最新の添付文書を参照のこと

ゾコーバ錠 125mg

第 1 部

(8) 添付文書 (案) の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠 3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能・効果 (案) 3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠 3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠 4
1.8.2.1 用法・用量 (案) 4
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠 4
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 6

表

表 1.8.3-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 6

1.8　添付文書 (案) の設定根拠

エンシトレルビル (以下，本剤) は，北海道大学と塩野義製薬株式会社の共同研究によって創製された3C Likeプロテアーゼ阻害剤である．本剤は，12歳以上の小児及び成人のSARS-CoV-2感染症患者に対して，「SARS-CoV-2による感染症」を効能・効果として，本邦で2022年11月に緊急承認，2024年3月に通常承認を取得した．その後，SARS-CoV-2感染症患者の12歳以上の家庭内同居者対象国際共同第3相予防試験 (T1331試験) で，本剤の5日間投与の曝露後予防効果が示されため，本剤の承認事項一部変更承認申請 (以下，本申請) を行う．

1.8.1　効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果 (案)

SARS-CoV-2による感染症の治療及びその予防

下線部：本申請での追加箇所

1.8.1.2　効能・効果の設定根拠

T1331試験は，COVID-19の14症状 (発熱，息切れ [呼吸困難]，咳，喉の痛み，鼻水又は鼻づまり，悪寒，けん怠感，筋肉痛又は体の痛み，頭痛，吐き気，嘔吐，下痢，味覚異常，嗅覚異常) を1つ以上有する患者 (初発患者) の家庭内同居者 (被験者) を対象に，本剤の曝露後予防効果を評価することを目的とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照比較試験であった．T1331試験の結果から，主要評価項目の主要解析であるmITT集団 (治験薬を投与され，中央検査機関でスクリーニング時のRT-PCR結果から被験者のSARS-CoV-2陰性及び初発患者のSARS-CoV-2陽性が確認された集団) で，day 10までにSARS-CoV-2に感染 (中央検査機関でRT-PCR陽性確認) し，COVID-19症状を発症した被験者の割合について，本剤群 (2.9% [30/1030例]) の方がプラセボ群 (9.0% [91/1011例]) と比較して有意に低く (調整済みリスク比0.33 [95%CI: 0.22, 0.49], p<0.0001)，mITT集団での本剤の曝露後予防効果が示された (2.5.4.4.2項参照)．また，主要評価項目の主要な副次解析であるITT集団 (実施医療機関でのスクリーニング時のRT-PCR又は抗原検査結果からSARS-CoV-2感染陰性が確認され，治験薬に無作為に割付けられた被験者からなる集団) で，day 10までにSARS-CoV-2に感染 (中央検査機関でRT-PCR陽性確認) し，COVID-19症状を発症した被験者の割合についても，本剤群 (4.4% [52/1194例]) の方がプラセボ群 (10.2% [122/1193例]) と比較して有意に低く (調整済みリスク比: 0.43 [95%CI: 0.32, 0.59], p<0.0001)，ITT集団での本剤の曝露後予防効果が示された (2.5.4.4.3 項参照)．主要評価項目の補足的解析であるmITT集団及びITT集団のその他の時点 (day 15，day 21，day 28) までのリスク比，各部分集団のリスク比も，主要評価項目の主要解析及び主要な副次解析の結果と一貫していた (2.5.4.4.4項及び2.5.4.4.5項参照)．

以上のことから，初発患者の12歳以上の家庭内同居者に対する本剤の1日1回5日間の経口投与 (1日目は375 mg，2日目から5日目は125 mg) での曝露後予防効果が示されたため，現在の効能・効果である「SARS-CoV-2による感染症の治療」に加え，「SARS-CoV-2による感染症の予防」を設定した．

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量 (案)

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．

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

非臨床試験で，ヒト鼻腔由来細胞のヒト気道上皮 in vitro 3D モデルである MucilAir に，SARS-CoV-2 オミクロン BA.1 株 (Pango Lineage: B.1.1.529/BA.1) を感染させ，抗ウイルス活性を評価した結果，EC_{90} は 0.160 μmol/L であった．ヒトの血清中タンパク結合率 97.7%を考慮すると，タンパク結合率で調節した 90%有効濃度 (EC_{90}) は 3.70 μg/mL であった．また，マウスに SARS-CoV-2 を感染させる前に本剤を皮下投与し，本剤の予防投与の効果を検討した非臨床試験の結果から，SARS-CoV-2 感染に対する予防効果を発揮するための血漿中本剤濃度は 2.99 μg/mL もしくはそれ以上と考えられた (2.6.2.5.1.2 項参照)．したがって，非臨床試験の結果から，3.70 μg/mL 及び 2.99 μg/mL をヒトでの曝露後予防投与の目標血漿中濃度と設定した．

T1331 試験の計画当時，本剤 (錠剤) を 1 日 1 回 5 日間投与した時の薬物動態の結果は，第 1 相試験 (T1211 試験) の日本人健康成人女性コホート，日本人健康高齢者コホート及び白人コホートでのみ得られていた．T1331 試験は国際共同治験として実施予定であったため，これらのデータのうち，日本人健康成人女性コホート及び白人コホートの結果から T1331 試験の用法・用量を検討した．本剤を 1 日 1 回 5 日間経口投与 (day 1 は 375 mg，day 2～5 は 125 mg) した時の薬物動態解析の結果から，日本人健康成人女性では，day 1 及び 5 の血漿中本剤濃度は投与後 24 時間 (C_{24}) でそれぞれ 14.0 及び 17.7 μg/mL であり，本剤の初回投与後 192 時間 (C_{192}) では 6.56 μg/mL，最終消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は 51.4 時間であった．また，白人では，day 1 及び 5 の C_{24} はそれぞれ 12.2 μg/mL 及び 16.9 μg/mL，C_{192} は 6.86 μg/mL，$t_{1/2,z}$ は 57.6 時間であった (1.13 項 既承認医薬品に係る資料 [通常承認] 参照)．これらの結果から，ヒトでの血漿中本剤濃度がタンパク結合率調整済み EC_{90} (3.70 μg/mL) を上回る期間は，日本人女性及び白人 (以下同順) で約 234 時間及び約 243 時間 (約 10 日)，目標血漿中濃度 (2.99 μg/mL) を上回る期間は約 250 時間及び約 261 時間 (約 11 日) と考えられた．大半の家庭内二次感染は，初発患者の発症日から 10 日以内に発生するため [1]，本用法・用量で家庭内感染を防ぐことができると考えられた．このため，T1331 試験では想定臨床用法・用量として，1 日 1 回 5 日間の経口投与 (day 1 は 375 mg，day 2～5 は 125 mg) を設定した．

T1331 試験の結果から，初発患者の 12 歳以上の家庭内同居者に対する本剤の 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (1 日目は 375 mg，2 日目から 5 日目は 125 mg) での曝露後予防効果が示された (1.8.1.2 項参照)．薬物動態/薬力学解析では，血漿中濃度と曝露後予防効果の相関関係が確認された (2.5.3.1 項参照)．安全性についても，死亡及び副作用と判断された重篤な有害事象はなく，有害事象及び副作用の発現率も本剤群とプラセボ群で同程度であり，大きな問題はないと考えられた (2.5.5.2 項参照)．

以上のことから，T1331 試験で設定した用法・用量である 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (day 1

は 375 mg，day 2～5 は 125 mg) を本剤の用法・用量に設定した.

参考文献

1. 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．2022 年 1 月 13 日.

1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」(薬生発 0611 第 1 号，令和 3 年 6 月 11 日付) に準拠し，本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した．なお，使用上の注意 (案) 及びその設定根拠は，本申請に際して新たに設定した内容のみ記載した (下線部).

表 1.8.3-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
1.警告 <予防> SARS-CoV-2 による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。	適正使用の観点から，類薬の添付文書を参考に設定した.
5.効能・効果に関連する注意 <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。[17.1.1、17.1.2 参照] <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 ヵ月間に SARS-CoV-2 陽性になった者、過去3ヵ月間に抗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 ヵ月以内に 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。[17.1.2 参照]	T1331 試験では SARS-CoV-2 患者の家庭内同居者に対して，重症化リスク因子の有無を問わず本剤の曝露後予防効果が示された. ただし，予防投与の必要性が高い集団として，原則として，SARS-CoV-2 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を投与対象とすることとした. また，有効性を確認していない集団として，T1331 試験から除外した集団では，有効性を確認していないことを明記した.

<table>
<tr>
<td>7.用法・用量に関連する注意
<治療>
7.1 SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから 72 時間以内に投与を開始すること。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。［17.1.1 参照］
<予防>
7.2 SARS-CoV-2 による感染症患者に接触後 72 時間以内に投与を開始すること。臨床試験において、接触後 72 時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない。［17.1.2 参照］
7.3 本剤を服用開始した日から 10 日を超えた期間の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防効果は確立していない。[17.1.2 参照]</td>
<td>T1331 試験では SARS-CoV-2 患者の発症から 72 時間以内に家庭内同居者を無作為化し，本剤の曝露後予防効果が示された．発症から 72 時間経過後の家庭内同居者に対する有効性データは得られていないため，設定した．
また，T1331 試験の主要評価時点は Day 10 であり，それを超えた期間の SARS-CoV-2 による感染症に対する予防効果は検証していないため，設定した．</td>
</tr>
<tr>
<td>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。[2.4、9.4、9.5 参照]</td>
<td>妊娠する可能性のある女性に対して本剤を予防投与する際には，ベネフィット・リスクを踏まえて必要性を特に慎重に検討する必要があるため，設定した．</td>
</tr>
<tr>
<td>10.2 併用注意 (併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>(略)</td><td>(略)</td><td>本剤の CYP3A に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。</td></tr>
<tr><td>イトラコナゾール
イサブコナゾニウム硫酸塩</td><td>これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>本剤とイサブコナゾニウム硫酸塩の併用により，イサブコナゾニウム硫酸塩の血中濃度を上昇させるおそれがあるため，イサブコナゾニウム硫酸塩を併用注意に追加した．</td>
</tr>
</table>

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	そう痒
消化器			悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感	
精神神経系			頭痛	
代謝			脂質異常症	
その他	HDLコレステロール低下（16.6%）	ビリルビン上昇	トリグリセリド上昇、血中コレステロール低下、血清鉄上昇	

最新の添付文書 (2026 年 2 月版) に T1331 試験の結果を加えた併合解析の結果に基づき副作用の頻度を記載した (T1331 試験で盲検性維持のため有害事象として報告されない運用であった HDL コレステロール，並びに測定しなかった血清鉄を除く).