

審議結果報告書

令和6年3月4日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ゴコーバ錠125mg
[一般名] エンシトレルビル フマル酸
[申請者名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年6月8日

[審議結果]

令和6年3月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、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。

本品目の再審査期間は8年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[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5年6月8日

令和6年2月19日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 29	表 28	<i>in vitro</i> における本薬の抗ウイルス活性 の変化（親株に対する EC ₅₀ との比） M49L : 17 <u>μ</u> S144A : 9.2 <u>μ</u>	<i>in vitro</i> における本薬の抗ウイルス活性 の変化（親株に対する EC ₅₀ との比） M49L : 17 <u>μ</u> S144A : 9.2 <u>μ</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

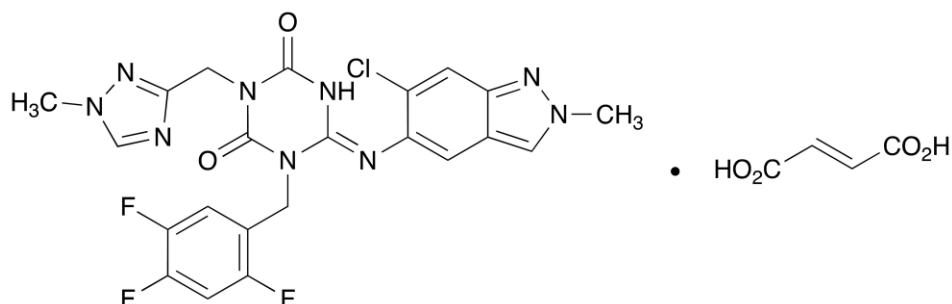
令和6年2月19日

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] 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5年6月8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: C₂₂H₁₇ClF₃N₉O₂ · C₄H₄O₄

分子量: 647.95

化学名:

(日本名) (6*E*)-6-[(6-クロロ-2-メチル-2*H*-インダゾール-5-イル)イミノ]-3-[(1-メチル-1*H*-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) (6*E*)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

[特記事項] なし

[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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年1月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ズコーバ錠 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5年6月8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

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2による感染症

[申請時の用法・用量]

通常、12歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして1日目は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。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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審査の概略	6
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審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	25
10. その他	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

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、咽頭痛、鼻汁、鼻閉といった上気道症状に加え、倦怠感、発熱、筋肉痛といった全身症状が認められる。軽症の患者では発症後 1 週間以内に症状が軽快することが多い。また、2021 年末以降の主な流行株である omicron 株における頻度は低いものの、重症化リスクの高い患者では下気道感染に進展し、急性呼吸窮迫症候群や多臓器不全に至る場合もある（新型コロナウイルス感染症 診療の手引き第 10.0 版 2023 年 8 月 21 日）。

本邦では、レムデシビル（販売名：ベクルリー点滴静注用 100 mg）、カシリビマブ/イムデビマブ（販売名：ロナプリーブ注射液セット 300 他）、ソトロビマブ（販売名：ゼビュディ点滴静注液 500 mg）、チキサゲビマブ/シルガビマブ（販売名：エバシールド筋注セット）¹⁾、モルヌピラビル（販売名：ラゲブリオカプセル 200 mg）及びニルマトレルビル/リトナビル（販売名：パキロビッドパック他）が SARS-CoV-2 による感染症を効能・効果として製造販売承認されている。

本薬は、北海道大学及び塩野義製薬株式会社の共同研究により創製された SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼ阻害剤であり、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。

本剤は、医薬品医療機器等法第 14 条の 2 の 2 第 1 項に基づき、SARS-CoV-2 による感染症を効能・効果として令和 4 年 11 月 22 日に緊急承認され、緊急承認の期限は 1 年が適当とされた。今般、国際共同第 II/III 相試験（T1221 試験）の第 III 相パートの試験成績等に基づき、SARS-CoV-2 による感染症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、当該緊急承認の期限内に、医薬品医療機器等法第 14 条に基づき、改めて本剤の製造販売承認申請が行われたため、緊急承認時以降に提出又は更新された申請資料の内容について、審査を行った。なお、2023 年 12 月現在、本剤は、海外のいずれの国又は地域においても承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

緊急承認時まで提出された資料に加え、緊急承認時に提出された安定性試験計画に基づき、以下の安定性試験結果が提出された。

2.1 原薬

2.1.1 原薬の安定性

原薬で実施された安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

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 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） ＋ファイバードラム	12 カ月
加速試験	パイロットスケール 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインを参考とし、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに入れて室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

¹⁾ SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制を効能・効果として承認されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤の安定性

製剤で実施された安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。

表2 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 (████████████████████)	24 カ月
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	████████████████████ (████████████████████)	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインを参考とし、PTP (████████████████████
████████████████████) に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は █ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、新たに提出された資料から、原薬及び製剤の保存期間の設定に問題はないと判断した。

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

緊急承認時まで提出された資料に加え、新たに効力を裏付ける試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本項で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 SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する阻害活性 (CTD 4.2.1.1-1、3、4)

SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する本薬の阻害活性が、各種アミノ酸変異を有する SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼとその基質の反応を利用して検討された。結果は表3のとおりであり、変異の有無に関わらず、本薬は同程度の阻害活性を示した。

表3 本薬の SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する阻害活性

SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼの アミノ酸変異	当該変異を持つ主な系統	IC ₅₀ (nmol/L)
変異なし	A (従来株)	13.2
T24I	C.1.2	14.0
K88R	C.37 (lambda 株)	12.1
A193V	B.1.351 (beta 株)	10.2
H246Y	P.1 (gamma 株)	12.5
A255V	B.1.1.318	10.1

3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 *in vitro* 抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-5、13~15、18~20、38)

SARS-CoV-2 の臨床分離株を VeroE6/TMPRSS2 細胞、又は初代ヒト鼻腔上皮細胞若しくは初代ヒト気管支上皮細胞のヒト気道上皮 3次元器官培養モデルに感染させ、細胞変性を指標に本薬の抗ウイルス活性が検討された。結果は表4のとおりであり、検討された各種変異株 (いずれも omicron 株の下位系統及び組換え体) に対する本薬の抗ウイルス活性は従来株と同程度であった。

表4 *in vitro* における SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性

使用細胞	ウイルス株	系統	EC ₅₀ (μmol/L)	
			本薬	レムデシビル
VeroE6/TMPRSS2	hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020	A (従来株)	0.37	1.9
	hCoV-19/Japan/TY41-721/2022	BA.2.12.1	0.24	0.49
	hCoV-19/Japan/TY41-763/2022	BA.4.6	0.30	0.87
	hCoV-19/Japan/TY41-704/2022	BA.5.2.1	0.37	1.7
	hCoV-19/Japan/TY41-820/2022	BF.7	0.51	1.2
	hCoV-19/Japan/TY41-828/2022	BF.7.4.1	0.55	1.6
	hCoV-19/Japan/TY41-796/2022	BQ.1.1	0.48	2.2
	hCoV-19/Japan/TY41-832/2022	CH.1.1.11	0.38	1.2
	hCoV-19/Japan/TY41-795/2022	XBB.1	0.33	0.95
	hCoV-19/Japan/23-018/2022	XBB.1.5	0.57	1.0
	hCoV-19/Japan/TY41-951/2023	XBB.1.9.1	0.99	3.0
	hCoV-19/Japan/TY41-984/2023	XBB.1.16	0.33	1.1
	hCoV-19/Japan/TY41-831/2022	XBF	0.29	1.0
	hCoV-19/Japan/TY38-873/2021	BA.1.18	0.0236 ^{a)} 、0.0827 ^{b)}	—
初代ヒト鼻腔上皮細胞の ヒト気道上皮3次元器官培養モデル	hCoV-19/Japan/TY41-702/2022	BE.1	0.0420 ^{b)}	—
初代ヒト気管支上皮細胞の ヒト気道上皮3次元器官培養モデル	hCoV-19/Japan/TY38-873/2021	BA.1.18	0.0114 ^{c)} 、0.127 ^{d)}	—

—：未検討

- a) 培養期間 1 日間
- b) 培養期間 2 日間
- c) 培養期間 3 日間
- d) 培養期間 4 日間

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 SARS-CoV-2 耐性変異導入株の競合増殖能の検討 (CTD 4.2.1.1-28)

in vitro 耐性発現試験 (令和 4 年 6 月 17 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書 3.1.3.1 参照) において認められた SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異 (D48G、M49L、P52S、S144A 及び M49L/S144A) を SARS-CoV-2 (rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020 株、A 系統) に導入して得られた組換えウイルスと親株の競合増殖能が検討された。初代ヒト鼻腔上皮細胞のヒト気道上皮 3 次元器官培養モデルに親株と組換えウイルスを 1 : 1 又は 1 : 9 の混合比で共感染させたとき、P52S 又は M49L/S144A 変異導入株では親株と比較して競合増殖能は低く、その他の変異導入株は親株と同程度であった。

3.1.4 抗 SARS-CoV-2 薬との併用効果 (CTD 4.2.1.1-32)

本薬と他の抗 SARS-CoV-2 による感染症治療薬 (抗体製剤) を併用したときの併用効果が検討された。結果は表 5 のとおりであり、相加作用は認められたが、相乗作用及び拮抗作用は認められなかった。

表 5 本薬及び抗 SARS-CoV-2 による感染症治療薬の併用効果

ウイルス株 (系統)	併用薬	Combination Index ^{a)}	判定 ^{b)}
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021 (B.1.617.2、delta 株)	ソトロビマブ	0.874	相加
		0.971	相加
		0.828	相加
	bebtelovimab ^{c)}	1.04	相加
		0.938	相加
		0.992	相加
	チキサゲビマブ/シルガビマブ	1.18	相加
		1.19	相加
		1.04	相加

使用細胞：VeroE6/TMPRSS2

- a) Chou-Talalay 法 (Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27-55) に基づき、併用する各薬剤の EC₅₀ に近い割合で混合し、2 剤のウイルス増殖抑制効果に対する寄与が概ね同等となる条件下で得られる阻害効果を基に算出。
- b) CI ≤ 0.8 を相乗効果、0.8 < CI < 1.2 を相加効果、1.2 ≤ CI を拮抗効果として併用効果を判定。
- c) 本邦未承認

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性について

申請者は、SARS-CoV-2に対する本薬の抗ウイルス活性について、緊急承認時以降に検討した各種 omicron株に対し、従来株、alpha株、beta株、gamma株、delta株、theta株、mu株、omicron株 (BA.2.75、BA.4、BA.5、XE) と同程度の抗ウイルス活性 (EC₅₀) を示した (3.1.2.1及び令和4年6月17日付けゾコーバ錠125 mg審査報告書3.1.2.1参照) と説明している。

機構は、以下のように考える。

本薬の SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性に係る申請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

申請者は、*in vitro* において本薬の SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する阻害活性又は抗ウイルス活性が3倍以上低下する変異について、表6のとおり報告されているものの、各変異が本薬の臨床的有効性に与える影響は不明であると説明している。

表6 本薬の SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼに対する阻害活性又は抗ウイルス活性が3倍以上低下したアミノ酸変異

評価手法	酵素阻害活性又は抗ウイルス活性が3倍以上低下したアミノ酸変異 (野生型 SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ又は野生株との活性比)	出典
アミノ酸変異を有する組換え SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼを用いた酵素阻害活性評価	M49I (6.09)、M49T (3.55)、N142S (4.54)、G143S (15.9)、R188S (5.76)、A191T (3.89)、A191V (3.45)	a、b
SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ発現させた細胞アッセイ系	T45I (3.7-4.1)、D48Y (2.1-5.0)、M49I (9.4-12.4)、M49T (4.0)、Y54C (3.1)、E166A (35.2)、E166V (77.9)、L167F (5.2-20.3)、P168del (3.5-6.8)、Q192R (3.2)、T45I/M49L (54.5)、T45I/P168del (>10)、T45I/A173V (4.2/2.2)、D48Y/P168del (>10-39.9)、M49I/P168del (>10-52.5)、M49L/P168del (127)、L50F/E166A (28.8)、L50F/E166V (20.9)、P168del/A173V (3.4)、P168del/A173V (2.8/3.1)	c、d、e
SARS-CoV-2 のレプリコンを用いた細胞アッセイ系	P168del (3.6)、A173V (7.8)、P168del/A173V (3.3)	d
組換え SARS-CoV-2 を用いた抗ウイルス評価	E166A (9.1)、E166V (23)、T21I/E166V (3.4)、M49L/E166A (197)、L50F/E166V (3.7)、E166A/L167V (38)、L50F/E166A/L167V (44)	a、f、g

del: 欠失

出典は以下のとおり。

- a) mBio 2023; 14:e0281522、b) J Biol Chem 2023; 29: 103004、c) Sci Transl Med 2023; 15: eabq7360、d) Sci Adv 2023; 9: eade8778、e) npj Antimicrob Resist 2023; 1: 9、f) Nature 2023; 613: 558-64、g) Nat Commun 2023; 14: 3952

機構は、以下のように考える。

緊急承認以降に報告された本薬の抗ウイルス活性が低下するアミノ酸変異を有する株について、現時点では当該変異が本薬の臨床的な有効性に及ぼす影響は不明であるものの、今後、当該変異を有する株が流行する等あれば、本薬の有効性が減弱する可能性は否定できないと考える。したがって、本薬に対する耐性を示す可能性があるウイルス株の出現については継続的に情報収集した上で、耐性変異に関し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。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

緊急承認時に提出された資料に加え、新たに本薬の薬物動態学的相互作用を検討した非臨床薬物動態試験の成績が提出された。

4.1 薬物動態学的相互作用

4.1.1 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 5.3.2.2-07)

ヒト BSEP を発現させた膜小胞を用いて、BSEP の基質 (Taurocholic acid sodium salt hydrate の ³H 標識体 : 2 μmol/L) の輸送に対する本薬 (0~150 μmol/L) の阻害作用が検討された結果、本薬は明確な阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 150 μmol/L 超)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、追加提出された試験成績から、非臨床薬物動態の観点で新たな懸念はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

緊急承認時まで提出された資料に加え、新たに不純物の復帰突然変異試験及び HDL コレステロール減少の発現機序に関する試験成績が提出された。

5.1 不純物の安全性評価 (CTD 4.2.3.7-17)

ICH M7 ガイドラインに基づき、原薬の出発物質の原料であり、原薬の潜在的な不純物である不純物 Z* について、Ames 試験が実施され、その結果、変異原性を有することが確認された。なお、変異原性が確認された当該不純物に関しては、緊急承認時に警告構造を有する不純物として、ヒトへの曝露量が毒性学的懸念の閾値 (TTC) に基づく許容摂取量未満となるよう原薬中の残留量が既に管理されている (令和 4 年 6 月 17 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書 2.1.2 参照)。

5.2 HDL コレステロール減少の発現機序に関する試験

国内第 I 相試験 (T1211 試験) において、本薬投与により血中 HDL コレステロールの減少が認められたことから、その発現機序を検討するための試験が実施された (表 7)。本薬投与によるコレステロールの体外排泄促進の有無を確認するため、カニクイザルを用いて本薬投与時の糞中及び胆汁中へのコレステロール排泄に及ぼす影響を評価した結果、糞中及び胆汁中へのコレステロール排泄に本薬投与による影響は認められなかった。

表 7 HDL コレステロール減少の発現機序に関する試験の概略

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
雄カニクイザル	本薬 10 mg/kg/日を 10 日間反復経口投与し、投与前後の糞中及び胆汁中の総コレステロール及びその代謝産物である総胆汁酸量を経時的に測定	糞中及び胆汁中の総コレステロール量並びに総胆汁酸量に影響は認められなかった。	4.2.3.7-18, 19

5.R 機構における審査の概略

機構は、追加提出された試験成績からは、新たな安全性上の懸念は特段示唆されていないと判断した。

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審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の血漿中濃度測定には、LC-MS/MS 法 (定量下限 : 10.0 又は 200 ng/mL) が用いられた。なお、国際共同第 II/III 相試験 (T1221 試験) の第 III 相パートでは市販製剤が使用された。

6.2 臨床薬理試験

緊急承認時まで提出された資料に加え、新たにマスバランス試験、肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者を対象とした PK 試験、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅲ相パート等の PK データに基づく PPK 解析等の結果が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値で示す。

6.2.1 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-03、04 : T1216 試験<202■年■月~202■年■月>)

外国人健康被験者 (6 例) を対象に、本薬の ^{14}C 標識体 375 mg (92.2 μCi) を空腹時に単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 456 時間後までの投与放射能に対する尿又は糞中の排泄率は、それぞれ 25.8%又は 64.8%であった。投与 168 時間後までの尿中及び投与 240 時間後²⁾までの糞中には、主に未変化体 (投与放射能の 19.0% (尿中) 及び 50.7% (糞中)) が検出された。投与 192 時間後までの血漿中には主に未変化体 (血漿中総放射能の 95.6%) が検出され、血漿中総放射能の 10%を超える代謝物は認められなかった。

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 5.3.3.3-01 : T1213 試験<2022 年 8 月~2023 年 4 月>)

外国人の軽度若しくは中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス A 又は B) を有する被験者、又は肝機能正常被験者に、本薬 375 mg を単回経口投与したときの PK パラメータは、表 8 のとおりであり、後述の血漿タンパク非結合率等を考慮すると、肝機能障害の有無及び程度は、本薬の曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。本薬投与 3 時間後の血漿タンパク非結合率 (幾何平均値) は、肝機能正常被験者で 1.47%、軽度肝機能障害被験者で 1.38%、中等度肝機能障害被験者で 1.59%であり、大きな差異は認められなかった。

表 8 肝機能正常被験者又は肝機能障害被験者における本薬単回経口投与時の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
				C_{\max}	AUC_{last}
正常	8	20.5 (15.1)	1,130 (24.7)	—	—
軽度	9	18.2 (17.0)	1,137 (31.6)	0.89 [0.77, 1.02]	1.01 [0.79, 1.28]
中等度	8	15.3 (30.4)	979.4 (25.2)	0.74 [0.60, 0.91]	0.87 [0.70, 1.08]

幾何平均値 (CV%)

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 5.3.3.3-02 : T1214 試験<2022 年 7 月~2023 年 5 月>)

外国人成人被験者を対象に本薬 375 mg を単回投与したときの、腎機能の程度別 [eGFR (mL/分) が正常 : 90 以上、軽度 : 60 以上 90 未満、中等度 : 30 以上 60 未満、重度 : 30 未満] の PK パラメータは、表 9 のとおりであり、腎機能障害を有する被験者において、本薬の曝露量が上昇する傾向が認められたものの、腎機能障害の程度による差異は認められなかった。なお、本薬投与 3 時間後の血漿タンパク非結合率 (幾何平均値) は、腎機能正常被験者で 1.30%、軽度腎機能障害被験者で 1.43%、中等度腎機能障害被験者で 1.25%、重度腎機能障害被験者で 1.72%であり、大きな差異は認められなかった。

²⁾ 6 例の被験者のうち 1 例では、投与 24~360 時間後までの糞中の放射能が測定された。

表9 腎機能正常被験者又は腎機能障害被験者における本薬単回経口投与時のPKパラメータ

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	
				C _{max}	AUC _{last}
正常	8	15.5 (34.7)	977.3 (25.9)	—	—
軽度	8	20.5 (18.9)	1,398 (20.7)	1.32 [1.04, 1.68]	1.43 [1.17, 1.75]
中等度	8	20.5 (12.6)	1,445 (24.5)	1.33 [1.06, 1.66]	1.48 [1.19, 1.84]
重度	8	17.2 (19.8)	1,512 (23.4)	1.11 [0.87, 1.42]	1.55 [1.25, 1.92]

幾何平均値 (CV%)

6.2.3 PPK解析 (CTD 5.3.3.5-02)

緊急承認時に提出されたPPKモデル(令和4年6月17日付けゾコーバ錠125mg審査報告書)に、新たに国内第I相試験(T1211試験)のコホートQ~T、国内第I相試験(T1215試験)及び国際共同第II/III相試験(T1221試験)の第IIb/III相パート及び第III相パートの成績を含めた計2,060例から得られた8,034点の本薬の血漿中濃度データを用いてPPK解析(使用ソフトウェア:NONMEM version 7.4以上)が実施された³⁾。その結果、更新された最終モデルは、更新前と同じ1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルで記述され、見かけの全身クリアランス(CL/F)及び見かけの中心コンパートメントの分布容積(Vc/F)に対して体重が、吸収速度定数(Ka)に対して食事の影響(空腹時投与又は食後投与)及び製剤の影響(懸濁剤又は錠剤)が、更新前と同じく共変量として選択された^{4) 5)}。

最終モデルを用いた国際共同第II/III相試験(T1221試験)におけるすべての被験者の本薬PKパラメータの推定値は表10のとおりとされた。

表10 国際共同第II/III相試験(T1221試験)の本薬PKパラメータ(推定値)

用量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	C _{24h} (µg/mL)
375/125 ^{a)}	943	1日目	23.4±5.00	437.5±96.53	16.6±3.04
	925	5日目	26.6±4.87	578.5±116.7	19.5±3.48
750/250 ^{b)}	942	1日目	48.9±10.7	909.5±205.1	34.8±6.70
	920	5日目	56.4±11.0	1,233±269.5	41.8±8.05

平均値±標準偏差

a) 1日目は本薬375mgを1日1回、2日目から5日目は本薬125mgを1日1回経口投与

b) 1日目は本薬750mgを1日1回、2日目から5日目は本薬250mgを1日1回経口投与

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害患者又は腎機能障害患者における本薬の薬物動態について

申請者は、本剤の緊急承認後に新たに得られた肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験(6.2.2.1及び6.2.2.2参照)の成績を踏まえ、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対す

³⁾ PPK解析の対象とされた被験者の各背景項目(中央値[範囲])は、以下のとおり。

体重: 62.6 [35.0, 156.0] kg、BMI: 22.5 [7.0, 49.8] kg/m²、年齢: 35 [12, 76] 歳、AST: 22 [10, 272] U/L、ALT: 19 [0, 349] U/L、アルブミン: 4.4 [0.5, 5.8] g/dL、総ビリルビン: 0.5 [0.1, 2.1] mg/dL、CrCL: 111.9 [46.0, 354.6] mL/min、Scr: 0.76 [0.37, 1.43] mg/dL、eGFR: 85.9 [36.4, 242.9] mL/min/1.73 m²、体表面積未補正 eGFR: 82.5 [31.5, 278.8] mL/min

⁴⁾ 以下の因子が共変量の候補として検討された。

CL/F: 体重、BMI、年齢(連続変数)、年齢(12歳以上18歳未満又は18歳以上)、性別、人種(アジア人、白人又はその他)、地域(日本、韓国又はベトナム)、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、CrCL、Scr、eGFR、体表面積未補正 eGFR 及び健康状態(健康被験者又はSARS-CoV-2感染者)

Vc/F: 体重、BMI、年齢(連続変数)、年齢(12歳以上18歳未満又は18歳以上)、性別、人種(アジア人、白人又はその他)、地域(日本、韓国又はベトナム)、アルブミン及び健康状態(健康被験者又はSARS-CoV-2感染者)

Ka: 食事の影響(空腹時投与又は食後投与)及び製剤の影響(懸濁剤又は錠剤)

相対的BA (F_r): 食事の影響(空腹時投与又は食後投与)、製剤の影響(懸濁剤又は錠剤)及び健康状態(健康被験者又はSARS-CoV-2感染者)

⁵⁾ 更新前のPPKモデルでは、CL/Fに対して健康状態(健康被験者又はSARS-CoV-2感染者)が共変量として選択されていたが(令和4年6月17日付けゾコーバ錠125mg審査報告書)、更新後のPPKモデルではCL/Fに対して健康状態(健康被験者又はSARS-CoV-2感染者)は共変量として選択されなかった。

る本剤の薬物動態及び添付文書上の注意喚起の変更の要否について、以下のように説明している。

<肝機能障害患者について>

本剤の緊急承認時には、本薬の主な消失経路は肝代謝であるため、肝機能が大きく低下した場合に、本薬の血漿中曝露量が上昇する可能性が否定できないこと等を踏まえ、中等度の肝機能障害患者においては本薬の曝露量が上昇するおそれがある旨、また重度の肝機能障害患者においては本薬の曝露量が著しく上昇するおそれがあり、本薬の投与は推奨されない旨を注意喚起していた（令和4年6月17日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書 6.R.4 参照）。

しかしながら、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（T1213 試験）の結果、中等度までの肝機能障害では本薬の血漿中曝露量（ C_{max} 、 AUC_{last} ）に大きな差異は認められなかった（6.2.2.1 参照）。また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）では申請用量の2倍量（本薬 750/250 mg）まで投与したときの安全性が確認されていること（7.1 参照）を踏まえると、重度の肝機能障害患者においても臨床上問題となるほどの血漿中本薬曝露量の上昇は想定し難いことから、緊急承認時に設定した上記の添付文書上の注意喚起は削除可能と考えられる。

<腎機能障害患者について>

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（T1214 試験）の結果、腎機能正常被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者では、本薬の曝露量（ AUC_{last} ）は約 50%程度上昇する傾向が認められたものの（6.2.2.2 参照）、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）では申請用量の2倍量（本薬 750/250 mg）まで投与したときの安全性が確認されていること（7.1 参照）から、腎機能障害患者に対する本剤の安全性に関連する注意喚起を新たに設定する必要はないと考えている。

機構は、以下のように考える。

提出された試験成績及び申請者の考察を踏まえると、肝機能障害に関連する注意喚起を削除し、腎機能障害に関連する注意喚起の追加設定を不要とする申請者の方針は受入れ可能と判断した。ただし、重度の肝機能障害患者に対する本剤投与時の臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、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速やかに医療現場に情報提供する必要がある。なお、コルヒチンを投与中の肝機能又は腎機能に障害を有する患者に対しては、本剤で認められている強い CYP3A 阻害作用により、コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがあることから、現行の添付文書のとおり、本剤を投与しない旨の注意喚起を引き続き設定する必要がある。

6.R.2 CYP3A 阻害薬又は誘導薬との併用について

申請者は、実施中の臨床薬物相互作用試験（T1218 試験）の PK 解析結果（速報値）を踏まえ、本薬と強い CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用に係る注意喚起の適切性について、以下のように説明している。

本薬と強い CYP3A 誘導薬（カルバマゼピン）又は強い CYP3A 阻害薬（イトラコナゾール）を併用したときの本薬の PK パラメータは、表 11 のとおりであった。強い CYP3A 誘導薬（カルバマゼピン）との併用により、投与 5 日目の本薬の血漿中曝露量（ AUC_{0-24h} 及び C_{24h} ）は約 50%の低下が認められ、本薬の作用が減弱するおそれがあることから、影響の大きさを勘案し、強い CYP3A 誘導薬は併用禁忌、中

程度の CYP3A 誘導薬は併用注意とした現行の添付文書での注意喚起を変更する必要はないと考えている。

また、強い CYP3A 阻害薬（イトラコナゾール）との併用時には、本薬の血漿中曝露量（ C_{max} 、 AUC_{tau} ）の上昇（5～31%）が認められたものの、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）では申請用量の 2 倍量（本薬 750/250 mg）まで投与したときの安全性が確認されていること（7.1 参照）を踏まえると、CYP3A 阻害薬との併用に係る新たな注意喚起を設定する必要はないと考えている。なお、臨床薬物相互作用試験（T1218 試験）の総括報告書は今後作成する予定である。

表 11 本薬の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

本薬の用法・用量	併用薬		本薬投与日	例数 ^{a)}	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)		
	薬剤名	用法・用量			C_{max}	AUC_{tau}	C_{24h}
375/125 mg 1 日 1 回 ^{b)}	カルバマゼピン	300 mg 1 日 2 回 ^{c)}	1 日目	3 ^{d)} /14	0.92 [0.66, 1.28]	0.79 [0.63, 0.99]	0.65 [0.53, 0.81]
			5 日目	3 ^{d)} /14	0.62 [0.55, 0.69]	0.54 [0.50, 0.59]	0.48 [0.42, 0.55]
375/125 mg 1 日 1 回 ^{b)}	イトラコナゾール	200 mg 1 日 1 回 ^{c)}	1 日目	13/14	1.05 [0.98, 1.14]	1.10 [1.03, 1.18]	1.27 [1.15, 1.39]
			5 日目	13/14	1.24 [1.18, 1.30]	1.31 [1.26, 1.38]	1.40 [1.33, 1.48]

a) 併用時の例数/非併用時の例数

b) 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

c) カルバマゼピンは 1～3 日目は 100 mg を 1 日 2 回、4～7 日目は 200 mg を 1 日 2 回、8 日目から 300 mg を 1 日 2 回経口投与

d) カルバマゼピンの投与期を開始した 13 例のうち、5 例はカルバマゼピン単独投与時に発現した有害事象（紅斑）により試験を中止し、5 例はカルバマゼピン増量時の有害事象の発現（単球増加、血小板減少、聴覚障害等）又は治験責任医師等の判断によりカルバマゼピンの減量が行われたため、カルバマゼピンの減量なく併用投与を完遂した被験者は 3 例であった。

e) イトラコナゾールは 1 日目のみ 200 mg を 1 日 2 回経口投与

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考えるものの、臨床薬物相互作用試験（T1218 試験）の総括報告書作成後に、当該試験結果を適切に医療現場に情報提供する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審査の概略

緊急承認時まで提出された資料に加え、有効性及び安全性に関する主な資料として、表 12 に示す国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の第Ⅲ相パートの成績が提出された⁶⁾。なお、第Ⅱa 相及び第Ⅱb 相パートの結果は、緊急承認時の審査報告書（令和 4 年 6 月 17 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書）に記載のとおりである。

表 12 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	T1221	Ⅱ/Ⅲ	<第Ⅱa 相パート> 無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者及び SARS-CoV-2 による感染症患者 <第Ⅱb 相パート> SARS-CoV-2 による感染症患者 <第Ⅲ相パート> SARS-CoV-2 による感染症患者	<第Ⅱa 相パート> ①22 例 ②23 例 ③24 例 <第Ⅱb 相パート> ①142 例 ②143 例 ③143 例 <第Ⅲ相パート> ①607 例 ②606 例 ③608 例	<全パート> ①1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目～5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与 ②1 日目は本薬 750 mg を 1 日 1 回、2 日目～5 日目は本薬 250 mg を 1 日 1 回経口投与 ③プラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与	有効性 安全性

⁶⁾ 本申請においては、緊急承認時まで速報値として提出された主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果等に加えて、その他の副次評価項目の結果等をまとめた総括報告書が提出された。

7.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01：T1221 試験、jRCT2031210350<2021年9月～2022年8月>）

7.1.1 第Ⅲ相パート<2022年2月～8月>

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、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13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10項に記載した。

表13 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40kg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日間避妊が可能なる者 （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Grade2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Grade2以上）の腎疾患の現病歴又は慢性病歴を有する

a) 体重40kg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375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与（以下、「本薬375/125mg群」）若しくは1日目は750mgを、2日目から5日目は250mgを1日1回経口投与（以下、「本薬750/250mg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（Day1）～Day28〕が完了した。2022年9月20日に改訂〔關鍵（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が変更された後、第Ⅲ相パートの解析が実施された（プロトコル変更の影響については、7.R.1.3参照）。

無作為化された1,821例（本薬375/125mg群607例、本薬750/250mg群606例及びプラセボ群608例）⁷⁾のうち、治験薬が1回以上投与された1,808例（本薬375/125mg群604例、本薬750/250mg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⁸⁾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375/125mg群603例、本薬750/250mg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375/125mg

⁷⁾ 他品目の臨床試験においてGCP違反行為が確認された治験施設支援機関（SMO）が、本試験の一部の治験実施施設で関与していたことから、当該治験実施施設での組入れ症例の信頼性について確認が行われ、当該症例の除外は不要と判断されている。

⁸⁾ 治験薬投与開始日又はその前日の検体

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⁹⁾ が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態となること。
- SARS-CoV-2 による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン (投与前検査) 時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度⁹⁾ が重度のものは中等度以下、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 14 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¹⁰⁾。

表 14 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
	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

⁹⁾ 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。

¹⁰⁾ CoVariants. Overview of Variants in Countries : <https://covariants.org/>

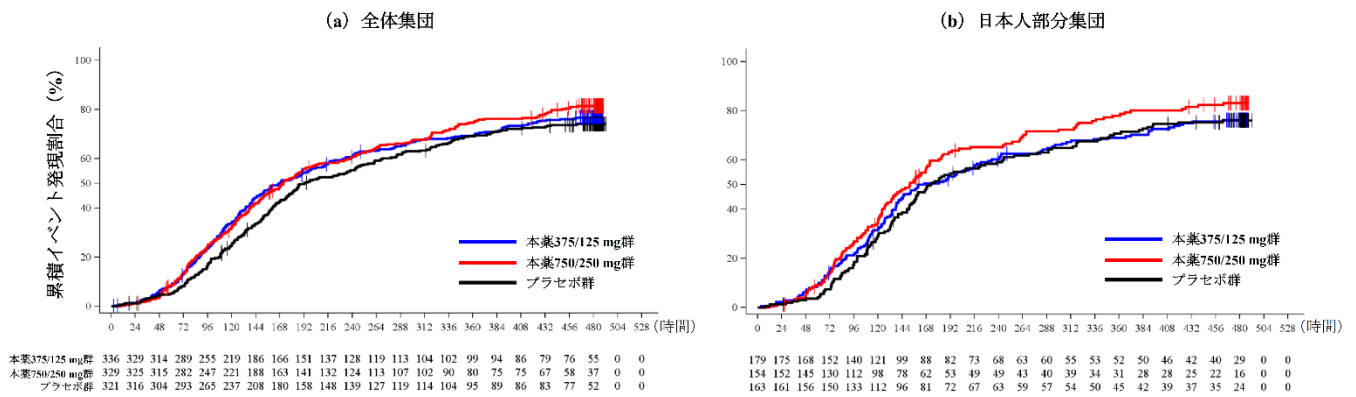


図1 SARS-CoV-2による感染症の5症状が快復するまでの時間（主要評価項目）の累積快復割合
 （第Ⅲ相パート：ITT 集団のうち、SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前72時間未満の被験者）

安全性¹¹⁾ について、有害事象及び副作用¹²⁾ は、本薬 375/125 mg 群で 44.2% (267/604 例) 及び 24.5% (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 15 のとおりであった。

¹¹⁾ Day 28 までに認められた有害事象及び副作用

¹²⁾ 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 15 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)
高比重リポ蛋白減少	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)
低比重リポ蛋白増加	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
低比重リポ蛋白減少	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 16 のとおりであった。

表 16 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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートの結果について

申請者は、本剤の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートの結果について、以下のように説明した上で、当該結果を踏まえると本薬 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相パートの主要評価項目に係る試験成績は、緊急承認時に提出された速報値から変更はなく、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¹³⁾ 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（7.1.1、表 14 参照）。

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、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（7.1.1、表 14 参照）。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（7.1.1、表 14 参照）、明確な要因は不明なものの（7.R.1.2 参照）、日本人部分集団においても本薬 375/125 mg 群でプラセボ群と比較して改善する傾向は認められており、日本人における本剤の有効性を否定するものではない。

また、開鍵直前のプロトコル変更は適切ではなかったものの、プロトコル変更は盲検下で実施され、その内容は臨床的に不適切なものではないことを踏まえると、当該プロトコル変更は否定されるものではない（7.R.1.3 参照）。なお、プロトコル変更前の主要評価項目の結果においては、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（7.R.1.3 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示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.1.2 日本人における有効性について

申請者は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートにおける日本人部分集団の結果について、以下のように説明している。

¹³⁾ 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

日本人及び外国人部分集団における国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートの主要評価項目の結果は表 17 及び図 2 のとおりであり、本薬 375/125 mg 群とプラセボ群との群間差は、外国人部分集団に比べて日本人部分集団で小さかった。

表 17 日本人及び外国人部分集団における 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）

	日本人		外国人	
	本薬 375/125 mg 群	プラセボ群	本薬 375/125 mg 群	プラセボ群
例数 ^{a)}	179	163	157	158
快復数	134	120	120	113
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	172.1	168.5	234.4
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	-6.3 [-61.8, 48.6]	—	-65.9 [-115.7, 2.3]	—
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	1.04 [0.81, 1.33]		1.24 [0.96, 1.61]	

- 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) 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

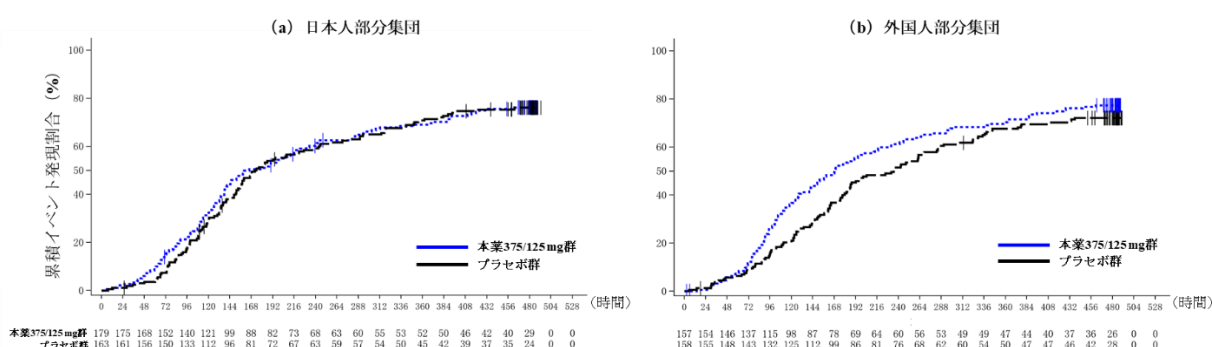


図 2 日本人及び外国人部分集団における治験薬投与開始時点から SARS-CoV-2 による感染症の症状快復までの時間の累積快復割合（第Ⅲ相パート：ITT 集団のうち、SARS-CoV-2 による感染症の症状発現が無作為化前 72 時間未満の被験者）

本薬 375/125 mg 群とプラセボ群との群間差が外国人部分集団に比べて日本人部分集団で小さかった点に関して、事前に情報収集を規定した被験者背景のうち、性別、併用薬（アセトアミノフェン）の有無、ベースライン時の SARS-CoV-2 中和抗体価、mRNA ワクチン接種の有無、飲酒の有無、喫煙の有無、被験者の治療環境、症状発現から無作為割付までの時間、合併症の有無及び前治療薬の有無について、两部分集団間に差異が認められた。さらに、全体集団において本薬 375/125 mg 群とプラセボ群との群間差に影響を与える可能性のある背景因子（カテゴリ間で群間差の大きさが明らかに異なる又は群間差の方向が異なっていた背景因子）として、併用薬（アセトアミノフェン）の有無、ベースライン時の SARS-CoV-2 中和抗体価、SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの接種、被験者の治療環境、症状発現から無作為割付までの時間が抽出され、当該背景因子別の主要評価項目の結果は表 18 のとおりであった。

しかしながら、日本人部分集団と外国人部分集団において被験者数が極端に少ないカテゴリーが生じた点や、两部分集団間で群間差の一貫性が乏しい点等を踏まえると、当該背景因子の日本人部分集団と外国人部分集団におけるカテゴリーの分布の違いが、两部分集団での本薬 375/125 mg 群とプラセボ群との群間差の差異の要因であるとの結論には至らなかった。

表 18 背景因子別の 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)

		全体集団		日本人集団		外国人集団	
		本薬 375/125 mg 群	プラセボ群	本薬 375/125 mg 群	プラセボ群	本薬 375/125 mg 群	プラセボ群
併用薬（アセトアミノフェン）の有無	あり	194.5 (131) 10.1 [-107.1, 80.7]	184.4 (101)	189.8 (104) 17.8 [-62.7, 112.5]	172.1 (87)	194.5 (27) -237.6 [-309.7, 48.2]	432.1 (14)
	なし	159.1 (205) -38.6 [-96.1, 3.5]	197.8 (220)	138.4 (75) -35.4 [-121.9, 58.8]	173.8 (76)	168.2 (130) -36.1 [-107.7, 5.6]	204.4 (144)
ベースライン時の SARS-CoV-2 中和抗体価	≤10	180.6 (149) -5.6 [-93.5, 48.7]	186.3 (156)	165.8 (107) -14.8 [-111.3, 52.8]	180.6 (100)	220.0 (42) -0.7 [-118.5, 144.7]	220.7 (56)
	>10 かつ≤20	217.0 (59) 19.3 [-149.0, 94.3]	197.8 (52)	242.4 (25) 36.2 [-198.6, 216.4]	206.3 (20)	198.4 (34) 12.0 [-179.6, 83.5]	186.4 (32)
	>20	145.0 (127) -47.1 [-120.1, -6.0]	192.1 (113)	152.5 (47) 1.1 [-69.0, 81.4]	151.4 (43)	141.1 (80) -101.9 [-192.8, -17.4]	242.9 (70)
SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種	あり	167.9 (258) -13.8 [-81.7, 25.7]	181.7 (230)	159.9 (154) -6.6 [-54.9, 54.3]	166.5 (135)	169.6 (104) -72.6 [-146.8, 20.4]	242.3 (95)
	1 回	168.8 (66) -93.6 [-204.9, 16.4]	262.4 (65)	— (2) —	— (2)	168.8 (64) -93.6 [-204.0, 13.4]	262.4 (63)
	2 回	158.8 (124) -21.8 [-92.1, 50.4]	180.6 (114)	158.8 (101) -21.8 [-133.3, 54.1]	180.6 (91)	179.2 (23) -0.4 [-129.7, 109.7]	179.7 (23)
	3 回以上	184.6 (68) 33.2 [-64.7, 146.0]	151.4 (51)	180.6 (51) 36.7 [-24.0, 148.0]	143.9 (42)	265.2 (17) -19.0 [-310.4, 215.9]	284.1 (9)
	なし	160.1 (78) -59.9 [-131.6, 42.4]	219.9 (91)	197.6 (25) -22.3 [-196.2, 195.0]	219.9 (28)	151.6 (53) -80.3 [-138.5, 49.6]	231.8 (63)
Day 1 の被験者の治療環境	外来	158.8 (94) -62.7 [-131.7, 13.4]	221.5 (75)	158.8 (84) -67.9 [-161.3, 11.4]	226.7 (63)	161.8 (10) -15.1 [-147.2, 209.8]	176.9 (12)
	自宅療養	166.3 (136) -38.1 [-116.8, 0.2]	204.4 (137)	(0) —	(0)	166.3 (136) -38.1 [-116.8, 0.2]	204.4 (137)
	宿泊療養	180.6 (75) 25.3 [-28.5, 169.1]	155.3 (73)	165.8 (73) 29.9 [-25.9, 120.9]	135.9 (72)	— (2) —	— (1)
	入院	233.1 (31) -12.3 [-299.4, 212.9]	245.3 (36)	218.1 (22) 37.2 [-161.9, 253.3]	180.8 (28)	302.1 (9) —	— (8)
Day 2 の被験者の治療環境	外来	187.8 (58) -52.9 [-137.9, 21.1]	240.7 (60)	189.7 (55) -36.9 [-151.5, 38.4]	226.7 (53)	111.7 (3) -139.3 [-194.0, -10.3]	251.0 (7)
	自宅療養	158.4 (170) -39.4 [-109.0, -1.0]	197.8 (150)	133.6 (27) -73.7 [-167.5, 146.6]	207.3 (9)	167.1 (143) -30.7 [-106.4, 6.5]	197.8 (141)
	宿泊療養	180.6 (75) 23.5 [-29.3, 168.1]	157.1 (75)	165.8 (73) 10.5 [-29.8, 116.5]	155.3 (74)	— (2) —	— (1)
	入院	233.1 (32) -28.6 [-309.2, 171.0]	261.7 (34)	218.1 (23) 35.1 [-241.9, 260.1]	183.0 (26)	302.1 (9) —	— (8)
症状発現から無作為割付までの時間	24 時間未満	158.6 (50) -38.9 [-145.7, 54.4]	197.5 (45)	158.8 (15) -9.8 [-147.2, 89.8]	168.6 (10)	158.4 (35) -46.0 [-209.4, 62.1]	204.4 (35)
	24 時間以上 48 時間未満	159.1 (123) -47.1 [-110.8, 5.0]	206.3 (124)	158.4 (62) -22.5 [-134.6, 89.2]	180.8 (55)	159.1 (61) -80.8 [-141.0, -0.9]	239.9 (69)
	48 時間以上 72 時間未満	189.7 (163) 9.1 [-83.1, 59.5]	180.6 (152)	184.6 (102) 17.2 [-85.7, 75.1]	167.4 (98)	212.5 (61) -3.6 [-161.0, 165.3]	216.1 (54)

上段：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 (例数)。—は算出できず。

下段：プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]。—は算出できず。

なお、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。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明のとおり、外国人部分集団に比べ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かった要因を特定することは困難であることは理解でき、日本人部分集団においても、主要評価項目で本薬 375/125 mg 群でプラセボ群と比較して改善する傾向は認められており、全体集団における有効性が示されている点を踏まえると、上記の結果は日本人における本剤の有効性を否定するものではない。

7.R.1.3 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートにおけるプロトコル変更の影響について

申請者は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートにおけるプロトコル変更の時期と変更前後の結果について、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）第Ⅲ相パートでは、2022年9月20日に改訂〔關鍵（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19）が変更された後、第Ⅲ相パートの解析が実施された（7.1.1 参照）。

表19 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10項参照〕

	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

プロトコル変更後の解析では、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（表14）。一方で、変更前（表19 参照）の条件での解析結果は、表20 及び図3 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20、図3）。

表20 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
	p 値 ^{b) c)}	1.03 [0.90, 1.18]	1.11 [0.97, 1.27]	
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{d)}			

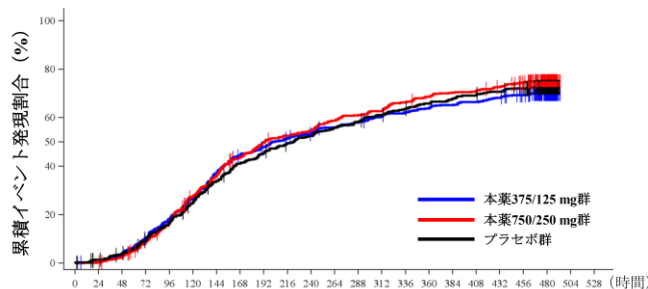
a) ベースライン時の症状のスコアがすべて 0 又は一部欠測した被験者は解析から除外された。

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

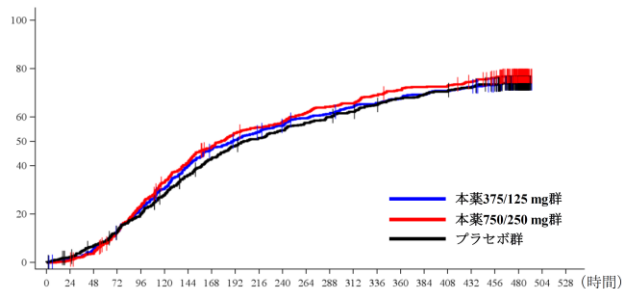
c) 試験全体の有意水準は両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として Bonferroni の方法が用いられ、本薬 375/125 mg 群とプラセボ群の比較、本薬 750/250 mg 群とプラセボ群の比較における有意水準はそれぞれ両側 2.5%

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

(a) SARS-CoV-2による感染症の
12症状が快復するまでの時間



(b) SARS-CoV-2による感染症の
5症状が快復するまでの時間



本薬375/125 mg群 582 578 558 520 473 421 363 318 298 276 264 248 237 222 212 202 195 188 178 165 112 0 0
 本薬750/250 mg群 577 575 560 521 475 411 360 315 281 264 253 230 218 208 188 174 165 161 149 135 84 0 0
 プラセボ群 572 560 543 510 469 420 367 326 302 278 261 242 229 213 198 185 175 167 158 146 90 0 0

582 573 549 505 449 400 347 306 283 262 247 228 218 201 192 181 172 163 155 142 100 0 0
 575 570 550 496 436 377 331 291 260 246 234 213 199 191 172 159 152 150 138 125 78 0 0
 572 554 526 492 450 404 355 317 288 269 251 234 221 208 191 176 167 160 151 139 85 0 0

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回復割合
(第Ⅲ相パート：ITT 集団)

主な変更点のうち、主要評価項目、有効性の主要な解析対象集団、主要解析の方法について、それぞれの変更の影響の程度を検討するため、変更前のプロトコルから上記変更をそれぞれ行った場合の結果を確認した。その結果は、表 21 のとおりであった。

表 21 SARS-CoV-2 による感染症の症状が快復するまでの時間の結果 (第Ⅲ相パート)

有効性の主要な解析対象集団	ITT 集団 (変更前)				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 (変更後)			
	12 症状 (変更前)		5 症状 (変更後)		12 症状 (変更前)		5 症状 (変更後)	
主要評価項目の評価対象症状	本薬 375/125 mg 群	プラセボ群	本薬 375/125 mg 群	プラセボ群	本薬 375/125 mg 群	プラセボ群	本薬 375/125 mg 群	プラセボ群
投与群								
例数 ^{a)}	582	572	582	572	336	321	336	321
快復数	401	403	425	412	244	227	254	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	200.0	221.5	189.7	200.3	179.2	213.2	167.9	192.2
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]	-21.5 [-55.1, 29.3]	—	-10.6 [-56.9, 21.3]	—	-34.0 [-85.9, 8.3]	—	-24.3 [-78.7, 11.7]	—
層別 log-rank 検定による p 値 ^{b)} (変更前)	0.7830		0.6368		0.2367		0.1471	
Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定による p 値 ^{b)} (変更後)	0.7626		0.4352		0.0651		0.0407	
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b) c)}	0.98 [0.85, 1.12]		1.03 [0.90, 1.18]		1.11 [0.93, 1.33]		1.14 [0.95, 1.36]	

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) 解析対象集団が ITT 集団の場合、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、解析対象集団が、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場合、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。

c) 層別 Cox 比例ハザードモデル

機構は、以下のように考える。

主要評価項目、有効性の主要な解析対象集団、主要解析の方法のいずれについても、第Ⅲ相パートの主要評価項目の結果に対して影響を与えたと考えられるが、中でも有効性の主要な解析対象集団の変更の影響が最も大きかった可能性がある。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅲ相パートは、本剤の検証的試験の位置付けで実施されたことから、本来であれば第Ⅲ相パート開始前にこれらの要因が及ぼす影響を十分に検討した上で試験計画を立案・実施すべきであったものの、SARS-CoV-2 による感染症は流行株の変異が著しく、特に omicron 株の流行により、発現する臨床症状にも変化が生じた点等を踏まえると、第Ⅲ相パート開始前に主要評価項目や有効性解析対象集団等を適切に選択することが非常

に困難であったことは一定程度、理解できる。開鍵直前のプロトコル変更は適切ではなかったものの、プロトコル変更は盲検下で実施され、その内容は臨床的に不適切なものではないこと（令和4年11月15日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書（3）4.R.1 参照）等を踏まえると、変更後のプロトコルに基づいて本剤の有効性を評価することは否定されるものではない。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）における安全性について

申請者は、本剤の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）における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）の3パート（第Ⅱa 相パート、第Ⅱb 相パート及び第Ⅲ相パート）併合解析¹⁴⁾における安全性の概要は表22のとおりであった。

表22 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）における安全性の概要（3パート併合、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	本薬 375/125 mg 群 (763 例)	プラセボ群 (766 例)	本薬 375/125 mg 群 (496 例)	プラセボ群 (478 例)
有害事象	325 (42.6)	205 (26.8)	237 (47.8)	135 (28.2)
副作用	172 (22.5)	67 (8.7)	105 (21.2)	23 (4.8)
重篤な有害事象	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	6 (0.8)	2 (0.3)	5 (1.0)	1 (0.2)

全体集団における有害事象及び副作用の発現率は、本薬 375/125 mg 群でプラセボ群より高かった。いずれの群でも死亡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）、プラセボ群 3 例（胸椎骨折、顔面麻痺及び急性胆嚢炎各 1 例）で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 375/125 mg 群 6 例〔湿疹 2 例、悪心、頭痛、嘔吐、発疹及び高血圧各 1 例（重複あり）〕、プラセボ群 2 例〔頭痛、筋力低下及び感覚鈍麻各 1 例（重複あり）〕に認められ、そのうち本薬 375/125 mg 群 4 例〔湿疹 2 例、悪心、頭痛及び嘔吐各 1 例（重複あり）〕、プラセボ群 1 例〔筋力低下及び感覚鈍麻各 1 例（重複あり）〕は治験薬との因果関係ありとされ、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

日本人部分集団における有害事象及び副作用の発現率は、本薬 375/125 mg 群でプラセボ群より高かった。いずれの群でも死亡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）、プラセボ群 2 例（胸椎骨折及び顔面麻痺各 1 例）で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 375/125 mg 群 5 例〔湿疹 2 例、悪心、頭痛、嘔吐及び発疹各 1 例（重複あり）〕、プラセボ群 1 例（頭痛）に認められ、そのうち本薬 375/125 mg 群 4 例〔湿疹 2 例、悪心、頭痛及び嘔吐各 1 例（重複あり）〕は治験薬との因果関係ありとされ、転帰はいずれも回復であった。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の3パート併合解析において、いずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象及び副作用は表23のとおりであった。

¹⁴⁾ この併合解析では、軽度/中等度の SARS-CoV-2 感染者のデータを使用することとし、第Ⅱa 相パートで無作為割付けされた無症候の SARS-CoV-2 感染者のデータは除外された。

表 23 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）においていずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用
（3 パート併合、安全性解析対象集団）

事象名	全体集団				日本人部分集団			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	本薬 375/125 mg 群 (763 例)	プラセボ群 (766 例)	本薬 375/125 mg 群 (763 例)	プラセボ群 (766 例)	本薬 375/125 mg 群 (496 例)	プラセボ群 (478 例)	本薬 375/125 mg 群 (496 例)	プラセボ群 (478 例)
全体	325 (42.6)	205 (26.8)	172 (22.5)	67 (8.7)	237 (47.8)	135 (28.2)	105 (21.2)	23 (4.8)
高比重リポ蛋白減少	222 (29.1)	30 (3.9)	127 (16.6)	9 (1.2)	176 (35.5)	24 (5.0)	84 (16.9)	4 (0.8)
血中トリグリセリド増加	50 (6.6)	33 (4.3)	17 (2.2)	17 (2.2)	30 (6.0)	16 (3.3)	2 (0.4)	4 (0.8)
血中ビリルビン増加	37 (4.8)	7 (0.9)	18 (2.4)	4 (0.5)	19 (3.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)
血中コレステロール減少	20 (2.6)	3 (0.4)	8 (1.0)	1 (0.1)	13 (2.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	17 (2.2)	14 (1.8)	5 (0.7)	2 (0.3)	14 (2.8)	12 (2.5)	2 (0.4)	0
抱合ビリルビン増加	15 (2.0)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	14 (2.8)	1 (0.2)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (1.8)	16 (2.1)	4 (0.5)	1 (0.1)	7 (1.4)	12 (2.5)	0	1 (0.2)

例数 (%)、MedDRA ver.24.0

いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象は、頭痛を除き、臨床検査関連の有害事象であった。これら有害事象の多くは回復し、重症度は軽度又は中等度であり重篤な事象はなかった。

以上より、SARS-CoV-2 による感染症の患者における本剤の安全性に特段の懸念は認められなかった。

7.R.2.2 製造販売後における安全性について

申請者は、本剤の製造販売後における安全性データについて、以下のように説明している。

緊急承認後の令和 4 年 11 月から実施中の一般使用成績調査（令和 5 年 7 月 20 日データロック）の安全性解析対象症例 1,589 例において、副作用は 8.1%（128/1,589 例）に発現し、主な副作用は下痢 2.4%（38/1,589 例）、悪心 1.3%（20/1,589 例）、頭痛 1.1%（18/1,589 例）及び発疹 0.6%（10/1,589 例）であった。重篤な副作用は認められなかった。転帰は、未回復の 5 件（味覚障害、複視、下痢、悪心及び湿疹各 1 件）及び不明の 6 件（月経中間期出血 2 件、頭痛、腹部不快感、薬疹及び胸痛各 1 件）を除き、回復又は軽快であった。

また、製造販売後、令和 5 年 6 月 14 日時点でアナフィラキシー関連（SMQ「アナフィラキシー反応」狭域）の重篤症例が 3 例（アナフィラキシー反応 2 例、アナフィラキシーショック 1 例）に認められ、そのうち、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック各 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。本剤投与タイミングとアナフィラキシーの発症時間に関連がある症例が認められたこと、アナフィラキシーは重大な転帰を引き起こす事象であることから追加の安全対策が必要であると考えられたため、令和 5 年 7 月にアナフィラキシーが本剤の重要な特定されたリスクに設定されるとともに、添付文書の「重大な副作用」の項に追記され、注意喚起されている。

以上より、アナフィラキシーを除き、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の安全性プロファイルと異なる新たな安全性の懸念は認められず、アナフィラキシーについては既に注意喚起を行っていることから、現時点の安全対策に変更は不要と考えている。

次に、本薬の潜在的な催奇形性リスク等を踏まえた妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する適正使用の実施状況等について、申請者は以下のように説明している。

本剤の重要な潜在的リスクである催奇形性について、緊急承認時以降、通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」の項及び「患者向医薬品ガイド」

に記載して注意喚起が行われている他、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い）及び患者向け資材（ゾコーバ錠 125mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ）の作成及び提供が行われている。

令和 5 年 11 月 12 日時点の製造販売後データ¹⁵⁾において、本剤投与後に妊娠していることが判明した症例 26 例及び妊娠の可能性を担当医師に申告した症例 6 例の計 32 例が報告されている。当該症例のうち妊娠継続中の症例は 27 例であり、同意が得られた症例では転帰に関する追跡調査を行っている。妊娠継続中でない 5 例のうち、2 例は流産、XXXXXXXXXXと報告され、いずれも本剤との因果関係は不明又は関連なしとされた。

申請者としては、本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が発生する都度、問題点を考察し、安全対策が適切に行われるよう、表 24 のとおり、資材改訂や注意喚起文書等を発行する等、本薬の潜在的风险である催奇形性に対する安全対策を適切に実施してきたと考えており、今後も同様の事例の再発防止に向けた活動を継続していくこととしている。

表 24 本剤の「妊娠に関連する RMP 資材」の改訂及び「注意喚起文書」の発行状況

時期	改訂対象資材	改訂概要・注意喚起
2022 年 11 月 (緊急承認時)		・初版作成
2023 年 1 月	患者向け及び医療従事者向け資材	・各資材の「妊娠している女性又は妊娠している可能性のある女性」に関する注意の項の記載を整備 ・ゾコーバ錠 市販直後調査に関するご報告 [第 3 回中間報告] <補遺>を発行して注意喚起
2023 年 3 月	患者向け及び医療従事者向け資材	・「妊娠する可能性のある女性」に対して妊娠に係る注意喚起をより周知するため、及び残薬が他者（特に妊娠する可能性がある女性）に渡って服薬されないように徹底するための患者向け資材の新規作成及び各資材の改訂 ・ゾコーバ錠 市販直後調査に関するご報告 [第 7 回中間報告] <補遺>を発行して注意喚起
2023 年 6 月	患者向け及び医療従事者向け資材	・妊娠中又は妊娠している可能性がある女性に関する注意喚起を強化するために「性交渉の状況確認」「避妊していても妊娠している可能性があること」等を強調するように各資材を改訂 ・ゾコーバ錠市販後安全性情報に関するご報告 [第 1 回] を発行して注意喚起
2023 年 8 月	なし	・資材は改訂せず、ゾコーバ錠市販後安全性情報に関するご報告 [第 2~5 回] を発行して注意喚起
2023 年 10 月	なし	

機構は、以下のように考える。

緊急承認時における評価と同様に（令和 4 年 11 月 15 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書（3）4.R.3 参照）、国際共同第 II/III 相試験（T1221 試験）の安全性プロファイルに関して、SARS-CoV-2 による感染症の患者における本剤の安全性に大きな懸念は認められていない。さらに、製造販売後に得られたデータから、アナフィラキシー症例の集積に伴い、アナフィラキシーを重要な特定されたリスクに追加するとともに、添付文書の「重大な副作用」の項において注意喚起を行っており、緊急承認時から、アナフィラキシー以外の注意喚起の変更は不要との申請者の説明は受入れ可能である。ただし、現在実施中の一般使用成績調査等にお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。

また、製造販売後に妊婦等に対する本剤の投与例が認められたことに関して、申請者は患者向け及び医療従事者向け資材の追加等により医療現場における注意喚起の強化を行っており、現時点で更なる追加の安全対策を要しないとの考えは受入れ可能であるものの、引き続き適正使用の推進を図ることが必要である。

¹⁵⁾ 推定使用患者数（登録センターに登録された患者数及び納入数量により算出した患者数）：849,658 例

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付け及び効能・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（T1221 試験）の第Ⅲ相パートにおいて、軽症～中等症 I¹⁶⁾ 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りうる薬剤であり、効能・効果を SARS-CoV-2 による感染症とすることは可能と判断した。また、本剤はワクチン接種歴の有無¹⁷⁾ や SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子の有無¹⁸⁾ にかかわらず投与可能と考えるものの、添付文書において、本剤は 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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

なお、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、症状発現から 72 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータが得られていない点には、留意が必要である。緊急承認時の添付文書において、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推定された旨の注意喚起を行ってはいないものの、7.R.1 における検討等を踏まえ、更なる注意喚起の必要性について専門協議での議論を踏まえて判断したい。

7.R.4 用法・用量について

機構は、緊急承認時の検討（令和 4 年 6 月 17 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書 6.R.2 及び 6.R.3 参照）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（7.R.1 及び 7.R.2 参照）を踏まえると、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。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、緊急承認時以降、本剤の使用実態下における安全性を確認するための一般使用成績調査（目標症例数：3,000 例）を実施中である。

機構は、7.R.2 における検討を踏まえると、アナフィラキシーを除き、緊急承認時以降に新たに生じた検討事項はないこと、また、アナフィラキシーについては既に注意喚起がなされていることから、現時点で追加の検討は不要と考える。ただし、現在実施中の一般使用成績調査の結果等から新たな知見が得

¹⁶⁾ 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

¹⁷⁾ 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。

¹⁸⁾ 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)]

られた場合には、速やかに医療現場に情報提供するとともに、追加検討の必要性について検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GPSP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。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 I¹⁶⁾ 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。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 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 ^{c)} 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中等度以下、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) 快復の定義は、7.1.1 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 (2)

令和 6 年 2 月 19 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 5 年 6 月 8 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」）に関し、専門委員から以下の意見が示されたものの、機構の判断は支持された。

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートで当初規定されたプロトコル変更前の解析では有効性は示されていないこと、プロトコル変更後の解析であってもハザード比（1.14 [95%信頼区間：0.95, 1.36]）は大きくないこと等を踏まえると、認められた有効性は頑健な結果とは言い難いものの、緊急承認時の判断を変更する必要まではないと考える。
- アナフィラキシーは重大な転帰を引き起こす重篤な事象であり、留意する必要があると考える。

1.1 本剤の投与対象患者に係る注意喚起について

機構は、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、症状発現から 72 時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータが得られていない点には留意が必要であることから（審査報告 (1) 7.R.3 参照）、本剤の投与対象は有効性が確認された患者集団であることを明確にする必要があると考え、添付文書において、症状発現からの経過時間に係る注意喚起を行うことが適切と考えた。

専門協議では、機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、添付文書の「用法・用量に関連する注意」の項の記載を以下のとおり修正するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[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72時間以内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。臨床試験において、症状発現から72時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

(緊急承認時から下線部追加、取消線部削除)

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び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、通常の安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表25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26及び表27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25 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
アナフィラキシー	催奇形性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表26 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
一般使用成績調査 ^{a)}	なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（ゾコーバ錠 125 mg 『「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い』の作成と提供 患者向け資材（ゾコーバ錠 125 mg を処方された女性の患者さんとご家族のみなさまへ）の作成と提供

a) 緊急承認時以降実施されている一般使用成績調査

表27 一般使用成績調査計画の骨子

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
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

(緊急承認時から変更なし)

1.3 SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性プロファイルについて

申請者は、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）第Ⅲ相パートにおける本薬375/125mg群の被験者（345例）のうち、ベースライン前後の塩基配列解析が可能であった204例から得られた検体（本薬投与前後）を用いてSARS-CoV-2 3CLプロテアーゼのアミノ酸配列を解析したところ、被験者19例において、表28に示すアミノ酸変異が本薬投与後のいずれかの時点で認められた。

表 28 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅲ相パートにおいて本薬投与後いずれかの時点で認められた SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異

アミノ酸変異	検出数	<i>in vitro</i> における本薬の抗ウイルス活性の変化（親株に対する EC ₅₀ との比）
T25A	1 ^{a)}	—
T25I	1 ^{b)}	—
D48Y	1	—
M49I	3 ^{a)}	—
M49L	12 ^{a)}	17 ^{d)}
S123Y	1	—
S144A	2 ^{b)}	9.2 ^{d)}
D216H	1	—

—：検討なし

a) Day 6 で T25A 及び M49L、Day 9 で M49I が認められた 1 例を含む

b) Day 14 で T25I 及び S144A が認められた 1 例を含む

c) 令和 4 年 6 月 17 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書 3.1.3.2 参照

機構は、以下のように考える。

臨床試験で認められた SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異は、*in vitro* において本薬に対する感受性の低下が認められたものも存在しており、アミノ酸変異と本薬の臨床的有効性との関連は不明であるものの、本薬を臨床使用した場合に、耐性変異株が出現し、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できない。耐性変異の発現の有無は本薬の有効性に関する重要な情報であることから、公表文献等も含めて引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に対応する必要がある。

1.4 CYP3A 阻害薬又は誘導薬との併用について

審査報告 (1) 確定後に、申請者より、臨床薬物相互作用試験 (T1218 試験) の総括報告書が提出された。機構は、当該報告書を確認した結果、速報値の結果からの変更は認められず、審査報告 (1) 6.R.2 に記載した機構の判断を変更する必要はないと判断した。

1.5 製造販売後における最新の安全性データについて

申請者は、本剤の製造販売後における最新の安全性データについて、以下のように説明している。

緊急承認後の令和 4 年 11 月から実施中の一般使用成績調査 (令和 5 年 11 月 21 日データロック) の安全性解析対象症例 2,440 例において、副作用は 7.6% (186/2,440 例) に発現し、主な副作用は下痢 2.2% (53/2,440 例)、悪心 1.2% (30/2,440 例)、頭痛 1.2% (29/2,440 例)、嘔吐 0.7% (17/2,440 例) 及び発疹 0.6% (15/2,440 例) であった。転帰は、未回復の 6 件 (味覚障害、複視、下痢、悪心、湿疹及び蕁麻疹各 1 件) 及び不明の 13 件 (月経中間期出血 2 件、意識レベルの低下、頭痛、視力障害、腹部不快感、下痢、悪心、嘔吐、薬疹、胸痛、異常感及び熱感各 1 件) を除き、回復又は軽快であった。重篤な副作用は 1 例 (全身性浮腫) に認められ、転帰は回復であった。

なお、令和 6 年 1 月 14 日時点の製造販売後安全性情報¹⁹⁾ において、アナフィラキシー関連の重篤な副作用が 14 件 (アナフィラキシー反応 10 件、アナフィラキシーショック 4 件) 認められているが、いずれも重大な転帰には至っていない。

また、本剤投与後に妊娠していることが判明した症例 31 例及び妊娠の可能性を担当医師に申告した症例 3 例の計 34 例が報告されている。

妊娠継続中の症例は 27 例であり、同意が得られた症例では転帰に関する

¹⁹⁾ 推定使用患者数 (登録センターに登録された患者数及び納入数量により算出した患者数) : 925,237 例

追跡調査を行っている。妊娠継続中でない 6 例のうち、3 例は流産、XXXXXXXXXXと報告され、いずれも本剤との因果関係は不明又は関連なしとされた。

以上を踏まえると、製造販売後の安全性データから新たな懸念は認められておらず、現時点の安全対策に変更は不要と考えている。

機構は、審査報告 (1) 7.R.2 に記載した機構の判断を変更する必要はないと判断した。

1.6 小児開発について

申請者は、本剤の小児開発について、6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした臨床試験を実施中である。

機構は、12 歳未満の小児に対しても、SARS-CoV-2 による感染症は発症すること、現状の治療選択肢が限られること等を踏まえると、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する開発意義はあると判断する。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき緊急承認後の承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GPSP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.6-02 一般使用成績調査報告書[中間報告]) に対して GPSP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.3 その他

緊急承認時の承認条件とされた国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (T1221 試験) の第Ⅲ相パートの試験成績が提出されたため、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第 14 条の 2 の 2 第 2 項の規定に基づき適合性書面調査及び GCP 実地調査を実施した。その結果、当該資料に基づいて審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。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

[用法・用量]

通常、12歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして1日目は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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	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 _{tau}	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
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile-salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
3CL	3C-like	3C 様
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
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
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH M7 ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生薬審発 1110 第 3 号）
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ITT	Intention to Treat	治療企図（解析）
Ka	First order absorption rate constant	一次吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTP	Press Through Packaging	—
RH	Relative humidity	相対湿度
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
Scr	Serum creatinine concentration	血清クレアチニン濃度
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
TMPRSS2	Transmembrane protease, serine 2	II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ

略語	英語	日本語
V _c /F	Apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントにおけるみかけの分布容積
イムデビマブ	—	イムデビマブ (遺伝子組換え)
カシリビマブ	—	カシリビマブ (遺伝子組換え)
シルガビマブ	—	シルガビマブ (遺伝子組換え)
ソトロビマブ	—	ソトロビマブ (遺伝子組換え)
チキサゲビマブ	—	チキサゲビマブ (遺伝子組換え)
医薬品医療機器等法	—	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	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
T1211 試験	—	2102T1211 試験
T1213 試験	—	2127T1213 試験
T1214 試験	—	2128T1214 試験
T1215 試験	—	2130T1215 試験
T1216 試験	—	2135T1216 試験
T1218 試験	—	2305T1218 試験
T1221 試験	—	2108T1221 試験
本剤	—	ゾコーバ錠 125 mg