項目	患者背景、本剤の使用状況、併用薬剤、投与前後の症状、有害事象、投与開始後の入院及び死亡の有無 ^{a)}

a) 専門協議における議論を踏まえて、観察期間が 14 日間から 28 日間に変更され、調査項目に投与開始後の入院及び死亡の有無が追加された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の有効性について検討可能な情報に限りがある上での、現時点での結論であることに留意する必要があるが、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートにおいて、症状発現から無作為化までの時間が 72 時間未満の SARS-CoV-2 による感染症患者に対して、プラセボ群と比較して本薬 375/125 mg 群において 5 症状の快復までの時間が短くなることが示され、12 症状でも快復までの時間が短くなる傾向が認められたことも踏まえると、本品目が SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性を有すると推定するに足る情報は得られたと判断した。なお、有効性に関する追加解析等

によって、推定された本剤の有効性の妥当性を再検討し、その結果に応じて製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

安全性について、催奇形性リスク及び薬物相互作用を含めて適切に注意喚起を行うことで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。ただし、小児患者における本薬の投与経験は限られており、特に体重 40 kg 未満の小児における投与経験はないことから、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの総括報告書等において、新たに得られた情報に基づいて、推定された本剤の有効性の妥当性を再検討し、確認できた内容を踏まえた本剤のベネフィット・リスクに関する総合的な考察を申請者が十分に行うための時間を考慮し、医薬品医療機器等法第 14 条の 2 の 2 第 1 項に基づく緊急承認の期限は 1 年が適切と考える。

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

[効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症

(変更なし)

[用法・用量]

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

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcription PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
TMPRSS2	Transmembrane protease, serine 2	II型膜貫通型セリンプロテアーゼ
医薬品医療機器等法	－（該当なし）	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
T1211 試験	－（該当なし）	2102T1211 試験
T1221 試験	－（該当なし）	2108T1221 試験
本剤	－（該当なし）	ゾコーバ錠 125 mg