

## エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ<sup>®</sup>錠 125mg）

### COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：

12 歳以上の小児は薬事承認上の投与対象である。ウイルス量の減少と症状改善効果が期待される<sup>1)</sup>。

### 本来の適応症：

SARS-CoV-2 による感染症<sup>1)</sup>（2022 年 11 月 22 日に新型コロナウイルスに対する治療薬として緊急承認された）

### 入手方法：

安定的な入手が可能になるまでは、一般流通は行われず、厚生労働省が所有したうえで、対象となる患者が発生した場合、2022 年 12 月 15 日から都道府県が選定した医療機関および薬局からの依頼に基づき、無償で譲渡されている<sup>2)</sup>。

### 投与時の注意点<sup>1),3)</sup>：

- 本剤は、COVID-19 の 5 つの症状（鼻水または鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器症状、熱っぽさまたは発熱、倦怠感（疲労感））への効果が検討された臨床試験における成績等を踏まえ、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。
- 重症度の高い COVID-19 患者に対する有効性は検討されていない。なお、重症度が高いとは、概ね中等症Ⅱ（呼吸不全のため酸素投与が必要）以上が該当すると考えられる。
- 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。
- 本剤においては、重症化リスク因子のある軽症例に対して、重症化抑制効果を裏付けるデータは得られていない。
- 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ており、SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから遅くとも 72 時間以内に初回投与すること。
- 本剤は CYP3A を強く阻害するため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使用する場合、事前に相談するよう患者に指導すること（併用禁忌薬と併用注意薬については、添付文書を参照）。
- 動物での非臨床試験において、流産、奇形などの影響が報告されている。妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しないこと、乳汁への移行が認められるため、授乳しないことが望ましい。妊娠の可能性のある女性に対しては、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。

■軽度、中等度腎機能障害患者（eGFR 30～90mL/min/1.73m<sup>2</sup>）は正常腎機能患者との比較において、血漿中 C<sub>max</sub> および AUC に差異を認めていないため、容量調節は不要と考えられる。ただし、重度腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、治療上の有益性が上回ると判断される場合においてのみ投与を考慮すること。

■軽度肝機能障害患者において、有害事象の発現状況に肝機能正常患者との差異は認められていない。中等度肝機能障害患者においては、臨床試験の結果が出るまで、治療上の有益性が上回ると判断される場合においてのみ投与を考慮すること。

■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。

■本剤は食事の有無に関係なく投与できる。

#### 小児への適応と用法・用量<sup>1)</sup>：

【12歳以上の小児】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（成人と同一の用法・用量）。

#### 作用機序<sup>3)</sup>：

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。

#### *in vitro* 研究または動物実験の成績<sup>3)</sup>：

■*in vitro* の抗ウイルス活性：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）、アルファ株（B. 1. 1. 7 系統）、ベータ株（B. 1. 351 系統）、ガンマ株（P. 1 系統）、デルタ株（B. 1. 617. 2 系統）、シータ株（P. 3 系統）、ラムダ株（C. 37 系統）、ミュー株（B. 1. 621 系統）及びオミクロン株（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（EC<sub>50</sub> 値）は、VeroE6/TMPRSS2 細胞で 0.22～0.52 μmol/L、HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞で 0.026～0.064 μmol/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 90%有効濃度（EC<sub>90</sub> 値）は 0.117 μmol/L であった。

■*in vivo* の抗ウイルス活性：SARS-CoV-2 臨床分離株を接種した感染マウス及びハムスターにおいて、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及び RNA 量を、用量依存的に減少させた。また、ハムスターにおいて鼻甲介のウイルス力価を減少させた。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。

■**薬剤耐性（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。

■**薬剤耐性（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、本剤の投与前後の塩基配列解析が可能であった本剤群の被験者 34 名のうち、10 名で本剤投与後に 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、4 名で 1 種のアミノ酸変異（A234S、L87F、H246Y、T198I：各 1 名）が認められ、6 名で本剤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 名）が認められた。

#### 臨床報告<sup>1),4)</sup>:

■国際共同Ⅱ/Ⅲ相試験 [T1221 試験] 第Ⅲ相パート：オミクロン株流行期における 12 歳以上 70 歳未満（18 歳未満は体重 40kg 以上に限る）の SARS-CoV2 による感染症患者を対象に、1 日目はエンシトレルビル 375mg またはプラセボを、2 日目から 5 日目はエンシトレルビル 125mg またはプラセボを 1 日 1 回経口投与する 2 群に、1 対 1 で無作為に割り付け有効性および安全性を評価した。主要評価項目は、COVID-19 の 5 つの症状（鼻水または鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器症状、熱っぽさまたは発熱、倦怠感（疲労感））が回復するまでの時間とした。上記の 5 症状が快復するまでの時間の中央値は、72 時間未満の薬剤投与群（336 名）で 167.9 時間、プラセボ群（321 名）は 192.2 時間と 24 時間程度の短縮を認めた（ $p=0.04$ ）。また、上記の薬剤投与群（340 名）における投与 4 日目（3 回投与後）のベースラインからのウイルス RNA 変化量は、プラセボ群（337 名）と比較して  $1.4 \log_{10}$  copies/mL 以上大きかった（ $p<0.0001$ ）。

#### 文献:

1) ゾコーバ錠 125mg 添付文書. 2022 年 11 月作成(第 1 版)

[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/62500B8F1020\\_1\\_02/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/62500B8F1020_1_02/?view=frame&style=XML&lang=ja)

2) 新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ゾコーバ錠 125mg）の医療機関及び薬局への配分について（令和 4 年 11 月 22 日（令和 4 年 12 月 12 日最終改正）付事務連絡）<https://www.mhlw.go.jp/content/001022827.pdf>

3) 一般社団法人日本感染症学会 COVID-19 治療薬タスクフォース. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 (第 15 版)

[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_drug\\_221122.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_221122.pdf)

4) ゾコーバ錠 125mg 申請資料概要 (令和 4 年度)

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220719001/navi.html>