

Information from Industry



日常診療下におけるエンシトレルビルフマル酸の安全性と有効性 — 一般使用成績調査 (中間解析結果) —

Safety and effectiveness of Ensitrelvir for the treatment of COVID-19 in clinical practice
— A post-marketing surveillance (interim analysis) —

なかがわ のりこ
中川 宜子¹⁾ • おぐら えりこ
小倉 江里子²⁾
Noriko Nakagawa Eriko Ogura
はやし のりこ つきむら えり
林 倫子¹⁾ • **月村 江里**³⁾
Noriko Hayashi Eri Tsukimura
たかしま さとる
高島 理¹⁾
Satoru Takashima

中川 宜子
2000年 塩野義製薬株式会社 入社・製品情報部
'04年 同 医薬情報センター
'10年 同 営業企画部, のち製品戦略部
'16年 同 安全管理部
'17年 シオノギファーマコビジランスセンター(株)出向
'19年 塩野義製薬株式会社 安全管理部

Key words 抗ウイルス薬, 使用成績調査, COVID-19, エンシトレルビル フマル酸, 安全性

- 1) 塩野義製薬株式会社 安全管理部
Pharmacovigilance Department
Shionogi & Co., Ltd.
- 2) 塩野義製薬株式会社 医薬開発本部
Global Development Division
Shionogi & Co., Ltd.
- 3) シオノギビジネスパートナー株式会社
ファーマコビジランス本部
Pharmacovigilance Division
Shionogi Business Partner Co., Ltd.

Abstract

エンシトレルビル フマル酸の一般使用成績調査の中間解析を実施した。対象は、本剤の治療歴のない COVID-19 患者で、安全性と有効性の情報を収集した。安全性解析対象は 1,589 例で、副作用発現割合は 8.1% (128 例)、主な副作用は下痢 (2.4%), 悪心 (1.3%), 及び頭痛 (1.1%) であった。有効性解析対象は 1,584 例で、解熱までの時間は 36.0 時間、全症状消失までの時間は 156.0 時間であった (中央値)。本中間解析より、日常診療下にて、エンシトレルビル フマル酸の忍容性と有効性において新たな懸念は認められなかった。



はじめに

SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) は、発症後数日はウイルス増殖、1 週間前後からは

宿主免疫による炎症反応が主な病態と考えられていることから、発症早期には対症療法に加え抗ウイルス薬または中和抗体薬の投与を症状に応じて考慮すること、発症 1 週間前後以降の呼吸不全を伴う中等症・重症の病態には呼吸管理に加え抗ウイルス薬及び免疫抑制・調整薬を投与することが推奨されている。軽症の場合、特別な医療によらなくても、経過観察のみで自然に軽快することが多いが、一方で診察時は軽症と判断されても、発症後 2 週目までに急速に病状が進行することもある^{1) 2)}。

エンシトレルビル フマル酸 (ズコーバ®錠。以下、本剤と略す) は、COVID-19 に対する抗ウイルス薬であり、SARS-CoV-2 遺伝子にコードされるポリタンパク質のプロセシング及びウイルス複製に必須である 3C-like (3CL) プロテアーゼを阻害することで、抗ウイルス効果を発揮する。

本剤は、軽症/中等症の COVID-19 患者に 5 日間経口投与したときの COVID-19 の 5 つ

の症状〔鼻水または鼻づまり, 喉の痛み, 咳, 熱っぽさまたは発熱, けん怠感 (疲労感)〕への有効性および安全性が検証された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (T1221 試験) Phase 3 Part における成績などを踏まえ, 2022 年 11 月に「SARS-CoV-2 による感染症」の効能・効果にて, 緊急承認された。さらに, 前述の Phase 3 Part の探索的評価として実施された患者の Long COVID 罹患後症状の調査結果より, 本剤による COVID-19 急性期の治療が Long COVID 発現を抑制する可能性が示唆されている³⁾。

現在, 日常診療下における本剤の安全性と有効性の情報を収集する目的で, 調査期間: 2022 年 11 月から 2023 年 12 月, 調査予定症例数: 3,000 例の一般使用成績調査が行われており, 今回, 2023 年 7 月までに集積した症例データの中間解析の結果を報告する。

1. 方法

試験概要を図 1 に示す。

1) 対象と調査方法

本調査は, 「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(令和 4 年 5 月 20 日)(厚生労働省令第 84 号)を遵守して行われているものであり, 承認された効能・効果および用法・用量に基づく一般使用成績調査である。なお, 本剤の承認された用法・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。」である。

対象は, 本剤を初めて投与され, 本調査でのデータ収集・利用の同意が文書で得られた COVID-19 患者とした。調査期間は, 2022 年



*: ICH (International Conference of Harmonization) における三極の合意事項に基づき (文献 5), 以下のように定義した。
 重篤な有害事象 (SAE): 死に至るもの, 生命を脅かすもの, 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの, 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの, 先天異常を来すもの, その他 医学的に重要な状態と判断される事象または反応。
 有害事象 (AE): 医薬品が投与された患者に生じた, あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
 副作用 (ADR): 有害事象のうち, 医師により当該医薬品との因果関係が否定できないと判断されたもの。

図 1 試験概要

11月から2023年12月までとし、調査予定症例数は3,000例とした。調査方法は、各施設が契約例数に達するまで連続して症例を登録する連続調査方式を採用し、観察期間は本剤の投与開始日から28日間とした(UMIN試験ID: UMIN000049727)。

2) 調査項目

- ① 患者背景として、年齢、性別、発症から本剤投与開始までの時間、ウイルス型、重症度、COVID-19感染歴、ワクチン接種歴、合併症などに加え、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き(第9.0版)²⁾の重症化リスク因子を参考に、ハイリスク因子について調査した。また、治療因子として、本剤の投与期間、併用薬剤、COVID-19に対する薬剤以外の治療薬や処置について調査した。
- ② 安全性について、観察期間内に発現した有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)のうち、本剤との因果関係が否定できない事象を副作用とし、重篤性、本剤との因果関係、発現時期、副作用に対する治療、転帰、回復または軽快までの期間などを調査し、副作用の発現状況や安全性に影響を与える要因、重篤な副作用の発現状況について解析した。なお、副作用名は、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver. 26.0の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)を用いて分類した。
- ③ 有効性について、患者アンケートを用いてCOVID-19の症状(体温、全身症状、呼吸器症状、消化器症状)を1日目～9日目は1日2回(午前と午後)、10日目～14日目は1日1回(午後)調査し、症状が消失するまでの時間を確認した。また、有効性に影響を与える要因、入院・死亡の有無を調査した。

2. 結果

1) 対象症例

症例構成と患者背景を図2に示す。2022年11月の調査開始時より、2023年7月20日までにデータ固定された1,682例(166施設)を中間報告の対象とした。このうち本剤を服薬しなかった症例など93例を除外した1,589例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例から適応外使用の症例など5例を除外した1,584例を有効性解析対象症例とした。

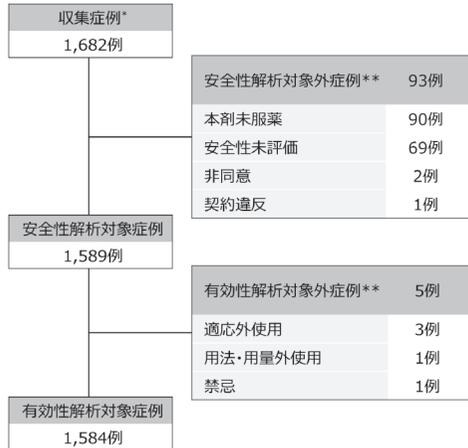
安全性解析対象症例1,589例の本剤投与開始時の年齢(平均±標準偏差)は43.7±17.2歳であり、15歳未満は3.0%、15歳以上65歳未満が85.5%、65歳以上は11.5%であった。なお、12歳未満の症例はなかった。性別は48.1%が男性、51.9%が女性であった。新型コロナウイルスワクチン接種歴「有」は78.0%であり、ほとんどの症例が2回以上の接種歴を有していた。ハイリスク因子の有無では「有」が25.0%であり、ハイリスク因子として「65歳以上の高齢者」が46.1%と多かった。本剤投与前のCOVID-19重症度は「軽症」が97.9%であった。

発症から本剤投与開始までの時間(平均±標準偏差)は32.3±23.7時間であり、90.9%が72時間未満であった。また、本剤の投与期間は5日が97.6%であり、6日以上投与された症例はなかった。併用薬「有」は87.8%であった。

2) 安全性

● 副作用発現状況

安全性解析対象症例1,589例において、副作用は8.1%(128例)に認められ、主な副作用は、「下痢」38例(2.4%)、「悪心」20例(1.3%)、「頭痛」18例(1.1%)であった。いずれも非重篤な副作用であり、重篤な副作用の発現は認められなかった。また、国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー症例を集積したことから、安全性検討事項の重要な特定されたりリスクに「アナフィ



*: 収集期間: 2022年11月22日~2023年7月31日
 **: 重複例を含む
 §: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第8.1版の表2-1主な重症化のリスク因子を参考とした。(65歳以上, 悪性腫瘍, 慢性呼吸器疾患 (COPDなど), 慢性腎臓病, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症, 心血管疾患, 脳血管疾患, 肥満 (BMI 30以上), 喫煙習慣, 妊娠後半期, 免疫抑制・調整薬の使用, その他)

項目	カテゴリー	安全性解析対象症例 1,589例 n (%)	有効性解析対象症例 1,584例 n (%)
年齢区分	15歳未満	48(3.0)	48(3.0)
	15歳以上65歳未満	1358(85.5)	1355(85.5)
	65歳以上	183(11.5)	181(11.4)
性別	男	764(48.1)	762(48.1)
	女	825(51.9)	822(51.9)
COVID-19感染歴	なし	1380(86.8)	1376(86.9)
	あり	174(11.0)	174(11.0)
	不明	35(2.2)	34(2.1)
ワクチン接種歴	なし	153(9.6)	153(9.7)
	あり	1239(78.0)	1234(77.9)
	不明	197(12.4)	197(12.4)
ハイリスク因子 [§] の有無	なし	1192(75.0)	1190(75.1)
	あり	397(25.0)	394(24.9)
併用薬剤	なし	194(12.2)	193(12.2)
	あり	1395(87.8)	1391(87.8)
発症から本剤投与開始までの時間	72時間未満	1445(90.9)	1443(91.1)
	72時間以上120時間以下	132(8.3)	132(8.3)
	120時間超	5(0.3)	5(0.3)
投与前重症度	無症候	3(0.2)	0
	軽症	1556(97.9)	1554(98.1)
	中等症I	28(1.8)	28(1.8)
	中等症II	2(0.1)	2(0.1)
	重症	0	0

図2 症例構成と患者背景

ラキシール⁴⁾を設定したが, 本調査において発現はなかった。

患者背景因子別の副作用発現割合を表1に示した。副作用の発現割合において, 男性が5.0%に対し, 女性が10.9%であった。1例において本剤投与後に妊娠検査薬で陽性となった症例が認められたが, 現時点で副作用は報告されていない。また, 年齢区分別の副作用発現割合は, 15歳未満が2.1%, 15歳以上65歳未満が8.8%で, 65歳以上は4.4%であった。ハイリスク因子別の副作用発現割合は, ハイリスク因子なしが8.8%に対し, ハイリスク因子ありは5.8%であった。

副作用の発現時期, 転帰及び回復または軽快までの期間を集計し, 表2に示した。副作用の発現時期は本剤投与開始2日目が最も多く, 90.7% (165件) が本剤投与開始から5日以内に発現した。

3) 有効性

有効性については副次的に情報を収集した。

● 解熱, 症状消失までの時間

有効性解析対象症例1,584例における, 本剤投与開始前の体温が37℃以上, または全身症状, 呼吸器症状, 消化器症状のある症例それぞれの解熱または症状消失までの時間を表3に示した。解熱までの時間は, 「本剤投与後に37℃未満が24時間以上継続した場合の最初の時点」, 各症状の消失までの時間は, 「本剤投与前のそれぞれの症状の消失が24時間以上継続した場合の最初の時点」とした。その結果, 解熱までの時間の中央値は36.0時間, 各症状の消失までの時間の中央値は全身症状が60.0時間, 呼吸器症状が144.0時間, 消化器症状が48.0時間であった。また, いずれかの症状があった症例における全症状の症状消失までの時間の中央値は156.0時間であった。

患者背景因子別にみたと, ハイリスク因子ありの患者における解熱までの時間の中央値は24.0時間, 全症状消失までの時間の中央値は132.0時間であり, ハイリスク因子なしではそれぞれ36.0時間, 156.0時間であった。

「SARS-CoV-2 による感染症」の治療薬として緊急承認された。緊急承認時においては、安全性上の大きな懸念は認められず、一定の忍容性は示されたが、患者に対する本薬の投与経験は限られており、製造販売後に多くの患者に使用された場合に、新たな安全性上の懸念が生じる可能性が考えられたことから、本調査を実施中である。

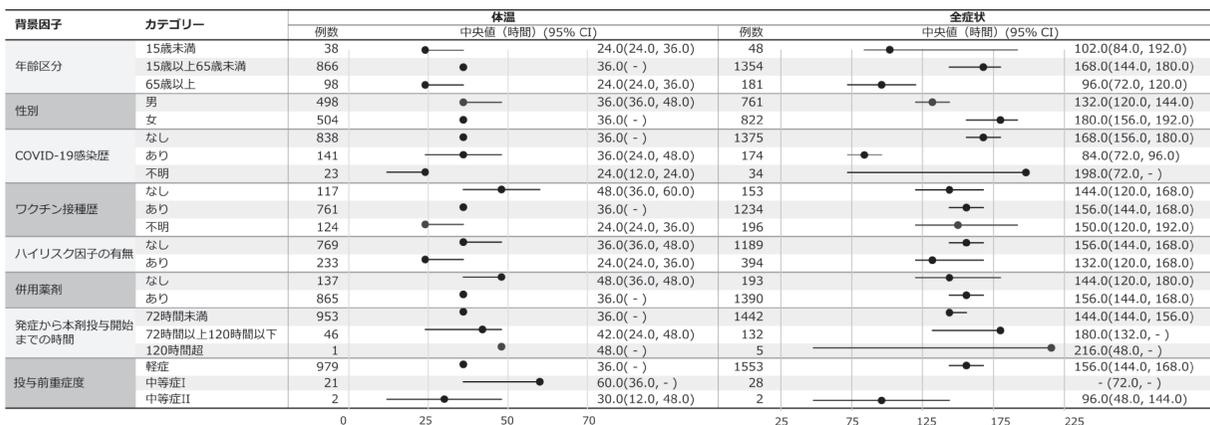
今回の中間解析では、安全性解析対象症例 1,589 例中、副作用発現は 8.1% (128 例) であった。主な副作用は、下痢、悪心、頭痛であり、これらは既に添付文書で注意喚起している事象であった。本調査において重篤症例は認められなかった。なお、本剤の市販直後調査 (調査期間: 2022 年 11 月 24 日から 2023 年 5 月 23 日) において、本剤投与症例約 5 万例のうち重篤副作用の報告数は 10 例であり⁶⁾、特段の安全性の懸念は確認されていないが、引き続き本調査での重篤な副作用の発現に留意する。

また、患者背景別に副作用に影響する因子を検討したところ、女性は男性に比べて副作用発現割合が 2 倍を超えたが、副作用の発現に影響した因子については、最終解析時に更なる検討を行う。副作用の発現時期は本剤投与開始 2 日目が最も多かったことから、本剤投与に際しては、投与初期に発現する副作用に注意することが必要であると考えられた。なお、本剤投与後に妊娠検査薬で陽性となった症例が 1 例認められた。本剤は非臨床試験の結果⁷⁾において催奇形性が認められていることから妊婦への投与は禁忌であり、妊婦に本剤が投与されることがないように引き続き十分な安全対策が必要である。

有効性解析対象症例 1,584 例における解熱までの時間は 36.0 時間、全症状消失までの時間は 156.0 時間であった。国際共同第 II / III 相試験 [T1221 試験] (Phase 3 Part) の COVID-19 の 5 症状 (① 倦怠感または疲労感, ② 熱っぽ

表 3 解熱及び症状消失までの時間

	体温	全身症状 ¹⁾	呼吸器症状 ²⁾	消化器症状 ³⁾	全症状
例数	1002	1431	1421	122	1583
中央値 (時間)(95% CI)	36.0(-)	60.0(-)	144.0(132.0, 156.0)	48.0(36.0, 48.0)	156.0(144.0, 168.0)



- : 中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95% 信頼区間の下限が 50% を上回っており、中央値の直後で信頼区間の上限が 50% を下回っていたため、95% 信頼区間は推定されなかった。

- 1) 全身症状: 元気がないまたは疲れ、筋肉または体の痛み、頭痛、悪寒または震え、熱っぽさまたは発熱、味覚異常、嗅覚異常
- 2) 呼吸器症状: 鼻づまりまたは鼻水、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)
- 3) 消化器症状: 吐き気、嘔吐、下痢

さまたは発熱, ③ 鼻水または鼻づまり, ④ 喉の痛み, ⑤ 咳) が快復するまでの時間の中央値は 167.9 時間であり⁸⁾, 日常診療下においても同様の結果が得られた。また, 患者背景別に影響因子を検討したが, 年齢区分やハイリスク因子による解熱や全症状の消失時間への影響は認めなかった。

COVID-19 は自然に回復する患者も多いが, 特定の属性や基礎疾患がある場合には重症化のリスクが高くなる。このうち高齢は最も重要なリスク因子のひとつである^{2) 9)}。今回の検討において, 65 歳以上は 183 例で全体の 11.5% と限られた例数ではあるものの安全性および有効性に懸念は認められなかった。入院症例及び死亡症例については, 厚生労働省が公表しているデータ (2023 年 5 月 7 日時点)¹⁰⁾ に基づき推計した COVID-19 患者の入院率 3.4 ~ 10.1% 及び死亡率 0.19% (いずれも対象期間 2022 年 11 月 23 日 ~ 2023 年 4 月 25 日) を超えるものではなかった。

なお, 本調査は日常診療下で実施しているため, 緊急承認時までの結果と直接比較できるものではないが, 個々の副作用において, 承認時より発現割合が大きく異なる事象は認められておらず, 発現した副作用の種類, その重篤性も異ならないことから, 本剤を日常診療下で使用することに新たな懸念はないと考えられた。

また, 前向きに患者を追跡しているものの対照群を設けない非介入の観察研究であることから, 本剤投与群と無治療群や対症療法のみを比較した有効性を示すことはできない。さらに, 症状の改善については患者からの自己申告に基づくため, 客観性に欠ける可能性も否定できないこと, 解析データには欠損値が多く含まれていることなどが, 本調査の結果の解釈に限界を与えるものとして挙げられた。

今回の中間解析は計画する患者数の約 2 分の 1 を対象としたものであるが, 1,000 名以上の患者を対象とした解析結果は日常診療下での投与を計画する際の参考になりうると考える。

おわりに

COVID-19 患者に対し, 日常診療下におけるエンシトレルビルの安全性および有効性を評価する目的で実施中の一般使用成績調査を中間解析した結果, 本剤の忍容性と有効性について新たな懸念は認められなかった。引き続き本剤の市販後の安全性及び有効性の情報を収集する。

文献

- 1) COVID-19 に対する薬物治療の考え方. 第 15.1 版 (2023 年 2 月 14 日)
- 2) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き. 第 9.0 版 (2023 年 2 月 10 日), 第 10.0 版 (2023 年 8 月 21 日)
- 3) 迎寛, 四柳宏, 大曲貴夫 他: Precision Medicine 6 (4): 291-299, 2023.
- 4) ゾコーバ[®]錠 125 mg に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP). [https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/xocova/rmp_pdf.html]
- 5) ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE; CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2A. [https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf] (アクセス日: 2023/9/5)
- 6) ゾコーバ錠 125 mg 市販後調査に関するご報告 [最終報告] (2023 年 5 月) [https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/xocova/side-effect-research_pdf.html]
- 7) エンシトレルビルの生殖発生毒性試験 (2022/11/22 承認, 申請資料概要 2.6.6.6, 2.6.6.9.4)
- 8) エンシトレルビルの SARS-CoV-2 感染者対象第 II / III 相試験 [T1221 試験] (Phase 3 Part) (2022/11/22 承認, 申請資料概要 2.5.4.2, 2.5.5.2)
- 9) COVIREGI-JP/REBIND 登録患者におけるオミクロン株症例重症化リスク因子の検討 (第 83 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料) [https://www.niph.go.jp/h-crisis/wp-content/uploads/2022/05/20220512120847_content_10900000_000937663.pdf] (アクセス日: 2023/9/5)
- 10) 厚生労働省: データからわかる - 新型コロナウイルス感染症情報 - . [<https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/index.html>] (アクセス日: 2023/9/5)

利益相反の申告

本調査および結果の公表 (論文化) は塩野義製薬株式会社からの資金提供により実施された。著者はすべて塩野義製薬株式会社またはその関係会社の社員である。中川宜子, 林倫子, 月村江里および高島理は同社の株を保有している。