

審議結果報告書

令和 4 年 2 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] パキロビッドパック
[一 般 名] ニルマトレルビル、リトナビル
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 1 月 14 日

[審 議 結 果]

本品目は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が世界的に流行している昨今の状況において、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。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条の 3 第 1 項に基づく承認に該当することが見込まれるとして、承認申請があったものである。

本品目については、令和 4 年 2 月 10 日に開催された医薬品第二部会において、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定による特例承認の可否について審議された。その結果、下記の承認条件が付されることを前提として、承認して差し支えないものとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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、再審査期間は 8 年、原体ニルマトレルビルは毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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. 医薬品医療機器等法施行規則第 41 条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して 7 ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第 74 条の 2 第 3 項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

特例承認に係る報告書

令和4年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

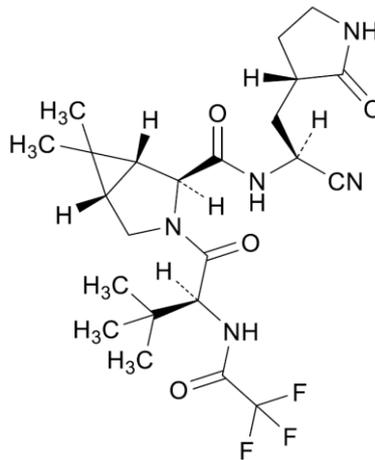
I. 品目

[販売名] パキロビッドパック
[一般名] ニルマトレルビル、リトナビル
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和4年1月14日
[剤形・含量] 1シート（1日分）中に1錠中にニルマトレルビル 150 mg を含有するフィルムコーティング錠 4 錠及び1錠中にリトナビル 100 mg を含有するフィルムコーティング錠 2 錠を組み合わせた製剤

[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]

<ニルマトレルビル>



分子式： $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$

分子量： 499.53

化学名：

(日本名) (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-シアノ-2-[(3*S*)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル}-3-[(2*S*)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ブタノイル]-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシアミド

(英名) (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-Cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethyl}-3-[(2*S*)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide

[特記事項] 本品目は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく第14条第1項の承認に該当する品目として取り扱われた [医薬品審査管理課長通知（令和4年1月13日付け薬生

薬審発 0113 第 4 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

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料	3
3. 提出された資料のまとめ	10
4. 総合評価	13

[略語等一覧]

別記のとおり。

II. 提出された資料の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

新型コロナウイルス感染症は SARS-CoV-2 による感染症であり、主な症状として、発熱、咳、咳以外の急性呼吸器症状及び重篤な肺炎が報告されている¹⁾。本邦においては、2020 年 1 月 15 日に SARS-CoV-2 に感染した 1 例目の患者が確認され、2020 年 2 月 1 日、新型コロナウイルス感染症²⁾ が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）に基づく指定感染症³⁾ 及び検疫法に基づく検疫感染症⁴⁾ に指定された。2022 年 2 月 2 日現在、本邦における感染者（PCR 陽性）は 2,811,050 例、入院治療等を要する者は 624,145 例（うち、重症者は 886 例）、退院又は療養解除となった者は 2,144,690 例、死亡は 18,871 例と報告されている⁵⁾。

ニルマトレルビル（以下、「本薬」）は、Pfizer Inc.により創製された SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ（Mpro、3CL プロテアーゼ又は nsp5 と呼ばれる）阻害剤であり、ポリタンパク質の切断を阻止することにより、ウイルス複製を抑制する。また、リトナビル（以下、「RTV」）は、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を示さないが、本薬の主要代謝酵素である CYP3A の阻害作用を有するため、本薬の血漿中濃度を維持する目的で併用される。本邦において、RTV を含有する薬剤として、ノービア錠 100 mg、カレトラ配合錠及び同配合内用液が承認されている。なお、本品目は本薬及び RTV を併用することで薬効を期待するものであることから、海外において、本薬及び RTV の錠剤が一つのブリスターシートに同梱された製剤として流通しており、特例承認に係る承認申請にあたり、海外の流通品を本邦においても流通させるため、1 品目として承認申請された。

今般、申請者は、米国 FDA による Emergency Use Authorization が得られていること及び国際共同第 II /III 相試験（C4671005 試験）成績等に基づき、本品目は医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項に基づく第 14 条第 1 項の承認に該当するとして、特例承認に係る承認申請を行った。本申請に際して、米国 FDA に対する Emergency Use Authorization に係る申請時提出資料、米国 FDA の Emergency Use Authorization を受けた際に作成された FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS⁶⁾、治験薬概要書及び国際共同第 II /III 相試験（C4671005 試験）成績が提出された。なお、本報告書は「特例承認を求める申請が検討されている医薬品の取扱いについて（依頼）」（令和 4 年 1 月 13 日付け薬生薬審発 0113 第 4 号）に基づき審査を行ったものである。

2. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料

有効性及び安全性に関する主な資料として、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（C4671005 試験）成績が提出された。

¹⁾ 2020 年 2 月 1 日～8 月 5 日に感染症発生動向調査へ届け出られた 29,601 例の届出時の症状 [感染症週報 2020 年通巻第 22 巻 31・32 合併号：<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-31-32.pdf>（最終確認日：2022 年 2 月 2 日）]

²⁾ 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス（令和 2 年 1 月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限り。）であるものに限り。

³⁾ 既に知られている感染性の疾病（一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。）であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの（感染症法第 6 条）

⁴⁾ 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの（検疫法第 2 条第 3 号）

⁵⁾ 厚生労働省：<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>（最終確認日：2022 年 2 月 2 日）

⁶⁾ 米国添付文書に相当する内容が含まれる文書

2.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験<2021年7月～継続中（2021年10月データカットオフ）>）

18歳以上のSARS-CoV-2による感染症患者〔目標例数3,100例（各群1,550例）⁷⁾〕を対象に、本薬及びRTV併用投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ブルガリア、メキシコ、インド、ウクライナ、日本等の20の国又は地域322施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表1のとおりであった。

表1 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. SARS-CoV-2陽性（無作為化前5日以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認^{a)}） 2. SARS-CoV-2による感染症の症状^{b)}発現が無作為化前5日以内であり、かつ無作為化時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状^{b)}が1つ以上認められる 3. 次のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも一つ有する <ul style="list-style-type: none"> ・ 60歳以上 ・ BMI 25 kg/m²超 ・ 喫煙者（過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙がある） ・ 免疫抑制疾患^{c)}又は免疫抑制剤の継続投与^{d)} ・ 慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ） ・ 高血圧の診断を受けている ・ 心血管系疾患（心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する） ・ 1型又は2型糖尿病 ・ 慢性腎臓病 ・ 鎌状赤血球症 ・ 神経発達障害（脳性麻痺、ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等） ・ 限局性皮膚がんを除く活動性のがん ・ 医療技術への依存（SARS-CoV-2による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等）
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. SARS-CoV-2による感染症の治療のための入院歴がある 2. 入院が必要な状態又は無作為化後48時間以内に入院が必要になることが想定される 3. 現在の感染より前に、抗原又は核酸検出検査によりSARS-CoV-2感染が確認されたことがある 4. 活動性の肝疾患（慢性又は活動性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く）の既往歴を有する 5. 透析中又は中等度から重度の腎機能障害（スクリーニング前6カ月以内の血清クレアチニン値に基づくCKD-EPI式で算出されたeGFRが45 mL/分/1.73 m²未満）を有する 6. ウイルス量が400 copies/mL超のHIV感染症患者又はHIV感染症の治療のために併用禁止薬を使用しているHIV感染症患者 7. SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有する又は無作為化34日目より前に接種を受けることが予想されている 8. 無作為化前24時間以内の酸素飽和度が92%未満（安静時、室内気）^{e)}

a) プロトコル改訂第1版（2021年7月2日）で無作為化前72時間以内から5日以内に変更された。

b) 咳、息切れ又は呼吸困難、発熱（38℃超）又は熱っぽさ等、悪寒又は震え、疲労、筋肉又は体の痛み、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、咽頭痛、鼻詰まり又は鼻水

c) 骨髄移植、臓器移植、原発性免疫不全症、CD4陽性細胞数が200/μL未満かつウイルス量が400 copies/mL未満のHIV感染症患者等

d) 試験組入れ前30日以内に14日以上連続でプレドニゾン20mg/日以上に相当するコルチコステロイドの投与、試験組入れ前90日以内に生物製剤（インフリキシマブ、ウステキマブ等）若しくは免疫調節薬（メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン等）の投与、又はがん化学療法を受けた場合

e) 肺に基礎疾患を有し、長期的に酸素投与を受けている場合は、日常的に受けている在宅酸素療法下における値

⁷⁾ 主要評価項目である無作為化28日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者の割合について、プラセボ群における割合を7%、本薬及びRTV併用群とプラセボ群との群間差を3.5%と仮定し、有意水準両側5%の下、検出力を90%確保するために必要な例数は1,779例と算出された。主要な有効性解析対象集団から除外するSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されている又は投与予定の被験者は20%と想定し、組入れは約25%までとすること、同様にSARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前3日を超える被験者は25%と想定し、組入れは約1,000例までとすることとされ、加えて、脱落率を約5%と仮定して、目標例数は3,100例とされた。

用法・用量⁸⁾は、本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用又はプラセボを 1 日 2 回⁹⁾、5 日間経口投与することとされた。

本試験では 2 回の間中解析が計画され¹⁰⁾、1 回目は有効性、無益性及び症例数再設定の検討、2 回目は有効性及び無益性の検討を目的として、それぞれ mITT 集団の目標例数の約 45%及び約 70%の被験者が無作為化 28 日目の評価を完了した時点で実施する計画とされた。1 回目の中間解析 (2021 年 10 月 26 日 データカットオフ) において、事前に規定された有効性の基準を満たしたとして、外部データモニタリング委員会により試験中止が勧告された。当該勧告を受け、2021 年 11 月 5 日以降の被験者の組入れが中止された。2 回目の中間解析は実施されなかった。その後、組み入れられたすべての被験者の無作為化 28 日目までの有効性及び無作為化 34 日目までの安全性について解析が実施された (2021 年 12 月 11 日 データカットオフ、速報値)。本報告書においては、特記しない限り、本試験の成功の可否を判定する上での主たる成績となる 1 回目の中間解析 (以下、「中間解析」) の結果を示す。

無作為化された 1,361 例 (本薬及び RTV 併用群 678 例、プラセボ群 683 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1,349 例 (本薬及び RTV 併用群 672 例、プラセボ群 677 例) が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち、ベースライン後から無作為化 28 日目までに少なくとも 1 回の Visit があり、ベースライン時点で SARS-CoV-2 による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現から 3 日以内に治験薬が投与された 774 例 (本薬及び RTV 併用群 389 例、プラセボ群 385 例) が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

無作為化 34 日目までの試験中止例は 107 例 (本薬及び RTV 併用群 50 例、プラセボ群 57 例) であり、その内訳は死亡 10 例 (本薬及び RTV 併用群 0 例、プラセボ群 10 例)、追跡不能 16 例 (本薬及び RTV 併用群 9 例、プラセボ群 7 例)、被験者の申し出による中止 63 例 (本薬及び RTV 併用群 31 例、プラセボ群 32 例)、その他 18 例 (本薬及び RTV 併用群 10 例、プラセボ群 8 例) であった。

有効性について、主要評価項目である無作為化 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡 (以下、「イベント」) が認められた被験者の割合 (mITT 集団) は、表 2 のとおりであり、本薬及び RTV 併用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。また、主要評価項目のイベント発現までの累積発現割合の推移についての Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。なお、イベント発現例のうち、SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院は本薬及び RTV 併用群 3 例及びプラセボ群 27 例、理由を問わない死亡は本薬及び RTV 併用群 0 例及びプラセボ群 7 例であった (入院後に死亡した被験者は重複してカウント)。

⁸⁾ 健康成人を対象とした臨床試験データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにより、個体間変動を約 60%と想定して本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用を 1 日 2 回投与した場合の本薬のタンパク非結合型の血漿中トラフ濃度を推定したところ、95%超の被験者において *in vitro* での SARS-CoV-2 に対する EC₉₀ (90.4 ng/mL) を上回ることが推定されたことを踏まえ設定された。

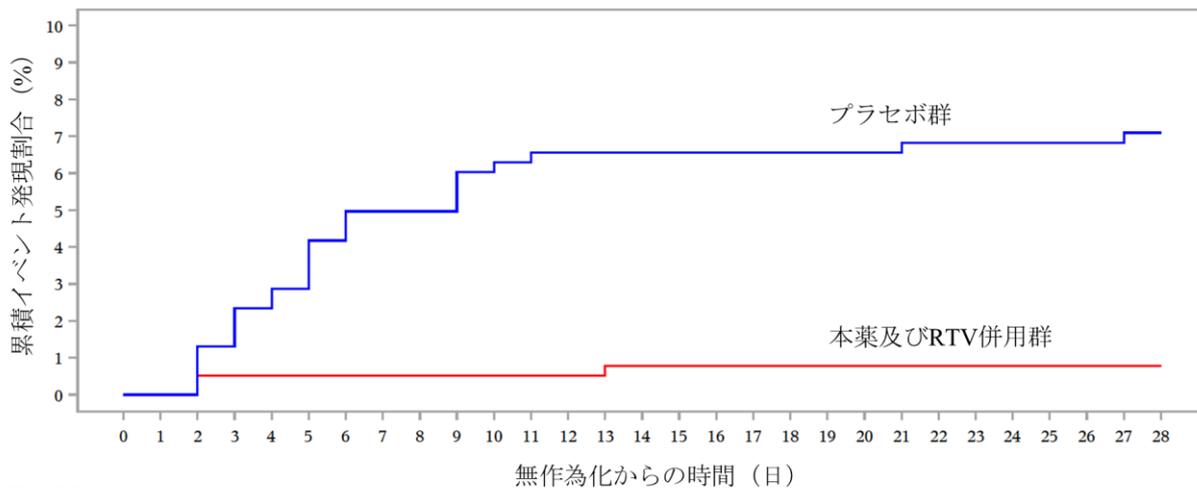
⁹⁾ 初回と 2 回目の服用間隔は 4 時間以上 12 時間以内、それ以降の服用間隔は 12 時間 (±30 分間) とされた。

¹⁰⁾ 中間解析は外部データモニタリング委員会により実施された。

表 2 無作為化 28 日目までに SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者の割合 (mITT 集団)

	本薬及び RTV 併用群	プラセボ群
イベント発現割合	0.8% (3/389 例)	7.0% (27/385 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a) b)	-6.317% [-9.041%, -3.593%]	
p 値 a) b) c)	<0.0001	

a) 無作為化 34 日目の Visit において、無作為化 28 日目の評価を完了した場合は最終 Visit 時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとされた。
 b) 群間差は Kaplan-Meier 法により推定したイベント発現割合より、分散は Greenwood の公式に基づき算出された。信頼区間は正規近似法により算出された。
 c) Wald 検定。有意水準両側 0.2%、試験全体の有意水準は両側 5%とされ、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法として O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いられた。



No. at risk
 本薬及びRTV併用群: 389 389 389 387 386 383 383 382 381 380 380 380 380 380 377 377 376 376 376 374 374 371 369 369 369 369 367
 プラセボ群: 385 385 385 379 374 370 365 360 358 358 354 353 352 352 352 352 352 352 352 351 351 347 347 346 345 345 344 338

図 1 主要評価項目の累積イベント発現割合 (mITT 集団)

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後から無作為化 28 日目までに少なくとも 1 回の Visit があり、ベースライン時点で SARS-CoV-2 による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない被験者 (mITT1 集団) 及び無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後から無作為化 28 日目までに少なくとも 1 回の Visit がある被験者 (mITT2 集団) における主要評価項目のイベントが認められた被験者の割合は表 3 のとおりであり、mITT 集団の結果との間に大きな差異は認められなかった。

表 3 無作為化 28 日目までに SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者の割合

	本薬及び RTV 併用群	プラセボ群
mITT1 集団	イベント発現割合 a)	1.0% (6/607 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] b) c)	-5.765% [-7.917%, -3.613%]
mITT2 集団	イベント発現割合 a)	1.1% (7/661 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] b) c)	-5.425% [-7.460%, -3.390%]

a) イベント発現例の内訳 (入院後に死亡した被験者は重複してカウント)
 mITT1 集団: 入院は本薬及び RTV 併用群 6 例及びプラセボ群 41 例、死亡は本薬及び RTV 併用群 0 例及びプラセボ群 10 例
 mITT2 集団: 入院は本薬及び RTV 併用群 7 例及びプラセボ群 43 例、死亡は本薬及び RTV 併用群 0 例及びプラセボ群 10 例
 b) 無作為化 34 日目の Visit において、無作為化 28 日目の評価を完了した場合は最終 Visit 時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとされた。
 c) 群間差は Kaplan-Meier 法により推定したイベント発現割合より、分散は Greenwood の公式に基づき算出された。信頼区間は正規近似法により算出された。

主な部分集団における主要評価項目のイベントが認められた被験者の割合は表4のとおりであった。

表4 無作為化28日目までにSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者の割合 (mITT 集団)

		本薬及びRTV 併用群	プラセボ群
年齢	65歳未満	イベント発現割合	0.6% (2/345例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-4.880% [-7.465%, -2.295%]
	65歳以上	イベント発現割合	2.3% (1/44例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-15.374% [-26.726%, -4.023%]
性別	男性	イベント発現割合	1.0% (2/198例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-7.505% [-11.625%, -3.385%]
	女性	イベント発現割合	0.5% (1/191例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-4.990% [-8.467%, -1.513%]
抗SARS-CoV-2抗体の有無	なし	イベント発現割合	1.8% (3/168例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-12.173% [-17.739%, -6.607%]
	あり	イベント発現割合	0% (0/217例)
		プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a) b)}	-1.478% [-3.138%, 0.182%]

a) 無作為化34日目のVisitにおいて、無作為化28日目の評価を完了した場合は最終Visit時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとされた。
 b) 群間差はKaplan-Meier法により推定したイベント発現割合より、分散はGreenwoodの公式に基づき算出された。信頼区間は正規近似法により算出された。

また、中間解析の後に実施された、組み入れられたすべての被験者の無作為化28日目までの有効性の解析結果の速報値は表5のとおりであり、中間解析の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。

表5 無作為化28日目までにSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者の割合 (中間解析後 ^{a)}、速報値)

		本薬及びRTV 併用群	プラセボ群
mITT 集団	イベント発現割合 ^{b)}	0.717% (5/697例)	6.452% (44/682例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c) d)}	-5.807% [-7.777%, -3.837%]	
	p値 ^{c) d) e)}	<0.0001	
mITT1 集団	イベント発現割合 ^{b)}	0.770% (8/1,039例)	6.310% (66/1,046例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c) d)}	-5.619% [-7.207%, -4.031%]	
mITT2 集団	イベント発現割合 ^{b)}	0.812% (9/1,109例)	6.099% (68/1,115例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c) d)}	-5.363% [-6.884%, -3.842%]	

mITT 集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、SARS-CoV-2による感染症の症状発現から3日以内に治験薬が投与された被験者
 mITT1 集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン時点でSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もない被験者
 mITT2 集団：無作為化され、治験薬が1回以上投与された被験者
 a) 中間解析の後に実施された、組み入れられたすべての被験者の無作為化28日目までの有効性の解析結果
 b) イベント発現例の内訳 (入院後に死亡した被験者は重複してカウント)
 mITT 集団：入院は本薬及びRTV 併用群5例及びプラセボ群44例、死亡は本薬及びRTV 併用群0例及びプラセボ群9例
 mITT1 集団：入院は本薬及びRTV 併用群8例及びプラセボ群65例、死亡は本薬及びRTV 併用群0例及びプラセボ群12例
 mITT2 集団：入院は本薬及びRTV 併用群9例及びプラセボ群67例、死亡は本薬及びRTV 併用群0例及びプラセボ群12例
 c) 無作為化34日目のVisitにおいて、無作為化28日目の評価を完了した場合は最終Visit時点で、その前に試験中止又は追跡不能となった場合は最後に記録がある時点で打ち切りとされた。
 d) 群間差はKaplan-Meier法により推定したイベント発現割合より、分散はGreenwoodの公式に基づき算出された。信頼区間は正規近似法により算出された。
 e) Wald検定

ベースラインから無作為化5日目までのウイルス量 (鼻咽頭ぬぐい検体) の変化¹¹⁾ は、本薬及びRTV 併用群 $-2.81 \pm 0.14 \log_{10} \text{copies/mL}$ (233例)、プラセボ群 $-1.85 \pm 0.13 \log_{10} \text{copies/mL}$ (266例) であり、群間差は $-0.96 \pm 0.12 \log_{10} \text{copies/mL}$ であった。

¹¹⁾ 2021年9月30日データカットオフ。最小二乗平均±標準誤差で示す。検出下限 (100 copies/mL) 未満の場合は 50 copies/mL ($1.69 \log_{10} \text{copies/mL}$) とされた。投与群、ベースラインのウイルス量、ベースラインにおけるSARS-CoV-2による感染症に対するモノクローナル抗体の投与歴・投与予定、地理的地域、ベースラインの抗体の有無及び症状発現からの期間を共変量としたANCOVAモデル。mITT2

SARS-CoV-2 の塩基配列解析が可能な検体が得られた被験者 (878 例) において認められた SARS-CoV-2 は 98.53% が Delta 株であった。

安全性¹²⁾ について、有害事象及び副作用¹³⁾ は、本薬及び RTV 併用群で 19.8% (133/672 例) 及び 7.3% (49/672 例)、プラセボ群で 22.3% (151/677 例) 及び 4.3% (29/677 例) に認められた。いずれかの群で 1% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 1% 以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬及び RTV 併用群 (672 例)	プラセボ群 (677 例)	本薬及び RTV 併用群 (672 例)	プラセボ群 (677 例)
全体	133 (19.8)	151 (22.3)	49 (7.3)	29 (4.3)
味覚不全	32 (4.8)	1 (0.1)	25 (3.7)	1 (0.1)
下痢	26 (3.9)	13 (1.9)	13 (1.9)	2 (0.3)
悪心	13 (1.9)	14 (2.1)	6 (0.9)	7 (1.0)
頭痛	10 (1.5)	11 (1.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	9 (1.3)	2 (0.3)	5 (0.7)	1 (0.1)
発熱	8 (1.2)	7 (1.0)	0	1 (0.1)
COVID-19 肺炎	5 (0.7)	23 (3.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.6)	10 (1.5)	0	1 (0.1)
COVID-19	3 (0.4)	12 (1.8)	0	0
フィブリン D ダイマー増加	3 (0.4)	11 (1.6)	0	1 (0.1)
肺炎	2 (0.3)	7 (1.0)	0	0

例数 (%)、MedDRA ver.24.0

死亡に至った有害事象は、本薬及び RTV 併用群では認められず、プラセボ群 10 例 (COVID-19 肺炎 5 例、COVID-19 2 例、低酸素症、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬及び RTV 併用群 13 例 [COVID-19 肺炎 4 例、COVID-19 2 例、動悸、胸部不快感、膿瘍、肺炎、敗血症、腎クレアチニン・クリアランス減少、ヘモグロビン減少、酸素飽和度低下、顔面麻痺及び呼吸困難各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 46 例 [COVID-19 肺炎 21 例、COVID-19 及び肺炎各 7 例、急性呼吸不全 4 例、低酸素症 3 例、腎クレアチニン・クリアランス減少、呼吸困難、肺臓炎各 2 例、直腸出血、異型肺炎、頭蓋脳損傷、眼外傷、手骨折、交通事故、手首関節骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、大腸腺腫、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患及び呼吸不全各 1 例 (重複あり)] に認められた。このうち、本薬及び RTV 併用群 1 例 [動悸、胸部不快感及び呼吸困難各 1 例 (重複あり)] は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本薬及び RTV 併用群 16 例 [悪心 5 例、嘔吐 4 例、腎クレアチニン・クリアランス減少 2 例、動悸、下腹部痛、大腸炎、下痢、胸部不快感、COVID-19、COVID-19 肺炎、白血球百分率数異常、ヘモグロビン減少、酸素飽和度低下、白血球数減少、筋肉痛、浮動性めまい、味覚不全、膿出血、呼吸困難及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (重複あり)]、プラセボ群 29 例 [COVID-19 肺炎 10 例、COVID-19 4 例、悪心、糸球体濾過率減少、急性呼吸不全及び低酸素症各 2 例、下痢、肺炎、血中ブ

集団のうち、ベースライン時のウイルス量のデータがない若しくはウイルスが検出されなかった被験者又は規定された綿棒で検体が採取されなかった被験者は除外された。

¹²⁾ 無作為化 34 日目の Visit 以前に認められた有害事象及び副作用

¹³⁾ 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

ドウ糖増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、糸球体濾過率異常、下肢静止不能症候群、不眠症、咳嗽、間質性肺疾患、呼吸不全及び発疹各 1 例（重複あり）に認められた。このうち、本薬及び RTV 併用群 7 例 [悪心 4 例、嘔吐 3 例、動悸、大腸炎、下痢、胸部不快感、筋肉痛、浮動性めまい、味覚不全、呼吸困難、斑状丘疹状皮疹各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 3 例（悪心、血中ブドウ糖増加及び発疹各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は軽快又は回復であった。

また、中間解析の後に実施された、組み入れられたすべての被験者の無作為化 34 日目までの安全性に関する解析結果の速報値について、有害事象¹⁴⁾は、本薬及び RTV 併用群で 22.6% (251/1,109 例)、プラセボ群で 23.9% (266/1,115 例) に認められた。いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。死亡に至った有害事象は、本薬及び RTV 群 0 例、プラセボ群 13 例、重篤な有害事象は、本薬及び RTV 併用群 1.6% (18/1,109 例)、プラセボ群 6.6% (74/1,115 例)、投与中止に至った有害事象は、本薬及び RTV 併用群 2.1% (23/1,109 例)、プラセボ群 4.2% (47/1,115 例) に認められた¹⁵⁾。

表 7 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団、中間解析後^{a)}、速報値)

事象名	本薬及び RTV 併用群 (1,109 例)	プラセボ群 (1,115 例)
全体	251 (22.6)	266 (23.9)
味覚不全	62 (5.6)	3 (0.3)
下痢	34 (3.1)	18 (1.6)
フィブリン D ダイマー増加	21 (1.9)	31 (2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.5)	27 (2.4)
悪心	16 (1.4)	19 (1.7)
頭痛	15 (1.4)	14 (1.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	16 (1.4)	18 (1.6)
嘔吐	12 (1.1)	9 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (0.9)	14 (1.3)
C-反応性蛋白増加	9 (0.8)	13 (1.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9 (0.8)	12 (1.1)
COVID-19 肺炎	7 (0.6)	41 (3.7)
COVID-19	3 (0.3)	14 (1.3)
肺炎	2 (0.2)	15 (1.3)

例数 (%), MedDRA ver.24.1

a) 中間解析の後に実施された、組み入れられたすべての被験者の無作為化 34 日目までの安全性の解析結果

日本人¹⁶⁾は中間解析後に実施された解析¹⁷⁾に 6 例（本薬及び RTV 併用群 4 例、プラセボ群 2 例）が含まれ、このうち、本薬及び RTV 併用群 1 例は中間解析にも含まれた。有効性について、無作為化 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者は、本薬及び RTV 併用群 0/4 例、プラセボ群 1/2 例（入院）であった。安全性について、有害事象は本薬及び RTV 併用群で 2 例 [咯血 1 例及び味覚不全 2 例（重複あり）]、プラセボ群で 1 例 [肝酵素異常及び肺塞栓症各 1 例（重複あり）] に認められ、本薬及び RTV 併用群の味覚不全は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。重篤な有害事象は、本薬及び RTV 併用群では認められず、プラセボ群 1 例（肺塞栓症）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、投与中止に至った有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

¹⁴⁾ 治験薬との因果関係を評価した情報は提出されていない。

¹⁵⁾ 具体的な事象名についての情報は提出されていない。

¹⁶⁾ 本邦の治験実施医療機関で登録された被験者

¹⁷⁾ 中間解析の後に実施された、組み入れられたすべての被験者の無作為化 28 日目までの有効性の解析及び無作為化 34 日目までの安全性の解析

3. 提出された資料のまとめ

3.1 有効性について

In vitro での検討において、本薬は SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) に対して抗ウイルス活性が示されている (dNHBE 細胞:EC₅₀ 61.8 nmol/L、Vero E6-TMPRSS2 細胞:EC₅₀ 38 又は 71.2 nmol/L)。また、SARS-CoV-2 の変異株である B.1.1.7 系統 (Alpha)、B.1.351 系統 (Beta)、P.1 系統 (Gamma)、B.1.617.2 系統 (Delta)、C.37 系統 (Lambda) 及び B.1.1.529 系統 (Omicron) に対する EC₅₀ はそれぞれ 170、217、204、82.2、93 及び 23 nmol/L (Vero E6-TMPRSS2 細胞) であり、SARS-CoV-2 臨床分離株 (USA-WA1/2020 株) と抗ウイルス活性は大きく異ならなかった。*In vivo* での検討において、マウス馴化株である SARS-CoV-2-MA10 株を感染させたマウスで本薬投与により肺ウイルス力価の減少等が認められている。以上より、非臨床の観点から本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性は期待できる。

また、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 (C4671005 試験) の中間解析において、主要評価項目である無作為化 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡が認められた被験者の割合について、本薬及び RTV 併用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ており、本薬及び RTV 併用の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待できると考える (2.1 参照)。

以上を踏まえ、本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待できると考えるが、日本人における投与経験は極めて限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。また、変異株に対する本剤の抗ウイルス活性及び本剤投与による耐性変異の発現の有無は、本剤の有効性に関する重要な情報となり得ることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

3.2 安全性について

国際共同第 II/III 相試験 (C4671005 試験) における安全性の概要は表 8 のとおりであった。中間解析において、プラセボ群と比較して本薬及び RTV 併用群において、有害事象、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発現割合が高い傾向は認められず、副作用は発現割合が高い傾向が認められた。中間解析において、プラセボ群と比較して本薬及び RTV 併用群で発現割合が高い傾向が認められた主な有害事象及び副作用¹⁸⁾ は味覚不全、下痢及び嘔吐であり (2.1 参照)、味覚不全及び下痢はいずれも非重篤かつ転帰は回復、嘔吐はいずれも非重篤かつ転帰は軽快又は回復であった。本薬及び RTV 併用群において死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象 1 例 (動悸、胸部不快感及び呼吸困難)、投与中止に至った有害事象 7 例 [悪心 4 例、嘔吐 3 例、動悸、大腸炎、下痢、胸部不快感、筋肉痛、浮動性めまい、味覚不全、呼吸困難、斑状丘疹状皮疹各 1 例 (重複あり)] は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は軽快又は回復であった。また、中間解析後に実施された解析において、中間解析と比べて安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかった。

¹⁸⁾ 本薬及び RTV 併用群で 1% 以上に認められ、プラセボ群よりも発現例数が 2 例以上多い有害事象及び副作用

表 8 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4671005 試験) における安全性の概要

	中間解析		中間解析後 (速報値) ^{a)}	
	本薬及び RTV 併用群 (672 例)	プラセボ群 (677 例)	本薬及び RTV 併用群 (1,109 例)	プラセボ群 (1,115 例)
有害事象	133 (19.8)	151 (22.3)	251 (22.6)	266 (23.9)
副作用	49 (7.3)	29 (4.3)	—	—
重篤な有害事象	13 (1.9)	46 (6.8)	18 (1.6) ^{b)}	74 (6.6) ^{b)}
死亡に至った有害事象	0	10 (1.5)	0	13 (1.2) ^{b)}
投与中止に至った有害事象	16 (2.4)	29 (4.3)	23 (2.1) ^{b)}	47 (4.2) ^{b)}

例数 (%)

—: 提出されていない

a) 中間解析の後に実施された、組み入れられたすべての被験者の無作為化 34 日目までの安全性の解析結果の速報値

b) 具体的な事象名は提出されていない

日本人における安全性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4671005 試験) における情報 (2.1 参照) に加えて、健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (C4671001 試験) に組み入れられた海外在住日本人¹⁹⁾ において、有害事象は本薬及び RTV 併用群 4/4 例 [腹部不快感、上腹部痛、下痢、疲労、転倒、血中甲状腺刺激ホルモン増加、味覚不全及び不眠症各 1 例 (重複あり)]、プラセボ及び RTV 併用群 2/2 例 [疲労、医療機器使用部位刺激感、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び四肢痛各 1 例 (重複あり)] に認められ、本薬及び RTV 併用群 2 例 (血中甲状腺刺激ホルモン増加及び味覚不全各 1 例)、プラセボ及び RTV 併用群 1 例 (血中甲状腺刺激ホルモン増加) は治験薬との因果関係は否定されず、転帰はいずれも回復であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上を踏まえ、本剤の安全性について、日本人における本剤の投与経験は極めて限られていることから、明確に結論付けることは困難であるものの、米国 Emergency use authorization の FACT SHEET も参考に、添付文書において以下の点等について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。また、本剤の日本人における安全性について、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4671005 試験) における有害事象及び副作用の発現状況を踏まえ、味覚不全、下痢、嘔吐等について、添付文書において注意喚起を行う必要がある。
- 本邦において既承認の RTV 含有製剤 (カレトラ配合錠及びノービア錠 100 mg) は、本剤と投与対象 (HIV 感染症患者)、投与量、配合薬の有無²⁰⁾ や投与期間 (長期投与) が異なるものの、RTV 含有製剤の添付文書において共通して重大な副作用とされている事象のうち、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群については、投与対象、投与量や投与期間に関わらず発現する可能性が否定できないこと、肝機能障害については、本剤の米国 EUA の FACT SHEET において RTV に関連して記載されていることから²¹⁾、本剤の添付文書において注意喚起を行う必要がある。なお、RTV 含有

¹⁹⁾ 本薬 250 mg (懸濁液剤) 及び RTV 100 mg の併用又はプラセボ及び RTV 100 mg の併用を 1 日 2 回、10 日間空腹時に経口投与された。海外第Ⅰ相試験 (C4671001 試験) で使用された本薬の製剤は市販予定製剤とは異なるものの、外国人に RTV 100 mg 併用下で本薬 250 mg (懸濁液剤) を投与したときと外国人に RTV 100 mg 併用下で本薬 300 mg (市販予定製剤) を投与したときの血漿中本薬曝露量は概ね類似していたことから、当該試験における本薬の安全性情報は日本人における臨床用量での安全性を評価する上で参考になり得ると考える。なお、海外第Ⅰ相試験 (C4671001 試験) 及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4671005 試験) の成績において、日本人集団と外国人集団との間で本薬の PK に明らかな民族差は認められていないこと、RTV 併用下における本薬の主要な排泄経路は腎排泄であることを踏まえると本薬の PK に民族差が生じる可能性は低いと考える。

²⁰⁾ カレトラ配合錠は成人の維持投与量としてロピナビル 1 日 800 mg 及び RTV 1 日 200 mg、ノービア錠 100 mg は成人の維持投与量として RTV 1 日 1200 mg

²¹⁾ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4671005 試験) において明らかなシグナルは認められなかったものの、RTV100 mg/日を 12~24 週間投与するレジメンである VIEKIRA PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets、本邦未承認) の米国添付文書を参考に本剤の FACT SHEET に記載された。[CDER Scientific Review Documents Supporting Emergency Use Authorizations for Drug and Biological Therapeutic Products : <https://www.fda.gov/media/155194/download> (最終確認日: 2022 年 2 月 2 日)]

製剤の添付文書において共通して重大な副作用とされているその他の事象（高血糖、糖尿病及び出血傾向）については、HIV 感染症の患者背景や長期投与等とも関連する可能性のある事象であり、SARS-CoV-2 による感染症患者における発現リスクは高くはないと考えられるものの、本剤の重要な潜在的リスクと設定し、製造販売後に引き続き発現状況について確認し、新たな情報が得られた場合には添付文書を改訂する等、適切に対応する必要がある。

- 本剤に含まれる RTV は CYP3A の強い阻害活性を有すること等から、本剤は多くの薬剤と相互作用を生じる可能性があり、既承認の RTV 含有製剤も参考に本剤の添付文書において併用禁忌及び併用注意となる薬剤について注意喚起を行う必要がある。また、本邦において RTV は HIV 感染症の治療薬として承認されているが、本剤が SARS-CoV-2 による感染症に対して承認された場合、より多くの医療機関において投与されることになることから、本剤投与時の相互作用リスクや患者の使用薬剤の確認の重要性について医療現場に周知すると共に本剤の相互作用が容易に理解されるよう適切に情報提供する必要がある。なお、本剤とミダゾラム（CYP3A の基質）等との臨床薬物相互作用試験が実施中であることから、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。

3.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）の成績を踏まえ、本剤の効能・効果は SARS-CoV-2 による感染症とすることが適切と考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）は、概ね軽症～中等症 I²²⁾ に相当する患者が対象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、当該試験は、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する患者が対象とされたが、本邦において、重症化リスク因子を有しない軽症～中等症の患者における治療選択肢は限られていること、当該試験において本剤の抗ウイルス薬としての有効性は示されており、重症化リスク因子を有しない患者に対する有効性も類推可能と考えること、本剤は経口剤であり軽症～中等症の患者への投与に適した剤形であること等を踏まえると、本剤の投与対象は重症化リスク因子を有する患者が中心ではあるものの、高熱や呼吸器症状等の相当の症状を呈し重症化のおそれがある場合等、本剤の投与が必要と考えられる患者に対して投与可能としておくことは有用と考える。なお、重症化リスクの高くない SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用を 1 日 2 回 5 日間経口投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験、C4671002 試験、NCT05011513）が実施中であることから、当該試験成績において本剤の適切な投与対象について新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

3.4 用法・用量について

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）成績を踏まえ、成人に対する用法・用量は、ニルマトレルビルとして 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与とすることが適切と考える。

また、腎機能障害被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（C4671011 試験）²³⁾において、正常な腎機能を

²²⁾ 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 6.2 版

²³⁾ 腎機能障害の程度 [eGFR (mL/分)] が軽度 (60 以上 90 未満)、中等度 (30 以上 60 未満) 及び重度 (30 未満) の腎機能障害被験者並びに腎機能が正常 (90 以上) の被験者に、本薬 100 mg を RTV 100 mg 併用下 (本薬の投与前 12 時間、投与時、投与後 12 時間及び 24 時間に投与) で単回投与したときの PK 及び安全性等を評価

有する被験者（eGFR：90 mL/分以上）と比較して、軽度（eGFR：60 mL/分以上 90 mL/分未満）、中等度（eGFR：30 mL/分以上 60 mL/分未満）及び重度（eGFR：30 mL/分未満）の腎機能障害を有する被験者では、本薬の AUC_{inf}（調整済み幾何平均値）がそれぞれ約 24%、87%及び 204%増加したことから、中等度の腎機能障害患者の用法・用量は、本薬の曝露量が正常な腎機能を有する患者と同程度となるように²⁴⁾、ニルマトレルビルとして 1 回 150 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回とすることが適切と考える。なお、重度の腎機能障害患者では本薬の曝露量が増加するが、現時点では臨床推奨用量が検討されていないことから本剤の投与は推奨されない。申請者は、今後、重度の腎機能障害を有する SARS-CoV-2 による感染症患者（血液透析中の患者も含む）を対象とした臨床試験を実施し、適切な用法・用量を検討する予定であると説明していることから、当該検討を踏まえ重度の腎機能障害患者に対する適切な用法・用量が設定される必要がある。

また、小児を対象として本薬及び RTV を併用投与した臨床試験は実施されていないものの、SARS-CoV-2 による感染症の流行拡大への緊急的対処が必要であり、小児患者も増加しつつある現状²⁵⁾ を勘案すると、本剤の小児への使用を可能な状況にしておくことは有用と考えられ、以下の点を踏まえると、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量を成人と同一の用法・用量に設定することは理解可能と考える。なお、米国 Emergency Use Authorization においても、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対して、成人と同じ用法・用量が設定されている。ただし、小児における有効性及び安全性について、計画中の小児を対象とした臨床試験結果を含め製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

- 本薬は SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ阻害剤であり、外来因子がターゲットであることから、成人と小児で目標とする本薬の曝露量に差異はないと考えられること。
- RTV 併用下における本薬の主要な排泄経路は腎排泄であり、小児における腎機能は 1 歳までに成人と同程度に発達するため（N Engl J Med 2003; 349: 1157-67）、12 歳以上の小児における腎機能は成人と同様であると考えられること。
- 母集団薬物動態モデルを用いた検討²⁶⁾ において、本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用を 1 日 2 回投与したときの血漿中本薬曝露量は、体重 40 kg 以上の小児と成人で概ね同程度になると推定されたこと。また、国際共同第 II/III 相試験（C4671005 試験）において、体重 40 kg 台の成人患者に本剤が投与されていること。

4. 総合評価

本申請に際し提出された資料を踏まえ、本剤の SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性は期待でき、安全性については、得られた情報を踏まえて適切に注意喚起を行うことで管理可能と考える。ただし、本申請に際し提出が猶予された資料を踏まえ、改めて本剤の品質、有効性及び安全性について検討する必要がある。

以上を踏まえ、本剤を特例承認する場合の効能・効果、用法・用量及び承認条件等は以下のように設

²⁴⁾ 正常な腎機能被験者（eGFR：90 mL/分以上）と比較して、中等度（eGFR：30 mL/分以上 60 mL/分未満）の腎機能障害被験者では、本薬の AUC_{inf} が約 87%増加したことを踏まえ、健康成人を対象とした臨床試験データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにおける本薬のクリアランスが 1/2 倍に低下すると仮定して、中等度の腎機能障害患者における血漿中本薬曝露量が推定された。

²⁵⁾ 感染症研究所 新型コロナウイルス感染症サーベイランス週報（2022 年第 3 週）：https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/PDF/COVID-19_2022w3.pdf（最終確認日：2022 年 2 月 2 日）、第 69 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 1 月 26 日）資料：<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000888030.pdf>（最終確認日：2022 年 2 月 2 日）

²⁶⁾ 成人と小児における体重分布の差異を考慮し、血漿中本薬曝露量が推定された。

定することが適当と考えられる。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、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、原体ニルマトレルビルは毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は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

[用法・用量]

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、ニルマトレルビルとして1回300 mg及びリトナビルとして1回100 mgを同時に1日2回、5日間経口投与する。

[承認条件等]

1. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第14条の3第2項の規定に基づき、医薬品医療機器等法施行令第28条第3項各号に掲げる以下の義務を課すこととしたこと。
 - (1) 第1号関係
本剤は、承認時において一部の試験成績は評価されていないことから、追加の臨床試験の成績がとりまとめられ次第、速やかに報告すること。
 - (2) 第2号関係
本剤の使用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生を知ったときは、速やかに報告すること。
 - (3) 第3号関係
本剤が特例承認を受けたものであること及び当該承認の趣旨が、本剤を使用する医療関係者に理解され、適切に患者又は代諾者に説明できるために必要な措置を講じること。
 - (4) 第4号関係
本剤の販売数量又は授与数量を必要に応じて報告すること。
2. 本剤は、承認に当たり、医薬品医療機器等法第79条第1項の規定に基づき、以下の条件を付したこと。
 - (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) 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して7ヶ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、医薬品医療機器等法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。
3. 本剤は、医薬品医療機器等法第14条の3第1項に基づく承認であるため、同法第75条の3の規定により、同法第14条の3第1項各号のいずれかに該当しなくなったと認めるとき、又は保健衛生上の危害の発生若しくは拡大を防止するため必要があると認めるときは、これらの承認を取り消すことがあること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
3CL	3C-like	3C 様
AUC _{inf}	Area under plasma concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under plasma concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CKD-EPI	Chronic kidney disease-epidemiology collaboration	－（該当なし）
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
dNHBE	Differentiated normal human bronchial epithelial cells	分化正常ヒト気道上皮細胞
EC ₅₀	Concentration required for 50% effect	50%効果濃度
EC ₉₀	Concentration required for 90% effect	90%効果濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
mITT	Modified intent-to-treat	－（該当なし）
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RTV	Ritonavir	リトナビル
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 2
TMPRSS	Transmembrane serine protease	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 8 月 10 日法律第 145 号）
医薬品医療機器等法施行規則	－（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施行規則（昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 1 号）
医薬品医療機器等法施行令	－（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施行令（昭和 36 年 2 月 1 日政令第 11 号）
本剤	－（該当なし）	パキロビッドパック
本薬	－（該当なし）	ニルマトレルビル