

# Cost-effectiveness evaluation of ensitrelvir for infections caused by SARS-CoV-2

Kensuke Moriwaki<sup>1,2)</sup>, Yuta Suzuki<sup>3)</sup>,  
Munenobu Kashiwa<sup>1,4)</sup>, Tomomi Maeda<sup>1,5)</sup>,  
Satomi Kojima<sup>1)</sup>, Takeru Shiroya<sup>3)</sup>,  
Kojiro Shimozuma<sup>1)</sup>, Takashi Fukuda<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Comprehensive Unit for Health Economic Evidence Review and Decision Support (CHEERS), Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University

<sup>2)</sup> Division of Health Policy and Management, Department of Biomedical Sciences, College of Life Sciences, Ritsumeikan University

<sup>3)</sup> Center for Outcomes Research and Economic Evaluation, National Institute of Public Health

<sup>4)</sup> Faculty of Pharmacy, Institute of Medical Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

<sup>5)</sup> Graduate School of Health Management, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

# SARS-CoV-2による感染症に対する エンシトレルビルの費用対効果評価

森脇 健介<sup>1,2)</sup>, 鈴木 裕太<sup>3)</sup>, 柏 宗伸<sup>1,4)</sup>, 前田 知美<sup>1,5)</sup>,  
小嶋 智美<sup>1)</sup>, 白岩 健<sup>3)</sup>, 下妻 晃二郎<sup>1)</sup>, 福田 敬<sup>3)</sup>

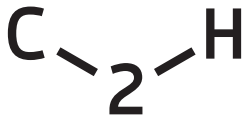
- 立命館大学 総合科学技術研究機構 医療経済評価・意思決定支援ユニット (CHEERS)
- 立命館大学 生命科学部 生命医科学科 医療政策・管理学研究室
- 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター
- 金沢大学 医薬保健研究域薬学系
- 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

国立保健医療科学院 (NIPH)  
保健医療経済評価研究センター (C2H)

---

## 目次

略語表	5
0. 分析枠組み	8
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	9
1.1 評価結果の概要	9
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	10
1.3 公的分析における参考事項	10
2. 追加的有用性の評価	11
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	11
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	11
2.1.2 実施の流れ	11
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	12
2.1.4 使用したデータベース	12
2.1.5 使用した検索式	12
2.1.6 検索結果	16
2.1.7 臨床試験の概要	17
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	22
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて	22
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について	22
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	22
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	23
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	23
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	26
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	37
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	38
3. 費用対効果の評価	39
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	39
3.1.1 エンシトレルビルの費用効果分析の概要	39
3.1.2 エンシトレルビルの費用効果分析に対する見解	41
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	41
3.3 実施が必要な再分析の概要	41



---

3.3.1	再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	41
3.3.2	再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1以外のもの)	41
3.4	主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	42
3.4.1	費用最小化分析について	42
	【具体的な再分析の内容】	42
4.	分析結果	43
4.1	再分析における基本分析の結果	43
4.1.1	再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	43
4.1.2	費用効果分析を実施する場合に、増分費用効果比に影響を与えうる要因	44
4.2	再分析における感度分析の結果	44
4.2.1	費用対効果評価専門組織で決定された感度分析	44
4.3	再分析におけるシナリオ分析の結果	45
4.4	分析結果の解釈	47
4.5	価格調整率の重み	48
5.	参考文献	49
6.	Appendix	51

---

## Abstract

The Academic Technology Assessment Group (ATAG) reviewed a report submitted by the manufacturer (Shionogi & Co., Ltd.) on the additional benefit and cost-effectiveness of ensitrelvir for infections caused by SARS-CoV-2. This report summarizes the results of the review and reanalysis by the ATAG.

To assess additional benefits, the manufacturer referred to data from clinical trials of ensitrelvir (Phase 2b and Phase 3 parts of T1221) and the EPIC-HR trial of nirmatrelvir/ritonavir. The endpoints used were the time to resolution of the five COVID-19 symptoms, the proportion of post-COVID-19 cases and the change in viral RNA levels from baseline.

The manufacturer conducted a subgroup analysis of T1221 and reported that the time to resolution of the five COVID-19 symptoms was shorter for ensitrelvir than for placebo, and the proportion of post-COVID-19 cases was smaller for ensitrelvir than for placebo. The manufacturer therefore claimed an additional benefit of ensitrelvir over standard treatment in the population(a) without risk factors for severe outcomes. For the population(b) with risk factors for severe outcomes, the manufacturer performed a network meta-analysis using the T1221 and EPIC-HR trials and reported greater changes from baseline in viral RNA levels for ensitrelvir than for nirmatrelvir/ritonavir. The manufacturer therefore considered that ensitrelvir could be expected to be as useful as or better than nirmatrelvir/ritonavir but concluded that it had 'no additional benefit' or 'cannot be judged to have additional benefit'.

The results of the systematic review conducted independently by the ATAG were generally consistent with the results from the manufacturer and concluded that all the articles important for the assessment of additional benefit were included. On the other hand, the RCTs conducted under the Omicron variant/vaccination did not show any data to support the efficacy of ensitrelvir in preventing severe outcomes, improving symptoms or suppressing post-COVID-19 conditions compared with standard treatment. Therefore, the ATAG concluded that in neither population (a) nor (b) did ensitrelvir demonstrate any additional benefit over the comparator and that a cost minimization analysis was warranted.

For population (a), the manufacturer performed a cost-effectiveness analysis using a decision tree and a Markov model representing the clinical course and long-term COVID-19 prognosis and estimated the ICER for ensitrelvir against standard treatment to be JPY 3,274,950/QALY. For population (b), a cost minimization analysis was performed, and the incremental cost of ensitrelvir against nirmatrelvir/ritonavir was estimated at JPY -41,638. In contrast, the ATAG conducted a cost minimization analysis following the assessment of additional benefit and estimated the incremental cost of ensitrelvir against standard treatment to be JPY 51,850. In addition, the ATAG conducted a scenario analysis assuming that an additional benefit of ensitrelvir on time to resolve the symptoms was shown and estimated the ICERs of ensitrelvir in populations (a) and (b) to be JPY 1,213,379,343/QALY and JPY 3,279,656,418/QALY, respectively.

These results suggest that, from the perspective of public healthcare payers in Japan, ICERs for ensitrelvir against comparator technologies are likely to belong to the 'equivalent (or inferior) in effectiveness and expensive' category for both populations (a) and (b).

**Keywords:** ensitrelvir, SARS-CoV-2, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

## 抄録

公的分析は、エンシトレルビルの製造販売業者(塩野義製薬株式会社)より提出された、SARS-CoV-2による感染症に対するエンシトレルビルの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書ではその結果を要約している。

追加的有用性の評価に際して、製造販売業者はエンシトレルビルの臨床試験(T1221試験のPhase 2bパートとPhase 3パート)やニルマトレルビル/リトナビルのEPIC-HR試験のデータを参照した。評価項目には、COVID-19の5症状が快復するまでの時間、罹患後症状の発現割合、ウイルスRNA量のベースラインからの変化量を用いた。

製造販売業者は、T1221試験のサブグループ解析を実施し、COVID-19の5症状が快復するまでの時間がエンシトレルビルはプラセボと比べて短いこと、罹患後症状の発現割合がエンシトレルビルはプラセボと比べて小さいことを報告した。このことから、製造販売業者は、(a)重症化リスク因子のない集団において、標準治療に対するエンシトレルビルの追加的有用性を主張した。(b)重症化リスク因子のある集団について、製造販売業者はT1221試験とEPIC-HR試験のネットワークメタアナリシスを実施し、エンシトレルビルがニルマトレルビル/リトナビルと比べて、ウイルスRNA量のベースラインからの変化量が大きいことを報告した。このことから製造販売業者は、エンシトレルビルはニルマトレルビル/リトナビルと同等もしくは同等以上の有用性が期待されると判断するもの、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と結論づけた。

公的分析が独自に実施したシステマティックレビューの結果は、製造販売業者による結果とおおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれていると判断した。一方、オミクロン株/ワクチン接種下で実施されたRCTにおいて、標準治療と比べて、重症化予防効果あるいは症状改善効果や罹患後症状抑制効果を有することを支持するデータは示されておらず、公的分析は集団(a)、(b)のいずれにおいても、エンシトレルビルが比較対照技術に対して追加的有用性が示されているとはいえないと判断し、費用最小化分析の実施が妥当と結論づけた。

製造販売業者は、集団(a)について、COVID-19患者の臨床経過ならびに長期予後を表す決定樹モデルとマルコフモデルを用いた費用効果分析を実施し、標準治療に対するエンシトレルビルのICERを3,274,950円/QALYと推定した。集団(b)については、費用最小化分析を実施し、ニルマトレルビル/リトナビルに対するエンシトレルビルの増分費用を-41,638円と推定した。一方、公的分析では追加的有用性の評価をうけて費用最小化分析を実施し、標準治療に対するエンシトレルビルの増分費用を51,850円と推定した。また加えて、公的分析では、症状緩和までの時間について追加的有用性が示されているとしたシナリオ分析を実施し、集団(a)、(b)におけるエンシトレルビルのICERを、それぞれ、1,213,379,343円/QALY、3,279,656,418円/QALYと推定した。

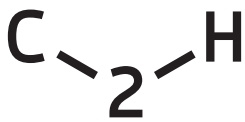
以上より、本邦における公的医療の立場において、集団(a)、(b)のいずれにおいてもエンシトレルビルは比較対照技術と効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加する可能性が高いことを示唆した。

**キーワード：**エンシトレルビル, SARS-CoV-2, 費用効果分析, 医療技術評価

---

## 略語表

略語	正式表記
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CI	Confidence Interval
CrI	Credible Interval
COVID-19	COronaVirus Infectious Disease, emerged in 2019
Embase	Excerpta Medica database
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NA	Not Available
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
TTE	Target Trial Emulation



## 0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「エンシトレルビル(ゾコーバ錠125mg)」で、製造販売業者名は、塩野義製薬株式会社である。エンシトレルビルは「SARS-CoV-2による感染症」を対象とした治療薬であり、2023年3月8日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。エンシトレルビルの市場規模は192億円で、費用対効果評価の区分はH1に該当する。エンシトレルビルに係る分析枠組みについては、2023年6月23日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳などの症状のある以下の患者(軽症・中等症)をそれぞれ分析対象集団とする(18歳未満を除く)。 (a)重症化リスク因子*のない患者 (b)重症化リスク因子*のある患者 なお、本邦におけるSARS-CoV-2変異株流行状況(オミクロン株流行以降)やワクチン接種状況を考慮する。 *重症化リスク因子の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第9.0版に準ずる。
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	<ul style="list-style-type: none"> <li>エンシトレルビルの適応には12歳以上の小児も含まれるが、患者数が限定的であると想定されるため、分析対象からは除外する。</li> <li>「COVID-19に対する薬物治療の考え方 第15.1版」では、エンシトレルビルは主に重症化リスク因子のない患者への投与が推奨されている。一方で、製造販売業者の市販後調査によれば、エンシトレルビル投与患者のうち、一定割合が65歳以上の高齢者等(重症化リスク因子あり)が占めている。</li> <li>2023年3月時点において、重症化リスク因子のある患者においては、抗ウイルス薬としてエンシトレルビルの他に、レムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビルが使用されている。一方で、重症化リスク因子のない患者においては、治療選択肢となる他の抗ウイルス薬はない。したがって、重症化リスク因子の有無により想定される比較対照技術が異なるので、重症化リスク因子の有無ごとに分析対象集団を設定することが適当である。</li> <li>本邦においては、新型コロナワクチン接種が普及しており、またオミクロン株が主な流行株となっていることから、これらを考慮した集団を対象とすることが適当である。</li> </ul>
比較対照技術名	分析対象集団(a)：標準治療*(評価対象技術：エンシトレルビル+標準治療) *抗ウイルス薬なし 分析対象集団(b)：ニルマトレルビル/リトナビル
比較対照技術を選定した理由	<p>分析対象集団(a)：2023年3月時点における抗ウイルス薬の添付文書や「COVID-19に対する薬物治療の考え方 第15.1版」、「新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き・第9.0版」から、重症化リスク因子のない患者において、他に代替されると想定される抗ウイルス薬がないことから、比較対照は標準治療(評価対象技術：エンシトレルビル+標準治療)とすることが適当である。</p> <p>分析対象集団(b)：2023年3月時点では、抗ウイルス薬としてエンシトレルビルの他に、レムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビルが使用されている。レムデシビルは、入院外診療において臨床的に幅広く使用されるとは言い難い。一方で、モルヌピラビルおよびニルマトレルビル/リトナビルは主に外来で使用されている。さらに、ニルマトレルビル/リトナビルは、有効性が高い可能性があることから、海外ガイドライン等においてモルヌピラビルより優先して使用するとされている。以上から、比較対照技術はニルマトレルビル/リトナビルとすることが適当と考える。</p>
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細： ) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	以下の分析を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>分析対象集団(b)：モルヌピラビルを比較対照技術とした感度分析</li> </ul>



# 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

## 1.1 評価結果の概要

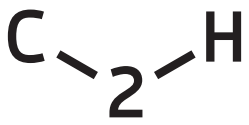
諸外国の医療技術評価機関におけるエンシトレルビルの評価結果を調査し、製造販売業者による報告と比較した。諸外国における評価の概要は表1-1-1～1-1-2に要約される。

表1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に： )/その他( )</li> <li>・ 評価ステータス：最終ガイダンス/ドラフト/その他( )</li> </ul> [2023年11月現在、該当なし。]	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に： )/その他(なし)</li> <li>・ 評価ステータス：最終ガイダンス/ドラフト/その他(なし)</li> </ul> [2024年4月]
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に： )/その他( )</li> </ul> [2023年11月現在、該当なし。]	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に： )/その他(なし)</li> </ul> [2024年4月]
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR:</li> <li>・ ASMR: I/II/III/IV/V</li> <li>・ 効率性評価：あり(主なICERの値： )/評価中/未実施</li> </ul> [2023年11月現在、該当なし。]	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR:</li> <li>・ ASMR: I/II/III/IV/V</li> <li>・ 効率性評価：あり(主なICERの値： )/評価中/未実施</li> </ul> [2024年4月]
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/No additional benefit</li> </ul> [2023年11月現在、該当なし。]	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/No additional benefit</li> </ul> [2024年4月 なし]
カナダ	C D A - AMC (旧 CADTH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に： )/その他( )</li> </ul> [2023年11月現在、該当なし。]	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に： )/その他(なし)</li> </ul> [2024年4月]
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に： )/その他( )</li> </ul> [2023年11月現在、該当なし。]	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に： )/その他(なし)</li> </ul> [2024年4月]

表1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり/なし/評価中(ドラフトあり/なし)/不明	あり/なし/評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	あり/なし/評価中/不明	あり/なし/評価中/不明
フランス	HAS	あり/なし/評価中/不明	あり/なし/評価中/不明
カナダ	C D A - AMC (旧 CADTH)	あり/なし/評価中/不明	あり/なし/評価中/不明
オーストラリア	PBAC	あり/なし/評価中/不明	あり/なし/評価中/不明



---

## 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者による報告と同様に、現在までにエンシトレルビルに関する評価結果の公表は確認されなかった。

## 1.3 公的分析における参考事項

なし

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳等の症状のある18歳以上の患者におけるエンシトレルビルの追加的有用性を検討するために、既報のシステマティックレビュー(SR)及びランダム化比較試験(RCT)を対象としたSRを実施した。また、製造販売業者がエンシトレルビルの追加的有用性の主な根拠としたRCTは、公表された論文ではなく(企業分析報告書提出時点)、非公開資料(塩野義製薬社内資料)であった。さらに、エンシトレルビルの有効性を検討する臨床試験については、製造販売業者のプレスリリースから、プレスリリース情報のみでは研究デザインを十分に判別することのできない試験が数多く進行中であった。そこで、公的分析では、非ランダム化研究を対象としたSRも実施した。加えて、エンシトレルビルの進行中の臨床試験や学会抄録も含めて幅広くエビデンスの検索を行った。

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析が設定したリサーチクエスションを、表2-1-1に示す。

表2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
対象集団	SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳等の症状のある18歳以上の患者(軽症・中等症)
介入	エンシトレルビル+標準治療
比較対照	ニルマトレルビル/リトナビル、標準治療
アウトカム	COVID-19の症状が快復するまでの時間、重症化(入院、死亡等)、COVID-19の罹患後症状、Symptom Recurrence、ウイルスRNA量のベースラインからの変化量、ウイルスRNA Reboundなど
研究デザイン	①SR/RCT ②非ランダム化研究(TTE、後ろ向きコホート研究、その他の縦断研究)
文献検索期間	2024年2月11日まで

#### 2.1.2 実施の流れ

SRの文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための臨床研究を特定する作業は、2名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。

### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SRの主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳等の症状のある18歳以上の患者(軽症・中等症I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>他疾患の患者</li> <li>小児(18歳未満)のみを対象</li> <li>中等症II以上に相当する患者が含まれる*1</li> </ul>
介入	エンシトレルビル+標準治療	-
比較対照	ニルマトレルビル/リトナビル、標準治療	-
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19の症状が快復するまでの時間、</li> <li>重症化(入院、死亡等)、</li> <li>COVID-19の罹患後症状、Symptom Recurrence、</li> <li>ウイルスRNA量のベースラインからの変化量、</li> <li>ウイルスRNA Rebound など</li> </ul>	-
研究デザイン	①SR/RCT ②非ランダム化研究(TTE、後ろ向きコホート研究、その他の縦断研究)	左記以外
文献の種類	①原著論文 ②原著論文	左記以外
言語	英語または日本語	左記以外

\*1 軽症・中等症Iと中等症II以上の混合の試験については、文献を確認の上、軽症・中等症Iの集団のみの結果がない場合に除外とする。

### 2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、医中誌webを用いた。

### 2.1.5 使用した検索式

SR/RCTを対象としたSRの検索式を以下の表2-1-5-1~2-5-4に示す。

表2-1-5-1 PubMedに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"LitCGeneral"[Filter]	411,579
#2	"ensitrelvir"[Supplementary Concept] OR "ensitrelvir"[Title/Abstract] OR "xocova"[Title/Abstract] OR "s217622"[Title/Abstract]	66
#3	"nirmatrelvir and ritonavir drug combination"[Supplementary Concept] OR "nirmatrelvir ritonavir"[Title/Abstract:~1] OR "PF-07321332 ritonavir"[Title/Abstract:~1] OR "paxlovid"[Title/Abstract]	892
#4	#2 OR #3	948
#5	#1 AND #4	893
#6	#5 AND ("Randomized Controlled trial"[Publication Type] OR "random*" [Text Word] OR "placebo" [Text Word])	75
		文献数：75件
		最終検索日：2024年2月11日

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	((((EMB.EXACT.EXPLODE("Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("coronavirus disease 2019")) OR ab("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "sars-cov-2" OR "sars cov 2" OR "sarscov2" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "2019-ncov")) OR ti("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "sars-cov-2" OR "sars cov 2" OR "sarscov2" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "2019-ncov"))))	472564
s2	ti("ensitrelvir") OR ab("ensitrelvir") OR ti("xocova") OR ab("xocova") OR ti("s 217622") OR ab("s 217622") OR ti("s-217622") OR ab("s-217622") OR ti("s217622") OR ab("s217622")	58
s3	EMB.EXACT.EXPLODE("ensitrelvir")	90
s4	S3 OR S2	99
s5	(EMB.EXACT.EXPLODE("nirmatrelvir plus ritonavir")) OR ab(nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir) OR ti(nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir) OR ab("pf 07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ti("pf 07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ab("pf-07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ti("pf-07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ab("pf07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ti("pf07321332"NEAR/2 ritonavir)	1,557
s6	S5 OR S4	1,631
s7	S6 AND S1	1,569
s8	((EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ab(random*) OR ab(placebo) OR ti(random*) OR ti(placebo)))	2,268,216
s9	S8 AND S7	116
	うち、学会抄録等を除く	93
		文献数：93件
		最終検索日：2024年2月11日

表2-1-5-3 CENTRALに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	7,441
#2	MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees	3,090
#3	("severe acute respiratory syndrome coronavirus"):ti,ab,kw OR ("sars-cov"):ti,ab,kw OR ("sars cov"):ti,ab,kw OR ("sarscov"):ti,ab,kw	7,317
#4	("covid19"):ti,ab,kw OR ("covid 19"):ti,ab,kw OR ("covid-19"):ti,ab,kw OR ("2019-ncov"):ti,ab,kw	18,876
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	19,260
#6	(ensitrelvir):ti,ab,kw OR (xocova):ti,ab,kw OR ("s 217622"):ti,ab,kw OR ("s-217622"):ti,ab,kw OR ("s217622"):ti,ab,kw	21
#7	nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir	58
#8	pf-07321332	23
#9	(paxlovid):ti,ab,kw	46
#10	#7 OR #8 OR #9	101
#11	#6 OR #10	120
#12	#5 AND #11	108
#12	in central	100
	うち、学会抄録および臨床試験登録情報等を除く	27
		文献数：27
		最終検索日：2024年2月11日

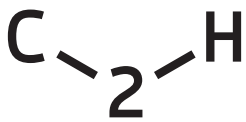


表2-1-5-4 医中誌webに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	SARSコロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID-19/AL or (コロナ/TA and DT = 2020:2023)	60,738
#2	“Ensitrelvir”/TH or ensitrelvir/TA or “s 217622”/TA or “s-217622”/TA or “s217622”/TA or xocova/TA or エンシトレルビル/TA or ゾコーバ/TA	41
#3	Nirmatrelvir-Ritonavir/TH or “Nirmatrelvir Ritonavir”/TA or ニルマトレルビル・リトナビル/TA or パキロピッド/TA or パクスロピド/TA or paxlovid/TA	98
#4	#2 or #3	120
#5	#1 and #4	109
#6	#5 and (ランダム化比較試験/TH or ランダム/TA or 無作為/TA or RCT/TA or radom*/TA or プラセボ/TA or RD = ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	8
	うち、学会抄録および解説記事等を除く	1
		文献数：1
最終検索日：2024年2月11日		

非ランダム化研究の検索式を以下の表2-1-5-5～2-1-5-7に示す。

表2-1-5-5 PubMedに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
1	“LitCGeneral”[Filter]	411,579
2	“ensitrelvir”[Supplementary Concept] OR “ensitrelvir”[Title/Abstract] OR “xocova”[Title/Abstract] OR “s 217622”[Title/Abstract]	66
	“nirmatrelvir and ritonavir drug combination”[Supplementary Concept] OR “nirmatrelvir ritonavir”[Title/Abstract:~1] OR “PF-07321332 ritonavir”[Title/Abstract:~1] OR “paxlovid”[Title/Abstract]	892
3	#2 OR #3	948
4	#1 AND #4	893
5	#5 NOT ((“animals”[MeSH Terms:noexp] NOT “humans”[MeSH Terms:noexp]) OR “comment”[Publication Type] OR “editorial”[Publication Type] OR “meta analysis”[Publication Type] OR “case report”[Text Word] OR “consensus”[MeSH Terms] OR “guideline”[Publication Type] OR “history”[MeSH Subheading] OR ((“Review”[Publication Type] NOT “systematic”[Filter]) OR “Randomized Controlled Trial”[Publication Type]))	632
	うち、学会抄録等を除く	631
		文献数：631
最終検索日：2024年2月11日		

表2-1-5-6 Embaseに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	((((EMB.EXACT.EXPLODE("Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("coronavirus disease 2019")) OR ab("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "sars-cov-2" OR "sars cov 2" OR "sarscov2" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "2019-ncov")) OR ti("covid19" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "sars-cov-2" OR "sars cov 2" OR "sarscov2" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus" OR "2019-ncov"))))	472564
s2	ti("ensitrelvir") OR ab("ensitrelvir") OR ti("xocova") OR ab("xocova") OR ti("s 217622") OR ab("s 217622") OR ti("s-217622") OR ab("s-217622") OR ti("s217622") OR ab("s217622")	58
s3	EMB.EXACT.EXPLODE("ensitrelvir")	90
s4	S3 OR S2	99
s5	(EMB.EXACT.EXPLODE("nirmatrelvir plus ritonavir")) OR ab(nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir) OR ti(nirmatrelvir NEAR/2 ritonavir) OR ab("pf 07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ti("pf 07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ab("pf-07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ti("pf-07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ab("pf07321332"NEAR/2 ritonavir) OR ti("pf07321332"NEAR/2 ritonavir)	1,557
s6	S5 OR S4	1,631
s7	S6 AND S1	1,569
s8	(EMB.EXACT.EXPLODE("animal")NOT EMB.EXACT.EXPLODE("human")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis")) OR (EMB.EXACT("randomized controlled trial")) OR EMB.EXACT.EXPLODE("history") OR (EMB.EXACT("review")NOT EMB.EXACT.EXPLODE("systematic review")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("practice guideline")) OR (EMB.EXACT.EXPLODE("case report")) OR EMB.EXACT.EXPLODE("consensus")	13,659,416
s9	S7 NOT S8	990
	うち、学会抄録等を除く	625
		文献数：625
		最終検索日：2024年2月11日

表2-1-5-7 医中誌webに対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	SARSコロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID-19/AL or (コロナ/TA and DT = 2020:2023)	60,738
#2	"Ensitrelvir"/TH or ensitrelvir/TA or "s 217622"/TA or "s-217622"/TA or "s217622"/TA or xocova/TA or エンシトレルビル/TA or ソコーバ/TA	41
#3	Nirmatrelvir-Ritonavir/TH or "Nirmatrelvir Ritonavir"/TA or ニルマトレルビル・リトナビル/TA or パキロビッド/TA or パクスロビド/TA or paxlovid/TA	98
#4	#2 or #3	120
#5	#1 and #4	109
#6	#5 not (RD = メタアナリシス, ランダム化比較試験)	108
	うち、学会抄録等を除く	82
		文献数：82
		最終検索日：2024年2月11日

### 2.1.6 検索結果

SR及びRCT対象のSRの結果、SARS-CoV-2患者を対象としたエンシトレルビルまたはニルマトレビル/リトナビルに関するSRの原著論文は18件、RCTの原著論文は9件特定された。このうちエンシトレルビルを含むSR及びRCTの原著論文は5件特定された(図2-1-6-1)。特定された論文リストは別添に示す。

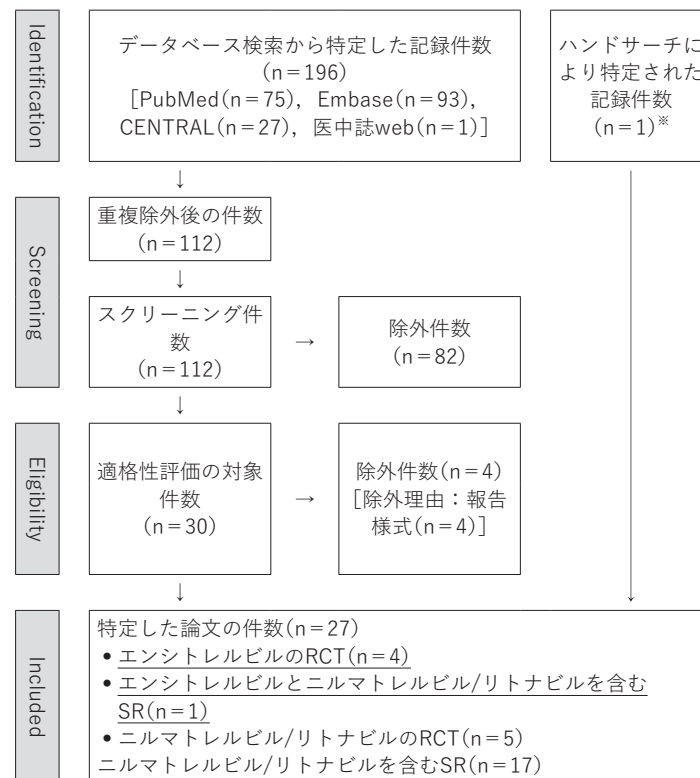


図2-1-6-1フローチャート(SR/RCT対象のSR)

※公的分析のSR実施後にニルマトレビル/リトナビルの臨床試験(EPIC-SR)の論文が公表されたため、SR実施後の監視過程にて特定した。

エンシトレルビルまたはニルマトレビル/リトナビルに関する非ランダム化研究を対象としたSRの結果、原著論文は110件、特定された。このうちエンシトレルビルを含む論文は2件特定された(図2-1-6-2)。特定された論文リストは別添に示す。



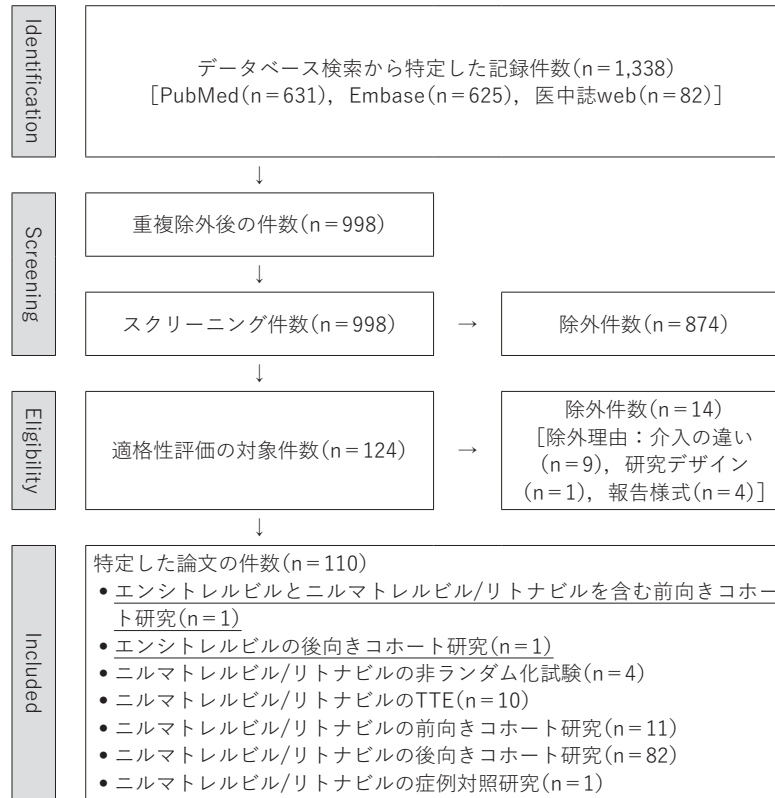


図2-1-6-2 フローチャート(非ランダム化研究対象のSR)

### 2.1.7 臨床試験の概要

エンシトレルビルに関する主要なエビデンスであるT1221試験(製造販売業者はPhase 2bパート, Phase 3パートを使用)について、公的分析によるSRにより特定された試験論文の概要を表2-1-7-1, 2-1-7-2に要約する。また、同様にニルマトレルビル/リトナビルに関する主要なエビデンスであるEPIC-HRとEPIC-SRについて、概要を表2-1-7-3, 2-1-7-4に要約する。

表2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	T1221試験(Phase 2bパート)
書誌情報	Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Sakaguchi H, Sonoyama T, et al. Efficacy and Safety of Ensitrelvir in Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019: The Phase 2b Part of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study. Clin Infect Dis. 2023 Apr 17; 76(8): 1403-1411. doi: 10.1093/cid/ciac933. PMID: 36477182; PMCID: PMC10110269.
臨床試験登録情報	jRCT2031210350 https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210350
試験を実施した場所	日本、韓国
試験の登録期間	2022年1月2日～2022年2月9日
対象集団	軽症/中等症のCOVID-19感染者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化前120時間以内にSARS-CoV-2陽性と判定され(SARS-CoV-2抗原または核酸検出検査により評価)、症状持続時間が120時間以内の12～69歳の患者</li> <li>軽度から中等度のCOVID-19の患者、すなわち、米国FDAのガイダンスに基づくCOVID-19の12症状のうち、少なくとも1つの中等度または重度の症状を有するか、既存の症状が悪化した患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>覚醒時の酸素飽和度が93%以下(ルームエア)の患者、または酸素投与が必要な患者</li> </ul>
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>エンシトレビル125mg群(1日目に375mg、2～5日目に125mgを1日1回経口投与)</li> <li>エンシトレビル250mg群(1日目に750mg、2～5日目に250mgを1日1回経口投与)</li> </ul>
比較対照の詳細	プラセボ群(マッチするプラセボ錠を5日間、1日1回経口投与)
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間、第2相試験
盲検化法	二重盲検、プラセボ対照
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要ウイルス学的アウトカム：投与4日目のSARS-CoV-2ウイルス力価のベースラインからの変化</li> <li>主要臨床アウトカム：COVID-19の12症状の合計スコアのベースラインから120時間までの時間加重平均変化</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>21日目までのSARS-CoV-2ウイルス力価及びウイルスRNAレベル(絶対値及びベースラインからの変化)</li> <li>SARS-CoV-2ウイルス力価が初めて陰性化(感染性ウイルスクリアランス)するまでの時間</li> <li>ウイルス力価陽性の患者の割合</li> <li>COVID-19症状の最初の改善までの時間</li> <li>電子的に自己記録したCOVID-19の12症状(急性症状、主な臨床症状、呼吸器症状、全身症状、消化器症状)の小計スコア</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>合計341例(エンシトレビル125mg群：114例、エンシトレビル250mg群：116例、プラセボ群：111例(男性：53.5～64.9%、平均年齢35.3～37.3歳))が有効性解析の対象となった。</li> <li>4日目のSARS-CoV-2力価のベースラインからの変化は、エンシトレビル群の方がプラセボ群よりも有意に大きかった。</li> <li>COVID-19の12症状の合計スコアでは、エンシトレビル群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。</li> <li>ベースラインから120時間までの時間加重平均変化量は、急性症状及び呼吸器症状を含むいくつかの小計スコアにおいて、エンシトレビル群がプラセボ群よりも有意に大きかった。</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。</li> </ul>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	T1221試験(Phase 3パート)
書誌情報	Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Yamato M, Bac NH, Cha BK, et al. Efficacy and Safety of 5-Day Oral Ensitrelvir for Patients With Mild to Moderate COVID-19: The SCORPIO-SR Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2024 Feb 5; 7(2): e2354991. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54991. PMID: 38335000; PMCID: PMC10858401.
臨床試験登録情報	jRCT2031210350
試験を実施した場所	日本、ベトナム、韓国
試験の登録期間	2022年2月10日～2022年7月10日
対象集団	軽度/中等度のCOVID-19患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化前120時間以内にSARS-CoV-2陽性と判定された12歳から70歳未満の患者</li> <li>COVID-19症状の発現から無作為化までの時間が120時間以内であり、FDAガイダンスに基づき定義されたCOVID-19の12症状のうち、少なくとも1つの中等度もしくは重度の症状、または既存の中等度もしくは重度の症状の悪化があったこと</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>覚醒時酸素飽和度93%以下(ルームエア)、</li> <li>酸素投与の必要性、</li> <li>無作為化後48時間以内に予想されるCOVID-19の増悪、</li> <li>治療を必要とするCOVID-19以外の活動性感染症及び全身性感染症の疑い、</li> <li>中等度または重度の肝疾患の現病歴または長期病歴、既知の肝疾患または胆道異常(ジルバート症候群または無症候性胆石を除く)、</li> <li>中等度から重度の腎疾患</li> </ul>
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>エンシトレルビル125mg群(1日目に375mg、2～5日目に125mgを経口投与)</li> <li>エンシトレルビル250mg群(1日目に750mg、2～5日目に250mgを経口投与)</li> </ul>
比較対照の詳細	プラセボ群(マッチするプラセボ錠を5日間、経口投与)
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間第3相試験
盲検化法	二重盲検、プラセボ対照
主要評価項目	COVID-19の5症状(鼻づまりや鼻水、のどの痛み、咳、熱っぽさ、気力の低下や疲労感)の複合症状が消失するまでの期間
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>4日目のSARS-CoV-2 RNAレベルのベースラインからの変化</li> <li>SARS-CoV-2力価が初めて陰性化するまでの時間</li> <li>COVID-19の12症状(上記の5つの症状に加え、息切れ、筋肉痛または体の痛み、頭痛、悪寒またはシバリング、吐き気、嘔吐、及び下痢)が消失するまでの時間</li> <li>COVID-19の14症状(上記の12の症状に加え、無嗅覚及び味覚異常)が消失するまでの時間</li> <li>21日目までのSARS-CoV-2 RNAレベル及び力価</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>合計1821例の患者がランダム化され、そのうち1030例(125mgエンシトレルビル群：347例、250mgエンシトレルビル群：340例、プラセボ群：343例)が発症から72時間未満にランダム化された(一次解析集団)。この集団の平均(SD)年齢は35.2(12.3)歳で、552例(53.6%)が男性であった。</li> <li>COVID-19の5症状の消失までの時間について、エンシトレルビル125mg群とプラセボ群の間に有意差が認められた(P=0.04)。症状消失までの時間について、エンシトレルビル125mg群とプラセボ群の中央値の差は約1日であった(167.9時間 vs 192.2時間、差は-24.3時間[95%CI: -78.7 to 11.7時間])。</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象はエンシトレルビル125mg群604例中267例(44.2%)、エンシトレルビル250mg群599例中321例(53.6%)、プラセボ群605例中150例(24.8%)であり、高比重リポ蛋白の減少(エンシトレルビル125mg群188例[31.1%]、エンシトレルビル250mg群231例[38.6%]、プラセボ群23例[3.8%])が認められた。</li> <li>治療に関連した重篤な有害事象は報告されなかった。</li> </ul>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

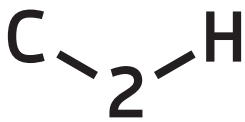


表2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	EPIC-HR
書誌情報	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Apr 14; 386(15): 1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. PMID: 35172054; PMCID: PMC8908851.
臨床試験登録情報	NCT04960202
試験を実施した場所	アルゼンチン、ブラジル、ブルガリア、コロンビア、チェコ、ハンガリー、インド、日本、大韓民国、マレーシア、メキシコ、ポーランド、ペルトリコ、ロシア連邦、南アフリカ、スペイン、タイ、トルコ、ウクライナ、米国
試験の登録期間	2021年7月16日～2021年12月9日
対象集団	入院の必要はないが重症化するリスクが高い成人COVID-19患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化前5日以内にSARS-CoV-2感染が確認されている。</li> <li>無作為化日前5日以内にCOVID-19の徴候/症状が最初に発現し、無作為化日に指定されたCOVID-19の徴候/症状のうち少なくとも1つが存在する。</li> <li>妊娠可能な参加者は、有効性の高い避妊法を使用することに同意しなければならない。</li> <li>COVID-19による重症化リスクの増加と関連する特性または基礎疾患を少なくとも1つ有する。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19の治療による入院歴またはその必要性</li> <li>現在の疾患エピソードの前に、SARS-CoV-2感染が確認されている。</li> <li>活動性肝疾患の既往歴がある</li> <li>透析を受けている、または中等度から重度の腎機能障害があることが判明している。</li> </ul>
介入方法の詳細	ニルマトレビル/リトナビルを12時間ごとに5日間投与
比較対照の詳細	マッチさせたプラセボを12時間ごとに5日間投与
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間第2/3相試験
盲検化法	四重盲検、プラセボ対照
主要評価項目	28日目までにCOVID-19に関連した入院または何らかの原因による死亡をした患者の割合
主な副次的評価項目 有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療上緊急の有害事象 (TEAE) を発現した参加者数</li> <li>投与中止に至ったAE及び重篤な有害事象 (SAE) を発現した参加者数</li> <li>28日目まですべてのCOVID-19徴候及び症状が持続的に軽減するまでの時間</li> <li>合計2246例の患者が無作為割付けを受け、1120例にニルマトレビル/リトナビルが投与され(ニルマトレビル群)、1126例にプラセボが投与された(プラセボ群)。</li> <li>症状発現後3日以内に治療を受けた患者(修正intention-to-treat集団、全解析集団1361例のうち774例で構成)の予定された中間解析では、28日目までのCOVID-19関連の入院または死亡の発生率は、ニルマトレビル群がプラセボ群より6.32% (95%CI: -9.04 to -3.59; P&lt;0.001; 相対リスク減少率、89.1%)少なかった。入院の発生率はニルマトレビル群で0.77% (389例中3例)、死亡例は0例であったのに対し、プラセボ群では入院の発生率は7.01% (385例中27例)、死亡例は7例であった。</li> <li>有効性は、修正intention-to-treat集団の1379人の患者を含む最終解析でも維持され、その差は-5.81% (95% CI、-7.78 to -3.84; P&lt;0.001; 相対リスク減少、88.9%)であった。死亡13例はすべてプラセボ群で発生した。</li> <li>症状発現後3日以内に治療を開始した場合、治療開始5日目のウイルス量は、ニルマトレビル/リトナビルのほうがプラセボよりも低く、調整平均差は-0.868log<sub>10</sub>copies/mlであった。</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療期間中に発現した有害事象の発現率は両群で同等であった(いずれかの有害事象：ニルマトレビル/リトナビル群22.6% vs プラセボ群23.9%；重篤な有害事象：1.6% vs 6.6%；薬剤またはプラセボの投与中止に至った有害事象：2.1% vs 4.2%)。</li> <li>味覚異常(5.6% vs 0.3%)及び下痢(3.1% vs 1.6%)は、ニルマトレビル/リトナビルのほうがプラセボよりも高頻度に発現した。</li> </ul>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表2-1-7-4 臨床試験の概要(ハンドサーチ取得)

試験名	EPIC-SR
書誌情報	Hammond J, Fountaine RJ, Yunis C, Fleishaker D, Almas M, Bao W, et al. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2024 Apr 4; 390(13): 1186-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2309003. PMID: 38598573.
臨床試験登録情報	NCT05011513
試験を実施した場所	アルゼンチン、ブラジル、ブルガリア、コロンビア、チェコ、ハンガリー、日本、大韓民国、マレーシア、メキシコ、ポーランド、プエルトリコ、ルーマニア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、タイ、トルコ、ウクライナ、米国
試験の登録期間	2021年8月25日～2022年7月25日
対象集団	重症化への進行リスクが低い非入院症状の成人COVID-19患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 無作為化の5日前にSARS-CoV-2感染が確認されている。</li> <li>• 無作為化後5日以内にCOVID-19の徴候/症状が発現した。</li> <li>• 妊娠可能な参加者は、有効性の高い避妊法を使用することに同意しなければならない。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COVID-19による重症化リスクの増加と関連する基礎疾患が少なくとも1つある。</li> <li>• COVID-19の治療による入院歴またはその必要性</li> <li>• SARS-CoV-2感染(再感染)と診断されたことがある。</li> <li>• 肝疾患の既往歴がある。</li> </ul>
介入方法の詳細	• ニルマトレビル/リトナビルを12時間ごとに5日間投与
比較対照の詳細	• マッチさせたプラセボを12時間ごとに5日間投与
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間第2/3相試験
盲検化法	四重盲検、プラセボ対照
主要評価項目	28日目までCOVID-19の徴候及び症状全体が持続的に軽減するまでの期間
主な副次的評価項目 有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療上緊急の有害事象(TEAE)、重篤な有害事象、試験及び試験薬の中止に至った有害事象を発現した参加者数</li> <li>• 28日目までにCOVID-19に関連した入院または何らかの原因による死亡をした参加者の割合</li> <li>• 第24週までに死亡した参加者の割合</li> <li>• 無作為化を受け、完全解析集団に組み入れられた1296例の参加者のうち、1288例がニルマトレビル/リトナビルの投与を少なくとも1回受け(654例)、またはプラセボの投与を少なくとも1回受け(634例)、ベースライン後の診察を少なくとも1回受けた。</li> <li>• COVID-19のすべての標的徴候及び症状が持続的に軽減するまでの期間の中央値は、ニルマトレビル/リトナビル群で12日、プラセボ群で13日であった(P=0.60)。</li> <li>• ニルマトレビル/リトナビル群では5人(0.8%)、プラセボ群では10人(1.6%)がCOVID-19のために入院するか、何らかの原因で死亡した(差: -0.8%、95%CI: -2.0 to 0.4%)。</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 有害事象を発現した参加者の割合は両群で同程度であった(ニルマトレビル/リトナビル群25.8%、プラセボ群24.1%)。</li> <li>• ニルマトレビル/リトナビル群で最も多く報告された治療関連の有害事象は、味覚異常(5.8%)と下痢(2.1%)であった。</li> </ul>
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

## 2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者は、各分析対象集団におけるエンシトレルビルの追加的有用性評価のためにSRを実施した。その結果、分析対象集団(a)については、製造販売業者の社内資料としてエンシトレルビルの臨床試験であるT1221試験のPhase 2bパートとPhase 3パートを特定した。分析対象集団(b)については、エンシトレルビルのT1221試験に加えて、比較対照技術であるニルマトレルビル/リトナビルのEPIC-HR試験を特定した。製造販売業者によるSRの手法には大きな問題は認められなかった。

### 2.2.2 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの結果の差異について

製造販売業者のSRとは異なり、公的分析のSRでは、T1221試験のPhase 2aパート(1)、Phase 2bパート(2)、Phase 3パートに関する原著論文(3、4)、計4報を確認した。一方で、公的分析がSRを実施した2024年2月11日以降に、ニルマトレルビル/リトナビルの有効性を検証したEPIC-SR試験の結果が出版された(5)。公的分析において、ニルマトレルビル/リトナビルにおける追加的有用性の判断に重要な文献と考えられたため、EPIC-HR試験に加えて(6)、本文献も追加した。このように、製造販売業者と公的分析のSRで特定した論文には差異があるものの、製造販売業者のSRで特定されなかった文献については、主に製造販売業者の検索期間後に公開されたものであった。そのため、製造販売業者のSRは、その分析検索期間内において追加的有用性評価に重要と考えられる文献については特定できていた。

#### 【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

**分析対象集団(a)**：製造販売業者は、分析対象集団(a)の追加的有用性の評価に際して、SRにより特定されたエンシトレルビルのT1221試験のサブグループ解析(18歳未満の小児を除外し、分析対象集団ごとに解析したもの：【参考】図2-3-1-1及び表2-3-1-6参照)を実施した。その結果、以下を根拠に標準治療に対するエンシトレルビルの追加的有用性が示されていると評価した。

- T1221試験のPhase 3パートのデータ及びPhase 2bパート/Phase 3パートの統合データから、いずれのデータにおいてもCOVID-19の5症状が快復するまでの時間は全体集団と同様にエンシトレルビルがプラセボと比べて短いことが示された(表2-3-1-1-1及び表2-3-1-2参照)。

表2-3-1-1. 分析対象集団(a)：T1221試験における5症状が快復するまでの時間

・ Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(a)、5症状が快復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■	■	■	■
・ Phase 2b/Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(a)、5症状が快復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■	■	■	■

表2-3-1-2. 全体集団：T1221試験における5症状が快復するまでの時間

・ Phase 3パート(全体集団、5症状が快復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
167.9	192.2	-24.3	0.0407
・ Phase 3パート(18歳以上、5症状が快復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■	■	■	■

- また、いずれの集団のデータにおいてもCOVID-19の罹患後症状はエンシトレルビルがプラセボと比べて症状を発現した被験者割合が小さい結果であった。なお、COVID-19の罹患後症状は、「COVID-19の14症状持続(患者日誌の最終観測時点、85日目、169日目のうち、軽度以上の症状が2回以上連続して確認された患者の割合)」と「罹患後神経4症状発症(85日目または169日目の少なくとも1時点で、軽度以上の症状が1つ以上観察された患者の割合)」による(表2-3-1-3)。

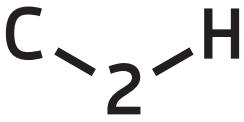


表2-3-1-3. 分析対象集団(a)：T1221試験における罹患後症状の発現割合

・ Phase 3パート (18歳以上、分析対象集団(a)、罹患後症状)			
アウトカム	エンシトレルビル群 (375/125mg)	プラセボ群	P値
14症状	■%	■%	■
神経4症状	■%	■%	■
・ Phase 2/3パート (18歳以上、分析対象集団(a)、罹患後症状)			
アウトカム	エンシトレルビル群 (375/125mg)	プラセボ群	P値
14症状	■%	■%	■
神経4症状	■%	■%	■
・ Phase 3パート (18歳以上、分析対象集団(b)、罹患後症状)			
アウトカム	エンシトレルビル群 (375/125mg)	プラセボ群	P値
14症状	■%	■%	■
神経4症状	■%	■%	■

分析対象集団(b)：製造販売業者は、分析対象集団(b)の追加的有用性の評価に際して、SRにより特定されたエンシトレルビルのT1221試験とニルマトレルビル/リトナビルのEPIC-HR試験を用いたネットワークメタアナリシス(Network meta-analysis：NMA)を実施した。その結果、以下よりニルマトレルビル/リトナビルに対して、エンシトレルビルは、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と報告した。

- T1221試験においてウイルスRNA量のベースラインからの変化量はエンシトレルビル群でプラセボ群と比べて有意に低下していた(表2-3-1-4)。

表2-3-1-4. 分析対象集団(b)：T1221試験におけるウイルスRNA量のベースラインからの変化量

・ Phase 3パート (18歳以上、分析対象集団(b)、ウイルスRNA量のベースラインからの変化量(4日目)[log <sub>10</sub> [copies/mL]])				
統計量	エンシトレルビル群 (375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
平均値	■	■		
最小2乗平均	■	■	■	■

- NMAの結果、変量効果モデルでは信用区間(Credible interval：CrI)が0をまたいだが、エンシトレルビルはニルマトレルビル/リトナビルと比べて、ウイルスRNA量のベースラインからの変化量log<sub>10</sub>[copies/mL]が大きいことが示された(表2-3-1-5)。

表2-3-1-5. 分析対象集団(b)：ウイルスRNA量のベースラインからの変化量の群間差

・ ウイルスRNA量のベースラインからの変化量の群間差(対プラセボ)[log <sub>10</sub> [copies/mL]]			
	エンシトレルビル (375/125mg)	ニルマトレルビル/リトナビル	群間差
固定効果モデル	■ (■ to ■)	■ (■ to ■)	■ (■ to ■)
変量効果モデル	■ (■ to ■)	■ (■ to ■)	■ (■ to ■)



- 両剤の試験間での試験デザインの異質性や評価可能なアウトカムの限界があるものの、比較可能な唯一のアウトカムであると製造販売業者が評価したウイルス RNA量のベースラインからの変化量の NMAの結果からエンシトレルビル 375/125mgはニルマトレルビル/リトナビルと同等もしくは同等以上の有用性が期待されると判断した。

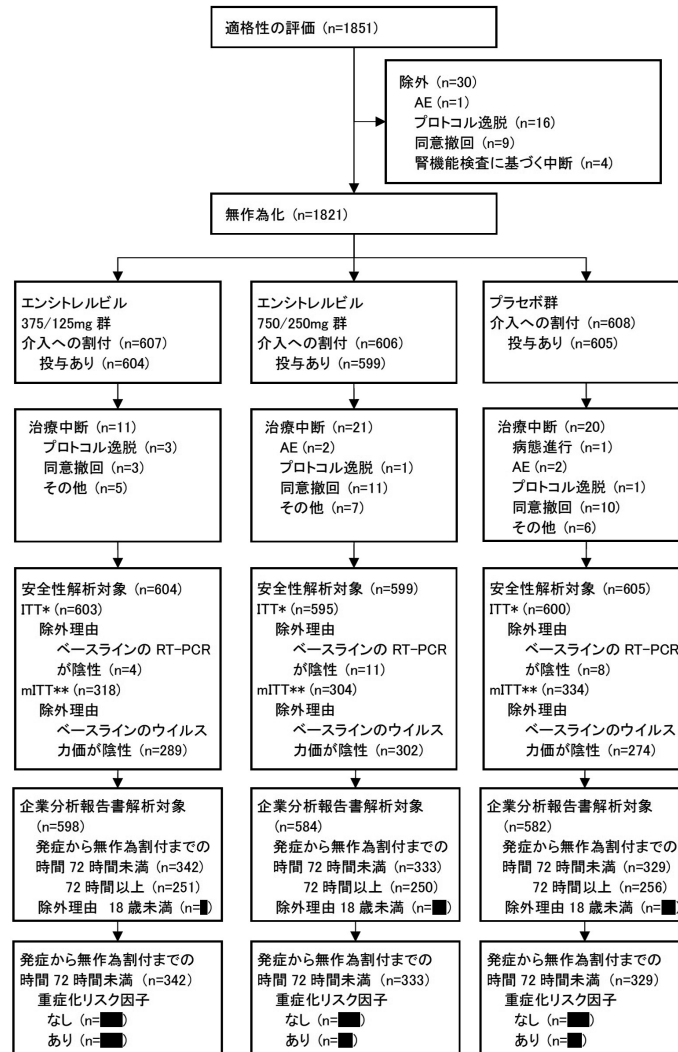


図2-3-1-1 T1221試験Phase 3パート1 CONSORTフローチャート(\*)

\*エンシトレルビル750/250mgは最終プロトコルで群として落とされたため、本費用対効果評価の解析においては使用されていない。

- ・ ITT集団：発症後120時間未満で無作為割付されたもの
- ・ mITT集団：発症後72時間未満で無作為割付されたもの(プロトコル最終版で主要な解析対象集団として設定された)
- ・ 18歳未満の患者：費用対効果評価の対象集団に含まれないことから除外された。

表2-3-1-6. T1221試験の症例数

(a)重症化リスク因子なし		
パート	症例数	
	エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群
Phase 2b	■	■
Phase 3	■	■
合計	■	■
(b)重症化リスク因子あり		
パート	症例数	
	エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群
Phase 2b	■	■
Phase 3	■	■
合計	■	■

### 2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

#### 分析対象集団(a)

##### a-1. 企業分析の課題について

- 分析対象集団(a)において、製造販売業者はT1221試験に基づき評価を行った。
- しかし、T1221試験のPhase 3パートでは、全被験者の登録及び観察が完了した後の2022年9月20日において、試験計画が第9版から第10版へ大きく更新されたが、これはPhase 2bパートからはキーオープン後(解析終了後)、Phase 3パートからはキーオープン直前(3日前)に実施されたものであり、留意が必要である(表2-3-2-1)。

表2-3-2-1. T1221試験における最後に回復した症状の内訳

	第9版(2022年7月8日改訂)	第10版(2022年9月20日改訂)
有効性の検証対象の用量	・ 本薬375/125mg ・ 本薬750/250mg	・ 本薬375/125mg
主要評価項目	治療薬投与開始時点からSARS-CoV-2による感染症の12症状が快復するまでの時間(12症状) 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	試験薬投与開始時点からSARS-CoV-2による感染症の5症状が快復するまでの時間(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
有効性の主要な解析対象集団	ITT集団	ITT集団のうち、SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前72時間未満の被験者
必要被験者数	1,590例(各群530例)	780例(各群260例)
主要解析の方法	層別log-rank検定	Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定

PMDA審査報告書から引用

- Phase 2bパートについては、キーオープン後(解析終了後)に試験計画変更が行われたことから、追加的有用性評価に用いることには課題がある。

- 実際に、プロトコル第9版に基づいて解析を行うと、全体集団において、エンシトレルビル投与による主要評価項目(COVID-19の12症状が快復するまでの時間)の有意な改善は得られていない(表2-3-2-2)。

表2-3-2-2. プロトコル第9版及び第10版に基づいたT1221試験の主要評価項目(一部再掲)

・Phase 3パート(全体集団、5症状が快復するまでの時間[中央値]) *プロトコル第10版(最終版)に基づく解析			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
167.9	192.2	-24.3	0.0407
・Phase 3パート(18歳以上、5症状が快復するまでの時間[中央値]) *プロトコル第10版(最終版)に基づく解析			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■	■	■	■
・Phase 3パート(18歳以上、12症状が快復するまでの時間[中央値]) *プロトコル第9版に基づく解析			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■	■	■	■

- このような課題があるものの、エンシトレルビルの有効性を検証したRCTとして、T1221試験以外で利用可能な臨床試験が存在しないことから、T1221試験Phase 3パートをエンシトレルビルにおける主要なエビデンスとして取り扱った。

#### a-2. エンシトレルビルの重症化予防効果について

- 製造販売業者は、分析対象集団(a)において、「COVID-19の5症状が快復するまでの時間」を評価指標として、エンシトレルビルが追加的有用性を有するとした。
- しかし、分析枠組み決定時における費用対効果評価専門組織決定事項では、エンシトレルビルは抗ウイルス薬であり、「重症化予防を効果の指標としたときの追加的有用性について、まずは検討するべきではないか」とされているが、重症化予防を効果指標とした場合における、追加的有用性が示されているか否かの評価結果は提示されなかった。
- 分析ガイドライン5.2.3節では「(前略)アウトカム(O)指標は、臨床的な有効性・安全性・健康関連QOLの観点のうち、評価対象技術の特性を評価する上で、適切なもの(真のアウトカム指標など)を用いる」とされている。
- 実際に、他のCOVID-19に対する抗ウイルス薬であるレムデシビル(C2H2111)やモルヌピラビル(C2H2208)、ニルマトレルビル/リトナビル(C2H2211)の費用効果分析では、入院や死亡といった重症化予防効果の指標を用いて追加的有用性の評価が行われてきた。
- その中で「重症化予防効果」と「症状が改善するまでの時間」については、結果の乖離が見られる場合がある。例えば、オミクロン株/ワクチン接種者を対象としてモルヌピラビルの有効性を検討

したPANORAMIC試験(英国)では、入院又は死亡の抑制効果が認められなかったものの、症状が回復するまでの時間の短縮は有意差を持って示されている。一方で、パキロビットの評価を行ったEPIC-SR試験では、入院又は死亡の抑制効果は、有意差はないものの一定の傾向が示唆されたが、症状回復までの時間では、点推定値でもほとんど差がなかった。

- このように、「重症化予防効果」と「症状回復までの時間」の関連性に一定の傾向は見られず、「症状回復までの時間」を「重症化予防効果」の代理エンドポイントとみなすことは困難である。よって、公的分析における基本分析では、「COVID-19の5症状が回復するまでの時間」ではなく、まずは「重症化予防効果(入院又は死亡)」を評価指標として追加的有用性の評価を行うこととした。
- その結果、公的分析の実施したSRからは、分析対象集団(a)において、重症化予防効果を有することを支持するデータがRCTにより得られてはいなかった。T1221試験においては入院等のイベントは1例も起きていなかった。
- オミクロン株・ワクチン接種環境下においてRCTで検討を行うことが困難をとまなうことは理解するものの、「重症化予防効果(入院又は死亡)」の観点からは、エンシトレルビルの比較対照技術に対する追加的有用性は示されていない。

### **a-3. エンシトレルビルの症状改善効果**

- 公的分析における基本分析では、まずは「重症化予防効果(入院又は死亡)」を評価指標として追加的有用性の評価を行ったが、症状改善効果を追加的有用性のアウトカム指標とした場合においても、エンシトレルビルが標準治療と比較して追加的有用性は示されていないと評価した。

#### **a-3-1. T1221試験における比較対照群(標準治療)のあり方について**

- 他のCOVID-19に対する抗ウイルス薬のRCTと異なり、T1221試験の標準治療では、エンシトレルビルの有効性評価に影響を及ぼすことから、鎮咳薬、去痰薬や感冒薬が併用禁止とされている。しかし、実臨床ではそれらの治療薬は使用されるものである。
- 費用対効果評価の枠組みにおいても、比較対照技術である「標準治療」は無治療ではなく、これらの治療を含む。
- これらの治療薬がT1221試験で併用されていた場合、両群の群間差は縮小するものと推測され、現在の治療効果の差が維持されるのか不明である。

#### **a-3-2. T1221試験で観測されたイベントについて**

- 「COVID-19の5症状が回復するまでの時間」とは、定義された5症状(咳、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、倦怠感(疲労感)、熱っぽさ又は発熱)全てが回復するまでの時間を評価している。

- しかし、通常の感冒等においても、解熱してから感冒にともなう諸症状が改善する。T1221試験においても最後に回復した症状の内訳としては「咳」や「鼻水又は鼻づまり」が大半であり、より臨床的に重要と考えられる「熱っぽさ又は発熱」「倦怠感」は頻度が低くあまりエンドポイントに寄与していない(表2-3-2-3)。

表2-3-2-3. 分析対象集団(a)：T1221試験における最後に回復した症状の内訳

最後に快復した症状	エンシトレルビル(n=■)	プラセボ(n=■)
咳	■例	■例
鼻水又は鼻づまり	■例	■例
喉の痛み	■例	■例
倦怠感(疲労感)	■例	■例
熱っぽさ又は発熱	■例	■例

- 実際に、5症状それぞれが回復するまでの時間を比較すると、「熱っぽさ又は発熱」が最も短く、最も症状が遷延した「咳」の1/4未満の時間であった(プラセボ群：「咳」が回復するまでの時間中央値■時間；「熱っぽさ又は発熱」が回復するまでの時間中央値■時間)。
- また、「熱っぽさ又は発熱」が回復するまでの時間については、それのみを取り出して解析を行った場合、エンシトレルビル投与による有意な短縮が認められていない(表2-3-2-4)。

表2-3-2-4. 分析対象集団(a)：T1221試験における「熱っぽさ又は発熱」が回復するまでの時間

・Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(a)、「熱っぽさ又は発熱」が回復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■	■	■	■

- なお、臨床専門家によれば、咳や鼻水、喉の痛み等は感染の結果として生じる炎症反応であり、ウイルス感染自体から早期に回復していることを示すものではないという見解を受けている。

### a-3-3. T1221試験で設定された目標症例数について

- PMDAによる審査報告書を参照すると、2022年7月8日時点でプロトコルが第9版に改定され、そこでの症例数は1,590例(各群530例)とされている(表2-3-2-5)。
- 2022年9月20日には、さらにプロトコルが第10版に改定されており、そこでは目標症例数が780例(各群260例)に変更されている。なお、この際に解析対象集団がITT集団(発症から投与まで120時間未満)から、ITTの部分集団(発症から投与まで72時間未満)に変更されている。
- その3日後(2022年9月23日)に、行われたキーオープンがなされた時点でのITT集団の患者数は1,821例(うち1,030例は72時間未満投与)であり(表2-3-2-6)、プロトコル第10版での目標症例数を超過している。

表2-3-2-5. T1221試験におけるプロトコル改定

プロトコル版	日付	解析対象患者	目標症例数
7	2022年2月7日	<120時間	1,260
8	2022年4月5日	<120時間	1,785
9	2022年7月8日	<120時間	1,590
10(最終版)	2022年9月20日	<72時間	780

表2-3-2-6. T1221試験のキーオープン時の結果

	日付	対象患者	組み入れられた患者数	結果
キーオープン	2022年9月23日	<120時間	1,821	-
		<72時間	1,030	P=0.04

- 仮にプロトコル10版に規定のあるように実際の症例登録が780名であった場合、主要評価項目で同様に統計学的有意差が得られるのか疑問がある。なお、キーオープン時の主要評価項目における全体集団のP値は0.04である。(分析対象集団(a)のP値は■)
- なお、当初の症例数設計の際に想定された治療効果の差は約2日間であり、実際に観察された治療効果はそれよりも短い期間(全体集団：-24.3時間)であることから、当初の推計と比較して臨床的意義の小さい差をより大きな症例数により検出している可能性がある。

## 分析対象集団(b)

### b-1. 企業分析の課題について

- 分析対象集団(b)においては、製造販売業者は「ウイルスRNA量のベースラインからの変化量」が、エンシトレルビルはニルマトレルビル/リトナビル(EPIC-HR試験)と比較して有意差は示されなかったものの、点推定値として大きかったことから、ニルマトレルビル/リトナビルと同等もしくは同等以上の有効性が期待されると主張していた。
- しかし、PMDAの審査においても、ウイルスRNA量の変化量については、「当該ウイルス力価の減少の臨床的意義を評価することは困難である」とされており、「ウイルスRNA量のベースラインからの変化量」をアウトカム指標として追加的有用性を検討することは適切ではない。
- 報告されている結果は、固定効果モデルと変量効果モデルで信用区間の幅が大きく異なり、分析結果の信頼性に課題がある。変量効果モデルでは結果も群間で統計的な有意差がついておらず、信用区間も大きく1をまたいでいる。
- ウイルスRNA量の減少によって、感染伝播を抑制する可能性も指摘されているが、実際にそのような感染イベントの抑制が起こるかは不明である。エンシトレルビル投与によって、ウイルスRNA量等の低減を介した感染予防効果があるかについては、国際共同Phase 3試験であるSCOR-

PIO-PEP試験が進行中であり(7)、感染予防効果に関する議論はその結果を参照する必要がある。

### **b-2. エンシトレルビルの重症化予防効果について**

- 分析対象集団(b)である重症化リスク因子を有する集団は、病状が悪化する可能性が高く、抗ウイルス薬投与による重症化予防が臨床的に期待されるものである。
- 公的分析の実施したSRからは、オミクロン株/ワクチン接種下で実施されたRCTにおいて、標準治療(プラセボ)と比較した場合に、重症化予防効果を有することを支持するデータは存在しなかった。
- 分析対象集団(b)における比較対照技術はニルマトレルビル/リトナビルであるが、ニルマトレルビル/リトナビルの重症化予防効果に関する追加的有用性が示されていると評価される場合(あるいは示されていないと評価された場合でも)、同様に追加的有用性が示されていないとすることが自然である。

### **b-3. エンシトレルビルの症状緩和効果について**

公的分析における基本分析では、症状改善効果を追加的有用性のアウトカム指標とし場合についても検討を行った。分析対象集団(a)と同様の課題に加えて以下のような課題があり、エンシトレルビルが標準治療に対しても追加的有用性が示されているとすることは困難であった。

- 症状緩和効果については、分析対象集団(b)の点推定値は全体集団よりも劣っている傾向がある(全体集団：-24.3時間、P=0.04; 分析対象集団(b)：■■■■時間、P=■■■■)(表2-3-2-7および2-3-2-8)。

**表2-3-2-7. 分析対象集団(b)：T1221試験における症状改善時間**

・Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(b)、5症状が快復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
・Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(b)、「熱っぽさ又は発熱」が回復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

表2-3-2-8. 全体集団：T1221試験における症状改善時間(再掲)

・ Phase 3パート(全体集団、5症状が快復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
167.9	192.2	-24.3	0.0407
・ Phase 3パート(18歳以上、5症状が快復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■	■	■	■
・ Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(a)、「熱っぽさ又は発熱」が回復するまでの時間[中央値])			
エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	群間差	P値
■	■	■	■

### 分析対象集団(a)(b)

#### エンシトレルビルのCOVID-19罹患後症状効果について

製造販売業者は分析対象集団(a)を中心に、COVID-19罹患後症状についてもアウトカム指標と設定して、COVID-19罹患後への有用性についても(特に費用効果分析パートで)検討している。しかし、罹患後症状をアウトカム指標としても、以下のように追加的有用性を示しているとするのは困難である。

- T1221試験は、治療期(1-5日)、追跡期(6-28日)及び探索期(29-337日)が設定されていた。この探索期において、プラセボと比べてエンシトレルビルで症状発現割合が小さかったことから、エンシトレルビルがCOVID-19罹患後症状に対する有効であるとしている。
- しかし、COVID-19罹患後症状に関する調査は、T1221試験(治療期及び追跡期)から、別途、探索期への参加同意が得られた症例のみを調査対象としていることに加えて、探索期における追跡調査時(85日目、169日目、あるいは337日目)に調査票に対する回答が得られた症例のみが分析対象になっていた(図2-3-2-1)。
- この探索期における調査は、ランダム化が崩れていることに加えて、選択バイアスが生じている可能性があり(例えば症状に対する強い不安感を有する患者が多く参加するなど)、そのままの結果を受け入れることは課題がある。実際に4割程度の患者は探索期に移行していない(図2-3-2-1)。
- また、COVID-19以外の原因でも生じることが考えられる症状を有する症例が多く存在していた。例えばプラセボ群では不眠が全患者の20%弱(=31/175)、物忘れが30%弱(=51/175)、集中力・思考力の低下が約25%(=46/175)に発現するなど、罹患前から既に有する症状との区別を行えていない可能性が懸念された。
- 解析対象集団について、第10版においては主要解析対象集団は発症から<72時間の症例と定義されたにもかかわらず、分析対象集団(a)におけるCOVID-19罹患後症状に対する有効性分析は発症から<120時間の症例(第9版での設定)で行われていた。



- なお、発症から<72時間の症例でCOVID-19罹患後症状に対する分析を行うと、発症から<120時間の症例での分析と比較して、14症状発現では群間差が有意でなくなる(14症状発現：P=■■■■、神経4症状発症：P=■■■■)(表2-3-2-8及び表2-3-2-9)。

表2-3-2-8. T1221試験における罹患後症状(発症72時間未満)

・ Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(a)、発症72時間未満、罹患後症状)			
アウトカム	エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	P値
14症状	■■■■%	■■■■%	■■■■
神経4症状	■■■■%	■■■■%	■■■■
・ Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(b)、発症72時間未満、罹患後症状)			
アウトカム	エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	P値
14症状	■■■■%	■■■■%	■■■■
神経4症状	■■■■%	■■■■%	■■■■

表2-3-2-9. T1221試験における罹患後症状(発症120時間以内)(再掲)

・ Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(a)、発症120時間以内、罹患後症状)			
アウトカム	エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	P値
14症状	■■■■%	■■■■%	■■■■
神経4症状	■■■■%	■■■■%	■■■■
・ Phase 3パート(18歳以上、分析対象集団(b)、発症120時間以内、罹患後症状)			
アウトカム	エンシトレルビル群(375/125mg)	プラセボ群	P値
14症状	■■■■%	■■■■%	■■■■
神経4症状	■■■■%	■■■■%	■■■■

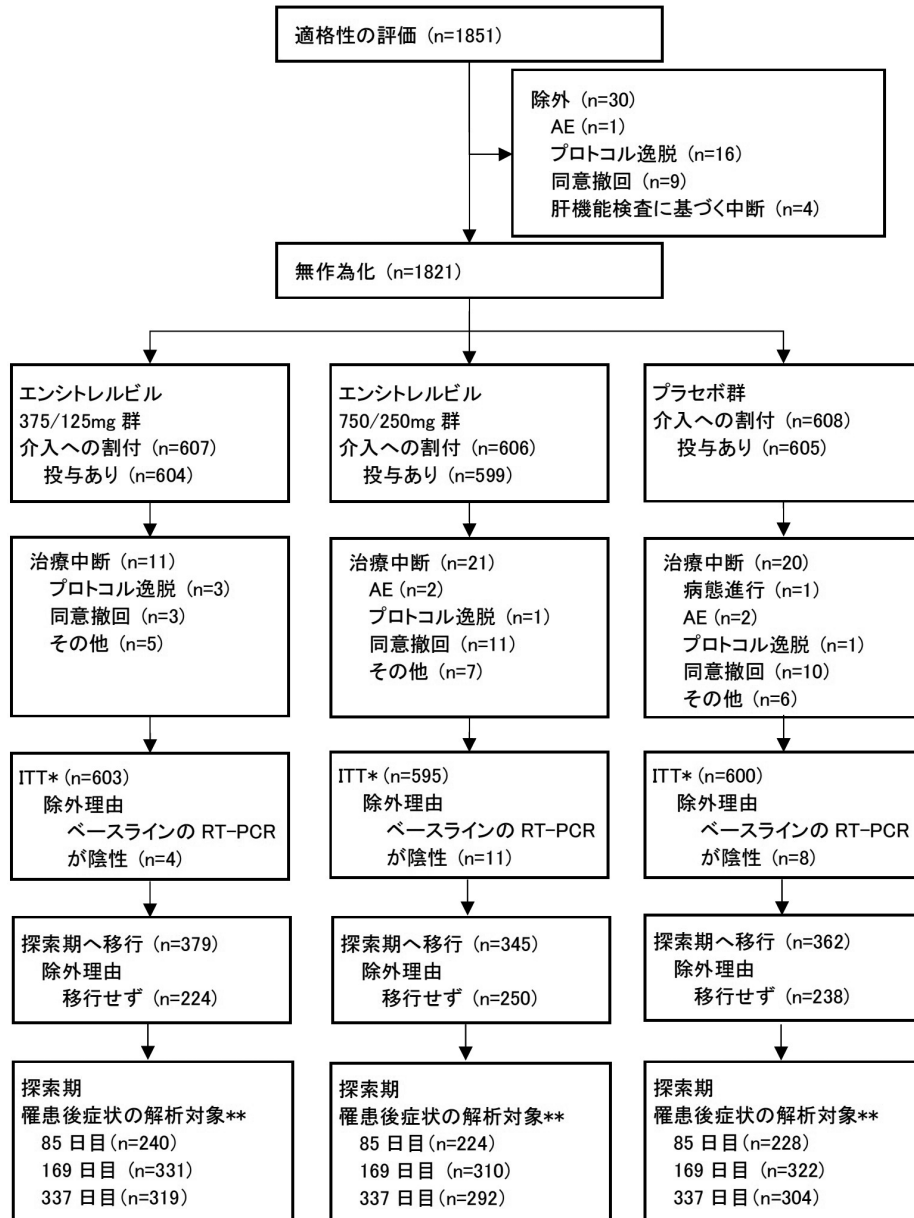


図2-3-2-1 T1221試験における探索期のCONSORTフローチャート

### エンシトレルビルのSCORPIO-HR試験について

製造販売業者はエンシトレルビルの主要なエビデンスとしてT1221(SCORPIO-SR)試験のデータを用いたが、国際共同Phase 3試験であるSCORPIO-HR試験の結果概要が、2024年5月13日付けで製造販売業者よりプレスリリースされている(9)。SCORPIO-HR試験は、米国や日本等で実施されたプラセボ対照の比較試験であり、2093名の患者が2群にランダム化された。主要評価項目は、15症状消失までの期間である(10)。公表された結果の概要は以下の通りである。

- 
- 主要評価項目は達成されなかった。
  - 6症状の改善にしばった場合、T1221(SCORPIO-SR)試験と同様の解析手法を用いると有意差があった。
  - 罹患後症状については3ヶ月時点で群間差が見られなかった。
  - 入院例等は数例で重症化抑制効果を検討することは困難であった。

詳細な解析結果、特に推定値の情報は現時点で不明であるが、上記を踏まえても現在の評価に特に大きな変更は必要ないものである。

なお、2024年2月27日付けの照会事項において、製造販売業者からは、当該試験について以下のような回答を得た。

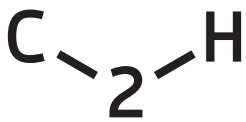
「T1221試験Phase 3パートにおいて、重症化リスク因子ありの患者数は限られることから、いずれのパラメータの設定にあたっては、分析の質が十分に担保十分されないことを懸念します。そのため、重症化リスク因子あり患者の費用効果分析を実施するにあたっては、現在実施中の臨床試験である、ハイリスク患者を対象に含むSCORPIO-HR試験のデータも含めて検討することが妥当と考えます。」

そのため、2024年4月28日付けの照会事項について改めて、「重症化リスク因子あり群の患者については、SCORPIO-HR試験に基づく評価を希望されているという認識は正しい」かを尋ねたところ、以下のような回答を得た。

「(前略)SCORPIO-HR試験についても、評価の実施可能性を検討の上で、ご判断をお任せしたいと考えます。」

また、SCORPIO-HR試験のデータ提供についても、「スポンサーである米国NIHとの協議が必要となるため(中略)現時点での回答は難しい状況」とのことであった。

以上から、公的分析としては製造販売業者もT1221試験に基づき評価を行うこと(SCORPIO-HR試験に基づく評価を改めて行わないこと)に合意しているものと認識している。



## 抗ウイルス薬におけるエビデンスの状況のまとめ

表2-3-2-10. 日本で薬事承認されている経口薬に関するエビデンス等の状況

医薬品名	項目	現状のエビデンス	費用対効果評価の結果
ニルマトレルビル/リトナビル(パキロピッドパック)	重症化予防(デルタ以前)	・ワクチン未接種下では効果が示されている。(EPIC-HR) ・ワクチン接種下でも効果が示唆されている(EPIC-SR)	(評価中)
	重症化予防(オミクロン以後)	・効果が示されているものは存在しない(公的分析のシステマティックレビュー)	
	症状改善効果	・デルタ株/ワクチン接種下では、標準治療と同等(EPIC-SR)	
	RCT以外のエビデンス	・オミクロン株/ワクチン接種下でも有効性を示唆する文献は複数あり。信頼性の高い国内データはなし。 ・観察研究のメタアナリシスの結果からは標準治療への上乗せ効果が示されている。	
	薬事承認	・日米欧などでは(緊急あるいは通常)承認されている	
モルヌピラビル(ラゲプリオ)	重症化予防(デルタ以前)	・ワクチン未接種下では効果が示されている。(MOVE-OUT) ・ワクチン接種下で効果が示されているものはない(公的分析のシステマティックレビュー) (※直接比較試験はないが、世界的には第1選択薬のニルマトレルビル/リトナビルの推奨度の方が高く、第2選択薬として使用されてきた。重症化リスク因子を有する患者に推奨しない国も存在する)	追加的有用性は示されていない
	重症化予防(オミクロン以後)	・標準治療と比べて効果が同等(PANORAMIC)	
	症状改善効果	・オミクロン/ワクチン接種下では、標準治療より短縮される(PANORAMIC)	
	RCT以外のエビデンス	・オミクロン/ワクチン接種下でも有効性を示唆する文献は複数あり。国内データはなし。	
	薬事承認	・欧州では販売不承認を勧告	
エンシトレルビル(ゾコーバ)	重症化予防(デルタ以前)	(開発時点がすでにオミクロン株の流行以降)	(評価中)
	重症化予防(オミクロン以後)	・効果が示されているものは存在しない(公的分析のシステマティックレビュー)*	
	症状改善効果	・オミクロン下で示されている(T1221試験、ただし試験デザイン等に課題あり)ものと主要評価項目としては達成されなかったもの(SCORPIO-HR試験)がある。	
	RCT以外のエビデンス	・国内含め大規模データで効果を支持するものはない	
	薬事承認	・日本等の限られた地域のみで承認	

### 感度分析(分析対象集団(b))

#### モルヌピラビルとの比較

製造販売業者は、分析対象集団(b)において、比較対照技術をモルヌピラビルとした感度分析を実施した。

- b-2のように、公的分析の実施したSRからは、オミクロン株/ワクチン接種下で実施されたRCTにおいて、標準治療(プラセボ)と比較した場合に、エンシトレルビルの重症化予防効果あるいは症状改善効果を支持するデータは示されていなかった。

- 標準治療(プラセボ)と比較した場合にエンシトレルビルの追加的有用性が示されていないことから、モルヌピラビルに対しても、追加的有用性が示されていない。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

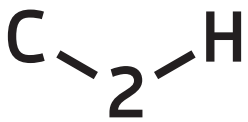
公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のSR等に基づいて、分析対象集団(a)、(b)における追加的有用性を評価した。その結果を、表2-4-1～2-4-2に要約する。

表2-4-1 エンシトレルビルの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(a))

対象集団	SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳などの症状のある以下の患者(軽症・中等症)をそれぞれ分析対象集団とする(18歳未満を除く)。 重症化リスク因子のない患者
介入	エンシトレルビル+標準治療
比較対照	標準治療
アウトカム	重症化(入院/死亡)
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	オミクロン株/ワクチン接種下で実施されたRCTにおいて、標準治療と比べて、重症化予防効果あるいは症状改善効果や罹患後症状抑制効果を有することを支持するデータは示されておらず、エンシトレルビルが比較対照技術に対して追加的有用性が示されているとはいえない。

表2-4-1 エンシトレルビルの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(b))

対象集団	SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳などの症状のある以下の患者(軽症・中等症)をそれぞれ分析対象集団とする(18歳未満を除く)。 重症化リスク因子のある患者
介入	エンシトレルビル
比較対照	ニルマトレルビル/リトナビル
アウトカム	重症化(入院/死亡)
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	オミクロン株/ワクチン接種下で実施されたRCTにおいて、標準治療と比べて、重症化予防効果あるいは症状改善効果や罹患後症状抑制効果を有することを支持するデータは示されておらず、エンシトレルビルが比較対照技術に対して追加的有用性が示されているとはいえない。



---

**【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】**

**(a)重症化リスク因子のない患者**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他( )

**(b)重症化リスク因子のある患者**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他( )

---

### 3. 費用対効果の評価

#### 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

##### 3.1.1 エンシトレルビルの費用効果分析の概要

製造販売業者は、分析対象とする集団のうち、(a)重症化リスク因子のない患者については、標準治療を比較対照とした費用効果分析を行い、(b)重症化リスク因子のある患者については、ニルマトレルビル/リトナビルを比較対照とした費用最小化分析を実施した。

##### (a)重症化リスク因子のない患者

製造販売業者は、エンシトレルビルが標準治療に対して費用効果分析を実施した。費用効果分析では、COVID-19患者の臨床経過ならびに長期予後を推計するために決定樹モデルとマルコフモデルを用いたコホートシミュレーションが行われた。短期(1か月間)の決定樹モデルにおいて、仮想コホート患者は、まず██████████のうちいずれかの状態に移行し、生存している場合は、さらに一定の確率で██████████を経験することが想定された(図3-1-1-1)。長期(30年まで)のマルコフモデルは、██████████で構成され、決定樹モデルにおける生存患者はまず、一定の確率で██████████へ移行する(図3-1-1-2)。██████████に移行した患者は、██████████は一定の確率で██████████へ移行することされ、それ以降は死亡するまで██████████に滞在するものと仮定された。



図3-1-1-1：決定樹モデルの構造(製造販売業者から提出されたモデルファイルより)

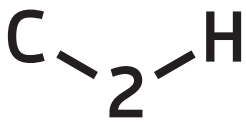


図3-1-1-2：マルコフモデルの構造(製造販売業者から提出されたモデルファイルより)

標準治療に対するエンシトレルビルの相対的な治療効果は、  
において  
設定され、T1221試験のPhase 3パートにおけるエンシトレルビル群とプラセボ群のデータが参照された。

ベースラインの患者背景(年齢、性別)はJMDC claims databaseの集計結果より設定された。決定樹モデルにおける入院及び死亡の確率パラメータは国内のレセプトデータ解析の報告に基づいて推定され、エンシトレルビル群と標準治療群で同じ設定が適用された。モデル内における各種のQOLパラメータは、日本の一般人集団の年齢別QOL値と  
についてのQOL値の減少割合を用いて設定された。費用パラメータについては、抗ウイルス薬の薬剤費は薬価を用いて、その他の費用パラメータはJMDC claims databaseを用いた統計解析をもとに推定された。製造販売業者のモデルにおける主な仮定は以下の通りであった。

- 決定樹モデルにおいて、  
に移行した場合、決定樹モデル内での滞在期間中(1か月間)は、入院例のQOL値の設定が適用される。
- におけるQOL値や死亡率は一般集団と同じと仮定した。
- COVID-19による死亡は決定樹モデル内の短期的なもののみを考慮し、長期のマルコフモデルでは死亡リスクは一般集団と同じと仮定した。
- と仮定した。

#### (b)重症化リスク因子のある患者

製造販売業者は、ニルマトレルビル/リトナビルを比較対照とした費用最小化分析を実施し、抗ウイルス薬の治療期間中の薬剤費の比較を行った。各薬剤の投与期間はいずれも5日間であるため、分



析期間は5日とし、初回受診時の費用及び抗ウイルス薬の薬剤費を考慮した。

製造販売業者による基本分析の結果は表3-1-1～3-1-2の通りであった。

表3-1-1 基本分析の結果(分析対象集団(a))

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
エンシトレルビル	20.860	0.012	88,946	38,907	3,274,950
標準治療	20.848		50,039		

表3-1-2 基本分析の結果(分析対象集団(b))

	費用(円)	増分費用(円)
エンシトレルビル	51,850	-41,638
ニルマトレルビル/リトナビル	93,488*	

\*パキロビッド300の処方割合を考慮し、五捨五超入によりニルマトレルビル/リトナビル1治療あたりの薬剤費を算出

### 3.1.2 エンシトレルビルの費用効果分析に対する見解

公的分析による追加的有用性の評価の結果から、分析対象集団(a)(b)のいずれにおいても、エンシトレルビルの追加的有用性が示されていないことから、費用最小化分析を実施する必要がある。

## 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

- 特になし → 本節で終了
- あり → 以下に続く
- その他( )

## 3.3 実施が必要な再分析の概要

### 3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

a)費用最小化分析の実施

### 3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1. 費用最小化分析について

表3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	P89~90	図表5-1, 5-3

【報告書等の記述】

(a)重症化リスク因子のない患者

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
エンシトレルビル	20.860	0.012	88,946	38,907	3,274,950
標準治療	20.848		50,039		

(b)重症化リスク因子のある患者

	エンシトレルビル	ニルマトレビル/リトナビル	差
薬剤費用(円)	51,850	93,488	-41,638
初回受診時の費用(円)	22,837	22,837	0
合計費用(円)	74,687	116,325	-41,638

【具体的な再分析の内容】

追加的有用性の検討結果から、分析対象集団(a)(b)ともに、治療費用を比較する費用最小化分析を実施した。分析対象集団(b)(重症化リスク因子のある患者)の基本分析においては、比較対照技術であるニルマトレビル/リトナビルは「追加的有用性が示されていない」と判断される可能性を考慮して、比較対照技術であるニルマトレビル/リトナビルに加えて、標準治療との費用の比較を行った。なお、ニルマトレビル/リトナビルの追加的有用性が示されていると判断される場合は、標準治療と比較して追加的有用性が示されていないエンシトレルビルは効果が劣ると評価されるものであることから、分析ガイドラインの5.11節に従い、費用対効果の分析は実施しない。

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

#### 分析対象集団(a)

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他( )

#### 分析対象集団(b)

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他( )

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

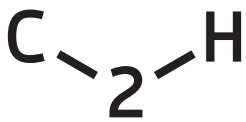
##### 分析対象集団(a)

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(分析対象集団(a))

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
エンシトレルビル	20.860	0.012	88,946	38,907	3,274,950
標準治療	20.848		50,039		

表4-1-1-2 再分析における基本分析の結果(分析対象集団(a))

	費用(円)	増分費用(円)
エンシトレルビル	51,850	51,850
標準治療	0	



## 分析対象集団(b)

	費用(円)	増分費用(円)
エンシトレルビル	51,850	-41,638
ニルマトレルビル/リトナビル	93,488*	

\*パキロピッド300の処方割合を考慮し、五捨五超入によりニルマトレルビル/リトナビル1治療あたりの薬剤費を算出

表4-1-1-4 再分析における基本分析の結果(分析対象集団(b))

	費用(円)	増分費用(円) (ニルマトレルビル/リトナビル と比較した場合)(※)	増分費用(円) (標準治療と比較した場合)
エンシトレルビル	51,850	-41,638	51,850
ニルマトレルビル/リトナビル	93,488		
標準治療	0		

※ニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性が示されていないとの評価を前提にした分析結果であり、追加的有用性が示されると判断される場合は、エンシトレルビルは効果が劣るとされるため、費用対効果の分析は実施しない。

### 4.1.2 費用効果分析を実施する場合に、増分費用効果比に影響を与えうる要因

#### a) QOL値について

製造販売業者はCOVID-19罹患中の入院を伴う健康状態のQOL値として、ビニエット法(記述された健康状態について一般人にその状態を想起させることにより評価を行う手法)に基づくQOL調査データを用いた。当該データは英国の一般人を対象に、ビニエットで記述された健康状態について、EQ-5D-5Lのどの選択肢に該当するかを調査したものであり、得られたデータは英国の換算表を用いてQOL値に変換された。しかし、費用対効果評価の分析ガイドライン第3版では、対象者本人からQOL値を得ることが困難な場合には一般の人々を対象に健康状態を想起させることにより基準的賭け法や時間得失法といった直接法の手法を用いてQOL値を測定してもよいとされているが、EQ-5D-5Lのような選好に基づく尺度に回答することは学術的にも課題がある。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

費用最小化分析を基本分析としたため、一元感度分析は実施されなかった。

### 4.2.1 費用対効果評価専門組織で決定された感度分析

費用対効果専門組織で決定された分析対象集団(b)におけるモルヌピラビルと比較した感度分析を行った。追加的有用性の検討結果から、治療費用を比較する費用最小化分析を実施した。分析対象集団(b)(重症化リスク因子のある患者)の基本分析においては、比較対照技術であるモルヌピラビルは

「追加的有用性が示されていない」と判断されたことを考慮して、比較対照技術であるモルヌピラビルに加えて、標準治療との費用の比較を行った。

#### 分析対象集団(b)モルヌピラビルとの比較

	費用(円)	増分費用(円)
エンシトレルビル	51,850	-42,450
モルヌピラビル	94,300*	

\*五捨五超入した1日薬価で計算

表4-2-1-2 再分析における感度分析の結果(分析対象集団(b))

	費用(円)	増分費用(円) (モルヌピラビル と比較した場合)	増分費用(円) (標準治療と比較した場合)
エンシトレルビル	51,850	-42,450	51,850
モルヌピラビル	94,300		
標準治療	0		

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

公的分析では、以下のシナリオ分析をあわせて実施した。

#### シナリオ分析1

症状緩和までの時間について追加的有用性が示されているとするものの、COVID-19罹患後症状については追加的有用性が示されていないとして費用効果分析を実施した。なお、費用効果分析において結果に影響を与える主な要因は、症状緩和効果等ではなく、COVID-19罹患後症状への改善効果である。

具体的には、分析対象集団(a)については、標準治療に対するエンシトレルビルのCOVID-19罹患後症状発生割合のRRを■■■■から1.0(効果なし)に変更を行った。分析対象集団(b)については、ニルマトレルビル/リトナビルが比較対照ではあるが、「追加的有用性が示されている」場合は、エンシトレルビルは効果が劣る可能性があるため、ニルマトレルビル/リトナビルが「追加的有用性が示されていない」ことを前提に、効果・費用ともに0と仮定した。

重症化リスク因子あり群のモデルについては、製造販売業者より提供されなかったため、重症化リスク因子なし群のモデルをベースとして、公的分析側で可能な限り重症化リスク因子あり群のパラメータを使用した上で、分析を実施した。エンシトレルビルの治療効果に関するパラメータはプラセボ比較の値をそのまま使用した。変更箇所は下記の通りである。



- その上で、ICER>10,000,000円/QALYを超過する点は、罹患後症状発現率が23.4%（製造販売業者による設定）から18.3%に変更したところであった。
- 罹患後症状の発現率については、定義や調査方法によって、大きく異なるものの、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 罹患後症状のマネジメント・第3.0版でも引用されている厚生労働科学研究事業(住民調査)の結果ではオミクロン株流行期における罹患後症状発現率は11.7-17.0%であったことが報告されている(11)。なお、左記の数値は重症化リスク因子を持つ集団を含むものである。

#### 分析対象集団(b)のシナリオ分析2の結果

- 分析モデル内のパラメータを分析対象集団(b)の値に置き換えた時点で、既にICER>10,000,000円/QALYを超過するため、罹患後症状によるQOL値の減少や罹患後症状治療費用発生を1年分のみ計上する設定や罹患後症状発現率に関する変更は行わなかった。

#### 4.4 分析結果の解釈

エンソトレルビルの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表4-4-1～4-4-2の通り要約する。

表4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳などの症状のある以下の患者(軽症・中等症)をそれぞれ分析対象集団とする(18歳未満を除く)。
	重症化リスク因子のない患者
比較対照技術	標準治療
ICERの基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント
	<input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減
	<input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等
	<input type="checkbox"/> 200万円/QALY未満
	<input type="checkbox"/> 200万円/QALY以上500万円/QALY未満 (200万円/QALY以上750万円/QALY未満)
	<input type="checkbox"/> 500万円/QALY以上750万円/QALY未満 (750万円/QALY以上1,125万円/QALY未満)
	<input type="checkbox"/> 750万円/QALY以上1,000万円/QALY未満 (1,125万円/QALY以上1,500万円/QALY未満)
	<input type="checkbox"/> 1,000万円/QALY以上 (1,500万円/QALY以上)
	<input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加
	<input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用最小化分析の結果、エンソトレルビルは標準治療と比較して51,850円の費用増加であった。なお、追加的有用性が示されているとして費用効果分析を実施してもICERは1,000万円/QALY超である可能性が高い。

表4-4-2 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳などの症状のある以下の患者(軽症・中等症)をそれぞれ分析対象集団とする(18歳未満を除く)。 重症化リスク因子のある患者
比較対照技術	ニルマトレルビル/リトナビル
ICERの基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント
	<input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減
	<input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等
	<input type="checkbox"/> 200万円/QALY未満
	<input type="checkbox"/> 200万円/QALY以上500万円/QALY未満 (200万円/QALY以上750万円/QALY未満)
	<input type="checkbox"/> 500万円/QALY以上750万円/QALY未満 (750万円/QALY以上1,125万円/QALY未満)
	<input type="checkbox"/> 750万円/QALY以上1,000万円/QALY未満 (1,125万円/QALY以上1,500万円/QALY未満)
	<input type="checkbox"/> 1,000万円/QALY以上 (1,500万円/QALY以上)
	<input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用最小化分析の結果、エンシトレルビルはニルマトレルビル/リトナビルと比較した場合では41,638円の費用削減、標準治療と比較した場合は51,850円の費用増加であった。なお、追加的有用性が示されているとして費用効果分析を実施してもICERは1,000万円/QALY超である可能性が高い。

#### 4.5 価格調整率の重み

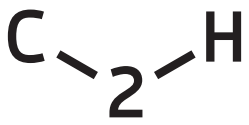
製造販売業者は、各分析対象集団の割合をJapan Medical Data Survey(JAMDAS)のデータベースを分析して推計した。製造販売業者は、当該データベースにおけるエンシトレルビルの処方患者(18歳未満を除く)を例を対象に、重症化リスク因子の有無を確認した。その結果、各分析対象集団の患者割合は、(a)が72.6%、(b)が27.4%と推計された。公的分析では、重症化リスク因子の定義に必要な検査値情報を有するデータソースが限られていることもふまえ、以上の製造販売業者の推計は妥当であると判断した。



---

## 5. 参考文献

- [1] Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Imamura T, Sonoyama T, et al. A Randomized Phase 2/3 Study of Ensitrelvir, a Novel Oral SARS-CoV-2 3C-Like Protease Inhibitor, in Japanese Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 or Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: Results of the Phase 2a Part. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Oct 18; 66(10): e0069722. doi: 10.1128/aac.00697-22. PMID: 36098519; PMCID: PMC9578433.
- [2] Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Sakaguchi H, Sonoyama T, et al. Efficacy and Safety of Ensitrelvir in Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019: The Phase 2b Part of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study. *Clin Infect Dis*. 2023 Apr 17; 76(8): 1403-1411. doi: 10.1093/cid/ciac933. PMID: 36477182; PMCID: PMC10110269.
- [3] Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Imamura T, Sonoyama T, Ichihashi G, et al. A phase 2/3 study of S-217622 in participants with SARS-CoV-2 infection (Phase 3 part). *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22; 102(8): e33024. doi: 10.1097/MD.00000000000033024. PMID: 36827007; PMCID: PMC9949372.
- [4] Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Yamato M, Bac NH, Cha BK, et al. Efficacy and Safety of 5-Day Oral Ensitrelvir for Patients With Mild to Moderate COVID-19: The SCORPIO-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Feb 5; 7(2): e2354991. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54991. PMID: 38335000; PMCID: PMC10858401.
- [5] Hammond J, Fountaine RJ, Yunis C, Fleishaker D, Almas M, Bao W, et al. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2024 Apr 4; 390(13): 1186-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2309003. PMID: 38598573.
- [6] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14; 386(15): 1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. PMID: 35172054; PMCID: PMC8908851.
- [7] ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of S-217622 in Prevention of Symptomatic SARS-CoV-2 Infection (SCORPIO-PEP)[Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05897541>]
- [8] Gbinigie O, Ogburn E, Allen J, Dorward J, Dobson M, Madden TA, Y et al. Platform adaptive trial of novel antivirals for early treatment of COVID-19 In the community (PANORAMIC): protocol for a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial of community novel antiviral treatment of COVID-19 in people at increased risk of more severe disease. *BMJ Open*. 2023 Aug 7; 13(8): e069176. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069176. PMID: 37550022; PMCID:



---

PMC10407406.

- [9] 塩野義製薬株式会社. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)治療薬エンシトレルビル フマル酸のグローバル第3相臨床試験(SCORPIO-HR)結果について.
- [10] ClinicalTrials.gov. A Study to Compare S-217622 With Placebo in Non-Hospitalized Participants With COVID-19 (SCORPIO-HR)[Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05305547>].
- [11] 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント第3.0版.  
[Available from:  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001159305.pdf>]

---

## 6. Appendix

### 公的分析のSR/RCT対象のSRにより特定された文献リスト

#### エンシトレルビルのRCT

1. Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Yamato M, Bac NH, Cha BK, et al. Efficacy and Safety of 5-Day Oral Ensitrelvir for Patients With Mild to Moderate COVID-19: The SCORPIO-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Feb 5; 7(2): e2354991. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54991. PMID: 38335000; PMCID: PMC10858401.
2. Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Imamura T, Sonoyama T, Ichihashi G, et al. A phase 2/3 study of S-217622 in participants with SARS-CoV-2 infection (Phase 3 part). *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22; 102(8): e33024. doi: 10.1097/MD.00000000000033024. PMID: 36827007; PMCID: PMC9949372.
3. Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Sakaguchi H, Sonoyama T, et al. Efficacy and Safety of Ensitrelvir in Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019: The Phase 2b Part of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study. *Clin Infect Dis*. 2023 Apr 17; 76(8): 1403-1411. doi: 10.1093/cid/ciac933. PMID: 36477182; PMCID: PMC10110269.
4. Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, Imamura T, Sonoyama T, et al. A Randomized Phase 2/3 Study of Ensitrelvir, a Novel Oral SARS-CoV-2 3C-Like Protease Inhibitor, in Japanese Patients with Mild-to-Moderate COVID-19 or Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: Results of the Phase 2a Part. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Oct 18; 66(10): e0069722. doi: 10.1128/aac.00697-22. PMID: 36098519; PMCID: PMC9578433.

#### エンシトレルビルとニルマトレルビル/リトナビルを含むSR

5. Zheng B, Zhao Q, Yang W, Feng P, Xin C, Ying Y, et al. Small-molecule antiviral treatments for COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2024 Mar; 63(3): 107096. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107096. PMID: 38244811.

#### ニルマトレル/リトナビルのRCT

6. Schilling WHK, Jittamala P, Watson JA, Boyd S, Luvira V, Siripoon T, et al. Antiviral efficacy of molnupiravir versus ritonavir-boosted nirmatrelvir in patients with early symptomatic COVID-19 (PLATCOV): an open-label, phase 2, randomised, controlled, adaptive trial. *Lancet Infect Dis*. 2024 Jan; 24(1): 36-45. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00493-0. Erratum in: *Lancet Infect Dis*.

- 
- 2023 Dec; 23(12): e511. PMID: 37778363; PMCID: PMC7615401.
7. Cao Z, Gao W, Bao H, Feng H, Mei S, Chen P, et al. VV116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19. *N Engl J Med.* 2023 Feb 2; 388(5): 406-417. doi: 10.1056/NEJMoa2208822. PMID: 36577095; PMCID: PMC9812289.
  8. Liu J, Pan X, Zhang S, Li M, Ma K, Fan C, et al. Efficacy and safety of Paxlovid in severe adult patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter randomized controlled study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023 Apr; 33: 100694. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100694. PMID: 36777445; PMCID: PMC9899586.
  9. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14; 386(15): 1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. PMID: 35172054; PMCID: PMC8908851.
  10. Hammond J, Fountaine RJ, Yunis C, Fleishaker D, Almas M, Bao W, et al. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2024 Apr 4; 390(13): 1186-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2309003. PMID: 38598573.

#### ニルマトレルビル/リトナビルを含むSR

11. Chen Z, Tian F. Evaluation of oral small molecule drugs for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Med.* 2023; 55(2): 2274511. doi: 10.1080/07853890.2023.2274511. PMID: 37967171; PMCID: PMC10768866.
12. Wei B, Zhang R, Zeng H, Wu L, He R, Zheng J, et al. Impact of some antiviral drugs on health care utilization for patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023 Sep 5: 1-17. doi: 10.1080/14787210.2023.2254491. PMID: 37667876.
13. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Nov 30; 11(11): CD015395. doi: 10.1002/14651858.CD015395.pub3. PMID: 38032024; PMCID: PMC10688265.
14. Cruciani M, Pati I, Masiello F, Pupella S, De Angelis V. Nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19: an overview of systematic reviews. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Mar 1; 79(3): 477-497. doi: 10.1093/jac/dkad376. PMID: 38084876.
15. Petersen JJ, Jørgensen CK, Faltermeier P, Siddiqui F, Feinberg J, Nielsen EE, et al. Drug interventions for prevention of COVID-19 progression to severe disease in outpatients: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *BMJ Open.* 2023

- 
- Jun 20; 13(6): e064498. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064498. PMID: 37339844; PMCID: PMC10314423.
16. Sommer I, Ledinger D, Thaler K, Dobrescu A, Persad E, Fangmeyer M, et al. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: A Living, Rapid Evidence Review for the American College of Physicians (Version 2). *Ann Intern Med.* 2023 Oct; 176(10): 1377-1385. doi: 10.7326/M23-1626. PMID: 37722115; PMCID: PMC10620953.
  17. Sommer I, Dobrescu A, Ledinger D, Moser I, Thaler K, Persad E, et al. Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: A Living, Rapid Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023 Jan; 176(1): 92-104. doi: 10.7326/M22-2202. PMID: 36442056; PMCID: PMC9709728.
  18. Zhu CT, Yin JY, Chen XH, Liu M, Yang SG. Appraisal of evidence reliability and applicability of Paxlovid as treatment for SARS-COV-2 infection: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2023 Nov; 33(6): e2476. doi: 10.1002/rmv.2476. PMID: 37578892.
  19. Barbosa AN, Chebabo A, Starling C, Pérez C, Cunha CA, de Luna D, et al. Pan-American Guidelines for the treatment of SARS-CoV-2/COVID-19: a joint evidence-based guideline of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI) and the Pan-American Association of Infectious Diseases (API). *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023 Aug 7; 22(1): 67. doi: 10.1186/s12941-023-00623-w. PMID: 37550690; PMCID: PMC10408214.
  20. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med.* 2022 Dec; 54(1): 516-523. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936. PMID: 35118917; PMCID: PMC8820829.
  21. Pitre T, Van Alstine R, Chick G, Leung G, Mikhail D, Cusano E, et al. Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *CMAJ.* 2022 Jul 25; 194(28): E969-E980. doi: 10.1503/cmaj.220471. PMID: 35878897; PMCID: PMC9328465.
  22. Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S, Malin JJ, Weibel S, Skoetz N; guideline group. Recommendations for the Outpatient Drug Treatment of Patients With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 May 13; 119(19): 342-349. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0203. PMID: 35506263; PMCID: PMC9468468.
  23. Budi DS, Oktavian P, Asmarawati TP, Lestari P, Ariviani F, Ihsanulhaj R, et al. Antiviral Treatment in COVID-19 Outpatients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Acta Med Indones.* 2022 Oct; 54(4): 540-555. PMID: 36624710.

24. Lai CC, Wang YH, Chen KH, Chen CH, Wang CY. The Clinical Efficacy and Safety of Anti-Viral Agents for Non-Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Viruses*. 2022 Aug 2; 14(8): 1706. doi: 10.3390/v14081706. PMID: 36016328; PMCID: PMC9415971.
25. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. An updated practical guideline on use of molnupiravir and comparison with agents having emergency use authorization for treatment of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Feb; 16(2): 102396. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102396. PMID: 35051686; PMCID: PMC8755553.
26. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Martinez JPD, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30; 370: m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980. Update in: *BMJ*. 2020 Sep 11; 370: m3536. Update in: *BMJ*. 2020 Dec 17; 371: m4852. Update in: *BMJ*. 2021 Mar 31; 372: n858. Erratum in: *BMJ*. 2021 Apr 13; 373: n967. PMID: 32732190; PMCID: PMC7390912.
27. Agarwal A, Hunt B, Stegemann M, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4; 370: m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379. Update in: *BMJ*. 2020 Nov 19; 371: m4475. Update in: *BMJ*. 2021 Mar 31; 372: n860. Update in: *BMJ*. 2021 Jul 6; 374: n1703. Update in: *BMJ*. 2021 Sep 23; 374: n2219. Erratum in: *BMJ*. 2022 Apr 25; 377: o1045. PMID: 32887691.

#### 公的分析の非ランダム化研究対象のSRにより特定された文献リスト

##### エンシトレルビルとニルマトレルビル/リトナビルを含む前向きコホート研究

1. 経口抗ウイルス薬(ラゲブリオ, パキロビッド, ゾコーバ)の新型コロナウイルス感染症第8波における経験(原著論文)荒木 啓介(白山あらき胃腸科肛門科内科)日本医師会雑誌(0021-4493)152巻9号 Page1023-1026(2023.12)

##### エンシトレルビルの後向きコホート研究

2. COVID-19外来患者を対象としたエンシトレルビル投与後の臨床経過に関する単施設後ろ向き観察研究(原著論文)藤本 晶子(とよひら公園内科クリニック), 柴田 健太郎, 宮澤 昇吾, 園山 拓洋 *BIO Clinica*(0919-8237)38巻12号 Page1036-1042(2023.11)

##### ニルマトレルビル/リトナビルの非ランダム化試験

3. Xiang Z, Wang Y, Qu Y, Lv B, Han J, Xu D, et al. The Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritona-

---

vir Against COVID-19 in Elderly Patients. *Int J Gen Med*. 2024 Jan 30; 17: 297-304. doi: 10.2147/IJGM.S446335. PMID: 38314196; PMCID: PMC10838049.

4. Li P, Huang L, Han R, Tang M, Fei G, Zeng D, et al. Safety and efficacy of Paxlovid in the treatment of adults with mild to moderate COVID-19 during the omicron epidemic: a multicentre study from China. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2024 Feb 1: 1-9. doi: 10.1080/14787210.2024.2309998. PMID: 38300126.
5. Xu J, Song J, Xie Z, Yang J, Wu D, Liu F, et al. Impact of Paxlovid on in-hospital outcomes and post-COVID-19 condition in adult patients infected with SARS-CoV-2 Omicron variant: A non-randomized controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Dec 22; 102(51): e36714. doi: 10.1097/MD.00000000000036714. PMID: 38134107; PMCID: PMC10735069.
6. Zhong W, Jiang X, Yang X, Feng T, Duan Z, Wang W, et al. The efficacy of paxlovid in elderly patients infected with SARS-CoV-2 omicron variants: Results of a non-randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 6; 9: 980002. doi: 10.3389/fmed.2022.980002. PMID: 36148451; PMCID: PMC9485497.

#### **ニルマトレルビル/リトナビルのTTE**

7. Zhou Y, Liu Y, Jiang L, Zhang R, Zhang H, Shi Q, et al. Azvudine and nirmatrelvir-ritonavir in hospitalized patients with moderate-to-severe COVID-19: Emulation of a randomized target trial. *J Med Virol*. 2023 Dec; 95(12): e29318. doi: 10.1002/jmv.29318. PMID: 38112106.
8. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2023 Jan; 176(1): 77-84. doi: 10.7326/M22-2141. PMID: 36508742; PMCID: PMC9753458.
9. Bajema KL, Berry K, Streja E, Rajeevan N, Li Y, Mutalik P, et al. Effectiveness of COVID-19 Treatment With Nirmatrelvir-Ritonavir or Molnupiravir Among U.S. Veterans: Target Trial Emulation Studies With One-Month and Six-Month Outcomes. *Ann Intern Med*. 2023 Jun; 176(6): 807-816. doi: 10.7326/M22-3565. PMID: 37276589; PMCID: PMC10243488.
10. Hansen K, Makkar SR, Sahner D, Fessel J, Hotaling N, Sidky H. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) effectiveness against hospitalization and death in N3C: A target trial emulation study. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Jun 3: 2023.05.26.23290602. doi: 10.1101/2023.05.26.23290602. PMID: 37398261; PMCID: PMC10312865.
11. Ioannou GN, Berry K, Rajeevan N, Li Y, Mutalik P, Yan L, et al. Effectiveness of Nirmatrelvir-Ri-

- tonavir Against the Development of Post-COVID-19 Conditions Among U.S. Veterans: A Target Trial Emulation. *Ann Intern Med.* 2023 Nov; 176(11): 1486-1497. doi: 10.7326/M23-1394. PMID: 37903369; PMCID: PMC10620954.
12. Wan EYF, Yan VKC, Wong ZCT, Chui CSL, Lai FTT, Li X, et al. Effectiveness of molnupiravir vs nirmatrelvir-ritonavir in non-hospitalised and hospitalised patients with COVID-19: a target trial emulation study. *EClinicalMedicine.* 2023 Sep 20; 64: 102225. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102225. PMID: 37753272; PMCID: PMC10518465.
  13. Wan EYF, Yan VKC, Mok AHY, Wang B, Xu W, Cheng FWT, et al. Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir in Hospitalized Patients With COVID-19: A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med.* 2023 Apr; 176(4): 505-514. doi: 10.7326/M22-3057. PMID: 36913693; PMCID: PMC10052319.
  14. Wong CKH, Lau JJ, Au ICH, Lau KTK, Hung IFN, Peiris M, et al. Optimal timing of nirmatrelvir/ritonavir treatment after COVID-19 symptom onset or diagnosis: target trial emulation. *Nat Commun.* 2023 Dec 16; 14(1): 8377. doi: 10.1038/s41467-023-43706-0. PMID: 38104114; PMCID: PMC10725470.
  15. Bhatia A, Preiss AJ, Xiao X, Brannock MD, Alexander GC, Chew RF, et al. Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) on Hospitalization among Adults with COVID-19: an EHR-based Target Trial Emulation from N3C. *medRxiv [Preprint].* 2023 May 4: 2023.05.03.23289084. doi: 10.1101/2023.05.03.23289084. PMID: 37205340; PMCID: PMC10187454.
  16. Bajema KL, Berry K, Streja E, Rajeevan N, Li Y, Yan L, et al. Effectiveness of COVID-19 treatment with nirmatrelvir-ritonavir or molnupiravir among U.S. Veterans: target trial emulation studies with one-month and six-month outcomes. *medRxiv [Preprint].* 2022 Dec 16: 2022.12.05.22283134. doi: 10.1101/2022.12.05.22283134. Update in: *Ann Intern Med.* 2023 Jun 6;: PMID: 36561190; PMCID: PMC9774229.

#### ニルマトレルビル/リトナビルの前向きコホート研究

17. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)2,022例の外来治療の経験(原著論文)荒木 啓介(白山あらき 胃腸科肛門科内科)日本医師会雑誌(0021-4493)152巻5号 Page572-575(2023.08)
18. Liu W, Song Q, Li F, Cao Y, Han Y, Wu J, et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir and Dexamethasone Among Hospitalized Patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Infect Drug Resist.* 2023 Aug 11; 16: 5223-5231. doi: 10.2147/IDR.S419373. PMID: 37589014; PMCID: PMC10426452.



- 
19. Mazzotta V, Cozzi Lepri A, Colavita F, Rosati S, Lalle E, Cimaglia C, et al. Viral load decrease in SARS-CoV-2 BA.1 and BA.2 Omicron sublineages infection after treatment with monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *J Med Virol.* 2023 Jan; 95(1): e28186. doi: 10.1002/jmv.28186. PMID: 36184918; PMCID: PMC9539310.
  20. Chew LS, Lim XJ, Chang CT, Kamaludin RS, Leow HL, Ong SY, et al. Effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) in preventing hospitalisation and death among COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Med J Malaysia.* 2023 Sep; 78(5): 602-608. PMID: 37775486.
  21. Park JJ, Kim H, Kim YK, Lee SS, Jung E, Lee JS, et al. Effectiveness and Adverse Events of Nirmatrelvir/Ritonavir Versus Molnupiravir for COVID-19 in Outpatient Setting: Multicenter Prospective Observational Study. *J Korean Med Sci.* 2023 Oct 30; 38(42): e347. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e347. PMID: 37904658; PMCID: PMC10615643.
  22. Pandit JA, Radin JM, Chiang DC, Spencer EG, Pawelek JB, Diwan M, et al. The Coronavirus Disease 2019 Rebound Study: A Prospective Cohort Study to Evaluate Viral and Symptom Rebound Differences in Participants Treated With Nirmatrelvir Plus Ritonavir Versus Untreated Controls. *Clin Infect Dis.* 2023 Jul 5; 77(1): 25-31. doi: 10.1093/cid/ciad102. PMID: 36810665; PMCID: PMC10320179.
  23. Han J, Bae S, Jung J, Kim MJ, Chong YP, Lee SO, et al. Clinical characteristics of COVID-19 rebound after nirmatrelvir-ritonavir or molnupiravir therapy: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2023 Sep 29; 102(39): e35094. doi: 10.1097/MD.00000000000035094. PMID: 37773854; PMCID: PMC10545339.
  24. Li H, Gao M, You H, Zhang P, Pan Y, Li N, et al. Association of Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment on Upper Respiratory Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (SARS-Cov-2 RT-PCR) Negative Conversion Rates Among High-Risk Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8; 76(3): e148-e154. doi: 10.1093/cid/ciac600. PMID: 35870128; PMCID: PMC9384507.
  25. Tiseo G, Barbieri C, Galfo V, Occhineri S, Matucci T, Almerigogna F, et al. Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir, and Remdesivir in a Real-World Cohort of Outpatients with COVID-19 at High Risk of Progression: The PISA Outpatient Clinic Experience. *Infect Dis Ther.* 2023 Jan; 12(1): 257-271. doi: 10.1007/s40121-022-00729-2. PMID: 36441485; PMCID: PMC9707131.
  26. Lee E, Park S, Choi JP, Kim MK, Yang E, Ham SY, et al. Short-Term Effectiveness of Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Against the SARS-CoV-2 Omicron Variant and Culture-Positive Viral Shedding.

- 
- J Korean Med Sci. 2023 Feb 27; 38(8): e59. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e59. PMID: 36852855; PMCID: PMC9970787.
27. Kim H, Yang JS, Ko JH, Lee M, Lee JY, Park S, et al. Can nirmatrelvir/ritonavir treatment shorten the duration of COVID-19 isolation? *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 12; 9: 988559. doi: 10.3389/fmed.2022.988559. PMID: 36314031; PMCID: PMC9596971.
28. Dai EY, Lee KA, Nathanson AB, Leonelli AT, Petros BA, Brock-Fisher T, et al. Viral Kinetics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Omicron Infection in mRNA-Vaccinated Individuals Treated and Not Treated with Nirmatrelvir-Ritonavir. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Aug 4: 2022.08.04.22278378. doi: 10.1101/2022.08.04.22278378. PMID: 35982651; PMCID: PMC9387148.

#### ニルマトレルビル/リトナビルの後向きコホート研究

29. Zhou Z, Zheng H, Xiao G, Xie X, Rang J, Peng D. Effectiveness and safety of azvudine in older adults with mild and moderate COVID-19: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2024 Jan 4; 24(1): 47. doi: 10.1186/s12879-023-08944-z. PMID: 38177982; PMCID: PMC10765789.
30. Cheung YYH, Lau EHY, Yin G, Lin Y, Cowling BJ, Lam KF. Effectiveness of Vaccines and Antiviral Drugs in Preventing Severe and Fatal COVID-19, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2024 Jan; 30(1): 70-78. doi: 10.3201/eid3001.230414. PMID: 38040664; PMCID: PMC10756371.
31. Han X, Gao D, Li C, Yuan X, Cui J, Zhao W, et al. Real-world effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir versus azvudine in hospitalized patients with COVID-19 during the omicron wave in Beijing: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2024 Jan 8; 24(1): 57. doi: 10.1186/s12879-023-08965-8. PMID: 38191304; PMCID: PMC10773102.
32. Su P, Yang CX, Wang XG. Azvudine versus paxlovid for oral treatment of COVID-19 in Chinese patients. *BMC Infect Dis*. 2024 Jan 3; 24(1): 44. doi: 10.1186/s12879-023-08828-2. PMID: 38172735; PMCID: PMC10765622.
33. Durstenfeld MS, Peluso MJ, Lin F, Peyser ND, Isasi C, Carton TW, et al. Association of nirmatrelvir for acute SARS-CoV-2 infection with subsequent Long COVID symptoms in an observational cohort study. *J Med Virol*. 2024 Jan; 96(1): e29333. doi: 10.1002/jmv.29333. PMID: 38175151; PMCID: PMC10786003.
34. Chen MP, Jiang DX, Rang JX, Zhuo HB, Zhou ZG. Comparison of azvudine, molnupiravir, and nirmatrelvir/ritonavir in adult patients with mild-to-moderate COVID-19: a retrospective cohort

- 
- study. *Sci Rep.* 2024 Feb 9; 14(1): 3318. doi: 10.1038/s41598-024-53862-y. PMID: 38337014; PMCID: PMC10858188.
35. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Talisa VB, Omer SB, Mayr FB. Nirmatrelvir/Ritonavir Use and Hospitalizations or Death in a Previously Uninfected Nonhospitalized High-Risk Population With COVID-19: A Matched Cohort Study. *J Infect Dis.* 2024 Jan 12; 229(1): 147-154. doi: 10.1093/infdis/jiad393. PMID: 37711076; PMCID: PMC10786260.
  36. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の第8波における発熱外来受診患者の病態検討(経口抗ウイルス薬投与による予後と後遺症の評価)小西 正則  
(下京東部医師会 医療法人仏光会 小西仏光寺診療所)京都医学会雑誌 70巻2号. Page33-39 (2023.10)
  37. Zhuang W, Xu J, Wu Y, Yang J, Lin X, Liao Y, et al. Post-marketing safety concerns with nirmatrelvir: A disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Br J Clin Pharmacol.* 2023 Sep; 89(9): 2830-2842. doi: 10.1111/bcp.15783. PMID: 37170890.
  38. Wang Y, Zhao D, Liu X, Chen X, Xiao W, Feng L. Early administration of Paxlovid reduces the viral elimination time in patients infected with SARS-CoV-2 Omicron variants. *J Med Virol.* 2023 Jan; 95(1): e28443. doi: 10.1002/jmv.28443. PMID: 36579782; PMCID: PMC9880690.
  39. Wang Y, Zhao D, Chen X, Liu X, Xiao W, Feng L. The effect of nirmatrelvir-ritonavir on viral clearance and length of hospital stay in patients infected with SARS-CoV-2 omicron variants. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023 Feb; 17(2): e13095. doi: 10.1111/irv.13095. PMID: 36843224; PMCID: PMC9946694.
  40. Mutoh Y, Umemura T, Nishikawa T, Kondo K, Nishina Y, Soejima K, et al. Real-World Experience of the Comparative Effectiveness and Safety of Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir in High-Risk Patients with COVID-19 in a Community Setting. *Viruses.* 2023 Mar 22; 15(3): 811. doi: 10.3390/v15030811. PMID: 36992519; PMCID: PMC10054616.
  41. Zhao X, Cheng Y, Zhang M, Qianda B, Zhouma B, Yangzhen B, et al. Efficacy of Nirmatrelvir-Ritonavir versus Azvudine for COVID-19 Treatment in Tibet: A Retrospective Study. *Infect Drug Resist.* 2023 Sep 11; 16: 6053-6060. doi: 10.2147/IDR.S423725. PMID: 37719651; PMCID: PMC10503563.
  42. Petrakis V, Rafailidis P, Trypsianis G, Papazoglou D, Panagopoulos P. The Antiviral Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir during COVID-19 Pandemic Real-World Data. *Viruses.* 2023 Apr 16; 15(4): 976. doi: 10.3390/v15040976. PMID: 37112956; PMCID: PMC10144059.

- 
43. Leung V, Gill S, Llanes A, Khawaja A, Stagg A, McCready J, et al. A retrospective cohort study of prescribing outcomes in outpatients treated with nirmatrelvir-Ritonavir for COVID-19 in an interdisciplinary community clinic. *PLoS One*. 2023 Oct 19; 18(10): e0293302. doi: 10.1371/journal.pone.0293302. PMID: 37856531; PMCID: PMC10586632.
  44. Kauer V, Totschnig D, Waldenberger F, Augustin M, Karolyi M, Nægeli M, et al. Efficacy of Sotrovimab (SOT), Molnupiravir (MOL), and Nirmatrelvir/Ritponavir (N/R) and Tolerability of Molnupiravir in Outpatients at High Risk for Severe COVID-19. *Viruses*. 2023 May 17; 15(5): 1181. doi: 10.3390/v15051181. PMID: 37243267; PMCID: PMC10224114.
  45. Liu TH, Wu JY, Huang PY, Tsai YW, Lai CC. The effect of nirmatrelvir-ritonavir on the long-term risk of neuropsychiatric sequelae following COVID-19. *J Med Virol*. 2023 Jul; 95(7): e28951. doi: 10.1002/jmv.28951. PMID: 37436873.
  46. Yip TC, Lui GC, Lai MS, Wong VW, Tse YK, Ma BH, et al. Impact of the Use of Oral Antiviral Agents on the Risk of Hospitalization in Community Coronavirus Disease 2019 Patients (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8; 76(3): e26-e33. doi: 10.1093/cid/ciac687. PMID: 36031408; PMCID: PMC9452147.
  47. Qi T, Jin Y, Wang H, Liao Y, Liu T, Mao E, et al. Nirmatrelvir-ritonavir therapy and COVID-19 vaccination improve clinical outcomes of SARS-CoV-2 Omicron variant infection. *J Med Virol*. 2023 Feb; 95(2): e28497. doi: 10.1002/jmv.28497. PMID: 36651302; PMCID: PMC10107277.
  48. Manciuilli T, Spinicci M, Rossetti B, Antonello RM, Lagi F, Barbiero A, et al. Safety and Efficacy of Outpatient Treatments for COVID-19: Real-Life Data from a Regionwide Cohort of High-Risk Patients in Tuscany, Italy (the FEDERATE Cohort). *Viruses*. 2023 Feb 5; 15(2): 438. doi: 10.3390/v15020438. PMID: 36851654; PMCID: PMC9967010.
  49. Smith-Jeffcoat SE, Biddle JE, Talbot HK, Morrisey KG, Stockwell MS, Maldonado Y, et al. Symptoms, viral loads, and rebound among COVID-19 outpatients treated with nirmatrelvir/ritonavir compared to propensity score matched untreated individuals. *Clin Infect Dis*. 2023 Nov 14: ciad696. doi: 10.1093/cid/ciad696. PMID: 37963102.
  50. Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, Langford BJ, Daneman N, Leung V, et al. Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. *CMAJ*. 2023 Feb 13; 195(6): E220-E226. doi: 10.1503/cmaj.221608. PMID: 36781188; PMCID: PMC9928441.
  51. Liu S, Shen X, Zhang F, Shi X, Li B, Xu J, et al. Early or late administration of Nirmatrelvir/ritonavir in mild COVID-19 patients with clinical comorbidities: A propensity score-matched terri-

- 
- tory-wide study. *Travel Med Infect Dis.* 2023 Nov-Dec; 56: 102656. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102656. PMID: 37898259.
52. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 18; 76(4): 563-572. doi: 10.1093/cid/ciac673. PMID: 35986628; PMCID: PMC9452095.
  53. Congdon S, Narrowe Z, Yone N, Gunn J, Deng Y, Nori P, et al. Nirmatrelvir/ritonavir and risk of long COVID symptoms: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2023 Nov 11; 13(1): 19688. doi: 10.1038/s41598-023-46912-4. PMID: 37951998; PMCID: PMC10640584.
  54. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8; 76(3): e342-e349. doi: 10.1093/cid/ciac443. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2023 Mar 21; 76(6): 1158-1159. PMID: 35653428; PMCID: PMC9214014.
  55. Zhao Q, Zheng B, Han B, Feng P, Xia Z, Jiang H, et al. Is Azvudine Comparable to Nirmatrelvir-Ritonavir in Real-World Efficacy and Safety for Hospitalized Patients with COVID-19? A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2023 Aug; 12(8): 2087-2102. doi: 10.1007/s40121-023-00845-7. PMID: 37486556; PMCID: PMC10505125.
  56. Chen PY, Wang JT, Chang SY, Hung CC, Fang CT, Cheng A, et al. Factors associated with viral rebound among COVID-19 patients receiving oral antivirals. *J Formos Med Assoc.* 2023 Aug; 122(8): 766-775. doi: 10.1016/j.jfma.2023.02.008. PMID: 36934018; PMCID: PMC9992060.
  57. Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Mayer DA, et al. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun; 23(6): 696-705. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00011-7. PMID: 36780912; PMCID: PMC10014040.
  58. Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, et al. Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *Am J Transplant.* 2023 Jan; 23(1): 150-155. doi: 10.1016/j.ajt.2022.12.004. PMID: 36695616; PMCID: PMC9833372.
  59. Al-Obaidi MM, Gungor AB, Murugapandian S, Thajudeen B, Mansour I, Wong RC, et al. The Impact of Nirmatrelvir-Ritonavir in Reducing Hospitalizations Among High-Risk Patients With SARS-CoV-2 During the Omicron Predominant Era. *Am J Med.* 2023 Jun; 136(6): 577-584. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.02.022. PMID: 36898600; PMCID: PMC9993659.
  60. Kim MK, Lee KS, Ham SY, Choi YY, Lee E, Lee S, et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrel-

- 
- vir-Ritonavir and Its Acceptability in High-Risk COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2023 Sep 4; 38(35): e272. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e272. PMID: 37667578; PMCID: PMC10477076.
61. Chuang MH, Wu JY, Liu TH, Hsu WH, Tsai YW, Huang PY, et al. Efficacy of nirmatrelvir and ritonavir for post-acute COVID-19 sequelae beyond 3 months of SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2023 Apr; 95(4): e28750. doi: 10.1002/jmv.28750. PMID: 37185834.
  62. Rinaldi M, Campoli C, Gallo M, Marzolla D, Zuppiroli A, Riccardi R, et al. Comparison between available early antiviral treatments in outpatients with SARS-CoV-2 infection: a real-life study. *BMC Infect Dis.* 2023 Oct 2; 23(1): 646. doi: 10.1186/s12879-023-08538-9. PMID: 37784051; PMCID: PMC10546723.
  63. Mazzitelli M, Mengato D, Sasset L, Ferrari A, Gardin S, Scaglione V, et al. Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir: Tolerability, Safety, and Adherence in a Retrospective Cohort Study. *Virus-es.* 2023 Jan 28; 15(2): 384. doi: 10.3390/v15020384. PMID: 36851598; PMCID: PMC9962206.
  64. Wee LE, Tay AT, Chiew C, Young BE, Wong B, Lim R, et al. Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir against COVID-19 hospitalizations and severe COVID-19 in community-dwelling elderly Singaporeans during Omicron BA.2, BA.4/5, and XBB transmission. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Oct; 29(10): 1328-1333. doi: 10.1016/j.cmi.2023.06.016. PMID: 37331509; PMCID: PMC10275656.
  65. Cegolon L, Pol R, Simonetti O, Larese Filon F, Luzzati R. Molnupiravir, Nirmatrelvir/Ritonavir, or Sotrovimab for High-Risk COVID-19 Patients Infected by the Omicron Variant: Hospitalization, Mortality, and Time until Negative Swab Test in Real Life. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 May 9; 16(5): 721. doi: 10.3390/ph16050721. PMID: 37242504; PMCID: PMC10221734.
  66. Cowman K, Miller A, Guo Y, Chang MH, McSweeney T, Bao H, et al. Non-randomized evaluation of hospitalization after a prescription for nirmatrelvir/ritonavir versus molnupiravir in high-risk COVID-19 outpatients. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Jul 5; 78(7): 1683-1688. doi: 10.1093/jac/dkad154. PMID: 37229547.
  67. Bihan K, Lipszyc L, Lemaitre F, Dautriche A, Fédrizzi S, Atzenhoffer M, et al. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®): French pharmacovigilance survey 2022. *Therapie.* 2023 Sep-Oct; 78(5): 531-547. doi: 10.1016/j.therap.2023.03.001. PMID: 37012153; PMCID: PMC9990891.
  68. Faust JS, Kumar A, Shah J, Khadke S, Dani SS, Ganatra S, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir for Coronavirus Disease 2019 in Vaccinated, Nonhospitalized Adults Aged 18-50 Years. *Clin Infect Dis.* 2023 Nov 11; 77(9): 1257-1264. doi: 10.1093/cid/ciad400. PMID: 37387690.
  69. Kim JM, Yoo MG, Bae SJ, Kim J, Lee H. Effectiveness of Paxlovid, an Oral Antiviral Drug,

- 
- Against the Omicron BA.5 Variant in Korea: Severe Progression and Death Between July and November 2022. *J Korean Med Sci.* 2023 Jul 10; 38(27): e211. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e211. PMID: 37431541; PMCID: PMC10332951.
70. Kaboré JL, Laffont B, Diop M, Tardif MR, Turgeon AF, Dumaresq J, et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir on Coronavirus Disease 2019-Associated Hospitalization Prevention: A Population-based Cohort Study in the Province of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2023 Sep 18; 77(6): 805-815. doi: 10.1093/cid/ciad287. PMID: 37149726.
71. Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, Hong V, Puzniak L, Ackerson BK, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against hospital admission or death: a cohort study in a large US health-care system. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Jan 10: 2022.10.02.22280623. doi: 10.1101/2022.10.02.22280623. Update in: *Lancet Infect Dis.* 2023 Mar 15;: PMID: 36238720; PMCID: PMC9558444.
72. Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, Hong V, Puzniak L, Ackerson BK, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jul; 23(7): 806-815. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00118-4. PMID: 36933565; PMCID: PMC10081864.
73. Zheng J, Hong W, Zhou C, Hong D, Yan H, Shen Y. A retrospective analysis of factors associated with the length of hospital stay in COVID-19 patients treated with Nirmatrelvir / Ritonavir. *Front Pharmacol.* 2023 Jun 5; 14: 1146938. doi: 10.3389/fphar.2023.1146938. PMID: 37342588; PMCID: PMC10277610.
74. Edelstein GE, Boucau J, Uddin R, Marino C, Liew MY, Barry M, et al. SARS-CoV-2 Virologic Rebound With Nirmatrelvir-Ritonavir Therapy: An Observational Study. *Ann Intern Med.* 2023 Dec; 176(12): 1577-1585. doi: 10.7326/M23-1756. PMID: 37956428; PMCID: PMC10644265.
75. Deng G, Li D, Sun Y, Jin L, Zhou Q, Xiao C, et al. Real-world effectiveness of Azvudine versus nirmatrelvir-ritonavir in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2023 Apr; 95(4): e28756. doi: 10.1002/jmv.28756. PMID: 37185838.
76. Fung KW, Baye F, Baik SH, McDonald CJ. Nirmatrelvir and Molnupiravir and Post-COVID-19 Condition in Older Patients. *JAMA Intern Med.* 2023 Dec 1; 183(12): 1404-1406. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.5099. PMID: 37870856; PMCID: PMC10594174.
77. Low EV, Pathmanathan MD, Chidambaram SK, Kim WR, Lee WJ, Teh ZW, et al. Real-world nirmatrelvir-ritonavir outpatient treatment in reducing hospitalization for high-risk patients with COVID-19 during Omicron BA.4, BA.5 and XBB subvariants dominance in Malaysia: A retro-

- 
- spective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2023 Oct; 135: 77-83. doi: 10.1016/j.ijid.2023.08.003. PMID: 37567557.
78. Lin DY, Abi Fadel F, Huang S, Milinovich AT, Sacha GL, Bartley P, et al. Nirmatrelvir or Molnupiravir Use and Severe Outcomes From Omicron Infections. *JAMA Netw Open.* 2023 Sep 5; 6(9): e2335077. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35077. PMID: 37733342; PMCID: PMC10514733.
79. Cvancara DJ, Baertsch HC, Lehmann AE, Humphreys IM, Farrell NF, Marshall TB, et al. Post-marketing Reporting of Paxlovid-Related Dysgeusia: A Real-World Pharmacovigilance Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Jul; 169(1): 55-61. doi: 10.1002/ohn.278. PMID: 36821807.
80. Paraskevis D, Gkova M, Mellou K, Gerolymatos G, Psalida N, Gkolfinopoulou K, et al. Real-world Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir as Treatments for COVID-19 in Patients at High Risk. *J Infect Dis.* 2023 Dec 20; 228(12): 1667-1674. doi: 10.1093/infdis/jjad324. PMID: 37565522; PMCID: PMC10733724.
81. Hu CY, Cui WS, Lei Y, Tang YW, Zhang YY, Su QM, et al. Comparison of Azvudine and Nirmatrelvir/Ritonavir and Combined Use in Patients with COVID-19. *Infect Drug Resist.* 2023 Dec 22; 16: 7797-7808. doi: 10.2147/IDR.S433186. PMID: 38148771; PMCID: PMC10750493.
82. Dormuth CR, Kim JD, Fisher A, Piszczek J, Kuo IF. Nirmatrelvir-Ritonavir and COVID-19 Mortality and Hospitalization Among Patients With Vulnerability to COVID-19 Complications. *JAMA Netw Open.* 2023 Oct 2; 6(10): e2336678. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.36678. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2024 Feb 5; 7(2): e241976. PMID: 37782496; PMCID: PMC10546233.
83. Wong CKH, Lau KTK, Au ICH, Lau EHY, Poon LLM, Hung IFN, et al. Viral burden rebound in hospitalised patients with COVID-19 receiving oral antivirals in Hong Kong: a population-wide retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun; 23(6): 683-695. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00873-8. PMID: 36796397; PMCID: PMC9949892.
84. Gentry CA, Nguyen P, Thind SK, Kurdgelashvili G, Williams RJ. Characteristics and outcomes of US Veterans at least 65 years of age at high risk of severe SARS-CoV-2 infection with or without receipt of oral antiviral agents. *J Infect.* 2023 Mar; 86(3): 248-255. doi: 10.1016/j.jinf.2023.01.018. PMID: 36702309; PMCID: PMC9870610.
85. Weng C, Xie R, Han G, Yuan Y, Li S, Wang C, et al. Safety and Efficacy of Paxlovid Against Omicron Variants of Coronavirus Disease 2019 in Elderly Patients. *Infect Dis Ther.* 2023 Feb; 12(2): 649-662. doi: 10.1007/s40121-023-00760-x. PMID: 36696068; PMCID: PMC9875765.
86. Van Heer C, Majumdar SS, Parta I, Martinie M, Dawson R, West D, et al. Effectiveness of com-



- 
- munity-based oral antiviral treatments against severe COVID-19 outcomes in people 70 years and over in Victoria, Australia, 2022: an observational study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023 Oct 3; 41: 100917. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100917. PMID: 37927380; PMCID: PMC10622834.
87. Torti C, Olimpieri PP, Bonfanti P, Tascini C, Celant S, Tacconi D, et al. Real-life comparison of mortality in patients with SARS-CoV-2 infection at risk for clinical progression treated with molnupiravir or nirmatrelvir plus ritonavir during the Omicron era in Italy: a nationwide, cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Jul 14; 31: 100684. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100684. PMID: 37547273; PMCID: PMC10398591.
  88. Del Borgo C, Garattini S, Bortignon C, Carraro A, Di Trento D, Gasperin A, et al. Effectiveness, Tolerability and Prescribing Choice of Antiviral Molecules Molnupiravir, Remdesivir and Nirmatrelvir/r: A Real-World Comparison in the First Ten Months of Use. *Viruses.* 2023 Apr 21; 15(4): 1025. doi: 10.3390/v15041025. PMID: 37113006; PMCID: PMC10145588.
  89. Ma BH, Yip TC, Lui GC, Lai MS, Hui E, Wong VW, et al. Clinical Outcomes Following Treatment for COVID-19 With Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir Among Patients Living in Nursing Homes. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 3; 6(4): e2310887. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.10887. PMID: 37103932; PMCID: PMC10140804.
  90. Zheng B, Tazare J, Nab L, Green AC, Curtis HJ, Mahalingasivam V, et al. Comparative effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir versus sotrovimab and molnupiravir for preventing severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised high-risk patients during Omicron waves: observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Oct 8; 34: 100741. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100741. PMID: 37927438; PMCID: PMC10624988.
  91. Kane AM, Keenan EM, Lee K, Hartkopf KJ, Ludwig TA, Trapskin PJ, et al. Nirmatrelvir-ritonavir treatment of COVID-19 in a high-risk patient population: A retrospective observational study. *J Am Coll Clin Pharm.* 2023 Jan; 6(1): 29-33. doi: 10.1002/jac5.1729. PMID: 36718381; PMCID: PMC9878013.
  92. Wai AK, Lee TT, Chan SC, Chan CY, Yip ET, Luk LY, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with reduced mortality and sepsis in hospitalized omicron patients: a territory-wide study. *Sci Rep.* 2023 May 15; 13(1): 7832. doi: 10.1038/s41598-023-35068-w. PMID: 37188726; PMCID: PMC10183691.
  93. Wai AK, Chan CY, Cheung AW, Wang K, Chan SC, Lee TT, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg*

- 
- Health West Pac. 2023 Jan; 30: 100602. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100602. PMID: 36212676; PMCID: PMC9532222.
94. Wei AH, Zeng L, Wang L, Gui L, Zhang WT, Gong XP, et al. Head-to-head comparison of azvudine and nirmatrelvir/ritonavir for the hospitalized patients with COVID-19: a real-world retrospective cohort study with propensity score matching. *Front Pharmacol.* 2023 Oct 13; 14: 1274294. doi: 10.3389/fphar.2023.1274294. PMID: 37900159; PMCID: PMC10603265.
95. Evans A, Qi C, Adebayo JO, Underwood J, Coulson J, Bailey R, et al. Real-world effectiveness of molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir, and sotrovimab on preventing hospital admission among higher-risk patients with COVID-19 in Wales: A retrospective cohort study. *J Infect.* 2023 Apr; 86(4): 352-360. doi: 10.1016/j.jinf.2023.02.012. PMID: 36773891; PMCID: PMC9911979.
96. De Vito A, Moi G, Saderi L, Puci MV, Colpani A, Firino L, et al. Vaccination and Antiviral Treatment Reduce the Time to Negative SARS-CoV-2 Swab: A Real-Life Study. *Viruses.* 2023 Oct 30; 15(11): 2180. doi: 10.3390/v15112180. PMID: 38005858; PMCID: PMC10675806.
97. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes I, Patel R, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Jun 17: 2022.06.14.22276393. doi: 10.1101/2022.06.14.22276393. Update in: *Ann Intern Med.* 2022 Dec 13;: PMID: 35734084; PMCID: PMC9216724.
98. Razonable RR, O'Horo JC, Hanson SN, Arndt RF, Speicher LL, Seville TA, et al. Comparable Outcomes for Bebtelovimab and Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir Treatment in High-Risk Patients With Coronavirus Disease-2019 During Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 BA.2 Omicron Epoch. *J Infect Dis.* 2022 Nov 11; 226(10): 1683-1687. doi: 10.1093/infdis/jiac346. PMID: 36124696; PMCID: PMC9494486.
99. Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, et al. Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Dec 2; 71(48): 1531-1537. doi: 10.15585/mmwr.mm7148e2. PMID: 36454693; PMCID: PMC9721144.
100. Li M, Zhang QS, Liu XL, Wang HL, Liu W. Adverse Events Associated with Nirmatrelvir/Ritonavir: A Pharmacovigilance Analysis Based on FAERS. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Nov 24; 15(12): 1455. doi: 10.3390/ph15121455. PMID: 36558906; PMCID: PMC9786063.
101. Wang L, Volkow ND, Davis PB, Berger NA, Kaelber DC, Xu R. COVID-19 rebound after Paxlovid treatment during Omicron BA.5 vs BA.2.12.1 subvariant predominance period. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Aug 6: 2022.08.04.22278450. doi: 10.1101/2022.08.04.22278450. PMID: 35982673;

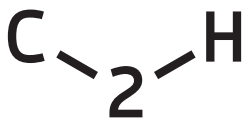
---

PMCID: PMC9387159.

102. Park JJ, Lee J, Seo YB, Na SH. Nirmatrelvir/Ritonavir Prescription Rate and Outcomes in Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. *Infect Chemother.* 2022 Dec; 54(4): 757-764. doi: 10.3947/ic.2022.0123. PMID: 36450290; PMCID: PMC9840968.
103. Gentile I, Scotto R, Schiano Moriello N, Pinchera B, Villari R, Trucillo E, et al. Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir in the Treatment of Mild/Moderate COVID-19: Results of a Real-Life Study. *Vaccines (Basel).* 2022 Oct 17; 10(10): 1731. doi: 10.3390/vaccines10101731. PMID: 36298596; PMCID: PMC9607194.
104. Park H, Park YJ, Lee HY, Yu M, Song YJ, Lee SE, et al. The effectiveness of Paxlovid treatment in long-term care facilities in South Korea during the outbreak of the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Osong Public Health Res Perspect.* 2022 Dec; 13(6): 443-447. doi: 10.24171/j.phrp.2022.0262. PMID: 36617550; PMCID: PMC10211435.
105. Wong GL, Yip TC, Lai MS, Wong VW, Hui DS, Lui GC. Incidence of Viral Rebound After Treatment With Nirmatrelvir-Ritonavir and Molnupiravir. *JAMA Netw Open.* 2022 Dec 1; 5(12): e2245086. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.45086. PMID: 36472873; PMCID: PMC9856258.
106. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet.* 2022 Oct 8; 400(10359): 1213-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01586-0. PMID: 36216007; PMCID: PMC9539539.
107. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Dec; 22(12): 1681-1693. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00507-2. PMID: 36029795; PMCID: PMC9401976.
108. De Vito A, Colpani A, Saderi L, Puci M, Zauli B, Fiore V, et al. Impact of Early SARS-CoV-2 Antiviral Therapy on Disease Progression. *Viruses.* 2022 Dec 27; 15(1): 71. doi: 10.3390/v15010071. PMID: 36680111; PMCID: PMC9865563.

#### ニルマトレルビル/リトナビルの症例対照研究

109. Alsaeed A, Alkhalaf A, Alomran A, Alsfyani W, Alhaddad F, Alhaddad MJ. Paxlovid for Treating



---

COVID-19 Patients: A Case-Control Study From Two Hospitals in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Cureus*. 2023 May 19; 15(5): e39234. doi: 10.7759/cureus.39234. PMID: 37337482; PMCID: PMC10277155.

本著作物は著者や出版社がその著作権等を主張せずパブリックドメイン  
(CC0, <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ja>)に提供します。



本稿は当該評価対象技術の費用対効果評価において、製造販売業者が提出した分析データ等の科学的妥当性を公的分析班がレビューした結果、および製造販売業者が提出した分析データ等が科学的に妥当でないと判断された場合に公的分析班が再分析した結果を取りまとめたものです。

本稿には、国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのウェブサイトに掲載されている日本の費用対効果評価制度における報告書を転載したものであり、製造販売業者が別途調査・分析した内容が含まれています。

