最新の添付文書を参照のこと

ゾコーバ錠 125mg，同錠 25mg

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 5
1.8.2.1 用法・用量 (案) 5
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠 5
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 7

表

表 1.8.3-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 7

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．本剤のゾコーバ錠 125 mg は，12 歳以上の小児及び成人の SARS-CoV-2 感染症患者に対し，「SARS-CoV-2 による感染症の治療」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．また，SARS-CoV-2 感染症患者の家庭内同居者対象国際共同第 3 相予防試験 (T1331 試験) の結果から，SARS-CoV-2 感染症患者の 12 歳以上の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者に対し，「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能・効果として，本邦で 2025 年 3 月に一部承認事項変更承認申請を行い，2026 年 3 月に承認を取得した．

今回，ゾコーバ錠 125 mg 及び同錠 25 mg を用いた 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染症患者対象国内第 3 相試験 (T1231 試験) の結果が得られたため，6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染症患者に対し，「SARS-CoV-2 による感染症の治療」の用法・用量について，ゾコーバ錠 125 mg は承認事項一部変更承認申請を，同錠 25 mg は製造販売承認申請を行う (以下，本申請).

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

本申請での変更箇所はない

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

T1231 試験は，SARS-CoV-2 の感染が確認され，軽症及び中等症に該当する 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 [疲労感]，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 6 歳以上 12 歳未満の男女の患者を対象とし，SARS-CoV-2 感染症の治療時の有効性・安全性を検討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．T1231 試験では，COVID-19 の 2 症状 (鼻水又は鼻づまり，咳) 及び熱が快復するまでの時間の中央値はプラセボ群と比較して本剤群で 5.7 時間短縮した (2.5.4.4.2 項参照)．COVID-19 の 5 症状 (鼻水又は鼻づまり，咳，熱っぽさ又は発熱，喉の痛み，けん怠感 [疲労感]) が快復するまでの時間の中央値はプラセボ群と比較して本剤群で 0.8 時間の短縮であり，12 歳以上の SARS-CoV-2 感染症患者対象国際共同第 2/3 相試験 (T1221 試験) Phase 3 Part で示された約 1 日間の短縮が T1231 試験ではみられなかった．この原因を考察したところ，T1231 試験では T1221 試験 Phase 3 Part よりもベースライン時の症状重症度が低かったため被験者の症状快復が早く，本剤の臨床症状改善効果を検出することが困難な集団であったと考えられた (2.5.4.4.7 項参照)．COVID-19 の 2 症状及び熱が快復するまでの時間並びに 5 症状が快復するまでの時間について部分集団解析を実施した結果，T1231 試験の被験者のうち，ベースライン時の症状重症度が低いと考えられる集団では本剤の臨床症状改善効果を確認することが困難であったものの，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる多くの集団では T1221 試験 Phase 3 Part と同程度以上の臨床症状改

善効果が示唆された (2.5.4.4.7 項参照). Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量及びウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間では，T1221 試験 Phase 3 Part と同程度の本剤の抗ウイルス効果が示唆された (2.5.4.4.4 項及び 2.5.4.4.5 項参照).

以上の通り，6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対し本剤を体重に応じて 1 日 1 回 5 日間投与することで本剤の臨床症状改善効果が示唆され，特にベースライン時の症状重症度が高いと考えられる集団では 12 歳以上の小児及び成人患者と同程度の臨床症状改善効果が期待できる．また，12 歳以上の小児及び成人患者と同程度の抗ウイルス効果が示唆された．このことから，6 歳以上 12 歳未満の小児に対して「SARS-CoV-2 による感染症の治療」を効能・効果とし，効能・効果に関連する注意に「12 歳未満の小児については，重症化リスク因子がなく臨床症状が軽い患者の多くは自然に症状が改善することも踏まえ，高熱・強い咳症状・強い咽頭痛等を複数有する患者に投与する等，本剤の使用の必要性を特に慎重に検討すること」を記載する．

1.8.2　用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量 (案)

＜治療＞

通常，エンシトレルビルとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

年齢	体重	用量	
		1 日目	2 日目から 5 日目
成人及び 12 歳以上の小児	―	375mg	125mg
6 歳以上 12 歳未満の小児	40kg 以上	375mg	125mg
	30kg 以上 40kg 未満	250mg	125mg
	20kg 以上 30kg 未満	150mg	75mg

＜予防＞

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはエンシトレルビルとして 1 日目は 375mg を、2 日目から 5 日目は 125mg を 1 日 1 回経口投与する。

下線部：本申請での追加箇所

1.8.2.2　用法・用量の設定根拠

一般的に，ウイルス感染症はウイルスが生体に侵入及び増殖し，感染部位で過剰な炎症反応を惹起することで発症するため，その成因及び病態は成人と小児で同様と考えられる．抗ウイルス薬による化学療法は病原ウイルスの感染機構，増殖機構を阻害するものであり，作用機序も成人と小児で同様である [1]．したがって，成人で有効性が確認されている血漿中曝露と類似するよう小児の用量を設定することで，成人における有効性を外挿できると考えた [2].

T1221 試験 Phase 3 Part の結果から，本剤の 375/125 mg (1 日目は 375 mg，2～5 日目は 125 mg を 1 日 1 回) 投与により抗ウイルス効果が確認され，750/250 mg (1 日目は 750 mg，2～5 日目は 250 mg を 1 日 1 回) 投与でも同等のウイルス RNA 量及び力価の減少が認められた．これらの用量で安全性上の大きな懸念は認められなかった．

健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験) 及び T1221 試験 (Phase 2a Part，Phase 2b Part，及び Phase 3 Part) の結果を用いた母集団薬物動態 (PPK) 解析から算出した 12 歳以上 70 歳未満の母集団パラメータに，クリアランスが体重の 0.75 乗，分布容積が体重の 1 乗に比例すると仮定して 6 歳以上 12 歳未満の小児 (小児集団) の薬物動態を体重区分別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上 65 kg 未満) に予測した．当該予測に基づき，12 歳以上の小児及び成人 (参照集団) における 375/125 mg 投与時の曝露 (最高血漿中薬物濃度 [C_{max}] 及び曲線下面積 [AUC]) と類似し，投与後 24 時間及び 120 時間の血漿中薬物濃度 (C_{24} 及び C_{120}) が参照集団における 375/125 mg 投与時の C_{24} 及び C_{120} を大きく下回らない投与量として，T1231 試験では 1 日 1 回 5 日間の経口投与 (体重 20 kg 以上 30 kg 未満では 1 日目は 150 mg，2～5 日目は 75 mg，体重 30 kg 以上 40 kg 未満では 1 日目は 250 mg，2～5 日目は 125 mg，体重 40 kg 以上では 1 日目は 375 mg，2～5 日目は 125 mg) を設定した．そのとき，小児集団の各体重区分での曝露は，参照集団における 750/250 mg 投与時の曝露 (C_{max} 及び AUC) と同程度以下であった．

T1231 試験で得られた血漿中薬物濃度に基づく PPK 解析の結果から，T1231 試験で設定した体重区分ごとの用法用量を小児集団に投与した時の本剤の曝露は，T1221 試験 Phase 3 Part で参照集団に対する有効性が示された 375/125 mg 投与時の曝露と類似していると考えられた (2.5.3.1 項参照)．安全性に関しても，死亡，その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，小児集団に対する新たな懸念はないと考えられた (2.5.5.7 参照)．

以上のことから，T1231 試験で設定した以下の用量の 1 日 1 回 5 日間の経口投与を小児集団に対する SARS-CoV-2 感染症の治療を目的とした本剤の用法・用量に設定した．

年齢	体重	用量	
		1 日目	2 日目から 5 日目
6 歳以上 12 歳未満の小児	40kg 以上	375mg	125mg
	30kg 以上 40kg 未満	250mg	125mg
	20kg 以上 30kg 未満	150mg	75mg

参考文献

1. 厚生労働省．成人と合わせて評価可能な小児 (10 歳又は 12 歳以上の小児) の臨床評価の留意点について．2020 年 6 月 30 日．
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5175&dataType=1&pageNo=1＜アクセス日：2025 年 5 月 28 日＞
2. 厚生労働省．小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス．2000 年 12 月 15 日．
https://www.pmda.go.jp/files/000156072.pdf＜アクセス日：2025 年 5 月 28 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
5.効能・効果に関連する注意 (中略) 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、17.1.3 参照］ ＜治療＞ 5.3 12 歳未満の小児については、重症化リスク因子がなく臨床症状が軽い患者の多くは自然に症状が改善することも踏まえ、高熱・強い咳症状・強い咽頭痛等を複数有する患者に投与する等、本剤の使用の必要性を特に慎重に検討すること。［9.7、17.1.2 参照］ 5.4 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。 ※　SpO_2 が 93%以下で酸素投与が必要である者、ICU に入室又は人工呼吸器が必要である者 (後略)	T1231 試験での 6 歳以上 12 歳未満の小児患者では，ベースライン時の症状重症度が高いと考えられる多くの集団で 12 歳以上の小児及び成人患者と同程度以上の臨床症状改善効果が示唆された．このことから，6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対しては，病態や患者の臨床症状等を踏まえて本剤の使用の必要性を特に慎重に検討することが適切と考え設定した. 重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者の定義を明記した.
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、17.1.2 参照］ (後略)	T1231 試験では，COVID-19 発症から 72 時間以内に無作為割付された 6 歳以上 12 歳未満の小児患者に対して，臨床症状改善効果が示された．発症から 72 時間経過後の小児患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.
9.特定の背景を有する患者に関する注意 (中略) 9.7 小児等 6 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施してい	T1231 試験は，6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした試験であることから，本剤の臨床試験を実施していない年齢を更新した.

<table>
<tr><td>ない。</td><td></td></tr>
<tr><td>11.副作用
(中略)
11.2 その他の副作用
<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td></td><td>脂質異常症</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>HDL コレステロール低下（16.4%）</td><td>ビリルビン上昇</td><td>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</td><td></td></tr></table></td><td>最新の添付文書 (2026 年 3 月版) に T1231 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.</td></tr>
<tr><td>15.その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
カニクイザルに本薬を 2 又は 4 週間反復経口投与した毒性試験において、臨床曝露量の 4.9 倍相当以上で、肝臓門脈、胆嚢、肺／気管支等に単核細胞主体の炎症性細胞浸潤が認められている。</td><td>6 歳以上 12 歳未満の小児患者での最大曝露量に基づき算出した.</td></tr>
</table>