

ensitrelvir fumaric acid (JAN)

エンシトレビル フマル酸
抗SARS-CoV-2剤

625

基本添付文書 ソコーバ錠2022年11月作成

【製品】規制等：(製) (処方) [緊承] 《ゾコーバ錠125mg 2022.11.22承認》
ゾコーバ Xocova 錠125mg (塩野義)

【組成】〔錠剤〕：1錠中エンシトレビルとして125mg

エンシトレビル フマル酸152.3mgはエンシトレビル125mgに相当

【効能・効果】SARS-CoV-2による感染症

効能関連注意 ①投与対象については最新のガイドラインを参考に
する ②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、使用の必要性を慎重に検討する(臨床成績参照) 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

【用法・用量】エンシトレビルとして12歳以上の小児及び成人には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

用法関連注意：SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから
速やかに投与を開始する。本剤の有効性は症状発現から3日目までに
投与開始された患者において推定された(臨床成績参照)

本剤は、本邦で緊急承認されたものであり、承認時において有効性
及び安全性に係る情報は限られており、引き続き情報を収集中であ
る。そのため、使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、
その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書
による同意を得てから投与する

【禁忌】①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②次の薬剤
を投与中の患者：ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、ペブリジル塩
酸塩水和物、チカグレロル、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸
塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、エルゴメトリン
マレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエル
ゴタミンメシル酸塩、シンバスタチン、トリアゾラム、アナモレ
リン塩酸塩、イバプラジン塩酸塩、ベネトクラクス〔再発又は難治
性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の用量漸増
期〕、イブルチニブ、プロナセリン、ルラシドン塩酸塩、アゼル
ニジピン、アゼルニジピン・オルメサルタン メドキシミル、スポ
レキサント、タダラフィル(アドシルカ)、バルデナフィル塩酸塩水
和物、ロミタビドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リ
パーロキサパン、リオシグアト、アバルタミド、カルバマゼピン、
エンザルタミド、ミトタン、フェニトイン、ホスフェニトインナ
トリウム水和物、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(St.John's
Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品(相互作用^④参照)
③腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者
(特定背景関連注意^{①②③}、相互作用^④参照) ④妊婦又は妊娠して
いる可能性のある女性(特定背景関連注意^④参照)

【重要な基本的注意】本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがある
ため、服薬中のすべての薬剤を確認する。また、本剤で治療中に新た
に他の薬剤を服用する場合、事前に相談するよう患者に指導する(相
互作用、薬物動態^{⑤⑥⑦}参照) 【特定背景関連注意】①腎機能障害患者
：腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない 腎機能
障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者：投与しない。コルヒ
チンの血中濃度が上昇するおそれがある(禁忌^②、相互作用^④参照) ②肝機能障害患者
：肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない ③肝機能障害のある患者で、
コルヒチンを投与中の患者：投与しない。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある(禁忌^②、
相互作用^④参照) ④重度の肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者
を除く)：投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇する
おそれがある ⑤中等度の肝機能障害患者(コルヒチンを投与中の患者
を除く)：本剤の血中濃度が上昇するおそれがある ⑥生殖能を有
する者：妊娠可能な女性に対しては、投与中及び最終投与後一定期間
は適切な避妊を行うよう指導する(禁忌^②、特定背景関連注意^④参照) ⑦妊婦
：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。ウ
サギにおいて、臨床曝露量の5.0倍相当以上で胎児に催奇形性が認め
られるとともに、臨床曝露量の5.0倍に相当する用量で流産が、臨床
曝露量の7.4倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められて

いる(禁忌^②、特定背景関連注意^④参照) ⑧授乳婦：授乳しないこと
が望ましい。ラットにおいて、乳汁への移行が認められるとともに、
母動物に毒性が認められた用量(臨床曝露量の6.6倍相当)で出生児の
生後4日生存率低下及び発育遅延が認められている ⑨小児等：12歳
未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】本剤はCYP3Aの基質であり、強いCYP3A阻害作用を有
する。また、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3阻害作用を有
する。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて
検討されているわけではないため、他剤による治療中に新たに本剤を
併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合に
は、用量に留意して慎重に投与する(重要な基本的注意、薬物動態^{⑤⑥⑦}参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド(オーラップ) キニジン硫酸塩水和物 ペブリジル塩酸塩水和物 (ペリコール) (禁忌 ^② 参照)	これらの薬剤の血中濃度 上昇により、QT延長が 発現するおそれがある	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
チカグレロル(プリンタ) (禁忌 ^② 参照)	チカグレロルの血中濃 度上昇により、血小板 凝集抑制作用が増強す るおそれがある	
エプレレノン(セララ) (禁忌 ^② 参照)	エプレレノンの血中濃 度上昇により、血清カ リウム値の上昇を誘発 するおそれがある	
エルゴタミン酒石酸塩・ 無水カフェイン・イソ プロピルアンチピリン (クリアミン) エルゴメトリンマレイ ン酸塩 メチルエルゴメトリン マレイン酸塩(パルタン M) ジヒドロエルゴタミン メシル酸塩 (禁忌 ^② 参照)	これらの薬剤の血中濃 度上昇により、血管攣 縮等の重篤な副作用が 発現するおそれがある	
シンバスタチン(リポバ ス) (禁忌 ^② 参照)	シンバスタチンの血中 濃度上昇により、横紋 筋融解症が発現するお それがある	
トリアゾラム(ハルシオン) (禁忌 ^② 参照)	トリアゾラムの血中濃 度上昇により、過度の 鎮静や呼吸抑制が発現 するおそれがある	
アナモレリン塩酸塩(エ ドルミズ) (禁忌 ^② 参照)	アナモレリン塩酸塩の 血中濃度が上昇し、副 作用の発現が増強する おそれがある	
イバプラジン塩酸塩(コ ララン) (禁忌 ^② 参照)	過度の徐脈が現れるこ とがある	
ベネトクラクス〔再発 又は難治性の慢性リン パ性白血病(小リンパ球 性リンパ腫を含む)の用 量漸増期〕(ベネクレク スタ) (禁忌 ^② 参照)	ベネトクラクスの血中 濃度が上昇し、腫瘍崩 壊症候群の発現が増強 するおそれがある	
イブルチニブ(イムブル ピカ) (禁忌 ^② 参照)	イブルチニブの血中濃 度が上昇し、副作用の 発現が増強するおそれ がある	
プロナセリン(ロナセ ン) ルラシドン塩酸塩(ラッ ーダ) (禁忌 ^② 参照)	これらの薬剤の血中濃 度上昇により、作用を 増強するおそれがある	
アゼルニジピン(カルブ ロック) アゼルニジピン・オル メサルタン メドキシミ ル(レザルタス配合錠) (禁忌 ^② 参照)	アゼルニジピンの作用 を増強するおそれがある	
スポレキサント(ペルソ ムラ)	スポレキサントの血中 濃度上昇により、作用	

2 エンシ

工

(禁忌 [Ⓢ] 参照)	を著しく増強するおそれがある	
タダラフィル(アドシルカ) バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ) (禁忌 [Ⓢ] 参照)	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある	
ロミタビドメシル酸塩(ジャクスタピッド) (禁忌 [Ⓢ] 参照)	ロミタビドメシル酸塩の血中濃度を著しく上昇させるおそれがある	
リファブチン(ミコブテイン) (禁忌 [Ⓢ] 参照)	リファブチンの血中濃度を上昇により、作用を増強するおそれがある	
フィネレノン(ケレンディア) (禁忌 [Ⓢ] 参照)	フィネレノンの血中濃度を著しく上昇させるおそれがある	
リバーロキサパン(イグザレルト) (禁忌 [Ⓢ] 参照)	リバーロキサパンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が増大するおそれがある	本剤のCYP3A及びP-gp阻害作用により、リバーロキサパンのクリアランスが低下することが考えられる
リオシグアト(アデムパス) (禁忌 [Ⓢ] 参照)	リオシグアトの血中濃度を上昇させるおそれがある。ケトコナゾールとの併用によりリオシグアトの血中濃度が上昇し、クリアランスが低下したとの報告がある	本剤のCYP3A及びP-gp/BCRP阻害作用により、リオシグアトのクリアランスが低下することが考えられる
アパルタミド(アーリーダ) カルバマゼピン(テグレートール) (禁忌 [Ⓢ] 参照)	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱するおそれがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。また、本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝を阻害する
エンザルタミド(イクスタンジ) ミトタン(オペプリム) フェニトイン(ヒダントール、アレビアチン) ホスフェニトインナトリウム水和物(ホストイン) リファンピシン(リファジン) セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 (禁忌 [Ⓢ] 参照)	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱するおそれがある	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 ・ブデソニド ・シクレソニド ・デキサメタゾン ・メチルプレドニゾロン (薬物動態 [Ⓢ] 参照)	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある	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
オピオイド系鎮痛剤 ・フェンタニル ・フェンタニルケエン酸塩 ・オキシコドン塩酸塩水和物 ・メサドン塩酸塩		
免疫抑制剤 ・シクロスポリン ・タクロリムス水和物		
抗悪性腫瘍剤 ・ドセタキセル ・エベロリムス ・テムシロリムス ・ゲフィチニブ ・ダサチニブ水和物 ・エルロチニブ塩酸塩 ・ラパチニブトシル酸塩水和物 ・ボルテゾミブ ・イマチニブメシル酸塩 ・スニチニブリンゴ酸塩 ・ボスチニブ水和物		

<ul style="list-style-type: none"> ・カバジタキセル ・クリゾチニブ ・シロリムス ・パノピノスタット乳酸塩 ・ボナチニブ塩酸塩 ・ルキソリチニブリン酸塩 ・アキシチニブ ・ニロチニブ塩酸塩水和物 		
<ul style="list-style-type: none"> マラビロク アプレピタント ロベラミド塩酸塩 サルメテロールキシナホ酸塩 シナカルセット塩酸塩 アルプラゾラム ゾピクロン トルテロジン酒石酸塩 オキシブチニン塩酸塩 グアンファシン塩酸塩 ジエノゲスト 		
アトルバスタチン水和物	アトルバスタチンの血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症やミオパチーが発現するおそれがある	
ミダゾラム (薬物動態 [Ⓢ] 参照)	ミダゾラムの血中濃度上昇により、過度の鎮静や呼吸抑制が発現するおそれがある	
<ul style="list-style-type: none"> ブプレノルフィン塩酸塩 エレトリプタン臭化水素酸塩 	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある	
<ul style="list-style-type: none"> カルシウム拮抗剤 ・ニフェジピン ・フェロジピン ・ベラパミル塩酸塩 		
<ul style="list-style-type: none"> 抗精神病剤 ・ハロペリドール ・アリピプラゾール ・クエチアピソフマル酸塩 		
<ul style="list-style-type: none"> 抗凝固剤 ・ワルファリンカリウム ・アピキサパン 		
<ul style="list-style-type: none"> ジソピラミド シロスタゾール 		
<ul style="list-style-type: none"> ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ・ピンクリスチン硫酸塩 ・ピンプラスチン硫酸塩 	これらの薬剤の血中濃度を上昇させ、筋神経系の副作用を増強するおそれがある	
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病〕	ベネトクラクスの副作用が増強されるおそれがあるので、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する	
<ul style="list-style-type: none"> PDE5阻害剤 ・シルデナフィルクエン酸塩 ・タダラフィル(シアリス、ザルティア) 	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある	
<ul style="list-style-type: none"> コルヒチン (禁忌 [Ⓢ] 、特定背景関連注意 [Ⓢ] 参照)	コルヒチンの血中濃度上昇により、作用が増強されるおそれがある	
イトラコナゾール	イトラコナゾールの血中濃度を上昇させるおそれがある	本剤とイトラコナゾールのCYP3A阻害作用により、相互に代謝が阻害される
イリノテカン塩酸塩水和物	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度を上昇させるおそれがある	本剤のCYP3A阻害作用により、イリノテカンの活性代謝物の無毒化が阻害されると考えられる
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	ダビガトランの血中濃度を上昇させ、抗凝固作用を増強	本剤のP-gp阻害作用により、これらの薬剤の排出を選

	するおそれがある	延させる
ジゴキシ (薬物動態 ^⑩ 参照)	本剤との併用により、ジゴキシンの血中濃度の上昇が認められており、ジゴキシンの作用を増強するおそれがある	
ロスバスタチンカルシウム (薬物動態 ^⑩ 参照)	本剤との併用により、ロスバスタチンの血中濃度の上昇が認められている	本剤のBCRP, OATP1B1及びOATP1B3阻害作用により、ロスバスタチンのクリアランスが低下する
ポセンタン水和物	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱するおそれがある。また、ポセンタン水和物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある	ポセンタン水和物のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。また、本剤のCYP3Aに対する阻害作用により、ポセンタン水和物の代謝が阻害される
中程度のCYP3A誘導剤 ・エファピレンツ ・エトラピリン ・フェノバルビタール ・プリミドン等	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱するおそれがある	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されるおそれがある
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度を上昇させ、中毒症状(口内炎、汎血球減少)が発現するおそれがある	<i>in vitro</i> 試験より本剤はOAT3阻害作用を有することが示唆されており、メトトレキサートの尿中排出を遅延させるおそれがある

【副作用】 次の副作用が現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は中止するなど適切な処置を行う
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	痒痒
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%)	トリグリセリド上昇、ビリルビン上昇、血中コレステロール低下	血清鉄上昇	

【その他の注意】 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8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 【保存等】 室温保存。有効期間：2年
【承認条件】 ① 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ② 本剤が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報を書きもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請する ③ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(T1221試験)の第Ⅲ相パートから適切に有効性が確認された試験成績を取りまとめ速やかに提出する

【薬物動態】^(*)：本薬の承認剤形は125mg錠で、用法・用量は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375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与 ① 血中濃度：健康成人女性8例に本剤を5日間空腹時反復経口投与(エンシトレビルとして1日目は375mg、2日目から5日目は125mg)時の血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータを次表に示す

投与日 (例数)	C _{max} ^{*1} (μg/mL)	T _{max} ^{*2} (hr)	AUC _{0-∞} ^{*1} (μg·hr/mL)	T _{1/2} ^{*1} (hr)
1日目(8例)	22.3(14.8)	2.50 (1.50, 8.00)	372.9(12.0)	-
5日目(7例)	28.1(15.6)	2.00 (1.00, 8.00)	518.3(13.0)	51.4(19.0)

*1：幾何平均値(%変動係数)。*2：中央値(最小値, 最大値)

② 吸収 食事の影響：健康成人14例に本剤(エンシトレビルとして

375mg)を空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与^(*)時の薬物動態パラメータを次表に示す

食事条件 (例数)	C _{max} ^{*1} (μg/mL)	T _{max} ^{*2} (hr)	AUC _{0-∞} ^{*1} (μg·hr/mL)
空腹時(13例)	21.4(23.5)	2.50(1.50, 4.00)	1,236(23.2)
食後 ^(*) (14例)	20.0(16.4)	6.00(1.50, 16.00)	1,538(15.8)

*1：幾何平均値(%変動係数)。*2：中央値(最小値, 最大値)。*3：高脂肪・高カロリー食

③ 分布：エンシトレビルのヒト血清蛋白結合率は、97.7~98.7%(*in vitro*) ④ 代謝：健康成人にエンシトレビル フマル酸(懸濁剤)を単回経口投与^(*)時、血漿中では主に未変化的エンシトレビルが検出され、代謝物としてエンシトレビルのケロール付加体を検出。尿中では主に未変化的エンシトレビルが検出され、代謝物としてエンシトレビルのトリアゾール脱メチル体を検出。また、*in vitro*代謝試験の結果、尿中の代謝物であるエンシトレビルのトリアゾール脱メチル体は、CYP3Aを含む複数のCYP分子種により生成されると推定 ⑤ 排泄：健康成人男性20例にエンシトレビル フマル酸(懸濁剤)をエンシトレビルとして250~1,000mgで空腹時単回経口投与^(*)後144時間までの尿中排泄率は16.0~21.8% ⑥ 薬物相互作用 ⑦ *in vitro*試験：エンシトレビルはCYP3Aを時間依存的に阻害し、CYP2B6及びCYP3Aを誘導。また、P糖蛋白質(P-gp)及び乳糖耐性蛋白質(BCRP)の基質で、P-gp, BCRP, 有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP)1B1, OATP1B3, 有機アニオントランスポーター(OAT)3及び有機カチオントランスポーター(OCT)1を阻害(重要な基本的注意, 相互作用参照) ⑧ 臨床試験：健康成人を対象に薬物相互作用を評価。併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレビルの影響〔併用薬の単独投与時に対する比〔幾何最小二乗平均の比(90%信頼区間)〕〕を次表に示す(重要な基本的注意, 相互作用参照)

併用薬	本薬	評価日	C _{max}	AUC _{0-∞}
ミダゾラム (CYP3A基質) 2mg単回	1日目375mg, 2~5日目 125mg(本剤)	本薬投与5日 目	2.80 (2.38, 3.30)	6.77 (6.16, 7.44)
デキサメタゾン (合成副腎 皮質ホルモン 製剤) 1mg単回	1日目750mg, 2~5日目 250mg(錠 剤) ^{*1,*2}	本薬投与5日 目	1.47 (1.30, 1.67)	3.47(3.23, 3.72) ^{*2,*3}
		本薬最終投与 から5日目	1.24 (1.09, 1.40)	2.38 (2.23, 2.54) ^{*3}
		本薬最終投与 から10日目	1.17 (1.04, 1.33)	1.58(1.47, 1.70) ^{*2,*3}
プレドニゾロン (合成副腎 皮質ホルモン 製剤) 10mg単回		本薬投与5日 目	1.11 (1.00, 1.24)	1.25 (1.22, 1.28)
		本薬最終投与 から5日目	1.10 (0.99, 1.22)	1.12 (1.10, 1.15)
		本薬最終投与 から10日目	0.99 (0.89, 1.10)	1.04 (1.01, 1.07)
ジゴキシ (P-gp基質) 0.25mg単回	500mg単回 (本剤) [*]	本薬投与1日 目	2.17 (1.72, 2.73)	1.31(1.13, 1.52) ^{*2,*3}
ロスバスタチン (BCRP, OATP1B1及 びOATP1B3 基質) 2.5mg単回		本薬投与1日 目	1.97 (1.73, 2.25)	1.65 (1.47, 1.84)
メトホルミン (OCT1, OCT2, MATE1及び MATE2基質) 500mg(塩酸 塩として) 単回		本薬投与1日 目	1.03 (0.91, 1.16)	1.02 (0.94, 1.11)

14例。*1：250mg錠。*2：併用時11例。*3：非併用時13例

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 [T1221試験]第Ⅲ相パート：12歳以上70歳未満(18歳未満は体重40kg以上に限る)のSARS-CoV-2による感染症患者を対象に、1日目は本剤375mgを、2日目から5日目は本剤125mgを1日1回経口投与時の、本剤の有効性及び安全性を検査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を実施。主要評価項目はSARS-CoV-2による感染症の5症状が快復するまでの時間^(*)とした。*：SARS-CoV-2による感染症の5症状〔(1)倦怠感又は疲労感、(2)熱っぽさ又は発熱、(3)鼻水又は鼻づまり、(4)喉の痛み、(5)咳〕の各症状を被験者本人が4段階(0：なし, 1：軽度, 2：中等度, 3：重度)で評価し、快復の定義は5症状のすべてが次の状態を少なくとも24時間持続した場合とされた。SARS-CoV-2による感染症の発症

4 エンシ

前から存在した既存症状で、ベースライン(投与前検査)時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは軽度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が改善又は維持した状態となる・SARS-CoV-2による感染症の発症前から存在した既存症状で、ベースライン(投与前検査)時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時の重症度が重度のものは中等度以下、中等度のものは中等度以下、軽度のものは軽度以下へ重症度が維持又は改善した状態となる・前記以外の症状〔SARS-CoV-2による感染症の発症前には存在しておらず、ベースライン(投与前検査)時点以降に発現した症状〕については、なしの状態となる ①無作為化された1,215例(日本人662例)のうち、ベースラインの鼻咽頭ぬぐい検体を用いた定性RT-PCRにより陽性と判断され、更にCOVID-19の症状発現から無作為化割付までの時間が72時間未満であった690例における、主要評価項目の結果は次のとおり

	本剤群(336例 ^{*1})	プラセボ群(321例 ^{*1})
快復数	254	233
SARS-CoV-2による感染症の5症状 [†] が快復するまでの時間(hr)の中央値	167.9	192.2
p値 ^{**}	0.0407	-
ハザード比[95%信頼区間] ^{**}	1.14[0.95, 1.36]	-

^{*1}: 5症状のベースラインのスコアがすべて0又は一部欠測した被験者は解析から除外。^{**}: 有意水準両側5%, SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種の有無を層とするPeto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定。^{**}: SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種の有無を層とした層別Coxハザードモデル

Kaplan-Meier曲線は添付文書参照、未快復者数は治療開始からの時間別(本剤群、プラセボ群の順)に0時間(336, 321)、48時間(314, 304)、96時間(255, 265)、144時間(186, 208)、192時間(151, 158)、240時間(128, 139)、288時間(113, 119)、336時間(102, 104)、384時間(94, 89)、432時間(79, 83)、480時間(55, 52) ②試験の主な選択・除外基準は次のとおり(用法関連注意参照) ③選択基準 ④12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上又は18歳以上70歳未満 ⑤SARS-CoV-2陽性(無作為化前120時間以内に採取された検体を用いたPCR検査等により確認) ⑥SARS-CoV-2による感染症の症状(14症状[†]のうち1つ以上)発現が無作為化前120時間以内 ⑦無作為化時点において、SARS-CoV-2による感染症の症状(12症状)[†]のうち、中等度(スコア2)[†]以上の症状が1つ以上認められる。ただし、SARS-CoV-2による感染症の発症前から存在した症状である場合は、SARS-CoV-2による感染症により悪化したと被験者が判断した症状に限る ⑧治療薬投与開始～投与終了後少なくとも10日間避妊が可能なる者 ⑨(女性のみ)妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者。[†]: (1)倦怠感又は疲労感, (2)筋肉痛又は体の痛み, (3)頭痛, (4)悪寒又は発汗, (5)熱っぽさ又は発熱, (6)鼻水又は鼻づまり, (7)喉の痛み, (8)咳, (9)息切れ(呼吸困難), (10)吐き気, (11)嘔吐, (12)下痢, (13)味覚異常, (14)嗅覚異常。^{**}: (1)倦怠感(疲労感), (2)筋肉痛又は体の痛み, (3)頭痛, (4)悪寒又は発汗, (5)熱っぽさ又は発熱, (6)鼻水又は鼻づまり, (7)喉の痛み, (8)咳, (9)息切れ(呼吸困難), (10)吐き気, (11)嘔吐, (12)下痢。^{**}: 症状のスコアを被験者本人が4段階(0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 重度)で評価 ⑩除外基準 ⑪SpO₂が93%以下(室内気) ⑫酸素投与を要する ⑬人工呼吸器を要する ⑭中等度以上(CTCAE第5.0版Grade 2以上)の肝疾患の現病歴又は慢性病歴を有する ⑮中等度以上(CTCAE第5.0版Grade 2以上)の腎疾患の現病歴又は慢性病歴を有する ⑯副作用発現頻度は、24.5%(148/604例)で、主な副作用は、高比重リポ蛋白減少18.4%(111/604例) 【薬効薬理】①作用機序: エンシトレルビルはSARS-CoV-2 3CLプロテアーゼを阻害し、ポリ蛋白質の切断を阻害することで、ウイルスの複製を抑制 ②薬理作用 ③*in vitro*ウイルス増殖抑制効果: エンシトレルビルは細胞培養系を用いた試験において、SARS-CoV-2臨床分離株〔従来株(A系統), alpha株(B.1.1.7系統), beta株(B.1.351系統), gamma株(P.1系統), delta株(B.1.617.2系統), theta株(P.3系統), lambda株(C.37系統), mu株(B.1.621系統)及びomicron株(B.1.1.529/BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.75, BA.4, BA.5及びXE系統)〕に対して抗ウイルス活性を示し、50%有効濃度(EC₅₀値)は、VeroE6/TMPRSS2細胞で0.22~0.52μmol/L, HEK293T/ACE2-TMPRSS2細胞で0.026~0.064μmol/L。初代ヒト鼻腔由来細胞のヒト気道上皮3次元器官培養モデルを用いた細胞培養系において、SARS-CoV-2臨床分離株〔delta株(B.1.617.2系統)〕に対するEC₅₀は0.117μmol/L ④*in vivo*抗ウイルス作用: SARS-CoV-2臨床分離株を接種した感染マウスにおいて、エンシトレルビルは、ウイルス接種直後からの投与及びウイルス接種24時間後からの投与のいずれの場合でも、肺組織内ウイルス力価を用量

依存的に減少。また、SARS-CoV-2マウス馴化株を接種したマウス致死モデルにおいて、溶媒群と比較してエンシトレルビル群で生存率の改善、生存期間の延長及び体重減少の抑制が認められた ⑤耐性 ⑥臨床試験: 国際共同第II/III相試験(T1221試験)第IIa相パートにおいて、ベースライン前後の塩基配列解析が可能であった本薬群の被験者34例のうち、10例で本薬投与後にSARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ領域にアミノ酸変異が認められた。そのうち、4例で1種のアミノ酸変異(A234S, L87F, H246Y, T198I: 各1例)が認められ、6例で本薬投与前に認められたアミノ酸残基とアミノ酸変異の混在(A94A/V, L272L/P, T45T/S, M130M/V, K100K/StopとM130M/I, D263D/E: 各1例)が認められた ⑦非臨床試験: SARS-CoV-2臨床分離株を用いた*in vitro*耐性発現試験において、4代継代した結果、SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ領域に単一のアミノ酸変異(D48G, M49L, P52S及びS144A)及び複数のアミノ酸変異(M49L/S144A)を有する株が認められた。D48G, M49L, P52S又はS144Aを導入した組換えSARS-CoV-2は、エンシトレルビルに対して3.7~17倍の感受性低下を示し、M49L/S144Aを導入した組換えSARS-CoV-2は、エンシトレルビルに対して100倍の感受性低下を示した。国際共同第II/III相試験(T1221試験)第IIa相パートにおいて認められたアミノ酸変異であるA234S, L87F, H246Y, 又はT198Iを導入した組換えSARS-CoV-2は、エンシトレルビルに対して感受性変化を示さなかった

⑧性状 エンシトレルビル フマル酸は白色の粉末である。融点: 245.2℃

⑨備考 緊急承認医薬品