

そ こ が 知 り た い

医 薬 情 報

緊急時薬事承認制度と
エンシトレルビルについて

「緊急時薬事承認制度」の導入

新型コロナウイルスは2020年1月に国内で最初の感染者が確認された後、全国に感染が拡大し、現在でも感染終息の見通しは立っていません。感染拡大に伴う新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行下ではワクチンや治療薬について早期に薬事承認が行われるよう取り組みが行われており、「特例承認」という形で承認を受けてきました。また、2022年5月20日に改正医薬品医療機器等法が施行され、「緊急時薬事承認制度（緊急承認）」が導入されました。

「特例承認」と「緊急承認」

「特例承認」は、外国で販売が認められている医薬品を対象として品質管理や製造工程の管理などで特例措置を受けることのできる制度であり、審査早期の薬事承認が可能となります。一方、承認審査に

おいては有効性および安全性の「確認」が必要となるため、データが不十分な際には、追加の治験実施が求められる場合があることや、外国で販売されていない医薬品や世界に先駆けて国内で開発された医薬品の場合には適用できないといった問題があります。

「緊急承認」は特例承認制度よりさらに迅速に承認を行うことができる制度として導入されました。この制度では、安全性については「確認」を前提としつつ、有効性については第Ⅱ相臨床試験等の結果から、その有効性が「推定」される場合、第Ⅲ相臨床試験の結果を待たずに承認が可能となりました。ただし、期限付きの承認となるため、その期限内に第Ⅲ相臨床試験やリアルワールドデータを用いて有効性・安全性について確認を行うことが求められます。緊急承認と特例承認の特徴を表1にまとめます。

エンシトレルビルの緊急承認

塩野義製薬株式会社はCOVID-19治療薬「エンシトレルビル（ゾコーバ®）」について、緊急承認制度を利用して承認申請を行いました。

表1 緊急承認と特例承認の比較

	緊急承認	特例承認
対象	すべての医薬品	日本と同等の薬事承認制度を有する外国*で流通している医薬品 ※アメリカ、イギリス、カナダ、ドイツ、フランス
制度概要	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、安全性が確認されたうえで有効性が推定される医薬品に承認を与える。	緊急時に健康被害の拡大を防止するため、外国において販売等が認められている医薬品に承認を与える。
承認基準	有効性：推定 安全性：確認	有効性：確認 安全性：確認
承認期限	原則2年間	必要に応じて期限付き
各種特例	GMP調査、国家検定の免除等	GMP調査、国家検定の免除等

2022年7月に行われた厚生労働省の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会と薬事分科会の合同審議（以下、合同会議）では、第Ⅱ／Ⅲ相試験の第Ⅱb相データをもとに審議が行われ、主要評価項目のひとつである「ウイルス力価の減少」についてはプラセボに対して有意な減少が確認されましたが、もうひとつの主要評価項目である「症状改善効果」についてプラセボに対する有意差が出ていないことや「ウイルス力価の減少」では有効性の推定は判断できないとの結論に至り、第Ⅲ相パートの結果を踏まえて改めて検討すると結論が出ました。なお、安全性については、催奇形性リスクやCYP3A阻害作用による薬物間相互作用が多いことについて、注意喚起が必要と判断されました。

その後、第Ⅲ相試験ではオミクロン株で特徴的な5症状（鼻水・鼻づまり、喉の痛み、咳、発熱・熱っぽさ、けん怠感・疲労感）について、その消失までの時間を主要評価項目として試験が行われました。日本・韓国・ベトナムで登録された軽症／中等症患者1821例を対象にエンシトレルビルもしくはプラセボを1日1回5日間経口投与した結果、5症状が消失するまでの時間の中央値はエンシトレルビル投与群：167.9時間（約7日）に対してプラセボ群：192.2時間（約8日）で、統計学的に有意な症状改善効果が確認されました（ $p=0.04$ ）。

2022年11月に行われた合同会議では、第Ⅲ相試験の結果を受け、緊急承認が了承されました。ゾコーバ®は初めて緊急承認を受けた薬剤であり、国内製薬企業が創製した初のCOVID-19治療薬となります。

ゾコーバ®の特徴

エンシトレルビル（ゾコーバ®）は塩野義製薬と北海道大学の共同研究から創製された3CLプロテアーゼ阻害薬です。新型コロナウイルスのウイルス増殖に必須の酵素である3CLプロテアーゼを選択的に阻害することで、ウイルス増殖を抑制することが期待されます。

対象患者は「軽症～中等症Ⅰの患者」ですが、既存の治療薬と異なる点として、重症化リスク因子*のない軽症患者への投与が可能となります〔※主な重症化リスク因子：65歳以上の高齢者、悪性腫瘍、COPDなどの慢性呼吸器疾患、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 kg/m²以上）、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後期、免疫抑制・調整薬の使用、HIV感染症（CD4リンパ球数200/μL以下）、慢性肝疾患など〕。この点はCOVID-19治療における新たな治療選択肢となりますが、重症化リスク因子のない軽症例の多くは自然に軽快するため、高熱や強い咳症状・咽頭痛など症状が強い場合にその投与を考慮することになります。また、エンシトレルビル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が得られていないため、主な投与対象は「重症化リスク因子のない軽症～中等症の患者」となります。なお、成人および12歳以上の小児を投与対象としており、内服期間は5日間、投与開始日は発症後3日以内とされています。

投与時の注意点としては併用禁忌薬が非常に多いことや、妊婦やその可能性のある女性には投与できないことが挙げられます。そのため、投与前には「服用中のすべての薬剤を確認すること」や「問診で妊娠やその可能性がないこと」を確認する必要があります。なお、具体的な投与対象患者や投与時の注意点については日本感染症学会が作成するガイドライン「COVID-19に対する薬物治療の考え方」をご参照ください。COVID-19に対する治療薬（抗ウイルス薬）について表2にまとめます。

おわりに

緊急時薬事承認制度を利用して承認を受ける医薬品は緊急時に使用されるため、その有効性や安全性について得られている情報が限られた中で承認の可否が判断されます。そのため、承認後に使用する際には最新の情報に留意しつつ、注意深い経過観察が必要です。

《参考資料》

- ・緊急時の薬事承認の在り方などに関するとりまとめ（令和3年12月27日）厚生科学審議会資料
- ・緊急承認制度における承認審査の考え方について（令和4年5月20日）薬生薬審発0520第1号
- ・ゾコーバ®錠125 mg 審査報告書 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
- ・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
- ・COVID-19に対する薬物治療の考え方 第15版 一般社団法人日本感染症学会

（東邦大学医療センター大森病院 横山 拓生）

表2 COVID-19治療薬（抗ウイルス薬）の一覧

商品名	ベクルリー点滴静注用	ラゲプリオカプセル	パキロビッドパック	ゾコーバ錠
一般名	レムデシビル	モルヌピラビル	ニルマトレルビル／ リトナビル	エンシトレルビル
剤形	注射	内服	内服	内服
作用機序	RNAポリメラーゼ阻害	RNAポリメラーゼ阻害	3CLプロテアーゼ阻害	3CLプロテアーゼ阻害
対象患者	重症化リスクを有する軽症～中等症 I			重症化リスクのない 軽症～中等症 I
	中等症 I：酸素投与を必要としない肺炎を有する患者			
投与対象	成人	○	18歳以上	○
	小児	○（体重3.5 kg 以上）	×	○（12歳以上、 体重40 kg 以上）
投与開始日	発症後7日以内	発症後5日以内	発症後5日以内	発症後3日以内
投与期間	3～5日間 最長：10日間	5日間	5日間	5日間
薬価収載	あり	あり	なし	なし
薬価	63,342.0	2,357.8	—	—
留意事項	入院加療が必要 重度腎機能障害 [†] での投 与は推奨されない	妊婦は投与禁忌	併用禁忌薬剤が多い 中等症腎機能障害 [‡] では 投与量の調整が必要 重度腎機能障害 [†] での投 与は推奨されない	併用禁忌薬剤が多い 妊婦は投与禁忌 重度腎機能障害 [†] での投 与は推奨されない

[†]eGFR：30 mL/min/1.73 m²未満，[‡]eGFR：30 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満

高血圧治療補助アプリと 適正使用指針について

本態性高血圧症に対する降圧治療には、生活習慣の修正を含む非薬物治療と薬物療法がある。生活習慣の修正はそれ自体が降圧作用を持つため、薬物治療開始前の患者のみならず既に治療を受けている患者にとっても重要だが、わが国の高血圧患者では治療を受けているにもかかわらず半数程度しか血圧が140/90 mmHg未満にコントロールされていないと言われている。生活習慣の修正に関する患者への指導はこれまで医師の外来時間に限定され、栄養士による食事療法などもあるが、いずれもリアルタイムに適切な行動を促す介入は困難だった。そこで医師の代わりに生活習慣の修正に関する情報を普段から提供する一方、日常生活での患者データを収集し、患者と医師でデータを共有することで従来よりも効果的な生活習慣の修正を促すことを目的としたアプリケーションが開発された。これが治療用アプリケーションとしては2例目の高血圧治療補助アプリ

「CureApp HT 高血圧治療補助アプリTM（一般名：高血圧治療補助プログラム）」（以下、本アプリ）であり、令和4年9月1日保険適用となった。

本アプリは本態性高血圧患者に対して、減塩、減量、運動、節酒、睡眠、ストレス管理といった高血圧治療ガイドラインが推奨する生活習慣の修正を複合的に個別化した形で提供し、医師の治療を補助する。本アプリは患者用アプリと医師用アプリから構成され、患者は汎用モバイル端末にアプリをインストールして使用する。使用開始のためのセットアップには医師の処方コードが必要である。

患者は家庭血圧とともに降圧に関連する日々の行動を本アプリに入力し、医師は診療時にそれを閲覧し、適切なアドアイスを行う。患者用アプリは①知識の習得、②行動の実践、③行動の習慣化の3つのステップからなっており、本アプリは高血圧診療において標準療法と併せて使用される治療補助の位置付けである。

本アプリ使用の診療報酬上の算定では、現在、該当する診療報酬点数がないため「禁煙治療補助シス