

# 緊急承認医薬品のお知らせ(概要)

令和4年11月24日

公益社団法人 福岡県薬剤師会薬事情報センター

厚生労働省は下記の医薬品について令和4年11月22日に緊急承認しました(薬価基準未収載)。

詳細は pmda のホームページでご確認ください。

(URL:<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

劇:劇薬、処:処方箋医薬品

| 分類  | 医薬品名(会社名)  | 識別コード                 | 規格・単位                     | 規制  |
|-----|--|-----------------------|---------------------------|-----|
| 625 | ゾコーバ錠 125mg (塩野義)  | 白色～淡黄白色素錠<br>㊉711/125 | 125mg 1T<br>(エンシトレルビルとして) | 劇 処 |
| 概要  | <p><b>(有効成分)</b>エンシトレルビル フマル酸<br/>抗ウイルス薬。プロテアーゼ阻害薬。</p> <p><b>(効能・効果)</b><br/>SARS-CoV-2による感染症。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・添付文書「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p><b>(用法・用量)</b><br/>12歳以上の小児及び成人は、1日目は375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul> <p><b>(禁忌)</b><br/>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、妊婦又は妊娠している可能性のある女性。</p> <p><b>(併用禁忌)</b><br/>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 メドキシミル、スボレキサント、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。</p> <p><b>(相互作用)</b><br/>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。</p> <p><b>(重要な基本的注意)</b><br/>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。</p> <p><b>(生殖能を有する者)</b><br/>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。</p> <p><b>(妊婦)</b><br/>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。</p> <p><b>(授乳婦)</b><br/>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><b>(小児等)</b><br/>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> |                       |                           |     |

**(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回経口投与した、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

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(※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、快復の定義は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のとおりであった。

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。

**表 主要評価項目の結果**

|  | 本剤群             | プラセボ群 |
|--|-----------------|-------|
| 例数                                     | 336             | 321   |
| 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] |       |

(貯法)室温保存

(有効期間)2年

(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。

(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。
- ・ 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・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。
- ・ 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。

※ゾコーバ錠 125mgの配分対象薬局については、当面の間(2週間程度)は福岡県が選定したパキロビッド™バック調剤実績のある薬局とされ、当該薬局には福岡県から「ゾコーバ登録センター」への登録協力依頼文が11月24日付で送付されています。なお、2週間程度を経過した後、対応薬局の拡充が予定されています。

(医薬品医療機器総合機構での審査の総合評価) 令和4年11月22日 薬事・食品衛生審議会 令和4年度第5回薬事分科会、令和4年度第13回医薬品第二部会(合同開催) 資料より

(有効性について)

検討可能な情報に限りがある上での、現時点での結論であることに留意する必要があるが、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(T1221試験)の第Ⅲ相パートにおいて、症状発現から無作為化までの時間が72時間未満のSARS-CoV-2による感染症患者に対して、プラセボ群と比較して本薬375/125mg群において5症状の快復までの時間が短くなることが示され、12症状でも快復までの時間が短くなる傾向が認められたことも踏まえると、本品目がSARS-CoV-2による感染症に対する有効性を有すると推定するに足る情報は得られたと判断した。

なお、有効性に関する追加解析等によって、推定された本剤の有効性の妥当性を再検討し、その結果に応じて製造販売承認の見直しを含めた適切な対応を取る必要があると考える。

(安全性について)

催奇形性リスク及び薬物相互作用を含めて適切に注意喚起を行うことで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。ただし、小児患者における本薬の投与経験は限られており、特に体重 40kg 未満の小児における投与経験はないことから、製造販売後においても引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある。

また、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(T1221 試験)の第Ⅲ相パートの総括報告書等において、新たに得られた情報に基づいて、推定された本剤の有効性の妥当性を再検討し、確認できた内容を踏まえた本剤のベネフィット・リスクに関する総合的な考察を申請者が十分に行うための時間を考慮し、医薬品医療機器等法第 14 条の 2 の 2 第 1 項に基づく緊急承認の期限は 1 年が適当と考える。