

ensitrelvir fumaric acid（JAN）

エンシトレビル フマル酸

抗SARS-CoV-2剤

625

【基本電子添文】 ゾコーバ錠2025年3月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《ゾコーバ錠125mg 2024.03.05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72時間以内に投与を開始する。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（臨床成績参照）

【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、ベプリジル塩酸塩水和物、チカグレロル、エブレレノン、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、イバブラジン塩酸塩、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、スボレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、タダラフィル（アドシルカ）、マシテンタン・タダラフィル、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、ボクロスポリン、ロナファルニブ、リバーロキサバン、リオシグアト、アパルタミド、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①参照） 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②参照） ④妊婦又は妊娠している可能性のある女性（重要な基本的注意②、特定背景関連注意③④参照）

【重要な基本的注意】 ①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⑦⑧⑨参照） 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。また、投与が必要な場合には、次の注意事項に留意する（禁忌④、特定背景関連注意③④参照） ③投与開始前に十分な問診により患者が妊娠していないこと及び妊娠している可能性がないことを確認する ④次の事項について、投与開始前に患者に説明する ⑤妊娠中に本剤を服用した場合、胎児に影響を及ぼす可能性がある ⑥服用中に妊娠が判明した又は疑われる場合は、直ちに服用を中止する ⑦服用中及び最終服用後2週間における妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに医師、薬剤師等に相談する 【特定背景関連注意】 ①腎機能障害患者 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③、相互作用②参照） ②肝機能障害患者 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③、相互作用②参照） 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）：重度の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 ⑤生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（禁忌④、重要な基本的注意②、特定背景関連注意④参照） ⑥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④、重要な基本的注意②、特定背景関連注意③参照） ⑦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 ⑧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】 本剤はチトクロームP450 3A（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①、薬物動態⑦⑧⑨参照）

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 ベプリジル塩酸塩水和物（ベプリコール） （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（ブリリント） （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	
エブレレノン（セララ） （禁忌②参照）	エブレレノンの血中濃度上昇により、血清カリウム	

	ム値の上昇を誘発するおそれがある			ボクロスボリン（ルブキネス） （禁忌②参照）	ボクロスボリンの血中濃度上昇により、作用を増強するおそれがある	
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロビルアンチビルン（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（バルタン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			ロナファルニブ（ゾキンヴィ） （禁忌②参照）	ロナファルニブの血中濃度上昇により、副作用を増強するおそれがある	
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			リバーロキサバン（イグザレト） （禁忌②参照）	リバーロキサバンの血中濃度上昇により、抗凝固作用が増強し、出血の危険性が增大するおそれがある	本剤のCYP3A及びP-gp阻害作用により、リバーロキサバンのクリアランスが低下することが考えられる
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			リオシグアト（アデムバス） （禁忌②参照）	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			アバルタミド（アーリーダ） カルバマゼピン（テグレトール） （禁忌②参照）	本剤の血中濃度が減少し、作用が減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
イバブラジン塩酸塩（コララン） （禁忌②参照）	過度の徐脈が現れることがある			エンザルタミド（イクスタンジ） ミトタン（オベプリム） フェントイン（ヒダントール、アレビアチン） ホスフェントインナトリウム水和物（ホストイン） リファンビシン（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②参照）	本剤の血中濃度が減少し、作用が減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
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			②併用注意		
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			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブロナセリン（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			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⑦⑥参照）	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
スボレキサント（ベルソムラ） ダリドレキサント塩酸塩（クービック） （禁忌②参照）	これらの薬剤の血中濃度上昇により、作用を著しく増強するおそれがある			オピオイド系鎮痛剤 ・フェンタニル ・フェンタニルクエン酸塩 ・オキシコドン塩酸塩水和物 ・メサドン塩酸塩		
タダラフィル（アドシルカ） マシテンタン・タダラフィル（ユバンシ配合錠） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） （禁忌②参照）	これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある			免疫抑制剤 ・シクロスボリン ・タクロリムス水和物		
ロミタビドメシル酸塩（ジャクスタビッド） （禁忌②参照）	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			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		
リファブチン（ミコブテイン） （禁忌②参照）	リファブチンの血中濃度上昇により、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②参照）	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					

・ボスチニブ水和物 ・カバジタキセル ・クリゾチニブ ・シロリムス ・バノビノスタット乳酸塩 ・ボナチニブ塩酸塩 ・ルキシロチニブリン酸塩 ・アキシチニブ ・ニロチニブ塩酸塩水和物	
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 シナカルセト塩酸塩 アルブラゾラム 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 ジェノゲスト	
アトルバスタチンカルシウム水和物	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⑦⑥参照)	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
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
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	
抗精神病剤 ・ハロペリドール ・アリピプラゾール ・クエチアピンフマル酸塩	
抗凝固剤 ・ワルファリンカリウム ・アピキサパン	
ジソピラミド シロスタゾール	
ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ・ビンクリスチン硫酸塩 ・ビンブラスチン硫酸塩	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
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
コルヒチン (禁忌③、特定背景関連注意①②④参照)	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

	がある	
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、抗凝固作用を増強するおそれがある	本剤のP-gp阻害作用により、これらの薬剤の排出を遅延させる
ジゴキシン (薬物動態⑦⑥参照)	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⑦⑥参照)	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
ボセンタン水和物	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。また、ボ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	ボセンタン水和物の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、ボセンタン水和物の代謝が阻害される
中程度のCYP3A誘導剤 ・エファビレンツ ・エトラビリン ・フェノバルビタール ・プリモドン等	本剤の血中濃度が減少し、作用が減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

①重大な副作用：ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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	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：4年 【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

【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)
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（エンシトレルビルとして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電子添文参照、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-τ} ^{*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（エンシトレルビルとして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-inf} ^{*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 ^{*3} (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：エンシトレルビルのヒト血清蛋白結合率は、97.7～98.7%（*in vitro*） ④代謝：健康成人男性6例に¹⁴C-標識体375mg[※]を空腹時単回投与時、血漿中では主に未変化体が検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体を検出。尿中及び糞便中では主に未変化体を検出（外国人データ）。また、*in vitro*代謝試験の結果、尿及び糞便中の代謝物であるエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体及びインダ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6例に¹⁴C-標識体375mg[※]を空腹時単回投与時、投与量の64.8%及び25.8%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄。未変化のエンシトレルビルの糞便中排泄率は投与量の50.7%，尿中排泄率は投与量の19.0%であり、投与量の18.7%（糞便中に投与量の12.0%，尿中に投与量の6.8%）が代謝物として排泄（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者（外国人データ） ⑦腎機能障害患者：軽度〔60≦推算糸球体ろ過量（eGFR）<90mL/min〕、中等度（30≦eGFR<60mL/min）、重度（eGFR<30mL/min）の腎機能障害患者各8例に本剤（エンシトレルビルとして375mg）を単回経口投与時[※]の薬物動態の比較を次表に示す。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者のエンシトレルビルのAUCは、健康成人と比較してそれぞれ1.44倍、1.49倍及び1.60倍（特定背景関連注意①参照）

投与群 (例数)	C _{max} ^{*1} (μg/mL)	AUC _{0-inf} ^{*1} (μg・hr/mL)	健康成人に対する比 ^{*2} C _{max}	健康成人に対する比 ^{*2} AUC _{0-inf}
健康成人 (8例)	15.5 (34.7)	996.0 (26.0)	-	-
軽度腎機能障害 (8例)	20.5 (18.9)	1,432 (20.8)	1.32 (1.04-1.68)	1.44 (1.17-1.76)
中等度腎機能障害 (8例)	20.5 (12.6)	1,483 (26.0)	1.33 (1.06-1.66)	1.49 (1.19-1.86)
重度腎機能障害 (8例)	17.2 (19.8)	1,596 (26.1)	1.11 (0.87-1.42)	1.60 (1.28-2.01)

*1：幾何平均値（%変動係数）。*2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）
⑧肝機能障害患者：軽度（Child-Pugh分類A）肝機能障害患者9例及び中等度（Child-Pugh分類B）肝機能障害患者8例に本剤（エンシトレルビルとして375mg）を単回経口投与時[※]の薬物動態の比較を次表に示す。軽度及び中等度肝機能障害患者のエンシトレルビルのAUCは、健康成人と比較してそれぞれ1.03倍及び0.87倍（特定背景関連注意②参照）

投与群 (例数)	C _{max} ^{*1} (μg/mL)	AUC _{0-inf} ^{*1} (μg・hr/mL)	健康成人に対する比 ^{*2} C _{max}	健康成人に対する比 ^{*2} AUC _{0-inf}
健康成人 (8例)	20.5 (15.1)	1,150 (24.4)	-	-
軽度肝機能障害 (9例)	18.2 (17.0)	1,180 (30.1)	0.89 (0.77-1.02)	1.03 (0.81-1.29)
中等度肝機能障害 (8例)	15.3 (30.4)	1,003 (24.6)	0.74 (0.60-0.91)	0.87 (0.71-1.08)

*1：幾何平均値（%変動係数）。*2：幾何最小二乗平均の比（90%信頼区間）
⑨薬物相互作用 ①*in vitro*試験：エンシトレルビルは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）及び乳癌耐性蛋白質（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①，相互作用参照） ②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ルビルの影響及びエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を次表に示す（重要な基本的注意①，相互作用参照）
《併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルビルの影響〔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）〕》

併用薬	本薬	評価日	C _{max}	AUC _{0-inf}
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, ※}	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}
ブレドニゾロン（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
《エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響〔本薬の
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）〕】

併用薬	本薬	本薬投与 1日目 C _{max}	本薬投与 1日目 AUC _{0-τ}	本薬投与 5日目 C _{max}	本薬投与 5日目 AUC _{0-τ}
イトラコナ ゾール 200mg 1日1 回#1	1日目 375mg, 2～5日目 125mg (本剤)	1.05 (0.98, 1.14) #3	1.10 (1.03, 1.18) #3	1.24 (1.18, 1.30) #3	1.31 (1.26, 1.38) #3
カルバマゼ ピン 300mg 1日2 回#2		0.92 (0.66, 1.28) #4	0.79 (0.63, 0.99) #4	0.62 (0.55, 0.69) #4	0.54 (0.50, 0.59) #4

14例。#1：イトラコナゾールは投与1日目のみ1日2回投与。#2：
カルバマゼピンは1～3日目は100mgを1日2回投与、4～7日目は
200mgを1日2回投与し、8日目から300mgを1日2回投与。#3：
併用時13例。#4：併用時3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討
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重度以下、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*2	0.0407	-
ハザード比〔95%信頼区 間〕*3	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。*2：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。*3：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曲線は電子添文参照、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#1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）#2のうち、中等度（スコア2）#3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治験薬投与開始
～投与終了後少なくとも10日間避妊が可能な者 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：(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。#2：(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。#3：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 ⑥除外基準 ⑦SpO₂が
93%以下（室内気） ⑧酸素投与を要する ⑨人工呼吸器を要
する ⑩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 ⑪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 ⑫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止することで、ウイルスの複製を抑

制 ②薬理作用 ①*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（BA.1.18, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4.1, BA.4.6, BA.5.2.1, BE.1, BF.7, BF.7.4.1, BQ.1.1, CH.1.1.11, XBB.1, XBB.1.5, XBB.1.9.1, XBB.1.16, XBF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0.22～0.99 μ mol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2細胞で0.026～0.064 μ mol/L。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）、omicron株（BA.1.18及びBE.1系統）〕に対するEC₅₀は0.0514～0.195 μ mol/L ②*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 ③耐性 ①臨床試験：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（T1221試験）第Ⅲ相パートにおいて、本剤群345例中、ベースライン前後で塩基配列解析が可能であった被験者204例のうち、19例で本剤投与後に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、本剤群において2例以上認められたアミノ酸変異はM49L（12例）、M49I（3例）、S144A（2例）であり、M49L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、それぞれ17倍又は9.2倍の感受性低下を示した ②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

【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℃

【備考】 再審査期間中（2024年3月5日から10年）

【保険通知】 令和5年3月14日保医発0314第4号（令和6年3月22日保医発0322第1号により改正済） 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ゾコーバ錠125mg ①本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」及び「「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。」とされており、本通知発出時点における最新のガイドラインである「COVID-19に対する薬物治療の考え方第15.1版」において、「一般に、重症化リスク因子のない軽症例の多くは自然に改善することを念頭に、対症療法で経過を見ることができると、本製剤の投与時の注意点として、「高熱・強い咳症状・強い咽頭痛などの臨床症状がある者に処方を検討すること。」及び「一般に、重症化リスク因子のない軽症例では薬物治療は慎重に判断すべきということに留意して使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、本製剤の投与が必要な患者に限り投与すること ②本製剤の添付文書に基づき、併用薬剤の投与の有無、妊娠の可能性の有無等の禁忌事項について確認を行い、本製剤の投与が適切な患者に限り投与すること ③これまで本製剤は、製造販売業者から厚生労働省が提供を受け、各医療機関・薬局に配分していたところであり、厚生労働省より配分された本製剤の費用は請求できないものであること