

審議結果報告書

令和 8 年 3 月 3 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 7 年 3 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は残余期間（令和 16 年 3 月 4 日まで）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

令和8年2月10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7年3月27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 (4) 新効能医薬品
[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 による感染症の予防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 による感染症の治療及びその予防

(下線部追加：既承認の効能・効果に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を追加)

[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。

(変更なし)

[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8年1月9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] 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7年3月27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による感染症の治療及びその予防

(下線部追加：既承認の効能・効果に「SARS-CoV-2による感染症の予防」を追加)

[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。

(変更なし)

[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	2
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	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審査の概略	7
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	24
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	24

[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¹⁾。

本邦では、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能・効果とするワクチンが複数製造販売承認されているほか、ワクチン接種が推奨されない者又は免疫機能の低下等によりワクチン接種で十分な免疫応答が得られない可能性がある者に対しては、「SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制」を効能・効果として中和抗体薬（シパビバルト（遺伝子組換え）（販売名：カビゲイル注射液 300 mg）等）が承認されている。しかしながら、現時点で既承認の中和抗体薬は、omicron 株に対する *in vitro* での活性が低下しており、使用は推奨されていない¹⁾。

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 1 項に基づき、「SARS-CoV-2 による感染症」を効能・効果として、2022 年 11 月 22 日に緊急承認され、その後、2024 年 3 月 5 日に通常承認を取得した。

今般、SARS-CoV-2 による感染症患者の 12 歳以上の家庭内同居者を対象として本剤の予防投与を検討した国際共同第Ⅲ相試験（T1331 試験）において、本剤の SARS-CoV-2 による感染症の予防効果が確認され、新たな安全性上の懸念も認められなかったとして、申請者により、本剤の効能・効果に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、2025 年 11 月現在、本剤は、治療及び予防ともに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が、米国及び欧州で予防に関する効能・効果を対象に審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、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 *in vitro* 抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1-01～02）

SARS-CoV-2 の臨床分離株（BA.2.86、EG.5.1 及び JN.1 系統）を VeroE6/TMPRSS2 細胞に感染させたときの細胞変性を指標に本薬及びレムデシビルの抗ウイルス活性（EC₅₀）が検討され、結果は表 1 のとおりであった。

¹⁾ 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 10.1 版（2024 年 4 月 23 日）、5 学会による新型コロナウイルス感染症診療の指針 2025（2025 年 9 月 26 日）

表1 *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/USA/MI-UM-10052670540/2023	BA.2.86	0.261	0.877
	hCoV-19/Japan/RB23-006-81/2023	EG.5.1	0.612	1.590
	hCoV-19/Japan/RB24-001-48/2024	JN.1	0.196	0.879

また、SARS-CoV-2 の臨床分離株 (hCoV-19/Japan/23-018/2022 株、XBB.1.5.19 系統) を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感染させたときの細胞変性を指標に本薬及びニルマトレルビルの抗ウイルス活性 (EC₅₀) が検討され、本薬及びニルマトレルビルの EC₅₀ は、それぞれ 0.0706 及び 0.0549 μmol/L であった。

3.1.2 *in vivo* 抗ウイルス活性

3.1.2.1 SARS-CoV-2 感染マウスにおける本薬の予防効果 (CTD 4.2.1.1-09~10)

雌性 BALB/c マウス (各群 15 例) に SARS-CoV-2 [3.00×10² TCID₅₀/個体、hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株 (従来株)] を経鼻接種する 24 時間前に、溶媒²⁾又は本薬 32、64、96 若しくは 128 mg/kg を単回皮下投与したときの、ウイルス接種から 14 日間の生存率、生存期間及び体重変化率が検討された。溶媒群ではウイルス接種 8 日後までに全個体が死亡した一方で、本薬 32、64、96 及び 128 mg/kg 群におけるウイルス接種後 14 日目の生存率は、それぞれ 6.7% (1/15 例)、60% (9/15 例)、80% (12/15 例) 及び 100% (15/15 例) であり、本薬群では用量依存的な生存率の改善が認められた。また、溶媒群ではウイルス増殖に起因すると考えられる体重減少が認められたのに対し、本薬群ではウイルス接種 3~13 日後に用量依存的な体重減少抑制が認められた。

なお、溶媒群に対して統計学的に有意な体重減少抑制が認められた本薬 64 mg/kg 群における本薬投与 24 時間後の血漿中本薬濃度 (2,990 ng/mL) を踏まえ、SARS-CoV-2 感染に対して予防効果が期待できる本薬の最小血漿中濃度は 2,990 ng/mL であると申請者は説明している。

雌性 BALB/c マウス (各群 10 例) に SARS-CoV-2 [3.00×10² TCID₅₀/個体、hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株 (従来株)] を経鼻接種する 24 時間前に、溶媒²⁾又は本薬 64 若しくは 128 mg/kg を単回皮下投与したときの、肺内ウイルス力価 (TCID₅₀) が評価された。結果は表 2 のとおりであり、本薬群の肺内ウイルス力価は、ウイルス接種 1、2、4 日後において、溶媒群と比較して低かった。

表2 SARS-CoV-2 接種後の肺内ウイルス力価の経過

ウイルス感染からの経過時間 (日)	肺内ウイルス力価 (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)		
	溶媒群	本薬 64 mg/kg 群	本薬 128 mg/kg 群
1	6.90±0.31	6.13±0.43	5.50±0.48
2	7.30±0.29	6.97±0.33	6.78±0.47
4	5.94±0.41	5.60±0.41	5.26±0.34
9	1.80±0.00	1.80±0.00	1.84±0.11

平均値±標準偏差

²⁾ 0.5% (w/v) メチルセルロース

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 SARS-CoV-2 変異導入株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1-05~07、CTD 4.2.1.1-11)

本剤の臨床試験 (T1221 試験及び T1331 試験) において本薬投与後に認められた SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異³⁾、並びに SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ阻害剤であるニルマトレルビルへの耐性に関連することが報告されているアミノ酸変異⁴⁾を SARS-CoV-2 (rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020 株⁵⁾又は USA-WA1/2020 株) に導入して得られた組換えウイルスを VeroE6/TMPRSS2 細胞又は Huh7-ACE2 細胞に感染させたときの本薬、レムデシビル及びニルマトレルビルの抗ウイルス活性が検討⁶⁾され、結果は表 3 のとおりであった。

表 3 変異株に対する本薬、レムデシビル及びニルマトレルビルの抗ウイルス活性

使用細胞 (使用ウイルス株)	アミノ酸変異	抗ウイルス活性の変化 ^{a)}		
		本薬	レムデシビル	ニルマトレルビル
VeroE6/TMPRSS2 (rgSARS-CoV-2/Hu/DP/Kng/19-020 株)	T21I	1.11	1.14	1.82
	T25A ^{b)}	14.4	1.31	1.06
	T25I ^{b)}	2.86	0.741	0.626
	T25N ^{b)}	4.84	0.275	0.213
	D48Y ^{b)}	2.22	0.970	1.20
	M49I ^{b)}	5.25	0.731	0.248
	L50F ^{b)}	1.18	0.572	1.34
	F140L	< 0.530	0.148	0.287
	E166A ^{b)}	3.39	0.776	1.21
	L167F	3.57	1.13	1.32
	H172Y	0.781	0.415	0.576
	L167F	3.57	1.13	1.32
	P252L	1.08	0.910	1.15
	T304I	0.849	1.08	1.06
	T21I + E166V	2.76	0.876	36.0
	T21I + S144A	7.29	1.17	2.98
	T21I + A173V	0.468	0.955	1.32
	T21T/I + A173V ^{c)}	0.390	0.960	1.24
	T21I + T304I	1.33	1.22	2.11
	L50F + E166A	6.16	1.01	3.17
	L50F + E166V	2.81	0.672	43.4
	F140L + A173V	0.436	0.226	1.09
	A173V + T304I	< 0.174	0.268	0.424
T21I + A173V + T304I	< 0.322	1.15	1.46	
L50F + E166A + L167F	59.5	0.667	9.78	
Huh7-ACE2 (USA-WA1/2020 株)	T21I	0.458	0.575	0.435
	L50F	1.07	0.570	2.12
	E166V	1.04	0.602	55.8
	A173V	0.162	0.662	0.557
	P252L	1.17	0.773	6.82
	T304I	0.713	0.711	3.84
	T21I + S144A	2.07	1.04	3.14
	T21I + E166V	1.39	4.75	278
	T21I + A173V	0.0779	2.79	0.820
	T21I + T304I	0.648	0.590	7.08
	L50F + E166V	0.260	4.49	32.3
	T21I + A173V + T304I	0.0194	2.51	0.594

a) 各変異導入株に対する EC₅₀/親株に対する EC₅₀

b) T1221 試験又は T1331 試験で本薬投与後に認められた SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異

c) 抗ウイルス活性を検討した変異株のシークエンスを再解析した結果、A173V 変異を有する変異株として検討した株の一部が、A173V に加えて T21I 変異も有することが判明した (CTD 4.2.1.1-11)。

³⁾ T1221 試験及び T1331 試験において本剤群で 3 例以上かつプラセボ群に比べて 2.5 倍以上の頻度で認められたアミノ酸変異のうち、本薬と相互作用する若しくは 5Å 以内のアミノ酸残基又は *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) で認められたアミノ酸残基の変異

⁴⁾ Nature 2023; 613: 558–64、mBio 2023; 14: e0281522、Sci Adv 2023; 9: eade8778、PAXLOVID 米国添付文書 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217188s0101bl.pdf (最終確認日: 2026 年 1 月 9 日))

⁵⁾ hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020 株、A 系統を基に作成。

⁶⁾ VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いた検討では細胞変性を、Huh7-ACE2 細胞を用いた検討ではウイルス増殖阻害効果を指標に評価された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 SARS-CoV-2 に対する本薬の予防効果について

申請者は、以下のように説明した。

SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおいて、ウイルス接種前に本薬投与したときの体重減少の抑制効果、生存期間の延長効果及び肺内ウイルス力価の抑制効果（3.1.2.1 参照）、*in vitro* 抗ウイルス活性（3.1.1 参照）を踏まえると、血漿中本薬濃度がウイルス増殖の抑制に十分な濃度で維持されている場合には SARS-CoV-2 感染に対する本薬の予防効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

当該 SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける検討では、ウイルス感染予防効果が直接評価されておらず、本薬の予防効果が示されたと判断することは困難であるものの、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、ウイルス接種前に本薬を投与したときの *in vivo* 抗ウイルス活性については一定程度示されたと判断した。

3.R.2 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、以下のように説明している。

- 本剤の通常承認時以降に追加で検討した omicron 株（BA.2.86、EG.5.1 及び JN.1 系統）に対する本薬の抗ウイルス活性は、通常承認時までに検討した株と同程度であった（3.1.3.1、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、令和 6 年 2 月 19 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書 3.1.2.1 参照）。
- 2025 年 11 月時点で流行中の omicron 株（NB.1.8.1、XFG 系統等）に対する本薬の抗ウイルス活性は評価していないものの、これらの株では、これまでに評価した株と比較して本薬の標的酵素である SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼにおける新たなアミノ酸変異は認められていないことから⁷⁾、本薬の抗ウイルス活性はこれまでに評価した株と同程度であると推定される。

機構は、以下のように考える。

SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性に係る申請者の説明は受入れ可能である。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.3 SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症患者の家庭内同居者を対象として本剤の予防投与を検討した国際共同第Ⅲ相試験（T1331 試験）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について、以下のように説明している。

- T1331 試験の mITT 集団（本剤群 1,030 例、プラセボ群 1,011 例）のうち、治験薬投与後に RT-PCR 陽性かつ塩基配列解析が可能であった検体（本剤群 51 例、プラセボ群 121 例）を用いて SARS-CoV-2

⁷⁾ Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAIID) (<https://gisaid.org/>) に登録されている SARS-CoV-2 配列を参照

3CL プロテアーゼのアミノ酸配列を解析したところ、本剤群 27 例、プラセボ群 34 例で治験薬投与後のいずれかの時点において、参照株⁸⁾と比較して表 4 に示すアミノ酸変異⁹⁾が認められた。

表 4 国際共同第Ⅲ相試験 (T1331 試験) において、治験薬投与後いずれかの時点で認められたアミノ酸変異

アミノ酸変異	検出数 ^{a)}		<i>in vitro</i> における本薬の抗ウイルス活性の変化 ^{b)}
	本剤群	プラセボ群	
T24I	0	1	—
T25A	4	0	14.4
T25I	2	0	2.86
M49I	3	0	5.25
M49L	10	0	17 ^{c)}
P52S	3	0	3.7 ^{c)}
K90R	0	3	—
T93I	0	1	—
A94V	0	1	—
L97N	0	1	—
P108L	0	1	—
P108S	0	1	—
S121L	0	1	—
S123Y	10	22	—
A129V	0	1	—
V157L	0	1	—
F223L	1	0	—
L232F	1	0	—
V233M	0	1	—
P241L	0	1	—

—：検討なし

a) 同一被験者において複数の変異が認められた場合、それぞれのアミノ酸変異を 1 例ずつ計上した。

b) 各変異導入株に対する EC₅₀/親株に対する EC₅₀

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

- なお、2022 年 10 月 1 日～2025 年 6 月 30 日の GISAID のデータベースにおいて、T1331 試験において、治験薬投与後のいずれかの時点で認められたアミノ酸変異を有する株の割合はいずれも概ね 1%未滿で推移している。今後も、本薬の抗ウイルス活性が低下する可能性のある SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼのアミノ酸変異について、GISAID のデータベースを用いて定期的にモニタリングする予定である。

機構は、以下のように考える。

T1331 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には、本剤群に偏って発現が認められた変異も存在し、本剤投与により当該変異株が出現した可能性も否定できない。また、その中には、*in vitro* において本薬の抗ウイルス活性の低下が認められた変異も存在しており、当該変異が本剤の感染予防効果に及ぼす影響は現時点で不明ではあるものの、今後、当該変異を有する株が流行した場合、本剤の有効性が減弱する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、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

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

⁸⁾ SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 株 (Accession ID : NC_045512)

⁹⁾ omicron 株で認められる P132H のアミノ酸変異を除く

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるが、本剤の臨床試験で特定された副作用である HDL の減少に関する機序解明の一環として、HDL コレステロール減少の発現機序に関する試験の成績が提出された。

5.1 その他の毒性試験

5.1.1 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 *in vitro* 試験が実施された。本薬のサル血漿中 LCAT 活性に対する影響が検討され、本薬によるサル血漿中 LCAT 活性の阻害が認められた (表 5)。

表 5 HDL コレステロール減少に関する機序解明試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
機序解明試験	<i>in vitro</i>	サル血漿に本薬 0 ^{a)} 、0.206、0.617、1.85、5.56、16.7、50.0、150 又は 450 µg/mL (終濃度) を添加し、LCAT 活性を測定	本薬は LCAT 活性を阻害し、その IC ₅₀ 値は 22.1 µg/mL であった。	4.2.3.7.3-01 参考

a) 溶媒：ジメチルスルホキシド

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

国際共同第 III 相試験 (T1331 試験) では、国内市販製剤と同一の処方及び製法で製造された製剤が使用された。

ヒト血漿中の本薬の濃度測定は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (定量下限: 0.200 µg/mL) が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、PPK 解析等の結果が提出された。

6.2.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-02)

本薬が投与された 8 試験¹⁰⁾の PK データ (3,325 例、11,493 測定点) を用いて PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM ver 7.4 以上) が実施された¹¹⁾。その結果、最終モデルは 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

¹⁰⁾ 健康被験者対象の第 I 相試験 (T1211 試験)、薬物相互作用試験 (T1215 及び T1218 試験)、肝機能障害を有する被験者対象の第 I 相試験 (T1213 試験)、腎機能障害を有する被験者対象の第 I 相試験 (T1214 試験)、SARS-CoV-2 による感染症患者対象の第 II/III 相試験 (T1221 試験)、SARS-CoV-2 による感染症患者対象の第 III 相試験 (T1224 試験)、SARS-CoV-2 による感染症患者の家庭内同居者を対象として本剤の予防投与を検討した国際共同第 III 相試験 (T1331 試験)

¹¹⁾ PPK 解析の対象とされた被験者の各背景項目 (中央値 [範囲]) 又は各カテゴリーの例数は、以下のとおり。

体重: 65.0 [32.0, 190.0] kg、年齢: 37 [12, 91] 歳、ALT: 19 [0, 893] U/L、AST: 21 [8, 1,530] U/L、アルブミン: 4.5 [0.5, 5.8] g/dL、総ビリルビン: 0.4 [0.1, 4.5] mg/dL、CLcr: 113.9 [7.8, 354.6] mL/分、Scr: 0.75 [0.3, 9.5] mg/dL、eGFR: 88.4 [4.3, 293.3] mL/分/1.73 m²、体表面積未補正 eGFR: 86.3 [4.4, 296.7] mL/分

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) が共変量として選択された¹²⁾。

最終モデルを用いて、T1331 試験における被験者に本剤を申請用法・用量で反復経口投与したときの各測定日における C_{24h} 及び C_{24h} が目標濃度 (3.70 又は 2.99 µg/mL)¹³⁾ を超える被験者の割合は、表 6 のとおりと推定された。

表 6 国際共同第Ⅲ相試験 (T1331 試験) の本薬の PK パラメータ (推定値)

用法・用量	例数	測定日	C _{24h} (µg/mL)	C _{24h} が目標濃度を超える被験者の割合	
				目標濃度 : 3.70 µg/mL	目標濃度 : 2.99 µg/mL
以下の用量を 1日1回経口投与 1日目：本薬 375 mg 2日目から5日目： 本薬 125 mg	1,005	1日目	13.8 [1.70, 25.8]	99.8%	99.8%
	995	5日目	15.1 [0.61, 37.6]	97.0%	98.5%
	995	6日目	10.5 [0.063, 30.8]	84.6%	88.9%
	995	7日目	7.35 [0.0066, 25.3]	75.4%	79.0%
	995	8日目	5.08 [0.00070, 20.7]	64.3%	70.3%
	995	9日目	3.51 [0.000, 17.0]	47.9%	57.2%
	995	10日目	2.47 [0.000, 13.9]	33.1%	43.8%
	995	11日目	1.73 [0.000, 11.8]	17.4%	29.2%
	995	12日目	1.20 [0.000, 10.1]	9.1%	15.6%
	995	13日目	0.83 [0.000, 8.68]	4.5%	8.2%
	995	14日目	0.58 [0.000, 7.45]	2.1%	4.3%
	995	15日目	0.40 [0.000, 6.40]	1.5%	1.9%

C_{24h} は中央値 [範囲]

6.2.2 曝露-反応解析 (CTD 5.3.3.5-02)

SARS-CoV-2 による感染症患者の家庭内同居者を対象とした T1331 試験から得られた成績及び PPK モデル (6.2.1 参照) に基づく投与開始後 10 日目 (最終投与後 5 日目) における本薬の血漿中トラフ濃度 (C_{24h}) の個別推定値 (範囲 : 0.00~13.9 µg/mL) を用いて、有効性に関する曝露-反応解析が実施された。

投与開始後 10 日目の C_{24h} と、投与開始後 10 日目までの SARS-CoV-2 による感染症の症状の発症又は SARS-CoV-2 感染 (RT-PCR 陽性) の有無との関係性を評価するためのロジスティック回帰分析を実施した結果は図 1 のとおりであり、オッズ比 [95%信頼区間] はそれぞれ 0.836 [0.742, 0.941] 及び 0.951 [0.898, 1.008] であった。

¹²⁾ 以下の因子が共変量の候補として検討された。

CL/F : 体重、年齢、性別、人種 (アジア人、白人、その他)、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、CLcr、eGFR、体表面積未補正 eGFR 及び健康状態 (健康被験者、SARS-CoV-2 による感染症患者)

Vc/F : 体重、年齢、性別、人種 (アジア人、白人、その他)、アルブミン及び健康状態 (健康被験者、SARS-CoV-2 による感染症患者)

Ka : 食事の影響 (空腹時投与、食後投与)、製剤 (錠剤、懸濁剤)

¹³⁾ 目標濃度は、*in vitro* 及び *in vivo* における以下の検討結果からそれぞれ設定された。

3.70 µg/mL : ヒト鼻腔由来細胞のヒト気管上皮 3 次元器官培養モデルにおける本薬の SARS-CoV-2 [hCoV-19/Japan/TY38-873/2021 (B.1.1.529/BA.1 系統、omicron 株)] に対する EC₉₀ (0.0851 µg/mL) をヒト血漿タンパク結合率 (97.7%) で補正した濃度。

2.99 µg/mL : SARS-CoV-2 感染マウスで検討された予防効果が期待される血漿中濃度 (3.1.2.1 参照)。

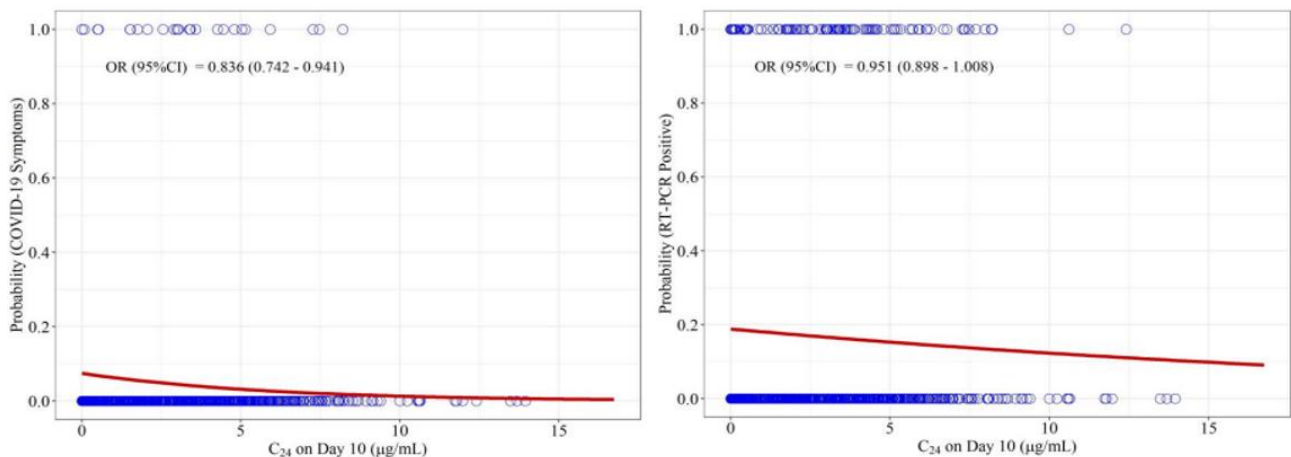


図1 投与開始後10日目のC_{24h}とSARS-CoV-2による感染症の症状の発症（左）又はSARS-CoV-2感染（右）の有無との相関図
赤線：ロジスティック曲線、青丸：個々の患者の血漿中本薬濃度

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 申請用法・用量の設定について

申請者は、SARS-CoV-2による感染症患者の家庭内同居者を対象として本剤の予防投与を検討した国際共同第Ⅲ相試験（T1331試験）における用法・用量の設定について、以下のように説明している。

国内第Ⅰ相試験（T1211試験）において、日本人健康女性（コホートN）及び白人健康男女（コホートQ）に対して、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（以下、「375/125 mg」）したときの血漿中本薬濃度推移から、目標濃度（3.70及び2.99 µg/mL）¹³⁾を超える期間は、日本人健康女性でそれぞれ234及び250時間、白人健康男女でそれぞれ243及び261時間と推定された。大半の家庭内二次感染は、初発患者の発症日から10日以内に発生すると報告¹⁴⁾されていることから、既承認用法・用量である375/125 mgの投与により、感染性のある期間における曝露後予防効果が期待されると考えた。

なお、T1331試験において375/125 mgで本剤を計5日間投与した結果、本剤投与開始後1、5及び10日目のC_{24h}の推定値（幾何平均値）は13.2、13.0及び1.48 µg/mLであり、投与開始後10日目のC_{24h}の推定値は目標濃度を下回っていたが、これは、T1331試験にはT1211試験よりも体重の重い被験者が含まれていた¹⁵⁾ことが一因と考えられた。T1331試験の投与開始後10日目のC_{24h}の推定値（中央値〔範囲〕）は、2.47〔0.00, 13.9〕 µg/mLであり、被験者の約半数（43.8%）で目標濃度である2.99 µg/mLを上回っていたこと、またT1331試験の主要評価項目ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差が示されたことから、申請用法・用量は適切と考える。

機構は、以下のように考える。

SARS-CoV-2による感染症に対する本薬の目標濃度として用いられている血漿中本薬濃度（2.99 µg/mL）は、マウスに致死量相当のSARS-CoV-2を感染させたときの生存期間延長効果に基づき設定された値であり、ヒトへの外挿性は不明であることを踏まえると、ヒトでの血漿中本薬濃度が当該目標濃度を一定

¹⁴⁾ 国立感染症研究所: SARS-CoV-2の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）の潜伏期間の推定：暫定報告（<https://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/2019-ncov-e/10903-b11529-period.html>）（最終確認日：2026年1月9日）

¹⁵⁾ PPK解析のデータセットとして使用した、T1211試験のコホートN（日本人健康女性）及びコホートQ（白人健康男女）並びにT1331試験の被験者の体重（中央値〔範囲〕）は、それぞれ57.5〔44.3, 75.1〕、67.5〔58.6, 89.9〕及び70.0〔32.0, 177.5〕 kgであった。

期間上回っていたことをもって、ヒトで SARS-CoV-2 による感染症に対する予防効果が十分な期間得られると結論付けることは困難と考える。

したがって、SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する本剤の用法・用量の適切性については、臨床薬理の観点のみではなく、臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえて議論する必要がある(7.R.2、7.R.3 及び 7.R.5 参照)。

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

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 7 に示す臨床試験成績が提出された。

表 7 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号)	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	T1331 (jRCT2031230124)	III	SARS-CoV-2 による 感染症患者(初発患者) の家庭内同居者	① 1,194 例 ② 1,193 例	① 1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、 2~5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回 経口投与 ② プラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与	有効性 安全性 PK

7.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-01 : T1331 試験<2023 年 6 月~2024 年 9 月>)

SARS-CoV-2 による感染症を発症した患者(初発患者)の家庭内同居者[目標例数 2,600 例(各群 1,300 例)¹⁶⁾]を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK 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、ベトナム、アルゼンチン及び南アフリカの 5 カ国で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 8 のとおりであった。

¹⁶⁾ 主要評価項目のイベント発現割合におけるプラセボ群に対する本剤群のリスク比を 0.5 とし、イベント発生数がポアソン分布に従うと仮定し、両側有意水準を 5%、検出力を 90%以上に設定した場合、必要な主要評価項目のイベント発生数は最低 92 件と算出された。このとき、主要評価項目のイベント発現割合をプラセボ群 5.90%、本剤群 2.95%と想定した場合、92 件のイベントを観察するには主要評価項目の主解析(解析対象集団を mITT 集団とした解析)のために 2,080 例が必要になると計算された。ITT 集団のうち、中央検査機関での RT-PCR 検査の結果、ITT 集団の 20%が mITT 集団から除外されると仮定し、2,600 例を目標症例数とした。

表 8 主な選択・除外基準

<p>選択基準</p>	<p><初発患者^{a)}> 1. 同意取得前 24 時間以内に SARS-CoV-2 による感染症の症状^{b)}が 1 つ以上認められる 2. 気道検体^{c)} (被験者の無作為化 72 時間以内に採取) を用いた RT-PCR 検査又は抗原検査により SARS-CoV-2 陽性 3. 発症から 72 時間以内に被験者の割付が可能と考えられる者 <被験者^{d)}> 1. 12 歳以上 2. 実施医療機関で被験者から採取された気道検体^{e)}を用いた RT-PCR 検査又は抗原検査により SARS-CoV-2 陰性 3. 初発患者と同居して食事をする部屋やトイレ等の空間を共有しており、試験期間中で同じ同居家族と生活を共にする者 4. 治験責任 (分担) 医師によって SARS-CoV-2 に感染していると判断されず、かつ下記のいずれの条件も満たす者 ・ スクリーニング時に発熱^{f)}が認められない者 ・ スクリーニング時に SARS-CoV-2 による感染症の症状^{g)}が認められない者^{h)} 5. 初発患者の発症から 72 時間以内に無作為化が可能と考えられた者 6. 治験薬投与開始から投与終了後少なくとも 14 日間避妊が可能なる者 7. (女性のみ) 妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者</p>
<p>除外基準</p>	<p><初発患者> 1. スクリーニング来院前 14 日間に SARS-CoV-2 による感染症以外の呼吸器感染症が確認された者 <被験者> 1. スクリーニング来院前 14 日間に SARS-CoV-2 による感染症以外の呼吸器感染症が確認された者 2. 過去 6 カ月間で SARS-CoV-2 陽性になった者 3. 全身副腎皮質ステロイド (外用を除く) 又は解熱剤/鎮痛剤の投与を必要とする基礎疾患を有する者 4. スクリーニング来院前 3 カ月以内に抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体を投与された者 5. スクリーニング来院前 6 カ月以内に SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者、又は治験終了時まで SARS-CoV-2 ワクチンや他の曝露後予防治療を受ける見込みである者 6. 重度の肝機能障害を有する者 7. Cockcroft Gault 式による CL_{Cr} < 30 mL/分又は透析を必要とする既知の腎機能障害を有する者</p>

- a) 家庭内の複数の同居者で SARS-CoV-2 感染が確認された場合、SARS-CoV-2 検査 (RT-PCR 検査又は抗原検査) で最初に陽性となった、又は最初に SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症した同居者が初発患者とされ、SARS-CoV-2 検査で陽性又は SARS-CoV-2 による感染症の症状と重なる合併症のあるその他の同居者は治験参加に不適格とされた。
- b) ①発熱、②息切れ (呼吸困難)、③咳、④喉の痛み、⑤鼻水又は鼻づまり、⑥悪寒、⑦倦怠感、⑧筋肉痛又は体の痛み、⑨頭痛、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢、⑬味覚異常、⑭嗅覚異常の 14 症状。なお、SARS-CoV-2 による感染症の症状は、現在の SARS-CoV-2 感染と関連あり (基礎疾患と関連なし)、又は既存症状 (スクリーニング時から存在した SARS-CoV-2 による感染症の 14 症状のいずれかと同じ症状) であるものの SARS-CoV-2 感染により悪化したと治験責任医師から判断されたものとされた。
- c) 口腔咽頭、鼻咽頭若しくは鼻腔のぬぐい液、又は唾液
- d) 選択・除外基準に合致する場合、同じ家庭内から複数の被験者が組入れ可能とされ、その場合、無作為化は被験者単位で実施することとされた。
- e) 鼓膜若しくは直腸体温計で 38.0°C 以上、又は腋窩、口腔若しくは額・側頭体温計で 37.5°C 以上
- f) 基礎疾患に起因する場合には、1 症状を有する場合のみ許容された

用法・用量は、1 日目は本薬 375 mg、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与、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。

実施医療機関での RT-PCR 検査又は抗原検査によりスクリーニング時の SARS-CoV-2 陰性が確認された 2,387 例 (本剤群 1,194 例、プラセボ群 1,193 例) が無作為化され、ITT 集団とされた。そのうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された 2,377 例 (本剤群 1,190 例、プラセボ群 1,187 例)¹⁷⁾ が安全性解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、中央検査機関での RT-PCR 検査からもスクリーニング時の SARS-CoV-2 陰性が確認され、初発患者の SARS-CoV-2 陽性が確認された 2,041 例 (本剤群 1,030 例、プラセボ群 1,011 例) が mITT 集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

試験中止例は 57 例 (本剤群 22 例、プラセボ群 35 例) であり、中止理由の内訳は、被験者による中止 37 例 (本剤群 12 例、プラセボ群 25 例)、追跡不能 13 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 7 例)、選択・除外基準の不適格 1 例 (本剤群 1 例、プラセボ群 0 例)、有害事象 1 例 (本剤群 0 例、プラセボ群 1 例)、治験実施計画書からの逸脱 1 例 (本剤群 0 例、プラセボ群 1 例)、その他 4 例 (本剤群 3 例、プラセボ群 1 例) であった。

¹⁷⁾ 本剤群の 1,175 例 (98.7%)、プラセボ群の 1,162 例 (97.9%) が 5 日間投与を完了した。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合は、表 9 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められた。

表 9 治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症した被験者の割合 (mITT 集団)

	本剤群	プラセボ群
割合 (例数)	2.9% (30/1,030例)	9.0% (91/1,011例)
リスク比 [95%信頼区間] (p 値) ^{a)}	0.33 [0.22, 0.49] (p<0.0001)	

中間事象として、レスキュー薬又は禁止薬使用による治験薬投与中止に対しては観察された値を使用し、何らかの原因による死亡又は入院及び治験からの脱落に対しては、それらの中間事象発現前に、治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症していたとして取り扱った。

a) 一般化推定方程式を適用したポアソン回帰モデル。割付群、初発患者の症状発症から被験者組入れまでの時間 (48 時間未満/以上) 及び併合された地理的地域 (北米、日本、その他の地域) を共変量とした。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。両側有意水準 5%。

安全性について、有害事象は本剤群 15.1% (180/1,190 例)、プラセボ群 15.5% (184/1,187 例)、副作用²⁰⁾ は本剤群 1.6% (19/1,190 例)、プラセボ群 1.8% (21/1,187 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 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 1%以上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	
	本剤群 (1,190 例)	プラセボ群 (1,187 例)	本剤群 (1,190 例)	プラセボ群 (1,187 例)
全体	180 (15.1)	184 (15.5)	19 (1.6)	21 (1.8)
頭痛	35 (2.9)	30 (2.5)	3 (0.3)	6 (0.5)
下痢	21 (1.8)	15 (1.3)	4 (0.3)	3 (0.3)
上咽頭炎	16 (1.3)	15 (1.3)	0	0
咳嗽	14 (1.2)	7 (0.6)	0	0
インフルエンザ	13 (1.1)	19 (1.6)	0	0
疲労	13 (1.1)	12 (1.0)	0	0
口腔咽頭痛	11 (0.9)	17 (1.4)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))、MedDRA ver.26.0

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、本剤群で 2 例 (臍ヘルニア、尿路感染・肺炎各 1 例)、プラセボ群で 2 例 (大腸炎、肝酵素上昇各 1 例) に認められたが、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、本剤群で 1 例 (中等度の薬疹)、プラセボ群で 1 例 (中等度の発熱) に認められた。本剤群で認められた中等度の薬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 国際共同第Ⅲ相試験 (T1331 試験) の試験計画について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症患者の家庭内同居者を対象として本剤の予防投与を検討した第Ⅲ相試験 (T1331 試験) を国際共同試験として実施したことについて、以下のように説明している。

¹⁸⁾ 「中央検査機関における RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性」と定義。

¹⁹⁾ 「SARS-CoV-2 による感染症の 14 症状のうち 1 つ以上が 48 時間以上認められた、又は既存症状 (スクリーニング時から存在した SARS-CoV-2 による感染症の 14 症状のいずれかと同じ症状) の悪化 (ベースラインから症状スコアの上昇) が 48 時間以上認められた」と定義。なお、14 症状は、①発熱、②息切れ (呼吸困難)、③咳、④喉の痛み、⑤鼻水又は鼻づまり、⑥悪寒、⑦倦怠感、⑧筋肉痛又は体の痛み、⑨頭痛、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢、⑬味覚異常、⑭嗅覚異常の各症状と定義された。

²⁰⁾ 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

以下の点等を踏まえると、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられることから、T1331 試験を国際共同第Ⅲ相試験として実施したことは適切であったと考える。

- SARS-CoV-2 による感染症の疾患定義（重症度分類を含む）、診断方法及び治療法について、世界的に大きな違いは認められないこと²¹⁾。また、各国における曝露前予防の標準的な方法は SARS-CoV-2 ワクチンの接種であり、曝露後予防薬として日本及び米国では抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体（カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え））の使用が認められていたものの、当該抗体は omicron 株に対する中和活性の低下が示唆され、使用は推奨されていないことから、治験実施国間で医療環境に大きな違いはないと考えられること。
- 濃厚接触者における SARS-CoV-2 による感染症の感染率について、本邦では、初発患者の濃厚接触者に該当する同居家族での二次感染率は 31～45%又は 35.0%（95%信頼区間：30.3%-39.8%）²²⁾、米国における二次感染率は 40.5%（95%信頼区間：42.8%-51.6%）と報告されていること²³⁾等を踏まえると、濃厚接触者における SARS-CoV-2 による感染症の感染率に治験実施国間で大きな違いはないと考えられること。
- 日本人と外国人の間で本薬の PK に明らかな差異は認められなかったこと（令和 4 年 6 月 17 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書 6.2.1.2 参照）。
- T1331 試験実施中の治験実施国における流行株は omicron 株であったことに加え、本薬は非臨床試験において SARS-CoV-2 の複数の株に対する抗ウイルス活性が示されており、流行株の違いによる影響は小さいと考えられること。

また、申請者は、以下の点を踏まえ、T1331 試験の主要評価項目の主要解析を「mITT 集団での、治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染（中央検査機関における RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性）¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合」としたと説明している。

- 本剤の発症予防効果を適切に評価するため、スクリーニング時の検査において、実施医療機関だけでなく、より感度が高い中央検査機関における検査でも SARS-CoV-2 陰性が確認された被験者集団である mITT 集団を主要評価項目の主要解析対象集団とした。なお、実施医療機関における検査で SARS-CoV-2 陰性が確認され、中央検査機関の検査結果を問わない ITT 集団は、主要な副次解析の解析対象集団とした。
- 主要評価項目の評価期間について、omicron 株の潜伏期間の中央値は 2.9 日間（95%信頼区間：2.5-3.2 日間）であり、曝露日から 10 日目までに約 99%が発症するとの報告¹⁴⁾等を踏まえ、治験薬投与開始後 10 日目までの発症割合を評価することとした。なお、治験薬投与開始後 15 日目、21 日目、28 日目までの発症割合についても補足的に確認することとした。
- 「SARS-CoV-2 による感染症の発症」の定義は、以下の点を踏まえ、「SARS-CoV-2 による感染症の 14 症状のうち 1 つ以上が 48 時間以上認められた、又は既存症状（スクリーニング時から存在した

²¹⁾ 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 10.1 版（2024 年 4 月 23 日）、World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381920/B09467-eng.pdf?sequence=1>)、National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/pdf/Bookshelf_NBK570371.pdf)（最終確認日：2026 年 1 月 9 日）

²²⁾ 国立感染症研究所実地疫学研究センター：実地疫学調査により得られた情報に基づいた国内のオミクロン株感染症例に関する暫定的な潜伏期間、家庭内二次感染率、感染経路に関する疫学情報（2022 年 1 月 10 日現在）(<https://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/2019-ncov-e/10901-covid19-04.html>)、国立健康危機管理研究機構：新型コロナウイルス感染症の変異株流行期別二次感染率の推移 (<https://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/2019-ncov-e/11636-513c03.html>)（最終確認日：2026 年 1 月 9 日）

²³⁾ PLoS One 2025; 20 :e0313680

SARS-CoV-2 による感染症の 14 症状のいずれかと同じ症状) の悪化 (ベースラインから症状スコアの上昇) が 48 時間以上認められた」場合と規定した。

- ▶ 米国 FDA のガイダンス²⁴⁾では、SARS-CoV-2 による感染症の症状として 14 症状²⁵⁾が挙げられていることを踏まえ、当該 14 症状を評価対象の症状とした。
- ▶ SARS-CoV-2 による感染症に関連しない一時的な症状の発現を可能な限り除外するため、公表文献²⁶⁾における症状継続期間の最小中央値が 3 日間であったことを踏まえて、症状の継続期間を 48 時間以上と規定した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、T1331 試験を国際共同試験として実施したことに問題はない。

T1331 試験の主要評価項目に関する申請者の説明は理解可能であるものの、実臨床における投与対象者により近い ITT 集団における結果やより長い評価期間での結果等も踏まえて、本剤の有効性については 7.R.2 において議論する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (T1331 試験) における有効性について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症患者 (初発患者) の家庭内同居者を対象として本剤の予防投与を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (T1331 試験) 成績を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように説明している。

- T1331 試験における主要評価項目の主要解析の結果、mITT 集団における治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合は、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められた (7.1、表 9 参照)。
- 主要評価項目の主要な副次解析である、ITT 集団における結果は、表 11 のとおりであり、主要解析と同様に、プラセボ群と比較して本剤群で発症割合が低い傾向が認められた。また、補足的解析として、治験薬投与開始後 15 日目、21 日目又は 28 日目までに SARS-CoV-2 に感染¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合は、表 12 のとおりであり、主要評価項目の結果と一貫した傾向が認められた。
- 以上を踏まえると、SARS-CoV-2 による感染症患者 (初発患者) の 12 歳以上の家庭内同居者において、本剤の SARS-CoV-2 による感染症の予防効果は示されたと考える。

²⁴⁾ The US Food and Drug Administration: Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment. Guidance for Industry. (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-covid-19-related-symptoms-outpatient-adult-and-adolescent-subjects-clinical-trials-drugs>) (最終確認日: 2026 年 1 月 9 日)

²⁵⁾ ①発熱、②息切れ (呼吸困難)、③咳、④喉の痛み、⑤鼻水又は鼻づまり、⑥悪寒、⑦倦怠感、⑧筋肉痛又は体の痛み、⑨頭痛、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢、⑬味覚異常、⑭嗅覚異常

²⁶⁾ Am J Inf Control 2022; 50: 383-9、Lancet 2022; 399: 1618-24、Euro Surveill 2021; 26: 2101147

表 11 治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症した被験者の割合 (ITT 集団)

	本剤群	プラセボ群
割合 (例数)	4.4% (52/1,194例)	10.2% (122/1,193例)
リスク比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.43 [0.32, 0.59]	

中間事象として、レスキュー薬又は禁止薬使用による治験薬投与中止に対しては観察された値を使用し、何らかの原因による死亡又は入院及び治験からの脱落に対しては、それらの中間事象発現前に、治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症していたとして取り扱った。

a) 一般化推定方程式を適用したポアソン回帰モデル。割付群、初発患者の症状発症から被験者組入れまでの時間 (48 時間未満/以上) 及び併合された地理的地域 (北米、日本、その他の地域) を共変量とした。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。

表 12 治験薬投与開始後 15 日目、21 日目又は 28 日目までに SARS-CoV-2 に感染し SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症した被験者の割合 (mITT 集団及び ITT 集団)

		mITT 集団		ITT 集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
治験薬投与開始後 15 日目	割合 (例数)	4.0% (41/1,130例)	10.6% (107/1,011例)	5.6% (67/1,194例)	11.7% (139/1,193例)
	リスク比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.39 [0.28, 0.54]		0.49 [0.38, 0.64]	
治験薬投与開始後 21 日目	割合 (例数)	5.0% (52/1,130 例)	11.4% (115/1,011 例)	6.6% (79/1,194 例)	12.5% (149/1,193 例)
	リスク比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.45 [0.33, 0.61]		0.53 [0.42, 0.68]	
治験薬投与開始後 28 日目	割合 (例数)	5.8% (60/1,130 例)	12.2% (123/1,011 例)	7.5% (90/1,194 例)	13.4% (160/1,193 例)
	リスク比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.48 [0.36, 0.64]		0.56 [0.45, 0.71]	

中間事象として、レスキュー薬又は禁止薬使用による治験薬投与中止に対しては観察された値を使用し、何らかの原因による死亡又は入院及び治験からの脱落に対しては、それらの中間事象発現前に、治験薬投与開始後 15 日目、21 日目又は 28 日目までに SARS-CoV-2 に感染し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症していたとして取り扱った。

a) 一般化推定方程式を適用したポアソン回帰モデル。割付群、初発患者の症状発症から被験者組入れまでの時間 (48 時間未満/以上) 及び併合された地理的地域 (北米、日本、その他の地域) を共変量とした。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。

次に、申請者は、T1331 試験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。

- T1331 試験の主要評価項目の日本人部分集団の結果は、表 13 のとおりであり、全体集団と同様に、mITT 集団における治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった。なお、日本人部分集団では、他の国又は地域の被験者集団と比較して SARS-CoV-2 による感染症の発症割合が高い傾向が認められたことについて、日本人部分集団ではベースラインの抗 N タンパク質抗体価が低いことが一定の影響を及ぼした可能性が考えられたものの、要因は不明である。

表 13 治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症した被験者の割合 (mITT 集団)

	本剤群	プラセボ群	リスク比 [95%信頼区間] ^{a)}
全体集団	2.9% (30/1,030 例)	9.0% (91/1,011 例)	0.33 [0.22, 0.49]
日本人部分集団	4.1% (11/266 例)	23.0% (62/270 例)	0.18 [0.10, 0.33]

中間事象として、レスキュー薬又は禁止薬使用による治験薬投与中止に対しては観察された値を使用し、なんらかの原因による死亡又は入院及び治験からの脱落に対しては、それらの中間事象発現前に、治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症していたとして取り扱った。

a) 一般化推定方程式を適用したポアソン回帰モデル。割付群、初発患者の症状発症から被験者組入れまでの時間 (48 時間未満/以上) 及び併合された地理的地域 (北米、日本、その他の地域) を共変量とした。ただし、日本人部分集団の解析では、割付群を共変量とした。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。

機構は、以下のように考える。

検証的試験として実施された T1331 試験において、主要評価項目の主要解析である、mITT 集団における治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合は、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められた (表 9 参照)。

また、主要評価項目の主要な副次解析である ITT 集団の結果においても主要解析と同様の傾向が認められ (表 11 参照)、治験薬投与開始後 15 日目、21 日目及び 28 日目までの補足的解析においても、プラセボ群と比較して本剤群で発症割合が低い傾向が認められていること (表 12 参照) を踏まえると、SARS-CoV-2 による感染症の予防に係る本剤の有効性は示されたと判断する。

また、主要評価項目について、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められたこと (表 13 参照) 等を踏まえると、日本人における本剤の有効性は期待できる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

T1331 試験の主要評価項目の主要解析について、背景因子別の部分集団解析結果は、表 14 のとおりであった。いずれの部分集団においてもプラセボ群に対する本剤群のリスク比は 1 未満であり、全体集団と一貫した結果であったことから、本剤の有効性に影響を及ぼす因子は示唆されていないと考える。

表 14 背景因子別の治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症した被験者の割合 (mITT 集団)

		本剤群	プラセボ群	リスク比 [95%信頼区間] ^{a)}
全体集団		2.9% (30/1,030 例)	9.0% (91/1,011 例)	0.33 [0.22, 0.49]
年齢	18 歳未満	1.6% (1/64 例)	3.7% (2/54 例)	0.42 [0.04, 4.57]
	18 歳以上 65 歳未満	3.0% (26/867 例)	9.0% (78/867 例)	0.34 [0.23, 0.52]
	65 歳超	3.0% (3/99 例)	12.2% (11/90 例)	0.25 [0.08, 0.82]
性別	男性	1.8% (8/446 例)	7.6% (29/384 例)	0.25 [0.11, 0.54]
	女性	3.8% (22/584 例)	9.9% (62/627 例)	0.39 [0.25, 0.61]
重症化リスク因子の有無別 ^{b)}	有	2.4% (9/382 例)	9.9% (37/374 例)	0.24 [0.12, 0.49]
	無	3.2% (21/648 例)	8.5% (54/637 例)	0.39 [0.24, 0.62]
初発患者の発症から被験者の無作為化までの時間別	48 時間未満	2.5% (18/732 例)	10.3% (74/720 例)	0.26 [0.16, 0.41]
	48 時間以上	4.0% (12/298 例)	5.8% (17/291 例)	0.69 [0.33, 1.42]
初発患者の治療 ^{c)} の有無別	有	2.8% (4/144 例)	18.7% (26/139 例)	0.16 [0.06, 0.40]
	無	2.9% (26/886 例)	7.5% (65/872 例)	0.40 [0.26, 0.61]
初発患者の上気道症状の有無別	有	2.9% (25/853 例)	8.9% (73/821 例)	0.34 [0.22, 0.52]
	無	2.8% (5/176 例)	9.5% (18/190 例)	0.30 [0.13, 0.72]

割合 (例数)

中間事象として、レスキュー薬又は禁止薬使用による治験薬投与中止に対しては観察された値を使用し、なんらかの原因による死亡又は入院及び治験からの脱落に対しては、それらの中間事象発現前に、治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症していたとして取り扱った。

a) 一般化推定方程式を適用したポアソン回帰モデル。割付群を共変量とした。世帯をクラスターとし、交換可能な相関構造を仮定した。

b) 65 歳以上、又は 18 歳以上かつ以下の項目のうち 1 つ以上該当する場合、重症化リスク因子ありとした。

BMI が 29.5 を超える、1 型又は 2 型糖尿病、脳卒中又は脳神経障害の既往歴、処方された治療が日常的に必要な心血管疾患又は先天性心疾患、慢性肺疾患、嚢胞性線維症、慢性肝疾患、慢性腎臓病、認知症又は他の精神神経疾患、喫煙 (現在又は過去)、ダウン症候群、鎌状赤血球症、免疫不全の状態、治験責任 (分担) 医師が SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子とみなしたその他の病歴

c) SARS-CoV-2 による感染症に対する対症療法は含まれない。

機構は、以上について了承するが、本剤の有効性に影響を及ぼしうる因子の影響については製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合は医療現場に情報提供することが適切と考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 SARS-CoV-2 による感染症の予防投与時の安全性について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症患者の家庭内同居者を対象として本剤の予防投与を検討した国際共同第Ⅲ相試験（T1331 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。

- T1331 試験において、有害事象は本剤群 15.1%（180/1,190 例）、プラセボ群 15.5%（184/1,187 例）、副作用²⁰⁾は本剤群 1.6%（19/1,190 例）、プラセボ群 1.8%（21/1,187 例）に認められ、本剤群とプラセボ群で同程度であった。また、いずれかの群で 1%以上認められた有害事象及び副作用の発現状況も本剤群とプラセボ群に明確な差異は認められなかった（7.1、表 10 参照）。重篤な有害事象は、本剤群で 2 例（臍ヘルニア、尿路感染・肺炎各 1 例）、プラセボ群で 2 例（大腸炎、肝酵素上昇各 1 例）に認められたが、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、本剤群で 1 例（中等度の薬疹）、プラセボ群で 1 例（中等度の発熱）に認められた。本剤群で認められた中等度の薬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。
- 日本人部分集団における有害事象は本剤群 22.8%（70/307 例）、プラセボ群 27.0%（83/307 例）、副作用は本剤群 3.6%（11/307 例）、プラセボ群 2.6%（8/307 例）に認められ、本剤群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。また、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 のとおりであり、全体集団と比べて異なる傾向は認められなかった。

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（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	
	本剤群 (1,190 例)	プラセボ群 (1,187 例)	本剤群 (1,190 例)	プラセボ群 (1,187 例)	本剤群 (307 例)	プラセボ群 (307 例)	本剤群 (307 例)	プラセボ群 (307 例)
全体	180 (15.1)	184 (15.5)	19 (1.6)	21 (1.8)	70 (22.8)	83 (27.0)	11 (3.6)	8 (2.6)
上咽頭炎	16 (1.3)	15 (1.3)	0	0	13 (4.2)	11 (3.6)	0	0
頭痛	35 (2.9)	30 (2.5)	3 (0.3)	6 (0.5)	9 (2.9)	9 (2.9)	0	2 (0.7)
下痢	21 (1.8)	15 (1.3)	4 (0.3)	3 (0.3)	7 (2.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
咽頭炎	9 (0.8)	3 (0.3)	0	0	5 (1.6)	1 (0.3)	0	0
咳嗽	14 (1.2)	7 (0.6)	0	0	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
口腔咽頭痛	11 (0.9)	17 (1.4)	0	0	3 (1.0)	8 (2.6)	0	0
AST 増加	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
ALT 増加	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
アレルギー性鼻炎	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	2 (0.7)	3 (1.0)	0	0
上腹部痛	2 (0.7)	2 (0.2)	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
軟便	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
悪心	4 (0.3)	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
結膜出血	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
月経困難症	1 (0.1)	3 (0.3)	0	0	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0
口内炎	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0
片頭痛	0	4 (0.3)	0	0	0	4 (1.3)	0	0
発熱	2 (0.2)	7 (0.6)	0	0	0	4 (1.3)	0	0
胃腸炎	0	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0
発疹	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)
関節痛	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0

発現例数（発現割合（%））、MedDRA ver.26.0

次に、申請者は、以下の点を踏まえて、SARS-CoV-2 による感染症の予防投与時の安全性プロファイルは、既承認効能・効果である SARS-CoV-2 による感染症の患者における安全性プロファイルと異なる傾向は認められていない旨を説明している。

- T1331 試験で認められた有害事象及び副作用の発現割合は、既承認効能・効果である SARS-CoV-2 による感染症患者対象の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）の 3 パート（第Ⅱa 相パート、第Ⅱ b 相パート及び第Ⅲ相パート）併合解析²⁷⁾における発現割合²⁸⁾と比較して低く、新たな安全性の懸念となる事象は認められていない。
- 本剤の製造販売後に SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に実施した一般使用成績調査では、安全性解析対象症例 3,760 例において、副作用は 7.2% (271/3,760 例) に発現し、主な副作用は、下痢 2.4% (91/3,760 例)、悪心 1.1% (43/3,760 例)、頭痛 1.1% (42/3,760 例)、嘔吐 0.64% (24/3,760 例) 及び発疹 0.53% (20/3,760 例) であった。T1331 試験における副作用全体及び上記の主な副作用の発現割合は、一般使用成績調査での発現割合より低かった。

また、申請者は、本剤の重要な特定されたリスクであるアナフィラキシーについて、以下のように説明している。

- T1331 試験において、アナフィラキシー関連（MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」広域）の有害事象の発現割合は、表 16 のとおりであり、そのうち、本剤群 1 例（蕁麻疹）、プラセボ群 1 例（発疹）が副作用として報告されたが、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。また、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応」狭域に該当する有害事象は報告されなかった。
- アナフィラキシーの発現については、既に添付文書の「重大な副作用」の項において注意喚起を行っており、SARS-CoV-2 による感染症の予防投与時に新たな懸念が認められていないことから、更なる注意喚起は不要と考える。

表 16 T1331 試験におけるアナフィラキシー関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (1,190 例)	プラセボ群 (1,187 例)
全体	17 (1.4)	10 (0.8)
咳嗽	14 (1.2)	7 (0.6)
蕁麻疹	2 (0.2)	0
呼吸困難	1 (0.1)	0
発疹	0	2 (0.2)
喘息	0	1 (0.1)

発現例数（発現割合 (%)）、MedDRA ver.26.0

以上を踏まえ、申請者は、本剤を SARS-CoV-2 による感染症の予防に用いた場合の安全性に特段の懸念はなく、新たな注意喚起は不要と考える旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

T1331 試験における安全性プロファイルを踏まえると、SARS-CoV-2 による感染症の予防投与時の本剤の安全性に大きな懸念は認められておらず、新たな注意喚起は不要との申請者の説明は受入れ可能である。ただし、本剤の潜在的な催奇形性リスク等を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全対策については、7.R.3.2 で議論する。

²⁷⁾ この併合解析では、軽度/中等度の SARS-CoV-2 による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 による感染者のデータは除外された。

²⁸⁾ 有害事象：本剤 375/125 mg 群 42.6% (325/763 例)、プラセボ群 26.8% (205/766 例)、副作用：本剤 375/125 mg 群 22.5% (172/763 例)、プラセボ群 8.7% (67/766 例)（令和 6 年 2 月 19 日付けゾコーバ錠 125 mg 審査報告書 7.R.2.1 参照）

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.3.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤投与について

本剤の重要な潜在的リスクである催奇形性を踏まえた、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、通常のリスク最小化活動として、添付文書及び「患者向医薬品ガイド」にて注意喚起を行っている他、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）の作成及び提供を行っている。

2025年10月30日時点の製造販売後データ²⁹⁾において、本剤の緊急承認時（2022年11月22日）以降、本剤投与後に妊娠していることが判明した症例が62例報告されている。当該症例のうち、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。転帰が判明した38例のうち、 ほか、催奇形性関連³⁰⁾の有害事象として、流産6例 が報告されたが、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。

本剤の通常承認（令和6年3月5日）以降も本剤投与後に妊娠していることが判明した事例が継続して報告されていることを踏まえ、現在までに以下の追加の安全対策を実施している。

- 本剤投与後の妊娠事例の発生要因を分析した結果、患者向け及び医療従事者向け資材が使用されていない、又は使用された場合であっても説明が不十分若しくは妊娠の可能性があることを患者が申告しないことが主な要因と考えられたことから、以下の対策を行っている。
 - 添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項において、「妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、本剤投与の必要性を十分に検討すること。」と新たに注意喚起を行うとともに、投与が必要な場合の注意事項を記載した。
 - 医療従事者向け資材に記載されていた、本剤を服用する際の「事前チェックリスト」を患者向け資材にも記載し、本剤交付時にも患者が妊娠していないことを薬剤師と相互に確認できるようにした。さらに、「事前チェックリスト」のレイアウトを変更し、妊娠及び性交渉の有無に関するチェック欄並びに避妊が必要な期間の記入欄を追加した。
 - 患者が本剤服用前に改めて妊娠の可能性を思い出せるように、「妊婦・妊娠の可能性のある方は服用禁止」と赤字で印字した PTP シートカバーを配布した。さらに、2026年1月下旬から PTP シートに同様の印字をした本剤の供給を開始する予定である。
 - なお、本剤の納入医療機関及び薬局に対しては、直接訪問や注意喚起レターの送付等により、資材及び PTP シートカバーの使用徹底を呼びかけている。
- さらに、上記の対策が機能しているか検討するため、3カ月毎に、本剤の納入医療機関及び薬局を対象に、資材及び PTP シートカバーの使用状況等に関する情報収集を実施しており、当該監視活動を通じて、現行の安全対策の課題を抽出するとともに更なる安全対策を講じる必要性の検討を継続する。

今般、本剤の効能・効果への「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の追加に当たっては、妊娠可能な

²⁹⁾ 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）： 例

³⁰⁾ MedDRA SMQ 広域「先天性、家族性および遺伝性障害」、「胎児障害」、「新生児障害」、「妊娠中絶および流産のリスク」

女性に対して注意喚起すべき内容に変更はないこと等から、上記の安全対策を徹底することにより、予防に係る適応追加後も本剤投与後の妊娠事例の発生を最小化することが可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤投与後に妊娠していることが判明した事例が本剤の通常承認以降も継続して報告されていることを踏まえ、上記の追加の安全対策を引き続き実施することが必要である。申請者は、医療現場に対する注意喚起を徹底するとともに、本剤の納入医療機関及び薬局を対象とした情報収集の結果等を踏まえ、更なる安全対策を講じる必要性についても遅滞なく検討する必要がある。

その上で、本剤の効能・効果への「SARS-CoV-2 による感染症の予防」の追加に当たっては、妊娠する可能性のある女性に対する処方は一定程度増加すると考えられることに加えて、SARS-CoV-2 による感染症患者への接触後に必ずしも SARS-CoV-2 による感染症を発症するとは限らないこと等を踏まえると、妊娠する可能性のある女性に対して本剤の予防投与を検討する際には、その必要性を特に慎重に検討するよう、添付文書において注意喚起を行うことが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.4 効能・効果、投与対象及び臨床的位置付けについて

7.R.4.1 効能・効果及び投与対象について

申請者は、SARS-CoV-2 による感染症患者の家庭内同居者を対象として本剤の予防投与を検討した国際共同第Ⅲ相試験（T1331 試験）成績を踏まえ、本剤の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

- T1331 試験において、本剤の SARS-CoV-2 による感染症の予防に係る有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性についても特段の懸念は認められなかったこと（7.R.3 参照）から、本剤の効能・効果に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を追加することは可能と考えた。
- T1331 試験では、SARS-CoV-2 による感染症患者の 12 歳以上の家庭内同居者について、重症化リスク因子の有無を問わず組入れ対象としていたものの、以下の点等を踏まえ、製造販売後の本剤の投与対象は、原則として、SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者のうち、重症化リスク因子³⁾を有する者に投与するよう、添付文書の〈効能又は効果に関連する注意〉の項において注意喚起することが適切と考えた。
 - SARS-CoV-2 による感染症の予防は、ワクチン接種が基本であり、本剤の予防投与はワクチンに置き換わるものではないこと。
 - 治療目的の投与と異なり、予防目的では、本剤を投与しなくとも発症しない者が一定数存在すること。また、仮に発症した場合でも、omicron 株の流行下では重症化する割合は低く、軽症の患者では発症後 1 週間以内に症状は軽快することが多いとされていること¹⁾。

³⁾ 申請者は、米国 CDC ガイドライン (<https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>) を参考に、以下の項目を想定している。

高齢（65 歳以上）、喘息、悪性腫瘍、脳血管疾患、慢性腎臓病（透析を含む）、慢性肺疾患（気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、肺閉塞症、肺高血圧症）、慢性肝疾患（肝硬変、非アルコール性脂肪肝障害、アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎）、嚢胞性線維症、1 型又は 2 型糖尿病、ダウン症候群を含む障害、心疾患（心不全、冠動脈疾患、心筋症等）、ヒト免疫不全ウイルス、精神疾患（うつ病を含む気分障害、統合失調症スペクトラム障害）、認知症又はパーキンソン病、肥満（BMI が 30 以上）、原発性免疫不全症、喫煙（現在又は過去）、固形臓器移植又は造血幹細胞移植、結核、コルチコステロイド又は他の免疫抑制薬の使用

- その一方で、高齢者や基礎疾患を有する者では、ワクチンを接種した場合であっても入院及び死亡に至る重症化リスクが高いこと³²⁾等を踏まえると、当該重症化リスク因子を有する者では SARS-CoV-2 による感染症の予防の必要性が高いと考えること。
- 重症化リスク因子を有する者における本剤の有効性について、T1331 試験における主要評価項目（治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合）の結果は、本剤群 2.4% (9/382 例)、プラセボ群 9.9% (37/374 例)（リスク比 [95%信頼区間] : 0.24 [0.12, 0.49]）であり（7.R.2.2 参照）、本剤投与により予防効果が期待できると考えること。
- 重症化リスク因子を有する者における本剤の安全性について、T1331 試験における重症化リスク因子の有無別の有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであり、リスクの有無に関わらず本剤群とプラセボ群の有害事象の発現割合に大きな差はなく、発現割合が大きく異なる事象も認められていないことから、重症化リスク因子を有する者に対して本剤を投与したときの安全性に大きな懸念はないと考えること。

表 17 重症化リスク因子の有無別^{a)}での有害事象の発現状況（いずれかの群で 1%以上認められた有害事象、安全性解析対象集団）

事象名	重症化リスク因子有		重症化リスク因子無	
	本剤群 (452 例)	プラセボ群 (738 例)	本剤群 (455 例)	プラセボ群 (732 例)
全体	54 (11.9)	71 (15.6)	126 (17.1)	113 (15.4)
頭痛	11 (2.4)	10 (2.2)	24 (3.3)	20 (2.7)
下痢	4 (0.9)	7 (1.5)	17 (2.3)	8 (1.1)
疲労	4 (0.9)	6 (1.3)	9 (1.2)	6 (0.8)
咳嗽	2 (0.4)	3 (0.7)	12 (1.6)	4 (0.5)
口腔咽頭痛	2 (0.4)	6 (1.3)	9 (1.2)	11 (1.5)
上咽頭炎	1 (0.2)	5 (1.1)	15 (2.0)	10 (1.4)
インフルエンザ	1 (0.2)	5 (1.1)	12 (1.6)	14 (1.9)

発現例数（発現割合（%））、MedDRA ver.26.0

a) 65 歳以上、又は 18 歳以上かつ以下の項目のうち 1 つ以上該当する場合、重症化リスク因子有とした。

BMI が 29.5 を超える、1 型又は 2 型糖尿病、脳卒中又は脳神経障害の既往歴、処方された治療が日常的に必要な心血管疾患又は先天性心疾患、慢性肺疾患、嚢胞性線維症、慢性肝疾患、慢性腎臓病、認知症又は他の精神神経疾患、喫煙（現在又は過去）、ダウン症候群、鎌状赤血球症、免疫不全の状態、治験責任（分担）医師が SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子とみなしたその他の病歴

機構は、T1331 試験における組入れ対象はスクリーニング時に SARS-CoV-2 陰性の者であったことを踏まえ、本剤投与前に SARS-CoV-2 感染の有無を検査する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の点等を踏まえると、無症候性の SARS-CoV-2 保有者に対しても本剤の発症予防効果は期待できること等から、本剤投与前に SARS-CoV-2 感染の有無を検査することは必須ではなく、本剤は感染の有無に関わらず投与可能とすることが適切と考える旨を説明した。

- T1331 試験においては、本剤の抗ウイルス効果が発揮される前に被験者が SARS-CoV-2 感染症を発症し、本剤の予防効果を適切に評価できなくなる可能性を排除するため、主要解析対象集団を中央検査機関の検査で SARS-CoV-2 陰性が確認された被験者集団(mITT 集団)とした。その一方で、mITT 集団から除外された、スクリーニング時の中央検査機関での検査が陽性であった無症候性 SARS-CoV-2 保有者集団における主要評価項目（治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合）の結果は、本剤群 17.5% (20/114 例)、プラセボ群 22.0% (27/123 例)（リスク比 [95%信頼区間] : 0.75 [0.46, 1.23]）であり、プラセボ群と比較して本剤群において発症者の割合は小さかったこと。

³²⁾ BMJ 2021; 374: n2244、第 111 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーボード資料 4（2022 年 12 月 21 日）（<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001027743.pdf>）（最終確認日：2026 年 1 月 9 日）

- SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221 試験）第Ⅱb/Ⅲパートでは、実施医療機関の検査で SARS-CoV-2 陽性かつ SARS-CoV-2 による感染症の症状を有さない被験者を組み入れていた。例数の限られる事後的な解析であるものの、当該集団における治験薬投与開始後 10 日目までに SARS-CoV-2 に感染¹⁸⁾し、SARS-CoV-2 による感染症の症状を発症¹⁹⁾した被験者の割合は、本剤群 4.3%（1/23 例）、プラセボ群 18.2%（4/22 例）（リスク比 [95%信頼区間]：0.24 [0.03, 1.98]）であり、プラセボ群と比較して本剤群において発症者の割合は小さかったこと。

また、機構は、T1331 試験においては、直近の SARS-CoV-2 感染、抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の投与又はワクチン接種により既に SARS-CoV-2 に対して一定の免疫を保有する者が除外されていたこと³³⁾を踏まえ、当該集団を本剤の投与対象に含めることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 直近の SARS-CoV-2 感染、抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体の投与又はワクチン接種を受けた集団では、SARS-CoV-2 に対する抗体価が上昇しており、一定の発症抑制効果及び重症化抑制効果を有すると考えられる。T1331 試験は、必要イベント数に基づく症例数設定を行っているため、このような既に SARS-CoV-2 に対して一定の免疫を保有する者を組み入れた場合、プラセボ群での SARS-CoV-2 による感染症の発症割合が低くなり、必要イベント数を達成するために集積すべき登録症例数が増加し、本試験の実施が困難と考えたため、組入れから除外した。
- 臨床試験における有効性に係るデータはないものの、本薬は SARS-CoV-2 の複合タンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須な 3CL プロテアーゼを阻害し、ウイルスに直接作用することから、使用者の免疫状態によらず効果が期待できると考える。新たな株の出現によりワクチン接種等の効果が減弱する可能性も踏まえ、既に SARS-CoV-2 に対して一定の免疫を保有する者に対しても本剤を投与可能とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の予防投与に係る有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）に関する検討を踏まえると、本剤の効能・効果に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を追加することは可能である。

製造販売後における本剤の予防投与の対象集団について、上記の申請者の説明に加え、本剤の重要な潜在的リスクである催奇形性等を踏まえると、本剤が予防目的に広く漫然と投与されることは適切ではなく、本剤は臨床的な観点から予防投与の必要性が高い集団に対し、適切な注意喚起の下で使用されるべきであると考えことから、原則として、SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者のうち、重症化リスク因子を有する者に本剤を投与するよう、添付文書において注意喚起するとの申請者の方針は妥当である。

また、本剤投与前の SARS-CoV-2 感染の有無に係る検査について、申請者の説明に加え、本剤の投与対象が臨床的な観点から予防投与の必要性が高い集団であることを踏まえると、当該検査を必須としないことは受入れ可能である。

既に SARS-CoV-2 に対して一定の免疫を保有する者について、T1331 試験に組み入れられておらず、本剤投与時の SARS-CoV-2 発症予防効果に係るデータがないことを踏まえると、当該集団において本剤

³³⁾ T1331 試験においては、除外基準として、以下の基準が設定されていた。

過去 6 カ月間で SARS-CoV-2 陽性になった者、過去 3 カ月間に抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体を投与されたことがある者、スクリーニング来院前 6 カ月以内に SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者

投与時に T1331 試験で認められた結果と同様の有効性が得られるかは不明である。しかしながら、本薬の作用機序の観点からは本剤の有効性は期待できる旨の申請者の説明に加え、本剤の投与対象は重症化リスク因子を有する者であり、臨床的な観点から予防投与の必要性が高いことを踏まえると、既に SARS-CoV-2 に対して一定の免疫を保有する者を一律に本剤の投与対象から除外することが適切とまでは言えない。そのため、添付文書において、既に SARS-CoV-2 に対して一定の免疫を保有する者における有効性は確認されていない旨を注意喚起を行った上で、当該者に対する本剤投与の適否については、重症化リスク因子の種類等を踏まえて慎重に検討し個別に判断される必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.4.2 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

- SARS-CoV-2 による感染症の予防は、ワクチン接種が基本であり、本邦でも複数の SARS-CoV-2 ワクチンが承認されている。しかしながら、流行株の変異により既存のワクチンの有効性は減弱する可能性があり、また、ワクチンを接種した場合であっても高齢者や基礎疾患を有する者では入院及び死亡に至る重症化リスクは高い³²⁾。なお、ワクチン接種が推奨されない者又は免疫機能の低下等によりワクチン接種で十分な免疫応答が得られない可能性がある者に対しては、曝露前又は曝露後における SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制を目的とした中和抗体薬が承認されているものの、既承認の中和抗体薬は、omicron 株に対する *in vitro* での活性が低下しており、その使用は推奨されていない。
- 本剤の効能・効果及び投与対象（7.R.4.1 参照）を踏まえると、本剤はワクチンに置き換わるものではないものの、SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者のうち、主に重症化リスク因子を有する者に対する SARS-CoV-2 による感染症の発症予防を目的とした抗ウイルス薬として、新たな選択肢となると考える。

機構は、本剤の有効性、安全性並びに効能・効果及び投与対象に関する検討（7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4.1 参照）を踏まえると、本剤は、SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者のうち、重症化リスク因子を有する者に対し、SARS-CoV-2 による感染症の発症予防のための選択肢を提供するものとする。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 の検討を踏まえると、12 歳以上の小児及び成人患者における SARS-CoV-2 による感染症の予防に係る用法・用量を、既承認用法・用量と同じく、1 日目は本薬 375 mg を 1 日 1 回、2 日目から 5 日目は本薬 125 mg を 1 日 1 回経口投与とすることは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、既承認効能・効果と比較して、SARS-CoV-2による感染症の予防投与時の本剤の安全性に新たな懸念は認められていないこと（7.R.3.1参照）等を踏まえると、妊娠する可能性のある女性に対する適正使用のための追加の安全対策を引き続き実施し、当該安全対策の実施状況等を踏まえて追加対応を遅滞なく検討すること（7.R.3.2参照）を前提に、現時点では、SARS-CoV-2による感染症の予防に対する効能・効果の追加後に追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常 of 医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することで大きな問題はないと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

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。

8.2 GCP 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 5.3.5.1-01）に対してGCP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。

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による感染症の予防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。本品目は SARS-CoV-2による感染症の予防における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 10 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 7 年 3 月 27 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.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能・効果、投与対象及び臨床的位置付けについて」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の投与対象に係る注意喚起について

機構は、本剤の投与対象に係る注意喚起について、以下のとおり考えた（審査報告 (1) 7.R.4.1 参照）。

- SARS-CoV-2 による感染症の予防は、ワクチン接種が基本であり、本剤の予防投与はワクチンに置き換わるものではないこと、SARS-CoV-2 による感染症患者への接触後に必ずしも SARS-CoV-2 による感染症を発症するとは限らないこと、仮に発症した場合でも、omicron 株の流行下では重症化する割合は低く、軽症の患者では発症後 1 週間以内に症状は軽快することが多いとされていること及び本剤の重要な潜在的リスクである催奇形性を踏まえると、本剤が予防目的に広く漫然と投与されることは適切ではなく、本剤は臨床的な観点から予防投与の必要性が高い集団に対し、適切な注意喚起の下で使用されるべきと考えることから、原則として、SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者のうち、重症化リスク因子を有する者に本剤を投与するよう、添付文書において注意喚起することが適切である。
- 既に SARS-CoV-2 に対して一定の免疫を保有する者について、T1331 試験では除外されていたものの、本薬の作用機序の観点からは有効性は期待でき、また、本剤の投与対象は上記のとおり臨床的な観点から予防投与の必要性が高い重症化リスク因子を有する者であることを踏まえると、添付文書において当該免疫保有者における有効性は確認されていない旨の注意喚起を行った上で、本剤投与の適否は重症化リスク因子の種類等を踏まえて慎重に検討し個別に判断される必要がある。

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、専門協議における議論を踏まえ、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」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。

[効能又は効果に関連する注意] (下線部追加)

〈効能共通〉

5.1 本剤の投与対象については最新のガイドラインを参考にすること。

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

〈治療〉

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

〈予防〉

5.4 原則として、SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者のうち、重症化リスク因子を有する者に投与すること。

5.5 過去6カ月間にSARS-CoV-2陽性になった者、過去3カ月間に抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体を投与されたことがある者、過去6カ月以内にSARS-CoV-2ワクチンを接種した者における本剤の有効性は確認されていない。

1.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤投与について

申請者は、本剤投与後の妊娠事例に関する最新の状況について、以下のように説明している。

2026年1月30日までの製造販売後データ³⁴⁾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が63例報告されている。審査報告(1)の集計時点(2025年10月30日)以降、2025年11月に新たに1例の妊娠事例が判明したものの、当該症例を含めて要因分析を行った上で、審査報告(1)7.R.3.2に記載した対策を行っている。2026年2月中旬からPTPシートに「妊婦・妊娠の可能性のある方は服用禁止」と赤字で印字をした本剤の供給開始を行う等、引き続き注意喚起を徹底する。

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する注意喚起について、以下のとおり考えた(審査報告(1)7.R.3.2参照)。

- 本剤投与後に妊娠していることが判明した事例が本剤の通常承認以降も継続して報告されていることを踏まえ、申請者は、現在実施中の安全対策を引き続き行うとともに、医療現場に対する注意喚起を徹底し、本剤の納入医療機関及び薬局を対象とした情報収集の結果等を踏まえ、更なる安全対策を講じる必要性についても遅滞なく検討する必要がある。
- 本剤の効能・効果への「SARS-CoV-2による感染症の予防」の追加に当たっては、妊娠する可能性のある女性に対する処方は一定程度増加すると考えられることに加えて、SARS-CoV-2による感染症患者への接触後に必ずしもSARS-CoV-2による感染症を発症するとは限らないこと等を踏まえると、妊娠する可能性のある女性に対して本剤の予防投与を検討する際には、その必要性を特に慎重に検討するよう、添付文書において注意喚起を行うことが適切である。

³⁴⁾ 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) : ████████ 例

専門協議では、機構の判断は専門委員に支持され、以下のような意見が示された。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する注意喚起については、医療現場における対応の徹底が重要である。

機構は、申請者に対し、医療現場に対する注意喚起を改めて徹底するよう指示するとともに、専門協議における議論を踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の項の記載を以下のとおり修正するよう指示し、申請者は適切に対応した。

[重要な基本的注意] (下線部追加)

- 8.2 妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、本剤投与の必要性を十分に検討すること。本剤を予防に用いる場合は、SARS-CoV-2による感染症患者への接触後に必ずしもSARS-CoV-2による感染症を発症するとは限らないことを踏まえ、本剤投与の必要性を特に慎重に検討すること。また、投与が必要な場合には、次の注意事項に留意すること。
- 8.2.1 本剤投与開始前に十分な問診により患者が妊娠していないこと及び妊娠している可能性がないことを確認すること。
- 8.2.2 次の事項について、本剤投与開始前に患者に説明すること。
- 妊娠中に本剤を服用した場合、胎児に影響を及ぼす可能性があること。
 - 本剤服用中に妊娠が判明した又は疑われる場合は、直ちに服用を中止すること。
 - 本剤服用中及び最終服用後2週間における妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに医師、薬剤師等に相談すること。

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、審査報告(1)における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、現行と同一の安全性検討事項(表18)を設定すること、並びに表19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18 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		

(本申請に伴う変更なし)

表19 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
なし	なし	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材(ゾコーバ錠 125mg 「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性、又は妊娠する可能性のある女性」に関するお願い)の作成と提供 • 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)の作成と提供

(本申請に伴う変更なし)

1.4 本薬の *in vitro* 抗ウイルス活性について

審査報告(1)確定後、SARS-CoV-2の臨床分離株(KP.3.1.1及びXEC系統)に対する本薬の*in vitro*抗ウイルス活性を検討した結果が新たに提出された。

SARS-CoV-2の臨床分離株(KP.3.1.1及びXEC系統)をVeroE6/TMPRSS2細胞に感染させたときの細胞変性を指標に本薬及びレムデシビルの抗ウイルス活性(EC₅₀)が検討され、結果は表20のとおりであった。申請者は、当該臨床分離株に対する本薬のEC₅₀はこれまでに検討した株(審査報告(1)3.1.1、表1参照)と同程度であり、本薬は当該臨床分離株に対しても抗ウイルス活性を有すると考える旨を説明した。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

表20 *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細胞	hCoV-19/France/BRE-RELAB-IPP06405/2024	KP.3.1.1	0.387	1.09
	hCoV-19/France/IDF-RELAB-IPP09137/2024	XEC	0.309	0.946

2. 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する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間(令和16年3月4日まで)と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2による感染症の治療及びその予防

(申請時より変更なし)

[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
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
C _{24h}	Plasma concentration at 24 hours after dosing	投与後 24 時間時点の血漿中濃度
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	米国疾病予防管理センター
3CL	3C-like	3C 様
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
EC ₉₀	90% effective concentration	90%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data	—
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク質
LCAT	Lecithin cholesterol acyltransferase	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	Intention to Treat	—
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
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	—
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
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
TMPRSS2	Transmembrane protease, serine 2	II型膜貫通型セリンプロテアーゼ
V _c /F	Apparent volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントにおける見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ゾコーバ錠 125 mg