

承認条件に係る評価報告書の修正表

[販売名] ①パキロビッドパック、②同パック 300、③同パック 600

[一般名] ニルマトレルビル、リトナビル

[承認取得者] ファイザー株式会社

令和5年7月21日付の上記品目の承認条件に係る評価報告書について、下記のとおり修正を行う。  
この修正による評価結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
p23	表 22、除外基準	1. 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 <sup>b)</sup> ・ 65 歳以上 <sup>c)</sup> ・ BMI 30 kg/m <sup>2</sup> 超 <sup>d)</sup>	1. 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 <sup>b)</sup> ・ 65 歳以上 <sup>c)</sup> ・ BMI 30 kg/m <sup>2</sup> 超
p24	表 23	p 値 <sup>b)</sup>	p 値 <sup>a)</sup>

(下線部変更)

以上

# 承認条件に係る評価報告書

令和5年7月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## I. 品目

[販売名] ①パキロビッドパック、②同パック 300、③同パック 600

[一般名] ニルマトレルビル、リトナビル

[承認取得者] ファイザー株式会社

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

[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. 医薬品医療機器等法施行規則第41条に基づき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ある場合には、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。

(下線部：今回評価対象となる承認条件)

[承認年月日] ①令和4年2月10日、②③令和4年11月14日

[再審査期間] 令和12年2月9日まで

[評価担当部] 新薬審査第四部

[目次]

## I. 品目

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における評価の概要	1
1. 経緯等	1
2. 品質に関する資料及び機構における評価の概略	1
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における評価の概略	1
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における評価の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における評価の概略	12
7. 臨床の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評価の概略	18
III. 総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

## II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における評価の概要

### 1. 経緯等

ニルマトレルビル（以下、「本薬」）及びリトナビル（以下、「RTV」）を有効成分とするパキロビッドパック、同パック 300 及び同パック 600（以下、「本剤」）は、SARS-CoV-2 による感染症を効能又は効果として、医薬品医療機器等法第 14 条の 3 第 1 項の規定に基づき承認された特例承認品目である<sup>1)</sup>。また、医薬品医療機器等法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）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 カ月とされ、今般、品質、有効性及び安全性に係る資料が提出された。

### 2. 品質に関する資料及び機構における評価の概略

別途、医療用医薬品（10）その他の医薬品に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われ、機構において審査中であるが、品質上の大きな問題は認められていない。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における評価の概略

本薬の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、被験物質として本薬の遊離塩又はトリフルオロ酢酸塩が使用された。また、本項では特に記載のない限り、用いる値は平均値で示す。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 作用機序（CTD 4.2.1.1.1～4、4.2.1.1.7）

- 本薬は SARS-CoV-2（Wuhan-Hu-1 株）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）の活性を阻害した（IC<sub>50</sub>: 19.2 nmol/L、K<sub>i</sub>: 3.11 nmol/L、いずれも幾何平均値）。
- X 線結晶解析により、本薬は SARS-CoV-2（Wuhan-Hu-1 株）Mpro の活性部位のうち 15 アミノ酸残基<sup>2)</sup>（H41、M49、Y54、F140、G143、C145、H163、H164、M165、E166、L167、P168、H172、Q189 及び Q192）と結合することが示された。2023 年 4 月 30 日時点の GISAID データベースに登録されている Mpro のアミノ酸配列における当該アミノ酸残基の変異頻度は 0.069%以下であった。
- 哺乳類及びウイルス由来の 9 種のプロテアーゼ<sup>3)</sup>に対する本薬の阻害活性の IC<sub>50</sub> は 10 µmol/L 超（幾何平均値）であり、上述した Mpro に対する IC<sub>50</sub> [19.2 nmol/L（幾何平均値）] との選択比は、520 倍超であった。
- RTV は本薬の CYP3A による代謝を阻害し、血漿中濃度を増加させた（4.3 及び 6.2.1.1 参照）。RTV は検討した最高濃度（3 µmol/L）まで SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス活性を示さなかった。

##### 3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.13）

- 分化正常ヒト気管支上皮細胞（dNHBE 細胞）に感染させた SARS-CoV-2 臨床分離株（USA-WA1/2020 株）に対して、本薬の濃度依存的な抗ウイルス活性が認められ、感染 3 日後における EC<sub>50</sub> 及び EC<sub>90</sub> はそれぞれ 61.8 及び 181 nmol/L（幾何平均値）であった。

<sup>1)</sup> パキロビッドパックの承認後、中等度の腎機能障害患者用にパキロビッドパックの本薬 150 mg 錠量を 4 錠から 2 錠に減量した同パック 300 が、また、医療事故防止のためにパキロビッドパックの販売名を変更した同パック 600 が、それぞれ承認された。

<sup>2)</sup> SARS-CoV-2 の Mpro における本薬の結合部位から半径 5 Å 以内で、本薬と生化学的相互作用を示すことが特定されたアミノ酸残基

<sup>3)</sup> ヒトカテプシン B、ヒトカテプシン D、ヒトカテプシン L、ヒトカスパーゼ 2、ウシキモトリプシン、ヒトキモトリプシン、ヒトエラストラーゼ、ヒトトロンビン及び HIV-1 プロテアーゼ

- 各 SARS-CoV-2 臨床分離株を P-gp 欠損 Vero E6 細胞<sup>4)</sup> に感染させたときの抗ウイルス活性の EC<sub>50</sub> (nmol/L、幾何平均値) は、野生型 (USA-WA1/2020 株) 38.0、alpha 株 (B.1.1.7 系統) 41.0、beta 株 (B.1.351 系統、Mpro の K90R 変異) 141、beta 株 (B.1.351 系統、Mpro の K90R+P252L 変異) 127.2、gamma 株 (P.1 系統) 24.9、delta 株 (B.1.617.2 系統) 15.9、lambda 株 (C.37 系統) 21.2、mu 株 (B.1.621 系統) 25.7 及び omicron 株 (B.1.1.529/BA.1 系統) 16.2 であり、本薬の抗ウイルス活性が確認された。
- 各 SARS-CoV-2 臨床分離株を P-gp 阻害薬存在下の Vero E6-TMPRSS2 細胞<sup>4)</sup> に感染させたときの抗ウイルス活性の EC<sub>50</sub> (nmol/L、幾何平均値) は、野生型 (USA-WA1/2020 株) 98.8、並びに omicron 株の B.1.1.529/BA.2 系統 65、BA.2.12.1 系統 40、BA.4 系統 39、BA.4.6 系統 146、BA.5 系統 44、BF.7 系統 (Mpro の P252L+F294L 変異) 108、BF.7 系統 (Mpro の T243I 変異) 76.4、BQ.1 系統 104、BQ.1.11 系統 89.8 及び XBB.1.5 系統 113 であり、本薬の抗ウイルス活性が確認された。

### 3.1.3 *in vivo* 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.21~23)

- BALB/c マウス又は 129 マウスに SARS-CoV-2-MA10 株<sup>5)</sup> を鼻腔内接種した 4 時間後から本薬 300 若しくは 1,000 mg/kg を 1 日 2 回経口投与、又は 12 時間後から本薬 1,000 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したとき、肺のウイルス力価の減少、感染に伴う体重減少の抑制、肺炎症の病理スコアの改善が認められた。
- BALB/c マウスに SARS-CoV-2-MA10 株<sup>5)</sup> を鼻腔内接種した 4 時間後から本薬 300 mg/kg、RTV50 mg/kg 又は本薬/RTV 併用 300/50 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したとき、肺のウイルス力価の減少は RTV 単独投与では認められず、本薬単独投与又は本薬/RTV 併用投与により認められた。また、本薬/RTV 併用投与では肺炎症の病理スコアの改善が認められた。

### 3.1.4 耐性プロファイル (CTD 4.2.1.1.16~17、4.2.1.1.19~20)

- 各アミノ酸変異<sup>6)</sup> を有する SARS-CoV-2 の Mpro に対し、本薬の阻害活性が野生型と比較して 3 倍以上低下したアミノ酸変異及び阻害活性変化は、表 1 のとおりであり、野生型と比較して各変異導入 Mpro に対する阻害活性は 3.0~11,000 倍の低下が認められた。

表 1 Mpro の変異部位と阻害活性変化

種類	アミノ酸変異 (阻害活性変化 <sup>a)</sup> )
単一変異	Y54A <sup>b)</sup> (25)、F140A <sup>b)</sup> (21)、F140L <sup>b)</sup> (7.6)、F140S <sup>b)</sup> (260)、G143S <sup>b)</sup> (3.6)、S144A (46)、S144E (480)、S144T (170)、H164N <sup>b)</sup> (6.7)、E166A <sup>b)</sup> (35)、E166G <sup>b)</sup> (6.2)、E166V <sup>b)</sup> (7,700)、H172Y <sup>b)</sup> (250)、A173S (4.1)、A173V (16)、R188G (38)、Q192L <sup>b)</sup> (29)、Q192P <sup>b)</sup> (7.8)、V297A (3.0)
二重以上の変異	T21I+A173V (15)、T21I+A173V+T304I (55)、T21I+E166V <sup>b)</sup> (11,000)、T21I+L50F+A193P+S301P (7.3)、T21I+S144A (20)、L50F+E166A <sup>b)</sup> +L167F <sup>b)</sup> (210)、L50F+E166V <sup>b)</sup> (4,500)、L50F+F140L <sup>b)</sup> +L167F <sup>b)</sup> +T304I (190)、F140L <sup>b)</sup> +A173V (95)、S144A+E55L (56)、H172Y <sup>b)</sup> +P252L (180)、T304I+A173V (28)、T304I+T135I (5.1)、T304I+T21I+S144A (51)、T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28)

a) 野生型 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) Mpro に対する Ki を 1 とした時の変異導入 Mpro に対する Ki の比

b) SARS-CoV-2 の Mpro における本薬の結合部位から半径 5 Å 以内のアミノ酸残基 (3.1.1 参照)

<sup>4)</sup> 本薬は P-gp トランスポーターの基質であるため (4.5 参照)、P-gp 遺伝子を欠損させた細胞又は P-gp 阻害薬の存在下 (2 μmol/L) で検討された。

<sup>5)</sup> マウス ACE2 受容体に結合できるように S タンパク質に Q498Y+P499T 変異が導入されたマウス馴化株 (Nature 2020; 586: 560-66 及び Cell 2020; 183: 1070-85)。

<sup>6)</sup> SARS-CoV-2 の Mpro における本薬の結合部位から半径 5 Å 以内のアミノ酸残基 (3.1.1 参照) の変異、GISAID データベースで発現頻度の高いアミノ酸変異、C4671005 試験で検出されたアミノ酸変異、マウス肝炎ウイルス又は SARS-CoV-2 を用いた *in vitro* 耐性変異誘導試験で認められたアミノ酸変異から選択された。

- Mpro に各アミノ酸変異<sup>7)</sup>を導入した SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性が検討され、本薬の感受性が野生型と比較して低下したアミノ酸変異及び感受性変化は、表 2 のとおりであり、野生型と比較して各変異導入株に対する抗ウイルス活性は 2.5～6.5 倍の低下が認められた。また、Y54A、F140A、F140I、F140S、S144E、S144L、S144P、S144T、E166V、H172Y、A173T 又は A191V 変異株は分離できなかったことから、これらの変異はウイルスの複製能に影響を及ぼすと考えられた。

表 2 Mpro の変異導入部位と抗ウイルス活性の変化

種類	アミノ酸変異 (感受性変化 <sup>a)</sup> )
単一変異	F140L (4.1)、S144A (2.5-5.3)、E166A (3.3)、A173S (3.2)
二重以上の変異	E55L+S144A (6.5)、E166G+L232I (2.9)、S144A+T304I (3.1)、T21I+A260V+T304I (3.2)

a) 野生型 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) に対する EC<sub>50</sub> を 1 とした時の各変異導入株に対する EC<sub>50</sub> の比

- 最新の文献報告を含む SARS-CoV-2 を用いた *in vitro* 耐性誘導試験において、認められた Mpro の単一又は複数のアミノ酸変異及び当該変異を有する SARS-CoV-2 に対する本薬の感受性変化は、表 3 のとおりであり、継代前ウイルス又は野生型と比較して各変異株に対する抗ウイルス活性は最大 288 倍の低下が認められた。

表 3 *In vitro* 耐性誘導試験<sup>a)</sup> で認められたアミノ酸変異と当該変異を有する SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性の変化

種類	アミノ酸変異 (感受性変化 <sup>b)</sup> )
単一変異	T21I (1.1-4.6)、L50F (1.5-4.2)、P108S (-)、T135I (-)、F140L (4.1)、S144A (2.2-5.3)、C160F (-)、E166A (3.3)、E166V (25-288)、L167F (-)、T169I (-)、H172Y (-)、A173V (0.9-1.7)、V186A (-)、R188G (-)、A191V (-)、A193P (-)、P252L (5.9)、S301P (-)、T304I (1.4-5.5)
二重以上の変異	T21I+S144A (9.4)、T21I+E166V (83)、T21I+A173V (3.1)、T21I+T304I (3.0-7.9)、L50F+E166V (34-175)、L50F+T304I (5.9)、T135I+T304I (3.8)、F140L+A173V (10.1)、S144A+T304I (3.1)、H172Y+P252L (-)、A173V+T304I (20.2)、T21I+L50F+A193P+S301P (28.8)、T21I+S144A+T304I (27.8)、T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28.5)、T21I+A173V+T304I (15)、L50F+F140L+L167F+T304I (54.7)

-: データなし

a) SARS-CoV-2 を用いた *in vitro* 耐性変異誘導試験 (CTD 4.2.1.1-19~20) 及び公表文献における SARS-CoV-2 を用いた *in vitro* 耐性変異誘導試験 (Sci Adv 2022; 8: eadd7197、Nature 2023; 613: 558-64)。本薬存在下 (固定濃度又は漸増) で SARS-CoV-2 の野生株 (USA-WA1/2020 株又は human/DNK/DK-AHH1/2020 株) を P-gp 欠損 Vero E6 細胞、A549-ACE2 細胞又は VeroE6 細胞で継代して検討。

b) 継代前ウイルス又は野生型 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) に対する EC<sub>50</sub> を 1 とした時の変異株に対する EC<sub>50</sub> の比

### 3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.3)

- *in vitro* において、各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素の各放射性リガンド結合又は酵素活性に対して、本薬は検討された濃度 (100 µmol/L、臨床曝露量<sup>8)</sup> の約 51 倍) において、50% を超える阻害又は刺激作用を示さなかった。
- *in vitro* において、11 種のホスホジエステラーゼ (PDE)<sup>9)</sup> の酵素活性に対して、本薬は検討された濃度 (200 µmol/L、臨床曝露量<sup>8)</sup> の約 102 倍) において、50% を超える阻害作用を示さなかった。

### 3.3 安全性薬理試験

- 本薬の安全性薬理試験として中枢神経系、呼吸系及び心血管系への影響が評価された (表 4)。中

<sup>7)</sup> 変異導入 Mpro に対する本薬の Ki 値が野生型より上昇したアミノ酸変異、GISAID データベースで発現頻度の高いアミノ酸変異、C4671005 試験で検出されたアミノ酸変異及びマウス肝炎ウイルス又は SARS-CoV-2 を用いた *in vitro* 耐性変異誘導試験で認められたアミノ酸変異から選択され、以下の変異を導入した組換えウイルスが作製された。

G15S、E55L、L89F、K90R、P132H、F140L、S144A、E55L+S144A、H164N、E166A、E166G、E166G+L232I、A173S、Q189K、Q192L、T304I、S144A+T304I 及び T21I+A260V+T304I

<sup>8)</sup> PPK 最終モデルを用いて推定された、成人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での推定本薬 C<sub>max</sub> (3.16 µg/mL) (6.2.5 参照)、ヒトでの本薬非結合型分率 (0.31) (4.2 参照) 及び本薬分子量 (499.54) から算出した非結合型 C<sub>max</sub> (1.96 µmol/L=0.98 µg/mL)

<sup>9)</sup> ヒト PDE (1B1、2A1、3A1、4D3、5A1、7B、8B、9A1、10A1 及び 11A4) 及びウシ PDE6

中枢神経系及び呼吸系に対して本薬 1,000 mg/kg 投与時に異常所見が認められたが、一過性であり、無影響量（60 mg/kg/日）における本薬血漿中曝露量と臨床曝露量<sup>8)</sup>との比は約 3.5 倍であった。心血管系に対しては、*in vivo* の検討において、本薬 150 mg/kg/日投与時に一過性の心拍数減少、血圧上昇、左心室内圧最大上昇速度低下及び心電図変化（PR 間隔、RR 間隔及び QT 間隔延長、QTc 間隔短縮）が認められ、無影響量（40 mg/kg/日）における本薬血漿中曝露量は臨床曝露量<sup>8)</sup>と近似していた。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	曝露量比 <sup>a)</sup>	CTD (試験番号)
中枢神経系	Wistar ラット (雄 6 例/用量)	体温、機能観察総合評価法、自発運動量	本薬 0 <sup>b)</sup> 、0 <sup>c)</sup> 、60、1,000 mg/kg 単回	経口	1,000 mg/kg 投与群： ・自発運動量において、垂直運動平均回数の減少（最初の 5 分間）及び水平運動及び垂直運動平均回数の増加（最後の 30 分間）	無影響量 60 mg/kg： 3.5 倍	4.2.1.3.4 [8455743 ■GR274]
呼吸系		呼吸数、1 回喚起量、分時換気量（プレストモグラフィ）		経口	1,000 mg/kg 投与群：呼吸数及び分時換気量の増加（投与後 40～160 分）	無影響量 60 mg/kg： 3.5 倍	
心血管系	hERG 導入 HEK-293 細胞	hERG 電流（パッチクランプ法）	本薬 0 <sup>d)</sup> 、30、300 μmol/L	<i>in vitro</i>	300 μmol/L で 12.6% 抑制 IC <sub>50</sub> ：300 μmol/L 超	IC <sub>50</sub> ：153 倍超	4.2.1.3.1 ■LJ022)
	Nav1.5 発現 CHO 細胞	ピークナトリウム電流（パッチクランプ法）	本薬 0 <sup>d)</sup> 、0.003、0.03、0.3、3、30、300 μmol/L	<i>in vitro</i>	300 μmol/L まで抑制なし IC <sub>50</sub> ：300 μmol/L 超	IC <sub>50</sub> ：153 倍超	4.2.1.2.2 ■LJ073)
	Cav1.2 発現 CHO 細胞	カルシウム電流（パッチクランプ法）	本薬 0 <sup>d)</sup> 、0.003、0.03、0.3、3、30、300 μmol/L	<i>in vitro</i>	300 μmol/L まで抑制なし IC <sub>50</sub> ：300 μmol/L 超	IC <sub>50</sub> ：153 倍超	
	ラット摘出大動脈	血管収縮/弛緩作用	本薬 2 pmol/L～100 μmol/L	<i>ex vivo</i>	・血管収縮作用：なし ・血管弛緩作用：本薬濃度依存的に弛緩作用を示し、血管収縮抑制に対する IC <sub>50</sub> は 50.3 μmol/L	血管収縮抑制作用に対する IC <sub>50</sub> ：26 倍	4.2.1.3.2 ■LJ076)
	モルモット摘出ランゲルドルフ還流心モデル	心筋の収縮性、左室圧、冠動脈灌流圧、心電図	本薬 0.03～100 μmol/L	<i>ex vivo</i>	100 μmol/L まで影響なし IC <sub>50</sub> ：100 μmol/L 超	IC <sub>50</sub> ：51 倍超	4.2.1.3.3 ■LJ075)
	カニクイザル (雄 8 例)	心電図、血圧、心拍数、身体活動、体温（テレメトリー法、無麻酔下）	本薬 0 <sup>b)</sup> 、0 <sup>c)</sup> 、40、150 mg/kg/日 (20、75 mg/kg を 1 日 2 回、クロスオーバー)	経口	150 mg/kg/日投与群： ・心拍数の減少 ・RR 間隔の延長（投与後 0.75～16.00 時間） ・PR 間隔及び QT 間隔の延長（投与後 0.75～9.00 時間） ・QTc 間隔の短縮（投与後 7.25～16.00 時間） ・収縮期、拡張期及び平均血圧の上昇 ・左心室内圧最大上昇速度の低下	無影響量 40 mg/kg/日：0.54 倍	4.2.1.3.5 ■GR275)

a) 以下を基に算出された。

- ・PPK 最終モデルを用いて推定された、成人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での本薬推定 C<sub>max</sub> (3.16 μg/mL) (6.2.5 参照)、ヒトでの本薬非結合型分率 (0.31) (4.2 参照) 及び本薬分子量 (499.54) から算出した非結合型 C<sub>max</sub> (1.96 μmol/L=0.98 μg/mL)
- ・ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) の投与 1 日目における C<sub>max</sub>：11.0 μg/mL (雄)
- ・カニクイザルを用いた 15 日間反復投与毒性試験 (5.2 参照) の投与 1 日目における C<sub>max</sub>：1.79 μg/mL (雌雄合算)

b) 溶媒：2% (v/v) ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

c) 本薬 1,000 mg 投与群 (15% MTBE を含有) と同量の MTBE を添加した溶媒

d) 溶媒：0.3% (v/v) DMSO を含む生理食塩水

### 3.R 機構における評価の概略

#### 3.R.1 SARS-CoV-2 に対する本薬の作用機序及び抗ウイルス活性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 に対する本薬の作用機序及び抗ウイルス活性について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 の Mpro はウイルス RNA から翻訳されたポリタンパク質を切断し、ウイルスの複製等に必要となるタンパク質を生成する酵素であり、近縁のヒトの相同体は知られていない (Nat Commun 2021; 12: 6055)。本薬は SARS-CoV-2 の Mpro を阻害することで (3.1.1 参照)、SARS-CoV-2 の複製が阻害されると考えられる。また、*in vitro* において、本薬は、野生株及び omicron 株を含む各変異株に対して抗ウイルス活性が示されている (3.1.2 参照)。

機構は、以下のように考える。

本薬の SARS-CoV-2 に対する作用機序及び抗ウイルス活性に係る承認取得者の説明は受入れ可能と考える。ただし、新規変異株に対する本薬の抗ウイルス活性に関する情報は、有効性に関する重要な情報であることから、引き続き情報を収集し、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.R.2 SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性について、以下のように説明している。

*In vitro* において、本薬の酵素阻害活性及び感受性が低下するアミノ酸変異が確認されている (3.1.4 参照)。一方、臨床試験 (C4671005 試験及び C4671002 試験) で、治験薬投与前後に塩基配列解析が可能であった被験者<sup>10)</sup> において、本薬及び RTV 併用投与後に表 5 に示す Mpro 又は切断部位のアミノ酸変異が認められたものの、表 5 に示すアミノ酸変異が認められた被験者で 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は認められなかった。したがって、現時点で臨床的な有効性に影響を及ぼす本薬による耐性変異の発現リスクは低いと考えられる。

表 5 臨床試験において本薬及び RTV 併用投与後に新たに認められた SARS-CoV-2 Mpro 又は切断部位のアミノ酸変異<sup>a)</sup>

試験名	アミノ酸変異 (例数)
C4671005 及び C4671002	T98I/欠失 (3)、E166V (3)、W207L/欠失 (3)、A5328S/V <sup>b)</sup> (5)、S6799A/P/Y <sup>b)</sup> (4)

a) 本薬及び RTV 併用又はプラセボの投与後に 10%以上のアレル頻度で認められたアミノ酸変異のうち、以下のいずれかの条件を満たす変異を選別した。N は変異が認められた被験者数、t 群は本薬及び RTV 併用群、p 群はプラセボ群をそれぞれ示す。

・ Mpro の変異：

・  $N(t \text{ 群}) - N(p \text{ 群}) \geq 3$  かつ  $[N(t \text{ 群}) / N(p \text{ 群}) \geq 2.5 \text{ 又は } N(p \text{ 群}) = 0]$

・ 切断部位の変異：

・  $N(t \text{ 群}) - N(p \text{ 群}) \geq 3$  かつ  $[N(t \text{ 群}) / N(p \text{ 群}) \geq 2.5 \text{ 又は } N(p \text{ 群}) = 0]$

・  $N(t \text{ 群}) \geq 3$  かつ  $N(t \text{ 群}) > N(p \text{ 群})$  に加え、 $N(t \text{ 群}) \geq 3$  かつ  $N(t \text{ 群}) > N(p \text{ 群})$  の条件を満たすアミノ酸変異部位から 10 アミノ酸残基以内に位置された異なるアミノ酸で、 $N(t \text{ 群}) - N(p \text{ 群}) \geq 3$  かつ  $[N(t \text{ 群}) / N(p \text{ 群}) \geq 2.5 \text{ 又は } N(p \text{ 群}) = 0]$  を満たす。

b) 切断部位のアミノ酸変異

機構は、現時点では、本剤の臨床的な有効性に影響を及ぼす耐性変異の発現は確認されていないものの、耐性変異の有無は本剤の有効性に関する重要な情報であることから、本薬に対する耐性ウイルス出現に関する情報は引き続き収集し、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

<sup>10)</sup> 投与開始前及び投与後 (少なくとも 1 回以上) に採取した鼻咽頭ぬぐい検体中の塩基配列結果が得られた被験者は、C4671005 試験及び C4671002 試験の合計で、本薬及び RTV 併用群 898 例及びプラセボ群 938 例であった。なお、GCP 違反又は不自然なデータパターンの症例が認められた海外治験実施施設における全症例のデータ (7.1 及び 7.2 参照) は除外された。

必要があると考える。

### 3.R.3 心血管系に対する本薬の影響について

機構は、以下のように考える。

本薬のカニクイザルへの投与において、心拍、血圧及び心収縮への影響が認められており、無影響量（40 mg/kg/日）における本薬血漿中曝露量は臨床曝露量と近似していたため、本薬は潜在的に心血管系に影響する可能性が考えられる。なお、これまでに実施された臨床試験及び市販後安全性情報において、心血管系への影響に関連する新たな安全対策を講じる必要のある懸念は認められていないが、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における評価の概略

ラット及びサルを用いた本薬（<sup>14</sup>C 標識体又は非標識体）の経口投与試験、ヒト又は動物の生体試料を用いた本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを検討する試験等の成績が提出された。

なお、本項では特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

### 4.1 吸収（CTD 4.2.2.2.2～3、4.2.3.2.2～3、4.2.3.2.5～6）

- ラットに本薬 10～1,000 mg/kg 又はサルに本薬 10 mg/kg をそれぞれ単回経口投与したとき、本薬の  $t_{max}$  はラット 0.25～1.5 時間、サル 0.25 時間であった。
- ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験<sup>11)</sup>において、本薬の血漿中曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ）は投与量の増加に伴い上昇し、性差に一貫した傾向は認められなかった。
- ラットに本薬を反復投与したとき、投与開始 14 及び 25 日目における本薬の  $AUC_{0-24h}$  は投与開始日と比較して減少した。一方で、サルに本薬を反復投与したとき、投与開始 15 及び 28 日目と投与開始日の  $AUC_{0-24h}$  はほぼ同程度であった。

### 4.2 分布（CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.3～4）

- ヒト血漿に本薬（0.3～10  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したときの血漿中タンパク非結合率（幾何平均値）は、29.6～33.3%であり、検討された濃度範囲において濃度依存性は認められなかった。
- ヒトの全血に本薬を添加したときの血液／血漿中の本薬濃度比は 0.60～0.68 であった。
- 有色ラットに本薬の <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与したとき、投与 0.5 時間以内に全身に分布し、投与 4 時間後に大部分の組織で最高濃度に達し、投与 168 時間後までに検討されたすべての組織中の放射能濃度は定量下限未満となった。なお、肝臓、腸及び腎臓における組織中放射能（ $AUC_{last}$ ）は血漿中放射能を上回り、メラニン含有組織（ぶどう膜、有色皮膚等）と他の組織における放射能濃度の推移に明らかな違いは認められなかった。

### 4.3 代謝（CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.3）

- ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、本薬は主に CYP3A4 により代謝された（代謝寄与率  $f_m$ : 99%）。

<sup>11)</sup> ラット 14 日間反復投与毒性試験（■GR276 試験）、ラット 1 カ月間反復投与毒性試験（■GR122 試験）、サル 15 日間反復投与毒性試験（■GR289 試験）及びサル 1 カ月間反復投与毒性試験（■GR125 試験）（5.2 参照）



- 肝ミクロソーム（マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、サル及びヒト）及び肝細胞（ラット、サル及びヒト）を用いて本薬の代謝物を検討した結果、いずれも主要代謝物として酸化代謝物である M4（本薬のピロリジノン環の C-5 位のモノヒドロキシル化体）が認められた。
- ラット及びサルに本薬を反復経口投与したとき、ラットの血漿、尿及び胆汁中、並びにサルの血漿中で最も多く認められた薬物関連物質は未変化体であり、M4、M5（本薬のアミド結合の加水分解により生成された代謝物）等がわずかに認められた。
- 本薬をヒト腸内細菌叢とインキュベートしたところ、M5 及び M8（本薬の脱トリフルオロアセチル化体）がわずかに認められた。

#### 4.4 排泄（CTD 4.2.2.2.2～3）

- ラットに対して、本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの尿及び胆汁中への未変化体の排泄率はそれぞれ 16.9%及び 8.9%であり、本薬 10～1,000 mg/kg を単回経口投与したときの糞中への未変化体の排泄率は 3.8～21.8%であった。
- サルに対して、本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの尿中への未変化体の排泄率は 7.43%であり、本薬 10 mg/kg を単回経口投与したときの糞中への未変化体の排泄率は 3.75%であった。

#### 4.5 薬物動態学的相互作用（CTD 4.2.2.6.1～10）

- ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、本薬は CYP3A4/5 に対して可逆的阻害作用（ $IC_{50}$  : 45.1～106  $\mu\text{mol/L}$ ）及び時間依存的阻害作用（ $K_i$  : 13.9～15.5  $\mu\text{mol/L}$ 、 $k_{inact}$  : 0.0142～0.0165  $\text{分}^{-1}$ ）を示したが、その他の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6）に対する可逆的阻害作用及び時間依存的阻害作用、並びに UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15）に対する可逆的阻害作用は認められなかった。
- ヒト肝細胞を用いた検討において、本薬は CYP2B6 の mRNA 発現（最大 5.45 倍）及び酵素活性（最大 5.59 倍）、CYP3A4 の mRNA 発現（最大 40.8 倍）及び酵素活性（最大 2.78 倍）、CYP2C8 の mRNA 発現（最大 4.38 倍）、並びに CYP2C9 の mRNA 発現（最大 2.99 倍）を誘導したが、CYP1A2 及び CYP2C19 の発現誘導作用等は認められなかった。
- 各種薬物トランスポーターの発現細胞を用いた検討において、本薬は P-gp の基質であるが、BCRP、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT2、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OATP4C1、OCT1、OCT2、PEPT1 及び NTCP の基質ではないことが示された。
- 各種薬物トランスポーターの発現細胞を用いた検討において、本薬は P-gp（ $IC_{50}$  : 70.6  $\mu\text{mol/L}$ ）、OATP1B1（ $IC_{50}$  : 44.4  $\mu\text{mol/L}$ ）、OATP1B3（ $IC_{50}$  : 283  $\mu\text{mol/L}$ ）、OCT1（ $IC_{50}$  : 138  $\mu\text{mol/L}$ ）、OCT2（ $IC_{50}$  : 955  $\mu\text{mol/L}$ ）、OAT3（ $IC_{50}$  : 521  $\mu\text{mol/L}$ ）、MATE1（ $IC_{50}$  : 112  $\mu\text{mol/L}$ ）及び MATE2-K（ $IC_{50}$  : 872  $\mu\text{mol/L}$ ）に対して阻害作用を示し、BCRP 及び OAT1 に対して阻害作用は示さなかった。

#### 4.R 機構における評価の概略

機構は、提示された資料を踏まえ、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略

本薬の反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験、並びに不純物の毒性試験の成績が提出された。

## 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されず、反復投与毒性試験の成績（表 6）から、概略の致死量及び急性毒性が評価された。ラット及びカニクイザルで死亡例は認められず、概略の致死量はいずれも 1,000 mg/kg 超と判断された。主な急性症状として、カニクイザルで嘔吐が認められた。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 6）。ラットへの 1 カ月間反復投与で認められた肝臓、甲状腺及び下垂体前葉の異常所見は、本薬の肝臓における酵素誘導に関連した変化、カニクイザルへの反復投与で認められた血中電解質の低下は、嘔吐による二次的な影響とされ、いずれも毒性と判断されなかった。カニクイザルへの 1 カ月間反復投与では、血中 AST 及び ALT 活性の上昇が認められたが、肝臓に組織傷害性が認められなかったことから有害性は低いと判断された。その他に認められた異常所見については、関連する異常値又は病理所見が認められないことから、いずれも毒性と判断されなかった。

ラットに本薬を 1 日 1 回 1 カ月間反復投与したときの無毒性量（1,000 mg/kg/日）における本薬血漿中曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 548,000 ng・h/mL（雌雄合算）であり、ヒトに本剤を承認用法・用量で投与したときの臨床曝露量<sup>12)</sup>と比較して約 10.0 倍であった。カニクイザルに本薬を 1 日 2 回 1 カ月間反復投与したときの無毒性量（600 mg/kg/日）における本薬血漿中曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 991,000 ng・h/mL であり、臨床曝露量と比較して約 18.1 倍であった。

表 6 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD (試験番号)
雌雄ラット (Wistar)	経口	14 日間 (1 回/日) + 2 週間回復	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、60 <sup>c)</sup> 、200 <sup>c)</sup> 、1,000 <sup>c)</sup>	<p>≥60：腎臓尿細管の硝子滴、PT 延長（雄）、肝臓門脈周囲の肝細胞空胞化（雌）</p> <p>≥200：APTT 延長（雄）、体重高値、肝臓門脈周囲の肝細胞肥大（雌）</p> <p>1000：血小板数高値、血中グロブリン高値、肝臓肥大・重量高値、甲状腺濾胞細胞肥大（雌雄）、尿 pH 低下、肝臓門脈周囲の肝細胞肥大（雄）、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン低値、PT・APTT 延長、フィブリノーゲン高値、血中 A/G 比・ALP 低値、血中コレステロール高値、心臓重量低値（雌）</p> <p>0<sup>a)</sup> b)：腎臓尿細管の硝子滴（雄）、肝臓門脈周囲の肝細胞空胞化（雌）</p> <p>回復性あり</p>	1,000	4.2.3.2.2 (■GR276)
雌雄ラット (Wistar)	経口	1 カ月間 (1 回/日) + 2 週間回復	0 <sup>d)</sup> 、60、200、1,000	<p>≥60：流涎、肝臓重量高値（雌雄）、甲状腺濾胞細胞肥大、下垂体前葉内分泌細胞空胞化（雄）</p> <p>≥200：血小板数高値、肝臓門脈周囲の肝細胞肥大（雌雄）、PT 延長（雄）、軟便、甲状腺濾胞細胞肥大（雌）</p> <p>1000：肝臓肥大（雌雄）、軟便（雄）PT 延長、肝臓斑状異常色調・門脈周囲肝細胞空胞化（雌）</p> <p>回復性あり</p>	1,000	4.2.3.2.3 (■GR122)
雌雄カニクイザル	経口	4 日間 (2 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、30 (15/回)、300 (150/回)、1,000 (500/回)	<p>≥300：嘔吐（雌雄）、フィブリノーゲン・単球高値（雌）</p> <p>1,000：体重低値、白血球・好中球数高値、網状赤血球数低値（雌雄）、自発運動減少、円背位、フィブリノーゲン高値（雄）、皮膚弾力低下、赤血球数・ヘモグロビン・血中ビリルビン・トリグリセリド</p>	—	4.2.3.2.4 (■GR271)

<sup>12)</sup> PPK 最終モデルを用いて推定された、成人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態での推定本薬血漿中曝露量（AUC<sub>tau</sub>）の 2 倍（54,700 ng・h/mL）（6.2.5 参照）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD (試験番号)
				グルコース・総タンパク・アルブミン・グロブリン・血中尿素窒素・クレアチニン高値、血中ナトリウム・カリウム・クロール低値 (雌)		
雌雄 カニクイ ザル	経口	15日間 (2回/日)	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>e)</sup> 、40 <sup>c)</sup> (20/回)、 100 <sup>c)</sup> (50/回)、 600 <sup>c)</sup> (300/回)	≥100：嘔吐 (雌) 600：フィブリノーゲン高値、尿 pH 低下 (雌雄)、嘔吐、体重低値、血中ナトリウム・クロール低値 (雄) 0 <sup>a)</sup> e)：嘔吐 (雌雄)	600	4.2.3.2.5 (GR289)
雌雄 カニクイ ザル	経口	1カ月間 (2回/日) + 2週間回復	0 <sup>f)</sup> 、40 (20/回)、100 (50/回)、600 (300/回)	40：嘔吐 (雌) ≥100：嘔吐 (雄) 600：フィブリノーゲン高値、血中 AST・ALT 高値 (雌雄)、嘔吐 (雌) 0 <sup>f)</sup> ：嘔吐 (雄) 回復性あり	600	4.2.3.2.6 (GR125)

ー：算出されず

a) 溶媒：1又は2% (v/v) ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

b) 150 mg/kg MTBE

c) 本薬と MTBE を 1：1 で混合した被験物質を使用

d) HPMCAS-MF を 10% (w/v) 添加した溶媒 [1% (w/v) ソルプラス添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液]

e) MTBE を 0.9% (w/v) 添加した溶媒 [2% (v/v) ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液]

f) HPMCAS-MF を 6% (w/v) 添加した溶媒 [1% (w/v) ソルプラス添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液]

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、ラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施され、本薬の遺伝毒性は陰性と判断された (表 7)。

表 7 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	本薬の濃度又は用量	試験成績	CTD (試験番号)	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、TA1535、TA1537	S9+/+	0 <sup>a)</sup> 、15.0、50.0、150、500、1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1 ( )
		ネズミチフス菌：TA100	S9-			
		大腸菌：WP2uvrA	S9+			
		ネズミチフス菌：TA100	S9+			
		大腸菌：WP2uvrA	S9-	0 <sup>a)</sup> 、15.0、32.5、50.0、75.0、150、325、500、1,500、5,000 µg/plate		
	小核試験	TK6 細胞	S9+/+ (4時間)	0 <sup>a)</sup> 、125、250、500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2 ( )
S9- (27時間)						
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雄雌ラット (Wistar) 末梢血		0 <sup>b)</sup> 、0 <sup>c)</sup> 、60、200、1,000 mg/kg/日 (経口、1回/日、2週間)	陰性	4.2.3.2.2 (GR276)

a) 溶媒：DMSO

b) 溶媒：2% (v/v) ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

c) MTBE を 1.5% (w/v) 添加した溶媒 [2 (v/v) %ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液]

### 5.4 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験が実施された (表 8)。主な毒性所見として、ウサギで胎児体重低値が認められた。ラットで認められた体重増加量への影響は程度がわずかであること、F<sub>1</sub> 出生児の眼瞼開裂までの日数延長 (平均日数の差：1 日以内) は動物飼育施設の背景値と同等であることから、いずれも毒性でない判断された。

ラットの授受胎能に対する無毒性量 (雌雄：1,000 mg/kg/日) 又は胚・胎児及び出生児発育に対する無毒性量 (1,000 mg/kg/日) を投与したときの本薬血漿中曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) はそれぞれ 292,000 ng・h/mL (雌

雄合算) 及び 535,000 ng・h/mL であり、臨床曝露量<sup>12)</sup>と比較して、それぞれ約 5.3 倍及び 9.8 倍であった。ウサギの胚・胎児に対する無毒性量 (300 mg/kg/日) を投与したときの本薬血漿中曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は 195,000 ng・h/mL であり、臨床曝露量<sup>12)</sup>と比較して約 3.6 倍であった。なお、ラット及びウサギともに催奇形性は認められなかった。

表 8 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD (試験番号)
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar)	経口	雌: 交配 14 日前～妊娠 6 日 雄: 交配 14 日前～剖検前日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、60、200、1,000	親動物 なし 授受胎能 なし 初期胚発生 なし	親動物 (一般毒性・授受胎能): 1,000 初期胚発生: 1,000	4.2.3.5.1.1 (GR146)
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 21 日	0 <sup>a)</sup> 、100、300、1,000	母動物 なし 胚・胎児発生 なし	母動物: 1,000 胚・胎児発生: 1,000	4.2.3.5.2.1 (GR132)
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 29 日	0 <sup>a)</sup> 、100、300、1,000	母動物 なし 胚・胎児発生 1,000: 胎児体重低値	母動物: 1,000 胚・胎児発生: 300	4.2.3.5.2.2 (GR126)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、100、300、1,000	母動物 1,000: 体重増加量低値 <sup>b)</sup> ・高値 <sup>c)</sup> (妊娠期)、体重増加量高値 (授乳期) F <sub>1</sub> 出生児 ≥ 300: 眼瞼開裂までの日数延長 1,000: 体重増加量低値	母動物: 1,000 F <sub>1</sub> 出生児発育: 1,000	4.2.3.5.3.1 (00655272)

a) HPMCAS-MF を 10% (w/v) 添加した溶媒 [1% (w/v) ソルプラス添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液]

b) 妊娠 6～7 日

c) 妊娠 8～9 日、19～20 日及び 6～20 日

## 5.5 その他の試験

- 本薬の紫外可視光吸光度からモル吸光度係数を求めた結果、1,000 L/mol・cm を上回らず、光毒性の懸念を有しないと判断された。
- 原薬開発工程で認められた不純物 (不純物A、不純物B、不純物C、不純物D、不純物E、不純物F 及び 不純物G) を本薬に添加した被検物質を用いたラット 2 週間反復経口投与毒性試験が実施され、不純物に起因する新たな毒性所見は認められなかった (表 9)。

表9 不純物を添加した本薬の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD (試験番号)
雌雄ラット (Wister)	経口	2週間	不純物添加本薬: 200 <sup>a)</sup> 、200 <sup>b)</sup> 本薬: 200、 溶媒: 0 <sup>c)</sup>	【不純物添加本薬】 200: 流涎 (雌雄)、PT・APTT 延長、血中グロブリン <sup>d)</sup> ・総タンパク高値 <sup>d)</sup> 、A/G 比低値 <sup>d)</sup> (雄)、肝臓重量高値 (雌) 【本薬】 200: 流涎 (雌雄)、PT・APTT 延長、血中グロブリン・総タンパク高値 (雄)、肝臓重量高値 (雌)	200	4.2.3.7.6.1 (GR206)

- a) ロット番号: [ ] (不純物として、[ ]% 不純物A、[ ]% 不純物B、[ ]% 不純物C 及び [ ]% 不純物D を添加)  
 b) ロット番号: [ ] (不純物として、[ ]% 不純物E、[ ]% 不純物F 及び [ ]% 不純物G を添加)  
 c) MTBE を 0.3% (w/v) 添加した溶媒 [2% (v/v) ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液]  
 d) ロット番号: [ ] のみ

## 5.R 機構における評価の概略

### 5.R.1 肝機能への影響について

機構は、以下のように考える。

本薬をカニクイザルに 1 カ月間反復経口投与したとき、病理組織学的検査において肝細胞の傷害性を示唆する所見は認められていないものの、血中肝逸脱酵素活性の上昇が認められたことから (5.2 参照)、本薬は潜在的に肝機能に影響する可能性が考えられる。一方、本薬をカニクイザルに 15 日間まで反復経口投与したときには、肝機能障害に関連する所見は認められていないことから (5.2 参照)、本薬の臨床投与期間 (5 日間) における安全性上の懸念は低いと考える。なお、これまでに実施された臨床試験及び市販後安全性情報において、肝機能障害に関連する新たな安全対策を講じる必要のある懸念は認められていないが、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

### 5.R.2 血液凝固系への影響について

機構は、以下のように考える。

本薬をラット又はカニクイザルに反復経口投与したとき、関連する炎症等の異常所見は認められていないものの、血中フィブリノーゲン濃度の上昇が認められたことから、本薬は潜在的に血液凝固系に影響する可能性が考えられる。なお、これまでに実施された臨床試験及び市販後安全性情報において、血液凝固系への影響に関連する新たな安全対策を講じる必要のある懸念は認められていないが、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

### 5.R.3 生殖発生への影響について

機構は、以下のように考える。

ウサギを用いた胚・胎児試験の本薬高用量群で胎児体重の低値が認められたが、当該毒性所見について一定の安全域を有すること及びその他の胎児死亡、催奇形性等の重篤な毒性変化は認められないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦への投与について、非臨床成績に基づく評価の観点から安全性上の懸念は低いと考える。一方、当該患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を引き続き注意喚起することが適切と考える。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床開発では、本薬を含有する4つの製剤（製剤1：経口懸濁液、製剤2：本薬250mgを含有する即放性の $\blacksquare$ 、製剤3：本薬100mgを含有する即放性のフィルムコート錠、製剤4：本薬150mgを含有する即放性のフィルムコート錠）が主に用いられた<sup>13)</sup>。また、RTVを含有する製剤として、Hetero社製100mg錠又はAbbVie社製100mg錠（本邦既承認。販売名：ノービア錠100mg）が用いられた<sup>14)</sup>。市販用製剤は、本薬は製剤4、RTVはAbbVie社製100mg錠とされた。

ヒト血漿中及び乾燥血液中の本薬及びRTV濃度の測定にはLC-MS/MS法（定量下限 本薬：10ng/mL、RTV：5ng/mL）が用いられた。

#### 6.1.1 本薬における食事の影響試験（CTD 5.3.3.4.5：C4671019試験<2021年11月～2022年1月>）

外国人健康被験者（PK評価例数：12例）を対象に、本薬300mg及びRTV100mg（いずれも市販用製剤）を併用により空腹時又は高脂肪食（800～1,000kcal、脂肪約50%）摂取後に単回経口投与したときのPKが2群2期クロスオーバーで検討された。空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与時における本薬の血漿中 $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の調整済み幾何平均比〔90%信頼区間〕は、それぞれ1.61〔1.39, 1.86〕及び1.20〔1.09, 1.32〕であり、血漿中本薬曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ ）の上昇が認められた。

#### 6.1.2 RTVの生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2.1：021-BE-2013試験<2013年9月～2013年9月>）

外国人健康被験者（PK評価例数：49例）を対象に、Hetero社製又はAbbVie社製のRTV錠100mgを空腹時に単回経口投与したときのRTVの生物学的同等性が2群2期クロスオーバーで検討された。AbbVie社製RTV錠投与時に対するHetero社製RTV錠投与時におけるRTVの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の最小二乗幾何平均比〔90%信頼区間〕は、それぞれ0.95〔0.87, 1.05〕及び1.02〔0.94, 1.10〕であり、事前に規定された生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

### 6.2 臨床薬理試験

健康被験者を対象としたPK試験、マスバランス試験、腎機能又は肝機能障害被験者を対象としたPK試験、薬物動態学的相互作用試験、PPK解析結果等が提出された。なお、ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験成績の概要は4.2、4.3及び4.5に記載する。

#### 6.2.1 健康被験者における検討

##### 6.2.1.1 国際共同第I相試験（CTD 5.3.3.3.1：C4671001試験<2021年2月～2021年9月>）

外国人健康被験者にRTV非併用下又は併用下で本薬を単回経口投与したときの血漿中本薬のPKが検討され、結果は表10のとおりであった。

<sup>13)</sup> 各製剤が使用された主な臨床試験は以下のとおり。

製剤1：第I相試験（C4671001試験及びC4671015試験）、製剤2：第I相試験（C4671001試験）、製剤3：第I相試験（C4671010試験、C4671011試験、C4671012試験及びC4671013試験）及び第II/III相試験（C4671005試験）のセンチネルコホート、製剤4：第I相試験（C4671014試験、C4671019試験）及び第II/III相試験（C4671002試験、C4671005試験及びC4671026試験）

<sup>14)</sup> 各製剤が使用された主な臨床試験は以下のとおり。

Hetero社製100mg錠：第I相試験（021-BE-2013試験）及び第II/III相試験（C4671002試験、C4671005試験及びC4671026試験）、AbbVie社製100mg錠：第I相試験

表 10 外国人健康被験者における RTV 非併用/併用下、本薬単回経口投与時の血漿中本薬 PK パラメータ

本薬用量 (mg)	RTV 併用 <sup>a)</sup>	食事規定	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
150	無	空腹時	4	0.668 (28)	0.63 [0.55, 1.5]	2.25 (42) <sup>c)</sup>	2.13 (34)	2.02 ± 0.55 <sup>c)</sup>
500	無	空腹時	4	0.674 (38)	1.0 [0.52, 1.0]	5.48, 5.45	3.75 (29)	18.5, 25.6
1,500	無	空腹時	4	1.54 (32)	1.0 [0.53, 2.0]	—	10.9 (47)	—
250	有	空腹時	4	2.88 (25)	2.8 [1.5, 4.0]	28.2 (14)	27.6 (13)	6.94 ± 1.08
250	有	食後	4	3.32 (13)	4.0 [4.0, 4.0]	28.6 (17)	28.0 (16)	6.01 ± 1.65
750	有	空腹時	4	5.09 (25)	2.0 [1.5, 4.0]	66.8 (45)	64.2 (39)	12.9 ± 8.42
2,250 <sup>b)</sup>	有	空腹時	10	15.9 (27)	5.0 [3.0, 6.0]	189 (35)	188 (35)	7.45 ± 2.94

幾何平均値 (CV%)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、t<sub>1/2</sub> は平均値 ± 標準偏差 (ただし、評価例数が 2 例以下の場合には個別値を記載) — : データなし

a) 1 回 100 mg を本薬投与 12 時間前、本薬投与時、本薬投与 12 時間後に計 3 回投与、b) 1 回 750 mg を投与 0、2、4 時間後の 3 回に分割して投与、c) 3 例

外国人又は日本人健康被験者に本薬及び RTV 併用を空腹時に 10 日間反復経口投与したときの血漿中本薬の PK が検討され、結果は表 11 のとおりであった。

表 11 空腹時外国人又は日本人健康被験者における本薬・RTV 併用、10 日間反復経口投与時の血漿中本薬 PK パラメータ

被験者	本薬用法・用量 (mg)	RTV 用法・用量 (mg)	評価時点	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>tau</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Ae <sub>tau</sub> (%)
外国人	75 BID	100 BID	1 日目	4	1.04 (28)	1.8 [1.0, 2.0]	6.02 (33)	—	—
			10 日目	4	2.06 (14)	1.0 [1.0, 2.0]	12.7 (16)	7.96 ± 2.04	63.8 (12)
	250 BID	100 BID	1 日目	4	2.44 (36)	1.5 [1.0, 4.0]	18.7 (43)	—	—
			10 日目	4	5.12 (24)	1.0 [1.0, 2.0]	37.8 (27)	6.80 ± 1.71	51.8 (4)
	500 BID	100 BID	1 日目	7	3.05 (32)	2.0 [1.5, 2.2]	22.6 (37)	—	—
			10 日目	7	5.61 (17)	1.5 [1.0, 2.0]	39.8 (20)	8.05 ± 1.79	23.4 (121)
日本人	250 BID	100 BID	1 日目	4	1.93 (25)	2.8 [1.0, 4.0]	13.1 (26)	—	—
			10 日目	4	3.77 (21)	1.5 [0.5, 2.0]	26.9 (15)	5.16 ± 2.09	54.2 (5)

幾何平均値 (CV%)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、t<sub>1/2</sub> は平均値 ± 標準偏差 — : データなし、Ae<sub>tau</sub> : 投与間隔での尿中未変化体排泄量

外国人健康被験者 (6 例) に RTV 併用下で本薬 300 mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 240 時間後までに、尿及び糞中にそれぞれ投与量の約 49.6% 及び 35.3% の本薬関連物質が排泄され、排泄された各本薬関連物質の割合は表 12 のとおりであり、血中にヒト特有の代謝物は認められなかった。

表 12 空腹時外国人健康被験者における RTV 併用下<sup>a)</sup>、本薬 300 mg 単回経口投与時の尿及び糞中に排泄された各本薬関連物質の割合<sup>b)</sup> (%)

測定対象	合計	本薬	M5	M7	m/z 519	M8
尿	58.4	55.0	0.4	0.3	—	2.6
糞	41.6	27.5	11.7	—	0.8	1.6

平均値

— : 検出されず

a) 1 回 100 mg を本薬投与 12 時間前、本薬投与時、本薬投与 12 時間後及び 24 時間後に計 4 回投与

b) 尿及び糞中に排泄された本薬関連物質の総量が 100% とされた。

## 6.2.2 内因性要因の検討

### 6.2.2.1 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : C4671010 試験 < 2021 年 8 月 ~ 2021 年 12 月 >)

中等度 (Child-Pugh 分類 : クラス B) の肝機能障害又は正常な肝機能を有する外国人被験者を対象に、

RTV 併用下で本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中本薬の PK パラメータは、表 13 のとおりであり、肝機能障害の有無により曝露量に大きな差異は認められなかった。

表 13 肝機能障害又は肝機能正常被験者における RTV 併用下<sup>a)</sup>、本薬 100 mg 単回経口投与時の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	調整済み幾何平均比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常	8	1.89 (20)	2.0 [0.6, 2.1]	15.2 (36)	7.21±2.10	—	—
中等度	8	1.92 (48)	1.5 [1.0, 2.0]	15.1 (43)	5.45±1.57	1.02 [0.74, 1.40]	0.99 [0.71, 1.38]

幾何平均値 (CV%)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、t<sub>1/2</sub> は平均値±標準偏差

—: 該当せず

a) 1 回 100 mg を本薬投与 12 時間前、本薬投与時、本薬投与 12 時間後及び 24 時間後に計 4 回投与

### 6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : C4671011 試験<2021 年 6 月～2021 年 10 月>)

腎機能障害 [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)、重度 (eGFR : 30 mL/分未満)] 又は正常な腎機能 (eGFR : 90 mL/分以上) を有する外国人被験者を対象に、RTV 併用下で本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中本薬の PK パラメータは、表 14 のとおりであり、腎機能障害の程度が高いほど曝露量が増加した。

表 14 腎機能障害又は腎機能正常被験者における RTV 併用下<sup>a)</sup>、本薬 100 mg 単回経口投与時の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	調整済み幾何平均比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常	10	1.60 (31)	2.0 [1.0, 4.0]	14.46 (20)	7.73±1.82	—	—
軽度	8	2.08 (29)	2.0 [1.0, 3.0]	17.91 (30)	6.61±1.53	1.30 [1.02, 1.65]	1.24 [1.00, 1.54]
中等度	8	2.21 (17)	2.5 [1.0, 6.0]	27.11 (27)	9.95±3.42	1.38 [1.13, 1.69]	1.87 [1.49, 2.36]
重度	8	2.37 (38)	3.0 [1.0, 6.1]	44.04 (33)	13.37±3.32	1.48 [1.11, 1.97]	3.04 [2.38, 3.90]

幾何平均値 (CV%)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、t<sub>1/2</sub> は平均値±標準偏差

—: 該当せず

a) 1 回 100 mg を本薬投与 12 時間前、本薬投与時、本薬投与 12 時間後及び 24 時間後に計 4 回投与

### 6.2.3 外因性要因の検討

#### 6.2.3.1 薬物動態学的相互作用の検討 (CTD 5.3.3.4.1、5.3.3.4.2、5.3.3.4.3、5.3.3.4.4 : C4671012 試験<2021 年 9 月～2021 年 12 月>、C4671013 試験<2021 年 9 月～2021 年 12 月>、C4671014 試験<2021 年 7 月～2021 年 10 月>、C4671015 試験<2021 年 7 月～2021 年 9 月>)

本薬及び RTV と併用薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施され、本薬、RTV 又は併用薬の PK パラメータに係る幾何平均比 [90%信頼区間] は表 15 及び表 16 のとおりであり、本薬及び RTV の曝露量は、カルバマゼピンとの併用により低下し、ミダゾラム又はダビガトランの併用により、これらの併用薬の曝露量は上昇した。



表 15 併用薬が本薬及び RTV の PK パラメータに及ぼす影響

併用薬	併用薬の 1 回用量及び用法	本薬/RTV の 1 回用量及び用法	例数	測定 対象	調整済み幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
					AUC <sub>inf</sub> 又は AUC <sub>tau</sub>	C <sub>max</sub>
カルバマゼピン	300 mg BID 反復	300/100 mg 単回	10	本薬	0.45 [0.34, 0.59]	0.57 [0.47, 0.69]
			10	RTV	0.17 [0.13, 0.21]	0.26 [0.19, 0.35]
イトラコナゾール	200 mg QD 反復	300/100 mg BID 反復	11	本薬	1.39 [1.29, 1.49]	1.19 [1.13, 1.25]
			11	RTV	—	—

—：算出されず

表 16 本薬及び RTV が併用薬の PK パラメータに及ぼす影響

併用薬	併用薬の 1 回用量及び用法	本薬/RTV の 1 回用量及び用法	例数	測定対象	調整済み幾何平均比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
					AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>
ミダゾラム	2 mg 単回	300/100 mg BID 反復	10	ミダゾラム	14.30 [12.05, 16.98]	3.68 [3.19, 4.25]
		0/100 mg BID 反復	10	ミダゾラム	16.45 [13.86, 19.53]	3.87 [3.35, 4.47]
ダビガトラン	75 mg 単回	300/100 mg BID 反復	24	ダビガトラン	1.94 [1.55, 2.44]	2.33 [1.72, 3.16]
		0/100 mg BID 反復	24	ダビガトラン	1.69 [1.35, 2.11]	1.72 [1.28, 2.32]

#### 6.2.4 血漿中薬物濃度—反応解析による QT/QTc 間隔延長リスクの評価 (CTD 5.3.3.5.2)

国際共同第 I 相試験 (C4671001 試験、6.2.1.1 参照) の本薬 150~1,500 mg (RTV 非併用下)、本薬 250~2,250 mg (RTV 併用下<sup>15)</sup>、又はプラセボの空腹時単回経口投与時<sup>16)</sup> の外国人健康被験者における血漿中本薬濃度及び心電図データに基づく線形混合効果モデルを用いて、本薬投与時の t<sub>max</sub> における Fridericia 式による補正 QTc 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボ群との差 (ΔΔQTcF) の関係が検討された。

RTV 併用下で本薬 2,250 mg 投与時 (C<sub>max</sub> の幾何平均値は 15.9 μg/mL) における ΔΔQTcF の平均値 [90% 信頼区間] は 0.47 [-1.09, 2.03] ms、承認用法・用量投与時 (C<sub>max</sub> の幾何平均値は 4.1 μg/mL<sup>17)</sup>) における ΔΔQTcF の平均値 [90% 信頼区間] は -0.03 [-0.99, 0.94] ms と予測され、90% 信頼区間の上限はいずれも 10 ms を下回った。また、検討された血漿中濃度 [C<sub>max</sub> (幾何平均値) 0.668~15.9 μg/mL] の範囲において、ΔΔQTcF は 0 ms 付近であり、QT/QTc 間隔延長リスクは示されなかった。

#### 6.2.5 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.4)

臨床試験 8 試験<sup>18)</sup> から得られた健康被験者、肝機能障害若しくは腎機能障害を有する被験者又は SARS-CoV-2 による感染症患者における血漿中本薬の PK データ (1,237 例、4,404 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.0) が実施された。RTV 併用下における本薬の PPK 最終モデルは、1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述され、クリアランス (CL) に対しては体重、体表面積で補正した CL<sub>cr</sub>、カルバマゼピン併用の有無、イトラコナゾール併用の有無及び SARS-CoV-2 による感染症の有無が、相対的バイオアベイラビリティ (F1) に対しては投与量及び 150 mg 錠使用の有無が、中心コンパートメントの分布容積 (V<sub>c</sub>) に対しては体重及び年齢がそれぞれ共変量として選択された。

最終モデルを用いて、腎機能が正常な成人又は 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児の SARS-CoV-2 による感染症患者に対して、本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用を BID 反復経口投与したときの投与 5 日

<sup>15)</sup> 1 回 100 mg を本薬投与 12 時間前、本薬投与時、本薬投与 12 時間後に計 3 回投与

<sup>16)</sup> 本薬 2,250 mg 投与においては、1 回 750 mg を投与 0、2、4 時間後の 3 回に分割して投与

<sup>17)</sup> 国際共同第 I 相試験 (C4671001 試験、6.2.1.1 参照) の一部のデータに基づき構築された初期の PPK モデルによる推定値

<sup>18)</sup> 第 I 相試験 (C4671001 試験、C4671010 試験、C4671011 試験、C4671012 試験、C4671013 試験、C4671014 試験及び C4671015 試験) 及び第 II/III 相試験 (C4671005 試験)

目における本薬の血漿中 PK パラメータ（推定値）は、表 17 のとおりであった。

表 17 PPK 最終モデルを用いて推定された本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用を BID 反復経口投与したときの投与 5 日目における本薬の血漿中 PK パラメータ

	AUC <sub>tau</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (µg/mL)
成人	27.3 [16.4, 45.4]	3.16 [2.07, 4.82]	1.33 [0.59, 2.73]
12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児	36.3 [22.1, 58.5]	3.84 [2.52, 5.78]	2.07 [1.04, 3.89]

幾何平均値 [10 パーセントイル値、90 パーセントイル値] 各対象集団における PK パラメータのシミュレーション条件は以下のとおり。

成人集団：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）の SARS-CoV-2 による感染症患者の母集団 PK データで認められた年齢、体重及び CL<sub>Cr</sub> の共分散に基づき、多変量正規分布から共変量を 5,000 例分抽出して作成したシミュレーションデータセットを用いて予測。

小児集団：CDC の成長曲線で報告されている性別毎の各年齢（1 カ月間毎）の体重の分布情報を用いて、性別毎かつ年齢毎（12 歳以上 18 歳未満の範囲で 1 カ月間刻み毎）で各 100 例の体重を発生。発生させた性別毎かつ年齢毎の体重について、重複を許容して、体重 40 kg 以上の範囲で 5,000 例分の年齢及び体重の情報を抽出して作成したシミュレーションデータセットを用いて予測。

## 6.R 機構における評価の概略

### 6.R.1 本薬の開発用製剤と市販用製剤の異同について

承認取得者は、本薬の開発用製剤と市販用製剤の異同について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症の世界的な感染拡大の最中に行った治療薬開発であり、開発の迅速性が優先された結果、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）のセンチネルコホートにおける本薬投与例（33 例）では、試験開始時点で使用可能であった本薬の開発用製剤（製剤 3）が使用され、その後の本薬投与例（1,054 例）では、市販用製剤（製剤 4）が使用されることとなった。

開発用製剤と市販用製剤の処方変更水準は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号）における E 水準に該当するものの、以下の理由から、両製剤を用いた生物学的同等性試験は実施されなかった。

- 溶出試験において、開発用製剤と市販用製剤の溶出挙動の同等性が確認されていること。
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）において、開発用製剤と市販用製剤の投与例における血漿中本薬濃度は同程度であったこと。
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）において、開発用製剤はセンチネルコホートの被験者のみに投与されており、当該被験者を除外しても有効性の結果に大きな影響は認められなかったこと。
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）において、開発用製剤が投与された被験者で認められた有害事象はいずれもグレード 2 以下であり、市販用製剤が投与された被験者でも認められた事象であったこと。

機構は、開発時の状況等に係る承認取得者の説明を踏まえ、一部の被験者で開発用製剤が投与されてはいたものの、本剤投与時の有効性及び安全性を国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）の成績に基づき評価することは可能と判断した。

### 6.R.2 日本人及び外国人における本薬の薬物動態の比較について

承認取得者は、RTV 併用下における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）の日本人集団及び全体集団における血漿中本薬曝露量（C<sub>max</sub>、AUC<sub>tau</sub>、C<sub>tau</sub>）について、PPK モデル（6.2.5 参照）を用いて推定したところ、日本人集団の例数は限られていたものの、日本人集団と全体集団とで明らかな差異は認められなかった（表 18）。なお、健康被験

者を対象とした国際共同第 I 相試験 (C4671001 試験) においては、外国人と比較して、日本人で血漿中本薬曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{tau}$ ) が低値傾向を示したが (6.2.1.1 参照)、これは日本人と外国人の例数がともに 4 例のみと限られていたことが要因と考えられた。

表 18 国際共同第 II/III 相試験 (C4671005 試験) の日本人集団及び全体集団における血漿中本薬 PK パラメータ

被験者	評価時点	例数	$AUC_{tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{tau}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
日本人	1 日目	4	16.9 (20)	1.92 (20)	0.91 (20)
	5 日目	4	29.6 (17)	3.25 (16)	1.60 (16)
全体集団	1 日目	1,016	18.0 (23)	2.11 (26)	0.92 (24)
	5 日目	1,016	30.4 (23)	3.43 (23)	1.57 (29)

幾何平均値 (CV%)

機構は、以上の承認取得者の説明は受入れ可能と考える。

### 6.R.3 用法・用量について

国際共同第 II/III 相試験 (C4671005 試験) における用法・用量及び承認用法・用量の設定根拠、並びに腎機能障害患者における用量調節の設定根拠については、特例承認時に確認された [パキロビッドパック 特例承認に係る報告書 (令和 4 年 2 月 7 日付け)] 。

承認取得者は、特例承認後に得られた臨床試験成績を踏まえ、小児患者における用法・用量を改めて検討し、以下のように説明している。

重症化リスク因子を有する小児の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (C4671026 試験、NCT05261139) のコホート 1a (12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者を対象) における承認用法・用量投与時の投与 5 日目の血漿中本薬の  $AUC_{tau}$  は 49.1 (42)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $C_{max}$  は 7.91 (34)  $\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{tau}$  は 2.18 (78)  $\mu\text{g/mL}$  [以上、幾何平均値 (CV%)] であり、成人患者<sup>19)</sup> より、約 1.7 倍、2.4 倍、1.5 倍高値であった。小児患者に対する至適用法・用量については、今後取得予定である臨床試験成績を踏まえ、引き続き検討することを予定している。

機構は、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児患者に承認用法・用量で投与したときの血漿中本薬曝露量は、成人患者と比較して高値を示したことから、当該患者における用法・用量の適切性について、臨床試験における安全性等を踏まえて検討する必要があると考える (7.R.4 参照)。

### 6.R.4 薬物間相互作用について

承認取得者は、本剤と併用薬との薬物間相互作用について、以下のように説明している。

RTV は CYP3A 及び P-gp の阻害作用を有することが知られており、本薬も *in vitro* で CYP3A 及び P-gp の阻害作用が示されている (4.5 参照)。一方、臨床薬物相互作用試験の結果、本薬及び RTV 併用投与又は RTV 投与によるミダゾラム (CYP3A 基質) 及びダビガトラン (P-gp 基質) の  $AUC_{inf}$  の上昇の程度は同程度であったことから (6.2.3.1 参照)、RTV による CYP3A 及び P-gp 阻害作用に対する本薬の上乗せ効果はほとんどないと考えられた。

<sup>19)</sup> 国際共同第 II/III 相試験 (C4671005 試験) における PPK モデルを用いた予測値 ( $AUC_{tau}$  : 28.8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $C_{max}$  : 3.28  $\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{tau}$  : 1.45  $\mu\text{g/mL}$ ) と比較

以上より、本剤の相互作用に係る注意喚起のうち、RTV に起因するものについては、RTV 単剤（ノービア錠 100 mg）における注意喚起に基本的に準拠する現在の方針を変更する必要はないと考えられる。なお、ピロキシカム及びアンピロキシカムについて、RTV 単剤との併用時の注意喚起と同様に、本剤でも特例承認時に併用禁忌薬に設定していたものの、改めて精査した結果、以下の点から本剤との併用による薬物間相互作用のリスクは低いと考えられたことから、現時点では併用禁忌薬から削除することが適切と考えている。

- ピロキシカムは主に CYP2C9 により代謝されること（ファルマシア 1995; 31: 992-6）。
- *In vitro* 試験の結果、本薬は CYP2C9 を阻害せず、CYP2C9 に対する誘導作用が認められたものの（4.5 参照）、「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）で規定されている基準を踏まえると、本薬の臨床曝露量では CYP2C9 の誘導作用を示す可能性は低いこと。
- RTV と CYP2C9 基質薬（S-ワルファリン、フルルビプロフェン等）との臨床薬物相互作用試験の結果、CYP2C9 基質薬の曝露量に大きな変化は認められていないこと（Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 1939-49、Basic Clin Pharmacol Toxicol 2013; 112: 132-7 等）。

機構は、以下のように考える。

本剤の相互作用に係る注意喚起のうち、RTV に起因するものについては、RTV 単剤（ノービア錠 100 mg）における注意喚起に基本的に準拠するとの承認取得者の説明は受入れ可能と考える。また、本剤は感染拡大状況下での迅速な開発がなされ、申請準備期間も短かったこと等を考慮すると、ピロキシカム及びアンピロキシカムの相互作用に係る注意喚起について、今般改めて精査し、併用禁忌薬としないこととする承認取得者の説明は理解できる。ただし、本剤投与時における臨床薬物動態学的相互作用に関する情報については引き続き収集し、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を行う必要があると考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における評価の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 19 に示す臨床試験成績が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
国際共同	C4671005 試験	Ⅱ/Ⅲ	重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者	①1,120 ②1,126	①本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用又は ②プラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与	有効性 安全性
国際共同	C4671002 試験	Ⅱ/Ⅲ	重症化リスク因子を有しない又は十分なワクチン接種を受けた重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者	①580 ②573	①本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用又は ②プラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与	有効性 安全性

### 7.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1～4：C4671005 試験＜2021 年 7 月～2022 年 4 月＞）

18 歳以上の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に、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た、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、試験デザインの概略及び有効性の主要な成績となる中間解析（2021 年 10 月 26 日データカ

ットオフ)<sup>20)</sup>の結果は、本剤の特例承認に係る報告書（令和4年2月7日付け）に記載したとおりである。

本項では、新たに提出された最終解析<sup>21)</sup>の結果を示す。なお、本剤の本邦における特例承認取得後、2つの海外治験実施施設においてGCP違反又は不自然なデータパターンの症例が認められたことから、当該2施設における全症例のデータ（登録例数として140例）を除外して解析された。

無作為化された2,113例（本薬及びRTV併用群1,049例、プラセボ群1,064例）のうち、治験薬が1回以上投与された2,091例（本薬及びRTV併用群1,038例、プラセボ群1,053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1,318例（本薬及びRTV併用群671例、プラセボ群647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。

無作為化された被験者のうち無作為化34日目までの試験中止例は139例（本薬及びRTV併用群65例、プラセボ群74例）であり、その内訳は死亡13例（本薬及びRTV併用群0例、プラセボ群13例）、追跡不能19例（本薬及びRTV併用群10例、プラセボ群9例）、被験者の申し出による中止83例（本薬及びRTV併用群41例、プラセボ群42例）、その他24例（本薬及びRTV併用群14例、プラセボ群10例）であった。

SARS-CoV-2の塩基配列解析が可能な検体が得られた被験者において認められた主なSARS-CoV-2はdelta株であった。

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（以下、「イベント」）が認められた被験者の割合は、表20のとおりであり、主要な成績となる中間解析（2021年10月26日データカットオフ）の結果〔パキロビッドバック特例承認に係る報告書（令和4年2月7日付け）参照〕と大きく異なる傾向は認められなかった。

<sup>20)</sup> mITT集団の目標例数の約45%の被験者が無作為化28日目の評価を完了した時点であり、当該時点において、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。

<sup>21)</sup> 組み入れられたすべての被験者が無作為化24日目までの追跡調査を完了した時点における解析

表 20 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（最終解析<sup>a)</sup>）

		本薬及び RTV 併用群	プラセボ群
mITT 集団	イベント発現割合 <sup>b)</sup>	0.745% (5/671 例)	6.801% (44/647 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>c) d)</sup>	-6.137% [-8.208%, -4.066%]	
	p 値 <sup>c) d) e)</sup>	<0.0001	
mITT1 集団	イベント発現割合 <sup>b)</sup>	0.921% (9/977 例)	6.471% (64/989 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>c) d)</sup>	-5.638% [-7.308%, -3.967%]	
mITT2 集団	イベント発現割合 <sup>b)</sup>	0.963% (10/1038 例)	6.268% (66/1053 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>c) d)</sup>	-5.389% [-6.991%, -3.786%]	

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が無作為化 24 週目までの追跡調査を完了した時点における解析

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 9 例及びプラセボ群 63 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 10 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

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<sup>22)</sup> は、本薬及び RTV 併用群  $-3.194 \pm 0.098 \log_{10} \text{copies/mL}$  (721 例)、プラセボ群  $-2.414 \pm 0.096 \log_{10} \text{copies/mL}$  (732 例) であり、群間差は  $-0.779 \pm 0.078 \log_{10} \text{copies/mL}$  であった。

安全性<sup>23)</sup> について、有害事象及び副作用<sup>24)</sup> は、本薬及び RTV 併用群で 22.0% (228/1,038 例) 及び 6.5% (67/1,038 例)、プラセボ群で 24.3% (256/1,053 例) 及び 3.7% (39/1,053 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 21 のとおりであった。

<sup>22)</sup> 最小二乗平均土標準誤差で示す。検出下限 (100 copies/mL) 未満の場合は 50 copies/mL (1.70  $\log_{10}$  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 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。

<sup>23)</sup> 特に記載のない限り、無作為化 34 日目の Visit までの安全性データを示す。

<sup>24)</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 21 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 (1,038 例)	プラセボ群 (1,053 例)	本薬及び RTV 併用群 (1,038 例)	プラセボ群 (1,053 例)
全体	228 (22.0)	256 (24.3)	67 (6.5)	39 (3.7)
味覚不全	48 (4.6)	1 (0.1)	36 (3.5)	0
下痢	31 (3.0)	16 (1.5)	11 (1.1)	2 (0.2)
フィブリン D ダイマー増加	22 (2.1)	30 (2.8)	0	1 (0.1)
ALT 増加	17 (1.6)	27 (2.6)	5 (0.5)	2 (0.2)
悪心	15 (1.4)	19 (1.8)	8 (0.8)	9 (0.9)
腎 CLcr 減少	14 (1.3)	16 (1.5)	0	0
頭痛	12 (1.2)	13 (1.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
嘔吐	12 (1.2)	9 (0.9)	6 (0.6)	4 (0.4)
AST 増加	10 (1.0)	14 (1.3)	4 (0.4)	0
C-反応性蛋白増加	10 (1.0)	13 (1.2)	0	0
APTT 延長	9 (0.9)	12 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
COVID-19 肺炎	8 (0.8)	40 (3.8)	0	0
COVID-19	3 (0.3)	13 (1.2)	0	0
肺炎	2 (0.2)	15 (1.4)	0	0

例数 (%)、MedDRA ver.24.1

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 13 例（COVID-19 肺炎 8 例、COVID-19 3 例、肺臓炎及び急性呼吸不全各 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。また、無作為化 34 日目の Visit から 24 週目の追跡調査完了までに、死亡に至った有害事象は、プラセボ群 2 例（肺臓炎及び急性白血病再発による敗血症各 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 18 例 [COVID-19 肺炎 7 例、COVID-19 2 例、膿瘍、脳幹卒中、胸部不快感、腎 CLcr 減少、呼吸困難、顔面麻痺、ヘモグロビン減少、高血圧クリーゼ、酸素飽和度低、動悸、肺炎及び敗血症各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 71 例 [COVID-19 肺炎 36 例、肺炎 11 例、COVID-19 7 例、急性呼吸不全及び肺臓炎各 5 例、呼吸困難 3 例、腎 CLcr 減少、低酸素症、間質性肺疾患及び肺塞栓症各 2 例、ALT 増加、貧血、異型肺炎、大腸腺腫、頭蓋脳損傷、眼外傷、フィブリン D ダイマー増加、手骨折、直腸出血、呼吸不全、交通事故及び手首関節骨折各 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 21 例 [悪心 5 例、嘔吐 4 例、腎 CLcr 減少、糸球体濾過率減少、白血球数減少及び味覚不全各 2 例、ALT 増加、AST 増加、白血球百分率数異常、ヘモグロビン減少、酸素飽和度低下、下腹部痛、大腸炎、下痢、浮動性めまい、COVID-19、COVID-19 肺炎、動悸、胸部不快感、筋肉痛、膣出血、呼吸困難、斑状丘疹状皮疹及び高血圧クリーゼ各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 45 例 [COVID-19 肺炎 12 例、悪心 5 例、腎 CLcr 減少 4 例、COVID-19、肺炎及び肺臓炎各 3 例、糸球体濾過率減少及び嘔吐各 2 例、AST 増加、血中ブドウ糖増加、糸球体濾過率異常、下痢、胃炎、浮動性めまい、下肢静止不能症候群、無力症、末梢腫脹、呼吸困難、急性呼吸不全、咳嗽、低酸素症、間質性肺疾患、呼吸不全、発疹、不眠症及び腎機能障害各 1 例（重複あり）] に認められた。このうち、本薬及び RTV 併用群 9 例 [悪心 4 例、嘔吐 3 例、味覚不全 2 例、動悸、大腸炎、下痢、胸部不快感、筋肉痛、浮動性めまい、呼吸困難、斑状丘疹状皮疹、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 7 例 [悪心 2 例、血中ブドウ糖増加、発疹、嘔吐、浮動性めまい、無力症、胃炎及び末梢腫脹各 1 例（重複あり）] は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復、軽快又は未回復であった。

日本人<sup>25)</sup>は6例（本薬及びRTV併用群4例、プラセボ群2例）が組み入れられた。

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2例〔喀血1例及び味覚不全2例（重複あり）〕、プラセボ群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1例（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た。

死亡又は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。

## 7.2 国際共同第II/III相試験（CTD 5.3.5.4.1～2：C4671002試験＜2021年8月～2022年7月＞）

18歳以上の重症化リスク因子を有しない又は十分なワクチン接種を受けた重症化リスク因子を有するSARS-CoV-2による感染症患者〔目標例数1,980例（各群990例）<sup>26)</sup>〕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、日本、米国、ブルガリア、タイ、ウクライナ、トルコ等の21の国又は地域352施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表22のとおりであった。

<sup>25)</sup> 本邦の治験実施医療機関で登録された被験者

<sup>26)</sup> 主要評価項目である無作為化28日目までのSARS-CoV-2による感染症の徴候又は症状の持続的な緩和が得られるまでの日数について、本薬及びRTV併用群とプラセボ群との期待群間差を2日間と仮定し（本薬及びRTV併用群が6日間、プラセボ群が8日間）、1日あたり30例の組入れを想定、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、脱落率18%を考慮して約800例（約515イベント）と算出された。しかしながら、プロトコル改訂第3版（2021年8月3日）において、SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前3日を超える被験者を主たる有効性解析対象集団から除外するように変更された。このとき、当該被験者の組入れ割合が約30%と想定されたことから、変更後の主たる有効性解析対象集団として約800例を確保できるよう、目標例数は1,140例に変更された。さらに、2回目の中間解析後、重要な副次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の推定精度を改善するため、プロトコル改訂第5版（2022年1月21日）にて目標例数が変更された。具体的には重要な副次評価項目について、2回目の中間解析結果に基づき算出した条件付き検出力が90%、プラセボ群の重要な副次評価項目のイベント発現割合を1.5%と想定した場合に必要な例数として1,880例と算出し、さらに脱落率5%を考慮して目標例数は1,980例とされた。



表 22 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>2. SARS-CoV-2 による感染症の症状<sup>a)</sup> 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<sup>a)</sup> が 1 つ以上認められる</li> </ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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<sup>b)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 65 歳以上<sup>c)</sup></li> <li>・ BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 超</li> <li>・ 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）</li> <li>・ 慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ）</li> <li>・ 高血圧の診断を受けている</li> <li>・ 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）</li> <li>・ 1 型又は 2 型糖尿病</li> <li>・ 慢性腎臓病</li> <li>・ 鎌状赤血球症</li> <li>・ 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）</li> <li>・ 限局性皮膚がんを除く活動性のがん</li> <li>・ 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）</li> </ul> </li> <li>2. 免疫抑制疾患<sup>e)</sup> 又は免疫抑制剤<sup>f)</sup> の継続投与</li> <li>3. SARS-CoV-2 による感染症の治療のための入院歴がある</li> <li>4. 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</li> <li>5. 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</li> <li>6. 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</li> <li>7. 透析中又は腎機能障害を有する</li> <li>8. 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</li> <li>9. スクリーニング前 12 カ月以内の SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種歴を有する<sup>b) g)</sup></li> </ol>

- a) 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
- b) プロトコル改訂第 4 版（2021 年 11 月 23 日）では、上記の除外基準 1 に該当し、かつ各国又は地域において規定される十分なワクチン接種を受けた被験者は組入れ可能とされていたが、プロトコル改訂第 5 版（2022 年 1 月 21 日）で上記のとおり変更された。
- c) プロトコル改訂第 5 版（2022 年 1 月 21 日）で 60 歳以上から 65 歳以上に変更された。
- d) プロトコル改訂第 5 版（2022 年 1 月 21 日）で 25 kg/m<sup>2</sup> 超から 30 kg/m<sup>2</sup> 超に変更された。
- e) 骨髄移植、臓器移植、原発性免疫不全症、CD4 陽性細胞数が 200/mm<sup>3</sup> 未満の HIV 感染症患者等
- f) 試験組入れ前 30 日以内に 14 日以上連続でプレドニゾン 20 mg/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、ウステキヌマブ等）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
- g) 試験に組み入れられた被験者は、無作為化 34 日目より前に SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種を受けることはできない。

用法・用量は、本薬 300 mg 及び RTV 100 mg 併用又はプラセボを 1 日 2 回<sup>27)</sup>、5 日間経口投与することとされた。

mITT 集団の目標例数（1,140 例）の約 45%の被験者が無作為化 28 日目の評価を完了した時点で、有効性、無益性及び症例数再設定の検討を目的として 1 回目の中間解析が実施された。1 回目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 による感染症の徴候又は症状の持続的な緩和が得られるまでの日数（mITT 集団）について早期無効中止の基準に該当したため、本試験は失敗と判断された。しかしながら、副次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を探索的に評価することを主な目的として試験は継続されることとなり、組入れ予定の目標例数（1,140 例）の約 80%及び 100%の被験者が無作為化 28 日目の評価を完了した時点で、それぞれ 2 及び 3 回目の中間解析が実施された。3 回目の中間解析において、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の発現割合が小さかったことから、2022 年 6 月 15 日以降の被験者の組入れが中止され、試験中止に至った。

<sup>27)</sup> 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。

本項では、最終解析<sup>28)</sup>の結果を示す。なお、本剤の本邦における特例承認取得後、4つの海外治験実施施設において GCP 違反又は不自然なデータパターンの症例が認められたことから、当該4施設における全症例のデータ（登録例数として153例）を除外して解析された。

無作為化された1,296例（本薬及びRTV併用群658例、プラセボ群638例）のうち、治験薬が1回以上投与された1,288例（本薬及びRTV併用群654例、プラセボ群634例）がmITT1集団（無作為化された投与群に基づく）及び安全性解析対象集団（実際に投与された治験薬に基づく）とされ、mITT1集団が有効性解析対象集団とされた。

無作為化された被験者のうち無作為化34日目までの試験中止例は46例（本薬及びRTV併用群26例、プラセボ群20例）であり、その内訳は死亡1例（プラセボ群1例）、追跡不能4例（本薬及びRTV併用群4例）、被験者の申し出による中止35例（本薬及びRTV併用群18例、プラセボ群17例）、その他6例（本薬及びRTV併用群4例、プラセボ群2例）であった。

SARS-CoV-2の塩基配列解析が可能な検体が得られた被験者において認められた主なSARS-CoV-2はdelta株及びomicron株であった。

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による感染症の徴候又は症状の持続的な緩和<sup>29)</sup>（以下、「イベント」）が得られるまでの日数（mITT1集団）は、表23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は認められなかった。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。

表23 無作為化28日目までのSARS-CoV-2による感染症の徴候又は症状の持続的な緩和が得られるまでの日数（mITT1集団）

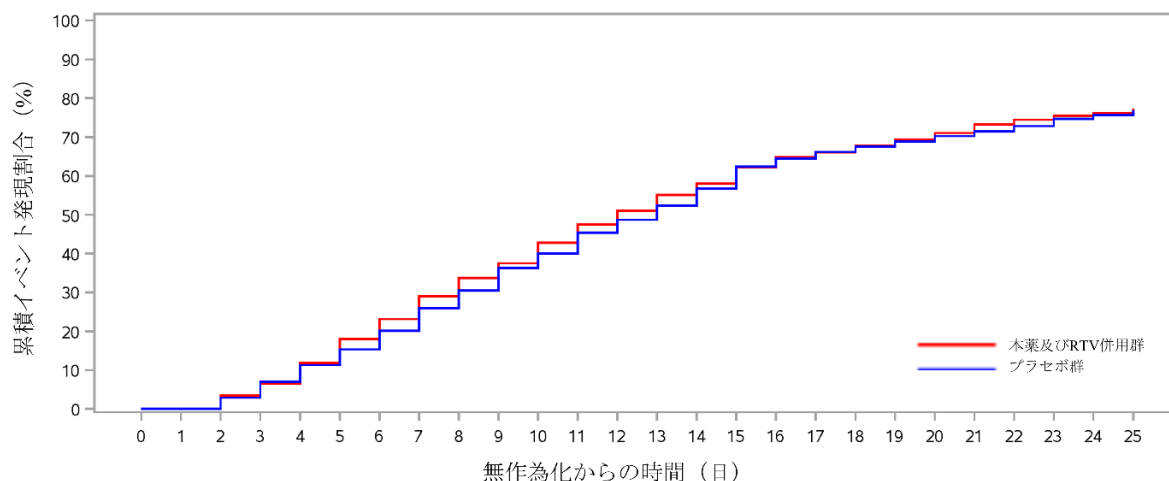
	本薬及びRTV併用群	プラセボ群
イベント発現割合	72.936% (477/654例)	74.132% (470/634例)
イベント発現までの日数 <sup>a)</sup> (中央値 [95%信頼区間])	12.0 [11.0, 13.0]	13.0 [12.0, 14.0]
p値 <sup>a)</sup>	0.6027	

a) Kaplan-Meier法により推定

b) 有意水準両側5%、log-rank検定

<sup>28)</sup> 組み入れられたすべての被験者で最終観察データが得られた時点における解析。最終観察時点は、通常、無作為化24週目であったが、2022年6月15日時点で無作為化34日目の観察が終了しており、無作為化24週目の観察が終了していない場合は試験中止時点、2022年6月15日時点で無作為化34日目の観察が終了していない場合は無作為化34日目時点とされた。

<sup>29)</sup> SARS-CoV-2による感染症の徴候又は症状（咳、息切れ又は呼吸困難、熱感、悪寒又は震え、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）の重症度が4段階（症状なし：0、軽度：1、中等度：2、重度：3）で評価され、組入れ時に2又は3と評価されたすべての症状が0又は1に、かつ組入れ時に0又は1と評価されたすべての症状が0となり、その状態が4日間連続することと定義された。なお、組入れ時の重症度のデータが欠測している場合、軽度として扱われた。



No. at risk

本薬及びRTV併用群： 654 654 641 617 595 559 516 482 444 414 389 355 324 301 275 255 227 210 203 192 182 172 156 147 138 128  
 プラセボ群： 634 634 630 610 582 553 526 496 457 429 392 368 333 313 291 261 226 213 203 193 184 173 165 156 145 137

図1 主要評価項目の累積イベント発現割合 (mITT1 集団)

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 (mITT1 集団) は、表 24 のとおりであり、本薬及び RTV 併用群で減少傾向が認められた。なお、無作為化 28 日目までに死亡した被験者はプラセボ群の 1 例 (COVID-19 肺炎) であった。

表 24 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 (mITT1 集団)

	本薬及び RTV 併用群	プラセボ群
イベント発現割合	0.765% (5/654 例)	1.577% (10/634 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a) b)	-0.813% [-1.999%, 0.374%]	

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。

安全性<sup>30)</sup> について、有害事象及び副作用<sup>31)</sup> は、本薬及び RTV 併用群で 25.8% (169/654 例) 及び 12.7% (83/654 例)、プラセボ群で 24.1% (153/634 例) 及び 4.9% (31/634 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 25 のとおりであった。

<sup>30)</sup> 特に記載のない限り、無作為化 34 日目の Visit までの安全性データを示す。

<sup>31)</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された有害事象

表 25 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 (654 例)	プラセボ群 (634 例)	本薬及び RTV 併用群 (654 例)	プラセボ群 (634 例)
全体	169 (25.8)	153 (24.1)	83 (12.7)	31 (4.9)
味覚障害	44 (6.7)	3 (0.5)	38 (5.8)	1 (0.2)
下痢	26 (4.0)	19 (3.0)	14 (2.1)	8 (1.3)
悪心	20 (3.1)	17 (2.7)	11 (1.7)	10 (1.6)
ALT 増加	14 (2.1)	8 (1.3)	4 (0.6)	1 (0.2)
嘔吐	11 (1.7)	11 (1.7)	5 (0.8)	4 (0.6)
AST 増加	9 (1.4)	4 (0.6)	3 (0.5)	0
消化不良	8 (1.2)	2 (0.3)	6 (0.9)	0
フィブリン D ダイマー増加	8 (1.2)	9 (1.4)	0	0
APTT 延長	7 (1.1)	12 (1.9)	0	0
頭痛	6 (0.9)	8 (1.3)	0	4 (0.6)
COVID-19 肺炎	4 (0.6)	10 (1.6)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (0.5)	7 (1.1)	0	0

例数 (%)、MedDRA ver.25.0

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 1 例（COVID-19 肺炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。また、無作為化 34 日目の Visit から 24 週目の追跡調査完了までに、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、本薬及び RTV 併用群 8 例 [COVID-19 肺炎 3 例、肺炎、誤嚥性肺炎、肝酵素上昇、電解質失調、遠隔転移を伴う結腸癌、浸透圧性脱髄症候群及び呼吸窮迫各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 12 例 [COVID-19 肺炎 8 例、肺炎 2 例、COVID-19、敗血症及び腎 CLcr 減少各 1 例（重複あり）] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬及び RTV 併用群 16 例 [味覚不全 3 例、下痢、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐及び腎 CLcr 減少各 2 例、腹部不快感、悪心、浮動性めまい、失神寸前の状態、白血球減少症、好中球減少症、肺炎、製品の後味、頻尿及び呼吸窮迫各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 5 例 [嘔吐及び COVID-19 肺炎各 2 例、肺炎 1 例（重複あり）] に認められた。このうち、本薬及び RTV 併用群 11 例 [味覚不全 3 例、消化不良、胃食道逆流性疾患、下痢及び嘔吐各 2 例、悪心、頻尿、腹部不快感、製品の後味、浮動性めまい及び失神寸前の状態各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 2 例（嘔吐 2 例）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復又は軽快であった。

日本人<sup>32)</sup> は 13 例（本薬及び RTV 併用群 9 例、プラセボ群 4 例）が組み入れられた。

有効性について、無作為化 28 日目までの SARS-CoV-2 による感染症の徴候又は症状の持続的な緩和が得られるまでの日数（中央値）は、本薬及び RTV 併用群 20.0 日、プラセボ群 14.5 日であった。

安全性について、有害事象は、本薬及び RTV 併用群 3 例 [下痢、悪心、口腔内不快感、胸部不快感、味覚不全各 1 例（重複あり）]、プラセボ群 0 例に認められ、いずれも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、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。

## 7.R 機構における評価の概略

### 7.R.1 有効性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明し

<sup>32)</sup> 本邦の治験実施医療機関で登録された被験者

ている。

重症化リスク因子を有する 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）の成功の可否を判定する上での主たる結果である中間解析（2021 年 10 月 26 日データカットオフ）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が示されている [パキロビッドパック 特例承認に係る報告書（令和 4 年 2 月 7 日付け）参照]。

今般、新たに提出した国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）の最終解析<sup>33)</sup>の結果は、GCP 違反又は不自然なデータパターンの症例が認められた 2 施設における全症例のデータ（登録例数として 140 例）の除外前後によらず、中間解析（2021 年 10 月 26 日データカットオフ）の結果と大きく異なる傾向は認められていない（表 26）。

表 26 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（C4671005 試験、mITT 集団<sup>a)</sup>）

		本薬及び RTV 併用群	プラセボ群
中間解析、除外前	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] <sup>b) c)</sup>	-6.317% [-9.041%, -3.593%]	
中間解析、除外後	イベント発現割合	0.789% (3/380 例)	7.219% (27/374 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b) c)</sup>	-6.509% [-9.309%, -3.709%]	
最終解析、除外前	イベント発現割合	0.717% (5/697 例)	6.452% (44/682 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b) c)</sup>	-5.807% [-7.777%, -3.837%]	
最終解析、除外後 (表 20 再掲)	イベント発現割合	0.745% (5/671 例)	6.801% (44/647 例)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b) c)</sup>	-6.137% [-8.208%, -4.066%]	

- a) 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被験者（※中間解析のみ、「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」が含まれた）。
- 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。

日本人患者における有効性について、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）に組み入れられた日本人被験者は 6 例（本薬及び RTV 併用群 4 例、プラセボ群 2 例）と限られているが、主要評価項目のイベントが発現した被験者はプラセボ群 1 例（入院）のみであり（7.1 参照）、全体集団と比較して日本人部分集団で有効性が明らかに異なる傾向は認められていない。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671002 試験）における、重症化リスク因子を有し、かつ SARS-CoV-2 による感染症に対する十分なワクチン接種が完了した mITT1 集団における無作為化 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は、本薬及び RTV 併用群で 0.946% (3/317 例) 及びプラセボ群で 2.229% (7/314 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は -1.292% [-3.255%, 0.671%] と算出され、有効性を否定する結果は認められていない。

また、本邦において実施中の使用成績調査（2022 年 12 月 31 日データカットオフ）において、外来患者かつ SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスクを有する症例のうち、本剤投与開始日から 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症例は、4.31%<sup>34)</sup>

<sup>33)</sup> 組み入れられたすべての被験者が無作為化 24 週目までの追跡調査を完了した時点における解析

<sup>34)</sup> Kaplan-Meier 法により推定したイベント発現割合

(46/1,074 例、いずれも入院)であった。使用成績調査でのイベント発現割合は C4671005 試験よりも高かったが、入院に至った症例のうち半数は投与開始翌日までに入院していたこと、及び国内診療ガイドラインにて重症化リスクを有する症例は入院勧告・措置対象とされていることから、入院が必要な症例に本剤が投与されたことが要因と考えられる。

以上より、本剤の有効性について特例承認時の結論に変更はなく、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られる。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性について承認取得者の説明は受入れ可能と考える。ただし、臨床試験から得られた日本人の有効性に関する情報は限られていることから、引き続き、実施中の使用成績調査において情報収集を行い、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。

## 7.R.2 安全性について

承認取得者は、SARS-CoV-2 による感染症患者における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 (C4671005 試験及び C4671002 試験) の最終解析時点における安全性の併合解析の概要は表 27、事象の詳細は 7.1 及び 7.2 に記載したとおりである。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ものの、新たな安全対策を講じる必要のある重大な懸念は認められていない。また、本薬及び RTV 併用群の日本人被験者について、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ていない。

なお、本剤の承認後に、国内外の症例集積を踏まえ、添付文書の重大な副作用にアナフィラキシーを追記したが、市販後安全性情報においても、その他に新たな安全対策を講じる必要のある重大な懸念は認められていない。

表 27 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4671005 試験及び C4671002 試験) における安全性の概要 (安全性解析対象集団) <sup>a)</sup>

	本薬及び RTV 併用群 (1,692 例)	プラセボ群 (1,687 例)
有害事象	397 (23.5)	409 (24.2)
副作用	150 (8.9)	70 (4.1)
重篤な有害事象	26 (1.5)	83 (4.9)
死亡に至った有害事象	0	14 (0.83)
投与中止に至った有害事象	37 (2.2)	50 (3.0)

例数 (%)

a) 試験に組み入れられたすべての被験者 (安全性解析対象集団) における無作為化 34 日目までに認められた事象

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C4671005 試験及び C4671002 試験) の結果や市販後安全性情報等から、現時点で新たな安全対策を講じる必要のある重大な懸念は認められていない。ただし、引き続き、実施中の使用成績調査等において、特に情報が限られる日本人における安全性について情報収集を行い、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。

### 7.R.3 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考える。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）の成績等を踏まえ、本剤の効能・効果「SARS-CoV-2 による感染症」を変更する必要はないと考える。

なお、本剤の投与対象について、特例承認時の結論から変更すべき新たな情報は得られておらず、引き続き、添付文書において、以下の注意喚起を行うことは適切と考える [パキロビッドパック 特例承認に係る報告書（令和4年2月7日付け）3.3 参照]。

[効能又は効果に関連する注意]

- 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。
- 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確立していない。

### 7.R.4 用法・用量について

承認取得者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本剤の承認用法・用量は「通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、ニルマトレルビルとして1回300mg及びリトナビルとして1回100mgを同時に1日2回、5日間経口投与する。」であり、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671005 試験）の成績等を踏まえ、成人に対する用法・用量を変更する必要はないと考える。

12歳以上かつ体重40kg以上の小児に対して、成人と同様の用法・用量で投与したときのPKは成人よりも高値を示したものの（6.R.2 参照）、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4671026 試験、NCT05261139）における12歳以上かつ体重40kg以上の小児患者（39例）及び製造販売後の自発報告（2022年12月31日データカットオフ）で新たな安全性上の懸念は生じていないことから、当該小児集団に対する用法・用量も現時点では変更する必要はないと考える。ただし、12歳以上かつ体重40kg以上を含む小児におけるより適切な本剤の用法・用量について、引き続き臨床試験等を計画・実施し、検討する予定である。

機構は、承認取得者の説明は受入れ可能と考える。

### 7.R.5 医薬品リスク管理計画について

機構は、本剤の医薬品リスク管理計画について、表28に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更すべき新たな情報は得られておらず、表29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 28 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
・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 ・肝機能障害 ・アナフィラキシー	・高血糖、糖尿病 ・出血傾向	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 29 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（取消線部削除）

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
一般使用成績調査	該当なし	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）

### Ⅲ. 総合評価

提出された資料から、本品目の効能・効果及び用法・用量を変更する必要はなく、承認条件 3 は満たされたものと判断した。また、本剤の製造販売承認時において、品質、有効性及び安全性に関する情報が非常に限られていたことから付されていた承認条件 2 についても、承認条件 3 に基づく資料が提出され確認されたことから満たされたものと判断する。

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>inf</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to the last observed concentration	時間 0 から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	Area under the concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose	時間 0 から投与 24 時間後までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	bis in die	1 日 2 回
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
3CL	3C-like	3C 様
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CL <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>min</sub>	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
C <sub>tau</sub>	Plasma concentration at the end of the dosing interval	血漿中トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
dNHBE	Differentiated normal human bronchial epithelial cells	分化正常ヒト気道上皮細胞
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC <sub>50</sub>	Concentration required for 50% effect	50% 効果濃度
EC <sub>90</sub>	Concentration required for 90% effect	90% 効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
GISAID	Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data	— (該当なし)
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPMCAS	hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate	— (該当なし)
HPMCAS-MF	hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate high fine	— (該当なし)
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50% 阻害濃度

略語	英語	日本語
$K_i$	Inhibition constant	阻害定数
$k_{inact}$	Maximal inactivation rate constant	最大不活化速度定数
mITT	Modified intent-to-treat	－（該当なし）
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
Mpro	Main protease	メインプロテアーゼ
MTBE	Methyl tert-butyl ether	メチルターシャリーブチルエーテル
NSP	Nonstructural protein	非構造タンパク質
NTCP	Na taurocholate cotransporting polypeptide	胆汁酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PEPT	Peptide transporter	ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Time from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex in the electrocardiogram	心電図上の P 波の開始から QRS 群の開始までの時間
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QD	Quaque die	1 日 1 回
QT	Time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram	心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RR	Time from the peak of one QRS complex to the peak of the next	2 つの QRS 波の頂点の間の時間
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
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
$t_{max}$	Time of observed maximal concentration	最高濃度到達時間
TMPRSS	Transmembrane serine protease	II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
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）
本剤	－（該当なし）	パキロビッドパック、同パック 300 及び同パック 600
本薬	－（該当なし）	ニルマトレルビル