ゾコーバ錠 125mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 科学的背景 5
2.5.1.2.1 SARS-CoV-2 感染症の疫学及び病態 5
2.5.1.2.2 SARS-CoV-2 感染症の予防法及びその課題 6
2.5.1.3 臨床開発計画 6
2.5.1.3.1 国内開発の経緯 6
2.5.1.3.2 海外開発の経緯 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 症候性 COVID-19 患者の家庭内同居者の薬物動態 10
2.5.3.2 本剤投与による 3C-like プロテアーゼ領域のアミノ酸置換 10
2.5.4 有効性の概括評価 11
2.5.4.1 対象集団 11
2.5.4.2 試験デザイン 11
2.5.4.3 有効性評価項目及び統計手法 11
2.5.4.3.1 解析対象集団 11
2.5.4.3.2 有効性評価項目 11
2.5.4.3.3 統計手法 11
2.5.4.4 有効性成績 12
2.5.4.4.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 12
2.5.4.4.2 主要評価項目の主要解析：mITT 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 13
2.5.4.4.3 主要評価項目の主要な副次解析：ITT 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 13
2.5.4.4.4 主要評価項目の補足的解析：mITT 集団及び ITT 集団で各時点までに 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 14
2.5.4.4.5 部分集団における有効性 14
2.5.4.5 有効性評価のまとめ 14
2.5.5 安全性の概括評価 16
2.5.5.1 患者集団及び曝露状況の概要 16

2.5.5.2 有害事象 16
2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象 16
2.5.5.2.2 重篤な有害事象 17
2.5.5.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 17
2.5.5.2.4 特記すべき有害事象 17
2.5.5.2.5 部分集団における有害事象 18
2.5.5.3 臨床検査値 18
2.5.5.4 バイタルサイン 19
2.5.5.5 有害事象の予防，軽減，管理方法 19
2.5.5.5.1 妊婦・授乳婦 19
2.5.5.5.2 過量投与 19
2.5.5.5.3 依存性・反跳現象・乱用 19
2.5.5.6 市販後データ 19
2.5.5.7 安全性評価のまとめ 20
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 21
2.5.6.1 治療の背景 21
2.5.6.1.1 疾患又は症状 21
2.5.6.1.2 現行の治療 (予防方法) 21
2.5.6.2 ベネフィット 21
2.5.6.2.1 曝露後予防効果が示された 21
2.5.6.2.2 1 日 1 回経口投与の抗ウイルス薬である 22
2.5.6.2.3 重症化リスク因子を有する者にも投与可能である 22
2.5.6.2.4 複数の株に対して抗ウイルス効果が示唆されている 22
2.5.6.3 リスク 22
2.5.6.3.1 全般的な安全性 22
2.5.6.3.2 催奇形性 23
2.5.6.3.3 アナフィラキシー 23
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 23
2.5.7 参考文献 24

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GEE	generalized estimating equations	一般化推定方程式
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポタンパク質コレステロール
ITT	intention-to-treat	(解析対象集団の一種)
J-RMP	Japan risk management plan	医薬品リスク管理計画書
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat	(解析対象集団の一種)
PASC	post-acute sequelae of COVID-19	COVID-19 罹患後症状
PHEIC	public health emergency of international concern	国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

本承認事項一部変更承認申請 (以下，本申請) 資料では，12 歳以上の小児及び成人に対する SARS-CoV-2 感染症予防に関する評価結果を示した．全ての臨床試験は，医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) ガイドライン，ヘルシンキ宣言に示された全ての倫理的原則，並びに研究が実施される国の法令に従って実施された．

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

エンシトレルビル (以下，本剤) は，塩野義製薬株式会社によって創製され，SARS-CoV-2 感染症の治療薬及び予防薬として開発されている．本剤は，SARS-CoV-2 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須である 3C-Like プロテアーゼを阻害することで，SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を発揮するものと考えられる．

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 SARS-CoV-2 感染症の疫学及び病態

SARS-CoV-2 感染症は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と命名され，世界保健機関 (WHO) は 2020 年 1 月 30 日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC)」を宣言した．その後，世界的な感染拡大の状況や重症度等から，2020 年 3 月 11 日に COVID-19 はパンデミック (世界的な大流行) の状態であると表明された．その後，変異株の主流がオミクロン株となったことによる臨床症状の軽症化やワクチンの普及により，重症化率や死亡率は低下してきた状況を受け，WHO は 2023 年 5 月 6 日に PHEIC の終了を宣言した [1]．本邦でも，2023 年 5 月 8 日に SARS-CoV-2 感染症は 2 類感染症からインフルエンザと同じ 5 類感染症の扱いとなった．しかし，SARS-CoV-2 は変異を繰り返しながら流行を続けており，最近では 2024 年 6 月から 9 月にかけて感染の拡大が観測され [2]，今後も流行状況は不透明である．SARS-CoV-2 感染症は本邦の 2023 年人口動態統計における全死因順位で第 8 位であり，その死亡者数は約 3.8 万人 (全死亡者数の 2.4%) に上る [3]．2024 年でも，9 月末までの死亡者数の累計は約 2.9 万人と，死亡者数が減少する兆しはみえていない [4]．また，SARS-CoV-2 感染症による入院患者数は，高齢者を中心に 2024 年でも 11 万人を超え，2023/2024 年シーズンのインフルエンザの入院患者数である約 2 万人を大きく上回っており [2, 5]，SARS-CoV-2 感染症は依然として猛威を振るっている．

SARS-CoV-2 感染症の主要な感染経路は飛沫感染及びエアロゾル感染であり，感染後，COVID-19 発症前から発症後 5～10 日間程度まではヒトへ伝播するとされている [6, 7]．現在主流の変異株であるオミクロン株による感染では，鼻水や鼻づまり，喉の痛みなどの上気道症状に加え，倦怠感，発熱，筋肉痛等の全身症状を生じることが多い [6]．COVID-19 の重症化リスク因子として，65 歳以上の高齢者，高血圧や肥満等の基礎疾患，喫煙や運動不足等の生活習慣などが特定されており [8]，重症化すると酸素吸入や人工呼吸器を要する．また，期間や症状は様々であるが，臨床症状が長期間遷延する post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) を罹患する場合があることも知られている [9]．

2.5.1.2.2 SARS-CoV-2 感染症の予防法及びその課題

薬剤による SARS-CoV-2 感染症の予防方法は，感染者との接触前に行う曝露前予防と，感染者との接触後に行う曝露後予防の 2 種類がある．

曝露前予防の標準的な方法は，SARS-CoV-2 ワクチン (以下，ワクチン) の接種である．本邦ではこれまでに，SARS-CoV-2 感染症の拡大に伴い，全国民を対象とした無償のワクチン接種が進められてきた．2025 年 1 月時点では，65 歳以上の高齢者及び基礎疾患を有する 60～64 歳の非高齢者を対象に，一定の費用負担で原則年 1 回の定期接種が実施されている [10]．しかし，そのような状況下でも SARS-CoV-2 は流行を繰り返しており，流行株の変異によっては既存ワクチンの有効性が減弱する場合があることから，ワクチンのみで SARS-CoV-2 感染症を完全に防げるわけではない．また，新たなワクチンが流通するまでは有効性が減弱したワクチンしか選択肢がない状況に陥る可能性がある．さらに，ワクチン接種者であっても高齢者や基礎疾患を有する患者では，入院及び死亡に至る重症化リスクが高いままである [11, 12]．なお，2025 年 1 月時点で，ワクチンで十分な免疫応答が得られない可能性がある者では，中和抗体薬であるチキサゲビマブ/シルガビマブ及びシパビバルトも曝露前予防薬として使用可能である．

曝露後予防薬として，2025 年 1 月時点で，本邦で使用可能な薬剤は中和抗体薬であるカシリビマブ/イムデビマブのみである．カシリビマブ/イムデビマブは臨床試験で発症抑制効果が示されているが，その中和活性は起源株と比較してオミクロン株では減弱し，オミクロン株に対する有効性が低下していると考えられている [13]．また，投与には点滴静注又は皮下注射が必要なため，服薬の簡便さに欠ける．

さらに，種々のワクチンが使用可能となった現在の環境下でも，SARS-CoV-2 感染症の集団感染事例が様々な施設で発生しており，実際に 2024 年の東京都でも多く報告されている (施設全体：1897 施設，このうち主な施設として社会福祉施設：1249 施設，医療機関：288 施設) [14]．SARS-CoV-2 感染症と同じ 5 類感染症であるインフルエンザでは，日本感染症学会から病院や高齢者施設でのインフルエンザの集団感染対策として，抗ウイルス薬の積極的な曝露後投与が推奨されている [15]．

このように，SARS-CoV-2 感染症は，依然として死亡者数及び入院患者数が多く，様々な施設で集団感染も発生し続けていること，ワクチン接種者でも高齢者や基礎疾患を有する者では引き続き重症化リスクがあること，新たな変異株の出現によりワクチンの有効性が減弱する可能性があることを踏まえると，曝露後予防薬として，経口投与が可能であり，流行株の変異による有効性の減弱が少ない抗ウイルス薬により発症を防ぐことは有益であると考える．

2.5.1.3 臨床開発計画

2.5.1.3.1 国内開発の経緯

本剤は，12 歳以上の小児及び成人の SARS-CoV-2 感染症患者に対する治療薬として開発を進め，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 感染症患者の家庭内同居者を対象に，曝露後予防を目的とした国際共同第 3 相予防試験 (T1331 試験) の実施に際して，医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と事前面談で相談及び協議した．

T1331 試験で本剤の有効性及び安全性が示されたため，SARS-CoV-2 感染症の予防薬として本申請を行うこととした．

臨床データパッケージを構成する臨床試験を表 2.5.1.3-1 に示す．本申請では，T1331 試験を評価資料とした．

表 2.5.1.3-1　　臨床データパッケージを構成する臨床試験

試験番号 (添付資料番号)		試験デザイン	目的	治験薬 投与方法	目標症例数 (本剤)	実施国
評価	T1331 (5.3.5.1-01)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	SARS-CoV-2 感染症患者の 12 歳以上の家庭内同居者における有効性，安全性及び薬物動態の評価	本剤 375/125 mg[a] 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間	2600 例 (1300 例)	日本，米国，ベトナム，南アフリカ，アルゼンチン

a　本剤 375 mg (1 日目，125 mg 錠 × 3)，125 mg (2～5 日目，125 mg 錠 × 1).

2.5.1.3.2　　海外開発の経緯

T1331 試験を国際共同治験として実施するにあたり，内因性及び外因性の要因が本剤の評価に与える影響を検討した．COVID-19 の疾患定義，診断方法，治療法，感染予防対策を含む医療環境に実施国で大きな違いがないこと，本剤の薬物動態学的特性から民族的要因の影響を受けにくく，大きな民族差はない (1.13 項 既承認医薬品に係る資料 [通常承認] 参照) と考えられること，優勢な流行株が発生した場合，世界中で置き換わりが発生するため，実施国間で流行株が異なる期間は短いと考えられたこと，本剤の抗ウイルス効果は流行株の変異による影響を受けにくいことから，T1331 試験で得られた外国人の結果を含めて本剤の評価を行うことは妥当と考えた．

T1331 試験の実施に際し，PMDA と並行して，米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) と相談及び協議した．このうち，主な試験デザインに対して影響があった FDA の助言及び助言を踏まえた対応を以下に示す．

- [redacted] (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施)

主に以下 3 点 (①主要評価項目，②主要評価項目の評価対象集団，③COVID-19 症状の発症の定義) について助言を求めた．

① [redacted]

② [redacted]

③ [redacted]

[redacted]

FDA からの助言は以下のとおりであった.

①[redacted]

②[redacted]

③[redacted]

これらの助言を踏まえ，①の主要評価項目は「day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認)，COVID-19 症状を発症した被験者の割合」とし，day 15 以降の評価は主要評価項目の補足的解析として評価することとした．②の主要評価項目の主要解析の解析対象集団は「スクリーニング時に SARS-CoV-2 感染の陰性が確認された被験者 (中央検査機関で RT-PCR 陰性確認)」とし，主要評価項目の主要な副次解析の解析対象集団は「登録された全ての被験者」を対象とすることとした．③の COVID-19 症状の発症の定義は，本剤の曝露後予防効果を適切に評価するためには，[redacted]，COVID-19 の症状は数日から数週間持続することが報告されていることから，「14 症状のうち，いずれか 1 つ以上の症状が 48 時間以上認められる (又は既存症状の場合は悪化)」とし，「14 症状のうち，いずれか 1 つ以上の症状が 24 時間以上認められる (又は既存症状の場合は悪化)」を発症の定義とした場合の解析は，補足的解析として実施することで FDA と合意した.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 症候性 COVID-19 患者の家庭内同居者の薬物動態

症候性 COVID-19 患者の家庭内同居者を対象とした T1331 試験で得られた血漿中の本剤濃度は，多くの被験者で，これまでの 12 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした試験 (T1221 試験) の被験者と同程度であった (2.7.2.2.1 項参照)．また，T1331 試験を含む 12 歳以上の被験者の血漿中濃度 (3325 例，12493 点) に対する母集団薬物動態解析により，薬物動態に対する共変量を探索した結果，体重が見かけの全身クリアランス，見かけの中心コンパートメントの分布容積，食事の影響及び製剤の影響が吸収速度定数の共変量として選択された (2.7.2.3.1 項参照) ものの，これらによる用量調節は不要と判断した．

薬物動態/薬力学解析では，T1331 試験で 10 日目の予測血漿中トラフ濃度は発症率に有意に関連していた (2.7.2.3.2 項参照)．主要評価項目にて曝露後予防効果が示されており (2.5.4.4 項参照)，T1331 試験で設定した用法用量で得られた曝露で予防効果が得られると判断した．

2.5.3.2 本剤投与による 3C-like プロテアーゼ領域のアミノ酸置換

T1331 試験で治験薬を投与された被験者の鼻咽頭ぬぐい液から採取した投与後のウイルス遺伝子の 3C-like (3CL) プロテアーゼ領域の塩基配列を解析し，本剤投与により誘導されたと考えられるアミノ酸置換の有無を評価した．

Modified intention-to-treat (mITT) 集団の本剤群のうち，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本剤投与によるアミノ酸置換は合計 19 例の被験者で認められ，その内訳は M49L (本剤群：10 例，プラセボ群：0 例)，T25A (本剤群：4 例，プラセボ群：0 例)，M49I (本剤群：3 例，プラセボ群：0 例) 及び P52S (本剤群：3 例，プラセボ群：0 例) であった．このうち本剤投与後 10 日目までに COVID-19 症状を発症した本剤群の被験者は 11 例であり，M49L が 9 例，T25A が 1 例，M49I が 1 例，P52S が 1 例であった (COVID-19 発症の定義は 2.5.4.3.2 項参照)．なお，同時あるいは異なる採取日で複数のアミノ酸置換が認められた被験者として，M49L 及び T25A が認められた被験者が 1 例含まれた (2.7.2.4.1 項参照)．

リバースジェネティクス法により作出した遺伝子組換えウイルスを用いた感受性評価では，M49L，T25A，M49I 及び P52S でそれぞれ 17 倍，14.4 倍，5.25 倍及び 3.7 倍の感受性低下が認められた (2.4.2.1.1 項参照)．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 対象集団

T1331 試験では，初発患者の 12 歳以上の男女の家庭内同居者 (以下，被験者) を組入れた (2.7.3.1.1 項参照).

2.5.4.2 試験デザイン

T1331 試験は，初発患者の 12 歳以上の家庭内同居者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照比較試験であった．被験者は本剤群又はプラセボ群に 1 : 1 の比率で無作為に割付けられ，day 1～5 に治験薬 (本剤 [day 1: 375 mg，day 2～5: 125 mg]，又はプラセボ) を投与された．目標被験者数は 2600 例 (本剤群 1300 例，プラセボ群 1300 例) であった．治験期間は 28 日間で，治療期 (day 1～5) 及び追跡期 (day 6～28) で構成され，day 28 までの有効性及び安全性，並びに day 6 までの薬物動態を評価した (2.7.3.1.2 項参照).

2.5.4.3 有効性評価項目及び統計手法

2.5.4.3.1 解析対象集団

有効性の解析は ITT 集団，mITT 集団を対象に実施した．ITT 集団は，治験薬に無作為に割付けられた被験者 (適格性確認にて，実施医療機関での核酸増幅検査又は抗原検査結果から，スクリーニング時の SARS-CoV-2 陰性が確認されている) からなる集団と定義した. mITT 集団は，ITT 集団のうち，治験薬を投与され，中央検査機関での RT-PCR 結果からも，スクリーニング時の被験者の SARS-CoV-2 陰性及び初発患者の SARS-CoV-2 陽性が確認された被験者からなる集団と定義した．全ての有効性解析対象集団に対する解析は，割付け群に基づいて実施された.

2.5.4.3.2 有効性評価項目

主要評価項目は，day 10 までの SARS-CoV-2 感染 (中央検査機関で RT-PCR 陽性確認) かつ COVID-19 症状の発症とし, その主要解析の主要評価指標は mITT 集団で主要評価項目を満たす被験者の割合とした．COVID-19 症状の発症は，「COVID-19 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，COVID-19 の 14 症状のいずれかと同じ症状) が悪化して (ベースラインから症状スコアが上昇) 48 時間以上認められた」と定義した．主要評価項目の主要な副次解析の評価指標は，ITT 集団で主要評価項目を満たす被験者の割合とした. 主要評価項目の補足的解析として, mITT 集団又は ITT 集団での, day 15, 21 及び 28 の各時点までに 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も評価した. その他の有効性評価項目及びその結果は，2.7.3.3.2 項，2.7.6.1 項及び 5.3.5.1-01 項に示す.

2.5.4.3.3 統計手法

＜主要評価項目＞

Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者とは，解析対象集団のうち以下の 2 つの基準の両方に合致した被験者と定義した.

- 中央検査機関での RT-PCR 陽性判定により治験薬初回投与後 day 10 までに SARS-CoV-2 の感染を確認
- 治験薬初回投与後 day 10 までに COVID-19 症状を発症

主要評価項目に対する主要解析では，mITT 集団を対象に day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合を 2 つの投与群間で比較し，リスク比により効果を評価した．ポアソン回帰モデルを用い，世帯をクラスターとする一般化推定方程式 (GEE) を適用して母集団平均を推定することで群間比較を行った．このとき，割付け時の層別因子である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，48 時間以上) 及び併合された地理的地域 (北米，日本，その他の地域) を共変量として含めた．GEE では，同一世帯内の被験者のペア間の相関構造として交換可能な構造を適用し，ロバスト推定を行うためにサンドイッチ推定量を用いた．このポアソン回帰モデルに基づき，プラセボ群に対する本剤群のリスク比を推定し，リスク比を 1 とする帰無仮説に対する p 値，及びリスク比の 95%信頼区間 (CI) を計算した．

主要評価項目に対する主要な副次解析では，ITT 集団を対象に主要解析と同じ解析を実施した．主要解析と主要な副次解析の多重性調整法として固定順序法を用いた．すなわち，主要評価項目の主要解析でリスク比を 1 とする帰無仮説に対する検定結果が両側有意水準 0.05 で有意であった場合に限り，主要な副次解析を実施することとした．

主要評価項目の補足的解析

Day 15，21 及び 28 の各時点までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者の割合の解析を，主要評価項目と同じ方法で mITT 集団及び ITT 集団を対象に実施した．

その他の有効性評価項目の解析方法は 2.7.3.1.3.3 項，2.7.6.1 項及び 5.3.5.1-01 項に示す．

2.5.4.4 有効性成績

2.5.4.4.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

ITT 集団 (無作為に割付けられた被験者) は 2387 例 (本剤群で 1194 例，プラセボ群で 1193 例，以下同順) であった．このうち，37 例 (12 例 [1.0%]，25 例 [2.1%]) が被験者による中止，13 例 (6 例 [0.5%]，7 例 [0.6%]) が追跡不能，1 例 (1 例 [0.1%]，0 例) が選択・除外基準の不適合，1 例 (0 例，1 例 [0.1%]) が有害事象，1 例 (0 例，1 例 [0.1%]) が治験実施計画書からの逸脱，4 例 (3 例 [0.3%]，1 例 [0.1%]) がその他の理由のため，治験参加中止となった．mITT 集団は 2041 例 (1030 例 [86.3%]，1011 例 [84.7%]) であった．被験者の内訳に両群間で大きな違いはなかった (2.7.3.3.1.1 項参照)．

mITT 集団の人口統計学的特性について，男性の割合は本剤群で 43.3%，プラセボ群で 38.0% (以下同順) であった．年齢の中央値 (範囲) は 41.0 (12～91) 歳，44.0 (12～88) 歳であり，いずれの群にも未成年者及び高齢者が含まれた．人種は，白人が 61.4%，60.8%，アジア人が 31.6%，31.8%であり，両群共にほとんどが白人及びアジア人であった．また，初発患者の発症から被験

者が登録されるまでの時間は 48 時間未満が 71.1%，71.2%，48 時間以上が 28.9%，28.8%であった．地域別は，北米が 67.2%，67.6%，日本が 25.8%，26.7%，日本を除くアジアが 5.7%，4.8%，南米が 0.7%，0.4%，アフリカが 0.6%，0.5%であった．mITT 集団の人口統計学的特性に両群間で大きな違いはなかった (2.7.3.3.1.2 項参照). また, ITT 集団も同様の人口統計学的特性であり，両群間で大きな違いはなかった (2.7.3.3.1.2 項参照).

2.5.4.4.2　主要評価項目の主要解析：mITT 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

mITT 集団での 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数とリスク比を表 2.5.4.4-1 に示す.

mITT 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 (例数) は, 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かった (調整済みリスク比 0.33 [95%CI: 0.22, 0.49], $p < 0.0001$). このことから，主要評価項目が検証され，mITT 集団での本剤の曝露後予防効果が示された (2.7.3.3.2.1.1 項参照).

表 2.5.4.4-1　Day 10 までに SARS-CoV-2 に感染し，COVID-19 症状を発症した被験者数とリスク比 (T1331 試験，mITT 集団)

	Ensitrelvir (N=1,030)	Placebo (N=1,011)	Total (N=2,041)
Endpoint Status, n (%)			
No Symptomatic COVID-19	1000 (97.1)	920 (91.0)	1920 (94.1)
Symptomatic COVID-19	30 (2.9)	91 (9.0)	121 (5.9)
[95% CI][a]	[1.97, 4.13]	[7.31, 10.94]	[4.94, 7.04]
Risk Ratio [b]	0.33		
[95% CI][c]	[0.22, 0.49]		
p-value[d]	<.0001		

CI = confidence interval; CLC = central laboratory-confirmed; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction
Symptomatic COVID-19 is defined as a CLC positive RT-PCR test and the occurrence (or worsening [increasing a symptom score from baseline] in the case of preexisting COVID-19-like symptoms) of >= 1 of the 14 specified COVID-19 symptoms for at least 48 hours.
[a] Confidence intervals for proportion of participants with symptomatic COVID-19 use the Clopper-Pearson method.
[b] Risk ratio (relative risk) of symptomatic COVID-19 in participants randomized to ensitrelvir vs participants randomized to placebo from generalized estimating equations (GEE) Poisson regression model.
[c] Confidence interval calculated from GEE Poisson regression model.
[d] p-value for the log coefficient of treatment effect equal to zero in GEE Poisson regression model.
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.2.1.2.1

2.5.4.4.3　主要評価項目の主要な副次解析：ITT 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

主要評価項目の主要解析が有意であったことから，主要な副次解析を実施した．ITT 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 (例数) は，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かった (調整済みリスク比: 0.43 [95%CI: 0.32, 0.59], p < 0.0001). このことから，ITT 集団での本剤の曝露後予防効果が示された (2.7.3.3.2.1.2 項参照).

2.5.4.4.4 主要評価項目の補足的解析：mITT 集団及び ITT 集団で各時点までに 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

mITT 集団での，day 15，21 及び 28 の各時点までに 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 (例数) は，それぞれ本剤群で 4.0% (41/1030 例) 及びプラセボ群で 10.6% (107/1011 例) (以下同順)，5.0% (52/1030 例) 及び 11.4% (115/1011 例)，5.8% (60/1030 例) 及び 12.2% (123/1011 例) であった．また，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，それぞれ 0.39 (0.28, 0.54)，0.45 (0.33, 0.61)，0.48 (0.36, 0.64) であり，いずれの時点でもプラセボ群に対して本剤群で発症割合が低かった．ITT 集団でも同様に，プラセボ群に対する本剤群の調整済みリスク比 (95%CI) は，それぞれ 0.49 (0.38, 0.64)，0.53 (0.42, 0.68)，0.56 (0.45, 0.71) であり，いずれの時点でもプラセボ群に対して本剤群で発症割合が低かった．このことから，主要評価項目の主要解析及び主要な副次解析の結果と同様の結果が得られた (2.7.3.3.2.2 項参照).

2.5.4.4.5 部分集団における有効性

主要評価項目の主要解析である mITT 集団に対する 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，年齢別 (18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上)，性別 (男性，女性)，実施地域/国別 (北米，日本を除くアジア，日本，南米，アフリカ)，重症化リスク因子 (重症化リスク因子の項目は 2.7.3.3.3.4 項参照) の有無別，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，48 時間以上)，初発患者の治療の有無別，初発患者の上気道症状の有無別で部分集団解析を実施した．なお，国別では南米及びアフリカの部分集団が少なかったため，北米，日本を除くアジア，日本の 3 地域それぞれを対象に解析した．

いずれの部分集団で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が確認された (2.7.3.3.3 項参照).

2.5.4.5 有効性評価のまとめ

T1331 試験では，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，中央検査機関での RT-PCR 結果からも，スクリーニング時の被験者の 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 (例数) は，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 (適格性確認にて，実施医療機関での核酸増幅検査又は抗原検査結果から，スクリーニング時の SARS-CoV-2 陰性が確認され，

治験薬に無作為に割付けられた集団) 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 (例数) 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)．さらに，主要評価項目の補足的解析である mITT 集団及び ITT 集団でのその他の時点 (day 15，day 21，day 28) までのリスク比並びに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) の曝露後予防効果が示された.

2.5.5 安全性の概括評価

T1331 試験では被験者の同意取得から 28 日間の安全性を評価した．治験薬投与開始後に新たに発現した事象，重症度や頻度が悪化した事象，バイタルサイン及び臨床検査の臨床的意義がある変動などを有害事象とし，これらの発現頻度及び事象に基づき，本剤の安全性を評価した．本項では，報告された有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 26.0 の器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) に読み替えて集計した．

2.5.5.1 患者集団及び曝露状況の概要

T1331 試験の安全性解析対象集団は，無作為化され，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団と定義し，実際に投与された治験薬に基づき解析した．安全性解析対象集団は，無作為割付けされた集団 (ITT 集団) 2387 例のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者 2377 例で構成された．このうち，1190 例に本剤，1187 例にプラセボが投与され，本剤群の 1175 例 (98.7%)，プラセボ群の 1162 例 (97.9%) が 5 日間投与を完了した (2.7.4.1.2 項参照)．

安全性解析対象集団の人口統計学的特性について，男性の割合は本剤群で 42.4%，プラセボ群で 38.5% (以下同順) であった．年齢の中央値 (範囲) は 41.0 (12～91) 歳，44.0 (12～88) 歳であり，いずれの群にも未成年者及び高齢者が含まれた．人種は，白人が 61.2%，60.9%，アジア人が 31.6%，31.7%であり，両群共にほとんどが白人及びアジア人であった．地域別では，北米が 67.0%，67.2%，日本が 25.8%，25.9%，日本を除くアジアが 5.8%，5.6%，南米が 0.8%，0.7%，アフリカが 0.6%，0.6%であった．体格指数の平均値 (標準偏差) は，それぞれ 26.51 (5.695)，26.54 (5.425) であった．安全性解析対象集団の人口統計学的特性に両群間で大きな違いはなかった (2.7.4.1.3 項参照)．

2.5.5.2 有害事象

有害事象の発現率 (例数) は本剤群で 15.1% (180/1190 例)，プラセボ群で 15.5% (184/1187 例) (以下同順)，副作用の発現率 (例数) は 1.6% (19/1190 例)，1.8% (21/1187 例) であり，有害事象及び副作用の発現率に両群間で大きな差はなかった．両群共に死亡は認められず，死亡以外の重篤な有害事象は両群共に 2 例，治験薬の投与中止に至った有害事象は両群共に 1 例で認められた (2.7.4.2.1 項参照)．

2.5.5.2.1 比較的よくみられる有害事象

T1331 試験でいずれかの群で発現率が 1%以上であった有害事象及び副作用を表 2.5.5.2-1 に示す．

いずれかの群で 2%以上に報告された有害事象は，頭痛 (本剤群で 2.9% [35/1190 例]，プラセボ群で 2.5% [30/1187 例]) のみであり，両群間で大きな差はなかった．頭痛は全て軽度又は中等度であり，プラセボ群の 1 例を除きいずれも回復した (2.7.4.2.1.1 項参照)．

表 2.5.5.2-1 いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象及び副作用 (T1331 試験，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	有害事象		副作用	
	本剤群 N = 1190 n (%)	プラセボ群 N = 1187 n (%)	本剤群 N = 1190 n (%)	プラセボ群 N = 1187 n (%)
Participants with any TEAE or Treatment-related TEAE	180 (15.1)	184 (15.5)	19 (1.6)	21 (1.8)
神経系障害	39 (3.3)	39 (3.3)	3 (0.3)	7 (0.6)
- 頭痛	35 (2.9)	30 (2.5)	3 (0.3)	6 (0.5)
胃腸障害	42 (3.5)	31 (2.6)	8 (0.7)	4 (0.3)
- 下痢	21 (1.8)	15 (1.3)	4 (0.3)	3 (0.3)
感染症および寄生虫症	51 (4.3)	57 (4.8)	0	0
- 上咽頭炎	16 (1.3)	15 (1.3)	0	0
- インフルエンザ	13 (1.1)	19 (1.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (2.7)	27 (2.3)	0	0
- 咳嗽	14 (1.2)	7 (0.6)	0	0
- 口腔咽頭痛	11 (0.9)	17 (1.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (1.7)	24 (2.0)	0	1 (<0.1)
- 疲労	13 (1.1)	12 (1.0)	0	0

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
出典：5.3.5.1-01_T1331 CSR_Table 14.3.2.2

2.5.5.2.2 重篤な有害事象

死亡は報告されなかった．その他の重篤な有害事象は，本剤群で臍ヘルニアが 1 例，尿路感染及び肺炎が 1 例の計 2 例，プラセボ群で大腸炎が 1 例，肝酵素上昇が 1 例の計 2 例に認められた．これらはいずれも治験薬との因果関係なしと判断され，回復した (2.7.4.2.1.3 項参照).

2.5.5.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群で中等度の薬疹が 1 例，プラセボ群で中等度の発熱が 1 例に認められた．薬疹は副作用と判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に回復した (2.7.4.2.1.4 項参照).

2.5.5.2.4 特記すべき有害事象

本剤の重大な副作用であるショック・アナフィラキシーを特記すべき有害事象として評価した．MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「アナフィラキシー反応」の広域に該当する有害事象をアナフィラキシー関連事象と定義した．アナフィラキシー関連事象の発現率は，本剤群で 1.4% (17/1190 例)，プラセボ群で 0.8% (10/1187 例) であり，両群間で大きな違いはなかった．このうち，本剤群では蕁麻疹 1 例が，プラセボ群では発疹 1 例が副作用として報告されたが，両事象共に軽度であり，回復した．また，SMQ の「アナフィラキシー反応」の狭域に該当する有害事象は報告されなかった (2.7.4.2.1.5 項参照).

2.5.5.2.5 部分集団における有害事象

年齢別 (18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上)，性別 (男性，女性)，人種別 (白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アジア人，アメリカンインディアン又はアラスカ原住民，その他)，実施地域/国別 (北米，日本を除くアジア，日本，南米，アフリカ)，重症化リスク因子 (2.7.3.3.3.4 項参照) の有無別で有害事象を集計し，安全性を評価した (2.7.4.5.1 項参照)．なお，人種別ではアメリカンインディアン又はアラスカ原住民，その他の部分集団が少なかったため，白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アジア人の 3 群それぞれを対象に解析し，実施地域/国別では南米及びアフリカの部分集団が少なかったため，北米，日本を除くアジア，日本の 3 地域それぞれを対象に解析した．

年齢別では，有害事象の発現率は，18 歳未満の本剤群で 23.6%，プラセボ群で 16.4% (以下同順)，18 歳以上 65 歳未満で 14.7%，16.2%，65 歳以上で 13.2%，9.3%であった．18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上ではいずれも本剤群の発現率はプラセボ群と同程度であったが，18 歳未満では本剤群の発現率はプラセボ群よりも高い傾向がみられた．これは主に上咽頭炎が 18 歳未満の本剤群で多く認められたことに起因すると考えられたが，いずれの上咽頭炎も本剤との因果関係なしと判断された．

性別では，有害事象の発現率は，男性の本剤群で 14.7%，プラセボ群で 14.7% (以下同順)，女性で 15.5%，16.0%であり，両性別共に本剤群とプラセボ群での発現率に大きな差はなく，大きく発現率が異なった事象もみられなかった．

人種別では，有害事象の発現率は，白人の本剤群で 7.7%，プラセボ群で 7.2% (以下同順)，黒人又はアフリカ系アメリカ人で 8.3%，4.8%，アジア人で 30.9%，33.0%であり，いずれの人種でも本剤群とプラセボ群の発現率に大きな差はなく，大きく発現率が異なった事象もみられなかった．

実施地域/国別では，有害事象の発現率は，日本の本剤群で 22.8%，プラセボ群で 27.0% (以下同順)，北米で 7.8%，7.4%，日本を除くアジアで 66.7%，59.7%であった．日本，北米では本剤群とプラセボ群の発現率に大きな差はなかった．一方で日本を除くアジアでは本剤群の発現率がプラセボ群よりも高い傾向がみられたが，プラセボ群より本剤群の発現率が 10%以上高い事象はみられなかった．

重症化リスク因子の有無別では，有害事象の発現率は，リスクありの本剤群で 11.9%，プラセボ群で 15.6% (以下同順)，リスクなしで 17.1%，15.4%であった．リスクの有無に関わらず，本剤群とプラセボ群の発現率に大きな差はなく，発現率が大きく異なる事象もみられなかった．

以上の結果から，年齢別，性別，人種別，実施地域/国別，重症化リスク因子の有無別の安全性に大きな違いはなく，特定の部分集団に対する懸念はみられなかった．

2.5.5.3 臨床検査値

いずれかの群で 1%以上に報告された臨床検査関連の有害事象は認められなかった．なお，高比重リポタンパク質コレステロール (HDL-C) に関しては，本剤の投与に伴い減少が起こり得ることから，試験の盲検維持のため，HDL-C の値は実施医療機関に報告されず，臨床検査値の変動として評価した．

平均値の推移では，プラセボ群と比較して本剤群で HDL-C の減少，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が認められた．HDL-C の減少，総ビリルビンの増加は day 6 で認められたが，day 15 ではベースライン付近まで回復していた．直接ビリルビンの増加も day 6 で認められたが，day 28 で本剤群とプラセボ群が同程度であった．そのため，いずれの検査値の変動も一時的なものであると考えられた (2.7.4.3 項参照).

2.5.5.4 バイタルサイン

いずれかの群で 1%以上に報告されたバイタルサイン関連の有害事象は認められなかった．また，血圧・脈拍数・呼吸数・経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) に関して，臨床的に意味のある変動はみられなかった (2.7.4.4 項参照).

2.5.5.5 有害事象の予防，軽減，管理方法

2.5.5.5.1 妊婦・授乳婦

T1331 試験では妊婦及び授乳婦に関する新たな知見は得られていない.

2.5.5.5.2 過量投与

T1331 試験では過量投与に関する新たな知見は得られていない.

2.5.5.5.3 依存性・反跳現象・乱用

T1331 試験では依存性，反跳現象及び乱用に関する新たな知見は得られていない.

2.5.5.6 市販後データ

SARS-CoV-2 感染症の予防を目的として投与した本剤の市販後データはない．12 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者に対する治療に関する本剤の市販後データを以下に示す.

本剤は，適応症「SARS-CoV-2 による感染症」として本邦で 2022 年 11 月 22 日 (本剤の国際誕生日) に緊急承認，2024 年 3 月 5 日に通常承認を取得した．市販後の安全性データとして，これまでに本剤の緊急承認下での安全性定期報告書が 2 回，製造販売承認後の安全性定期報告書が 2 回作成され，2022 年 11 月 22 日～2024 年 11 月 21 日までに集積された自発報告及び使用成績調査の結果が評価されている．これらの報告書は 5.3.6 項に添付した．本項では製造販売承認後の第 2 回 (2024 年 5 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日) 安全性定期報告書の内容を記載した.

2024 年 5 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日までの本剤の市販後推定使用患者数 (納入数量により算出した患者数) は [redacted] 例である．2024 年 5 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日までに当局に報告した重篤副作用のうち，3 例以上であった事象はアナフィラキシー反応 (6 例)，譫妄，腎機能障害及び血圧低下 (各 3 例) であった.

医薬品リスク管理計画書 (J-RMP) では，重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシーを設定している．2024 年 5 月 22 日から 2024 年 11 月 21 日までにアナフィラキシー関連 (SMQ「アナフィラキシー反応」狭域) の重篤副作用は 9 例であった．重大な転帰に至った症例はなかった.

また，J-RMP では重要な潜在的リスクとして催奇形性を設定している．2022 年 11 月 22 日 (本邦での緊急承認時) から 2024 年 11 月 21 日までに，本剤投与後に妊娠していることが判明した事例は 54 例報告された．そのうち催奇形性関連 (SMQ「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」広域) の副作用は流産 4 例，[redacted]であった．本剤との関連性が明確な症例の報告はなかった．

以上から，市販後データに基づく新たな安全性の懸念は無いと考えた．

2.5.5.7 安全性評価のまとめ

T1331 試験では，無作為化され，本剤又はプラセボを少なくとも 1 回投与された 2377 例で本剤の安全性を評価した．死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は本剤群で 2 例，プラセボ群で 2 例に認められたが，これらはいずれも治験薬との因果関係なしと判断され，回復した．治験薬の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，本剤群の薬疹は副作用と判断されたが，いずれも治験薬の投与中止後に回復した．有害事象の発現率 (例数) は本剤群で 15.1% (180/1190 例)，プラセボ群で 15.5% (184/1187 例) (以下同順)，副作用の発現率 (例数) は 1.6% (19/1190 例)，1.8% (21/1187 例) であり，有害事象及び副作用の発現率に両群間で大きな差はなかった (2.5.5.2 項参照)．いずれかの群で 2%以上に報告された有害事象は頭痛のみで，その発現率は両群で同程度であった．頭痛は全て軽度又は中等度であり，プラセボ群の 1 例を除きいずれも回復した (2.5.5.2.1 項参照)．臨床検査値の平均値の推移では，本剤群で HDL-C の減少，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が認められたが，いずれも一時的な変動であると考えられた (2.5.5.3 項参照)．バイタルサインでも特筆すべき変動はみられなかった (2.5.5.4 項参照)．

市販後データからも新たな安全性の懸念は報告されなかった (2.5.5.6 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) において，安全性に大きな問題はないと考えられた．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

SARS-CoV-2 感染症が 5 類感染症の扱いとなった現在も，SARS-CoV-2 は変異を繰り返しながら流行を続けている．SARS-CoV-2 感染症は本邦の 2023 年人口動態統計における全死因順位で第 8 位 (死亡者数約 3.8 万人) であり，2024 年も 9 月末時点の死亡者数は約 2.9 万と報告されており，死亡者数が減少する兆しはみえていない．入院患者数も高齢者を中心に 2024 年でも 11 万人を超える状況が続いており，SARS-CoV-2 感染症は依然として猛威を振るっている．SARS-CoV-2 感染症の症状としては，鼻水や鼻づまり，喉の痛みなどの上気道症状に加え，倦怠感，発熱，筋肉痛等の全身症状を生じることが多いが，重症化すると酸素吸入や人工呼吸器を要する場合もある．また，臨床症状が長期間遷延する PASC を罹患する場合があることも知られている (2.5.1.2.1 項参照).

2.5.6.1.2 現行の治療 (予防方法)

薬剤による SARS-CoV-2 感染症の予防方法は，感染者との接触前に行う曝露前予防と，感染者との接触後に行う曝露後予防の 2 種類がある．曝露前予防の標準的な方法はワクチンの接種であり，これまでに本邦でも全国民を対象としたワクチン接種が進められてきた．しかし，そのような状況下でも SARS-CoV-2 は流行を繰り返しており，流行株の変異によっては既存ワクチンの有効性が減弱する場合があることから，ワクチンのみで SARS-CoV-2 感染症を完全に防げるわけではない．また，ワクチン接種者であっても高齢者や基礎疾患を有する患者では，入院及び死亡に至る重症化リスクが高いままである. 曝露後予防薬としては, 2025 年 1 月時点で，本邦で使用可能な薬剤は中和抗体薬であるカシリビマブ/イムデビマブのみであるが，起源株と比較してオミクロン株に対する有効性は減弱していると考えられており，点滴静注又は皮下注射が必要なため服薬の簡便さに欠ける (2.5.1.2.2 項参照).

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 曝露後予防効果が示された

T1331 試験では，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，中央検査機関での RT-PCR 結果からも，スクリーニング時の被験者の 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 (例数) は，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)．この結果から，本剤投与により SARS-CoV-2 感染のリスクを 67%減少させられると考えた．また，主要評価項目の主要な副次解析である ITT 集団 (適格性確認にて，実施医療機関での核酸増幅検査又は抗原検査結果から，スクリーニング時の SARS-CoV-2 陰性が確認され，治験薬に無作為に割付けられた集団) 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 (例数) 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). さらに, 主要評価項目の補足的解析である mITT 集団及び ITT 集団でのその他の時点 (day 15, day 21, day 28) までのリスク比並びに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曝露後予防効果が示された.

2.5.6.2.2 1 日 1 回経口投与の抗ウイルス薬である

T1331 試験では, 負荷用量と維持用量を組み合わせた 1 日 1 回 5 日間の服薬で本剤の曝露後予防効果が示された. 2025 年 1 月時点で, 曝露後予防薬として本邦で使用可能な薬剤は中和抗体薬であるカシリビマブ/イムデビマブのみであるが, この投与には点滴静注又は皮下注射が必要であり, 服薬の簡便さに欠ける. 本剤は 1 日 1 回 5 日間の経口投与で簡便に服薬可能であり, 予防を目的とした投与機会の拡大及び利便性の向上が期待できると考える.

2.5.6.2.3 重症化リスク因子を有する者にも投与可能である

T1331 試験では, 重症化リスク因子に関する選択除外基準を設定せず被験者を組入れ, 本剤の曝露後予防効果が示された. また, 被験者の重症化リスク因子の有無別の部分集団解析では, 重症化リスク因子を有する集団でも, 曝露後予防効果が確認された (2.7.3.3.3.4 項参照). 重症化リスク因子を有する者では死亡や入院のリスクが高いため, 曝露後予防薬として投与可能な抗ウイルス剤が特に必要であると考える.

2.5.6.2.4 複数の株に対して抗ウイルス効果が示唆されている

In vitro 試験で, SARS-CoV-2 易感染性の細胞株である VeroE6/TMPRSS2 細胞にスパイクタンパク質に変異が認められている複数の SARS-CoV-2 臨床分離株 (起源株, アルファ株, ベータ株, ガンマ株, デルタ株, シータ株, ラムダ株, ミュー株及びオミクロン株) を感染させ, 細胞変性抑制効果を指標として本剤の抗ウイルス活性を評価した. 本剤の SARS-CoV-2 臨床分離株に対する 50%有効濃度は 0.196～0.99 μmol/L であったことから抗ウイルス活性の感受性の違いは株間で小さいことが明らかとなっている (2.4.2.1.1 項参照).

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 全般的な安全性

T1331 試験では, 無作為化され, 本剤又はプラセボを少なくとも 1 回投与された 2377 例で本剤の安全性を評価した. 死亡は認められなかった. その他の重篤な有害事象は本剤群で 2 例, プラセボ群で 2 例に認められたが, これらはいずれも治験薬との因果関係なしと判断され, 回復した. 治験薬の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, 本剤群の薬疹は副作用と判断されたが, いずれも治験薬の投与中止後に回復した. 有害事象の発現率 (例数) は本剤群で 15.1% (180/1190 例), プラセボ群で

15.5% (184/1187 例) (以下同順)，副作用の発現率 (例数) は 1.6% (19/1190 例)，1.8% (21/1187 例) であり，有害事象及び副作用の発現率に両群間で大きな差はなかった (2.5.5.2 項参照)．いずれかの群で 2%以上に報告された有害事象は頭痛のみで，発現率は両群で同程度であった．頭痛は全て軽度又は中等度であり，プラセボ群の 1 例を除きいずれも回復した (2.5.5.2.1 項参照)．臨床検査値の平均値の推移では，本剤群で HDL-C の減少，総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が認められたが，いずれも一時的な変動であると考えられた (2.5.5.3 項参照)．バイタルサインでも特筆すべき変動はみられなかった (2.5.5.4 項参照)．

市販後データからも新たな安全性の懸念は報告されなかった (2.5.5.6 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 日間の経口投与において，安全性に大きな問題はないと考えた．

2.5.6.3.2 催奇形性

J-RMP では，重要な潜在的リスクとして催奇形性を設定している．T1331 試験では妊娠に関する新たな知見は得られなかった (2.5.5.5.1 項参照)．引き続き，通常の医薬品安全性監視活動を介して，本剤の投与状況，妊婦，胎児及び出生児の詳細な情報を収集すると共に，添付文書，患者向け医薬品ガイド，医療従事者向け資材及び患者向け資材で注意喚起する．

2.5.6.3.3 アナフィラキシー

J-RMP では，重要な特定されたリスクとしてアナフィラキシーを設定している．T1331 試験ではアナフィラキシー関連事象に関する安全性の懸念は認められなかった (2.5.5.2.4 項参照)．引き続き，添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する．

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

T1331 試験では，1 日 1 回 5 日間の経口投与で本剤の曝露後予防効果が示され，安全性に特段の懸念は認められなかった．催奇形性及びアナフィラキシーのリスクに関しては，引き続き添付文書等で注意喚起することでリスクを最小化できると考える．SARS-CoV-2 感染症は，依然として死亡者数及び入院患者数が多く，様々な施設で集団感染も発生し続けていること，ワクチン接種者でも高齢者や基礎疾患を有する患者では引き続き重症化リスクがあること，新たな変異株の出現によりワクチンの有効性が減弱する可能性があることを踏まえると，曝露後予防薬として，経口投与が可能であり，流行株の変異による有効性の減弱が少ない抗ウイルス薬により発症を防ぐことは有益であると考える．

以上を踏まえると，本剤のベネフィットはリスクを上回り，本剤を SARS-CoV-2 感染症の曝露後予防手段とすることは可能であると考える．

2.5.7 参考文献

1. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic ＜アクセス日：2025 年 1 月 30 日＞
2. 厚生労働省．新型コロナウイルス感染症に関する報道発表資料（発生状況）2024 年．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の発生状況について．2025 年 1 月 9 日．https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00461.html ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
3. 厚生労働省．令和 5 年 (2023) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況．https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai23/dl/gaikyouR5.pdf ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
4. e-Stat 政府統計の総合窓口．令和 6 年 (2024) 9 月 人口動態調査/人口動態統計 月報 (概数). 感染症による死亡数，死因（感染症分類）別－対前年比較－．https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&stat_infid=000040242788 ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
5. 厚生労働省．インフルエンザに関する報道発表資料 2023/2024 シーズン．インフルエンザの発生状況について．2024 年 5 月 17 日．https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou01/houdou_00014.html ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
6. 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 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．001248424.pdf ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
7. 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．https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10903-b11529-period.html ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
8. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Conditions and the Higher Risk for Severe COVID-19. 6 February 2025. https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
9. 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・別冊 罹患後症状のマネジメント・第 3.0 版．2023 年 10 月 20 日．001159305.pdf ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
10. 厚生労働省．定期接種実施要領．2024 年 3 月 29 日改正．001238891.pdf ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
11. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, et al. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ.

2021;374:n2244. Erratum in: BMJ. 2021;374:n2300.
12. 第 111 回 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード. 資料 4. 2022 年 12 月 21 日. 001027743.pdf ＜アクセス日：2025 年 3 月 6 日＞
13. ロナプリーブ添付文書・第 7 版. 2024 年 12 月.
14. 東京都感染症情報センター. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に関する情報. 2025 年 2 月 27 日. https://idsc.tmiph.metro.tokyo.lg.jp/diseases/2019-ncov/ ＜アクセス日：2025 年 2 月 28 日＞
15. 日本感染症学会. 社団法人日本感染症学会提言 2012 ～インフルエンザ病院内感染対策の考え方について～(高齢者施設を含めて). 2012 年 8 月 20 日. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1208_teigen.pdf ＜アクセス日:2025 年 2 月 28 日＞