

ゾコーバ錠 125mg

第 1 部

1.8 添付文書 (案)

最新の添付文書を参照のこと。

塩野義製薬株式会社

貯 法：室温保存
有効期間：2年

抗 SARS-CoV-2 剤
エンシトレルビル フマル酸錠
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

承認番号	
販売開始	－

ゾコーバ[®]錠 125mg

XOCOVA[®] Tablets

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、本剤の使用に当たっては、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こと。



注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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、プロナンセリン、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 メドキシソミル、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、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、リバーロキサパン、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、フェントイン、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 [10.1 参照]
- 2.3 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 [9.2.1、9.3.1、10.2 参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾコーバ錠 125mg
有効成分	1錠中 エンシトレルビル フマル酸 152.3mg (エンシトレルビルとして 125mg)
添加剤	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ゾコーバ錠 125mg		
性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の素錠である。		
外形			
	表面	裏面	側面
大きさ	直径 約 9.0mm 厚さ 約 4.9mm		
質量	約 346mg		
識別コード	⑦ 711 : 125		

4. 効能・効果

SARS-CoV-2 による感染症

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 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 参照]
- 5.3 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。

6. 用法・用量

通常、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回経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

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こと。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。[17.1.1 参照]

8. 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こと。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こと。[10.、16.7.1、16.7.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 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。

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

9.3 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。

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者

投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]

9.3.2 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。

9.3.3 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。

ゾコーバ錠 (2)

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤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こと。[2.4、9.5 参照]

9.5 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こと。
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。[2.4、9.4 参照]

9.6 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。

9.7 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。

10. 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こと。[8.、16.7.1、16.7.2 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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 (ペブリコール) [2.2 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 (プリリント) [2.2 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) [2.2 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 (バルタン M) ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [2.2 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) [2.2 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) [2.2 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) [2.2 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) [2.2 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血球病（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) [2.2 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。	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。
イブルチニブ (イムブルピカ) [2.2 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。	
プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツォダ) [2.2 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) [2.2 参照]	アゼルニジピンの作用を増強するおそれがある。	
スボレキサント (ベルソムラ) [2.2 参照]	スボレキサント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。	
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) [2.2 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。	
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.2 参照]	ロミタピ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 (ミコプティン) [2.2 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) [2.2 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。	
リバーロキサパン (イグザレルト) [2.2 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 (アデムバス) [2.2 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。
アバルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレトール) [2.2 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エンザルタミド (イクスタンジ) ミトタン (オベプリム) フェニトイン (ヒダントール、アレ ピアチン) 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 [2.2 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。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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 [16.7.2 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 タニルクエン酸塩、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、カバジタキセル、 クリゾチニブ、シロリ ムス、パノビノスタッ 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		
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 ジエノゲスト		
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミダゾラム [16.7.2 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。	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。
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、アピキサバン		
ジソピラミド シロスタゾール		
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こ と。	
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 [2.3、9.2.1、9.3.1 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 [16.7.2 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 [16.7.2 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。

ゾコーバ錠 (4)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 エファピレンツ、エトラピリン、フェノバルピタール、プリミドン等	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。

11. 副作用

次の副作用があらわ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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 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	そう痒
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	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 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した（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）ときの血漿中濃度推移を図16-1に、薬物動態パラメータ²⁾を表16-1に示す。

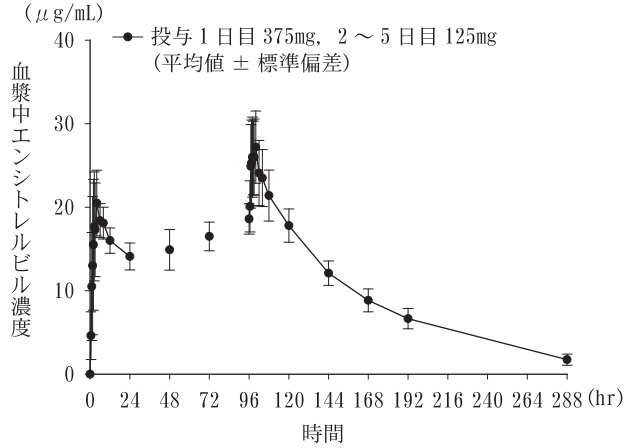


図16-1 反復投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

表16-1 反復投与時の薬物動態パラメータ

投与日	例数	Cmax ^{※1} (μg/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-∞} ^{※1} (μg·hr/mL)	T _{1/2} ^{※1} (hr)
1日目	8	22.3 (14.8)	2.50 (1.50, 8.00)	372.9 (12.0)	-
5日目	7	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)

16.2 吸収

16.2.1 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^注したときの薬物動態パラメータ³⁾を表16-2に示す。

表16-2 375mg単回投与時^注の薬物動態パラメータ

食事条件	例数	Cmax ^{※1} (μg/mL)	Tmax ^{※2} (hr)	AUC _{0-inf} ^{※1} (μg·hr/mL)
空腹時	13	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 4.00)	1236 (23.2)
食後 ^{※3}	14	20.0 (16.4)	6.00 (1.50, 16.00)	1538 (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

16.3 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%であった⁴⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人にエンシトレルビル フマル酸（懸濁剤）を単回経口投与^注したとき、血漿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのクロル付加体が検出された。尿中では主に未変化のエンシトレルビルが検出され、代謝物としてエンシトレルビルのトリアゾール脱メチル体が検出された⁵⁾。

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ル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された⁶⁾。

16.5 排泄

健康成人男性20例にエンシトレルビル フマル酸（懸濁剤）をエンシトレルビルとして250~1000mgで空腹時単回経口投与^注したときの、投与後144時間までの尿中排泄率は16.0~21.8%であった⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *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を誘導する。

また、エンシトレルビルはP糖蛋白質（P-gp）及び乳がん耐性蛋

白質 (BCRP) の基質であり、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 を阻害する⁷⁾。[8.、10. 参照]

16. 7. 2 臨床試験

健康成人を対象に薬物相互作用を評価した。併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルピルの影響を表 16-3 に示す⁸⁾。[8.、10.、10. 2 参照]

表 16-3 併用薬の薬物動態に及ぼすエンシトレルピルの影響

併用薬	用法・用量			例数	併用薬の単独投与時に対する比 ^{※1}	
	本薬	併用薬	評価日		Cmax	AUC _{0-inf}
ミダゾラム (CYP3A 基質)	1 日目 375mg、 2~5 日目 125mg (本剤)	2mg 単回	本薬投与 5 日目	14	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)	1 日目 750mg、 2~5 日目 250mg (錠剤) ^{※2, 注}	1mg 単回	本薬投与 5 日目	14	1.47 (1.30, 1.67)	3.47 (3.23, 3.72) ※3, ※4
			本薬最終投与から 5 日目	14	1.24 (1.09, 1.40)	2.38 (2.23, 2.54) ※4
			本薬最終投与から 10 日目	14	1.17 (1.04, 1.33)	1.58 (1.47, 1.70) ※3, ※4
プレドニゾン (合成副腎皮質ホルモン製剤)	250mg (錠剤) ^{※2, 注}	10mg 単回	本薬投与 5 日目	14	1.11 (1.00, 1.24)	1.25 (1.22, 1.28)
			本薬最終投与から 5 日目	14	1.10 (0.99, 1.22)	1.12 (1.10, 1.15)
			本薬最終投与から 10 日目	14	0.99 (0.89, 1.10)	1.04 (1.01, 1.07)
ジゴキシシン (P-gp 基質)	0.25mg 単回	本薬投与 1 日目	14	2.17 (1.72, 2.73)	1.31 (1.13, 1.52) ※3, ※4	
ロスバスタチン (BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 基質)	500mg 単回 (本剤) ^注	2.5mg 単回	本薬投与 1 日目	14	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	14	1.03 (0.91, 1.16)	1.02 (0.94, 1.11)	

※1：幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
 ※2：250mg 錠
 ※3：併用時 11 例
 ※4：非併用時 13 例

注) 本薬の承認された剤形は 125mg 錠であり、用法・用量は「通常、12 歳以上の小児及び成人にはエンシトレルピルとして 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」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 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 回経口投与したときの、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した。主要評価項目は SARS-CoV-2 による感染症の 5 症状が回復するまでの時間 (※ 1) とした。

(※1) 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、回復の定義は 5 症状のすべてが以下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こと。
- ・ 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こと。
- ・ 上記以外の症状 [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、なしの状態となること。

無作為化された 1215 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、さらに 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表 17-1 及び図 17-1 のとおりであった⁹⁾。

表 17-1 主要評価項目の結果

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

- a) 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された。
- b) 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。
- c) 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。

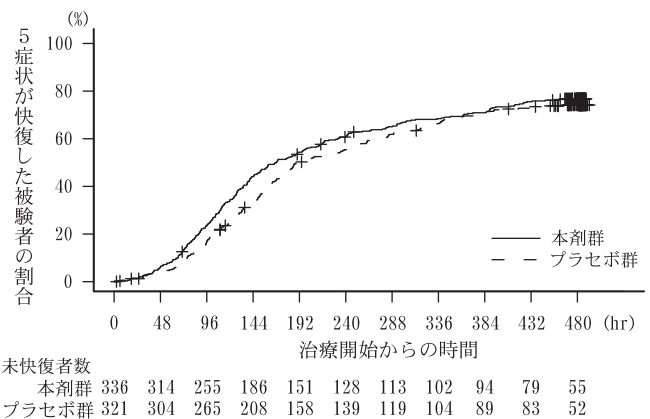


図 17-1 主要評価項目の結果のカプランマイヤー曲線
 なお、本試験の主な選択・除外基準は表 17-2 のとおりであった。
 [7. 参照]

表 17-2 主な選択・除外基準

選択基準	1. 12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上又は18歳以上70歳未満 2. SARS-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） 3. SARS-CoV-2による感染症の症状（14症状 ^{a)} のうち1つ以上）発現が無作為化前120時間以内 4. 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 ^{b)} のうち、中等度（スコア2） ^{c)} 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 5. 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 6. （女性のみ）妊婦ではなく、妊娠している可能性もない者
除外基準	1. SpO ₂ が93%以下（室内気） 2. 酸素投与を要する 3. 人工呼吸器を要する 4. 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 5. 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

- a) 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
- b) 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
- c) 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

副作用発現頻度は、24.5%（148/604例）であり、主な副作用は、高比重リポ蛋白減少18.4%（111/604例）であった⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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、ポリタンパク質の切断を阻止することで、ウイルスの複製を抑制する¹⁰⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 *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（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であった。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EC₉₀は0.117μmol/Lであった¹¹⁾。

18.2.2 *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させた。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¹²⁾。

18.3 耐性

18.3.1 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。

18.3.2 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¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エンシトレルビル フマル酸

(Ensitrelevir Fumaric Acid) (JAN)

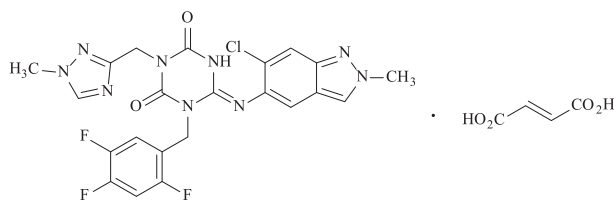
化学名：(6*E*)-6-[(6-Chloro-2-methyl-2*H*-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-triazinane-2,4-dione monofumaric acid

分子式：C₂₂H₁₇ClF₃N₉O₂・C₄H₄O₄

分子量：647.95

性状：白色の粉末である。

化学構造式：



融点：245.2°C

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤の投与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が文書をもって説明され、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こと。
- 21.3 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こと。

22. 包装

28錠 [14錠 (PTP) ×2]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) 社内資料：エンシトレルビルのラット及びサルの反復投与毒性試験（2022/X/XX承認、申請資料概要2.6.6.3）[202200224]
- 2) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象Ⅰ相試験（薬物動態・安全性）（2022/X/XX承認、申請資料概要2.5.3.1.1）[202200225]
- 3) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象Ⅰ相試験（食事の影響）（2022/X/XX承認、申請資料概要2.5.2.3）[202200226]
- 4) 社内資料：[¹⁴C]-エンシトレルビルの*in vitro*血清中タンパク結合試験（2022/X/XX承認、申請資料概要2.6.4.4.1.1）[202200227]
- 5) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象Ⅰ相試験（単回

- 投与パート) の代謝物検索 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.5.3.1.2.3) [202200228]
- 6) 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素同定試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.4.5.1.2) [202200229]
- 7) 社内資料：エンシトレルビルの代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用に関する試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.4.5.4、2.6.4.7) [202200230]
- 8) 社内資料：エンシトレルビルの健康成人対象第 I 相試験 (薬物相互作用パート・ミダゾラム薬物相互作用パート)・エンシトレルビルの薬物相互作用試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.5.3.3.1.1) [202200231]
- 9) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 II/III 相試験 (Phase 3 Part) (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.5.4.2、2.5.5.2) [202200309]
- 10) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ活性に対する阻害試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.1) [202200234]
- 11) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染細胞における抗ウイルス活性試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2) [202200235]
- 12) 社内資料：エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける *in vivo* 薬理作用に関する試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2) [202200236]
- 13) 社内資料：エンシトレルビルに対する SARS-CoV-2 耐性分離試験 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.4) [202200237]
- 14) 社内資料：エンシトレルビルに対するリバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 1 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.6) [202200238]
- 15) 社内資料：エンシトレルビルに対するリバースジェネティクス由来 SARS-CoV-2 変異体の薬剤感受性試験 2 (2022/X/XX 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.8) [202200311]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<https://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

ゾコーバ錠 125mg

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.....	6
1.8.2.1	用法・用量(案).....	6
1.8.2.2	用法・用量の設定根拠.....	6
1.8.3	使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	9

表

表 1.8.3-1	使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	9
-----------	------------------------	---

1.8 添付文書(案)の設定根拠

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

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

Phase 2a Part, Phase 2b Part の結果に基づく設定根拠は以下の通りであった。

S-217622 は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセッ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により、SARS-CoV-2 の増殖を阻害する経口投与可能な抗ウイルス剤である (2.4.2.1.1 項参照)。

非臨床薬理試験の *in vitro* 評価では、S-217622 はスパイクタンパク質に変異が認められている複数の臨床分離株に対して抗 SARS-CoV-2 活性を有し、臨床分離株に対する感受性の違いは株間で小さく、細胞障害を起こす濃度より極めて低い濃度で抗 SARS-CoV-2 活性を有することが示された (2.4.2.1.2 項参照)。また、SARS-CoV-2 感染マウスを用いた *in vivo* 評価では、S-217622 を経口投与することにより、感染直後及び 24 時間後に投与開始したいずれの場合でも、用量依存的に肺内ウイルス力価の減少が認められた (2.4.2.1.3 項参照)。

臨床試験では、SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) を実施した。T1221 試験は、軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2a Part, 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b Part 及び Phase 3 Part, 並びに無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b/3 Part で構成された。これらの Part のうち、Phase 2b Part の 2 つの主要評価項目及び Phase 2a Part の最終解析結果を用いて、本剤の有効性を評価した。

(1) 抗ウイルス効果

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b Part の主要評価項目の 1 つである、Day 4 時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの調整済み変化量は、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群でプラセボと比較して有意に大きかった (いずれも $p < 0.0001$) (2.5.4.1.3.2.2 項参照)。Day 2 及び Day 6 においても、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で有意差が認められた (Day 2: それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, Day 6: それぞれ $p = 0.0012$, $p = 0.0010$)。

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2a Part の主要評価項目である、ウイルス力価のベースラインからの変化量について、Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少を示し、調整済み変化量の推定値もプラセボ群と比較して約 $1 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) の減少を示した (2.5.4.1.3.2.2 項参照)。また、ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量について、Day 4 時点でプラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で約 $1.4 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し、調整済み

変化量の推定値もプラセボ群と比較して約 $1 \log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した (2.5.4.1.3.3.1 項参照)。その他、ウイルス力価陽性率及びウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間においても、抗ウイルス効果を示す結果が得られ、RT-PCR 陽性率及び RT-PCR 陰性が最初に確認されるまでの時間についても抗ウイルス効果を示す傾向がみられた (2.5.4.1.3.3.2～2.5.4.1.3.3.5 項参照)。

以上の結果から、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において抗ウイルス効果が確認された。

(2) 臨床症状改善効果

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b Part のもう 1 つの主要評価項目である、COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量について、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意差が認められなかったものの、調整済み変化量の推定値は、375/125 mg 群及び 750/250 mg の両群でプラセボ群と比較して大きかった。オミクロン株流行後の感染者を中心に評価がなされた Phase 2b Part の被験者集団ではベースラインのスコアの平均値が 1 (軽度) 未満の症状が多く、1 (軽度) 以上であったのは、けん怠感 (疲労感)、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳であり、これらの症状を含む、呼吸器症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ [呼吸困難]) では、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群との間で有意な改善がみられた (それぞれ $p=0.0153$, $p=0.0033$)。また、主な臨床症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、悪寒/発汗、熱っぽさ又は発熱) 及び急性症状 (喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱) のサブ合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量では、750/250 mg 群においてプラセボ群との間で有意な改善がみられ (それぞれ $p=0.0149$ 又は $p=0.0070$)、375/125 mg 群においては有意差が認められなかったものの、プラセボ群より改善する傾向がみられた (2.5.4.1.3.2.1 項参照)。

Phase 2a Part の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者における COVID-19 症状が回復するまでの時間、COVID-19 症状合計スコアのベースラインからの変化量、及び COVID-19 症状が回復した被験者の割合においても、臨床症状改善効果を示す傾向がみられた (2.5.4.1.3.3.6～2.5.4.1.3.3.8 項参照)。

以上の結果から、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において臨床症状改善効果が確認された。

以上のように、T1221 試験 Phase 2b Part の主要評価項目のうち、プラセボに対して有意な抗ウイルス効果が確認され、COVID-19 の 12 症状では有意差が認められなかったものの、呼吸器症状で臨床症状改善効果が確認された。また、Phase 2a Part の主要評価項目でも抗ウイルス効果が確認され、複数の副次評価項目でも抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果を支持する結果が得られた。これらのことから、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者において SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認されたと考え、本邦における効能又は効果を「SARS-CoV-2 による感染症」と設定した。

今回、Phase 3 Part の主要な結果を入手し、効能・効果について再検討した。

<臨床症状改善効果>

ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団において、主要評価項目である COVID-19 の 5 症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感 [疲労感]) が快復するまでの時間では、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で、中央値として 24.3 時間 (約 1 日) の短縮がみられた。また、申請用法用量である 375/125 mg 群で統計学的にも有意な差が示されたことから (Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：片側 $p = 0.0204$)、Phase 3 Part の主要目的は達成した (2.5.4.2.3.2.1 項参照)。この結果から、Phase 2b Part で示唆された本剤の臨床症状改善効果が検証された。さらに、その他の副次評価項目である COVID-19 の 12 症状及び 14 症状が快復するまでの時間において、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団では、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で、中央値としてそれぞれ 34.0 時間 (約 1.5 日) の短縮傾向及び 44.1 時間 (約 2 日) の短縮が認められたことから (2.5.4.2.3.4.1 項参照)、オミクロン株に特徴的として評価対象とした 5 症状に限らず COVID-19 の幅広い症状においても類似の傾向を示し、本剤の臨床症状改善効果を支持しているものと考ええる。

<抗ウイルス効果>

主要な副次評価項目である、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団における Day 4 でのウイルス RNA 量のベースラインからの変化量について、調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群で約 $1.5 \log_{10} (\text{copies/mL})$ の減少を示し、統計学的にも有意な差が示されたことから ($p < 0.0001$)、主要評価項目と同様に仮説が検証された (2.5.4.2.3.3.1 項参照)。もう一つの主要な副次評価項目である、SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間に関する結果は現在得られていないものの、Phase 2a Part 及び Phase 2b Part で一貫して、ウイルス力価及びウイルス RNA を基準とした、本剤の優れた抗ウイルス効果が確認されており、ウイルス力価による評価はウイルス RNA による評価よりも感度が高いことから、もう一つの主要な副次評価項目においても効果が確認される可能性は高いと考える。

以上に示した通り、Phase 3 Part で主要目的を達成し、COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満の集団で、軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に対する臨床症状改善効果及びウイルス RNA を基準とした抗ウイルス効果が検証されたため、本邦における効能・効果は、前回から変更せず「SARS-CoV-2 による感染症」とした。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量 (案)

通常、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375 mgを、2日目から5日目は125 mgを1日1回経口投与する。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

Phase 2a Part, Phase 2b Partの結果に基づく設定根拠は以下の通りであった。

非臨床薬理試験のヒトプライマリー気道上皮細胞を用いた評価の結果、ヒトで SARS-CoV-2 ウイルス量を90%低下させるために必要な本剤の血漿中薬物濃度 (PA-EC₉₀) は、0.374 µg/mLであった。また、SARS-CoV-2 感染マウスを用いた薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析の結果、本剤投与により肺内ウイルス力価を低下させるためには、必要薬効濃度を上回る血漿中薬物濃度を、投与期間を通じて維持することが重要であると考えられた。肺内ウイルス力価を1 log₁₀, 2 log₁₀ 及び 3 log₁₀ (TCID₅₀/mL) 低下させるために必要なマウス血漿中薬物濃度 (C_{48hr}) はそれぞれ1.61, 7.90 及び 30.7 µg/mLであり、Potency shiftを考慮して計算すると、それらに対応するヒト血漿中薬物濃度は、それぞれ1.24, 6.09 及び 23.7 µg/mLと推定された (2.4.2.1.4 項参照)。

健康成人を対象とした第1相試験 (T1211 試験) で、日本人健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) の20~2000 mgを1日1回単回投与した結果、C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増大し、半減期は42.2~48.1 時間であった (2.5.3.1.1 項参照)。また、これらの用量において安全性に大きな懸念はなく、忍容性は良好であった (2.5.5.1.5 項参照)。したがって、投与開始後から速やかに抗ウイルス効果の発現に必要な血漿中薬物濃度に到達し、その血漿中薬物濃度を維持し、反復投与による曝露の蓄積を小さくするためには、負荷用量と維持用量を組み合わせることが妥当と考えた。また、ヒトからヒトへの SARS-CoV-2 伝播期間及び感染後の臨床経過も踏まえ [1]、非臨床薬理試験に基づき算出した有効性が期待できる血漿中薬物濃度を満たす用法用量として、Day 1 にのみ負荷用量として 375 mg、その後 Day 2~5 に維持用量として 125 mg (375/125 mg)、又は Day 1 にのみ負荷用量として 750 mg、その後 Day 2~5 に維持用量として 250 mg (750/250 mg) の1日1回5日間反復投与を設定した。

T1211 試験で、日本人健康成人男性に S-217622 (懸濁剤) の 375/125 mg 又は 750/250 mg を1日1回5日間反復投与した結果、投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められ (2.5.3.1.1 項参照)、設定した負荷用量と維持用量の適切性が確認された。さらに、375/125 mg 群及び 750/250 mg 群ともに、投与期間を通じて、PA-EC₉₀ を十分に上回る血漿中薬物濃度を維持しており、さらに、マウス感染モデルにおいて肺内ウイルス力価を 2 log₁₀ (TCID₅₀/mL) 低下させるために必要な血漿中薬物濃度に相当するヒト血漿中薬物濃度 (6.09 µg/mL) を上回ることが示された (2.5.3.1.1 項参照)。安全性及び忍容性については、安全性に大きな懸念はなく、忍容性は良好であった (2.5.5.1.5 項参照)。これらの結果から、SARS-CoV-2 感染者を対象とした第2/3相試験 (T1221 試験) では、軽症/中等症及び無症候/軽度症状のみ有する SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を1日1回5日間反復投与したときの、S-217622 の有効性及び安全性を評価することとした。なお、T1211 試験における懸濁剤による食事の影響の検討により、食

事によって臨床的に有意な薬物動態への影響が認められなかったことから (2.5.2.3 項参照), 食事条件の設定は不要とした。

T1221 試験の Phase 2b Part において, 1.8.1.2 項で述べた通り, 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者に 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認された。また, 安全性及び忍容性については, T1221 試験の Phase 2b Part において, 死亡を含む重篤な有害事象は報告されておらず, 副作用の発現率は 375/125 mg 群で 13.6% (19/140 例), 750/250 mg 群で 22.1% (31/140 例) であった。いずれかの用量で 2%以上に報告された副作用は 375/125 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (9.3% [13/140 例]) のみ, 750/250 mg 群で高比重リポ蛋白減少 (15.7% [22/140 例]) 及び脂質異常症 (2.1% [3/140 例]) であり, 安全性に大きな懸念はなく, 忍容性は良好であった (2.5.5.1.2 項参照)。さらに, PK/PD 解析から, 評価した曝露範囲では投与後 20~28 時間の血漿中濃度 (C_{24hr}) の全ての 카테고리 (20 $\mu\text{g/mL}$ 未満, 20 以上 40 $\mu\text{g/mL}$ 未満, 40 $\mu\text{g/mL}$ 以上) で同程度の抗ウイルス効果及び臨床症状改善効果が確認された (2.5.3.1.3.2 項参照)。

T1221 試験において, 現時点では 20 歳未満への投与経験が少ないものの, COVID-19 の流行拡大に伴い, 小児の SARS-CoV-2 感染者が増加していることに鑑みると [1], 小児の治療選択肢の 1 つとして, 本剤を使用可能な状況にしておくことは有益であると考えた。本剤は 3C-Like プロテアーゼ阻害により SARS-CoV-2 の増殖を阻害する抗ウイルス剤であるため, 薬理作用は成人と小児で同様であり, 必要薬効濃度に差はないと考えられた。さらに, 本剤の代謝経路は複数存在することが示唆されており, 一部は尿中に排泄されるが (2.5.3.1.2.3 項参照), 主な薬物代謝酵素及びトランスポーターの発現量並びに腎機能は 10 歳以上の小児と成人で大きく異ならないと報告されており [2], 10 歳以上の小児と成人で本剤の曝露に大きな差はないと考えられた。これらのことから, 10 歳以上の小児においても, 成人と同じ用法・用量を設定することが可能であると考え, T1221 試験に合わせ, 12 歳以上の小児を対象とした。20 歳未満への投与経験として, Phase 2a Part の 375/125 mg 群の 1 例 (15 歳), Phase 2b Part の 375/125 mg 群の 7 例 (13~19 歳), 750/250 mg 群の 7 例 (12~19 歳), プラセボ群の 4 例 (16~19 歳) において, 安全性に特段の懸念は認められなかった (2.5.5.1.4 項参照)。また, 母集団薬物動態解析において, 年齢カテゴリ (12~14 歳, 15~17 歳, 18~64 歳及び 65 歳以上) 間において大きな曝露の差は認められなかったことから, 評価した年齢範囲では年齢による用量調節は不要と考えた (2.5.3.1.3.1, 2.5.3.2.6 項参照)。

以上より, 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群ともに十分な抗ウイルス効果及び一定の臨床的有効性がみられ, 安全性及び忍容性が確認された。PK/PD 解析の結果, 曝露間で明確な差はなく, 375/125 mg 群で十分な抗ウイルス効果が確認できたことから, 本剤の用法用量は「通常, 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 375 mg を, 2 日目から 5 日目は 125 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定した。

今回、Phase 3 Part の主要な結果を入手し、用法・用量について再検討した。

上記の通り、SARS-CoV-2 感染者を対象とした第 2/3 相試験 (T1221 試験) の用法・用量は、非臨床薬理試験及び健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験) の結果を踏まえ、375/125 mg、750/250 mg と設定し、Phase 2b Part の結果を用いた PK/PD 解析において、両投与量による曝露間で本剤の有効性に明確な差はなく、375/125 mg 群で十分な抗ウイルス効果が確認できたことから、本剤の申請用法・用量として低用量である 375/125 mg を選択していた。

2022 年 2 月 25 日に製造承認販売申請を行い、同年 7 月 20 日の薬事分科会・医薬品第二部会 (合同開催) において、Phase 3 Part 等の結果をもって継続審議と判断されたものの、承認される場合は用法・用量を 375/125 mg とすることは妥当と判断されたことから [3]、Phase 3 Part で有効性の検証対象とする用量を 375/125 mg 群に限定し、750/250 mg 群は、安全性解析及び副次的な位置付けとしての有効性解析に使用することとした。

Phase 3 Part の結果として、ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間に関する結果が得られていないため、治験実施計画書で規定した多重性調整の固定順序法における 3 番目以降は評価できないものの、ITT 集団のうち、COVID-19 発症から無作為割付けまでの時間が 72 時間未満の集団において、主要評価項目「COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間」及び主要な副次評価項目「Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス RNA 量のベースラインからの変化量」で統計学的に有意な差が認められ、本剤の臨床症状改善効果及びウイルス RNA を基準とした抗ウイルス効果が検証された (2.5.4.2.4 項参照)。また、その集団におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して 375/125 mg 群及び 750/250 mg 群の両群で、Day 2 で約 0.5 log₁₀ copies/mL、Day 4 で約 1.5 log₁₀ copies/mL、Day 6 で約 1.3 log₁₀ copies/mL の減少を示し (2.5.4.2.3.4.2 項参照)、用量間に差はなく、375/125 mg 群でも 750/250 mg と同等の抗ウイルス効果が認められたことから、本剤の申請用法・用量を変更する必要はないと判断した。

参考文献

1. 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 6.2 版. 2022 年 1 月 27 日.
2. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 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. 令和 2 年 6 月 30 日.
3. ゴコーバ錠 125 mg 錠 審査報告書.

<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000966600.pdf>. <アクセス日: 2022 年 10 月 3 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。

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
<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 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、ブロナンセリン、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、ロミタピドメシル酸塩、リファブチン、フィネレノン、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〔10.1 参照〕</p> <p>2.3 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〔9.2.1、9.3.1、10.2 参照〕</p> <p>2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕</p>	<p>2.1 過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。</p> <p>2.2 本剤は CYP3A 阻害作用を有し, 本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合, 併用薬の血中濃度が上昇し, 重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。また, 本剤は CYP3A の基質であり, 本剤と CYP3A を強く誘導する薬剤を併用した場合, 本剤の血中濃度が低下し, 作用が減弱する可能性がある。以上の理由により, これらの薬剤を設定した。</p> <p>2.3 本剤は CYP3A 阻害作用を有し, 本剤と併用した場合, コルヒチンの血中濃度が上昇し, 腎機能又は肝機能障害がある患者で重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した。</p> <p>2.4 非臨床試験の結果に基づき設定した。</p>

<p>5. 効能・効果に関連する注意</p> <p>5.1 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。</p> <p>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 参照]</p> <p>5.3 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。</p>	<p>5.1 本剤の適正使用のために設定した。</p> <p>5.1 本剤の適正使用のために設定した。</p> <p>5.3 臨床試験での選択及び除外基準に基づき設定した。</p>
<p>7. 用法・用量に関連する注意</p> <p>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こと。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。[17.1.1 参照]</p>	<p>臨床試験での結果に基づき設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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こと。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こと。[10.、16.7.1、16.7.2 参照]</p>	<p>本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>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。</p> <p>9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者</p> <p>投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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。</p> <p>9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者</p> <p>投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2 参照]</p>	<p>9.2 腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の薬物動態や副作用発現状況への影響が不明であるため、設定した。</p> <p>9.2.1 本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と併用した場合、コルヒチンの血中濃度が上昇し、腎臓に障害がある患者で重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した。</p> <p>9.3 肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の薬物動態や副作用発現状況への影響が不明であるため、設定した。</p>

9.3.2 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。

9.3.3 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。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤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こと。[2.4、9.5 参照]

9.5 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こと。

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

9.3.1 本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と併用した場合、コルヒチンの血中濃度が上昇し、肝臓に障害がある患者で重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した。

9.3.2 重度の肝機能障害患者に対する投与経験はなく、主な消失過程が肝代謝であることを踏まえると、重度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が著しく上昇する可能性があり、反復投与時の安全性及び忍容性が確認されている血漿中曝露量を大きく超える可能性が考えられることから設定した。

9.3.3 中等度の肝機能障害患者に対する投与経験はなく、主な消失過程が肝代謝であることを踏まえると、中等度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。

9.4 ウサギにおいて、母動物に毒性が認められた用量(臨床曝露量の 5.0 倍相当以上)で胎児に軸骨格形態異常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。また、ラットにおいて、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)で胎児の軽度発育遅延及び出産児の生存率の低下が認められている。これらの情報を踏まえ、複数の避妊方法から適切な方法を選択するよう指導するために設定した。

9.5 非臨床試験の結果に基づき設定した。なお、臨床試験において、妊娠症例は報告されていない。

<p>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。[2.4、9.4 参照]</p> <p>9.6 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。</p> <p>9.7 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。</p>	<p>9.6 ヒトにおける本剤の乳汁移行性は不明であるが、ラットで乳汁中への移行が報告されていることから設定した。</p> <p>9.7 臨床試験において、12 歳未満の小児等に対する使用経験はないことから、設定した。</p>															
<p>10. 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こと。 [8.、16.7.1、16.7.2 参照]</p>	<p>相互作用に関わる基本的な情報として記載した。</p>															
<p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="204 1279 783 2016"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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) [2.2 参照]</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>チカグレロル (プリリント) [2.2 参照]</td> <td>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。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>エプレレノン (セララ) [2.2 参照]</td> <td>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。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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) [2.2 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 (プリリント) [2.2 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) [2.2 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	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		<p>10.1 本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。また、本剤は CYP3A の基質であり、本剤と CYP3A を強く誘導する薬剤を併用した場合、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。以上の理由により、これらの薬剤を併用禁忌に設定した。</p>
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) [2.2 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 (プリリント) [2.2 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) [2.2 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	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															

<p>(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 [2.2 参照]</p>	<p>るおそれがある。</p>	
<p>シンバスタチン (リボバス) [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>トリアゾラム (ハルシオン) [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>アナモレリン塩酸 塩 (エドルミズ) [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>イバプラジン塩酸 塩 (コララン) [2.2 参照]</p>	<p>過度の徐脈があら われることがある。</p>	
<p>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) [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>イブルチニブ (イムブルビカ) [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>プロナンセリン (ロナセン) ルラシドン塩酸塩 (ラツォダ) [2.2 参照]</p>	<p>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。</p>	
<p>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) [2.2 参照]</p>	<p>アゼルニジピンの 作用を増強するお それがある。</p>	
<p>スボレキサント (ベルソムラ)</p>	<p>スボレキサントの 血中濃度上昇によ</p>	

[2.2 参照]	り、作用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) [2.2 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。	
ロミタピドメシル 酸塩 (ジャクスタ ピッド) [2.2 参照]	ロミタピ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 (ミコブチン) [2.2 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) [2.2 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。	
リバーロキサバン (イグザレルト) [2.2 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、リバーロキサバ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) [2.2 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。
アバルタミド (アーリーダ) カルバマゼピン (テグレトール) [2.2 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	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。

(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 [2.2 参照]		
--	--	--

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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 [16.7.2 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、フェンタニルクエン酸塩、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、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、ルキシ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		
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 アルプラゾラム ゾピクロン トルテロジン酒石酸塩		

10.2 本剤と CYP3A で代謝される薬剤を併用した場合、併用薬の血中濃度が上昇し、併用薬の作用が増強されたり、副作用が発現しやすくなる可能性がある。本剤は CYP3A の基質であり、本剤と CYP3A を中程度誘導する薬剤を併用した場合、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性がある。また、本剤は T1215 試験において P-gp, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を有することが確認されており、*in vitro* 試験で OAT3 の阻害作用を有することが示唆されている。これらトランスポーターによって排出される薬剤と併用した場合、併用薬のクリアランスが低下する可能性がある。以上の理由より、これらの薬剤を併用注意に設定した。

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 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 [16.7.2 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 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	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。		
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、アピキサバン			
ジソピラミド シロスタゾール			
ビンカア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こと。		
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 [2.3、9.2.1、9.3.1 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 [16.7.2 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 [16.7.2 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、作用が减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	<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

	がある。	キサートの尿中排出を遅延させるおそれがある。	
11. 副作用 次の副作用があらわ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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		副作用に対する一般的な注意喚起として記載した。	
11.2 その他の副作用		11.2 T1221 試験 Phase 2a Part, Phase 2b Part, Phase 3 Part で認められた有害事象のうち、本剤の予測される副作用として注意喚起が必要な事象を記載した。	
種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満 頻度不明
過敏症			発疹 そう痒
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
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。		14.1 「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」 (日薬連発第 54 号, 平成 31 年 1 月 17 日付) No. 44 に基づき, 設定した。	
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 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 ¹⁾ 。		15.2 非臨床試験で認められた所見のうち、情報提供が必要と考える所見を記載した。	