

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] パキロビッドパック 300、同パック 600
[一般名] ニルマトレルビル、リトナビル
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和7年4月28日
[剤形・含量] 1シート（1日分）中に、1錠中にニルマトレルビル 150 mg を含有するフィルムコーティング錠 2錠又は 4錠、及び 1錠中にリトナビル 100 mg 含有するフィルムコーティング錠 2錠を組み合わせた製剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[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 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児における 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、以下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

(変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人及び ~~12~~ 6 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ニルマトレルビルとして 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

通常、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児には、ニルマトレルビルとして 1 回 150 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

(下線部追加、取消線部削除)

[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7年12月12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] パキロビッドパック 300、同パック 600
[一般名] ニルマトレルビル、リトナビル
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和7年4月28日
[剤形・含量] 1シート(1日分)中に、1錠中にニルマトレルビル 150 mg を含有するフィルムコーティング錠2錠又は4錠、及び1錠中にリトナビル 100 mg 含有するフィルムコーティング錠2錠を組み合わせた製剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2による感染症

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び~~12~~6歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、ニルマトレルビルとして1回300 mg 及びリトナビルとして1回100 mg を同時に1日2回、5日間経口投与する。

通常、6歳以上かつ体重20 kg以上40 kg未満の小児には、ニルマトレルビルとして1回150 mg 及びリトナビルとして1回100 mg を同時に1日2回、5日間経口投与する。

(下線部追加、取消線部削除)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	7
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. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	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	19
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	19

[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

SARS-CoV-2 による感染症は、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生じることが多い、急性呼吸器感染症である。軽症の患者では多くが発症後 1 週間以内に症状は軽快するが、一部の患者では感染が下気道まで進展すると考えられ、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）や多臓器不全に至る場合もある。小児では一般に軽症であるが、重篤な基礎疾患を認める場合は重症化に注意する必要がある。

パキロビッドパック 300 及び同パック 600 は、ニルマトレルビル（本薬）及びリトナビル（RTV）を有効成分としてそれぞれ含有する錠剤を 1 つのブリスターシートに同梱した製剤である。本邦では、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における SARS-CoV-2 による感染症の治療薬として、2022 年に特例承認を取得している。本薬は、Pfizer Inc.により創製された SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ（Mpro、3CL プロテアーゼ又は nsp5 とも呼ばれる）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。また、RTV は、SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を示さないが、本薬の主要代謝酵素である CYP3A の阻害作用を有するため、本薬の血漿中濃度を維持する目的で併用される。

申請者は、6 歳以上 18 歳未満の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（C4671026 試験）の成績等を踏まえ、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 40 kg 以上、及び 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、当該患者に対する用法・用量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、■■■■及び欧州においても同様の承認申請がなされており、■■■■においては 2025 年 11 月現在で■■■■、欧州においては 2025 年 11 月に承認済みである。

2025 年 11 月現在、本剤は欧米を含む 80 以上の国又は地域で承認、条件付き承認又は緊急使用許可が得られている。ただし、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する使用が認められている国又は地域は欧州のみである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「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 4.2.1.1.2）

SARS-CoV-2 の臨床分離株（EG.5 及び JN.1 系統）を VeroE6-TMPRSS2 細胞²⁾に感染させたときの本薬の抗ウイルス活性（EC₅₀）が定量 PCR 法により検討され、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）

²⁾ 本薬は P-gp の基質であるため、P-gp 阻害薬である CP-100356 の存在下（2 μmol/L）で検討された。

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

細胞	ウイルス株	系統	EC ₅₀ (nmol/L)
VeroE6-TMPRSS2	PFECO0021	EG.5	126.5
	PFECO0022	JN.1	99.4

3.1.2 耐性プロファイル

3.1.2.1 SARS-CoV-2 変異導入株の Mpro に対する阻害活性 (CTD 4.2.1.1.3)

各アミノ酸変異³⁾を有する SARS-CoV-2 の Mpro に対する本薬の阻害活性が蛍光共鳴エネルギー移動法により検討された。本剤の承認条件に係る評価時以降に追加で検討されたアミノ酸変異のうち、本薬の阻害活性が野生型と比較して2倍以上低下したアミノ酸変異及び阻害活性変化は、表2のとおりであった。

表2 Mpro の変異部位及び阻害活性変化

種類	アミノ酸変異 (阻害活性変化 ^{a)})
単一変異	T45I (2.1)、L89F (2.0)、P108S (2.9)、T135I (2.2)、F140S ^{b)} (230)、P168del ^{b)} (9.3)、G278V (2.4)、V297F (2.8)
二重以上の変異	T21I+A260V+T304I (2.9)、L50F+E166A ^{b)} +L167F ^{b)} (180)、S144A+T304I (28)、E166V ^{b)} +L232R (5700)、P168del ^{b)} +A173V (170)

del: 欠失変異

a) 野生型 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) Mpro に対する K_i を 1 としたときの変異導入 Mpro に対する K_i の比

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

3.1.2.2 SARS-CoV-2 変異導入株に対する抗ウイルス活性 (CTD 4.2.1.1.7~9)

Mpro 又はポリタンパク質の Mpro 切断部位に各アミノ酸変異⁴⁾を導入した SARS-CoV-2 のレプリコンを Huh7 細胞に導入し、本薬の抗ウイルス活性が定量 PCR 法により検討された。各変異を有する SARS-CoV-2 に対する本薬の抗ウイルス活性は、表3のとおりであった。

³⁾ SARS-CoV-2 の Mpro における本薬の結合部位から半径 5Å 以内のアミノ酸残基の変異、月ごとの GISAID データベースを用いたサーベイランスで発現頻度が上昇しているアミノ酸変異、及びマウス肝炎ウイルス又は SARS-CoV-2 を用いた *in vitro* 耐性選択試験で認められたアミノ酸変異から選択された。

⁴⁾ SARS-CoV-2 を用いた *in vitro* 耐性選択試験で認められたアミノ酸変異、月ごとの GISAID データベースを用いたサーベイランスで発現頻度が上昇しているアミノ酸変異、本薬の臨床試験 (C4671002 試験、C4671005 試験及び C4671034 試験) で検出されたアミノ酸変異、及び公表文献 (Sci Adv 2022; 8: eadd7197、Nature 2023; 613: 558-64、mBio 2023;14:e0281522) で報告されているアミノ酸変異から選択された。

表3 Mpro 又は Mpro 切断部位のアミノ酸変異と抗ウイルス活性の変化

アミノ酸変異を有する領域	アミノ酸変異	感受性変化 ^{a)}
Mpro	T21I+E166V	167.5
	L50F+E166V	115.7
	L50F+E166A+L167F	39.4
	F140L+A173V	10.1
	T21I+A173V+T304I	15.9
	L50F+F140L+L167F+T304I	42.6
	T21I+L50F+A193P+S301P	—
	T21I+C160F+A173V+V186A+T304I	28.1
	T21I+T304I	7.6
	A173V+T304I	5.8
	T21I+S144A+T304I	11.3
	A191V	1.1
	T98S	0.6
	T201I	—
Mpro 切断部位	A4136V	—
	S4145N	0.3
	A3571V	—
	V3855I	0.5
	A5328S	0.3
	A5328V	0.2
	S6799A	0.7
A4136V+S4145N	0.8	

—：算出不可

a) 野生型 SARS-CoV-2 レプリコンに対する EC₅₀ を 1 としたときの変異導入 SARS-CoV-2 レプリコンに対する EC₅₀

3.1.2.3 *in vitro* 耐性選択試験 (CTD 4.2.1.1.5～6)

本薬存在下 (0.13～1.046 μmol/L) で、SARS-CoV-2 (PFECO0014 株、BA.5 系統 (omicron 株)) を感染させた P-gp 欠損 VeroE6 細胞を培養したところ、Mpro において T21I 及び T21I+A173V 変異が認められ、当該変異を有する SARS-CoV-2 に対する本薬の EC₅₀ は、親株と比較してそれぞれ 4.75 倍及び 8.89 倍であった。

また、SARS-CoV-2 Mpro 阻害剤であるエンシトレルビル (0.075～4.8 μmol/L) 存在下で、SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) を感染させた P-gp 欠損 VeroE6 細胞を培養したところ、Mpro において M49L 変異が認められ、当該変異を有する SARS-CoV-2 に対するエンシトレルビルの EC₅₀ は親株の 46.9 倍であった。一方で、M49L 変異を有する SARS-CoV-2 に対する本薬の EC₅₀ は親株の 1.5 倍であった。

3.2 副次的薬理試験

新たな試験成績は提出されていない。なお、本薬は、破骨細胞に高発現しているシステインプロテアーゼであるカテプシン K の阻害作用を有することが報告されている⁵⁾。申請者は、本薬の非臨床試験⁶⁾においてカテプシン K 阻害作用に関連する骨の所見は認められておらず、臨床試験⁷⁾及び製造販売後の成人を対象とした本剤投与時もカテプシン K 阻害作用に関連する可能性のある有害事象⁸⁾は認められていないことから、本剤の申請用法・用量での投与により、本薬のカテプシン K 阻害作用に起因する安全性上の懸念が生じる可能性は低い旨を説明している。

⁵⁾ ACS Pharmacol Transl Sci 2022; 5: 445-7

⁶⁾ 反復投与毒性試験 (ラット及びサル)、受胎能及び着床までの初期胚の発生に関する試験 (ラット)、胚・胎児発生に関する試験 (ラット及びウサギ)、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

⁷⁾ 成人を対象とした C4671002 試験、C4671005 試験及び C4671006 試験、並びに小児を対象とした C4671026 試験

⁸⁾ カテプシン K 阻害薬 (balicatib 及びオダナカチブ) の臨床試験において報告されたカテプシン K 阻害作用に関連する可能性のある有害事象 (骨密度増加、モルフェア、非定型大腿骨骨折、心房細動及び主要心血管イベント)

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、以下のように説明している。

本申請までに追加で検討した omicron 株 (EG.5 及び JN.1 系統) に対する本薬の抗ウイルス活性は、本剤の承認条件に係る評価時までには検討された omicron 株のものと大きな違いはない (3.1.1 及び承認条件に係る評価報告書 3.1.2 参照)。また、2025 年 11 月時点で世界的に流行している 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されていないものの、これらの omicron 株の Mpro において、他の omicron 株の Mpro で認められているアミノ酸変異以外の新たなアミノ酸変異は認められていないことから⁹⁾、現在流行中の omicron 株を含む各変異株に対して、本薬の抗ウイルス活性は期待できると考える。

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.2 SARS-CoV-2 の本薬に対する耐性について

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

最新の公表文献¹⁰⁾及び本薬の *in vitro* 耐性選択試験 (3.1.2.2 及び承認条件に係る評価報告書 3.1.4 参照) において認められた SARS-CoV-2 の Mpro のアミノ酸変異及び当該変異を有する SARS-CoV-2 に対する本薬の感受性変化は、表 4 のとおりである。GISAID のデータベースに基づき、2025 年 1 月～6 月に収集された SARS-CoV-2 配列情報 (本邦 : 3,483 件、全世界 : 76,695 件) のうち、本薬に対する耐性を示す可能性があるアミノ酸変異 (3.1.2 及び承認条件に係る評価報告書 3.1.4 参照) の発現頻度は、本邦及び全世界において、それぞれ 0.029% 及び 0.017% 以下であった。

C4671026 試験で、塩基配列データが得られた患者 66 例¹¹⁾のうち、本剤投与後に 2 例の患者で Mpro 又は切断部位のアミノ酸変異 (P252L 及び A3939T、各 1 例) が認められたものの、いずれも本剤投与開始後 14 日目までに鼻咽頭又は鼻腔ぬぐい液のウイルス RNA 濃度は $2.5 \log_{10}$ copies/mL 未満となり、SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡は認められなかった。また、当該患者では、これらのアミノ酸変異が確認された来院日以降の来院時のウイルス検体において当該アミノ酸変異は認められなかった。

以上を踏まえると、現時点で臨床的な有効性に影響を及ぼす本薬による耐性変異の発現リスクは低いと考える。

⁹⁾ GISAID (<https://gisaid.org/>) に登録されている SARS-CoV-2 配列を参照。

¹⁰⁾ Sci Adv 2022; 8: eadd7197、Nature 2023; 613: 558-64、mBio 2023;14:e0281522、Viruses 2023;15: 1970、Sci Transl Med 2023;15: eabq7360、ACS Cent Sci 2023;9: 1658-69、Eur J Med Chem 2024;268: 116263

¹¹⁾ 2024 年 6 月 12 日時点の中間解析の結果。

表4 Mproの変異部位と抗ウイルス活性の変化

種類	アミノ酸変異 (感受性変化 ^{a)})
単一変異	T21I (1.1-4.8)、S46F (―)、L50F (1.2-4.2)、P108S (―)、T135I (―)、F140L (4.1)、S144A (2.2-5.3)、C160F (2.1)、E166A (3.3)、E166V (25-288)、L167F (1.9-2.5)、T169I (―)、H172Y (15)、A173V (0.9-2.3)、V186A (―)、R188G (―)、A191V (0.7-1.5)、A193P (―)、P252L (5.9)、S301P (―)、T304I (1.4-5.5)
二重以上の変異	T21I+S144A (9.4)、T21I+E166V (83-250)、T21I+A173V (3.1-8.9)、T21I+T304I (3.0-7.9)、L50F+E166V (34-175)、L50F+T304I (5.9)、T135I+T304I (3.8)、F140L+A173V (10-17)、H172Y+P252L (―)、A173V+T304I (5.8-20)、T21I+L50F+A193P+S301P (29)、T21I+S144A+T304I (11-28)、T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28-29)、T21I+A173V+T304I (15-16)、L50F+F140L+L167F+T304I (43-55)

―：データなし、下線部：承認条件に係る評価報告書作成時点からの変更点

a) 継代前ウイルス又は野生型 SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 株) に対する EC₅₀ を 1 としたときの変異導入 SARS-CoV-2 に対する EC₅₀

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は受入れ可能である。ただし、耐性変異の有無は本剤の有効性に関する重要な情報であることから、本薬に対する耐性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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は承認条件に係る評価時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

申請者は、以下の点から、本薬及び RTV を 6 歳以上の小児に投与した際の安全性上の懸念は低いと考え、幼若動物を用いた試験の実施は不要と判断した旨を説明している。

- 成獣ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で認められた血液凝固系への変化並びに成獣サルを用いた安全性薬理試験で認められた心血管系に対する影響は、幼若動物でも発現する可能性があるもののモニタリング可能かつ可逆的な所見であること（承認条件に係る評価報告書 3.3 及び 5.2 参照）。
- ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において出生児に対する毒性所見は認められていないこと（承認条件に係る評価報告書 5.4 参照）。
- 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者を対象とした臨床試験（C4671026 試験）においては、本薬投与時に成人患者と異なる安全性上の懸念は認められていないこと（7.R.3 参照）。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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 II/III 相試験（C4671026 試験）では、本薬及び RTV の国内市販製剤が使用された。また、本薬及び RTV の血漿中濃度は、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定された（定量下限：それぞれ 10 ng/mL 及び 5 ng/mL）。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、PPK 解析結果等が提出された。

6.2.1 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1)

臨床試験 13 試験¹²⁾から得られた、健康成人、肝機能障害若しくは腎機能障害を有する被験者又は成人若しくは小児の SARS-CoV-2 による感染症患者における血漿中本薬濃度データ (3,696 例、8,355 測定点) 及び事前情報として既存の成人 PPK モデルを用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.0) が実施された。

小児患者における、RTV 併用下の本薬の PPK 最終モデルは、既存の成人 PPK モデル (CL に対しては体重、nCLcr、カルバマゼピン併用の有無、イトラコナゾール併用の有無及び SARS-CoV-2 による感染症の有無、相対的バイオアベイラビリティに対しては投与量及び 150 mg 錠使用の有無、Vc に対しては体重及び年齢をそれぞれ共変量¹³⁾として組み込んだ、一次吸収及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデル) により記述された。

本剤を申請用法・用量で小児の SARS-CoV-2 による感染症患者に投与したとき又は成人に既承認用法・用量を投与したときの本薬 PK パラメータをシミュレーション¹⁴⁾により推定した結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 PPK 最終モデルを用いて推定された、成人又は小児に本薬を投与したときの定常状態における本薬の PK パラメータ

年齢区分	体重区分	本剤の 1 回用量 ^{a)} (本薬/RTV (mg))	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _τ (µg·hr/mL)
18 歳以上	40 kg 以上	300/100	3.22 (1.49, 6.97)	1.36 (0.28, 5.29)	27.7 (10.1, 74.0)
12 歳以上 18 歳未満	40 kg 以上	300/100	3.84 (1.82, 8.38)	1.76 (0.40, 6.45)	34.0 (12.6, 89.3)
	20 kg 以上 40 kg 未満	150/100	3.91 (1.85, 8.22)	1.74 (0.38, 6.40)	34.3 (12.3, 88.1)
6 歳以上 12 歳未満	40 kg 以上	300/100	4.38 (2.02, 9.27)	2.07 (0.46, 7.30)	39.3 (14.1, 100)
	20 kg 以上 40 kg 未満	150/100	4.61 (2.20, 9.90)	2.08 (0.43, 7.70)	40.6 (14.8, 106)

幾何平均値 (範囲: 10 パーセンタイル値, 90 パーセンタイル値)

a) 1 日 2 回、5 日間投与

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児 SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の用法・用量について

申請者は、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児 SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の申請用法・用量について、以下の点等を踏まえて適切と考える旨を説明している。

- 6 歳以上の小児と成人において、SARS-CoV-2 による感染症の病態や重症化リスク因子は類似していることから (7.R.1 参照)、成人 SARS-CoV-2 による感染症患者に既承認用法・用量を投与したときの本薬曝露量と同程度の曝露量が得られれば、小児 SARS-CoV-2 による感染症患者においても本剤の有効性が期待できると考え、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児 SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の申請用法・用量を設定した。PPK モデルによる推定 (表 5 参照) では、6 歳以上

¹²⁾ 第 I 相試験 (C4671001 試験、C4671010 試験、C4671011 試験、C4671012 試験、C4671013 試験、C4671014 試験、C4671015 試験、C4671016 試験及び C4671019 試験) 及び第 II/III 相試験 (C4671002 試験、C4671005 試験、C4671006 試験及び C4671026 試験)

¹³⁾ クリアランス及び分布容積に対する体重の影響は、アロメトリー則により設定された (アロメトリック係数は、それぞれ 0.75 及び 1)。

¹⁴⁾ 成人においては、PPK データセットのうち、C4671002 試験及び C4671005 試験において、SARS-CoV-2 による感染症患者かつ nCLcr が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者から得られた年齢、体重及び nCLcr の共分散に基づき、多変量正規分布から年齢、体重及び nCLcr を抽出して仮想被験者を発生させた。抽出した仮想被験者のうち、nCLcr が 90 mL/min/1.73 m² 以上かつ体重が成人 SARS-CoV-2 による感染症患者で観察された範囲であった仮想被験者 5,000 例について、本薬の PK パラメータが推定された。

小児においては、体重を CDC National Center for Health Statistics の成長曲線から、nCLcr を 90 mL/min/1.73 m² 以上 (CL が nCLcr に依存しない) の範囲における一様分布から 5,000 例分抽出して仮想被験者を発生させ、本薬の PK パラメータが推定された。

かつ体重 20 kg 以上の小児 SARS-CoV-2 による感染症患者に対して申請用法・用量で本剤を投与したときの本薬曝露量は、成人 SARS-CoV-2 による感染症患者に対して既承認用法・用量で本剤を投与したときの本薬曝露量と比較して高値傾向が認められたものの、本薬曝露量の分布は小児と成人で概ね重なっていた。また、小児に申請用法・用量で本剤を投与したときの本薬曝露量 (表 5 参照) は、健康成人対象の C4671001 試験において安全性及び忍容性が確認された曝露量¹⁵⁾と概ね同程度であった。

- RTV について、C4671026 試験において 6 歳以上の小児患者に対して本薬投与下で体重区分によらず RTV 100 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したときの、投与 1 日目及び 5 日目における血漿中 RTV 濃度の分布は、図 1 のとおりであった。投与 5 日目のコホート 2 (6 歳以上 18 歳未満かつ 20 kg 以上 40 kg 未満) の 1 例で認められた外れ値を除き、成人 SARS-CoV-2 による感染症患者¹⁶⁾における血漿中 RTV 濃度の分布と概ね同程度であった。
- C4671026 試験に日本人 SARS-CoV-2 による感染症患者は組み入れられなかったものの、成人では日本人と外国人の間で本薬曝露量に明らかな差異は認められていないことから (承認条件に係る評価報告書 6.2.1 及び 6.R.2 参照)、小児においても、申請用法・用量で投与した場合に日本人と外国人の間で同程度の本薬曝露量が得られると考える。

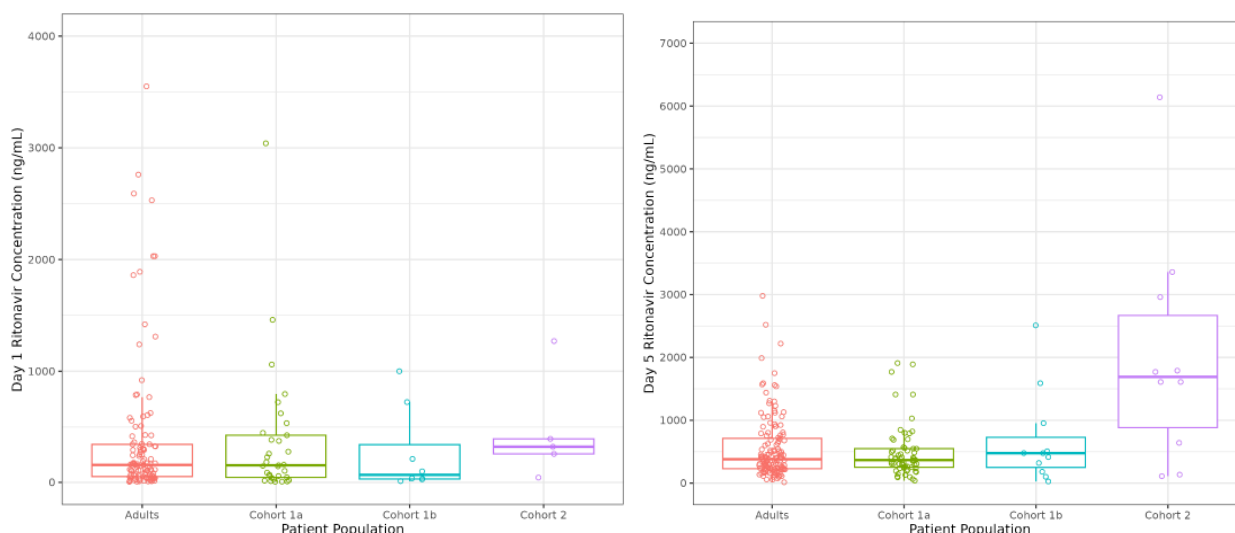


図 1 本剤投与 1 日目及び 5 日目の血漿中 RTV 濃度^{a)} (左: 投与 1 日目、右: 投与 5 日目)

プロット: 実測値、箱: 25~75 パーセントイル値、箱内の線: 中央値、ひげ線部: 最小値は 25 パーセントイル値から四分位範囲の 1.5 倍を引いた値の範囲内にある最小の実測値。最大値は 75 パーセントイル値から四分位範囲の 1.5 倍を足した範囲内にある最大の実測値。

- a) Adults (赤色): C4671034 試験の成人 SARS-CoV-2 による感染症患者
 Cohort 1a (緑色): C4671026 試験の 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の SARS-CoV-2 による感染症患者
 Cohort 1b (水色): C4671026 試験の 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 40 kg 以上の SARS-CoV-2 による感染症患者
 Cohort 2 (紫色): C4671026 試験の 6 歳以上 18 歳未満かつ体重 20kg 以上 40 kg 未満の SARS-CoV-2 による感染症患者

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児 SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の用法・用量を申請用法・用量のとおりを設定することについて、臨床薬理の観点からは理解

¹⁵⁾ 本薬/RTV を 500 mg/100 mg 1 日 2 回 10 日間反復投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ (幾何平均値 (CV%)) : 5.61 (17) $\mu\text{g/mL}$ 及び 39.8 (20) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

¹⁶⁾ 12 歳以上かつ 40 kg 以上の免疫不全を有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした第 II 相試験である C4671034 試験に組み入れられた成人患者。

可能である。なお、本剤の用法・用量の適切性については、C4671026 試験における有効性及び安全性の成績も踏まえ、7.R.5 で引き続き議論する。

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

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 6 に示す臨床試験成績が提出された。

表 6 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

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	C4671026 試験 (jRCT2031250096)	II/III	6 歳以上 18 歳未満の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者	77	本薬/RTV を表 8 に示す用量で 1 日 2 回 5 日間経口投与	PK 安全性 有効性

7.1 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : C4671026 試験コホート 1 及び 2 <2022 年 3 月～継続中 (2024 年 6 月データカットオフ) >)

6 歳以上 18 歳未満の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者 (目標例数 120 例 (コホート 1 : 70 例、コホート 2 : 50 例) ¹⁷⁾) を対象に、本剤の PK、安全性及び有効性を検討¹⁸⁾することを目的とした非盲検非対照試験が、米国、メキシコ、ブルガリア等の 7 の国又は地域で実施された¹⁹⁾。なお、本試験は、年齢及び体重別のコホート 1~5 ²⁰⁾に段階的に組入れを行う試験であり、コホート 1 及び 2 を対象とした 2024 年 6 月 7 日時点の中間解析の結果が提出された。

本試験における主な選択・除外基準は表 7 のとおりであった。

¹⁷⁾ 18 歳以上の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (C4671005 試験) を参考に、小児患者におけるウイルス RNA のベースラインからの変化量の標準偏差を $1.8 \log_{10}$ (copies/mL) と仮定すると、50 例の組入れによって平均値の 95%信頼区間の片側幅が $0.50 \log_{10}$ (copies/mL) に制限される。また、治験実施計画書の改訂により、コホート 1 の治験参加者を対象に本薬/RTV 150mg/100mg の 1 日 2 回 5 日間投与を追加評価することとされたため、コホート 1 に 20 例 (コホート 1a 及びコホート 1b にそれぞれ約 10 例) を追加で組み入れることとし、合計 120 例が目標症例数として設定された。

¹⁸⁾ 主要評価項目は、PK (本薬及び RTV の PK パラメータ) 及び安全性 (有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度並びにバイタルサイン測定値) とされ、副次評価項目として有効性が評価された。

¹⁹⁾ 本邦からもコホート 1 及びコホート 2 への参加が検討されたものの、試験全体のコホート 1 への組入れが中断されたこと等により、本申請に係るデータカットオフまでに本邦において組入れを開始できなかった (7.R.1 参照)。

²⁰⁾ コホート 1a : 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上、コホート 1b : 6 歳以上 12 歳未満かつ体重 40 kg 以上、コホート 2 : 6 歳以上 18 歳未満かつ体重 20 kg 以上 40 kg 未満、コホート 3 : 2 歳以上 6 歳未満、コホート 4 : 1 カ月 (28 日超) 以上 2 歳未満、コホート 5 : 1 カ月未満 (28 日未満)。現時点ではコホート 2 を継続中である。

表7 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. コホート1：6歳以上18歳未満かつ体重40kg以上、コホート2：6歳以上18歳未満かつ体重20kg以上40kg未満 2. 組入れ前72時間以内に採取された検体を用いたPCR検査等によりSARS-CoV-2陽性であり、組入れ前5日以内及び登録時点においてSARS-CoV-2による感染症の症状^{a)}が1つ以上認められる者 3. 以下のSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を少なくとも1つ有する者 <ul style="list-style-type: none"> • 過体重又は肥満（CDC成長曲線に基づく年齢及び性別のBMI（kg/m²）が85パーセンタイル以上） • 喫煙者（過去30日以内の喫煙があり、かつ生涯に100本以上の喫煙歴がある） • 免疫抑制疾患^{b)}又は免疫抑制剤の継続投与^{c)} • 慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ） • 高血圧の診断を受けている • 心血管系疾患 • 1型又は2型糖尿病 • 慢性腎臓病（eGFRが45～89 mL/min/1.73 m²又はCLCrが45～89 mL/min） • 鎌状赤血球症 • 神経発達障害（脳性麻痺、ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等） • 限局性皮膚がんを除く活動性のがん • 脊髄損傷 • CDCにより新たに特定された小児におけるSARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 罹患中のSARS-CoV-2による感染症治療のための入院歴がある者 2. 入院が必要な状態又は組入れ後48時間以内に入院が必要になることが想定される者 3. 試験結果に影響を及ぼすことが想定される、SARS-CoV-2による感染症以外の全身性の感染症の併発が疑われる又は確認されている者 4. 活動性の肝疾患（慢性又は活動性のB型又はC型肝炎、原発性胆汁性肝硬変、Child-PughクラスB又はC、急性肝不全を含む活動性肝疾患等。非アルコール性脂肪肝は除く）の既往歴を有する者 5. 透析中又は中等度から重度の腎機能障害（スクリーニング前6カ月以内のeGFRが45mL/min/1.73m²未満又はCLCrが45mL/min未満）を有する者 6. 試験期間中に、SARS-CoV-2による感染症の治療のためのモノクローナル抗体、抗ウイルス薬又はSARS-CoV-2による感染症の回復期血漿療法が使用される者。34日目までにSARS-CoV-2ワクチンの接種を受ける予定がある者。

- a) 咳、息切れ又は呼吸困難、発熱（38℃超）又は熱っぽさ等、悪寒又は震え、疲労、筋肉又は体の痛み、下痢、悪心、嘔吐、頭痛、咽頭痛、鼻詰まり又は鼻水
- b) 骨髄移植、臓器移植、原発性免疫不全症、CD4陽性細胞数が200/μL未満かつウイルス量が400 copies/mL未満のHIV感染症等
- c) 試験組入れ前30日以内に14日以上連続で、免疫抑制を引き起こすことが知られている用量（治験責任医師の臨床判断に基づく）でのコルチコステロイドの投与又は試験組入れ前90日以内に生物学的製剤（インフリキシマブ、ウスティヌマブ等）の投与、免疫調節薬（メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン等）の投与、若しくはがん化学療法を受けた場合

本試験の用法・用量は、年齢区分及び体重区分に応じた1回用量（表8参照）を、1日2回5日間経口投与することとされた。なお、試験開始時にコホート1の1回用量は、本薬/RTV 300 mg/100 mgとされていたが、マイクロサンプリングデバイスを用いて採取されたPK検体における本薬曝露量が成人患者における曝露量の約2倍であることが判明したため、試験実施中に治験実施計画書が改訂され、コホート1では本薬/RTV 150 mg/100 mgを投与することとされた。その後、コホート1aにおいて本薬/RTVを150 mg/100 mgで投与された患者において、マイクロサンプリングデバイスを用いて採取されたPK検体と静脈血漿PK検体で本薬濃度が一致しないことが新たに判明したため、コホート1における患者の組入れは中止され²⁾、マイクロサンプリングデバイスを用いて採取されたPK検体はPK解析から除外された。

表8 コホート別の本剤の1回用量

コホート	年齢	体重	用量（本薬/RTV）
コホート 1a	12歳以上18歳未満	40kg以上	300 mg/100 mg ^{a)}
コホート 1b	6歳以上12歳未満		又は150 mg/100 mg ^{b)}
コホート 2	6歳以上18歳未満	20kg以上40kg未満	150 mg/100 mg

a) 治験実施計画書改訂前、b) 治験実施計画書改訂後

データカットオフ時までに登録された77例（コホート1a（本薬/RTV 300mg/100 mg群）：39例、コホート1a（本薬/RTV 150mg/100 mg群）：9例、コホート1b（本薬/RTV 300mg/100 mg群）：13例、コ

²⁾ 組入れ中止時点で、コホート1bにおいて本薬/RTV 150 mg/100 mgが投与された患者はいなかった。

ホート 2 : 16 例) が FAS であり、そのうち、治験薬が 1 回も投与されなかったコホート 2 の 2 例を除く 75 例 (コホート 1a (本薬/RTV 300mg/100 mg 群) : 39 例、コホート 1a (本薬/RTV 150mg/100 mg 群) : 9 例、コホート 1b : 13 例、コホート 2 : 14 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

治験薬が 1 回以上投与された 75 例のうち、試験中止例は 2 例であり、中止理由の内訳は、非重篤な有害事象 (ウイルス感染) の発現 1 例、錠剤の嚥下困難 1 例であった。

SARS-CoV-2 の塩基配列解析が可能な検体が得られた治験参加者において認められた SARS-CoV-2 はいずれも omicron 株であった。

有効性について、いずれのコホートにおいても、本剤投与開始後 28 日目までに SARS-CoV-2 による感染症に関連した入院又は理由を問わない死亡は認められなかった。また、本剤投与開始後 5 日目におけるベースラインからの鼻咽頭又は鼻腔拭い液のウイルス RNA 濃度の変化は、表 9 のとおりであった。

表 9 本剤投与開始後 5 日目における鼻咽頭又は鼻腔ぬぐい液のウイルス RNA 濃度のベースラインからの変化 (有効性解析対象集団)

コホート	用量 (本薬/RTV)	例数	変化量 (log ₁₀ copies/mL)
コホート 1a	300 mg/100 mg	35	-4.369±0.257
	150 mg/100 mg	8 ^{a)}	-4.763±0.567
コホート 1b	300 mg/100 mg	12	-4.589±0.443
コホート 2	150 mg/100 mg	11	-3.395±0.449

最小二乗平均±標準誤差。コホート、ベースラインのウイルス RNA 量及び鼻咽頭ぬぐい液/鼻腔ぬぐい液の別を共変量とした ANCOVA モデル。

ベースラインのウイルス RNA が検出されなかった、測定値が 0 であった又は欠測であった場合は解析から除外された。また、規定された綿棒で検体が採取されなかった場合も解析から除外された。

a) ベースラインは 9 例、本剤投与開始後 5 日目は 8 例

本剤投与開始日から 34 日目までに認められた有害事象及び副作用の割合は、それぞれ 26.7% (20/75 例) 及び 8.0% (6/75 例) であった。有害事象及び副作用の内訳は、表 10 及び表 11 のとおりであった。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、1 例においてヘモグロビン減少及び血小板減少が認められたが、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、1 例において非重篤なウイルス感染が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

表 10 全有害事象の内訳 (安全性解析対象集団)

事象名	コホート 1a (本薬/RTV 300 mg/100 mg) (39 例)	コホート 1a (本薬/RTV 150 mg/100 mg) (9 例)	コホート 1b (13 例)	コホート 2 (14 例)	全体 (75 例)
全体	12 (30.8)	2 (22.2)	0	6 (42.9)	20 (26.7)
下痢	1 (2.6)	0	0	2 (14.3)	3 (4.0)
頭痛	2 (5.1)	0	0	1 (7.1)	3 (4.0)
嘔吐	1 (2.6)	0	0	1 (7.1)	2 (2.7)
浮動性めまい	1 (2.6)	0	0	1 (7.1)	2 (2.7)
咳嗽	2 (5.1)	0	0	0	2 (2.7)
好中球減少症	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.3)
口腔内被膜	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
悪心	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
疲労	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
医療機器使用部位 出血	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
疼痛	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
発熱	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
蜂巣炎	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
耳感染	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
眼感染	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
爪囲炎	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
猩紅熱	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
副鼻腔炎	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
レンサ球菌感染	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
上気道感染	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
ウイルス感染	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
ヘモグロビン減少	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.3)
心拍数不整	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
好中球数減少	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
血小板数減少	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.3)
低血糖	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.3)
関節痛	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
背部痛	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
味覚不全	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
鼻出血	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
鼻漏	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
発疹	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
そう痒性皮疹	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)

例数 (%), MedDRA version 27.0

表 11 全副作用の内訳 (安全性解析対象集団)

事象名	コホート 1a (本薬/RTV 300 mg/100 mg) (39 例)	コホート 1a (本薬/RTV 150 mg/100 mg) (9 例)	コホート 1b (13 例)	コホート 2 (14 例)	全体 (75 例)
全体	4 (10.3)	0	0	2 (14.3)	6 (8.0)
下痢	1 (2.6)	0	0	1 (7.1)	2 (2.7)
口腔内被膜	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
嘔吐	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
味覚不全	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
発疹	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)
そう痒性皮疹	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.3)

例数 (%), MedDRA version 27.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、小児 SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

小児における SARS-CoV-2 による感染症は、成人より重症度が低い傾向があることから、小児患者を対象に入院又は死亡を主要評価項目とする臨床試験を実施することは困難と考えた。その上で、以下の点を踏まえると、疾患経過及び期待される本剤への反応は、流行株の違いによらず、小児及び成人集団間で類似すると考えられることから、小児において成人と同程度の本薬曝露量が得られた場合には、流行株の変化及び年齢の違いによらず、小児患者においても成人患者と同様の有効性が期待できると考えた。以上を踏まえ、重症化リスク因子を有する小児 SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に非盲検単群試験として C4671026 試験を実施し、主要評価項目として小児患者における本薬の PK 及び安全性を確認するとともに、副次評価項目として有効性を補足的に確認することとした。

① 成人と小児の間の SARS-CoV-2 による感染症の病態の違い

成人と比較し、小児では SARS-CoV-2 による感染症の重症化割合は低く、報告されている重症化リスク因子の数は少ないものの、小児において報告されている重症化リスク因子と同様の基礎疾患が成人患者においても重症化リスク因子とされている²²⁾。また、重症化例の病態について、omicron 株流行期に SARS-CoV-2 による感染症の悪化により入院が必要となった小児患者では、肺炎の発症、酸素投与の必要性等に関して成人患者と同様の臨床像を呈していることが示唆されている²³⁾。以上を踏まえると、成人と小児の間で SARS-CoV-2 による感染症の重症化に至る病態に大きな違いはないと考えられる。

② SARS-CoV-2 流行株の変化

成人患者を対象とした C4671005 試験で認められた主な SARS-CoV-2 は delta 株であった一方で（承認条件に係る評価報告書 7.1 参照）、C4671026 試験実施時から現時点までの流行株は omicron 株であった。delta 株と比較して、omicron 株は重症化する割合が低いものの²⁴⁾、両株それぞれの流行期において CDC の提唱するリスク因子の多くは共通しており、ウイルス株間で感染時の重症化の機序に大きな違いはないと考えられる。

③ 本薬の作用機序

本薬は SARS-CoV-2 のウイルス複製に不可欠で高度に保存された部位（Mpro）を標的としており、ウイルス株、患者の年齢又は重症化リスク因子の種類にかかわらず同様に効果を発揮すると考えられる。

機構は、申請者の説明を踏まえると、小児患者を対象に主に PK 及び安全性を評価する C4671026 試験を実施し、小児患者において成人と同様の有効性が期待できるか検討するとの申請者の開発方針は理解可能と考える。

また、申請者は、C4671026 試験において、目標例数に達する前に中間解析を実施したこと及び日本人患者が組み入れられなかったことについて、それぞれ以下のように説明している。

- C4671026 試験の目標例数は 120 例（コホート 1：70 例、コホート 2：50 例）と設定したものの、SARS-CoV-2 のパンデミック終息により症例組入れ速度が低下し、コホート 2 で 50 例を組み入れるためには試験期間の大幅な延長を要することが見込まれた。このため、PK 及び安全性の観点からコ

²²⁾ CDC [<https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>（最終確認日：2025 年 12 月 12 日）]、米国小児感染症学会の小児 COVID-19 治療タスクフォース（J Pediatric Infect Dis Soc 2024; 13: 159-85）

²³⁾ GHM Open 2024; 4: 23-31、J Infect Chemother 2022; 28: 1531-5

²⁴⁾ BMJ Glob Health 2023; 8: e012328、J Cell Mol Med 2023; 27: 1443-64

ホート1及びコホート2の患者での推奨用量を支持するのに十分なデータを収集したと考えられる時点において中間解析を行うこととした。

- C4671026 試験開始当初、本邦からは本試験への参加を予定していなかったものの、機構からの助言等を踏まえ、2022年3月頃より本邦からも本試験への参加を検討していた。しかしながら、試験全体のコホート1への組入れが中断されたこと等により、本申請に係る中間解析のデータカットオフ日（2024年6月7日）までに本邦から参加することができなかった。なお、現在継続中のコホート2については、2025年2月より本邦からも参加しており、コホート3（2歳以上6歳未満対象）以降のコホート²⁰⁾にも参加予定である。

機構は、以下のように考える。

パンデミック終息による環境の変化があったことに加え、中間解析時点までに6歳以上かつ体重20kg以上の小児患者の安全性及びPKデータは一定程度収集されていたことを踏まえると、申請者が目標例数到達前に中間解析を実施したことは否定するものではない。

また、本邦における申請を予定しているのであれば、本来であれば、C4671026試験の計画段階から本邦からの参加を積極的に検討すべきであった。しかしながら、SARS-CoV-2による感染症の病態、診断、治療体系等に明らかな国内外差はなく、成人においては本剤の有効性、安全性及びPKに日本人と外国人の間で明らかに異なる傾向は認められていないこと（承認条件に係る評価報告書参照）を踏まえると、C4671026試験成績を踏まえて、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能である。

7.R.2 有効性について

申請者は、6歳以上かつ体重20kg以上の小児SARS-CoV-2による感染症患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

6歳以上の小児と成人において、SARS-CoV-2による感染症の病態や重症化リスク因子は類似していることから、成人SARS-CoV-2による感染症患者に既承認用法・用量を投与したときの本薬曝露量と同程度の曝露量が得られれば、小児のSARS-CoV-2による感染症患者においても本剤の有効性が期待できると考えた（7.R.1参照）。実際に、C4671026試験成績を含めて構築されたPPKモデルによる推定結果を踏まえると、本薬曝露量の分布は小児と成人で概ね重なっていたことから（6.R.1参照）、6歳以上かつ体重20kg以上の小児SARS-CoV-2による感染症患者においても本剤の有効性が期待できると考える。

また、C4671026試験における有効性に係る副次評価項目の結果は、以下のとおりであり、6歳以上かつ体重20kg以上の小児における本剤の有効性を裏付けるものとする。

- 本剤投与開始後28日目までにSARS-CoV-2による感染症に関連した入院又は理由を問わない死亡は認められなかった。
- C4671026試験の本剤投与5日目における鼻咽頭又は鼻腔ぬぐい液のウイルスRNA濃度のベースラインからの変化は表9のとおりであり、成人患者を対象としたC4671005試験におけるベースラインから本剤投与5日目までのウイルスRNA濃度のベースラインからの変化量（ $-3.194 \pm 0.098 \log_{10} \text{copies/mL}$ （721例）（承認条件に係る報告書7.1参照））と概ね同程度であった。

機構は、以下のように考える。

6歳以上かつ体重20kg以上の小児患者における本薬及びRTVの曝露量は成人と概ね同程度であったこと、成人においては本薬曝露量に明らかな国内外差は認められていないこと（6.R.1参照）に加え、

C4671026 試験における副次評価項目の結果は有効性を否定するものではないことを踏まえると、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の日本人小児患者における本剤の有効性は期待できると考える。

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 安全性について

7.R.3.1 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者における本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者における本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

- 6 歳以上 18 歳未満の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（C4671026 試験）並びに既承認の成人の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（C4671005 試験及び C4671002 試験）における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。また、C4671026 試験で認められた有害事象及び副作用は、表 10 及び表 11（7.1 参照）のとおりであった。
- C4671026 試験は治験参加者数が限られることから安全性評価には限界があるものの、既承認の 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の患者を対象としたコホート 1a と、コホート 1b（6 歳以上 12 歳未満かつ体重 40 kg 以上）及びコホート 2（6 歳以上 18 歳未満かつ体重 20 kg 以上 40 kg 未満）の間で、有害事象及び副作用の発現状況に明らかな差異は認められていない。また、C4671026 試験の安全性プロファイルは、成人を対象とした C4671005 試験及び C4671002 試験の本剤群と概ね同様であった。
- さらに、海外の製造販売後安全性情報（2024 年 8 月 31 日データカットオフ）では、6 歳以上 12 歳未満の小児患者における延べ 23 例の有害事象が報告されており、2 例以上報告された有害事象は、適応外使用（20 例、87.0%）、製品使用の問題（6 例、26.1%）、COVID-19、疾患再発、薬物相互作用及び味覚不全（各 2 例、8.7%）であり、成人及び 12 歳以上の小児患者における安全性プロファイルと比較して、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 以上を踏まえると、既承認の成人及び 12 歳以上の小児患者と比較して、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 20 kg 以上の小児患者で新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

表 12 C4671026 試験並びに C4671005 試験及び C4671002 試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	C4671026 試験 (6 歳以上 18 歳未満の重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者)					C4671005 試験及び C4671002 試験の本剤群 (18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者) (1,692 例)
	コホート 1a (本薬/RTV 300 mg/100 mg) (39 例)	コホート 1a (本薬/RTV 150 mg/100 mg) (9 例)	コホート 1b (13 例)	コホート 2 (14 例)	全体 (75 例)	
有害事象	12 (30.8)	2 (22.2)	0	6 (42.9)	20 (26.7)	397 (23.5)
副作用	4 (10.3)	0	0	2 (14.3)	6 (8.0)	150 (8.9)
重篤な有害事象	0	1 (11.1)	0	0	1 (1.3)	26 (1.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)	37 (2.2)

例数 (%)、安全性解析対象集団において本剤投与開始日から 34 日目までに認められた事象

いずれの試験においても、治験薬が 1 回以上投与された治験参加者が安全性解析対象集団とされた。

機構は、以下のように考える。

症例数は限られるものの、6歳以上18歳未満の重症化リスク因子を有するSARS-CoV-2による感染症患者を対象としたC4671026試験において、既承認の成人を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(C4671005試験及びC4671002試験)の本剤群と比較して新たな安全性の懸念は認められていない。また、C4671026試験において日本人小児患者に対する投与経験は得られていないものの、成人対象の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験において日本人特有の安全性上の懸念は認められておらず、また成人では日本人と外国人の間で本薬の曝露量に明らかな差異は認められていない(承認条件に係る報告書6.R.2、7.1及び7.2参照)。以上を踏まえると、6歳以上12歳未満かつ体重20kg以上の日本人小児患者に対して本剤を投与したときに、外国人小児患者と異なる安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられる。ただし、現在継続中のC4671026試験コホート2に組み入れられた日本人小児患者における安全性情報等、日本人小児患者における本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜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。

7.R.3.2 C4671026 試験で認められた臨床検査に関する治験実施計画書からの重要な逸脱が安全性評価に与える影響について

機構は、C4671026試験において、臨床検査に関する治験実施計画書からの重要な逸脱(IPD)が77例中52例(67.5%)に認められたことを踏まえ、当該逸脱が安全性評価に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 臨床検査に関するIPDの内訳は、「臨床検査検体の採取、補完又は取扱いが適切でなかった」47例(61.0%)及び「臨床検査が実施されなかった」6例(7.8%)であった²⁵⁾。前者のIPDはすべて、治験実施医療機関にて採取され中央検査機関へ送付された検体が分析不能であった事例であり、検体の溶血、検体採取量の不足等により、血液学的検査又は生化学的検査の一部又はすべての臨床検査項目が測定できなかった。
- 臨床検査に関するIPDが認められた52例中43例では、臨床検査実施日(本剤投与開始後1日目及び5日目)に欠測していた臨床検査項目について、欠測が生じた来院日以降²⁶⁾に当該項目の検査結果が取得されていた。残りの9例では臨床検査項目の欠測が生じた来院日以降の来院日においても検査結果が得られなかったものの、欠測が生じた来院日付近でその他の臨床検査結果²⁷⁾が得られており、身体検査、バイタルサイン測定及び有害事象のモニタリングは適切に実施されていた。
- 以上を踏まえると、C4671026試験において認められた臨床検査に関するIPDが、安全性評価に及ぼす影響は小さいと考える。

²⁵⁾ 1例で「臨床検査検体の採取、保管又は取扱いが適切でなかった」及び「臨床検査が実施されなかった」の両方のIPDが認められた。

²⁶⁾ 本剤投与開始から14日目又は34日目。前回の来院日に採取した臨床検査検体から臨床的に重要な検査値異常が認められた場合に実施することとされていた。

²⁷⁾ 血液学的検査結果が欠測していた治験参加者6例については生化学的検査結果、生化学的検査結果が欠測していた治験参加者2例については血液学的検査結果、生化学的検査結果の一部が欠測していた治験参加者1例についてはその他の測定可能であった生化学的検査結果及び血液学的検査結果。

機構は、以下のように考える。

治験実施計画書において規定された臨床検査実施日において、検査の実施並びに検査検体の採取、保管及び取扱いが漏れなく行われるよう申請者は適切な措置を講じるべきであった。しかしながら、申請者の説明を踏まえると、C4671026 試験で得られたデータを踏まえて、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者における本剤投与時の安全性を考察することは可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤は、重症化リスク因子を有する 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者における SARS-CoV-2 による感染症に対する治療選択肢の一つになりうると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、6.R.1 及び 7.R.1～7.R.3 における検討から、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者における本剤の用法・用量について、本薬曝露量が成人患者で評価された曝露量と同程度に達することを目標として、申請されたように設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者に係る製造販売後の検討事項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。

- C4671026 試験結果及び海外の製造販売後安全性情報を踏まえると、既承認の成人及び 12 歳以上の小児患者と比較して、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 20 kg 以上の小児患者で新たな安全性上の懸念は認められていない（7.R.3.1 参照）。
- 初回承認後、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象として実施済みの製造販売後調査（安全性解析対象例数 3,188 例）においても、新たな安全性上の懸念は認められていない。
- 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児に申請用法・用量で本剤を投与したときの本薬曝露量は、健康成人対象の C4671001 試験において安全性及び忍容性が確認された曝露量と概ね同程度である（6.R.1 参照）。
- 以上の点を踏まえると、本剤を 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者に投与した場合の安全性のリスクは、成人及び 12 歳以上の小児患者と臨床的に大きく変わらないと推察でき、当該患者集団特有の安全性上の懸念は認められていないと考えることから、追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により、本剤の安全性について情報収集することが適切であると考え。なお、通常の医薬品安全性監視活動を進める中で検討すべき新たな懸念が認められた場合は、製造販売後調査等の実施の必要性を検討する。

機構は、7.R.3 における検討及び以上の申請者の説明を踏まえると、現時点では、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児に対する用法・用量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 5.3.5.2.1）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 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者における 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。本品目は 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者における SARS-CoV-2 による感染症に対する新たな治療の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 9 日

申請品目

[販 売 名] パキロビッドパック 300、同パック 600
[一 般 名] ニルマトレルビル、リトナビル
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 4 月 28 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。

1.1 有効性、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」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、現在継続中の C4671026 試験コホート 2 への最新の組入れ状況及び安全性情報を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2026 年 1 月 12 日時点で、C4671026 試験コホート 2 に米国において新たに 4 例が登録されている。そのうち、1 例において軽度の皮膚裂傷が報告されたが、治験薬との因果関係は否定されていることから、現時点までに新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、審査報告 (1) 7.R.3 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。

1.3 製造販売後の検討事項及び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。専門委員からは、C4671026 試験成績等を踏まえると、6 歳以上 12 歳未満かつ体重 20 kg 以上の日本人小児患者に本剤を投与したときの安全性に係る特段の懸念は示唆されていないことから、必ずしも使用成績調査等の実施を求めるものではないが、C4671026 試験において 6

歳以上 12 歳未満かつ体重 20 kg 以上の日本人小児患者に対する投与経験は得られていないことを踏まえ、製造販売後においては、当該日本人小児患者に対する本剤投与時の安全性情報を確実に蓄積することが重要であるとの意見が示された。

機構は、現在継続中の C4671026 試験コホート 2 において本邦からも被験者を組み入れられるよう、申請者は可能な限り努めるとともに、製造販売後においては日本人小児患者における本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要があると考える。

その上で、機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」における検討及び専門協議における議論を踏まえ、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、現行と同一の安全性検討事項 (表 13) を設定すること、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施せず、通常の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が適切と判断した。

表 13 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
<ul style="list-style-type: none"> ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 ・肝機能障害 ・アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・高血糖、糖尿病 ・出血傾向 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(本申請に伴う変更なし)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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²⁸⁾。なお、再審査期間は残余期間 (令和 12 年 2 月 9 日まで) と設定する。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症

[用法及び用量]

通常、成人及び 6 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ニルマトレルビルとして 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

通常、6 歳以上かつ体重 20 kg 以上 40 kg 未満の小児には、ニルマトレルビルとして 1 回 150 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

(申請時から変更なし)

[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。

以上

²⁸⁾ 本審査中に「新型コロナウイルス感染症に係る特例承認を受けている医薬品について通常承認を受けようとする場合における申請の取扱いについて」(令和 6 年 2 月 22 日付け医薬薬審発 0222 第 1 号)に基づき、特例承認から通常承認に変更するための本剤の代替新規申請が行われ、令和 8 年 1 月 30 日付けで承認された。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC _τ	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
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	clearance	全身クリアランス
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC ₅₀	Concentration required for 50% effect	50% 効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
GISAID	Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data	—
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IPD	Important protocol deviations	治験実施計画書からの重要な逸脱
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Mpro	Main protease	メインプロテアーゼ
nCLcr	Body surface area-normalized creatinine clearance	体表面積で補正したクレアチニンクリアランス
nsp	Nonstructural protein	非構造タンパク質
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RTV	Ritonavir	リトナビル
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
TMPRSS2	Transmembrane serine protease 2	II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ
Vc	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
承認条件に係る評価報告書	—	令和 5 年 7 月 21 日付け「パキロビッドパック、同パック 300、同パック 600」承認条件に係る評価報告書
本剤	—	パキロビッドパック 300 及び同パック 600
本薬	—	ニルマトレルビル